

Diplomarbeit

**Intraoperative Hypotension in der Kardiochirurgie und
die postoperative Entwicklung von Delir**

eingereicht von

Paul Knauseder

zur Erlangung des akademischen Grades

Doktor der gesamten Heilkunde

(Dr. med. univ.)

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt am

Universitätsklinikum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Michael Schörghuber

Univ. OA Priv.-Doz. Dr.med.univ.et scient.med. MBA MSc

Helmar Bornemann-Cimenti

Dr. med. univ. Simon Orlob

Graz, 23.05.2024

Eidesstattliche Erklärung

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

Graz, 23.05.2024

Paul Knauseder eh.

Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Schreiben dieser Diplomarbeit unterstützt haben.

Besonders bei meinen Eltern, welche mir während meiner gesamten Studienzeit zur Seite gestanden haben und mir auch im Rahmen der Diplomarbeit mit Korrekturlesen und fachlicher Kompetenz unter die Arme gegriffen haben.

Gleichermaßen möchte ich mich bei meinen Betreuern bedanken, insbesondere für die einfache Kommunikation, die gute Zusammenarbeit und die Hilfestellungen während der Entstehung dieser Arbeit.

Weiters bei meinem Freund und Kollegen Alexander Kaiser, welcher zeitgleich mit mir seine Diplomarbeit auf der herzchirurgischen Intensivstation C geschrieben hat und mit welchem ein reger Austausch und Zusammenarbeit im Rahmen des Programmierens erfolgte.

Und abschließend auch bei allen meinen Freunden, welche gemeinsam mit mir diesen Studiengang eingeschlagen haben, für das Aufrechterhalten der Motivation und die unterstützende Gemeinschaft, die sie geboten haben.

Zusammenfassung

Hintergrund

Delirium, eine akute und wechselhafte Störung von Bewusstsein und Kognition, ist ein häufiges Zustandsbild auf Intensivstationen mit erheblichen unmittelbaren und langfristigen Konsequenzen für betroffene Patient*innen.

Material und Methoden

Diese retrospektive Einzelzentrumstudie umfasste 161 Patienten auf einer herzchirurgischen Intensivstation, die sich einer herzchirurgischen Operation an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) unterzogen. Sie untersuchte die Beziehung zwischen intraoperativen Blutdruckparametern und dem Auftreten sowie der Dauer von postoperativem Delir (POD). Die Daten wurden im Jahr 2019 gesammelt einschließlich demografischer Parameter, präoperativer Faktoren und postoperativer Ergebnisse. Die statistische Analyse und Visualisierung der intraoperativen Parameter wurden mithilfe eines auf Python basierenden Programms, welches im Rahmen dieser Arbeit entwickelt wurde, durchgeführt.

Ergebnisse

Von den präoperativen Parameter stellten sich ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP, $p = 0,001$) und ein erniedrigtes Hämoglobin ($p = 0,037$) als signifikante Risikofaktoren für das Auftreten von POD heraus.

Im Gegensatz dazu wiesen die intraoperative Parameter des mittleren arteriellen Drucks (MAP, *mean arterial pressure*) *area under the curve* (AUC) unter 65 mmHg ($p = 0,859$) und 70 mmHg ($p = 0,901$) sowie der *time weighted average* (TWA) unter 65 mmHg ($p = 0,618$) und 70 mmHg ($p = 0,576$), als auch die Dauer der HLM ($p = 0,687$), keine statistisch signifikanten Zusammenhänge mit der Inzidenz oder Dauer des Delirs auf.

Hingegen zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen längeren Krankenhausaufenthalten und sowohl der Inzidenz als auch der Dauer des Delirs ($p < 0,001$).

Schlussfolgerung

Obwohl diese Studie keine signifikanten Zusammenhänge zwischen intraoperativem Blutdruck und POD gefunden hat, könnten zukünftige Studien mit individuellen Blutdruckzielen möglicherweise mehr Einblick bieten.

Darüber hinaus bietet die gefundene Korrelation zwischen erniedrigtem präoperativen Hämoglobin und der erhöhten Inzidenz und Dauer des Delirs möglicherweise eine präventive Strategie, um das Auftreten von POD zu reduzieren. Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte und verwendete Programm zur automatisierten Auswertung intraoperativer Parameter kann auch für zukünftige größere Studien eingesetzt werden.

Abstract

Background

Delirium, an acute and fluctuating disturbance in consciousness and cognition, is a common condition in *intensive care units* (ICU) with significant consequences for patient outcomes. In the context of POD, particularly in cardiac surgery patients, its relevance extends beyond immediate postoperative effects to increased 12-month mortality as well as neurological and physical long-term impairments, emphasizing the need for preventive strategies pre-, peri- and postoperative.

Material and Methods

This single-centered retrospective study included 161 ICU patients who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, exploring the relationship between intraoperative blood pressure parameters and the occurrence and duration of POD. Data were collected from the year 2019, including demographic parameters, preoperative factors, and postoperative outcomes. Statistical analysis and visualizations were conducted using a Python-based program.

Results

From the preoperative parameters, an elevated CRP ($p = 0,001$) and a decreased hemoglobin ($p = 0,037$) were identified as significant risk factors for the occurrence of POD.

In contrast intraoperative blood pressure parameters below certain thresholds, including AUC65 ($p = 0,859$), AUC70 ($p = 0,901$), TWA65 ($p = 0,618$), and TWA70 ($p = 0,576$) and cardiopulmonary bypass duration ($p = 0,687$) did not show significant associations with delirium incidence or duration.

Longer hospital stays were significantly associated with both delirium incidence and duration ($p = < 0,001$).

Conclusion

Although this study did not find significant associations between intraoperative blood pressure and postoperative delirium, future research with blood pressure targets individualized to the patients' needs might provide more insight to the multifactorial pathogenesis of delirium.

Furthermore, the correlation between reduced preoperative hemoglobin and the increased incidence and duration of delirium might open up a therapeutic strategy of preemptively optimizing hemoglobin levels in at-risk patients to reduce their occurrence of POD.

Inhaltsverzeichnis

Danksagungen	I
Zusammenfassung	II
Abstract.....	IV
Inhaltsverzeichnis	VI
Abkürzungen und deren Erklärung.....	VIII
Darstellungsverzeichnis.....	X
1 Einleitung	1
1.1 Definition.....	1
1.2 Epidemiologie und Relevanz.....	2
1.3 Ausprägungsformen und Symptome	3
1.4 Risikofaktoren	4
1.4.1 Präoperative Risikofaktoren	5
1.4.2 Intraoperative auslösende Faktoren	7
1.4.3 Postoperative auslösende Faktoren.....	8
1.5 Pathophysiologie	9
1.5.1 Erhöhte Anfälligkeit	9
1.5.2 Neurotransmitter-Hypothese	10
1.5.3 Entzündungshypothese	12
1.6 Folgen	13
1.7 Diagnostik.....	13
1.8 Therapie	19
1.9 Literaturübersicht.....	20
2 Material und Methoden	24
2.1 Forschungsfragen	24
2.2 Studiendesign und Durchführung.....	24
2.3 Studienpopulation.....	24
2.3.1 Ethikkommission.....	26
2.4 Methodik.....	26
2.4.1 Datenbeschaffung	26
2.4.2 Visualisierung der intraoperativen Blutdruckwerte.....	26
2.4.3 Ausgabe der relevanten Parameter	30

2.4.4	Statistische Auswertung	30
2.4.5	Ergänzende statistische Auswertung	31
3	Ergebnisse.....	32
3.1	Delirinzidenz	32
3.1.1	Deskriptive Statistik	32
3.1.2	Schließende Statistik	38
3.2	Delirdauer	42
3.2.1	Deskriptive Statistik	42
3.2.2	Schließende Statistik	47
4	Diskussion	48
4.1	Antworten auf die Forschungsfragen	48
4.2	Limitationen	49
4.3	Conclusio	50
	Literaturverzeichnis	51

Abkürzungen und deren Erklärung

ACh.....	Acetylcholin
ADS	Anticholinergic Drug Scale
APACHE-II-Score.....	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II-Score
ASA-Score.....	American Society of Anesthesiology Score
AUC.....	Area Under the Curve
AUC65.....	AUC unterhalb von 65 mmHg
AUC70.....	AUC unterhalb von 70 mmHg
CA.....	Cerebrale Autoregulation
CAM.....	Confusion Assessment Method
CAM-ICU.....	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CCC	Centricity Critical Care
CI.....	Konfidenzintervall
CPB.....	Cardiopulmonary Bypass
CRP.....	C-reaktives Protein
DA	Dopamin
DSM-5	5. Auflage des Diagnostic and statistical manual of mental disorders
GDS	Geriatric Depression Scale
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
HLM	Herz-Lungen-Maschine
IADL-Scale.....	Instrumental Activities of Daily Living-Scale
ICD-10.....	10. Version der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU	Intensive Care Unit
IL-1	Interleukin-1
IL-6	Interleukin-6
IQR.....	Interquartile Range
KAGes	Steiermärkische Krankenhausanstaltsgesellschaft
KHK	Koronare Herzkrankheit
LKH-Univ. Klinikum Graz	Landeskrankenhaus-Universitätsklinikum Graz
LOS.....	Length of stay

MAP	Mean Arterial Pressure
MAX.....	Maximum
MED	Median
MIN	Minimum
MMOM.....	Major Morbidity and Operative Mortality
MMSE	Mini-Mental-Status-Exam
NA	Noradrenalin
NFL.....	Neurofilament light
NSE.....	Neuron-specific enolase
OR.....	Odds Ratio
PAD	Pain, Agitation and Delirium Clinical Practice Guidelines
PADIS.....	Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU
POD	Postoperatives Delir
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
SD	Standardabweichung
TNF- α	Tumornekrosefaktor α
TWA.....	Time Weighted Average
TWA65	TWA unterhalb von 65 mmHg
TWA70	TWA unterhalb von 70 mmHg

Darstellungsverzeichnis

Darstellung 1: CAM-ICU	16
Darstellung 2: RASS	16
Darstellung 3: ICDSC.....	18
Darstellung 4: Literaturübersicht.....	23
Darstellung 5: Ein- und Ausschlusskriterien	25
Darstellung 6: Organigramm der Patientenauswahl.....	25
Darstellung 7: Plot 1	28
Darstellung 8: Plot 2	29
Darstellung 9: Deskriptive Parameter der Patient*innenpopulation	32
Darstellung 10: Altersverteilung der Patient*innenpopulation	33
Darstellung 11: Histogramm der Altersverteilung	34
Darstellung 12: Präoperatives Hämoglobin (g/dl) der Patient*innenpopulation	35
Darstellung 13: Präoperatives CRP (mg/l) der Patient*innenpopulation.....	36
Darstellung 14: HLM-Zeiten der Patient*innenpopulation.....	37
Darstellung 15: LOS der Patient*innenpopulation.....	38
Darstellung 16: Outcome-Parameter der Patient*innenpopulation.....	38
Darstellung 17: AUC65 und Delirinzidenz	39
Darstellung 18: AUC70 und Delirinzidenz	40
Darstellung 19: TWA65 und Delirinzidenz.....	41
Darstellung 20: TWA70 und Delirinzidenz.....	42
Darstellung 21: Deskriptive Parameter der Delirdauer-Auswertung	43
Darstellung 22: Scatter-Plot Delirtage und Alter	44
Darstellung 23: Scatter-Plot Delirtage und präoperatives Hämoglobin	45
Darstellung 24: Scatter-Plot Delirtage und präoperatives CRP.....	46
Darstellung 25: Scatter-Plot Delirtage und LOS	47
Darstellung 26: Outcome-Parameter der Delirtage-Auswertung	47

1 Einleitung

1.1 Definition

Das Krankheitsbild des Deliriums, oder kurz Delirs, begleitet die Menschheit schon lange. Bereits in der Antike war das Delir ein bekannter Begriff, abgeleitet vom lateinischen *delirare* (wahnsinnig sein) oder *de lira ire* (aus der Spur geraten) [1].

Die zwei gängigsten Definitionen des Delirs kommen von der 10. Version der *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems* (ICD-10) [2] beziehungsweise der 5. Auflage des *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (DSM-5) [3].

Die ICD-10 definiert das Delir als „ein ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom, das charakterisiert ist durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins einerseits und mindestens zwei der nachfolgend genannten Störungen andererseits: Störungen der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität oder des Schlaf-Wach-Rhythmus. Die Dauer ist sehr unterschiedlich und der Schweregrad reicht von leicht bis zu sehr schwer.“ [2].

Für die Delir-Diagnose nach DSM-5 müssen folgende drei Punkte erfüllt sein:

1. Störungen der Aufmerksamkeit (z. B. Probleme zu fokussieren oder dem zu folgen, was gesagt wird) und des Bewusstseins (d.h. reduzierte Orientierung in der Umgebung)
2. Die Störung entwickelt sich über einen kurzen Zeitraum (über Stunden bis Tage) und neigt dazu, im Laufe des Tages zu schwanken.
3. Akute Veränderung der Kognition (z. B. Defizite von Gedächtnis, Sprache, Wahrnehmung, Denken) [3].

In Abhängigkeit von den auslösenden Faktoren eines deliranten Zustandes, benennt man hierbei verschiedene Typen von Delir. In der Regel unterscheidet man ein durch Substanzentzug ausgelöstes Delir, häufig nach Entzug von Alkohol oder Benzodiazepinen, ein POD und Delirformen, welche durch andere Ursachen ausgelöst wurden, zum Beispiel systemische Infekte, Elektrolytstörungen oder Demenz [4,5].

Dem bereits genannten POD geht definitionsgemäß eine Operation voraus. Das POD beginnt daraufhin zumeist bereits im Aufwachraum, kann aber auch erst bis zu fünf Tage nach der stattgefundenen Operation auftreten [6,7].

Es ist jedoch oft nur schwer von einem Entzugsdelir zu unterscheiden, da ein etwaiger Benzodiazepin- oder Alkoholabusus der betroffenen Patient*innen nicht immer erkenntlich ist.

Vom POD abzugrenzen ist das *Emergence Delir* (Aufwachdelir), welches unmittelbar auf das Erwachen nach einer Narkose folgt und insbesondere bei Kindern auftritt [8].

1.2 Epidemiologie und Relevanz

Für das POD allgemein lässt sich nur schwer eine einheitliche Inzidenz anführen, da das Auftreten stark von prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren der Patient*innen abhängt und zwischen unterschiedlichen chirurgischen Abteilungen stark variiert. Zu diesen Variablen zählt insbesondere das Alter als auch vorbestehende kognitive Einschränkungen und Komorbiditäten [9].

Auf die unterschiedlichen beeinflussenden Faktoren wird im Kapitel „4.4 Risikofaktoren“ genauer eingegangen.

Häufig lässt sich keine klare Grenze zwischen einem Entzugsdelir und POD ziehen. Einerseits geht die Hospitalisierung vor einer Operation in der Regel mit einer Reduktion des Konsums des Suchtstoffes einher und begünstigt somit das Entzugsdelir, andererseits gilt der vorausgehende übermäßige Konsum von Alkohol oder Benzodiazepinen für sich auch als Risikofaktor für POD. Ein klares Unterscheiden stellt folglich häufig eine große Herausforderung dar [10].

Eine gesteigerte Inzidenz des POD von bis knapp über 50 % findet man insbesondere nach herzchirurgischen und orthopädischen Eingriffen und lässt sich am ehesten mit den Merkmalen der Patient*innenkollektive erklären, welche solche Operationen in Anspruch nehmen müssen. Diese weisen ein höheres durchschnittliches Alter und somit auch vermehrt Begleiterkrankungen auf, die die Entwicklung eines Delirs begünstigen können.

Auch die sehr invasiven und langen Eingriffe welche in diesen chirurgischen Abteilungen durchgeführt werden sind begünstigend für das Auftreten von POD [11–13].

Ist das Delir einmal vorhanden, stellt es für die Patient*innen nicht nur eine temporäre Einschränkung dar, sondern geht auch mit einer erhöhten Mortalität und verschiedenen potentiellen Langzeitfolgen einher.

Neben einer herabgesetzten physischen Funktionsfähigkeit und einer Einschränkung der Patient*innen in ihren alltäglichen Tätigkeiten stehen hierbei vor allem kognitive Störungen im Vordergrund, welche anhand von Scores wie dem *Mini-Mental-Status-Exam* (MMSE, Mini-Mental-Status-Test) oder Beschwerden über Gedächtnisverlust erhoben wurden [14,15].

Eine zusätzliche Problematik entsteht dadurch, dass Delirpatient*innen einen erhöhten Arbeitsaufwand für das Personal von Intensivstationen bedeuten und ihre durchschnittliche Aufenthaltsdauer auf Intensivstationen und im Krankenhaus länger ist, verglichen mit Patient*innen, welche kein Delir entwickeln.

Folglich führt die Entwicklung eines Delirs zu einem höheren Versorgungsaufwand und gesteigerten Kosten als bei einem unkomplizierten Krankheitsverlauf [16,17].

1.3 Ausprägungsformen und Symptome

Ogleich weder ICD-10 noch DSM-5 verschiedene Ausprägungsformen von Delir definieren, werden klinisch drei Subtypen unterschieden, die erstmals von Lipowski beschrieben wurden und deren sinnvolle Anwendbarkeit in weiteren Studien gezeigt werden konnte.

Man unterscheidet ein hypoaktives, ein hyperaktives und ein gemischtes Delir [18].

Der hyperaktive Subtyp ist gekennzeichnet durch eine verstärkte psychomotorische Aktivität. Die Patient*innen zeigen eine erhöhte Wachsamkeit, Ruhelosigkeit, Aggression und Stimmungsschwankungen, bis hin zum Auftreten von Halluzinationen und Wahn. Aufgrund des auffällig störenden Verhaltens (schreien, Zug an intravenösen Zugängen oder Harnblasenkathetern) ist diese Ausprägungsform am einfachsten identifizierbar [19].

Im Gegensatz dazu zeigt der hypoaktive Subtyp eine verringerte psychomotorische Aktivität, die in Form von Lethargie, Schläfrigkeit, Apathie und Verwirrung zutage tritt. Die Patient*innen wirken oft zurückgezogen, antworten verlangsamt und kommunizieren kaum aus eigenem Antrieb heraus [19].

Die Detektion dieses Subtyps in der Praxis wird oft als schwierig angesehen, da die Symptomatik als Depression oder Demenz fehlinterpretiert werden kann [20].

Beim gemischten Subtyp, welcher die häufigste Ausprägungsform darstellt, verschwimmen die Differenzen der beiden bereits genannten Formen, da sowohl Symptome des hyperaktiven als auch des hypoaktiven Subtyps auftreten [21].

Die aktuelle Datenlage deutet darauf hin, dass der hypoaktive Subtyp die schlechteste und der hyperaktive Subtyp die beste Prognose von den drei hier beschriebenen Ausprägungsformen hat. In einer prospektiven Studie mit 100 Delirpatient*innen wurden für die 1-Monats-Überlebensrate des hypoaktiven Subtyps 36 %, des gemischten Subtyps 55 % und des hyperaktiven Subtyps 70 % angegeben. Als Erklärung dafür diskutieren die Autoren ein tendenziell höheres Alter mit mehr Begleiterkrankungen, sowie eine verspätete Diagnose mit selteneren medikamentösen Therapieansätzen beim hypoaktiven Subtyp gegenüber den beiden aktiveren Subtypen [22].

1.4 Risikofaktoren

Die Ätiologie des Delirs ist multifaktoriell mit prädisponierenden Faktoren und einem oder mehreren akuten auslösenden Faktoren. Je stärker dabei eine bereits bestehende Schädigung des Gehirns ausgeprägt ist, desto geringere akute Stressoren reichen aus, um ein Delir auszulösen. Grundsätzlich ist jedoch davon auszugehen, dass auch junge gesunde Personen mit geringer vorbestehender Vulnerabilität durch einen ausreichend großen Trigger ein Delir entwickeln können [4].

Während die Einteilung in prädisponierende und auslösende Faktoren für Delir im Allgemeinen gängig ist, scheint es in Bezug auf das POD sinnvoll zu sein, stattdessen zwischen prä-, intra- und postoperativen Risikofaktoren zu differenzieren, da ein singulärer Auslöser selten identifizierbar ist [23].

1.4.1 Präoperative Risikofaktoren

Das Alter konnte bereits vielfach, als einer der ausschlaggebendsten Risikofaktoren für Delir identifiziert werden. In der bestehenden Literatur werden zwar zumeist unterschiedliche Cut-Off-Werte verwendet, es zeigt sich jedoch allgemein ein Trend, dass ein höheres Alter der Patient*innen mit einer Zunahme der POD-Inzidenz einhergeht. Häufig wird ab dem 60. Lebensjahr von einem gesteigerten Risiko ausgegangen, mit dem höchsten Risiko für die > 80-Jährigen [24].

