

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
Direktor: Professor Dr. Bernhard M. Graf
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Frequency of delirium in non-cardiac surgical and medical intensive-care
patients — results from a comparative, prospective, observational study

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marius Philipp Zeder

2018

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
Direktor: Professor Dr. Bernhard M. Graf
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Frequency of delirium in non-cardiac surgical and medical intensive-care
patients — results from a comparative, prospective, observational study

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Marius Philipp Zeder

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Thomas Bein

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. habil. Matthias Lubnow

Tag der mündlichen Prüfung: 09.04.2019

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|----|
| 1. „Die Häufigkeit des Delirs bei nicht-herzchirurgischen operativen und internistischen Intensivpatienten – Ergebnisse einer komparativen, prospektiven Observationsstudie“ (Übersetzung, deutsch) | |
| 1.1. Einleitung..... | 4 |
| 1.2. Methodik..... | 5 |
| I. Studiendesign und Population..... | 5 |
| II. Statistische Analyse..... | 6 |
| 1.3. Ergebnisse..... | 7 |
| 1.4. Diskussion..... | 8 |
| 1.5. Zusammenfassung..... | 11 |
| 1.6. Abkürzungsverzeichnis..... | 11 |
| 1.7. Anhang..... | 12 |
| 1.8. Literatur..... | 16 |
| 2. Publikation (Original, englisch)..... | 20 |
| 3. Danksagung..... | 28 |
| 4. Lebenslauf..... | 29 |

1. Die Häufigkeit des Delirs bei nicht-herzchirurgischen operativen und internistischen Intensivpatienten – Ergebnisse einer komparativen, prospektiven, Observationsstudie

1.1. Einleitung

Das Delir ist mit einer Inzidenz zwischen 10 und 92 % die häufigste psychiatrische Erkrankung bei Intensivpatienten [1–4] und ist mit einer höheren Mortalität verglichen mit nicht deliranten Patienten assoziiert [5, 6]. Trotz der hohen Inzidenz wird das Delir häufig vom Intensivpersonal übersehen [7] und Screeninguntersuchungen sind unzureichend auf deutschen Intensivstationen implementiert [8,9].

Das Delir wird vom *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) über ein eingeschränktes Bewusstsein, Defizite der Konzentrations- und Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeitsstörungen sowie Denkstörungen definiert, kann nicht durch vorbestehende Erkrankungen erklärt werden und entsteht akut mit einem fluktuierenden Verlauf [10]. Zusätzlich listet die *Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten* (ICD-10) Störungen der psychomotorischen Aktivität, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus als Kriterien für das Delir [11]. In kürzlich durchgeführten Studien wurden viele Risikofaktoren für das Delir untersucht und es wurde herausgefunden, dass das Delir ein unabhängiger Faktor für ein ungünstiges klinisches Outcome ist [5, 6]. Somit ist die Prävention und frühe Behandlung des Delirs ein wichtiges Ziel auf Intensivstation. So scheinen die Verwendung von Ohrstöpseln, mehr Tageslicht und frühe Mobilisation der Entwicklung eines Delirs vorzubeugen [12]. Zusätzlich verringerte beispielsweise die Implementierung des sogenannten “ABCDE-Bundle” – ein Protokoll zur Verringerung der Häufigkeit des Delirs durch eine verbesserte Respiratorentwöhnung, bewusstere Verabreichung von Analgetika und Sedativa, verbessertes Delirmonitoring und Frühmobilisation - signifikant die Prävalenz und Dauer des Delirs [13].

Die Pathophysiologie des Delirs ist bis heute schlecht verstanden. Es gibt sieben weitgehend komplementäre Theorien über die Entwicklung des Delirs, welche neuroinflammatorische Prozesse, neuronales Altern, oxidativen Stress, Mangel an Neurotransmittern, neuroendokrine Faktoren, Fehlregulation des Tag-Nacht-Rhythmus und Verschaltungsprobleme beinhalten [14]. Es wurde gezeigt, dass Inflammation [15], geringes Serumalbumin [16], die Verwendung von Analgetika [1] und erhöhte Volumenzufuhr im OP – vorrangig bei herzchirurgischen Patienten [17] – mit einem erhöhten Risiko für Delir einhergehen.

Operationen können zu systemischer Immunsuppression und proinflammatorischen Phasen führen [18]. Zusätzlich sind anhaltende entzündliche Prozesse [19] und Sepsis [20] häufige Komplikationen auf operativen Intensivstationen.

Daher haben wir die Hypothese aufgestellt, dass – wenn höherer inflammatorischer Stress aufgrund vorangegangener Operation mit Delir vergesellschaftet sein könnte [15,21] – die Inzidenz des Delirs bei Intensivpatienten nach Trauma oder nicht-herzchirurgischen Operationen höher im Vergleich zu internistischen Intensivpatienten ist.

Die Ziele dieser Studie waren es, die Häufigkeit des Delirs auf operativer und internistischer Intensivstation zu vergleichen und Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs mittels multivariater Analyse zu bestimmen.

1.2. Methodik

I. Studiendesign und Population

Es wurde eine prospektive Studie auf zwei Intensivstationen des Universitätsklinikums Regensburg durchgeführt: Eine operative Intensivstation mit 26 Betten (SICU) und eine internistische Intensivstation mit 14 Betten (MICU). Die Ethikkommission der Universität Regensburg stimmte der Studie zu (Bestätigungsnummer 15-101-0101). Nach einer zweiwöchigen Pilotphase, in der Case Report Form (CRF) und das Studienprotokoll getestet wurden, wurden alle Patienten, die zwischen Juni und November 2015 auf die Intensivstationen aufgenommen und für mindestens einen Tag behandelt wurden, mithilfe der *Confusion Assessment Method for the ICU* (CAM-ICU) mindestens an Tag eins, drei und fünf nach Aufnahme auf die Intensivstation (nicht-beatmete Patienten) oder nach Extubation (beatmete Patienten) auf das Bestehen eines Delirs untersucht. Die CAM-ICU ist ein validierter Test mit hoher Spezifität und guter Sensitivität, um Delir auf Intensivstationen zu diagnostizieren [22]. Einschlusskriterien für das Screening waren: ein Richmond Agitation Scale Score von -3 oder höher [23], das Fehlen von mechanischer Beatmung sowie keine Kontraindikationen für das Screening mittels CAM-ICU. Falls Patienten nach Tag eins auf eine andere Station verlegt wurden, wurde das Screening dort fortgesetzt. In dem Fall, dass Patienten länger als fünf Tage auf Intensivstation verblieben, wurden sie weiterhin bis zur Verlegung alle zwei Tage untersucht.

Des Weiteren wurden folgende Variablen aufgenommen: C-reaktives Protein (CRP), Harnstoff, Albumin und Procalcitonin aus dem Serum; arterieller pH-Wert, Hämoglobin,

Blutzucker und Elektrolyte aus den morgendlichen 8-Uhr Blutgasanalysen (alle Werte am ersten Tag der Delirbeurteilung). Außerdem wurden die kumulativen Dosen von Sedativa (Propofol, Lorazepam, Midazolam) und Analgetika (Morphin, Hydromorphon, Sufentanyl, Oxycodon/Naloxon) sowie vasoaktiver (Noradrenalin, Clonidin) und psychoaktiver Medikation (Levomepromazin, Promethazin, Quetiapin, Melperon, Haloperidol) im Zeitraum von 24 Stunden vor dem jeweiligen Screening erfasst (Tag 1, 3 und 5). Die Gabe von Schmerzmitteln wurde mittels der Visuellen Analogskala standardisiert.

Die Körpertemperatur, arterielle Sauerstoffsättigung und der mittlere arterielle Druck während des Screenings sowie das Alter, Geschlecht, der Simplified Acute Physiology Score (SAPS) der ersten 24 Stunden nach Aufnahme, der Hauptaufnahmegrund auf Intensivstation, die Dauer der vorangegangenen maschinellen Beatmung und die Dauer des kompletten Intensivaufenthaltes wurden dokumentiert. Zusätzlich wurden die höchsten Werte des Aufenthaltes von Bilirubin und Kreatinin erfasst. All diese Daten wurden aus dem auf beiden Intensivstationen verwendeten Patientendatenmanagementsystem gewonnen (Metavision, iMDsoft, Düsseldorf, Germany).

Alle Screeninguntersuchungen wurden von einem Untersucher (MZ) nach einem erweiterten, intensivierten Training durch einen erfahrenen Intensivmediziner (TB) durchgeführt.

II. Statistische Analyse

Die statistischen Berechnungen wurden mit SPSS Statistics (IBM Corp. Released 2015. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0. Armonk, NY: IBM Corp.) durchgeführt. Das Signifikanzniveau wurde bei einem p-Wert von $<0,05$ definiert.

Quantitative Variablen wurden mit dem arithmetischen Mittel \pm Standardabweichung (SD), Median und Interquartilsabstand (IQR) angegeben, kategoriale Variablen mit Zahl und Prozent. Zur Untersuchung der Unterschiede zwischen internistischen und operativen Patienten wurden der Student's T-test für normalverteilte sowie der Mann-Whitney U-Test für nicht-normalverteilte Variablen verwendet. Die Ergebnisse beider Tests sind mit Mittelwert \pm Standardabweichung in Text und Tabelle angezeigt, um die Lesbarkeit zu verbessern. Mit Hilfe des Shapiro-Wilk Tests wurde auf Normalverteilung untersucht (lediglich die Körpertemperatur zeigte Normalverteilung). Zum Vergleich von kategorischen Variablen – Geschlecht, Intubation, Tracheotomie und Anwendung von psychoaktiven Medikamenten – wurde der Pearson's Chi-Quadrat Test verwendet und Odds-Ratios nach Mantel-Haenszel berechnet.

Um Risikofaktoren für die Entwicklung des Delirs zu identifizieren, wurden univariable Modelle der logistischen Regression erstellt. Die hier verwendeten Variablen waren die signifikanten Variablen von vorherigen Tests und Variablen, die in der Literatur als Prädiktoren für Delir beschrieben wurden.

Außerdem wurde ein Modell der multivariablen logistischen Regression mit den signifikanten Prädiktoren der univariablen Analyse errechnet. Die Ergebnisse beider logistischen Regressionen sind mit Hilfe von Odds Ratios (OR) mit einem 95%-Konfidenzintervall (CI) angegeben.

