UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie:
Univ.-Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Medikamentöse Prämedikation mit Midazolam als Risikofaktor für ein postoperatives Delir im Aufwachraum - eine Vorher-Nachher-Studie

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Karin Stuff
aus Wald/AR, Schweiz

Hamburg 2023

Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:
30.10.2023

Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:
Prof. Dr. Alexander Haese

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:
PD Dr. Marlene Fischer

Inhaltsverzeichnis

1. Publikation der Originalarbeit 4
2. Darstellung der Publikation 14
   2.1. Einleitung 14
   2.2. Material und Methoden 16
      2.2.1. Setting und Studiendesign 16
      2.2.2. Studienpopulation 16
      2.2.3. Prämedikation mit Midazolam 17
      2.2.4. Anästhesiologisches Management 17
      2.2.5. Delir-Screening 18
      2.2.6. Datengewinnung 18
      2.2.7. Statistische Auswertung 19
   2.3. Ergebnisse 20
      2.3.1. Patientencharakteristika und klinische Variablen 20
      2.3.2. Inzidenz von PACU-Delir 20
      2.3.3. Assoziation von Prämedikation mit Midazolam und PACU-Delir 21
      2.3.4. Subgruppenanalyse 21
   2.4. Diskussion 21
      2.4.1. Stärken und Limitationen der Arbeit 24
      2.4.2. Fazit 27
   2.5. Literaturverzeichnis 28
   2.6. Zusammenfassung 38
   2.7. Abstract 39
3. Erklärung des Eigenanteils 40
4. Danksagung 41
5. Curriculum Vitae 42
6. Eidesstattliche Versicherung 44

1. Publikation der Originalarbeit

Stuff *et al. Perioperative Medicine* (2022) 11:18
https://doi.org/10.1186/s13741-022-00253-4

Perioperative Medicine

RESEARCH

Effect of sedative premedication with oral midazolam on postanesthesia care unit delirium in older adults: a secondary analysis following an uncontrolled before-after design

Karin Stuff[1], Elena Kainz[1], Ursula Kahl[1], Hans Pinnschmidt[2], Stefanie Beck[1], Franziska von Breunig[1], Rainer Nitzschke[1], Sandra Funcke[1], Christian Zöllner[1] and Marlene Fischer[1,3*]

Abstract

Background: Sedative premedication with benzodiazepines has been linked with prolonged recovery and inadequate emergence during the immediate postoperative period. We aimed to analyze the association between postanesthesia care unit (PACU) delirium and sedative premedication with oral midazolam.

Methods: We performed a secondary analysis of prospectively collected data before (midazolam cohort) and after (non-midazolam cohort) implementation of a restrictive strategy for oral premedication with midazolam. From March 2015 until July 2018, we included patients 60 years and older, who underwent elective radical prostatectomy for prostate cancer. Exclusion criteria were contraindications to premedication with midazolam, preoperative anxiety, and a history of neurological disorders. Patients, who were scheduled for postoperative admission to the intensive care unit, were excluded. Between 2015 and 2016, patients received 7.5 mg oral midazolam preoperatively (midazolam cohort). Patients included between 2017 and 2018 did not receive any sedative medication preoperatively (non-midazolam cohort). The primary endpoint was the incidence of PACU delirium.

Results: PACU delirium rates were 49% in the midazolam cohort ($n = 214$) and 33% in the non-midazolam cohort ($n = 218$). This difference was not statistically significant on multivariable logistic regression analysis (OR 0.847 [95% CI 0.164; 4.367]; $P = 0.842$). Age (OR 1.102 [95% CI 1.050; 1.156]; $P < 0.001$), the cumulative dose of sufentanil (OR 1.014 [95% CI 1.005; 1.024]; $P = 0.005$), and propofol-sufentanil for anesthesia maintenance (OR 2.805 [95% CI 1.497; 5.256]; $P = 0.001$) were significantly associated with PACU delirium.

* Correspondence: mar.fischer@uke.de
[1]Department of Anaesthesiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
[3]Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2022 **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

Conclusion: Midazolam for sedative premedication was not significantly associated with PACU delirium. The reduction in the incidence of PACU delirium throughout the study period may be attributable to improvements in perioperative management other than a more restrictive preoperative benzodiazepine administration.