Eine ebenfalls maßgebende Relevanz als prädisponierender Faktor scheint das Vorhandensein von Demenz zu haben. Quantifiziert wird die Diagnose zumeist mit Hilfe von Scores wie dem bereits genannten MMSE oder dem Mini-Cog-Score. Erniedrigte Scores (MMSE < 17, Mini-Cog-Score \leq 2) sprechen für das Vorliegen von Demenz und gelten als Prädiktoren für das Auftreten von POD [24].

Der starke Einfluss einer vorbestehenden Demenz auf das POD-Risiko schlägt sich in einer Odds Ratio (OR) von 6,62 [95 % Konfidenzintervall (CI): 4,30 – 10,19] nieder, wie in einem *systematic reviews* gezeigt werden konnte [25].

Auch eine vorbestehende Depression, welche zum Beispiel mithilfe der *Geriatric Depression Scale* (GDS, Geriatrische Depression Scala) quantifiziert werden kann, erhöht das Risiko der Patient*innen ein POD zu entwickeln [25].

Ebenso wird Alkoholkonsum wiederholt als Risikofaktor diskutiert. Leider werden hierfür in der Literatur keine einheitlichen Cut-Off-Werte verwendet, sofern überhaupt Mengen angegeben werden, was ein Bewerten des Einflusses schwierig macht. Häufig wird > 30 Gramm pro Tag als allgemeiner Referenzwert für Alkoholkonsum beziehungsweise > 40 Gramm pro Tag für Frauen und > 60 Gramm pro Tag für Männer als Grenzwert für schweren Alkoholkonsum angeführt. Im Allgemeinen wird jedoch Alkoholkonsum, insbesondere schwerer Alkoholkonsum, mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten von POD vergesellschaftet [26].

Umso schlechter der Ausgangszustand von Patient*innen beziehungsweise umso krankheitsbelasteter sie im Vorfeld sind, umso höher ist auch ihr Risiko ein POD zu entwickeln.

Eine weit verbreitete Klassifikation zur Einteilung des körperlichen Zustands von Patient*innen ist der *American Society of Anesthesiology Score* (ASA-Score), welcher Werte von ASA 1 bis ASA 6 annehmen kann.

- ASA 1: Normaler, sonst gesunder Patient
- ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung
- ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung
- ASA 4: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
- ASA 5: todkranker Patient, der ohne die Operation voraussichtlich nicht überleben wird
- ASA 6: hirntoter Patient, dessen Organe zur Organspende entnommen werden [27]

ASA-Scores von 3 - 4 sind bei elektiven Operationen mit einem höheren Risiko für ein POD behaftet als ASA-Scores von 1 - 2. Die ASA-Scores 5 und 6 können für das POD-Risiko nach einer elektiven Operation nicht herangezogen werden, da es sich bei ersteren um einen Notfalleingriff handelt und bei letzteren keine Delir-Diagnose mehr gestellt werden kann [24].

Eine andere Möglichkeit zur Bewertung der Gesamtmorbidität von Patient*innen bietet der *Acute Physiology And Chronic Health Evaluation-II-Score* (APACHE-II-Score, Score zur akuten Evaluierung der Physiologie und chronischen Gesundheit), welcher anhand von verschiedenen Vitalparametern, dem Alter und vorbestehenden Erkrankungen erhoben wird und basierend darauf eine individuelle Mortalität berechnet wird. Wie auch schon der ASA-Score gilt auch der APACHE-II-Score als prädiktiver Faktor für das POD [28].

Für häufig auftretende Erkrankungen wie Diabetes, die koronare Herzkrankheit (KHK) und Hypertonie wurden in einem *systematic review* nur in wenigen der einbezogenen Studien ein Zusammenhang mit POD festgestellt. Anders verhält es sich jedoch bei Komorbiditäten, welche mit einer Einschränkung der Sinnesorgane einhergehen. Insbesondere eine herabgesetzte Sehleistung sowie ein Schlaganfall in der Patient*innenvorgeschichte scheinen einen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von POD zu haben [24].

Hinsichtlich vorbestehender medikamentöser Therapien zeigen Benzodiazepine und anticholinerg wirksame Medikamente den größten Einfluss auf die Entwicklung eines POD. In Bezug auf letztere Wirkstoffgruppe findet die *Anticholinergic Drug Scale* (ADS, Skala für anticholinerge Medikamente) Anwendung, welche die „anticholinerge Last“ quantifiziert und ebenso mit dem Auftreten von POD assoziiert ist [24,29].

1.4.2 Intraoperative auslösende Faktoren

Die Art der durchgeführten Operation scheint ebenfalls ein maßgeblicher Faktor für das Auftreten von Delir postoperativ zu sein. Vor allem Patient*innen mit intrathorakalen beziehungsweise intraabdominellen Eingriffen weisen ein besonders hohes Risiko auf und unter diesen besonders herzchirurgische Eingriffe.

Unabhängig von der Art der Operation sind Notfalleingriffe mit einem höheren Risiko belastet als elektiv durchgeführte [24].

Der physiologische Blutdruck kann während einer Operation deutlich absinken. Beim Bewerten des intraoperativen Blutdrucks sollte auch bedacht werden, dass für Patient*innen mit arteriellem Hypertonus auch ein Blutdruckwechsel in den „Normalbereich“ bereits einen Abfall aus ihrem gewohnten Blutdruckniveau bedeutet. Insbesondere bei herzchirurgischen Eingriffen, bei welchen an der HLM ein konstanter Blutfluss besteht, erscheint es als besonders sinnvoll, die Auswirkungen von Blutdruckschwankungen zu untersuchen.

Der genaue Einfluss des intraoperativen Blutdrucks auf postoperative kognitive Veränderungen ist aufgrund sehr heterogener Ergebnisse noch nicht endgültig geklärt, die Autoren zweier *systematic reviews* zu diesem Thema gehen aber tendenziell von einem erhöhten Risiko für das Auftreten von POD bei Vorhandensein einer intraoperativen Hypotonie aus [30,31].

Auch die Dauer der Operation an der HLM wird als eigenständiger Risikofaktor angesehen [32].

Eine Übersicht über die aktuelle Literatur in Bezug auf intraoperative Hypotonie während Operationen an der Herz-Lungen-Maschinen und ihrer Auswirkung auf POD ist im Kapitel „Literaturübersicht“ ersichtlich.

1.4.3 Postoperative auslösende Faktoren

Die erste Instanz nach operativen Eingriffen mit Auswirkung auf das Auftreten von POD stellt der Aufwachraum dar. Kommen Patient*innen hier mit einer erniedrigten Körpertemperatur von $< 35\text{ °C}$ an beziehungsweise haben die Patient*innen im Aufwachraum Schmerzen, erhöht sich das Risiko für ein POD [33].

Bei umfassenderen Eingriffen erfolgt die postoperative Betreuung häufig auf Intensivstationen. Die Dauer der mechanischen Beatmung der Patient*innen bis zu ihrer Extubation, sowie das Auftreten von nosokomialen Infektionen gelten ebenfalls als postoperative Risikofaktoren für das POD. Auch eine mechanische Einschränkung beziehungsweise Fixierung der wachen Patienten sowie ihre insgesamt Aufenthaltsdauer im Krankenhaus wirken sich steigernd auf das Risiko ein POD zu entwickeln aus [28].

Zusammengefasst können die Risikofaktoren für POD in drei Gruppen unterschieden werden:

Prädisponierende/präoperative Faktoren:

- Alter
- Vorbestehende kognitive Einschränkung wie Demenz
- Depression
- Alkoholkonsum
- Körperlicher Zustand/Komorbiditäten
- Einschränkung der Sinnesorgane
- Zustand nach Schlaganfall

Intraoperative auslösende Faktoren:

- Art der Operation
- Intraoperative Hypotonie

Postoperative auslösende Faktoren:

- Hypothermie und Schmerzen
- Dauer der mechanischen Beatmung
- Nosokomiale Infektionen
- Mechanische Einschränkung/Fixierung
- Aufenthaltsdauer im Krankenhaus

1.5 Pathophysiologie

Es wurden bereits einige Hypothesen zur Erklärung der Entstehung von Delir aufgestellt. Da es jedoch so eine große Zahl an Einflussfaktoren auf diesen Krankheitszustand gibt, wird man sich vermutlich nicht auf einen „endgültigen“ und einfach zu erklärenden Mechanismus festlegen können, sondern sich auf ein Ineinandergreifen verschiedener Wege einigen [34].

Die vielversprechendsten Hypothesen umfassen Ungleichgewichte von Neurotransmittern wie Acetylcholin (ACh), Dopamin (DA), Noradrenalin (NA) und Serotonin oder systemische Entzündungsreaktionen, wie sie zum Beispiel im Rahmen einer Sepsis auftreten [35,36].

1.5.1 Erhöhte Anfälligkeit

Man ist sich jedoch weitestgehend einig, dass für das Auftreten von Delir eine zugrundeliegende Anfälligkeit, gepaart mit einem akuten Stressfaktor zusammenspielen [37].

Bereits bestehende kognitive Defizite gelten als ein progressiver Risikofaktor für Delir. Das bedeutet, dass mit der Zunahme des Defizits auch immer kleinere Stressfaktoren wie Infektionen oder Operationen ausreichen, um Delir auszulösen [38].

Verantwortlich gemacht werden dafür verschiedene Prozesse, welche unabhängig voneinander oder gemeinsam auftreten können. Dazu zählt man unter anderem eine reduzierte Vernetzung der Neurone, überschießende Entzündungsreaktionen im Gehirn, Veränderungen der unterstützenden Gliazellen und der vaskulären Versorgung [39].

Mit zunehmendem Alter und entsprechender Neurodegeneration nimmt die Vernetzung der Neurone untereinander im Gehirn ab und auch die Anzahl cholinergischer Neuronengruppen

sinkt. Diese Neurodegeneration wird durch das Vorhandensein von Demenz weiter gefördert [40].

In Tierstudien konnte gezeigt werden, dass es durch Neurodegeneration zu Veränderungen an Gliazellen kommt. Das resultiert einerseits darin, dass deren Antwort auf externe entzündliche Reize über das physiologische Niveau hinaus zunimmt, was weitere neuronale Schäden zur Folge hat [41]. Andererseits nehmen ihre Kontakte zu Neuronen ab und somit auch ihre Fähigkeit zur adäquaten Versorgung derselben [42].

Auch Veränderungen an der vaskulären Versorgung des Gehirns durch Altern und Neurodegeneration scheinen eine maßgebende Rolle zu spielen. Dabei nimmt zum einen Teil die Blutversorgung des Gehirns ab, zusätzlich jedoch auch die Fähigkeit zur Autoregulation in Abhängigkeit vom mittleren arteriellen Blutdruck [43]. Auch eine erhöhte Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke wurde beschrieben, was das Gehirn möglicherweise anfälliger macht für zirkulierende inflammatorische Proteine und verschiedene Delir-fördernde Medikamente oder Toxine [44].

1.5.2 Neurotransmitter-Hypothese

Ist eine entsprechende Vulnerabilität gegeben, kann ein Abweichen verschiedener Neurotransmitter zu einer erhöhten Anfälligkeit für Delir führen beziehungsweise als Trigger fungieren. Die prävalenteste Neurotransmitter-Hypothese umfasst dabei eine mangelhafte cholinerge Wirkung im Gehirn, welche ursprünglich auf Beobachtungen von Delirium bei Patient*innen unter anticholinergem Therapie oder Einnahme von anticholinergen Toxinen zurückgeht [45].

Dieser Effekt konnte später auch in epidemiologischen Studien nachgewiesen werden, demnach es bei Patient*innen mit einer höheren „anticholinergen Last“ zu schwerwiegenderen Fällen von Delir kommt [46].

Die Summe dieser „anticholinerge Last“ kann sich auf der Basis unterschiedlicher Mechanismen bilden:

- Eine verringerte Synthese von ACh aufgrund von Hypoglykämie, Hypoxie oder Zytokinen.

- Eine verringerte Freisetzung von ACh an Synapsen von Neuronen, wie sie etwa bei Anwendung von Opioiden oder Cannabis auftritt.
- Eine verringerte postsynaptische Wirkung durch Blockade von ACh-Rezeptoren durch verschiedenste anticholinerge Wirkstoffe [35].

Während ACh eine wichtige Rolle für unsere kognitive Leistung und unser Bewusstsein spielt und ein Mangel sich entsprechend negativ auswirken kann, kann auch ein Überschuss an aufmerksamkeits- beziehungsweise erregtheitssteigernden Neurotransmittern wie DA, NA oder je nach Rezeptorprofil auch Serotonin für eine erhöhte Anfälligkeit für Delir sorgen [36].

Im Fall von DA scheint eine inverse Relation zu ACh vorzuliegen, da in vielen Fällen bei einer erhöhten dopaminergen Aktivität ein gleichzeitig vorliegender ACh-Mangel nachgewiesen werden konnte [35].

Diesem Modell folgend konnte bereits sehr früh gezeigt werden, dass eine Behandlung mit DA-Antagonisten auch bei Delir-Fällen, welche auf anticholinerge Ursachen zurückzuführen sind, sinnvoll ist [47].

Ebenso konnte die Gabe von DA bei Intensivpatient*innen mit einem erhöhten Risiko für das Entwickeln von Delir in Verbindung gebracht werden [48].

Ein weiterer Neurotransmitter, dessen Überschuss im Zusammenhang mit dem Auftreten von Delir beschrieben wird, ist NA. Dieser kommt insbesondere im *Locus coeruleus* des Hirnstammes vor, einer Region im Gehirn, welche mit Aufmerksamkeit und Erregtheit assoziiert ist [49].

Bei Patient*innen, welche unter den Symptomen eines akuten Alkoholentzugs litten, konnte man eine erhöhte noradrenerge Aktivität feststellen [50].

Dies wird auch dadurch bestätigt, dass man durch Gabe von α_2 -Agonisten, welche die Ausschüttung von NA im *Locus coeruleus* verringern, eine Besserung bei diesen Patient*innen erzielen konnte [51].

Jedoch konnte auch die Inzidenz von nicht mit Alkohol zusammenhängendem Delir bei Intensivpatient*innen durch prophylaktische Gabe von Dexmedetomidin, einem solchen α_2 -Agonisten, gesenkt werden [52].

Bezüglich Serotonin ist die Datenlage noch eher unklar. Im Allgemeinen wird ein Überschuss an Serotonin mit einem erhöhten Risiko für Delir in Verbindung gebracht, wie anhand der Gabe von Serotonin-Reuptake-Inhibitoren untersucht wurde [53]. Die genaue Auswirkung von Serotonin ist jedoch vermutlich von den jeweiligen angesteuerten Rezeptoren abhängig. Während die Bindung an 5-HT_{3,6}-Rezeptoren im Hippocampus mit einer Verminderung von ACh einherging, führte die Bindung an 5-HT_{1A,2A}- und 5-HT₄-Rezeptoren zu einer vermehrten Ausschüttung von ACh [54].

1.5.3 Entzündungshypothese

Neben Veränderungen an Neurotransmittern können auch schweres Trauma, große Operationen, Infektionen sowie Sepsis ein Delir triggern. Gemeinsam haben diese unterschiedlichen Stressoren hierbei, dass sie alle einen ähnlichen pathophysiologischen Mechanismus im Körper auslösen. Es kommt zu einer Aktivierung von *Toll-like Rezeptoren* auf Makrophagen über *pathogen-associated molecular patterns* im Fall von Infektion und Sepsis beziehungsweise *damage-associated molecular patterns* im Fall von Trauma und Operationen [55]. Im weiteren Verlauf kommt es dann zur Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin-1 (IL-1), Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor α (TNF- α), welche für den eigentlichen Effekt für das Entstehen von Delir verantwortlich gemacht werden [56,57].

Die im Blut zirkulierenden Zytokine lösen im Gehirn eine lokale Entzündungsreaktion aus und führen direkt und indirekt über Mikroglia und Astrozyten zu einer erhöhten Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke und einer Infiltration von Leukozyten in das Hirnparenchym [58]. Diese lokale Neuroinflammation resultiert in einer neurotoxischen Reaktion des Gewebes mit folgender Schädigung von Nervenzellen [36].

Bei Operationen scheint die Anästhesie jedoch für diesen Entzündungsmechanismus weniger Bedeutung zu haben, hierbei wird eher dem während des Eingriffs verursachten Trauma der größere Einfluss zugeschrieben, was nachvollziehbar erscheint, da ja das Risiko für postoperatives Delir eher mit der Invasivität der Operation, als mit der Form der gewählten Anästhesie assoziiert wird [59].

Obwohl die verschiedenen Pathomechanismen und als Folge Delir grundsätzlich in allen Populationen auftreten können, liegt das größte Risiko bei Patient*innen mit einem vorbelasteten oder anfälligen Gehirn. Bei besonders jungen Patient*innen werden hierfür noch nicht vollständig entwickelte neuronale Netzwerke verantwortlich gemacht, bei älteren Patient*innen eine Akkumulation von permanenten Schäden an Neuronen und umliegendem Gewebe [60,61].

Ein umfassendes Wissen über Risikofaktoren und Triggerfaktoren scheint daher unumgänglich für eine sinnvolle Risikostratifizierung und Prävention von Delir [62].

1.6 Folgen

Die Problematik beim Krankheitsbild Delir liegt nicht nur in der akuten Zustandsverschlechterung, sondern kann auch weit über den Krankenhausaufenthalt hinaus andauernde Folgen mit sich bringen.

Grundsätzlich ist das Auftreten von Delir mit einer erhöhten Mortalität in allen Patient*innenpopulationen assoziiert. Hierbei inkludiert sind insbesondere Patient*innen der Geriatrie, Intensivmedizin, Pflegeinstitutionen und Notaufnahmen.

Für Intensivstationen konnte eine Metaanalyse von Inouye et al. [4] ein zwei- bis vierfach erhöhtes Mortalitätsrisiko bei Delirpatient*innen während und insbesondere auch nach dem Krankenhausaufenthalt feststellen.

Kognitive Einschränkungen bei chirurgischen Patient*innen mit POD können auch nach Durchmachen des Delirs noch bis zu ein Jahr lang anhalten [14].

Ebenso ist die physische Funktion, welche mithilfe der *instrumental activities of daily living-Scale* (IADL-Scale) erfasst werden kann, der Delirpatient*innen eingeschränkt. Die IADL-Scale ist ein Schema zur Beurteilung von Alltagskompetenzen bei geriatrischen Patient*innen. Die Einschränkung hält in der Regel bis über 30 Tage an [15].

1.7 Diagnostik

Das Delir ist eine rein klinische Diagnose, welche nicht anhand spezieller Laborparameter nachgewiesen werden kann. Ein umfassendes Wissen über Ausprägungsformen gepaart mit spezifischen Tests und Patient*innenscreening ist daher unumgänglich bei der Diagnostik von Delir [4].

Die Kriterien für den Nachweis stützen sich zumeist entweder auf das DSM-5 [3] oder die ICD-10 [2]. Die notwendigen Bedingungen für die Diagnose wurden bereits im Kapitel „Definition“ vorgestellt.

Der Diagnosevorgang besteht aus zwei Schritten. Zuerst muss der aktuelle Zustand der Patient*innen mithilfe passender Tests erhoben werden und im Anschluss mit dem Ausgangszustand verglichen werden. Denn nur im Fall einer Zustandsverschlechterung kann von Delir gesprochen werden [39].

Zur Erfassung der kognitiven Verschlechterung beziehungsweise der Delirsymptomatik wurden bereits eine Vielzahl an Tests aufgestellt.

Die grundsätzlich am häufigsten verwendete Methode zum Erfassen eines Delirs ist dabei die *Confusion Assessment Method* (CAM) [63]. Diese ursprünglich vorgestellte Methode wurde mehrfach modifiziert, um spezifische Patient*innenpopulationen besser abbilden zu können, so zum Beispiel gibt es eine eigene CAM, welche speziell für Intensivstationen zugeschnitten ist, die *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU), mit einer getesteten Sensitivität von 93 % und einer Spezifität von 89 % zum Nachweis eines Delirs.

Ein anderer speziell für Intensivstationen entwickelter Test ist die *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC), für welche eine Sensitivität von 99 % und eine Spezifität von 64 % bei einem Cut-Off-Wert von ≥ 4 Punkten für das Vorliegen eines Delirs angegeben wird.