1.3. Ergebnisse

142 Patienten wurden auf das Bestehen eines Delirs untersucht. Vier Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da sie Ausschlusskriterien erfüllten, die Datenerfassung unmöglich war oder die Screeninguntersuchungen nicht komplett waren. 138 Patienten wurden in die Studie eingeschlossen (SICU: 71, MICU: 67). Es wurden mehr männliche Patienten untersucht (n=88, 63,8%). 86 Patienten (62,3%) wurden während ihres Aufenthaltes mittels Endotrachealtubus beatmet und sieben Patienten (5,1%) wurden tracheotomiert. 32,6% aller untersuchten Patienten entwickelten ein Delir und 3,6% starben während des Aufenthaltes auf Intensivstation.

Das durchschnittliche Alter lag bei $61,7 \pm 16,3$ Jahren (Median 65, IQR 21) mit einem SAPS von $36,5 \pm 14,4$ (36, IQR 20). Die Patienten wurden im Durchschnitt $2,6 \pm 4,2$ Tage (1, IQR 3) maschinell beatmet und ihre Aufenthaltsdauer auf Intensivstation betrug $7,2 \pm 6,2$ Tage (5, IQR 7). Die Charakteristika der Kohorte sind in Tabelle 1 dargestellt.

Die Verabreichung von psychoaktiver Medikation war mit einer erhöhten Inzidenz des Delirs vergesellschaftet (53,3 % vs 8,6 %) und Patienten mit Delir bekamen höhere kumulative Dosen von psychoaktiver Medikation verglichen mit Patienten ohne Delir: Haloperidol ($1,43 \pm 2,61\text{mg}$ vs $0,17 \pm 1,08\text{mg}$, $p < 0,001$), Quetiapin ($15,56 \pm 50,08\text{mg}$ vs $3,23 \pm 31,11\text{mg}$, $p = 0,001$), Promethazin ($4,72 \pm 17,93\text{mg}$ vs $0,54 \pm 5,18\text{mg}$, $p = 0,007$), Clonidin ($532,59 \pm 1308,62\mu\text{g}$ vs $41,21 \pm 202,26\mu\text{g}$, $p = 0,009$), Melperon ($1,78 \pm 8,27\text{mg}$ vs $0,00\text{mg} \pm 0$, $p = 0,012$), Levomepromazin ($2,36 \pm 6,70\text{mg}$ vs $0,13 \pm 1,30\text{mg}$, $p = 0,002$). Sie erhielten außerdem höhere Dosen an Benzodiazepinen (Lorazepam, Midazolam), Morphin, Propofol und Sufentanyl. Patienten, die am Delir litten, erhielten dagegen signifikant weniger Oxycodon/Naloxon als Patienten ohne Delir.

Die Laborwerte und Blutgasanalysen zeigten signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Delir bei den Werten von Serumalbumin, Harnstoff, CRP, Natrium, Hämoglobin, Kreatinin und Bilirubin. Zusätzlich wiesen Patienten ohne Delir einen signifikant niedrigeren SAPS, ein niedrigeres Alter, eine kürzere Beatmungsdauer und einen kürzeren Gesamtaufenthalt auf Intensivstation auf. Der Chi-Quadrat Test zeigte, dass Patienten mit Delir signifikant häufiger intubiert worden waren oder bei Ihnen eine Tracheotomie durchgeführt worden war. Die signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne Delir sind in Tabelle 2 dargestellt.

Wir haben außerdem die Unterschiede in der Prävalenz des Delirs zwischen internistischer und operativer Intensivstation an den einzelnen Screeningtagen untersucht. Es scheint, dass Patienten auf internistischer Intensivstation tendenziell höhere Delirraten an späteren Screeningtagen aufwiesen, wobei dieser Unterschied sich jedoch an keiner Stelle als signifikant erwies (Darstellung 1).

Um die unterschiedlichen Risikofaktoren für Delir im ganzen Kollektiv sowie für SICU und MICU im Speziellen zu untersuchen, haben wir logistische Regressionsanalysen durchgeführt (Tabelle 3).

Wie in Tabelle 3 gezeigt, sind signifikante Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs im kompletten Kollektiv die Anwendung von psychoaktiven Medikamenten, Propofol und Lorazepam. Außerdem wurden erhöhte Werte von Harnstoff, CRP, Natrium, Kreatinin und Bilirubin sowie verringerte Werte von Albumin und Hämoglobin als signifikante Risikofaktoren identifiziert. Weitere negative Faktoren waren hohes Alter, ein hoher SAPS, längere Beatmungsdauer und Intensivaufenthalt sowie Intubation und Tracheotomie.

Unabhängige Risikofaktoren wurden mittels multivariabler logistischer Regression errechnet. Dabei erwiesen sich Kreatinin, C-reaktives Protein und eine längere Beatmungsdauer als unabhängige Risikofaktoren im kompletten Studienkollektiv (Tabelle 4).

1.4. Diskussion

Die Inzidenz des Delirs bei Intensivpatienten ist hoch. Es wurden verschiedene Faktoren wie hohes Alter, kognitive Einschränkungen, Raucheranamnese und Alkoholmissbrauch, Apolipoprotein E4 Polymorphismus, Depressionen und Seh- und Hörstörungen als Prädiktoren für das Delir festgestellt. Zusätzlich sind Faktoren, die mit kritischen Erkrankungen assoziiert sind – wie Azidose, Anämie, Fieber, Infektion und Sepsis,

Hypotension und respiratorische Erkrankungen – mit dem Delir vergesellschaftet [5,24–30]. Ein Delir kann außerdem von Medikamenten wie Opioiden und Benzodiazepinen, Immobilisation und Schlafstörungen induziert werden [31–33]. Da inflammatorische Prozesse als spezielle Risikofaktoren für das Delir identifiziert wurden [15,21] und eine erhöhte Inzidenz des Delirs bei herzchirurgischen Patienten gefunden wurde [17], interessierten wir uns für die Frequenz des Delirs bei Patienten, die nicht-herzchirurgische Operationen durchliefen, im Vergleich zu internistischen Patienten. Nach unserem Wissen wurde noch keine solche Untersuchung durchgeführt.

Die Hauptergebnisse unserer prospektiven Studie waren: 1) Die Inzidenz zwischen den nicht-herzchirurgischen operativen Patienten und den internistischen Patienten unterschied sich nicht. 2) Die Patienten mit Delir erhielten signifikant höhere Dosen an psychoaktiven, sedierenden und analgetischen Medikamenten in beiden Gruppen und sie wiesen niedrigere Werte von Serumalbumin und Hämoglobin, aber höhere Werte an Kreatinin, Harnstoff, CRP und Bilirubin auf. 3) In der multivariaten logistischen Regressionsanalyse stellten sich in der kompletten Studiengruppe die Dauer der mechanischen Beatmung, das Kreatinin und CRP als unabhängige Risikofaktoren für das Delir dar. 4) Patienten ohne Delir erhielten signifikant höhere Dosen an Oxycodon/Naloxon, dem einzigen Opioid mit einem Trend hin zu einer „Delir-protektiven“ Wirkung.

In einer aktuellen prospektiven Studie einer gemischten Population von Intensivpatienten zeigten Patienten mit Delir signifikant höhere Werte des CRP als Patienten ohne Delir (120,5 mg/l vs 57,5mg/l; $p = 0,0001$) und das CRP war in der logistischen Regressionsanalyse ein unabhängiger Risikofaktor für das Delir [15]. Dementsprechend wurde in unserer Patientenkohorte ein sehr ähnliches Muster bei Patienten mit und ohne Delir erkannt. Interessanterweise war die Frequenz des Delirs in beiden Gruppen sehr ähnlich, obwohl die Patienten auf operativer Intensivstation signifikant höhere CRP-Werte aufwiesen als die internistischen Patienten. Eine mögliche Erklärung für dieses Ergebnis könnte die erhöhte Anwendung des Analgetikums Oxycodon/Naloxon bei operativen Patienten sein. In einer gegenwärtigen Studie an Krebspatienten wurde der Effekt von drei verschiedenen, dem Patienten erstmals verabreichten Opioiden auf die Entwicklung eines Delirs untersucht [34]. Dabei wurde die höchste Inzidenz in der Morphingruppe (28,9 %), verglichen mit der Oxycodongruppe (19,5 %) und der Fentanylgruppe (8,6 %, in unserer Studie nicht untersucht) gefunden. Des Weiteren haben Maddocks et al. in einer älteren klinischen Studie die Abschwächung von morphin-induziertem Delir durch die Substitution durch Oxycodon

beschrieben [35]. Nichtsdestotrotz muss unsere Hypothese, dass Oxycodon/Naloxon die Frequenz des Delirs bei Intensivpatienten senkt, mit Hilfe eines spezifischen, randomisierten und prospektiven Studiendesigns untersucht werden.

In unserer Multivarianzanalyse wurde die Erhöhung des Serumkreatinins als ein unabhängiger Prädiktor für das Delir – vor allem bei operativen Patienten – identifiziert. Renale Dysfunktion präsentiert sich bei operativen Intensivpatienten oft als akutes Nierenversagen, wohingegen internistische Intensivpatienten häufig mit chronischen Nierenschäden eingewiesen werden [36,37]. In vergleichbarer Weise wurde in einer aktuellen Studie mit 466 Intensivpatienten gezeigt, dass Patienten mit einem akuten Nierenversagen der Stufe 2 und 3 häufiger an Delir leiden (OR 1.55; 95 % CI: 1.07, 2.26) als Patienten ohne akutem oder akut auf chronischem Nierenversagen [38].

In unserer Studie wiesen die operativen Patienten signifikant niedrigere und Patienten ohne Delir signifikant höhere Serumalbuminspiegel auf (Tabelle 1 und 3). In einer prospektiven, observativen Kohortenstudie von 34 herzchirurgischen Patienten, bei welchen Bypassoperationen durchgeführt wurden, zeigten Patienten mit Delir signifikant niedrigere Serumalbuminlevel 24 und 48 Stunden postoperativ als solche ohne Delir [39]. Dieses Ergebnis ist im Hinblick auf unsere Hauptergebnisse nicht einfach zu interpretieren, da wir den zu erwartenden Unterschied bei operativen und internistischen Patienten in der Inzidenz des Delirs trotz der differierenden Serumalbuminspiegel in unserer Studie nicht beobachten konnten. Daher stellen wir die Hypothese auf, dass die Entwicklung eines Delirs ein multifaktorieller Prozess ist und – in einem Setting auf Intensivstation – nicht einer Variable zuzuschreiben ist.