Im Vergleich der beiden Methoden weist die ICDSC eine höhere Sensitivität auf, ist also gut darin grundsätzlich alle Delir-Patient*innen zu erfassen mit etwaigen falsch-positiven, was tendenziell zu einem Überschätzen der tatsächlichen Zahl führen kann.

Die CAM-ICU hingegen weist eine höhere Spezifität, also ein großer Anteil der gesunden Population wird auch als negativ bewertet, was in Kombination mit einer niedrigeren Sensitivität eventuell zu einem Unterschätzen der tatsächlichen Delir-Fälle führen kann [64].

Sowohl die CAM-ICU, als auch die ICDSC werden in gängigen Leitlinien wie den *Pain, Agitation and Delirium Clinical Practice Guidelines* von 2013 (PAD) [65] und erneut in den 2018 erschienenen *Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management*

of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU (PADIS) [66] empfohlen.

Bei der CAM und im Weiteren auch der CAM-ICU werden vier Kategorien A, B, C und D erfasst, von denen A und B, als auch C oder D positiv sein müssen (siehe Darstellung 1).

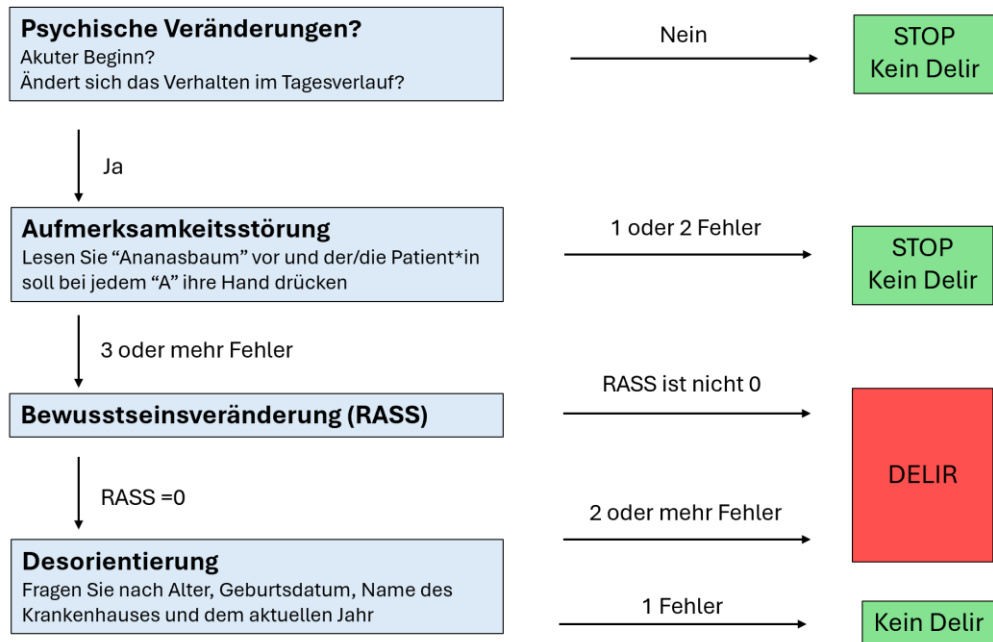
Diese Kategorien sind:

- A) *Acute onset and fluctuating course* (akuter Beginn oder schwankender Verlauf)
- B) *Inattention* (Aufmerksamkeitsstörung)
- C) *Disorganized thinking* (unorganisiertes Denken)
- D) *Altered level of consciousness* (Bewusstseinsstörung)

Diese Kriterien werden bei der CAM durch den behandelnde Arzt mittels Gespräch oder Beobachtung erfasst. Die Modifikation bei der CAM-ICU besteht darin, dass die Aufmerksamkeitsstörung und das unorganisierte Denken mithilfe von vorgegebenen kurzen kognitiven Tests und Ja/Nein-Fragen bewertet werden [67]. Die Bewusstseinsstörung wird im Rahmen der CAM-ICU anhand der *Richmond Agitation and Sedation Scale* (RASS) quantifiziert. Die RASS reicht von -5 bis +4, wobei die Level -1 bis -5 für verschiedene Stufen der Sedierung stehen und die Level +1 bis +4 für verschiedene Stufen der Erregung. Level 0 entspricht dabei „wach und ruhig“ [68]. Da die RASS-Level -5 und -4 mit keiner Reaktion auf Ansprache einhergehen, können Patient*innen mit einer so tiefen Sedierung nicht für eine Beurteilung durch die CAM-ICU herangezogen werden. Eine Übersicht über die RASS ist in Darstellung 2 ersichtlich.

CAM-ICU

Für nicht-intubierte Patient*innen



Darstellung 1: CAM-ICU

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an [69]

Score	Ausdruck	Beschreibung
+4	Streitlustig	Streitlustig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus
+2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig
0	Aufmerksam und ruhig	
-1	Schläfrig	Nicht aufmerksam, aber erwacht anhaltend auf Ansprache (≥ 10 Sekunden wach)
-2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt (< 10 Sekunden wach)
-3	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung durch Stimme (kein Augenkontakt)
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegung oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

Darstellung 2: RASS

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an [70]

Im Gegensatz zur CAM-ICU verwendet die ICDSC acht Kategorien zur Einschätzung von Intensivpatient*innen, von denen jede entweder mit 1 (vorhanden) oder 0 (nicht-vorhanden) bewertet wird (siehe Darstellung 3). Anschließend wird anhand der Summe die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen von Delir abgeschätzt, wobei ein Score ≥ 4 als hinweisend für Delir gilt. Die hierbei betrachteten Kategorien sind im Folgenden:

- 1) *Altered level of consciousness* (Bewusstseinsstörung)
- 2) *Inattention* (Aufmerksamkeitsstörung)
- 3) *Disorientation* (Desorientierung)
- 4) *Hallucination, delusion or psychosis* (Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Psychose)
- 5) *Psychomotoric agitation or retardation* (Psychomotorische Erregung oder Retardierung)
- 6) *Inappropriate speech or mood* (Unangebrachte Sprache/Sprechweise oder Gemütszustand)
- 7) *Sleep/wake cycle disturbance* (Störung des Schlaf-/Wachrhythmus)
- 8) *Symptom fluctuation* (schwankender Symptomverlauf)

Die verschiedenen Kategorien werden lediglich durch Beobachten bewertet, nur die Bewusstseinsstörung wird aktiv am Patient*innen durch das Setzen von (Schmerz-)Reizen getestet. Sollte dabei keine Reaktion oder nur durch sehr starke beziehungsweise repetitive Reize eine Reaktion ausgelöst werden können, gilt der Patient als nicht bewertungsfähig für Delir durch die ICDSC für diese Untersuchungsperiode [71].

Veränderte Bewusstseinslage	Punkte
A) Keine Reaktion oder B) Die Notwendigkeit einer starken Stimulation, um irgendeine Reaktion zu erhalten, bedeutet, dass eine schwere Veränderung der Bewusstseinslage vorliegt, welche die Bewertung unmöglich macht. Befindet sich der*die Patient*in in der Untersuchungsperiode im Koma(a) oder im Stupor(b), kann für diese Periode keine Bewertung vorgenommen werden. C) Ist die Patient*in schläfrig oder reagiert nur bei milder bis mittlerer Stimulation, so wird dies mit einem Punkt bewertet. D) Wache oder leicht erweckbare Patient*innen werden als normal betrachtet und mit 0 Punkten bewertet. E) Übererregbarkeit wird als nicht normale Bewusstseinslage gewertet und mit 1 Punkt bewertet.	0-1

Unaufmerksamkeit	
Schwierigkeiten, einem Gespräch oder Anweisungen zu folgen. Durch äußere Reize leicht ablenkbar. Schwierigkeit, sich auf verschiedene Dinge zu konzentrieren. Liegt eines dieser Symptome vor, so ist 1 Punkt zu vergeben.	0-1
Desorientierung	
Ein offensichtlicher Fehler, der entweder Zeit, Ort oder Person betrifft, wird mit 1 Punkt bewertet.	0-1
Halluzination, Wahnvorstellung oder Psychose	
Eindeutige klinische Manifestation von Halluzination oder Verhalten, welches wahrscheinlich auf einer Halluzination oder Wahnvorstellung beruht. Verkennung der Wirklichkeit. Tritt eines dieser Symptome auf, so wird 1 Punkt vergeben.	0-1
Psychomotorische Erregung oder Retardierung	
Hyperaktivität, welche die Verabreichung eines zusätzlichen Sedativums oder die Verwendung von Fixiermitteln erfordert, um die Patient*innen vor sich selbst oder anderen zu schützen (z. B. Entfernen von Venenkathetern, das Schlagen von Personal). Hypoaktivität oder klinisch erkennbare psychomotorische Verlangsamung. Tritt eines dieser Symptome auf, bekommt der*die Patient*in 1 Punkt.	0-1
Unangemessene Sprechweise/Sprache oder Gemütszustand	
Unangemessene, unorganisierte oder unzusammenhängende Sprechweise. Im Verhältnis zu bestimmten Geschehnissen und Situationen unangemessene Gefühlsregung. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit 1 Punkt bewertet.	0-1
Störung des Schlaf-/Wachrhythmus	
Weniger als 4 h Schlaf oder häufiges Aufwachen in der Nacht (beinhaltet nicht Erwachen, das durch das medizinische Personal oder laute Umgebung verursacht wurde). Die meiste Zeit des Tages schlafend. Tritt eines dieser Symptome auf, wird es mit einem Punkt bewertet.	0-1
Wechselnde Symptomatik	
Fluktuation des Auftretens eines der Merkmale oder Symptome über 24 h (z. B. von einer Schicht zu einer anderen) wird mit 1 Punkt bewertet.	0-1
Punkte gesamt	
0 Punkte = kein Delir 1 - 3 Punkte = V. a. subsyndromales Delir ≥ 4 Punkte = Delir	

Darstellung 3: ICDSC

Quelle: eigene Darstellung in Anlehnung an [72]

1.8 Therapie

Es gibt keine kausale Therapie für Delirium, daher konzentriert sich die Behandlung primär auf präventive Strategien und Management von Risikofaktoren [73]. Die Effekte von verschiedenen pharmakologischen Eingriffen wie etwa α_2 -Agonisten oder atypischen Antipsychotika auf POD können jedoch das Risiko von POD reduzieren und stehen daher aktuell im Mittelpunkt der Forschung das pharmakologische Management von Delir betreffend [74].

Als gut untersuchte unabhängige protektive Faktoren gegen Delir gelten ein höheres Bildungslevel, ein umfangreicheres Vokabular, sowie ein gutes soziales Netzwerk [75]. Davon abgesehen stehen einige andere protektive Faktoren im Raum, meist bezogen auf eine Manipulation der Patient*innenumgebung, deren Effekt bisher jedoch nur in einzelnen kleinen Studien untersucht wurde.

Beispiele hierfür sind etwa Einzelzimmer im Gegensatz zu Mehrbettzimmern, Vorhandensein eines Radios oder Fernsehers, die Anzahl der Stunden, die der Patient täglich mobilisiert wurde und regelmäßige orientierende Kommunikation mit Angehörigen [76–78].

Sollte es dennoch zum Auftreten von Delir kommen, ist es wichtig, dieses rasch zu erkennen und entsprechend zu behandeln, dass bedeutet in Frage kommende Risikofaktoren zu identifizieren und zu reduzieren, da ein verspätetes Erkennen von Delir zu einer deutlich erhöhten Mortalität der Patient*innen führt [79,80].

Tests zur Diagnostik von Delir beziehungsweise POD wurden bereits im Kapitel „Diagnostik“ vorgestellt.

Insbesondere bei herz- oder gefäßchirurgischen Eingriffen kommen bereits α_2 -Agonisten wie Dexmedetomidin oder Clonidin zum Einsatz, da vor allem ersterer sich nachweislich senkend auf die Inzidenz von POD auswirkt [81,82].

Ein *systematic review* bewertete die aktuelle Datenlage als statistisch signifikant, die Autoren verweisen jedoch darauf, dass noch weitere qualitativ hochwertige Studien nötig sind, um ein endgültiges Fazit ziehen zu können [74].

Haloperidol und atypische Antipsychotika scheinen sich ebenfalls positiv auszuwirken, aufgrund ihres umfangreichen Nebenwirkungsprofils muss jedoch die Nutzung für Patient*innen individuell abgewogen werden [83].

Auch Benzodiazepine kommen in der symptomatischen Therapie von Delir zum Einsatz, sollten jedoch nicht als Erstlinienmedikamente erwogen werden, außer im Fall eines Alkoholentzugsdelirs [84].

Unabhängig von den zur Verfügung stehenden pharmakologischen Wegen bei Delir präventiv oder reaktiv einzugreifen, sollte man sich jedoch primär auf nicht-pharmakologische Möglichkeiten konzentrieren [85].

Dazu zählt unter anderem die Reduktion von möglichen prädisponierenden und auslösenden Faktoren, wie etwa dem Blutdruck während einer Operation.

In dieser Arbeit wird die Auswirkung des intraoperativen arteriellen Mitteldrucks während herzchirurgischen Eingriffen an der HLM auf das Auftreten von POD untersucht. Vor der Präsentation der Methoden, Ergebnisse und der Diskussion, soll im Folgenden noch ein Überblick über die aktuelle Datenlage zu diesem Thema gegeben werden.

1.9 Literaturübersicht

Wie der Name schon sagt, ersetzen Herz-Lungen-Maschinen bei vielen herzchirurgischen Operationen vorübergehend die Funktion von Herz und Lunge für Patient*innen. Im Englischen spricht man dabei auch vom *Cardiopulmonary Bypass* (CPB). Dabei stehen sowohl zu niedrige als auch zu hohe mittlere arterielle Druckwerte im Verdacht, negative Konsequenzen für Patient*innen nach sich zu ziehen. Das Untersuchen dieser Effekte ist Thematik aktueller Studien, wobei obere und untere Grenzen der Blutdruckwerte sich in diesen meist an der individuellen cerebralen Autoregulation (CA) der Patient*innen orientieren oder willkürlich festgelegt wurden. Um die CA eines*r Patient*in zu ermitteln, wurde dabei meist Nahinfrarotspektroskopie oder Ultraschall verwendet und der entsprechende Blutdruckbereich bestimmt, in welchem die Hirngefäße noch selbstständig adäquat auf Druckveränderungen reagieren konnten.

In einer 2014 veröffentlichten Kohortenstudie von Ono et al., haben die Autoren bei 450 herzchirurgischen Patient*innen die CA mittels Nahinfrarotspektroskopie bestimmt. Anschließend wurde während des CPB die Zeit und das Ausmaß gemessen, in welchem der MAP unterhalb der initial bestimmten individuellen CA lag. Als primärer Endpunkt dieser Studie wurde *major morbidity and operative mortality* (MMOM) gewählt, welcher Tod im Krankenhaus sowie bis 30 Tage nach Entlassung, Schlaganfall, Nierenversagen, Beatmung für mehr als zwei Tage und Katecholamingabe für mehr als einen Tag umfasst. Dabei haben die Autoren einen signifikanten Zusammenhang zwischen der AUC (entspricht hier dem Integral der Druck-Zeit-Kurve unterhalb der CA) und MMOM festgestellt mit einer OR von 1,36 [95 % CI: 1,08 – 1,71] [86].

Wie sich Blutdruckwerte oberhalb der CA auswirken, haben Hori et al. an 491 Patient*innen untersucht. Hierbei wurde ebenso mittels Nahinfrarotspektroskopie die individuelle CA bestimmt und anschließend die Zeit und das Ausmaß des MAP über dem oberen Limit der CA während des CPB gemessen. Dabei konnte ein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten von POD festgestellt werden mit einer OR von 1,09 [95 % CI: 1,03 – 1,15] [87].

Die Ergebnisse einer groß angelegten Studie von Wesselink et al. mit 734 Teilnehmern stehen hingegen in Kontrast zu den bisher genannten. Hierbei wurde ebenfalls die AUC der Blutdruckkurven im Hinblick auf das Auftreten von POD herangezogen. Die Autoren konnten jedoch keine signifikante Assoziation feststellen [OR = 1,04; 95 % CI: 0,99 – 1,10] [88].

Rudiger et al. veröffentlichten 2016 eine Studie zu diesem Thema mit 194 Patient*innen nach CPB. Dabei stellten sie fest, dass POD-Patient*innen niedrigere intraoperative MAP aufwiesen, als Patient*innen ohne Delirium (50 mmHg vs. 55 mmHg; $p = 0,004$) [89].

In einem 2019 veröffentlichten *randomized controlled trial* (RCT) von Brown et al. haben die Autoren wie in den ersten genannten Studien die individuelle CA bestimmt und anschließend 199 Patient*innen entweder der Interventionsgruppe oder der Standardtherapiegruppe zugeordnet. In der Interventionsgruppe wurde der MAP oberhalb

der ermittelten unteren Grenze der CA gehalten. In der Standardtherapiegruppe wurde der MAP auf über 60 mmHg eingestellt. Sie kamen zu dem Ergebnis, dass POD in der Interventionsgruppe mit 37,9 % seltener auftrat als in der Standardtherapiegruppe mit 52,7 %. Die OR beträgt somit 0,55 [95 % CI: 0,31 – 0,97] für die Patient*innen der Interventionsgruppe [90].

Eine andere Herangehensweise verwendeten Wiberg et al. in einem 2020 veröffentlichten RCT. Hier wurden von 193 CPB-Patient*innen verschiedene Biomarker gemessen, welche auf eine Hirnschädigung hindeuten, unter anderem *neuron-specific enolase* (NSE), *Tau-Protein*, *neurofilament light* (NFL) und *glial fibrillary acidic protein* (GFAP). Eine Zuteilung der Patient*innen in eine Gruppe mit MAP 40 – 50 mmHg und eine Gruppe mit MAP 70 – 80 mmHg führte zu keinen Unterschieden zwischen den prä- und postoperativ gemessenen Werten der gewählten Biomarker ($P_{NSE} = 0,14$; $P_{Tau} = 0,46$; $P_{NFL} = 0,21$; $P_{GFAP} = 0,13$) [91].

Die folgende Tabelle (Darstellung 4) gibt nochmal einen Überblick über die beschriebenen Studien:

Autor	Datum	Design	Population	Messwerte	Effekt
Ono et al. [86]	2014	Kohorten	450 Patient*innen mit CPB	CA und MMOM	AUC unter CA → Assoziation mit MMOM
Hori et al. [87]	2014	Kohorten	491 Patient*innen mit CPB	CA und POD	Zeit/Ausmaß über CA → Assoziation mit POD
Wesselink et al. [88]	2015	Kohorten	734 Patient*innen mit CPB	POD	Keine Assoziation zwischen IOH und POD
Rudiger et al. [89]	2016	Kohorten	194 Patient*innen mit CPB	POD	Niedrige MAP → Assoziation mit POD

Brown et al. [90]	2019	RCT	199 Patient*innen mit CPB	CA und POD	MAP innerhalb CA → reduziert POD
Wiberg et al. [91]	2020	RCT	193 Patient*innen mit CPB	NSE, Tau, NFL und GFAP	Hohe/niedrige MAP → keine Auswirkung auf Biomarker

Darstellung 4: Literaturübersicht

Abkürzungen: RCT, randomized controlled trial; CPB, cardiopulmonary bypass; CA, cerebrale Autoregulation; MMOM, major morbidity and operative mortality; POD, postoperatives Delir; NSE, neuron-specific enolase; NFL, neurofilament light; GFAP, glial fibrillary acidic protein; AUC, area under the curve; MAP, mean arterial pressure

2 Material und Methoden

2.1 Forschungsfragen

Was sind präoperative und perioperative Risikofaktoren für das Auftreten von POD?

Wo liegt ein geeigneter Grenzwert für den intraoperativen arteriellen Mitteldruck an der HLM von herzchirurgischen Patient*innen, um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von POD zu reduzieren?

2.2 Studiendesign und Durchführung

Es handelt sich um eine monozentrische, retrospektive Beobachtungsstudie. Hierbei wurden über den Zeitraum von einem Jahr die intraoperativen Blutdruckverläufe an der HLM von Patient*innen einer herzchirurgischen Intensivstation erhoben und auf ihren Zusammenhang mit dem Auftreten von POD untersucht.

2.3 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzt sich aus Patient*innen zusammen, welche im Jahr 2019 von Jänner bis Dezember einen postoperativen Aufenthalt auf der Herz-Transplant-Intensivstation C des Landeskrankenhaus-Universitätsklinikums Graz (LKH-Univ. Klinikum Graz) hatten. In diesem Zeitraum wurden 337 Patient*innen erfasst, von denen 243 (72,1 %) männlich und 94 (27,9 %) weiblich waren.

Eine Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien ist in der Darstellung 5 ersichtlich.

Ausgeschlossen wurden 41 Patient*innen, deren Aufenthaltsdauer auf der ICU unter 24 Stunden lag, 68 Patient*innen deren Eingriff keine HLM erforderte, zwei Patienten, die eine Herztransplantation erhielten und zwei Patientinnen, die jünger als 18 Jahre alt waren.

Weiters waren von 31 Patient*innen keine vollständigen Daten vorhanden, sieben Patient*innen doppelt, ein Patient, dessen Operation 2017 erfolgte und von einer Patientin konnten keine intraoperativen Daten ausgegeben werden.

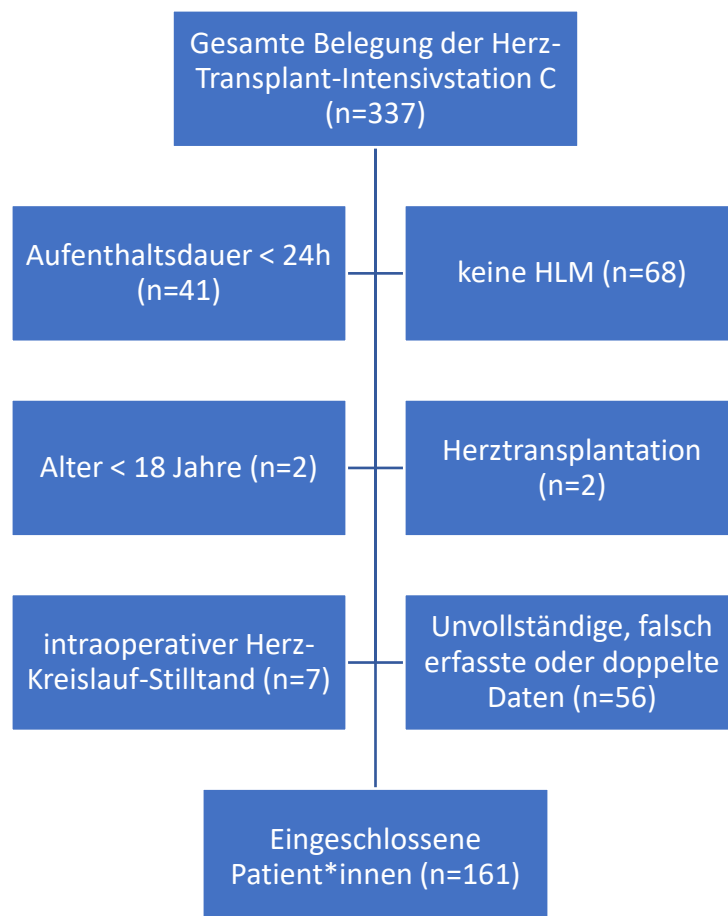
Von den verbleibenden 184 Patient*innen deren intraoperative Daten beurteilt wurden, wurden noch sieben aufgrund eines intraoperativen Herz-Kreislauf-Stillstandes und 16 aufgrund von unvollständigen OP-Daten ausgeschlossen.

Eine Übersicht der Patient*innenauswahl ist in der Darstellung 6 abgebildet.

Letztendlich wurden 161 Patient*innen eingeschlossen die im Jahr 2019 im Rahmen eines kardiochirurgischen Eingriffs an der HLM operiert wurden und zum Zeitpunkt der Operation über 18 Jahre alt waren, davon waren 124 (77,0 %) männlich und 37 (23,0 %) weiblich.

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alle Patient*innen, welche im Jahr 2019 postoperativ auf der Herz-Transplant-Intensivstation C des LKH-Univ. Klinikum Graz betreut wurden.	<ul style="list-style-type: none"> • Aufenthaltsdauer < 24 Stunden • Keine intraoperative Verwendung der HLM • Alter < 18 Jahre • Herztransplantation • Intraoperativer Herz-Kreislauf-Stillstand • Unvollständige, falsch erfasste oder doppelte Daten

Darstellung 5: Ein- und Ausschlusskriterien



Darstellung 6: Organigramm der Patientenauswahl

2.3.1 Ethikkommission

Da im Rahmen dieser Diplomarbeit Patient*innendaten ausgewertet und untersucht wurden, wurde hierfür ein Antrag an die Ethikkommission gestellt. Ein positives Votum der Ethikkommission liegt vor (EK-Nummer: 36-296 Ex: 23/24). Die Daten wurden pseudonymisiert und können ohne Zugang zum System des LKH-Univ. Klinikum Graz nicht einzelnen Personen zugeordnet werden.

2.4 Methodik

2.4.1 Datenbeschaffung

Eine Liste der Belegung der Herz-Transplant-Intensivstation C wurde vom Controlling der steiermärkischen Krankenanstaltsgesellschaft (KAGes) ausgegeben und die zugehörigen Daten aus dem *Centricity Critical Care* (CCC) entnommen. Daten, die hier nicht direkt übernommen werden konnten, wurden aus dem *Open Medocs* ausgelesen und zum Datensatz hinzugefügt. Anschließend wurden die OP-Berichte mit den intraoperativen Daten angefordert, welche für die weitere Bearbeitung verwendet wurden. Alle Daten wurden pseudonymisiert und können ohne Zugang zum System des LKH-Univ. Klinikum Graz nicht einzelnen Personen zugeordnet werden.

2.4.2 Visualisierung der intraoperativen Blutdruckwerte

Alle Prozesse der Datenverarbeitung liefen über einen gesicherten Server der Medizinischen Universität Graz, auf welchen mittels JupyterLab zugegriffen wurde. Die als xml-Files ausgegebenen OP-Daten wurden in einem Dataframe zusammengefasst und ihre Inhalte als Tabelle ausgegeben. Um regelmäßig den Fortschritt der Datenverarbeitung nachvollziehen zu können, wurden für jeden Fall die intraoperativen Blutdruckwerte und Medikamentengaben visuell dargestellt und nach relevanten Änderungen am Bearbeitungsprogramm auf Plausibilität kontrolliert.

Berücksichtigungswerte Schritte der Bearbeitung der Daten zur visuellen Darstellung waren folgende:

- Zusammenführen der Parameter „systolischer arterieller Druck“, „diastolischer arterieller Druck“ und „arterieller Mitteldruck“ mit den Parametern „ABPsys“, „ABPdia“ und „ABPmean“, je nachdem welche Anzeige intraoperativ verwendet wurde.

- Löschen von doppelten Werten, welche dem gleichen Zeitpunkt zugeordnet waren.
- Ermitteln der Blutdruckwerte, welche in die Zeit der HLM fallen. Hierzu wurden die Werte herangezogen, bei welchen nicht von einem pulsatilen Fluss ausgegangen werden konnte, da der systolische, der diastolische und der Mitteldruck ident waren.
- Der Algorithmus, welcher verwendet wurde, um die Grenzen des HLM-Intervalls zu ermitteln wurde regelmäßig mittels der dargestellten Plots auf Plausibilität kontrolliert, bis für alle eingeschlossenen Fälle die korrekten Zeiten erfasst wurden.
- Visuelle Darstellung der zusammengeführten Blutdruckwerte und farbliche Kennzeichnung der nicht-pulsatilen Werte.
- Visuelle Markierung der Zeitpunkte Narkosebeginn und -ende, Hautschnitt und Hautnaht und Beginn und Ende der HLM.
- Visuelle Markierung der jeweils ersten Gaben von Narkosemedikamenten und allen Katecholamingaben, um die Plausibilität des Blutdruckverlaufs überprüfen zu können.
- Farbliches Kennzeichnen der AUC und des TWA, welche im Rahmen der Ausgabe der relevanten Parameter berechnet wurden.

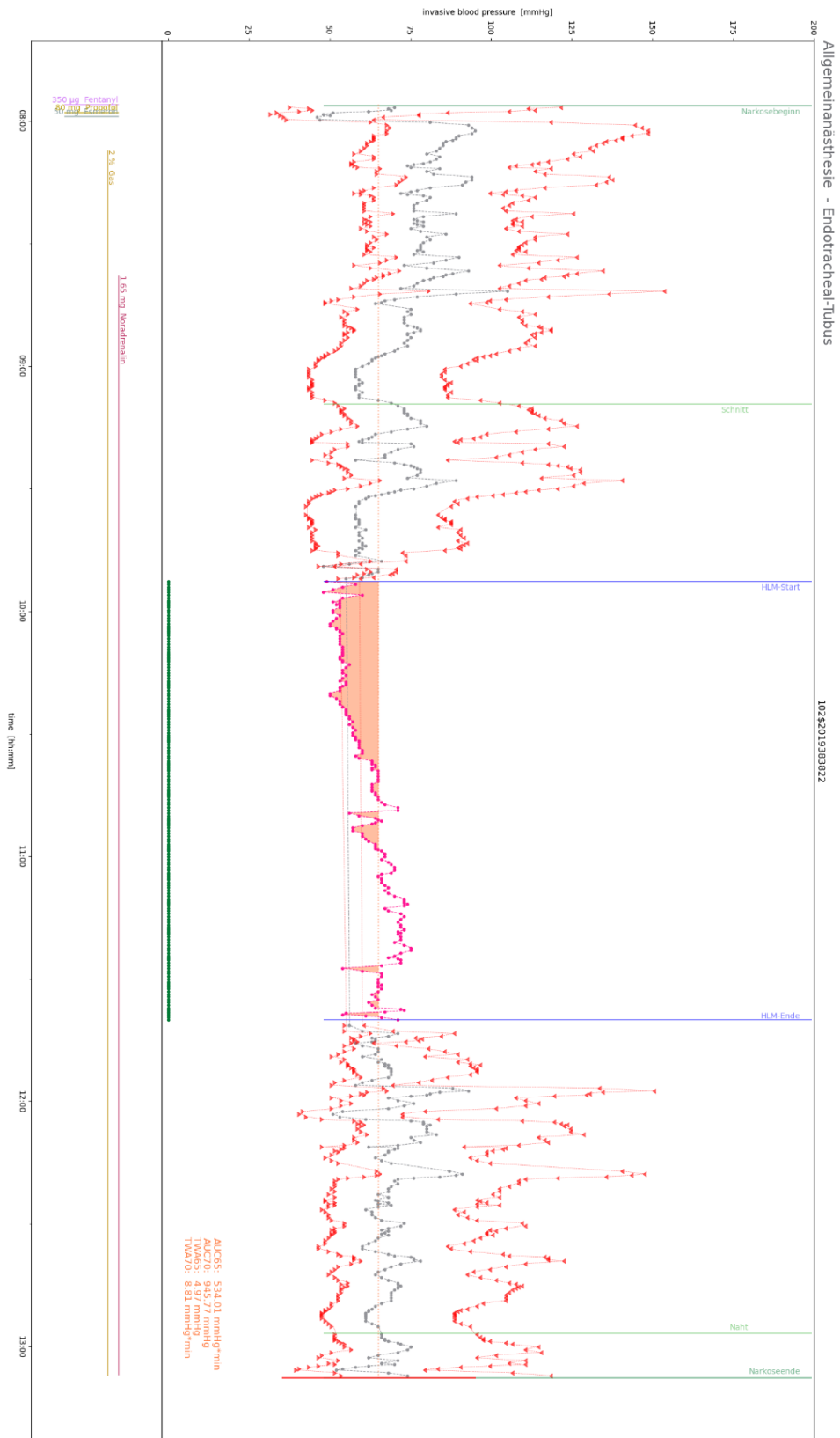
Wie die Plots des fertigen Programms ausgeschautes haben, soll anhand von zwei Beispielen (Darstellung 7, Darstellung 8) veranschaulicht werden.

Grundsätzlich ist hierbei immer der Blutdruck in mmHg (Rot für systolisch und diastolisch, Grau für MAP, Magenta für MAP der HLM) über die Zeit in Minuten dargestellt.

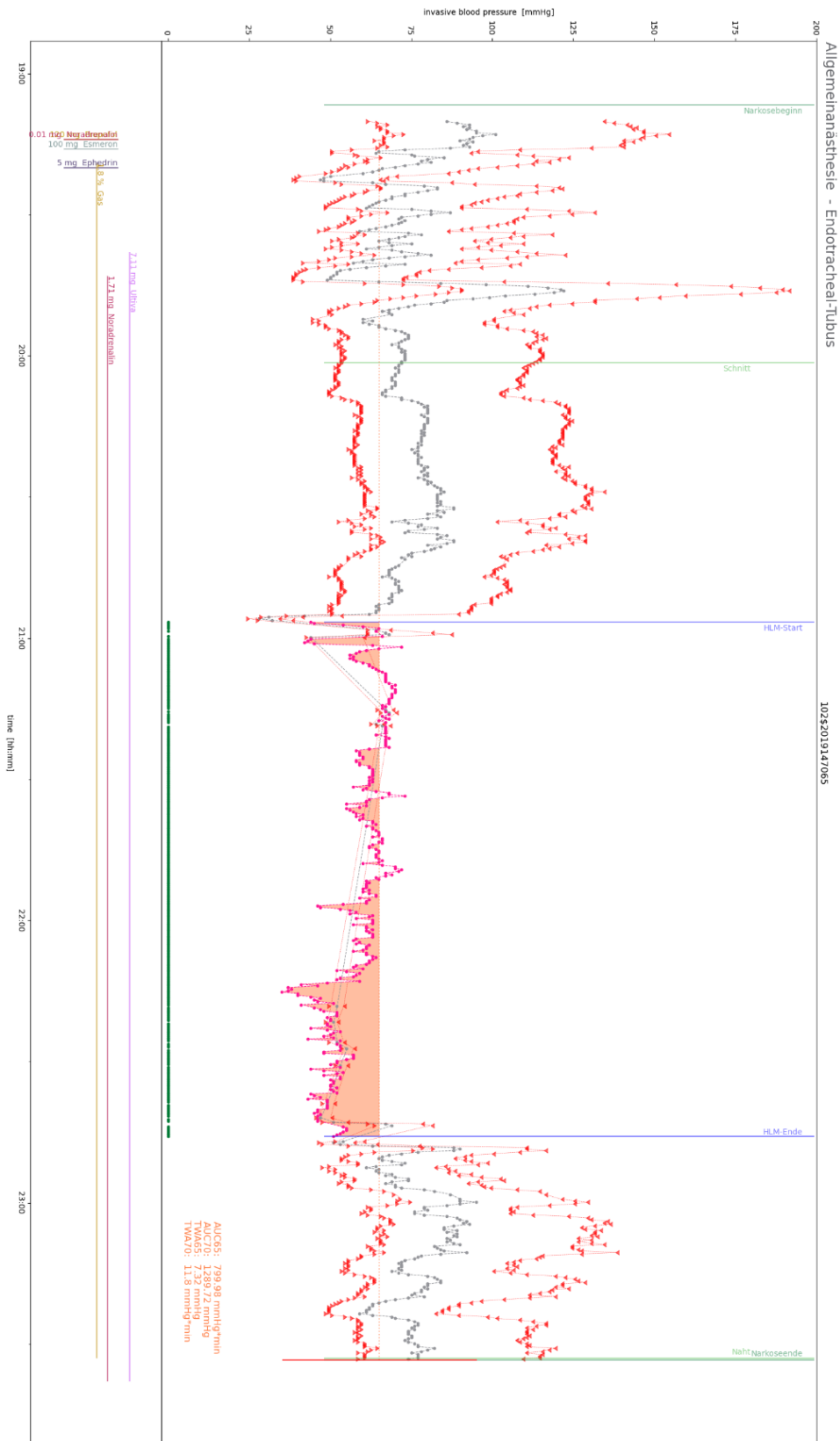
Mit vertikalen Linien sind in Dunkelgrün Narkosebeginn und -ende, in Hellgrün Schnitt und Naht und in Blau Beginn und Ende der HLM markiert.

Unter den Graphiken sind die jeweils ersten Gaben von Narkosemedikamenten sowie alle Katecholamin-Gaben gekennzeichnet.

Zusätzlich sind die berechneten AUCs sowie TWAs für 65 und 70 mmHg angegeben und die AUC für 65 mmHg während der HLM im Plot orange eingefärbt.



Darstellung 7: Plot 1



Darstellung 8: Plot 2

2.4.3 Ausgabe der relevanten Parameter

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zur Auswertung die Blutdruckwerte herangezogen, welche in den Zeitraum der HLM fielen. Es wurden die AUC und der TWA für Obergrenzen von 65 mmHg (AUC65, TWA65) und 70 mmHg (AUC70, TWA70) für alle eingeschlossenen Fälle berechnet und mittels visueller Darstellung auf Plausibilität kontrolliert. Die AUC, als mmHg * min, wurde berechnet als Fläche zwischen der MAP-Kurve während der HLM-Zeit und den eingestellten Obergrenzen. Der TWA, als mmHg, ergab sich, indem die AUC durch die HLM-Zeit dividiert wurde. Im Anschluss wurden die berechneten Werte als Dataframe ausgegeben, mit den bereits erhobenen Patient*innendaten zusammengeführt und für die statistische Auswertung zugänglich gemacht.

2.4.4 Statistische Auswertung

Die Daten wurden mit deskriptiver Statistik analysiert und für kontinuierliche Variablen im Fall einer Normalverteilung mit arithmetischem Mittel und Standardabweichung (SD) andernfalls mit Median (MED), Interquartilsabstand (IQR, *interquartile range*), Minimum (MIN) und Maximum (MAX) dargestellt. Für diskrete Variablen wird die absolute und relative Häufigkeit angegeben. Das Signifikanzniveau für alle durchgeführten Tests wird mit $\alpha = 0,05$ festgelegt. Die Patient*innen werden hierfür in eine Delir- und eine No-Delir-Gruppe eingeteilt, abhängig davon, ob mittels ICDSC oder CAM-ICU ein Delir diagnostiziert werden konnte.

Für die deskriptiven Parameter Geschlecht, Rauchen (Ja/Nein) und Alkoholkonsum (Ja/Nein) wurden Chi-Quadrat Tests angewendet, um Unterschiede zwischen der Delir-Gruppe und der No-Delir-Gruppe auf ihre Signifikanz zu testen. Für die deskriptiven Parameter Alter, präoperatives Hämoglobin (g/dl), präoperatives CRP, HLM-Zeit und die Länge des Aufenthalts auf der ICU (LOS, *length of stay*) wurde zuerst mittels Shapiro-Wilk auf Normalverteilung getestet und da für keine der Variablen eine Normalverteilung vorlag, anschließend mittels Mann-Whitney-U-Test der p-Wert der Unterschiede bestimmt. Für die Outcome-Parameter AUC65, AUC70, TWA65 und TWA70 wurde ebenfalls zuerst mittels Shapiro-Wilk auf Normalverteilung, welche nicht vorlag, und im Anschluss mittels Mann-Whitney-U auf die Signifikanz der Unterschiede getestet.

Mit den Outcome-Parametern wurde außerdem eine logistische Regression durchgeführt und jeweils eine OR in Bezug auf das Auftreten von Delir berechnet.

2.4.5 Ergänzende statistische Auswertung

Zusätzlich zur Betrachtung der Delirinzidenz, wurden die gemessenen Parameter auch in Bezug auf ihren Effekt auf die Delirdauer der Subgruppe der Delir-positiven Patient*innen ausgewertet. Dabei wurde falls vorhanden die Delirdauer verwendet, welche mittels ICDSC erhoben wurde, andernfalls die entsprechenden Delirtage laut CAM-ICU. Für alle oben genannten kontinuierlichen Parameter wurde mittels Pearson-Korrelationsanalyse der Zusammenhang bestimmt. Da der Shapiro-Wilk-Test für die Delirtage keine Normalverteilung ergab, wurde für alle oben genannten diskreten Parameter der Mann-Whitney-U-Test verwendet, um Unterschiede der Delirdauer zwischen den verschiedenen Gruppen auszuwerten.

3 Ergebnisse

3.1 Delirinzidenz

3.1.1 Deskriptive Statistik

Im Folgenden werden die für die eingeschlossene Studienpopulation erhobenen deskriptiven Parameter beschrieben und für ausgewählte Parameter mit graphischen Darstellungen veranschaulicht.

Die Darstellung 9 gibt einen Überblick über die Patient*innencharakteristika.