Unsere Studie hat einige Stärken und Einschränkungen. Die Stärken sind: Wir führten ein präzises und fortlaufendes Screening in definierten operativen und internistischen Patientengruppen durch. Die Screenings wurden von einem gut geschulten Untersucher durchgeführt und wichtige Kovariablen wurden aufgenommen. Dagegen ist die Studie eine Single-Center Studie und relativ geringe Patientenzahlen wurden in die Gruppen rekrutiert. Trotz der kleinen Studienpopulation konnten wir wichtige Ergebnisse mittels multivariater Analysen zeigen.

1.5. Zusammenfassung

Die Frequenz des Delirs unterscheidet sich nicht zwischen internistischen und nicht-herzchirurgischen operativen Intensivpatienten, obwohl letztere durch stärkere inflammatorische Prozesse (C-reaktives Protein) charakterisiert sind, was als ein unabhängiger Prädiktor für das Delir ermittelt wurde. Eine mögliche Erklärung ist die Verabreichung signifikant höherer Dosen an Oxycodon/Naloxon bei operativen Patienten, was eine Delir-protective Wirkung aufweisen könnte. Es muss aber festgestellt werden, dass auf jeden Fall größere Patientengruppen und Doppelblindstudien benötigt werden, um diese Hypothese zu beweisen, vor allem da lediglich die univariable, nicht multivariable logistische Regressionsanalyse signifikante Effekte zeigte.

1.6. Abkürzungsverzeichnis

ICU – Intensive-care unit

DSM–IV – Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Diseases IV

SICU – Surgical/trauma intensive-care unit

MICU – Medical intensive-care unit

CRF – Case report form

CAM–ICU – Confusion Assessment Method for the ICU

RASS – Richmond Agitation Scale Score

CRP – C-reactive protein

SAPS – Simplified Acute Physiology Score

SD – Standard deviation

IQR – Interquartile range

OR – Odds ratio

CI – Confidence interval

1.7. Anhang

Tabelle 1: Charakteristika der Studienpatienten

| | Alle Patienten (n=138) | SICU (n=71) | MICU (n=67) | p-Wert |
|---|---------------------------|----------------|---------------|--------|
| Alter | 61,7 ± 16,3 | 60,1 ± 16,7 | 63,4 ± 15,8 | 0,240 |
| SAPS | 36,5 ± 14,4 | 35,7 ± 13,9 | 37,2 ± 15,0 | 0,780 |
| Dauer der maschinellen Beatmung (Tage) | 2,6 ± 4,2 | 2,4 ± 2,6 | 2,9 ± 5,4 | <0,001 |
| Intensivaufenthalt (Tage) | 7,2 ± 6,2 | 7,0 ± 4,8 | 7,4 ± 7,4 | 0,167 |
| Inzidenz des Delirs, n (%) | 45 (32,6) | 23 (32,4) | 22 (32,8) | 1,000 |
| Intubation, n (%) | 86 (62,3) | 67 (94,4) | 19 (28,4) | <0,001 |
| Tracheotomie, n (%) | 7 (5,1) | 7 (9,9) | 0 (0) | 0,014 |
| Medikation (akkumulierte Dosis) | | | | |
| Oxycodon/Naloxon (mg) | 12,1 ± 26,9 | 21,27 ± 32,7 | 2,39 ± 13,3 | <0,001 |
| Sufentanyl (µg) | 50,8 ± 150,3 | 73,30 ± 175,3 | 26,90 ± 114,7 | 0,011 |
| Hydromorphon (mg) | 3,6 ± 8,8 | 7,01 ± 11,3 | 0,00 ± 0 | <0,001 |
| Propofol (mg) | 212,8 ± 576,9 | 295,92 ± 681,3 | 124,7 ± 428,0 | 0,002 |
| Laborwerte | | | | |
| Hb (g/l) | 10,5 ± 2,3 | 9,6 ± 1,7 | 11,6 ± 2,3 | <0,001 |
| CRP (mg/l) | 79,2 ± 66,3 | 91,8 ± 68,2 | 65,1 ± 61,6 | 0,005 |
| Harnstoff (mg/dl) | 58,8 ± 50,4 | 45,7 ± 34,4 | 72,1 ± 59,9 | <0,001 |
| Albumin (g/l) | 26,1 ± 5,6 | 23,8 ± 4,4 | 28,7 ± 5,7 | <0,001 |
| Einweisungsdiagnose, n (%) | | | | |
| Respiratorische Erkrankungen | 15 (10,9) | 0 | 15 (22,4) | – |
| Sepsis | 6 (4,3) | 1 (1,4) | 5 (7,5) | – |
| Trauma | 13 (9,4) | 13 (18,3) | 0 | – |
| Gastrointestinale Erkrankungen | 1 (0,7) | 0 | 1 (1,5) | – |
| Postoperativ | 57 (41,3) | 57 (80,3) | 0 | – |
| Neurologische Erkrankungen/Neurochirurgische Interventionen | 1 (0,7) | 0 | 1 (1,5) | – |
| Schock/Reanimation | 9 (6,5) | 0 | 9 (13,4) | – |
| Kardiale Erkrankungen | 28 (20,3) | 0 | 28 (41,4) | – |
| Nierenversagen | 2 (1,4) | 0 | 2 (3,0) | – |
| Andere | 3 (2,2) | 0 | 3 (4,5) | – |
| Fehlend | 3 (2,2) | 0 | 3 (4,5) | – |

Alle Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test analysiert, sind aber zur besseren Lesbarkeit mit Mittelwert ± Standardabweichung (SD) angeben

Tabelle 2: Verabreichung psychoaktiver Medikation, durchschnittlich verabreichte Dosen von Sedativa und Analgetika, Laborwerte und andere Variablen im Vergleich zwischen Patienten mit oder ohne Delir

| | Patienten ohne Delir \pm SD | Patienten mit Delir \pm SD | p-Wert |
|--|-------------------------------|------------------------------|--------|
| Verabreichung psychoaktiver Medikation ja/nein (Chi-Quadrat) | 8,6% | 53,3% | <0,001 |
| Sedierende und analgesierende Medikamente | | | |
| Lorazepam (mg) | 0,03 \pm 0,18 | 0,22 \pm 0,47 | 0,001 |
| Midazolam (mg) | 0,15 \pm 0,83 | 1,02 \pm 3,35 | 0,021 |
| Morphin (mg) | 0,30 \pm 1,52 | 15,90 \pm 46,02 | 0,001 |
| Propofol (mg) | 115,59 \pm 322,66 | 412,92 \pm 870,53 | 0,011 |
| Oxycodon/Naloxon (mg) | 15,38 \pm 30,52 | 5,33 \pm 15,17 | 0,041 |
| Sufentanyl (μ m) | 26,47 \pm 80,75 | 100,98 \pm 229,91 | 0,033 |
| Laborwerte | | | |
| Albumin (g/l) | 27,39 \pm 5,88 | 23,65 \pm 3,97 | <0,001 |
| Harnstoff (mg/dl) | 47,57 \pm 38,27 | 81,22 \pm 63,16 | <0,001 |
| CRP (mg/l) | 67,96 \pm 53,23 | 102,62 \pm 83,54 | 0,035 |
| Natrium (mmol/l) | 138,80 \pm 4,14 | 141,98 \pm 6,29 | <0,001 |
| Hämoglobin (g/l) | 10,93 \pm 2,32 | 9,75 \pm 1,89 | 0,004 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,48 \pm 1,41 | 2,30 \pm 1,50 | <0,001 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1,15 \pm 0,83 | 2,31 \pm 3,00 | 0,001 |
| Andere | | | |
| SAPS | 31,53 \pm 12,49 | 46,29 \pm 12,99 | <0,001 |
| Alter | 59,69 \pm 16,07 | 65,78 \pm 16,09 | 0,028 |
| Dauer der maschinellen Beatmung (Tage) | 1,25 \pm 2,28 | 5,51 \pm 5,55 | <0,001 |
| Intensivaufenthalt (Tage) | 4,96 \pm 3,98 | 11,80 \pm 7,33 | <0,001 |
| Intubation (Chi-Quadrat) | 52,7% | 82,2% | 0,001 |
| Tracheotomie (Chi-Quadrat) | 2,2% | 11,1% | 0,037 |

Alle Unterschiede wurden mittels Mann-Whitney U-Test analysiert, sind aber zur besseren Lesbarkeit mit Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angeben

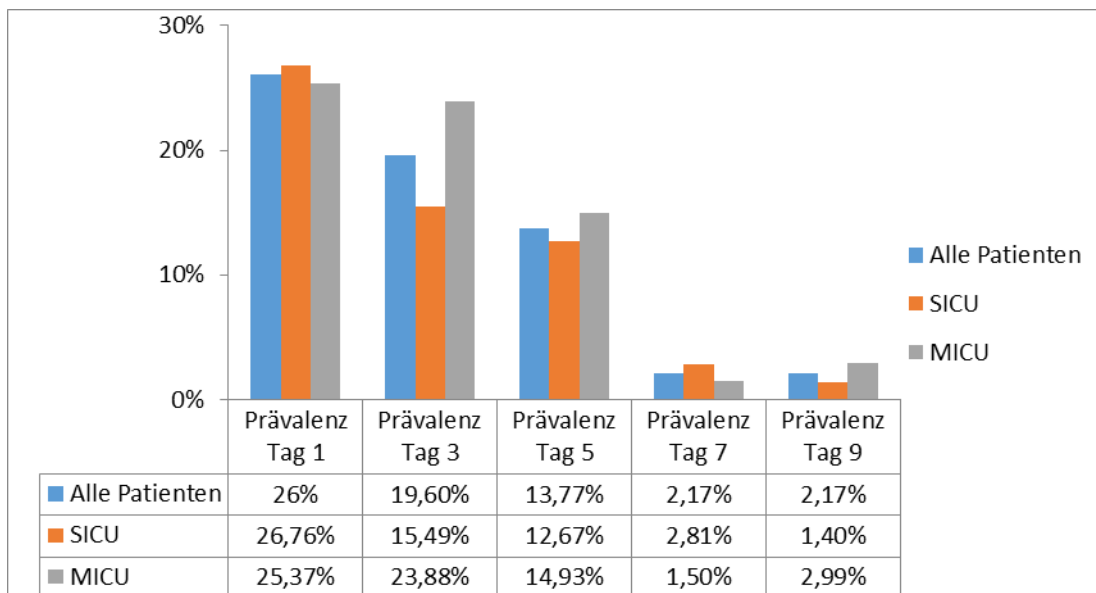
Tabelle 3: Univariable logistische Regressionsmodelle von mit Delir assoziierten Faktoren bei allen Patienten, auf SICU und MICU