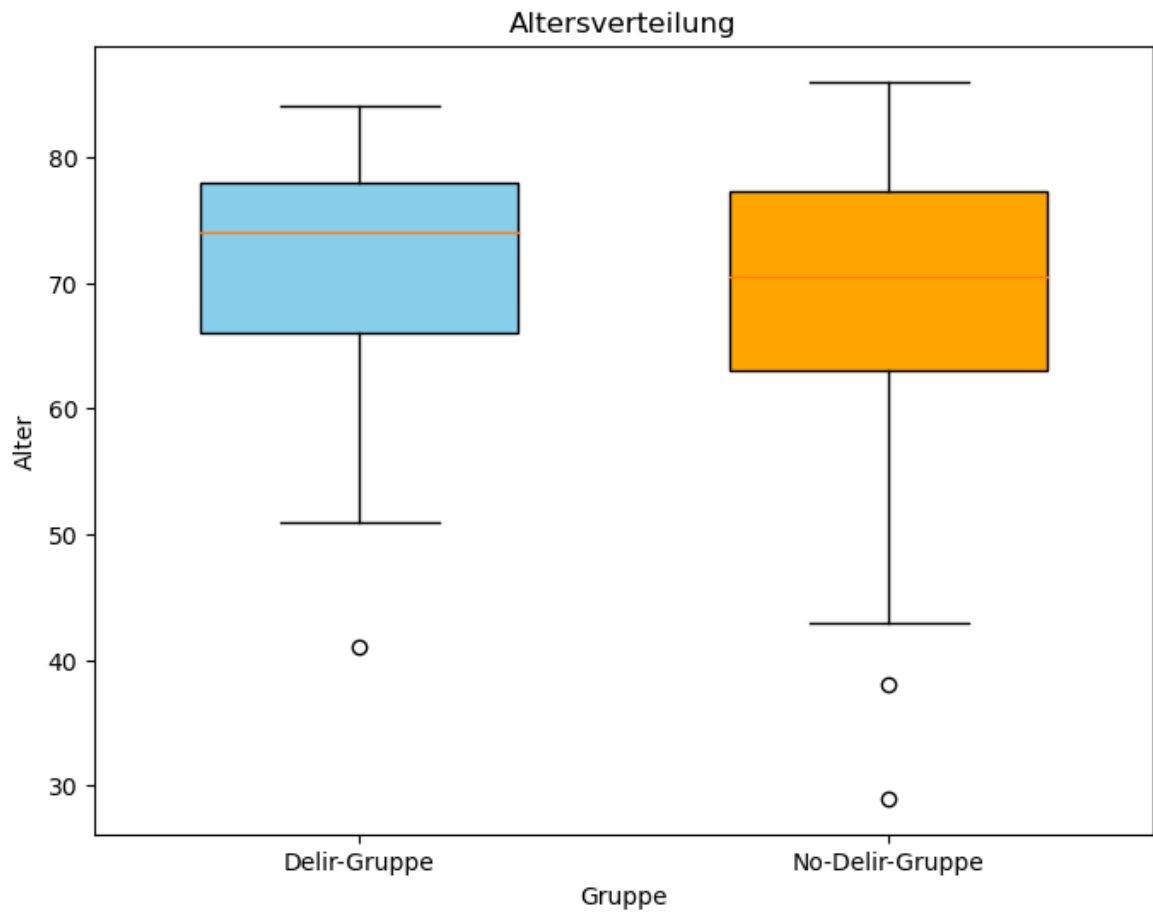
	Delir-Gruppe	No-Delir-Gruppe	p-Wert
Demographische Parameter			
Anzahl, n (%)	53 (33)	128 (67)	
Alter (Jahre), MED (IQR)	74 (66 – 78)	70,5 (63 – 77)	0,076
Weiblich, n (%)	11 (20,8)	26 (24,1)	0,786
Alkoholkonsum, n (%)	23 (43,4)	57 (52,8)	0,342
Rauchen, n (%)	13 (24,5)	25 (23,8)	1,000
Klinische Parameter			
Präoperatives Hämoglobin (g/dl), MED (IQR)	13 (11,9 – 13,8)	13,5 (12,4 – 14,7)	0,037
Präoperatives CRP (mg/l), MED (IQR)	3,7 (1,4 – 13,8)	1,5 (0,6 – 3,9)	0,001
HLM-Zeit (min), MED (IQR)	91 (75 – 118)	92 (73 – 122)	0,687
LOS (Tage), MED (IQR)	8 (5 – 14)	4 (3 – 6)	< 0,001

Darstellung 9: Deskriptive Parameter der Patient*innenpopulation

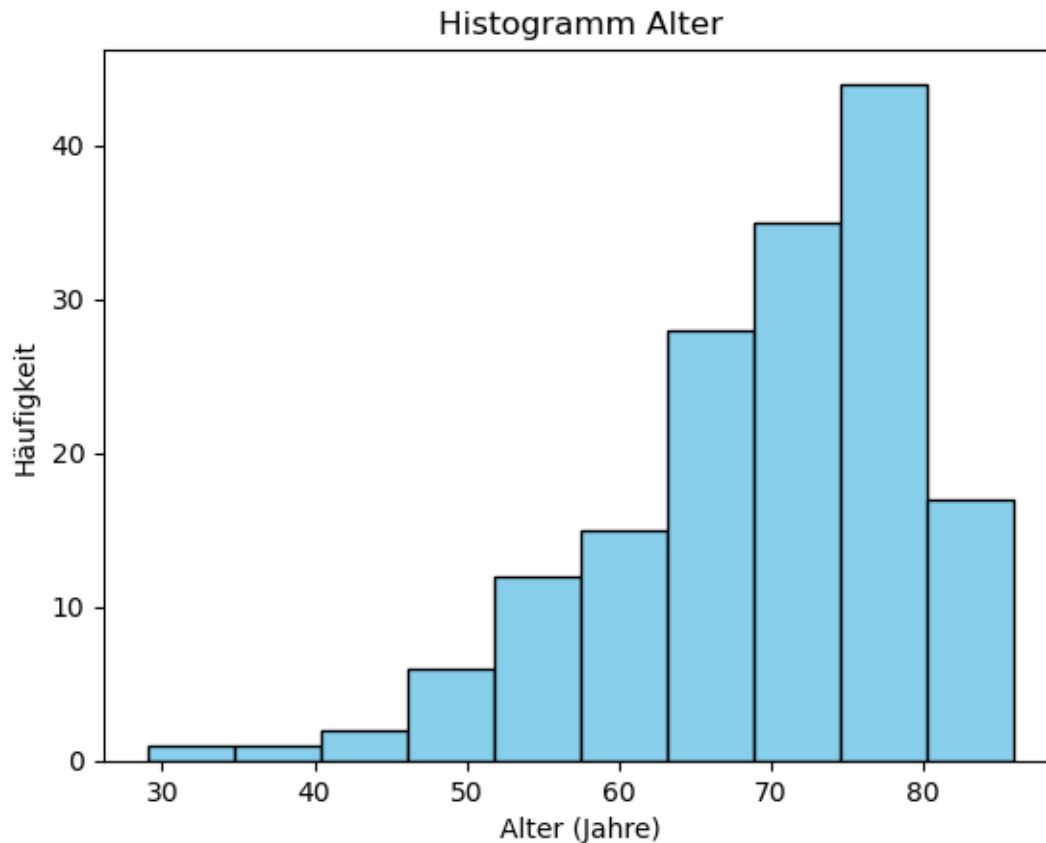
3.1.1.1 Alter

In der Delir-Gruppe betrug das mediane Alter 74 Jahre (IQR: 66 – 78, MIN: 41, MAX: 84), während es in der No-Delir-Gruppe im Median 70,5 Jahre betrug (IQR: 63 – 77, MIN: 29, MAX: 86). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,076).

Darstellung 10 bietet einen graphischen Vergleich der Altersverteilung der beiden Gruppen. Darstellung 11 zeigt die Altersverteilung der Gesamtpopulation nach Häufigkeit.



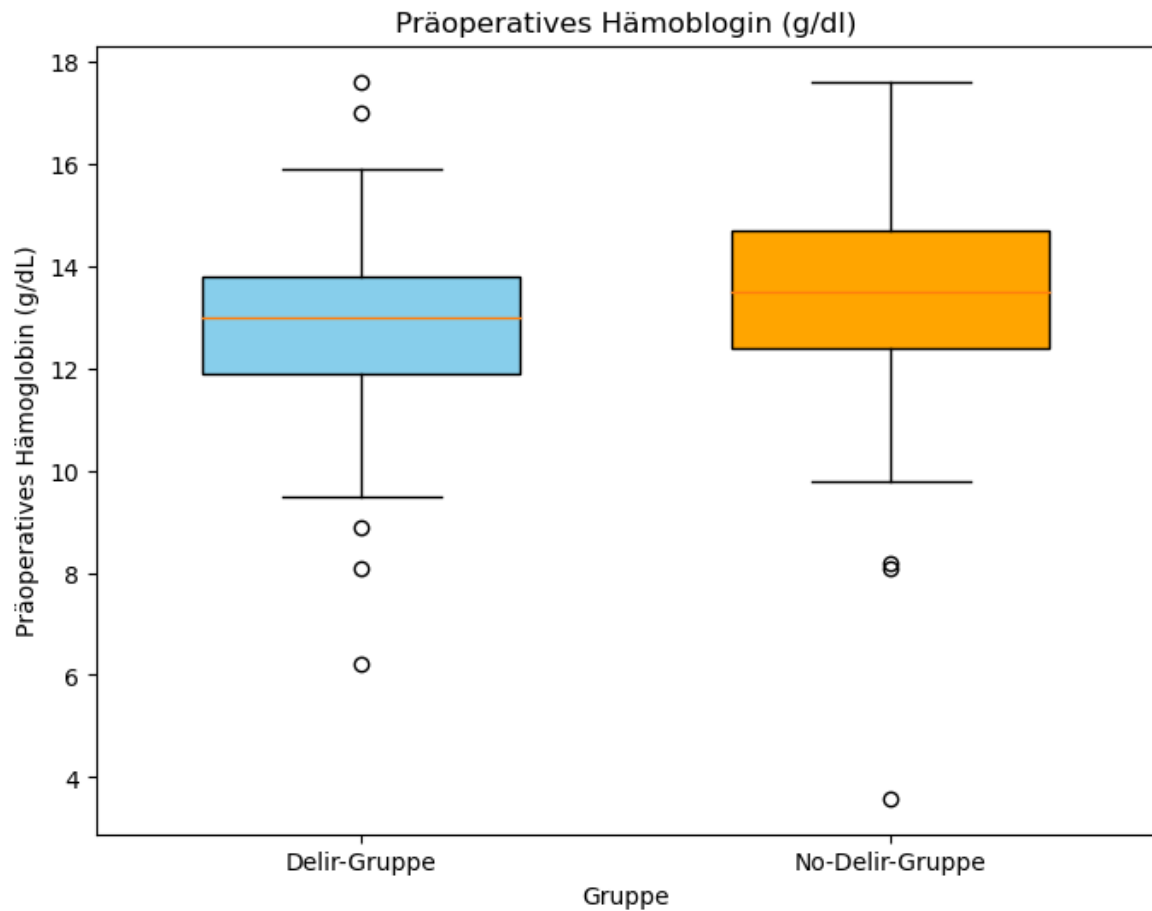
Darstellung 10: Altersverteilung der Patient*innenpopulation



Darstellung 11: Histogramm der Altersverteilung

3.1.1.2 Hämoglobin präoperativ (g/dl)

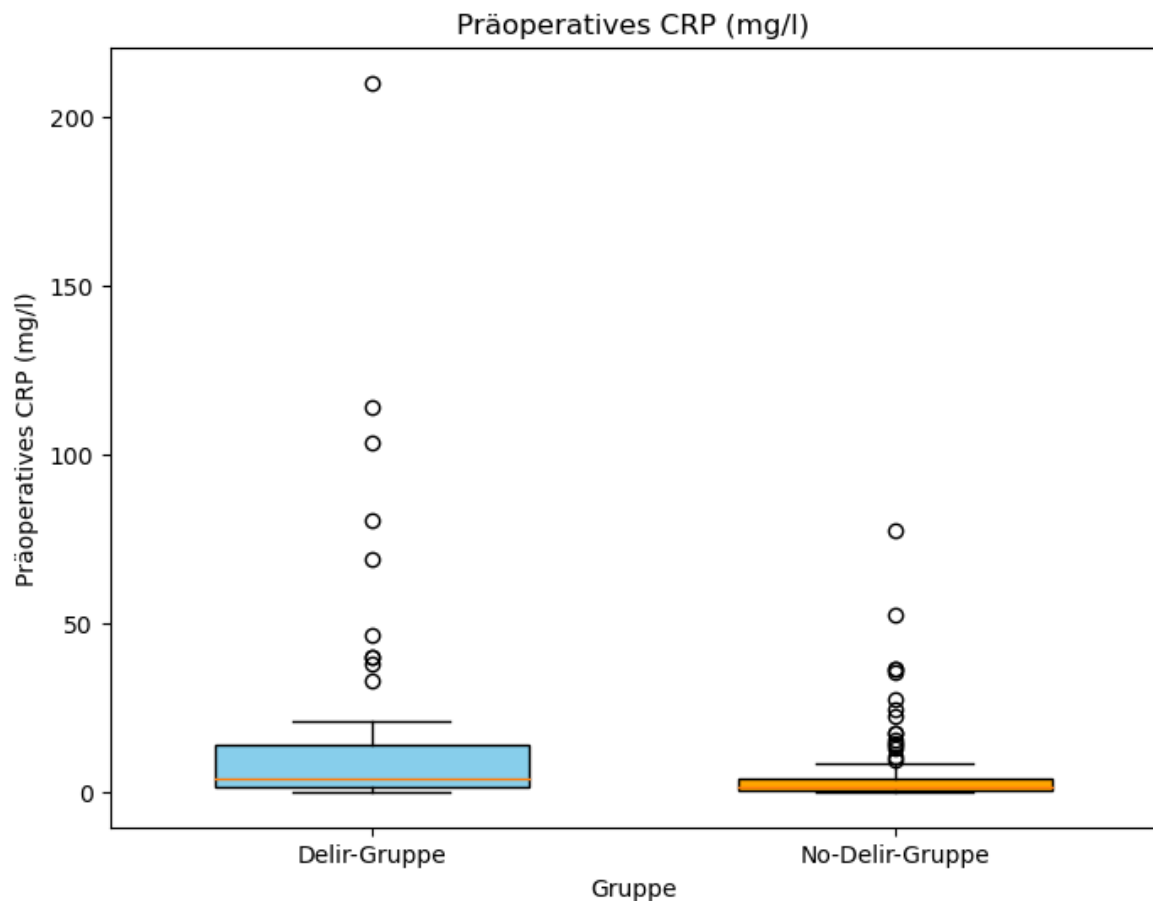
Die Delir-Gruppe wies einen medianen präoperativen Hämoglobinwert von 13,0 g/dl auf (IQR: 11,9 – 13,8, MIN: 6,2, MAX: 17,6), während die No-Delir-Gruppe einen medianen Wert von 13,5 g/dl aufwies (IQR: 12,4 – 14,7, MIN: 3,6, MAX: 17,6). In beiden Gruppen traten sowohl nach oben als auch nach unten hin Ausreißer auf. Der hier zu erkennende Trend des niedrigeren präoperativen Hämoglobins in der Delir-Gruppe erreichte statistische Signifikanz (p-Wert = 0,037). Darstellung 12 vergleicht die präoperativen Hämoglobinwerte der beiden Gruppen.



Darstellung 12: Präoperatives Hämoglobin (g/dl) der Patient*innenpopulation

3.1.1.3 CRP präoperativ (mg/l)

Das präoperative CRP betrug in der Delir-Gruppe im Median 3,7 mg/l (IQR: 1,4 – 13,8, MIN: 0,0, MAX: 210,2) und in der No-Delir-Gruppe 1,5 (IQR: 0,6 – 3,9, MIN: 0,0, MAX: 77,5). Die höheren Werte der Delir-Gruppe unterschieden sich signifikant von der No-Delir-Gruppe (p-Wert = 0,001). Die präoperativen CRP-Werte der beiden Gruppen sind in Darstellung 13 abgebildet.

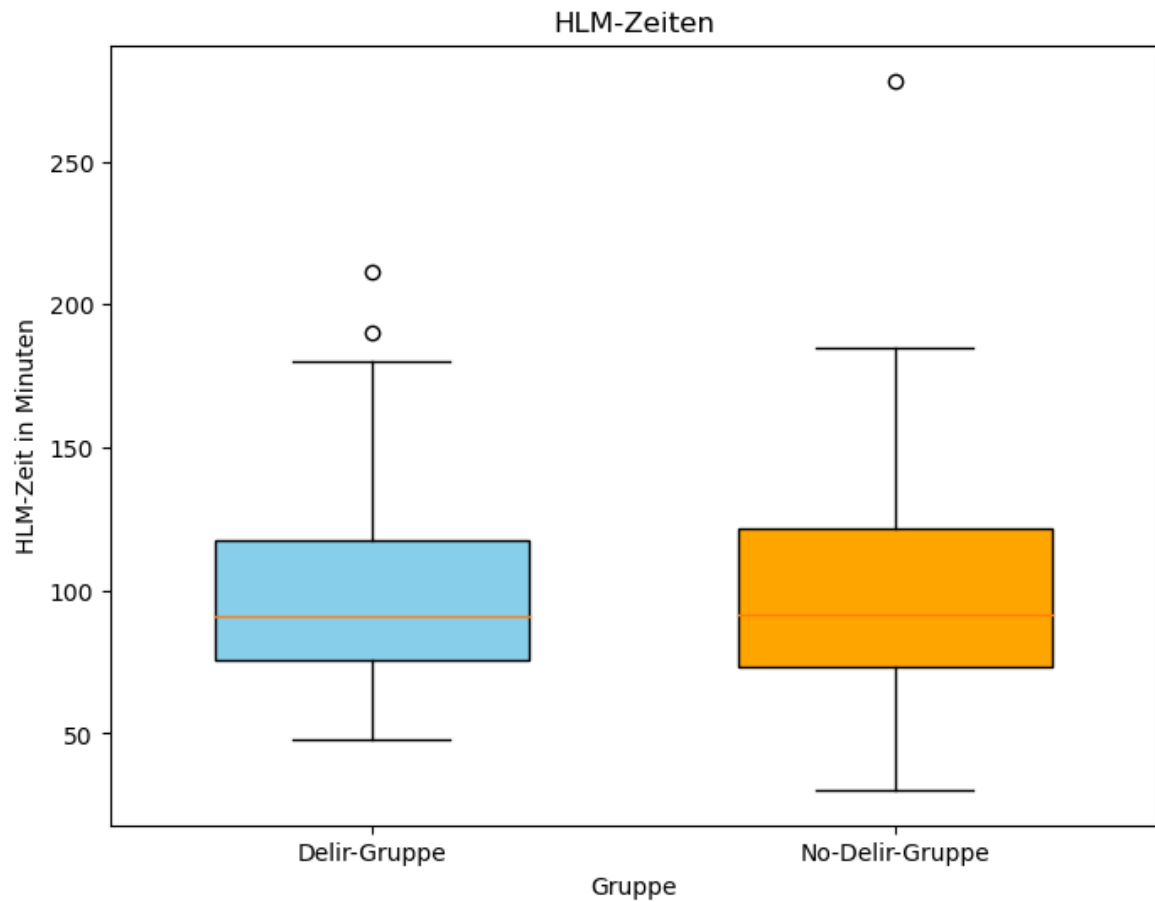


Darstellung 13: Präoperatives CRP (mg/l) der Patient*innenpopulation

3.1.1.4 HLM-Zeit

Die mediane HLM-Zeit in der Delir- Gruppe betrug 91 Minuten (IQR: 75 - 118, MIN: 48, MAX: 212), während sie in der No-Delir- Gruppe im Median 92 Minuten betrug (IQR: 73 - 122, MIN: 30, MAX: 278). Beide Gruppen wiesen eine große Varianz der HLM-Zeit auf. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant (p-Wert = 0,687), die HLM-Zeiten sind in Darstellung 14 abgebildet.

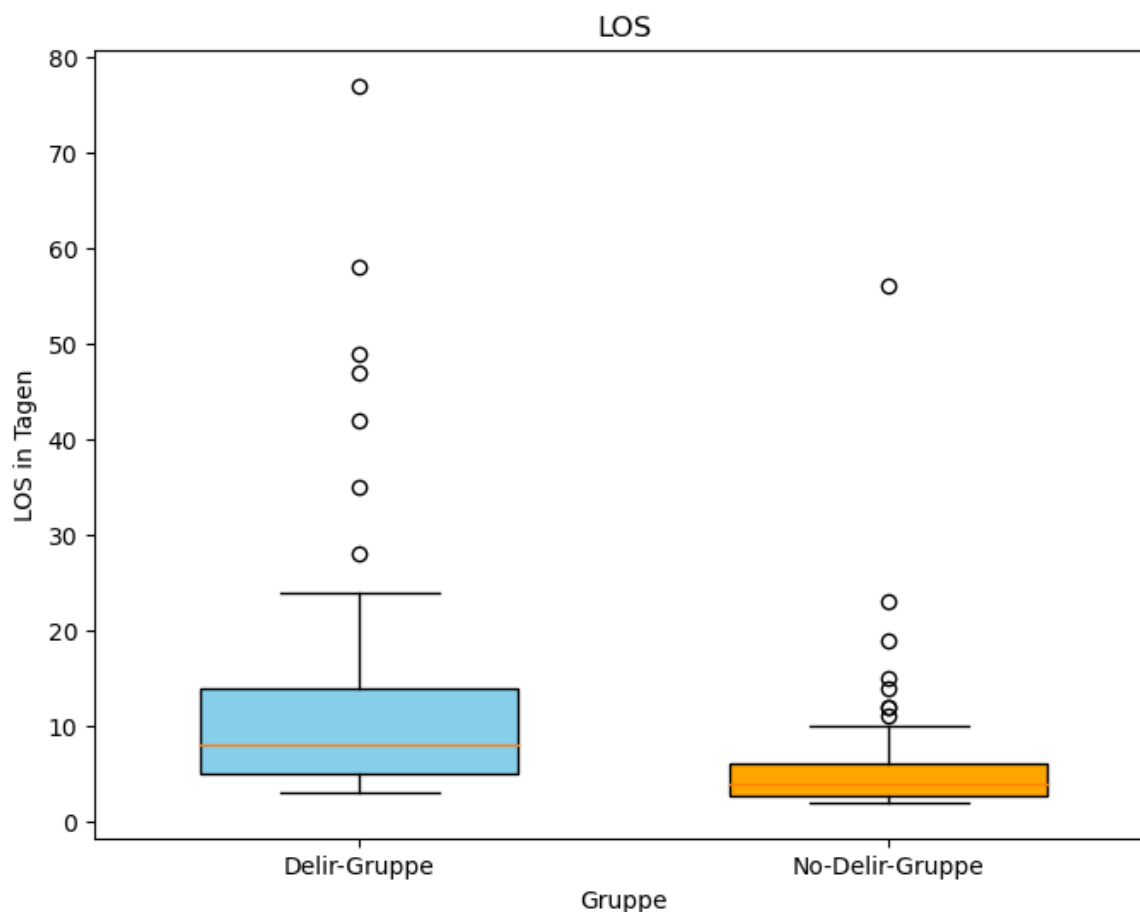
Zusätzlich soll noch erwähnt werden, dass das arithmetische Mittel für die Delir-Gruppe 103 Minuten und für die No-Delir-Gruppe 99 Minuten betrug. Die HLM-Zeiten der Population waren zwar nicht normalverteilt, die Mittelwerte der beiden Gruppen sind jedoch für die Nachvollziehbarkeit der TWA-Berechnung später relevant.



Darstellung 14: HLM-Zeiten der Patient*innenpopulation

3.1.1.5 LOS

Der mediane LOS auf der ICU in der Delir-Gruppe lag bei 8 Tagen (IQR: 5 - 14, MIN: 3, MAX: 77), während er in der No-Delir-Gruppe im Median 4 Tage betrug (IQR: 3 - 6, MIN: 2, MAX: 56). Die Delir-Gruppe zeigte eine deutlich längere Verweildauer auf der ICU im Vergleich zur No-Delir-Gruppe, die auch statistisch signifikant war (p-Wert < 0,001) und in der Darstellung 15 visualisiert wird.



Darstellung 15: LOS der Patient*innenpopulation

3.1.2 Schließende Statistik

Im folgenden Kapitel wird auf die Ergebnisse der intraoperativen Datenauswertung eingegangen. Eine Übersicht zu den ausgewerteten Parametern bietet die Darstellung 16. Um den TWA zu berechnen wurden die HLM-Zeiten der jeweiligen Patient*innen verwendet, welche durchschnittlich in der Delir-Gruppe mit 103 Minuten größer waren als in der No-Delir-Gruppe mit 99 Minuten.

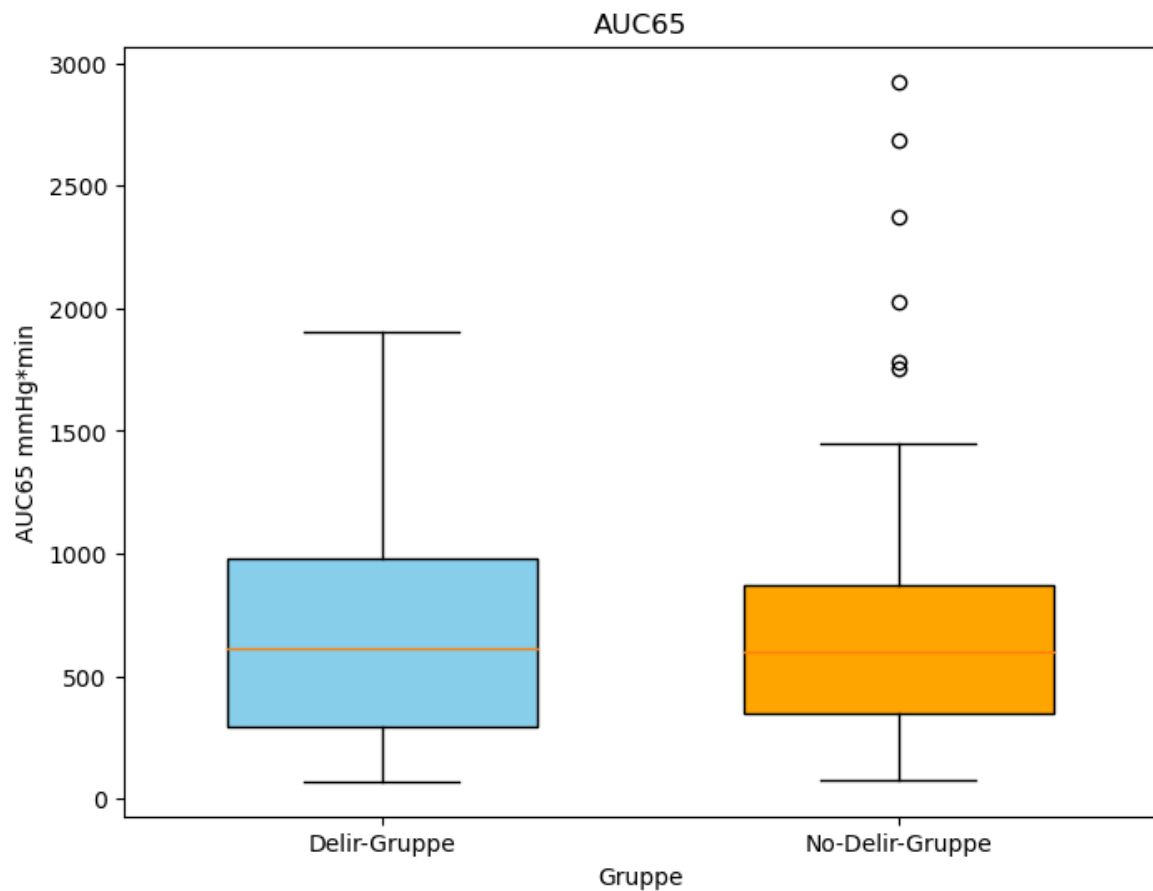
	Delir-Gruppe	No-Delir-Gruppe	p-Wert
AUC65, MED (IQR)	615 (292 – 981)	600 (345 – 870)	0,859
AUC70, MED (IQR)	1064 (596 – 1450)	1026 (569 – 1425)	0,901
TWA65, MED (IQR)	5,81 (3,21 – 8,40)	6,26 (3,82 – 8,94)	0,618
TWA70, MED (IQR)	9,91 (6,73 – 12,96)	10,48 (7,48 – 13,56)	0,576

Darstellung 16: Outcome-Parameter der Patient*innenpopulation

3.1.2.1 AUC65

Die AUC65 betrug in der Delir-Gruppe im Median 615 mmHg*min (IQR: 292 - 981, MIN: 70, MAX: 1900) und in der No-Delir-Gruppe 600 mmHg*min (IQR: 345 - 870, MIN: 72, MAX: 2926). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,859). In Darstellung 17 sind die Ergebnisse der beiden Gruppen als Boxplot dargestellt.

Mittels logistischer Regression wurde für die AUC65 und ihre Auswirkung auf die Delirinzidenz eine OR von 0,999 [95 % CI: 0,999 – 1,000] ermittelt.

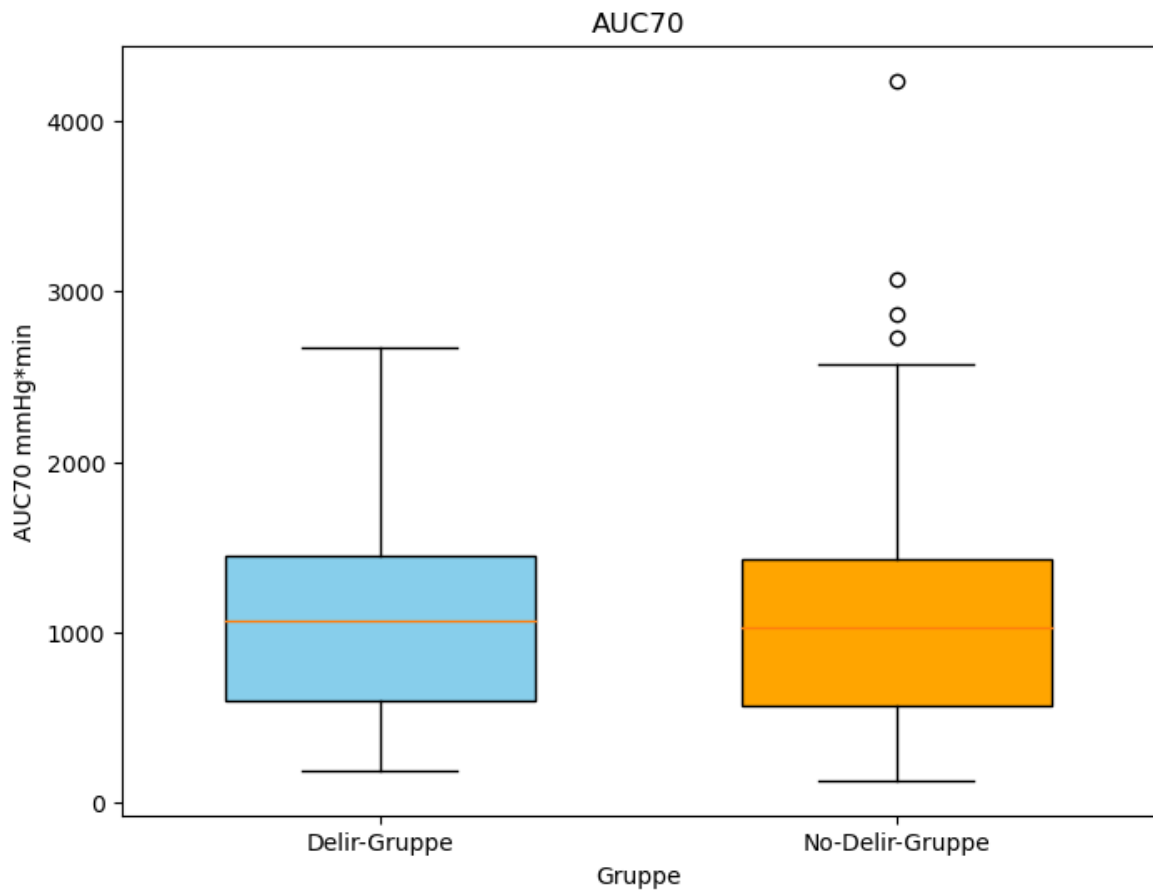


Darstellung 17: AUC65 und Delirinzidenz

3.1.2.2 AUC70

Für die Delir-Gruppe konnte eine mediane AUC70 von 1064 mmHg*min (IQR: 596 - 1450, MIN: 187, MAX: 2674) und für die No-Delir-Gruppe von 1026 mmHg*min (IQR: 569 - 1425, MIN: 133, MAX: 4237) berechnet werden. Die Unterschiede waren nicht signifikant (p-Wert = 0,901). Darstellung 18 stellt die AUC70-Werte der beiden Gruppen im Vergleich dar.

Die logistische Regression ergab eine OR von 0,999 [95 % CI: 0,999 – 1,000].

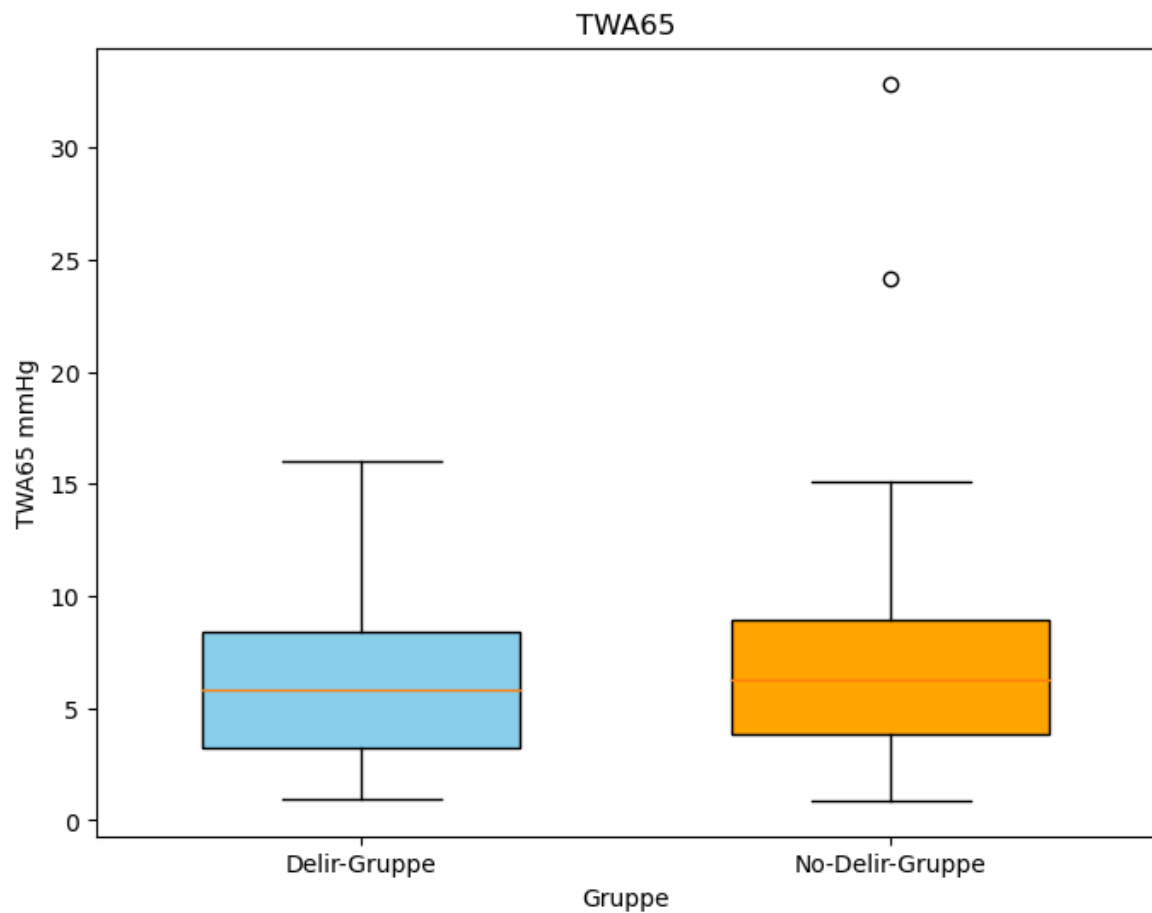


Darstellung 18: AUC70 und Delirinzidenz

3.1.2.3 TWA65

Der TWA65 der Delir-Gruppe betrug im Median 5,81 mmHg (IQR: 3,21 – 8,40, MIN: 0,98, MAX: 16,03) und in der No-Delir-Gruppe 6,26 mmHg (IQR: 3,82 – 8,94, MIN: 0,89, MAX: 32,85). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant (p-Wert = 0,618). Die Verteilung der Werte ist in Darstellung 19 ersichtlich.

Für den TWA65 wurde eine OR von 0,987 [95 % CI: 0,913 – 1,067] ermittelt.

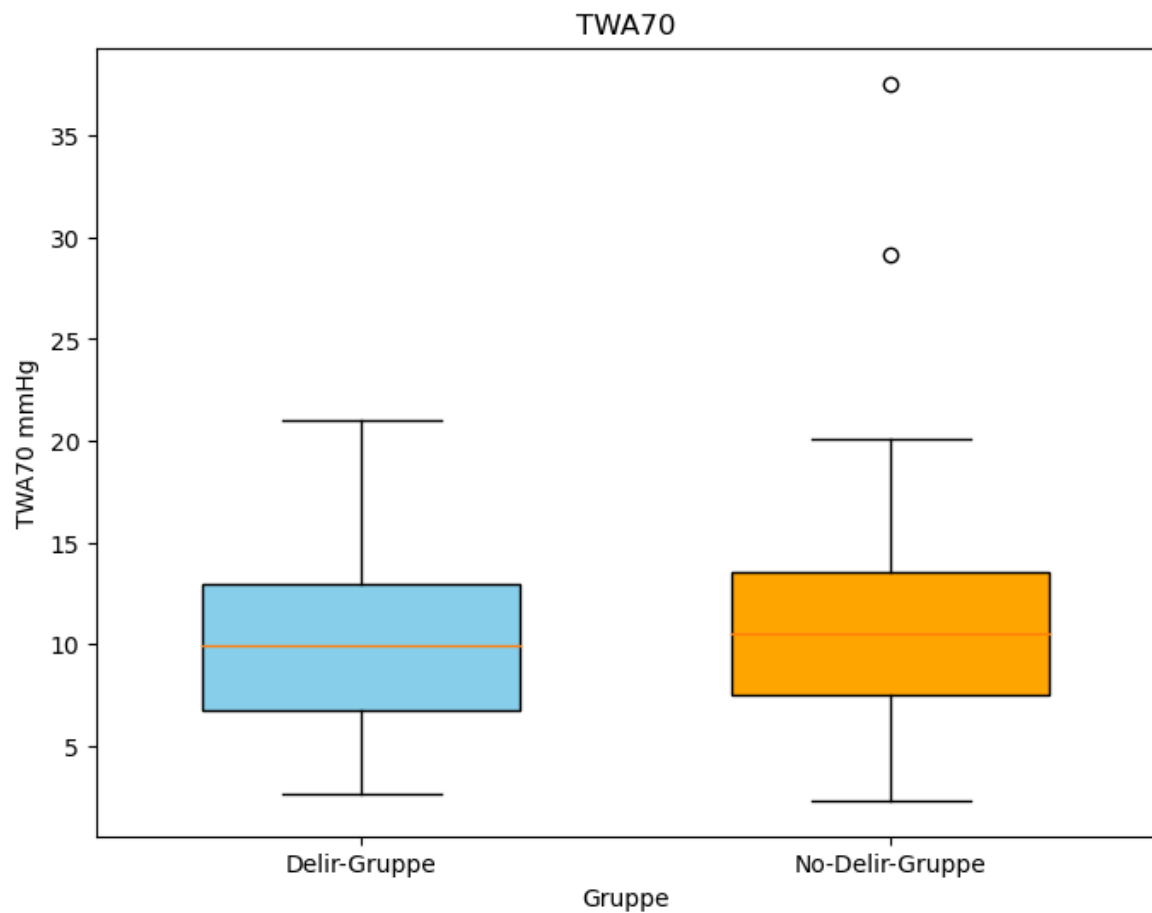


Darstellung 19: TWA65 und Delirinzidenz

3.1.2.4 TWA70

Die Delir-Gruppe wies im Median einen TWA70 von 9,92 mmHg (IQR: 6,73 – 12,96, MIN: 2,60, MAX: 21,03) und die No-Delir-Gruppe von 10,48 mmHg (IQR: 7,48 – 13,56, MIN: 2,32, MAX: 37,56) auf. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war nicht signifikant (p-Wert = 0,576). Die Werte sind in Darstellung 20 abgebildet.

Die berechnete OR für den TWA70 war 0,982 [95 % CI: 0,918 – 1,051].