| Parameter | Alle Patienten (n=138) | | SICU (n=71) | | MICU (n=67) | |
|--|------------------------|--------|---------------------|--------|---------------------|--------|
| | OR (95% CI) | p-Wert | OR (95% CI) | p-Wert | OR (95% CI) | p-Wert |
| Medikation (akkumulierte Dosis) | | | | | | |
| Oxycodon/Naloxon (mg) | 0,98 (0,96-1,00) | 0,057 | 0,97 (0,94-0,99) | 0,033 | 1,00 (0,97-1,04) | 0,883 |
| Sufentanyl (µm) | 1,004 (1,001-1,006) | 0,019 | 1,003 (1,000-1,006) | 0,095 | 1,007 (0,998-1,017) | 0,123 |
| Propofol (mg) | 1,001 (1,000-1,002) | 0,014 | 1,000 (1,000-1,001) | 0,232 | 1,012 (0,993-1,032) | 0,214 |
| Haloperidol (mg) | 1,61 (1,15-2,24) | 0,005 | 2,45 (1,16-5,15) | 0,018 | 1,24 (0,90-1,71) | 0,186 |
| Promethazin (mg) | 1,05 (0,99-1,11) | 0,122 | 2,19 (0-x) | 0,999 | 1,04 (0,97-1,11) | 0,295 |
| Clonidin (µm) | 1,001 (1,000-1,003) | 0,028 | 1,001 (0,999-1,003) | 0,194 | 1,001 (1,000-1,003) | 0,074 |
| Levomepromazin (mg) | 1,19 (1,00-1,41) | 0,042 | 1,18 (0,98-2,43) | 0,081 | 2,41 (0-x) | 0,999 |
| Midazolam (mg) | 1,34 (0,99-1,82) | 0,060 | 1,30 (0,96-1,76) | 0,091 | 2,86 (0,39-21,19) | 0,303 |
| Lorazepam (mg) | 6,99 (1,83-26,65) | 0,004 | 3,45 (0,54-22,26) | 0,193 | 14,22 (1,62-125,21) | 0,017 |
| Morphin (mg) | 1,14 (0,98-1,32) | 0,085 | 1,18 (0,91-1,53) | 0,211 | 1,12 (0,94-1,33) | 0,221 |
| Laborwerte | | | | | | |
| Albumin (g/l) | 0,86 (0,79-0,94) | 0,001 | 0,90 (0,79-1,03) | 0,136 | 0,77 (0,66-0,90) | 0,001 |
| Harnstoff (mg/dl) | 1,01 (1,01-1,02) | 0,001 | 1,03 (1,01-1,05) | 0,006 | 1,01 (1,00-1,02) | 0,017 |
| CRP (mg/l) | 1,00 (1,00-1,01) | 0,007 | 1,01 (1,00-1,02) | 0,008 | 1,00 (0,99-1,01) | 0,325 |
| Natrium (mmol/l) | 1,16 (1,06-1,27) | 0,001 | 1,15 (1,00-1,32) | 0,045 | 1,17 (1,04-1,31) | 0,011 |
| Hämoglobin (g/l) | 0,72 (0,65-0,92) | 0,005 | 0,88 (0,65-1,18) | 0,388 | 0,62 (0,47-0,83) | 0,001 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,48 (1,12-1,95) | 0,006 | 1,90 (1,16-3,14) | 0,012 | 1,30 (0,94-1,79) | 0,108 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1,62(1,14-2,32) | 0,008 | 1,52 (0,99-2,34) | 0,054 | 1,78 (1,03-3,08) | 0,040 |
| Andere | | | | | | |
| SAPS | 1,09 (1,05-1,13) | <0,001 | 1,12 (1,05-1,19) | <0,001 | 1,07 (1,03-1,12) | 0,001 |
| Alter | 1,03 (1,00-1,05) | 0,042 | 1,03 (0,99-1,06) | 0,139 | 1,03 (0,99-1,06) | 0,161 |
| Dauer der maschinellen Beatmung (Tage) | 1,39 (1,20-1,60) | <0,001 | 1,57 (1,20-2,06) | 0,001 | 1,31 (1,12-1,53) | 0,001 |
| Intensivaufenthalt (Tage) | 1,30 (1,17-1,44) | <0,001 | 1,26 (1,09-1,45) | 0,001 | 1,34 (1,15-1,55) | <0,001 |
| Intubation ja/nein | 4,15 (1,17-9,87) | 0,001 | 0 (0-0) | 0,999 | 14,00 (3,92-49,97) | <0,001 |
| Verabreichung psychoaktiver Medikation ja/nein | 12,14 (4,78-30,83) | <0,001 | 4,51 (1,43-14,23) | 0,010 | 77 (8,84-670,42) | <0,001 |

Tabelle 4: Multivariablen logistisches Regressionsmodell der mit Delir assoziierten Faktoren im kompletten Patientenkollektiv

| | OR (95% CI) | p-Wert |
|--|------------------|--------|
| Dauer der maschinellen Beatmung (Tage) | 1,34 (1,12–1,61) | 0,002 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,41 (1,04–1,92) | 0,028 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1,37 (0,94–1,98) | 0,098 |
| Natrium (mmol/l) | 1,13 (0,97–1,28) | 0,059 |
| CRP (mg/l) | 1,01 (1,00–1,02) | 0,022 |
| Albumin (mg/dl) | 0,97 (0,86–1,11) | 0,675 |
| Oxycodon/Naloxon (mg) | 0,99 (0,97–1,01) | 0,232 |

Abbildung 1: Vergleich der Prävalenz des Delirs von SICU und MICU an den Screeningtagen



1.8. Literatur

Quellenverzeichnis

- [1] Theuerkauf N, Guenther U. Delir auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2014;109:129–36.
- [2] Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *The Journal Of Trauma* 2008;65:34–41.
- [3] Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1726–31.
- [4] Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute M, Lee HB, Rosenberg PB et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clinic Proceedings* 2010;85:18–26.
- [5] Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med* 2007;33:66–73.
- [6] Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA* 2004;291:1753–62.
- [7] Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason, Jason W W, Truman B, Gordon S et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Critical Care Medicine* 2004;32:106–12.
- [8] Saller T, V Dossow V, Hofmann-Kiefer K. Kenntnis und Umsetzung der S3-Leitlinie zum Delirmanagement in Deutschland. *Der Anaesthesist* 2016;65:755–62.
- [9] Günther U, Putensen C. Routinemäßiges Delirmonitoring auf der Intensivstation. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2010;45:118–26.
- [10] Sass, Henning (op. 2003): Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, DSM-IV-TR. 4. Aufl., Textrevision. Göttingen [etc.]: Hogrefe Verl. Für Psychologie. 2003.
- [11] Graubner, Bernd (Hg.) (2014): ICD-10-GM 2015 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 1. Aufl. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag. 2014.

- [12] Zaal IJ, Slooter AJ. Delirium in Critically Ill Patients. *Drugs* 2012;72:1457–71.
- [13] Bounds M, Kram S, Speroni KG, Brice K, Luschinski MA, Harte S et al. Effect of ABCDE Bundle Implementation on Prevalence of Delirium in Intensive Care Unit Patients. *American journal of critical care an official publication, American Association Of Critical-Care Nurses* 2016;25:535–44.
- [14] Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *The American Journal Of Geriatric Psychiatry* 2013;21:1190–222.
- [15] Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *Journal Of Critical Care* 2014;29:88–92.
- [16] Horacek R, Krnacova B, Prasko J, Latalova K. Delirium as a complication of the surgical intensive care. *Neuropsychiatric Disease And Treatment* 2016;12:2425–34.
- [17] Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, Olofsson B, Engström KG. Delirium after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Interactive cardiovascular and thoracic surgery* 2013;17:790–6.
- [18] Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Annals Of Surgery* 2016;264:73–80.
- [19] Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *The Journal Of Trauma And Acute Care Surgery* 2012;72:1491–501.
- [20] Vincent J. Update on surgical sepsis syndrome. *The British Journal Of Surgery* 2017;104:e34-e40.
- [21] Pol RA, van Leeuwen, Barbara L., Izaks GJ, Reijnen MM, Visser L, Tielliu IF et al. C-reactive Protein Predicts Postoperative Delirium Following Vascular Surgery. *Annals Of Vascular Surgery* 2014;28:1923–30.
- [22] Gusmao-Flores D, Salluh, Jorge Ibrain Figueira, Chalhub R, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Critical Care* 2012;16:R115.
- [23] Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* 2002;166:1338–44.
- [24] Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason, Jason W W et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill

patients. *Critical Care Medicine* 2007;35:112–7.

[25] Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Baç B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Critical Care (London, England)* 2001;5:265–70.

[26] Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med* 2001;27:1297–304.

[27] Inouye SK. Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Elderly Persons. *JAMA* 1996;275:852.

[28] McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *Journal Of The American Geriatrics Society* 2003;51:591–8.

[29] Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology* 2006;104:21–6.

[30] Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA* 1992;267:827–31.

[31] Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Critical Care* 2008;12:S3.

[32] Piva, Simone; McCreadie, Victoria A; Latronico, Nicola (2015): Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets* 15 (1), S. 10–18. 2015.

[33] Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D et al. Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Delirium in Mechanically Ventilated Adults. *Critical Care Medicine* 2015;43:557–66.

[34] Tanaka R, Ishikawa H, Sato T, Shino M, Matsumoto T, Mori K et al. Incidence of Delirium Among Patients Having Cancer Injected With Different Opioids for the First Time. *The American Journal Of Hospice And Palliative Care* 2016.

[35] Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *Journal Of Pain And Symptom Management* 1996;12:182–9.

[36] Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Annals Of Intensive Care* 2016;6:48.

[37] Hobson C, Ruchi R, Bihorac A. Perioperative Acute Kidney Injury: Risk Factors and

Predictive Strategies. *Critical Care Clinics* 2017;33:379–96.