Darstellung 20: TWA70 und Delirinzidenz

3.2 Delirdauer

3.2.1 Deskriptive Statistik

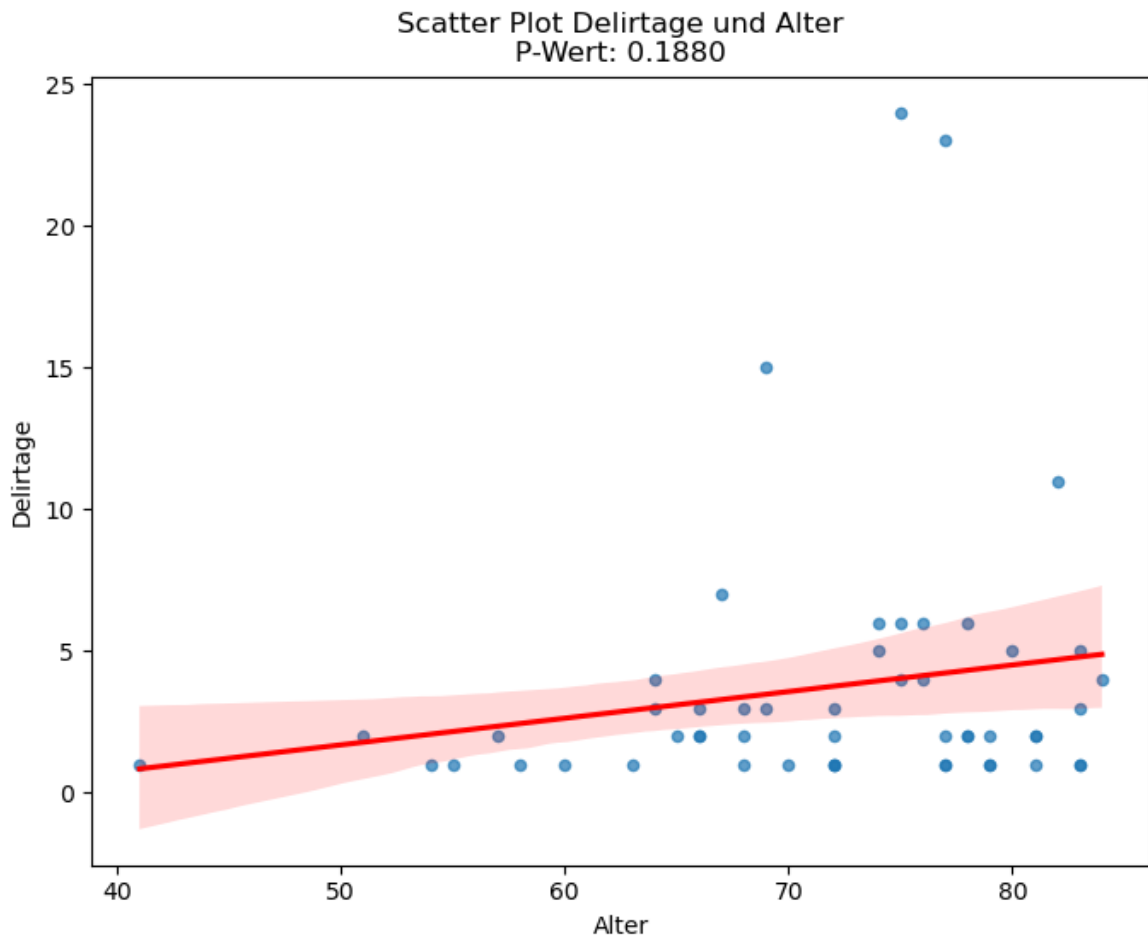
In der Delir-Gruppe befanden sich 53 Patient*innen. Die demographischen Parameter dieser Gruppe können der Darstellung 9 im Kapitel 3.1.1 Deskriptive Statistik entnommen werden. Zur Auswertung wurden primär die Delirdauer herangezogen, welche mittels ICDSC bestimmt wurde und nur im Falle eines negativen ICDSCs die Diagnostik mittels CAM-ICU. Darstellung 21 gibt eine Übersicht über die erhobenen deskriptiven Parameter in Bezug auf ihre Auswirkung auf die Delirdauer.

Delir-Gruppe			
Delirdauer (d), MED (IQR)	2 (1 – 4)		
	Weiblich	Männlich	p-Wert
Geschlecht (Delirtage), MED (IQR)	3 (1,5 – 6)	2 (1 – 3,75)	0,240
	Gruppe „Ja“	Gruppe „Nein“	p-Wert
Alkohol (Delirtage), MED (IQR)	2 (2 – 4,5)	2 (1 – 3,75)	0,233
Rauchen (Delirtage), MED (IQR)	2 (1 – 3)	2 (1 – 5)	0,177
	Pearson-Korrelations-Koeffizient	p-Wert	
Alter	0,184	0,188	
Präoperatives Hämoglobin (g/dl)	-0,219	0,114	
Präoperatives CRP (mg/l)	0,233	0,094	
HLM-Zeit	0,087	0,534	
LOS	0,732	< 0,001	

Darstellung 21: Deskriptive Parameter der Delirdauer-Auswertung

3.2.1.1 Alter

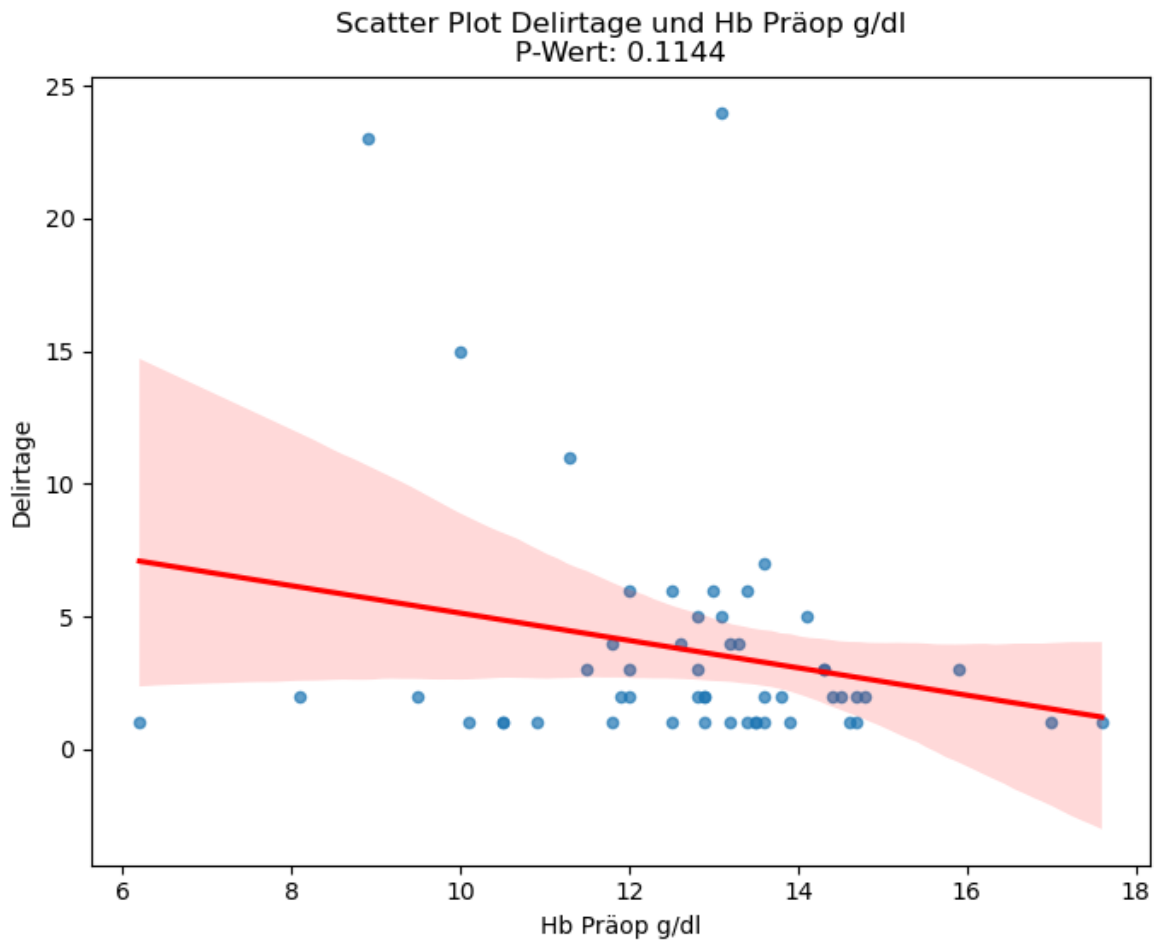
Die positive Korrelation von 0,184 zwischen dem Patient*innenalter und der Dauer des aufgetretenen Delirs erreichte keine statistische Signifikanz in der Subgruppe der Delir-positiven Patient*innen (p -Wert = 0,188). Die Korrelation ist durch ein Scatter-Plot mit Regressionsgerade in Darstellung 22 abgebildet.



Darstellung 22: Scatter-Plot Delirstage und Alter

3.2.1.2 Präoperatives Hämoglobin

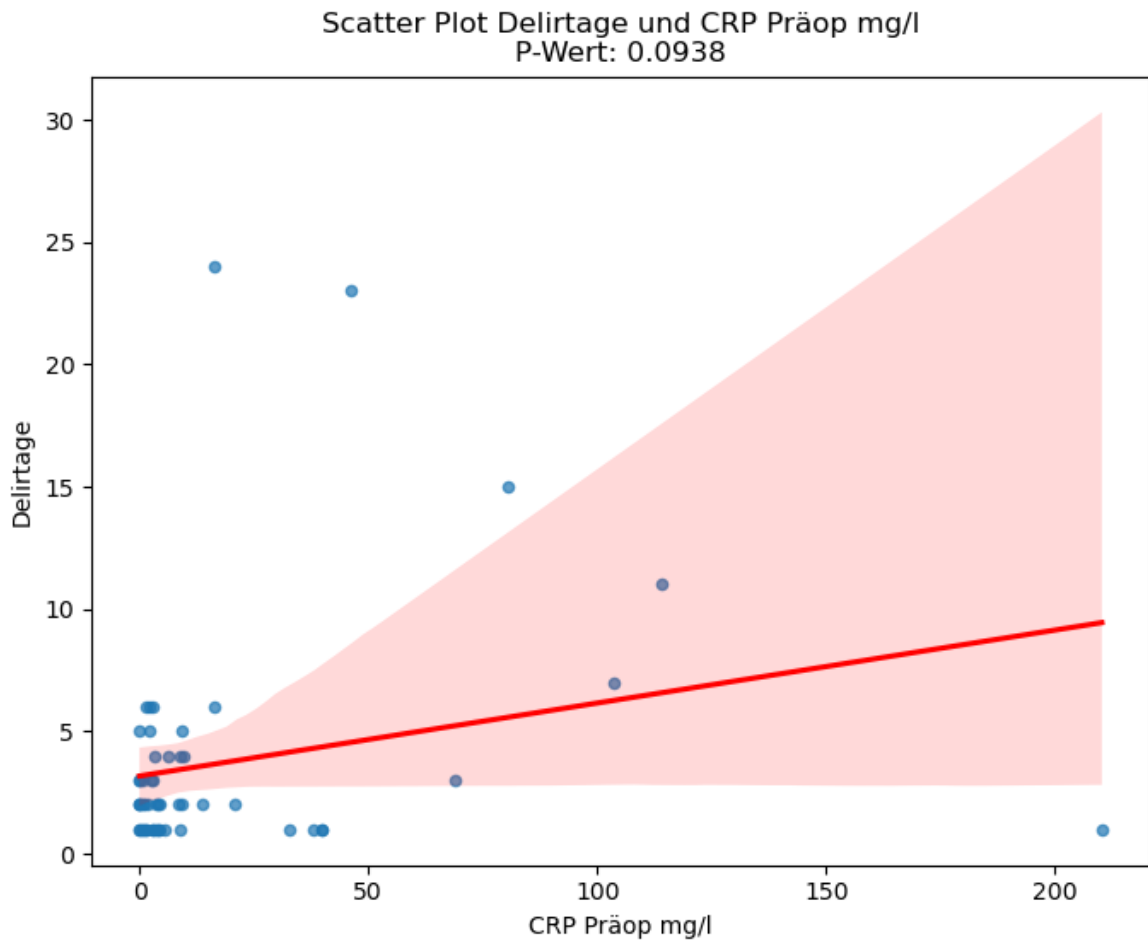
Der inverse Trend zwischen präoperativem Hämoglobin und der Dauer des aufgetretenen Delirs mit einem Pearson-Koeffizienten von -0,219 war nicht signifikant (p-Wert = 0,114). Darstellung 23 stellt den Zusammenhang dieser beiden Parameter graphisch dar.



Darstellung 23: Scatter-Plot Delirtage und präoperatives Hämoglobin

3.2.1.3 Präoperatives CRP

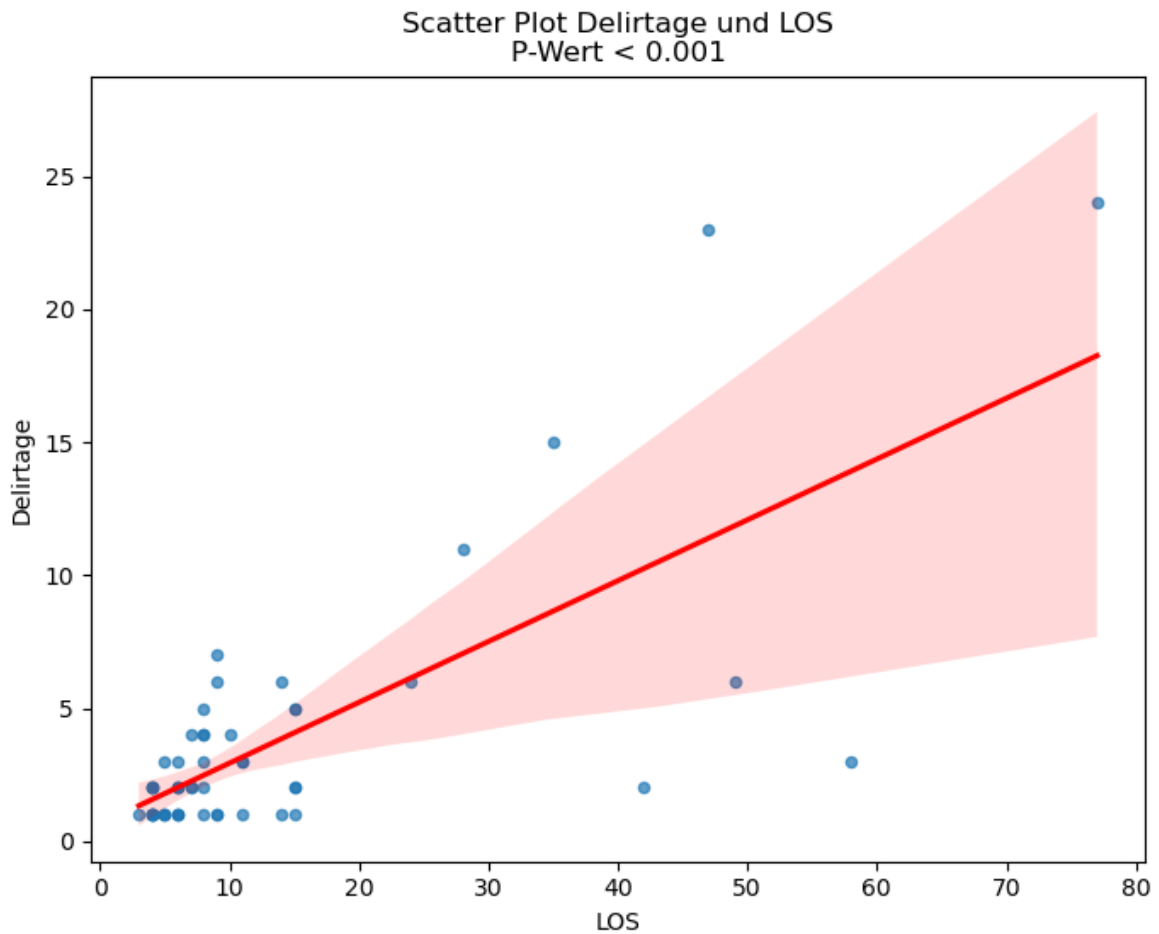
Die positive Beziehung zwischen präoperativem CRP und der Delirdauer von 0,233 war mit einem p-Wert von 0,094 nicht signifikant. Die Ergebnisse sind mittels Scatter-Plot in Darstellung 24 abgebildet.



Darstellung 24: Scatter-Plot Delirtage und präoperatives CRP

3.2.1.4 LOS

Der LOS auf der ICU korrelierte stark mit der Dauer des aufgetretenen Delirs. Der Pearson-Koeffizient betrug 0,732 und war mit einem p-Wert von $< 0,001$ statistisch signifikant. Der Zusammenhang zwischen den beiden Parametern wird in Darstellung 25 veranschaulicht.



Darstellung 25: Scatter-Plot Delirtage und LOS

3.2.2 Schließende Statistik

Für die Auswertung der intraoperativen Daten in Bezug auf die Subgruppe der Delir-positiven Population ergaben sich für alle Parameter nur niedrige Korrelationskoeffizienten, von denen keine eine statistische Signifikanz aufwies. Eine tabellarische Übersicht bietet die nachfolgende Darstellung 26.

	Pearson-Korrelations-Koeffizient	p-Wert
AUC65	-0,044	0,757
AUC70	-0,023	0,870
TWA65	-0,053	0,705
TWA70	-0,077	0,583

Darstellung 26: Outcome-Parameter der Delirtage-Auswertung

4 Diskussion

4.1 Antworten auf die Forschungsfragen

Als präoperative Risikofaktoren für die Inzidenz von POD konnten erhöhtes CRP und erniedrigtes Hämoglobin identifiziert werden. Ein ebenfalls bestehender Trend für eine längere Delirdauer erreichte in der Subanalyse jedoch keine statistische Signifikanz. Da auf die Höhe des präoperativen Hämoglobins durch ein adäquates *patient blood management* Einfluss genommen werden kann, stellt sich die Frage, ob eine Risikoreduktion für die Inzidenz von POD erreichbar ist. Das Patient*innenalter zeigte sowohl für die Auswertung in Bezug auf die Delirinzidenz als auch die Delirdauer eine positive Korrelation, die jedoch in diesem Patientenkollektiv keine statistische Signifikanz erreichte.

Interessanterweise zeigten die anderen erhobenen präoperativen Daten Alkoholkonsum und Rauchen sowie das Geschlecht keine signifikante Korrelation mit dem Auftreten von POD. Dies ist insofern erstaunlich, da insbesondere der regelmäßige Alkoholkonsum ein wesentlicher Risikofaktor für Delir ist. Insofern stellt sich die Frage, ob das von den Patienten angegebene Trinkverhalten auch tatsächlich der Realität entspricht.

Die HLM-Zeit zeigte keinen signifikanten Zusammenhang in Bezug auf die Delirinzidenz oder -dauer, entgegen dem sonst in der Literatur beschriebenen Effekt. Ein möglicher Erklärungsansatz hierfür sind die unterschiedlichen durchgeführten Operationen, welche im untersuchten Datensatz zusammengefasst waren.

Der LOS auf der ICU zeigte sowohl für die Delirinzidenz als auch -dauer einen hochsignifikanten Effekt.

Die Analyse der erhobenen Daten mit der in dieser Arbeit angewendeten Methodik ermöglichte keine Ableitung eines Cut-Off-Werts für den intraoperativen Blutdruck in Bezug auf das Auftreten eines POD. Es bleibt offen, ob eine individuellere Vorgehensweise andere Ergebnisse nach sich gezogen hätte. Eine Möglichkeit wäre, die AUC nicht anhand von generalisierten Druckwerten zu berechnen, sondern sie etwa in Relation zu individuellen Ausgangsblutdruck der Patient*innen zu setzen, da man für Hypertoniker*innen annehmen kann, dass diese auch einen höheren Perfusionsdruck benötigen als normotone Patient*innen. Eine in der Literatur öfter beschriebene Methode, um etwas in dieser Art zu bewerkstelligen, ist die Ermittlung der individuellen Grenzen der

CA. Mithilfe dieses verhältnismäßig aufwändigen Verfahrens konnten schon mehrfach Zusammenhänge zwischen intraoperativer Hypotonie und POD festgestellt werden [90,92]. Eine Anwendung ist jedoch nur bei prospektiven Studien möglich.