[38] Siew ED, Fissell WH, Tripp CM, Blume JD, Wilson MD, Clark AJ et al. Acute Kidney Injury as a Risk Factor for Delirium and Coma during Critical Illness. *American Journal Of Respiratory And Critical Care Medicine* 2016.

[39] Baranyi A, Rothenhäusler H. The impact of intra- and postoperative albumin levels as a biomarker of delirium after cardiopulmonary bypass: results of an exploratory study. *Psychiatry Research* 2012;200:957–63.

2. Publikation - Original

Quelle: <http://austinpublishinggroup.com/criticalcare/fulltext/criticalcare-v4-id1021.php>

Research Article

Frequency of Delirium in Non-Cardiac Surgical and Medical Intensive-Care Patients-Results from a Comparative, Prospective, Observational Study

Zeder M^{1*}, Müller T², Zeman F³, Schlitt HJ⁴, Blecha S¹, Graf BM¹ and Bein T¹

¹Department of Anesthesiology, Operative Intensive Care, Regensburg University Hospital, Germany

²Department of Internal Medicine II, University Medical Center Regensburg, Germany

³Center for Clinical Studies, University Medical Center Regensburg, Germany

⁴Department of Surgery, University Medical Center Regensburg, Germany

*Corresponding author: Marius Zeder, Department of Anesthesiology, Operative Intensive Care, Regensburg University Hospital, Franz-Josef-Strauss-Allee 11, 93053, Regensburg, Germany

Received: August 31, 2017; Accepted: December 08, 2017; Published: December 15, 2017

Abstract

Introduction: Delirium has a high incidence in ICUs (Intensive-Care Units) and is associated with adverse outcomes. Amongst other factors, inflammation is predominantly linked to the risk of delirium. We hypothesized that the inflammatory stress of surgery/trauma leads to a higher incidence of delirium in surgical compared to medical ICUs. We performed a prospective comparative study, and determined the risk factors for delirium by multivariable analyses.

Materials and Methods: A prospective single-centre University Hospital study on two ICUs was performed. Patients were screened for delirium with the CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the ICU) at several days (1, 3 and 5 after admission/extubation). Demographic data, laboratory values, and administered medication details were gathered. Non-cardiac surgical and medical ICU patients were compared and Odds Ratios (OR) were calculated via univariable and multivariable logistic regression models.

Results: The incidence of delirium in all patients (n=138) was 32.6% and no difference was found between surgical and medical ICU patients. Patients with delirium received significantly more psychoactive medication, benzodiazepines, propofol, and morphine. They had higher Simplified Acute Physiology Score, higher age, and longer ventilation and stay in the ICU. Patients without delirium received significantly more oxycodone/naloxone (15.4mg vs 5.3mg, $p=0.041$). They had higher levels of serum haemoglobin (10.9g/l vs 9.8g/l, $p=0.004$) and albumin (27.4g/l vs 23.7g/l, $p<0.001$) and lower values of urea (47.6mg/dl vs 81.2mg/dl, $p<0.001$), bilirubin (1.12mg/dl vs 2.3mg/dl, $p=0.001$), creatinine (1.5mg/dl vs 2.3mg/dl, $p<0.001$), CRP (C-Reactive Protein) (67.9 mg/l vs 102.6mg/l, $p=0.035$) and sodium (138.8mmol/l vs 142.0mmol/l, $p<0.001$). Multivariable logistic regression showed creatinine ($p=0.028$), CRP ($p=0.022$), and duration of ventilation ($p=0.002$), as independent predictors of delirium.

Discussion: Despite higher CRP as a marker of inflammation, patients in the surgical/trauma ICU did not have higher incidence of delirium. A possible explanation could be the higher administration of oxycodone/naloxone, an opioid with a trend towards a 'delirium-protecting' potency. Nevertheless, further studies are needed to prove this hypothesis, as the development of delirium seems to be a multifactorial process, and a 'bundle' for prevention is needed.

Keywords: Delirium; Intensive-Care Medicine; Incidence; Oxycodone; Non-cardiac surgical intensive care; Medical intensive care

Abbreviations

ICU: Intensive-Care Unit; DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Diseases IV; SICU: Surgical/trauma Intensive-Care Unit; MICU: Medical Intensive-Care Unit; CRF: Case Report Form; CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the ICU; RASS: Richmond Agitation Scale Score; CRP: C-Reactive Protein; SAPS: Simplified Acute Physiology Score; SD: Standard Deviation; IQR: Inter Quartile Range; OR: Odds Ratio; CI: Confidence Interval

Introduction

Delirium is the most common psychiatric disorder in intensive-care patients, with an incidence varying from 10 percent to 92 percent

[1-4], and is associated with a higher mortality compared to those patients not suffering from delirium [5,6]. Despite the high incidence, delirium is frequently not detected by the intensive-care unit staff [7] and screening is poorly implemented in German ICUs [8].

Delirium is defined by the Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Diseases IV (DSM-IV) by impaired consciousness, perception and attention deficit, vigilance disorder and disorganization of thought processes [9]. Furthermore, the International Classification of Diseases also lists disorders of psychomotor activity, emotionality, and the sleep-wake cycle as criteria of delirium [10]. In recent studies, several risk factors for delirium have been examined and it was found that delirium was an independent factor for adverse outcome variables.

Thus, prevention or early therapeutic management of delirium is an important goal in the ICU. The use of earplugs, increased input of daylight and early mobilization seem to prevent delirium [11]. Furthermore, the implementation of a so-called 'ABCDE bundle' significantly decreases the prevalence and duration of delirium [12].

The pathophysiology of delirium is poorly understood to date. There are seven mostly complementary theories for the development of delirium, which include neuroinflammatory processes, neuronal aging, oxidative stress, neurotransmitter deficiency, neuroendocrine factors, diurnal dysregulation and network disconnectivity hypotheses [13]. It was found that inflammation [14], low albumin level [15], use of analgesics [1] and increased volume load (during surgery)-predominantly in cardiac surgery patients [16]-were associated with increased risk of delirium. Surgery can lead to systemic immunosuppression and pro-inflammatory periods [17]. Additionally persistent infections [18] as well as sepsis [19] are common complications in surgical ICUs. Therefore we hypothesized that the incidence of delirium would also be higher in intensive-care patients after trauma or non-cardiac surgery compared to medical intensive-care patients, if higher inflammatory stress due to previous surgery/trauma could be related to delirium [14,20].

The aims of this study were to analyze the frequency of delirium in non-cardiac surgical/trauma compared to 'medical' admissions to the ICU in a prospective single-centre University Hospital study and to determine risk factors for delirium by multivariate analyses.

Material and Methods

A prospective study was performed in two ICUs of a University Hospital: a 26-bed Surgical Intensive-Care Unit (SICU) and a 14-bed Medical Intensive-Care Unit (MICU). The approval of the regional Institutional Review Board (Ethikkommission der Universität Regensburg) was obtained (Approval No.15-101-0101). After a two-week pilot period, during which the Case Report Form (CRF) and the study protocol were tested, all patients who were admitted to the ICUs between June and November 2015 and who were treated for at least one day and more, were screened consecutively with the Confusion Assessment Method for the ICU (CAM-ICU) at least on days one, three and five after admission to the ICU (non-ventilated patients) or after extubation (ventilated patients). The CAM-ICU is a validated tool with high specificity and good sensitivity for detecting delirium in the ICU [21]. Patients were found to be eligible for delirium assessment when fulfilling the following criteria: a Richmond Agitation Scale Score (RASS) of -3 or higher [22], the absence of mechanical ventilation and no contraindication for the screening with the CAM-ICU. If patients were transferred after day one to another ward, delirium assessment was continued there. If patients stayed in the ICU longer than five days, screening was performed every two days until transfer.

Furthermore, the following variables were recorded: C-Reactive Protein (CRP), urea, albumin and procalcitonin from serum; the arterial pH, haemoglobin, blood glucose, and electrolytes from the 8a.m. blood gas analyses were registered (all at first delirium assessment). In addition, the cumulative doses were recorded of sedative (propofol, lorazepam, midazolam) and analgesic (morphine, hydromorphone, sufentanil, oxycodone/naloxone) drugs, as well as

vasoactive medications (noradrenaline, clonidine) and psychoactive drugs (levomepromazine, promethazine, quetiapine, melperone, haloperidol)-24 hours prior to every screening (days one, three and five). Administration of pain medication in the ICUs was standardized using a visual analogue scale. All this information was retrieved from pre-existing data in the patient data management system (Metavision, iMDsoft, Düsseldorf, Germany).

Body temperature, arterial oxygen saturation and mean arterial pressure during screening, as well as age, gender, SAPS of the first 24 hours after admission to ICU, the main reason for admission and the duration of previous ventilation and stay in the ICU were recorded. Additionally, the highest value of serum bilirubin and creatinine during the stay was collected. All CAM-ICU assessments were performed by one investigator (MZ) after an extended supervised training through experienced intensivists (TB).

Statistical Methods

Statistical calculations were performed with SPSS Statistics 23 (IBM Corp., Armonk, New York, USA). Statistical significance was defined by p -value < 0.05.

Quantitative variables are presented by arithmetic mean \pm Standard Deviation (SD), median and Inter Quartile Range (IQR); categorical variables by count and percentage. Admissions to SICU/MICU were analysed using Student's T-test for normally distributed values and Mann-Whitney U-test for non-normally distributed values. Results of both tests are shown with mean \pm SD in text and tables to improve readability. The Shapiro-Wilk test was used as a test of normality (only temperature showed normal distribution). For comparisons of categorical variables-gender, intubation, tracheotomy and administration of psychoactive drugs-Pearson's Chi-Square test were used and Mantel-Haenszel odds ratios were calculated.

Univariable logistic regression models to identify risk factors for delirium were calculated. Independent variables were the significant variables of prior tests and the variables described as significant predictors of delirium in the literature.

Further, a multivariable logistic regression model using significant ($p < 0.05$) predictors of the univariable models was calculated. Results from both logistic regression analyses are presented as Odds Ratios (OR) with 95% Confidence Interval (CI).

Results

142 patients were screened for delirium. Four patients were excluded from the study due to impossibility of data gathering, incomplete screenings or for fulfilling the exclusion criteria. 138 patients were included in the study (SICU: 71, MICU: 67). More male patients were analyzed ($n=88$, 63.8%). 86 (62.3%) patients received mechanical ventilation through endotracheal tube and seven (5.1%) received tracheotomy. Of all the patients, 32.6% developed delirium and 3.6% died during their stay in the ICU.

The mean age was 61.7 ± 16.3 years (median 65 years, IQR 21), with a mean SAPS of 36.5 ± 14.4 (36, IQR 20), patients were mechanically ventilated for a mean of 2.6 ± 4.2 days (1, IQR 3) and they stayed in the ICU for an average of 7.2 ± 6.2 days (5, IQR 7). The characteristics of the cohort are displayed in (Table 1).

Table 1: Characteristics of patients included in the study.

| | All (n=138) | SICU (n=71) | MICU (n=67) | p-value |
|---|-------------|--------------|-------------|---------|
| Age | 61.7±16.3 | 60.1±16.7 | 63.4±15.8 | 0.240 |
| SAPS | 36.5±14.4 | 35.7±13.9 | 37.2±15.0 | 0.780 |
| Duration of mechanical ventilation (days) | 2.6±4.2 | 2.4±2.6 | 2.9±5.4 | <0.001 |
| Duration of stay in the ICU (days) | 7.2±6.2 | 7.0±4.8 | 7.4±7.4 | 0.167 |
| Incidence of delirium, n(%) | 45 (32.6) | 23 (32.4) | 22 (32.8) | 1.000 |
| Intubation, n(%) | 86 (62.3) | 67 (94.4) | 19 (28.4) | <0.001 |
| Tracheotomy, n(%) | 7 (5.1) | 7 (9.9) | 0(0) | 0.014 |
| Medication (accumulated dose) | | | | |
| Oxycodone/Naloxone (mg) | 12.1±26.9 | 21.27±32.7 | 2.39±13.3 | <0.001 |
| Sufentanil (µg) | 50.8±150.3 | 73.30±175.3 | 26.90±114.7 | 0.011 |
| Hydromorphone (mg) | 3.6±8.8 | 7.01±11.3 | 0.00±0 | <0.001 |
| Propofol (mg) | 212.8±576.9 | 295.92±681.3 | 124.7±428.0 | 0.002 |
| Lab values | | | | |
| Hb (g/l) | 10.5±2.3 | 9.6±1.7 | 11.6±2.3 | <0.001 |
| CRP (mg/l) | 79.2±66.3 | 91.8±68.2 | 65.1±61.6 | 0.005 |
| Urea (mg/dl) | 58.8±50.4 | 45.7±34.4 | 72.1±59.9 | <0.001 |
| Albumin (g/l) | 26.1 ±5.6 | 23.8±4.4 | 28.7±5.7 | <0.001 |
| Diagnosis at admission, n(%) | | | | |
| Respiratory disease | 15 (10.9) | 0 | 15 (22.4) | - |
| Sepsis | 6 (4.3) | 1 (1.4) | 5 (7.5) | - |
| Trauma | 13 (9.4) | 13 (18.3) | 0 | - |
| Gastrointestinal/Abdominal disease | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.5) | - |
| Post-surgery | 57 (41.3) | 57 (80.3) | 0 | - |
| Neurological disease/Neurosurgical intervention | 1 (0.7) | 0 | 1 (1.5) | - |
| Shock/Reanimation | 9 (6.5) | 0 | 9 (13.4) | - |
| Cardiac disease | 28 (20.3) | 0 | 28 (41.4) | - |
| Kidney failure | 2 (1.4) | 0 | 2 (3.0) | - |
| Other | 3 (2.2) | 0 | 3 (4.5) | - |
| Missing | 3 (2.2) | 0 | 3 (4.5) | - |

All differences are analysed with Mann–Whitney U–test, but are shown with mean ± Standard Deviation (SD) to improve readability

The administration of any psychoactive drug was associated with a higher incidence of delirium (53.3% vs 8.6%) and patients with delirium received a higher cumulative amount of psychoactive drugs compared to patients without delirium: haloperidole (1.43±2.61mg vs 0.17±1.08mg, $p<0.001$), quetiapine (15.56±50.08mg vs 3.23±31.11mg, $p=0.001$), promethazine (4.72±17.93mg vs 0.54±5.18mg, $p=0.007$), clonidine (532.59±1308.62µg vs 41.21±202.26µg, $p=0.009$), melperone (1.78±8.27mg vs 0.00mg±0, $p=0.012$), levomepromazine (2.36±6.70mg vs 0.13±1.30mg, $p=0.002$). They also received more benzodiazepines (lorazepam, midazolam), morphine, propofol and sufentanil. Patients suffering from delirium received significantly less oxycodone/naloxone than patients without delirium.

Laboratory values and arterial blood gas analyses showed significant differences between patients without and with delirium in values of serum albumin, urea, CRP, sodium, haemoglobin, creatinine and bilirubin. Additionally, patients without delirium had significantly lower SAPS, lower age, lower duration of mechanical

ventilation and shorter overall stay in the ICU. The Chi-Square test showed that patients with delirium were significantly more likely to be intubated or had undergone tracheotomy. Significant differences between patients with and without delirium are shown in (Table 2).

We also investigated differences between SICU and MICU regarding prevalence of delirium on the separate screening days. Although there seems to be a slight trend for MICU to have higher rates of delirious patients on later days of screening, there were no significant differences (Figure 1).

To compare varying risk factors for delirium for the whole collective, as well as for SICU and MICU in specific, we conducted logistic regression analyses (Table 3).

As shown in (Table 3), significant risk factors for delirium in the complete study group were the administration of psychoactive drugs, propofol and lorazepam. Higher values of urea, CRP, sodium, creatinine and bilirubin, as well as lower values of albumin and

Table 2: Administration of psychoactive drugs, mean accumulated doses of sedative and analgesics drugs, mean results of lab values, and results of other variables in delirium and non-delirium patients.

| | Non-delirium patients±SD | Delirium patients ± SD | p-value |
|--|--------------------------|------------------------|---------|
| Administration of psychoactive drugs yes/no (Chi-Square) | 8.6% | 53.3% | <0.001 |
| Sedative and analgesic drugs | | | |
| Lorazepam (mg) | 0.03±0.18 | 0.22±0.47 | 0.001 |
| Midazolam (mg) | 0.15±0.83 | 1.02±3.35 | 0.021 |
| Morphine (mg) | 0.30±1.52 | 15.90±46.02 | 0.001 |
| Propofol (mg) | 115.59±322.66 | 412.92±870.53 | 0.011 |
| Oxycodone/Naloxone (mg) | 15.38±30.52 | 5.33±15.17 | 0.041 |
| Sufentanil (µm) | 26.47±80.75 | 100.98±229.91 | 0.033 |
| Serum lab values | | | |
| Albumin (g/l) | 27.39±5.88 | 23.65±3.97 | <0.001 |
| Urea (mg/dl) | 47.57±38.27 | 81.22±63.16 | <0.001 |
| CRP (mg/l) | 67.96±53.23 | 102.62±83.54 | 0.035 |
| Sodium (mmol/l) | 138.80±4.14 | 141.98±6.29 | <0.001 |
| Hb (g/l) | 10.93±2.32 | 9.75±1.89 | 0.004 |
| Creatinine (mg/dl) | 1.48±1.41 | 2.30±1.50 | <0.001 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1.15±0.83 | 2.31±3.00 | 0.001 |
| Others | | | |
| SAPS | 31.53±12.49 | 46.29±12.99 | <0.001 |
| Age | 59.69±16.07 | 65.78±16.09 | 0.028 |
| Duration of mechanical ventilation (days) | 1.25±2.28 | 5.51±5.55 | <0.001 |
| Duration of stay in the ICU (days) | 4.96±3.98 | 11.80±7.33 | <0.001 |
| Intubation (Chi-Square) | 52.7% | 82.2% | 0.001 |
| Tracheotomy (Chi-Square) | 2.2% | 11.1% | 0.037 |

All differences are analysed with Mann-Whitney U-test, but are shown with mean ± Standard Deviation (SD) to improve readability, Odds Ratios (OR) are calculated via univariable logistic regression models

haemoglobin, were also identified as significant factors for delirium. Other risk factors were older age, higher SAPS, and longer duration of mechanical ventilation and stay in the ICU as well as intubation and tracheotomy.

Independent risk factors for delirium were calculated by a multivariable logistic regression analysis: Serum creatinine and C-reactive protein values, as well as a longer duration of mechanical ventilation were identified as independent risk factors in the complete cohort of both groups (Table 4).

Discussion

The incidence of delirium in intensive-care patients is high. Various factors have been detected as predictors of delirium, such as high age, cognitive impairment, history of smoking and alcohol abuse, apolipoprotein E4 polymorphism, depression and visual or hearing impairment. In addition, factors associated with critical illness-such as acidosis, anemia, fever, infection and sepsis, hypotension, and respiratory diseases-are linked to delirium [5,23-29]. Delirium can also be induced by medication like opioids and benzodiazepines, immobilisation and disturbance in sleep [30-32]. Since inflammation processes are identified as special risk factors for delirium [14,20] and an extended incidence of delirium was found in cardiac surgery patients [16], we were interested in the frequency of delirium in the

patients who received non-cardiac surgery compared to the medical ICU patients. To our knowledge, no such investigation had been conducted before.

The main results of our prospective investigation were: 1) the incidence of delirium was not different between the patients in a non-cardiac surgery ICU compared to those in a medical ICU. 2) The patients with delirium received significantly more psychoactive, sedative and analgesic drugs in both groups, had lower serum albumin and haemoglobin values, but higher values of serum creatinine, urea, C-reactive protein and bilirubin. 3) In a multivariate logistic regression analysis of factors associated with delirium in the complete study group, the duration of mechanical ventilation, serum creatinine and C-reactive protein were identified as independent predictors of delirium. 4) Patients without delirium received significantly more oxycodone/naloxone, the only opioid with a trend towards a 'delirium-protecting' potency.