Die Risikofaktoren ein POD zu entwickeln sind multifaktoriell und beinhalten Patientencharakteristika und intraoperative sowie postoperative Einflussfaktoren und lassen sich schwer auf ein auslösendes Ereignis wie die kardiovaskuläre Situation einschränken. Um sinnvolle Zielwerte für den intraoperativen Blutdruck empfehlen zu können, sind weitere Arbeiten in diesem Gebiet notwendig.

Neben der Evaluierung einer bestimmten Patientengruppe hinsichtlich der Entwicklung eines POD lag ein weiterer Schwerpunkt dieser Diplomarbeit in der Entwicklung eines Programms zur automatisierten Auswertung intraoperativer Daten, das zukünftig auf größere Datensätze hochskaliert werden kann.

4.2 Limitationen

Die gemischte Verwendung von ICDSC und CAM-ICU zur Diagnostik von POD führte zu unterschiedlichen Einschätzungen der Delirinzidenz und -dauer, wobei die ICDSC das Auftreten von Delir in der Regel überschätzt und die CAM-ICU es unterschätzt. Die Delir-Diagnostik dieses Datensatzes wurde überwiegend mittels ICDSC durchgeführt und die Verwendung des CAM-ICU war lückenhaft. Es bleibt die Frage, ob eine ausschließliche Diagnostik mittels CAM-ICU zu anderen Ergebnissen geführt hätte.

Zur Erhebung der Anamneseparameter Alkoholkonsum und Rauchen wurden keine einheitlichen Kriterien verwendet, weswegen die Vergleichbarkeit zwischen Patient*innen fraglich ist.

Zahlreiche Ausschlüsse aufgrund fehlerhafter Daten führten zu einer signifikant kleineren Stichprobe. Insbesondere für die Analyse der Subgruppe der Delir-positiven Patient*innen in Bezug auf ihre Delirdauer wurden nur 53 Patient*innen herangezogen, was möglicherweise nicht ausreichend war, um für die gemessenen Trends eine statistische Signifikanz zu erreichen. Eine Anwendung des im Rahmen dieser Arbeit geschriebenen und verwendeten Programms zur automatisierten Auswertung der intraoperativen Parameter auf einen größeren Datensatz könnte sich diesbezüglich als nützlich erweisen. Eine weitere Schwierigkeit ergab sich bei der Verwendung des TWA als Messvariable für eine intraoperative Hypotonie. Der TWA verhält sich indirekt proportional zur HLM-Zeit,

mithilfe welcher er berechnet wird. Als Folge daraus führt eine höhere HLM-Zeit, wie sie im Durchschnitt in der Delir-Gruppe vorhanden war, zu einem niedrigeren TWA, welcher in der Arbeitshypothese aber positiv mit dem Auftreten von POD korrelieren sollte.

Folglich arbeiten die beiden als Risikofaktor angenommenen Variablen "intraoperativer Blutdruck" und "HLM-Zeit" scheinbar gegeneinander.

4.3 Conclusio

Die Forschungsfrage bezüglich des Einflusses einer intraoperativen Hypotonie auf POD konnte mithilfe der angewandten Methoden und des vorliegenden Datensatzes nicht abschließend beantwortet werden. Dennoch besteht die Möglichkeit durch die Nutzung genauerer Diagnostik, Erhebung weiterer Parameter und Verwendung aufwändigerer Methoden in Zukunft einen Zusammenhang zwischen intraoperativer Hypotonie und POD aufzudecken und im Weiteren Grenzen für das intraoperative Blutdruckmanagement zu definieren. Eine interessante Perspektive ergibt sich aus den Ergebnissen der Analyse der präoperativen Patient*innencharakteristika, ob eine Steigerung des präoperativen Hämoglobins einen positiven Einfluss auf die Inzidenz des Delirs haben könnte. Das Ausgleichen einer Eisenmangelanämie vor elektiven Eingriffen wird in den aktuellen Guidelines zur Reduktion des Auftretens von Operationskomplikationen empfohlen [93]. Weitere Studien in diese Richtung könnten zielführend sein, um das Auftreten von POD auf Intensivstationen zu senken.

Literaturverzeichnis

1. Lorenzl S, Füsgen I, Noachtar S. Acute Confusional States in the Elderly—Diagnosis and Treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2012 May;109(21):391–400.
2. World Health Organization. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: diagnostic criteria for research. Vol. 2. World Health Organization; 1993.
3. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders [Internet]. 5th ed. 2013. Available from: <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
4. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014 Mar 8;383(9920):911–22.
5. Stollings JL, Kotfis K, Chanques G, Pun BT, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in critical illness: clinical manifestations, outcomes, and management. *Intensive Care Med.* 2021;47(10):1089–103.
6. Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, et al. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *British Journal of Anaesthesia.* 2008 Sep 1;101(3):338–43.
7. Olin K, Eriksdotter-Jönhagen M, Jansson A, Herrington MK, Kristiansson M, Permert J. Postoperative delirium in elderly patients after major abdominal surgery. *British Journal of Surgery.* 2005 Dec 1;92(12):1559–64.
8. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol.* 2010 Jun;76(6):394–403.
9. Bilotta F, Lauretta MP, Borozdina A, Mizikov VM, Rosa G. Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. *Minerva Anesthesiol.* 2013 Sep;79(9):1066–76.
10. Ungur AL, Neumann T, Borchers F, Spies C. Perioperative Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Visc Med.* 2020 Jun;36(3):160–6.
11. Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P. The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review. *Int Psychogeriatr.* 2007 Apr;19(2):197–214.
12. Inouye SK, Robinson T, Blaum C, Busby-Whitehead J, Boustani M, Chalian A, et al. Postoperative Delirium in Older Adults: Best Practice Statement from the American Geriatrics Society. *Journal of the American College of Surgeons.* 2015 Feb;220(2):136.
13. Chen H, Mo L, Hu H, Ou Y, Luo J. Risk factors of postoperative delirium after cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 2021 Dec;16(1):1–11.

14. Bickel H, Grading R, Kochs E, Förstl H. High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26(1):26–31.
15. Rudolph JL, Inouye SK, Jones RN, Yang FM, Fong TG, Levkoff SE, et al. Delirium: an independent predictor of functional decline after cardiac surgery. *J Am Geriatr Soc*. 2010 Apr;58(4):643–9.
16. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 14;168(1):27–32.
17. Tilouche N, Hassen MF, Ali HBS, Jaoued O, Gharbi R, El Atrous SS. Delirium in the Intensive Care Unit: Incidence, Risk Factors, and Impact on Outcome. *Indian J Crit Care Med*. 2018 Mar;22(3):144–9.
18. Lipowski ZJ. Delirium updated. *Compr Psychiatry*. 1980;21(3):190–6.
19. Martins S, Fernandes L. Delirium in Elderly People: A Review. *Front Neurol*. 2012 Jun 19;3:101.
20. Mittal V, Muralee S, Williamson D, McEnerney N, Thomas J, Cash M, et al. Review: delirium in the elderly: a comprehensive review. *Am J Alzheimers Dis Other Demen*. 2011 Mar;26(2):97–109.
21. Liptzin B, Levkoff SE. An empirical study of delirium subtypes. *Br J Psychiatry*. 1992 Dec;161:843–5.
22. 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*. 2011 Dec;71(6):395–403.
23. Greaves D, Psaltis PJ, Davis DHJ, Ross TJ, Ghezzi ES, Lampit A, et al. Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2020 Nov 7;9(22):e017275.
24. Karageorgos V, Mevorach L, Silvetti M, Bilotta F. Preoperative Risk Factors Associated with Increased Incidence of Postoperative Delirium: Systematic Review of Qualified Clinical Studies. *Geriatrics (Basel)*. 2023 Feb 7;8(1):24.
25. Ahmed S, Leurent B, Sampson EL. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*. 2014 May;43(3):326–33.
26. Ranhoff AH, Rozzini R, Sabatini T, Cassinadri A, Boffelli S, Trabucchi M. Delirium in a sub-intensive care unit for the elderly: occurrence and risk factors. *Aging Clin Exp Res*. 2006 Oct;18(5):440–5.

27. Statement on ASA Physical Status Classification System [Internet]. [cited 2024 Mar 3]. Available from: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>
28. Kim NY, Ryu SA, Kim YH. Factors Related to Delirium of Intensive Care Unit Patients in Korea: A Systematic Review. *Iran J Public Health*. 2021 Aug;50(8):1526–35.
29. Mueller A, Spies CD, Eckardt R, Weiss B, Pohrt A, Wernecke KD, et al. Anticholinergic burden of long-term medication is an independent risk factor for the development of postoperative delirium: A clinical trial. *J Clin Anesth*. 2020 May;61:109632.
30. Patel N, Minhas JS, Chung EML. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*. 2015;2015:370612.
31. Czok M, Pluta MP, Putowski Z, Krzych ŁJ. Postoperative Neurocognitive Disorders in Cardiac Surgery: Investigating the Role of Intraoperative Hypotension. A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Jan;18(2):786.
32. Andrási TB, Talipov I, Dinges G, Arndt C, Rastan AJ. Risk factors for postoperative delirium after cardiac surgical procedures with cardioplegic arrest. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2022 Jun 15;62(1):ezab570.
33. Xará D, Silva A, Mendonça J, Abelha F. Inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence in the Postanesthesia Care Unit. *J Clin Anesth*. 2013 Sep;25(6):439–46.
34. Watt D, Koziol K, Budding D, Noggleand C, Dean R. Disorders in Neuropsychiatry. 2012;
35. Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2008 Jul;63(7):764–72.
36. Hughes CG, Patel MB, Pandharipande PP. Pathophysiology of acute brain dysfunction: what’s the cause of all this confusion? *Curr Opin Crit Care*. 2012 Oct;18(5):518–26.
37. Persico I, Cesari M, Morandi A, Haas J, Mazzola P, Zambon A, et al. Frailty and Delirium in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *J Am Geriatr Soc*. 2018 Oct;66(10):2022–30.
38. Davis DHJ, Skelly DT, Murray C, Hennessy E, Bowen J, Norton S, et al. Worsening Cognitive Impairment and Neurodegenerative Pathology Progressively Increase Risk for Delirium. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015 Apr;23(4):403–15.
39. Wilson JE, Mart M, Cunningham C, Shehabi Y, Girard TD, MacLulich AMJ, et al. Delirium. *Nat Rev Dis Primers*. 2020 Nov 12;6(1):90.

40. Tijms BM, Wink AM, de Haan W, van der Flier WM, Stam CJ, Scheltens P, et al. Alzheimer's disease: connecting findings from graph theoretical studies of brain networks. *Neurobiol Aging*. 2013 Aug;34(8):2023–36.
41. Hennessy E, Griffin ÉW, Cunningham C. Astrocytes Are Primed by Chronic Neurodegeneration to Produce Exaggerated Chemokine and Cell Infiltration Responses to Acute Stimulation with the Cytokines IL-1 β and TNF- α . *J Neurosci*. 2015 Jun 3;35(22):8411–22.
42. Hasel P, Dando O, Jiwaji Z, Baxter P, Todd AC, Heron S, et al. Neurons and neuronal activity control gene expression in astrocytes to regulate their development and metabolism. *Nat Commun*. 2017 May 2;8:15132.
43. Sweeney MD, Kisler K, Montagne A, Toga AW, Zlokovic BV. The role of brain vasculature in neurodegenerative disorders. *Nat Neurosci*. 2018 Oct;21(10):1318–31.
44. Yang AC, Stevens MY, Chen MB, Lee DP, Stähli D, Gate D, et al. Physiological blood–brain transport is impaired with age by a shift in transcytosis. *Nature*. 2020 Jul;583(7816):425.
45. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT. Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet*. 1981 Sep 26;2(8248):651–3.
46. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of medications with anticholinergic effect predicts clinical severity of delirium symptoms in older medical inpatients. *Arch Intern Med*. 2001 Apr 23;161(8):1099–105.
47. Platt MM, Breitbart W, Smith M, Marotta R, Weisman H, Jacobsen PB. Efficacy of neuroleptics for hypoactive delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994;6(1):66–7.
48. Sommer BR, Wise LC, Kraemer HC. Is dopamine administration possibly a risk factor for delirium? *Crit Care Med*. 2002 Jul;30(7):1508–11.
49. Hansen N, Rediske AI. The Locus Coeruleus Noradrenaline System in Delirium. *Front Aging Neurosci*. 2021 Dec 8;13:784356.
50. Hawley RJ, Nemeroff CB, Bissette G, Guidotti A, Rawlings R, Linnoila M. Neurochemical correlates of sympathetic activation during severe alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res*. 1994 Dec;18(6):1312–6.
51. Muzyk AJ, Fowler JA, Norwood DK, Chilipko A. Role of α 2-agonists in the treatment of acute alcohol withdrawal. *Ann Pharmacother*. 2011 May;45(5):649–57.
52. Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, Devlin JW. Low-Dose Nocturnal Dexmedetomidine Prevents ICU Delirium. A Randomized, Placebo-controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 May 1;197(9):1147–56.

53. Chan CH, Liu HC, Huang MC. Delirium associated with concomitant use of low-dose bupropion sustained release and fluoxetine. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Dec;26(6):677–9.
54. Trzepacz P, van der Mast R. The neuropathophysiology of delirium. *Delirium in old age.* Oxford, England: Oxford University Press; 2002.
55. MacLulich AM, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SE, Cunningham C. Unravelling the pathophysiology of delirium: a focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res.* 2008 Sep;65(3):229–38.
56. Subramaniyan S, Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesth Analg.* 2019 Apr;128(4):781–8.
57. van den Boogaard M, Kox M, Quinn KL, van Achterberg T, van der Hoeven JG, Schoonhoven L, et al. Biomarkers associated with delirium in critically ill patients and their relation with long-term subjective cognitive dysfunction; indications for different pathways governing delirium in inflamed and noninflamed patients. *Crit Care.* 2011;15(6):R297.
58. Varatharaj A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation. *Brain Behav Immun.* 2017 Feb;60:1–12.
59. Deiner S, Baxter MG, Mincer JS, Sano M, Hall J, Mohammed I, et al. Human plasma biomarker responses to inhalational general anaesthesia without surgery. *Br J Anaesth.* 2020 Sep;125(3):282–90.
60. Hatherill S, Flisher AJ. Delirium in children and adolescents: A systematic review of the literature. *J Psychosom Res.* 2010 Apr;68(4):337–44.
61. Izaks GJ, Westendorp RG. Ill or just old? Towards a conceptual framework of the relation between ageing and disease. *BMC Geriatr.* 2003 Dec 19;3:7.
62. Soiza RL, Sharma V, Ferguson K, Shenkin SD, Seymour DG, MacLulich AMJ. Neuroimaging studies of delirium: a systematic review. *J Psychosom Res.* 2008 Sep;65(3):239–48.
63. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method (CAM): A Systematic Review of Current Usage. *J Am Geriatr Soc.* 2008 May;56(5):823–30.
64. Tomasi CD, Grandi C, Salluh J, Soares M, Giombelli VR, Cascaes S, et al. Comparison of CAM-ICU and ICDSC for the detection of delirium in critically ill patients focusing on relevant clinical outcomes. *Journal of Critical Care.* 2012 Apr 1;27(2):212–7.
65. Barr J, Fraser GL, Puntillo K, Ely EW, Gélinas C, Dasta JF, et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2013 Jan;41(1):263–306.

66. Devlin JW, Skrobik Y, Gélinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, et al. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018 Sep;46(9):e825–73.
67. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001 Jul;29(7):1370–9.
68. Trivedi V, Iyer VN. Utility of the Richmond Agitation-Sedation Scale in evaluation of acute neurologic dysfunction in the intensive care unit. *J Thorac Dis.* 2016 May;8(5):E292–4.
69. Guenther U, Wolke M, Hansen HC, Feldmann N, Diers A, Dewald O, et al. Bedeutung der Desorientierung bei der Delireinschätzung. *Med Klin Intensivmed Notfmed.* 2022 Sep 1;117(6):419–27.
70. Lingg C, Kriescher S, Schneider G. Operative Intensivmedizin – highlighted. *Bayrisches Ärzteblatt* [Internet]. 2020 Feb 28 [cited 2023 Jul 26]; Available from: <https://www.bayerisches-aerzteblatt.de/inhalte/details/news/detail/News/operative-intensivmedizin-highlighted.html>
71. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med.* 2001 May;27(5):859–64.
72. Schimböck F, Dr. Lohrmann C. Die Qual der Wahl: Instrumente zur Erkennung von Delirien. *PflegenIntensiv.* 2017 Apr 28;14:25–9.
73. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, et al. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology | EJA.* 2017 Apr;34(4):192.
74. Liu Y, Li XJ, Liang Y, Kang Y. Pharmacological Prevention of Postoperative Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019 Mar 14;2019:9607129.
75. Ormseth CH, LaHue SC, Oldham MA, Josephson SA, Whitaker E, Douglas VC. Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium. *JAMA Netw Open.* 2023 Jan 6;6(1):e2249950.
76. Duceppe MA, Williamson DR, Elliott A, Para M, Poirier MC, Delisle MS, et al. Modifiable Risk Factors for Delirium in Critically Ill Trauma Patients: A Multicenter Prospective Study. *J Intensive Care Med.* 2019 Apr;34(4):330–6.
77. Fearing MA, Inouye SK. Delirium. *Focus.* 2009;7(1):53–63.

78. Zaal IJ, Spruyt CF, Peelen LM, van Eijk MMJ, Wientjes R, Schneider MME, et al. Intensive care unit environment may affect the course of delirium. *Intensive Care Med.* 2013 Mar;39(3):481–8.
79. Heymann A, Radtke F, Schiemann A, Lütz A, MacGuill M, Wernecke KD, et al. Delayed treatment of delirium increases mortality rate in intensive care unit patients. *J Int Med Res.* 2010;38(5):1584–95.
80. NICE. Overview | Delirium: prevention, diagnosis and management in hospital and long-term care | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2010 [cited 2023 Jul 27]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/CG103>
81. Rubino AS, Onorati F, Caroleo S, Galato E, Nucera S, Amantea B, et al. Impact of clonidine administration on delirium and related respiratory weaning after surgical correction of acute type-A aortic dissection: results of a pilot study. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2010 Jan;10(1):58–62.
82. Tan JA, Ho KM. Use of dexmedetomidine as a sedative and analgesic agent in critically ill adult patients: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2010 Jun;36(6):926–39.
83. Peritogiannis V, Stefanou E, Lixouriotis C, Gkogkos C, Rizos DV. Atypical antipsychotics in the treatment of delirium. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2009 Oct;63(5):623–31.
84. Lonergan E, Luxenberg J, Areosa Sastre A. Benzodiazepines for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Oct 7;2009(4):CD006379.
85. Aguirre E. Delirium and hospitalized older adults: a review of nonpharmacologic treatment. *J Contin Educ Nurs.* 2010 Apr;41(4):151–2.
86. Ono M, Brady K, Easley RB, Brown C, Kraut M, Gottesman RF, et al. Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014 Jan;147(1):10.1016/j.jtcvs.2013.07.069.
87. Hori D, Brown C, Ono M, Rappold T, Sieber F, Gottschalk A, et al. Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br J Anaesth.* 2014 Dec;113(6):1009–17.
88. Wesselink EM, Kappen TH, van Klei WA, Dieleman JM, van Dijk D, Slooter AJC. Intraoperative hypotension and delirium after on-pump cardiac surgery. *Br J Anaesth.* 2015 Sep;115(3):427–33.
89. Rudiger A, Begdeda H, Babic D, Krüger B, Seifert B, Schubert M, et al. Intraoperative events during cardiac surgery are risk factors for the development of delirium in the ICU. *Crit Care.* 2016 Aug 21;20:264.
90. Brown CH, Neufeld KJ, Tian J, Probert J, LaFlam A, Max L, et al. Effect of Targeting Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring

Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients. *JAMA Surg.* 2019 Sep;154(9):819–26.

91. Wiberg S, Holmgaard F, Blennow K, Nilsson JC, Kjaergaard J, Wanscher M, et al. Associations between mean arterial pressure during cardiopulmonary bypass and biomarkers of cerebral injury in patients undergoing cardiac surgery: secondary results from a randomized controlled trial. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2020 Nov 22;32(2):229–35.
92. KUMPAITIENE B, SVAGZDIENE M, SIRVINSKAS E, ADOMAITIENE V, PETKUS V. Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative cognitive deterioration: prospective observational study. *Minerva Anesthesiol.* 2019;85:594–603.
93. Shander A, Corwin HL, Meier J, Auerbach M, Bisbe E, Blitz J, et al. Recommendations From the International Consensus Conference on Anemia Management in Surgical Patients (ICCAMS). *Ann Surg.* 2023 Apr;277(4):581–90.