In a recent prospective cohort study on a population of mixed ICU, the patients with delirium showed significantly higher CRP values than those without (120.5mg/l vs57.5mg/l; $P=0.0001$), and CRP was an independent predictor for delirium [14]. Accordingly, in our patient cohort, nearly the same CRP pattern was observed in delirium and non-delirium patients. But, interestingly, although the patients of SICU had significantly higher CRP values compared

Table 3: Univariable logistic regression models of factors associated with delirium in all patients, SICU and MICU.

| Parameter | All patients (n=138) | | SICU (n=71) | | MICU (n=67) | |
|---|----------------------|---------|---------------------|---------|---------------------|---------|
| | OR (95% CI) | p-value | OR (95% CI) | p-value | OR (95% CI) | p-value |
| Medication (accumulated dose) | | | | | | |
| Oxycodone/Naloxone (mg) | 0.98 (0.96-1.00) | 0.057 | 0.97 (0.94-0.99) | 0.033 | 1.00 (0.97-1.04) | 0.883 |
| Sufentanil (μ m) | 1.004 (1.001-1.006) | 0.019 | 1.003 (1.000-1.006) | 0.095 | 1.007 (0.998-1.017) | 0.123 |
| Propofol (mg) | 1.001 (1.000-1.002) | 0.014 | 1.000 (1.000-1.001) | 0.232 | 1.012 (0.993-1.032) | 0.214 |
| Haldol (mg) | 1.61 (1.15-2.24) | 0.005 | 2.45 (1.16-5.15) | 0.018 | 1.24 (0.90-1.71) | 0.186 |
| Promethazin (mg) | 1.05 (0.99-1.11) | 0.122 | 2.19 (0-x) | 0.999 | 1.04 (0.97-1.11) | 0.295 |
| Clonidine (μ m) | 1.001 (1.000-1.003) | 0.028 | 1.001 (0.999-1.003) | 0.194 | 1.001 (1.000-1.003) | 0.074 |
| Levomopromazin (mg) | 1.19 (1.00-1.41) | 0.042 | 1.18 (0.98-2.43) | 0.081 | 2.41 (0-x) | 0.999 |
| Midazolam (mg) | 1.34 (0.99-1.82) | 0.060 | 1.30 (0.96-1.76) | 0.091 | 2.86 (0.39-21.19) | 0.303 |
| Lorazepam (mg) | 6.99 (1.83-26.65) | 0.004 | 3.45 (0.54-22.26) | 0.193 | 14.22 (1.62-125.21) | 0.017 |
| Morphine (mg) | 1.14 (0.98-1.32) | 0.085 | 1.18 (0.91-1.53) | 0.211 | 1.12 (0.94-1.33) | 0.221 |
| Lab values | | | | | | |
| Albumin (g/l) | 0.86 (0.79-0.94) | 0.001 | 0.90 (0.79-1.03) | 0.136 | 0.77 (0.66-0.90) | 0.001 |
| Urea (mg/dl) | 1.01 (1.01-1.02) | 0.001 | 1.03 (1.01-1.05) | 0.006 | 1.01 (1.00-1.02) | 0.017 |
| CRP (mg/l) | 1.00 (1.00-1.01) | 0.007 | 1.01 (1.00-1.02) | 0.008 | 1.00 (0.99-1.01) | 0.325 |
| Sodium (mmol/l) | 1.16 (1.06-1.27) | 0.001 | 1.15 (1.00-1.32) | 0.045 | 1.17 (1.04-1.31) | 0.011 |
| Hb (g/l) | 0.72 (0.65-0.92) | 0.005 | 0.88 (0.65-1.18) | 0.388 | 0.62 (0.47-0.83) | 0.001 |
| Creatinine (mg/dl) | 1.48 (1.12-1.95) | 0.006 | 1.90 (1.16-3.14) | 0.012 | 1.30 (0.94-1.79) | 0.108 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1.62(1.14-2.32) | 0.008 | 1.52 (0.99-2.34) | 0.054 | 1.78 (1.03-3.08) | 0.040 |
| Others | | | | | | |
| SAPS | 1.09 (1.05-1.13) | <0.001 | 1.12 (1.05-1.19) | <0.001 | 1.07 (1.03-1.12) | 0.001 |
| Age | 1.03 (1.00-1.05) | 0.042 | 1.03 (0.99-1.06) | 0.139 | 1.03 (0.99-1.06) | 0.161 |
| Duration of mechanical ventilation (days) | 1.39 (1.20-1.60) | <0.001 | 1.57 (1.20-2.06) | 0.001 | 1.31 (1.12-1.53) | 0.001 |
| Duration of stay in the ICU (days) | 1.30 (1.17-1.44) | <0.001 | 1.26 (1.09-1.45) | 0.001 | 1.34 (1.15-1.55) | <0.001 |
| Intubation yes/no | 4.15(1.17-9.87) | 0.001 | 0 (0-0) | 0.999 | 14.00 (3.92-49.97) | <0.001 |
| Administration of psychoactive drugs yes/no | 12.14 (4.78-30.83) | <0.001 | 4.51 (1.43-14.23) | 0.010 | 77 (8.84-670.42) | <0.001 |

Table 4: Multivariable logistic regression model of factors associated with delirium in the whole collective.

| | OR (95% CI) | p-value |
|---|------------------|---------|
| Duration of mechanical ventilation (days) | 1.34 (1.12-1.61) | 0.002 |
| Creatinine (mg/dl) | 1.41 (1.04-1.92) | 0.028 |
| Bilirubin (mg/dl) | 1.37 (0.94-1.98) | 0.098 |
| Sodium (mmol/l) | 1.13 (0.97-1.28) | 0.059 |
| CRP (mg/l) | 1.01 (1.00-1.02) | 0.022 |
| Albumin (mg/dl) | 0.97 (0.86-1.11) | 0.675 |
| Oxycodone/Naloxone (mg) | 0.99 (0.97-1.01) | 0.232 |

to MICU patients, the frequency of delirium was similar in both study groups. A possible explanation for such a finding could be a significant higher use of the analgesic drug oxycodone/naloxone in SICU patients: in a recent study on cancer patients, the effect of three different opioids injected for the first time on the incidence of delirium was investigated [33]. The highest incidence was found in the morphine group (28.9%), compared to the oxycodone group (19.5%) and the fentanyl group (8.6%, not given in our study). Furthermore,

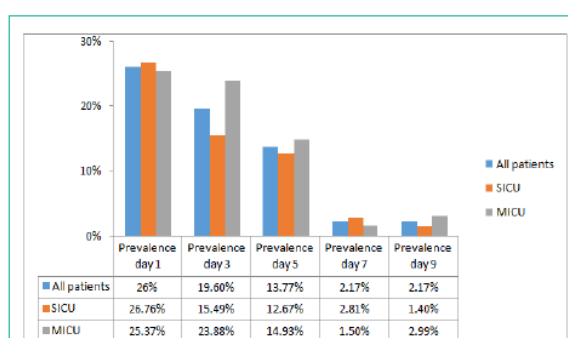


Figure 1: Prevalence of delirium comparing SICU/MICU over the screening days.

Maddocks and co-workers reported in a 'historic' clinical note on the attenuation of morphine-induced delirium by substitution of oxycodone [34]. Nevertheless, our hypothesis that oxycodone/naloxone might attenuate the frequency of delirium in ICU patients has to be tested in a specific randomized prospective study design.

In our multivariate analysis, the elevation of serum creatinine was identified as an independent predictor for delirium, especially in the SICU patients. Renal dysfunction in the surgical ICU patients is often present as acute kidney injury while patients in an MICU are often admitted with a chronically impaired renal dysfunction [35]. Similarly, in an actual prospective cohort study on 466 ICU patients, it was shown that stage 2 acute kidney injury was associated with delirium (OR 1.55; 95% CI: 1.07, 2.26) compared to patients without acute or acute-on-chronic kidney injury [36].

In our study, the SICU-patients had significantly lower serum albumin levels and the non-delirium patients were characterized by significantly higher albumin. Such a finding is not easy to interpret in the light of our main result: the incidence of delirium was not different in SICU and MICU patients. In a prospective observational cohort study of 34 cardiac surgery patients undergoing cardiopulmonary bypass, patients with delirious state showed a significantly lower albumin level 24h and 48h postoperatively than those without delirium [37]. Again, we hypothesize that the development of delirium is a multifactorial process and in an intensive care setting delirium is not attributable to only one variable.

Our study has some strengths and some limitations. The strengths are: We performed a precise and continuous screening of delirium in defined SICU and MICU patients by one well-trained investigator and the actual important co-variables were carefully recorded. On the other hand, the present study is a single-centre study and a relatively low number of patients in each group are recruited. Although in a limited study group, we were able to demonstrate important results by a multivariate analysis.

Conclusion

The frequency of delirium is not different between medical and non-cardiac surgery intensive-care patients, although the latter group is characterized by higher inflammation (C-reactive protein), which was identified as an independent predictor of delirium. A possible explanation is the application of a significant higher dose of oxycodone/naloxone in operative patients, which might exert a delirium-protecting property. Clearly, larger groups of patients and double-blind studies are needed to prove this hypothesis, especially as only univariable, but not (yet) multivariable logistic regression models showed significant effects.

References

- Theuerkauf N, Guenther U. Delir auf der Intensivstation. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2014; 109: 129-136.
- Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA, et al. Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 2008; 65: 34-41.
- Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 1726-1731.
- Sieber FE, Zakriya KJ, Gottschalk A, Blute M, Lee HB, Rosenberg PB, et al. Sedation depth during spinal anesthesia and the development of postoperative delirium in elderly patients undergoing hip fracture repair. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85: 18-26.
- Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007; 33: 66-73.
- Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004; 291: 1753-1762.
- Ely EW, Stephens RK, Jackson JC, Thomason JW, Truman B, Gordon S, et al. Current opinions regarding the importance, diagnosis, and management of delirium in the intensive care unit: a survey of 912 healthcare professionals. *Crit Care Med*. 2004; 32: 106-112.
- Saller T, Dossow VV, Hofmann-Kiefer K. Kenntnis und Umsetzung der S3-Leitlinie zum Delirmanagement in Deutschland. *Der Anaesthesist*. 2016; 65: 755-762.
- Sass HS, Wittchen HU, Zaudig M, Houben I. *Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen, DSM-IV-TR. für Psychologie*. 2003.
- Graubner Bernd. ICD-10-GM 2015 Systematisches Verzeichnis. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Deutscher Ärzte-Verlag. 2014.
- Zaal IJ, Slooter AJ. Delirium in Critically ill Patients: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs*. 2012; 72: 1457-1471.
- Bounds M, Kram S, Speroni KG, Brice K, Luschinski MA, Harte S, et al. Effect of ABCDE Bundle Implementation on Prevalence of Delirium in Intensive Care Unit Patients. *Am J Crit Care*. 2016; 25: 535-544.
- Maldonado JR. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013; 21: 1190-1222.
- Zhang Z, Pan L, Deng H, Ni H, Xu X. Prediction of delirium in critically ill patients with elevated C-reactive protein. *J Crit Care*. 2014; 29: 88-92.
- Horacek R, Krnacova B, Prasko J, Latalova K. Delirium as a complication of the surgical intensive care. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2016; 12: 2425-234.
- Smulter N, Lingehall HC, Gustafson Y, Olofsson B, Engström KG. Delirium after cardiac surgery: incidence and risk factors. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2013; 17: 790-796.
- Alazawi W, Pirmadjid N, Lahiri R, Bhattacharya S. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact. *Ann Surg*. 2016; 264: 73-80.
- Gentile LF, Cuenca AG, Efron PA, Ang D, Bihorac A, McKinley BA, et al. Persistent inflammation and immunosuppression: a common syndrome and new horizon for surgical intensive care. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012; 72: 1491-1501.
- Vincent J. Update on surgical sepsis syndrome. *Br J Surg*. 2017.
- Pol RA, van Leeuwen, BL, Izaks GJ, Reijnen MM, Visser L, Tielliu IF, et al. C-reactive Protein Predicts Postoperative Delirium Following Vascular Surgery. *Ann Vasc Surg*. 2014; 28: 1923-1930.
- Gusmao-Flores D, Salluh, JI, Chalhoub RA, Quarantini LC. The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Crit Care*. 2012; 16: R115.
- Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'Neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002; 166: 1338-1344.
- Ely EW, Girard TD, Shintani AK, Jackson JC, Gordon SM, Thomason JW, et al. Apolipoprotein E4 polymorphism as a genetic predisposition to delirium in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007; 35: 112-117.
- Aldemir M, Ozen S, Kara IH, Sir A, Baç B. Predisposing factors for delirium in the surgical intensive care unit. *Crit Care*. 2001; 5: 265-270.
- Dubois MJ, Bergeron N, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors. *Intensive Care Med*. 2001; 27: 1297-1304.
- Inouye SK. Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Elderly Persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*. 1996; 275: 852.

27. McNicoll L, Pisani MA, Zhang Y, Ely EW, Siegel MD, Inouye SK. Delirium in the intensive care unit: occurrence and clinical course in older patients. *J Am Geriatr Soc.* 2003; 51: 591-598.
28. Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, et al. Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology.* 2006; 104: 21-26.
29. Schor JD, Levkoff SE, Lipsitz LA, Reilly CH, Cleary PD, Rowe JW, et al. Risk factors for delirium in hospitalized elderly. *JAMA.* 1992; 267: 827-831.
30. Girard TD, Pandharipande PP, Ely EW. Delirium in the intensive care unit. *Crit Care.* 2008; 12: S3.
31. Piva S, McCreddie VA, Latronico N. Neuroinflammation in sepsis: sepsis associated delirium. *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets.* 2015; 15: 10-18.
32. Mehta S, Cook D, Devlin JW, Skrobik Y, Meade M, Fergusson D, et al. Prevalence, risk factors, and outcomes of delirium in mechanically ventilated adults. *Crit Care Med.* 2015; 43: 557-566.
33. Tanaka R, Ishikawa H, Sato T, Shino M, Matsumoto T, Mori K, et al. Incidence of Delirium Among Patients Having Cancer Injected With Different Opioids for the First Time. *Am J Hosp Palliative Care.* 2017; 34: 572-576.
34. Maddocks I, Somogyi A, Abbott F, Hayball P, Parker D. Attenuation of morphine-induced delirium in palliative care by substitution with infusion of oxycodone. *J Pain Symptom Manage.* 1996; 12: 182-189.
35. Ichai C, Vinsonneau C, Souweine B, Armando F, Canet E, Clec'h C, et al. Acute kidney injury in the perioperative period and in intensive care units (excluding renal replacement therapies). *Ann Intensive Care.* 2016; 6: 48.
36. Siew ED, Fissell WH, Tripp CM, Blume JD, Wilson MD, Clark AJ, et al. Acute Kidney Injury as a Risk Factor for Delirium and Coma during Critical Illness. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017; 195: 1597-1607.
37. Baranyi A, Rothenhäusler H. The impact of intra- and postoperative albumin levels as a biomarker of delirium after cardiopulmonary bypass: results of an exploratory study. *Psychiatry Res.* 2012; 200: 957-963.

3. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all den Personen danken, die mit Ihrer Unterstützung diese Arbeit erst möglich gemacht haben.

Zuallererst will ich mich bei meinem Doktorvater Prof. Thomas Bein bedanken, der mir jederzeit sowohl fachlich als auch menschlich mit Rat und Tat zur Seite gestanden hat und ohne dessen konstruktive Kritik, seine Ideen und seine Mithilfe diese Arbeit nicht zustande gekommen wäre. Es hat mir immer unglaublich viel Spaß gemacht, mit Dir zusammenzuarbeiten und ich bin Dir für deine außergewöhnliche Unterstützung zu tiefstem Dank verpflichtet.

Ich danke den Pflegerinnen und Pflegern, den Ärztinnen und Ärzten und allen anderen Mitarbeitern auf Station 90 und 93, die mir die Datenerhebung unvorstellbar erleichtert, mich immer mit einem Lächeln empfangen und so meinen Arbeitsalltag außerordentlich verschönt haben.

Ferner bedanke ich mich bei meinem Bruder Dr. Andreas Zeder, an den ich mich bei der Erstellung der Arbeit jederzeit wenden konnte und der mir immer mit seiner konstruktiven Kritik behilflich war. Vielen Dank auch für die mehrfache Durchsicht meiner Arbeit.

Tief verbunden bin ich auch meinen Freunden aus dem Studium, insbesondere meiner Freundin Antonia. Ohne deren Unterstützung, Liebe und Freundschaft wären mein Studium und die Doktorarbeit nicht mit annähernd so viel Spaß verbunden gewesen. Außerdem konnte ich mich immer auf Eure Hilfe und Ratschläge verlassen.

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern und Großeltern, die mich immer auf meinem Weg unterstützt, mir den Rücken freigehalten und mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglicht haben. Von Ihnen habe ich immer größten Rückhalt bekommen und Sie haben aus mir erst den Menschen gemacht, der ich bin. Euch widme ich diese Arbeit.

4. Lebenslauf

Marius Zeder

Geboren: 17.06.1992 in Erlangen
Konfession: römisch-katholisch

Loewenichstr. 6a
91054 Erlangen
Mobil: +49(0)157 84522332
E-Mail: marius_zeder@web.de

Studium und Schulbildung

- 10/2011 – 06/2018 **Universitätsklinikum Regensburg**
Studium der Humanmedizin
Note des 3. Abschnitts der ärztlichen Prüfung: gut
Note des 2. Abschnitts der ärztlichen Prüfung: gut
Note des 1. Abschnitts der ärztlichen Prüfung: sehr gut
- 10/2014 - 02/2016 **Universität Regensburg**
Bachelor of Science in Betriebswirtschaftslehre (B.Sc.- ohne Abschluss)
- 09/2003 – 05/2011 **Marie-Therese-Gymnasium Erlangen**
Allgemeine Hochschulreife
Abiturnote: 1.0

Klinische Erfahrung im Praktischen Jahr

- 12/2017 – 04/2018 **3. Tertial des Praktischen Jahres**
Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, Großhadern
- 10/2017 – 12/2017 **2. Tertial des Praktischen Jahres**
Klinik und Poliklinik für Chirurgie, Universitätsklinikum Regensburg
- 09/2017 – 10/2017 **2. Tertial des Praktischen Jahres**
Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie, Karapitiya Teaching Hospital Galle, Sri Lanka
- 07/2017 – 09/2017 **1. Tertial des Praktischen Jahres**
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Kardiologie und Pneumologie

05/2017 – 07/2017

1. Tertial des Praktischen Jahres

Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I, Universitätsklinikum Regensburg, Gastroenterologie, Endokrinologie und Infektiologie

Famulaturen

09/2016 – 10/2016

Famulant

Praxis für Allgemeinmedizin Dr. Benedicter-Gmeiner und Dr. Sattler Erlangen

08/2016

Famulant

Praxis für Orthopädie Dr. Zeder und Dr. Biwank, Eckental

03/2015 – 04/2015

Famulant

Urologische Klinik und Poliklinik, Klinikum der Universität München, Großhadern

09/2014

Famulant

Anästhesiologie, Waldkrankenhaus St. Marien, Erlangen

Promotion

02/2015 – aktuell

Frequency of Delirium in Non-Cardiac Surgical and Medical Intensive-Care Patients-Results from a Comparative, Prospective, Observational Study (publiziert im Austin Critical Care Journal)

Prof. Dr. Thomas Bein
Klinik für Anästhesiologie
Universitätsklinikum Regensburg

Anstellungen und Praktika

07/2015 – 06/2016

Studentische Hilfskraft

DACAPO-Studie zum schweren Lungenversagen, Prof. Dr. Thomas Bein, Studienmitarbeit (Datenerfassung, Dateneingabe)

02/2014 – 03/2014

Studentische Hilfskraft

Lehrstuhl für Humananatomie und Embryologie, Prof. Dr. Ernst Tamm, Universität Regensburg, Tutor im Präparierkurs

04/2012 – 9/2012

Studentische Hilfskraft

Fakultät für Biologie und Vorklinische Medizin, Universität Regensburg, Tutor für Erstsemester

Fremdsprachenkenntnisse

| | |
|-------------|--|
| Englisch | fließend in Wort und Schrift |
| Latein | Großes Latinum |
| Französisch | gute Kenntnisse (B1 - Eurocentres Language School) |

EDV-Kenntnisse

Grundkenntnisse SPSS Statistiksoftware, Adobe Photoshop, Microsoft Office Paket

Auszeichnungen

| | |
|-------------------|--|
| 10/2011 – 09/2018 | Stipendiat im Max Weber Programm des Freistaates Bayern nach dem Bayerischen Eliteförderungsgesetz |
|-------------------|--|

| | |
|---------|---|
| 05/2011 | Biozukunftspreis der Stiftung „natur mensch kultur“ |
|---------|---|

Engagement und Interessen

| | |
|-------------------|--|
| 12/2014 – 12/2015 | Gründungsmitglied und Vorsitzender des gemeinnützigen Vereins <i>Medimeisterschaften Regensburg e.V.</i> |
|-------------------|--|

| | |
|------------|----------------------|
| Interessen | Musik, Reisen, Sport |
|------------|----------------------|