Keywords: Delirium, Benzodiazepines, Perioperative care, Anesthesia, Premedication

Background

Postoperative delirium (POD) is a common complication after surgery and anesthesia that particularly affects patients older than 60 years (Inouye et al. 2014; Vlisides and Avidan 2019). It is defined as an acute cerebral dysfunction characterized by disturbance of consciousness, change in cognition or perception with fluctuating symptoms (American Psychiatric Association 2013). Postoperative delirium has been linked with subsequent cognitive impairment, increased institutionalization at hospital discharge, increased morbidity, mortality, and higher health care cost (Gottesman et al. 2010; Leslie et al. 2008; Sprung et al. 2017; Witlox et al. 2010).

Postanesthesia care unit (PACU) delirium is one subtype of POD that occurs early after surgery in the PACU (Card et al. 2015; Hernandez et al. 2017). Evidence from longitudinal studies suggests that PACU delirium is associated with the subsequent development of POD during hospital stay (Neufeld et al. 2013a; Sharma et al. 2005; Stukenberg et al. 2016; Zhang et al. 2020).

To reduce preoperative anxiety and sympathetic activation, sedative premedication with benzodiazepines has been routinely used in periprocedural management (Bucx et al. 2016; Kain et al. 1997). However, accumulating evidence suggests that premedication with benzodiazepines may be a potential trigger for delayed time to extubation, prolonged postoperative recovery, and agitated emergence without improving self-reported patient experience after surgery (Lepousé et al. 2006; Maurice-Szamburski et al. 2015; Radtke et al. 2010). Owing to their neurocognitive adverse effects the American Geriatrics Society included benzodiazepines in the *Beers list for potentially inappropriate medication use in older adults* (American Geriatrics Society 2012). Importantly, the *European Society of Anaesthesiology* guidelines on POD published in 2017 recommend a restrictive use of sedative premedication with benzodiazepines (Aldecoa et al. 2017).

In accordance with the novel recommendations, the liberal use of premedication with benzodiazepines has been restricted at our institution in 2017. The aim of this before-after secondary analysis was to compare the incidence of PACU delirium between a liberal and a restrictive benzodiazepine strategy in patients scheduled for radical prostatectomy. We hypothesized that premedication with midazolam would be associated with a higher incidence of PACU delirium.

Methods

Study design

We performed a secondary analysis following an uncontrolled before-after design to compare the incidence of PACU delirium between patients who received midazolam preoperatively (study 1: midazolam cohort) and patients who did not receive any sedative medication preoperatively (study 2: non-midazolam cohort). The midazolam cohort represents a convenience sample of 347 patients who had been enrolled in a prospective observational study (study 1) between January 2015 and March 2016 to compare the incidence of PACU delirium between open retropubic and robot-assisted radical prostatectomy (Beck et al. 2020b). Between November 2017 and October 2018, 222 patients had been enrolled in a prospective observational study (study 2) to assess the association between PACU delirium and patient-reported outcomes representing the non-midazolam cohort (Kainz et al. 2022).

Setting and participants

This study was performed at a high-volume prostate cancer center in Hamburg, Germany. Throughout the study period, approximately 2,500 radical prostatectomies were performed annually. The flow of participants is presented in Fig. 1. For the initial prospective cohort studies, patients were included, if they were scheduled for elective radical prostatectomy either by open retropubic or robot-assisted technique for treatment of prostate cancer and if they were fluent in German in order to undergo psychometric assessments (Beck et al. 2020a; Kainz et al. 2022). Study 1 included adult patients of any age; for study 2 we included patients of 60 years or older. Exclusion criteria were preexisting neurological disorders including cognitive impairment and dementia, or a history of cerebrovascular disease. Patients that were prescheduled for postoperative admission to the intensive care unit were excluded from study participation, since all postoperative assessments were performed during the PACU stay.

Participants from the two prospective cohort studies 1 and 2 were included in the current analysis, if they were 60 years or older and had completed the assessment for PACU delirium. Patients with contraindications to sedative premedication with midazolam such as obstructive sleep apnea and patients with preoperative anxiety were excluded.

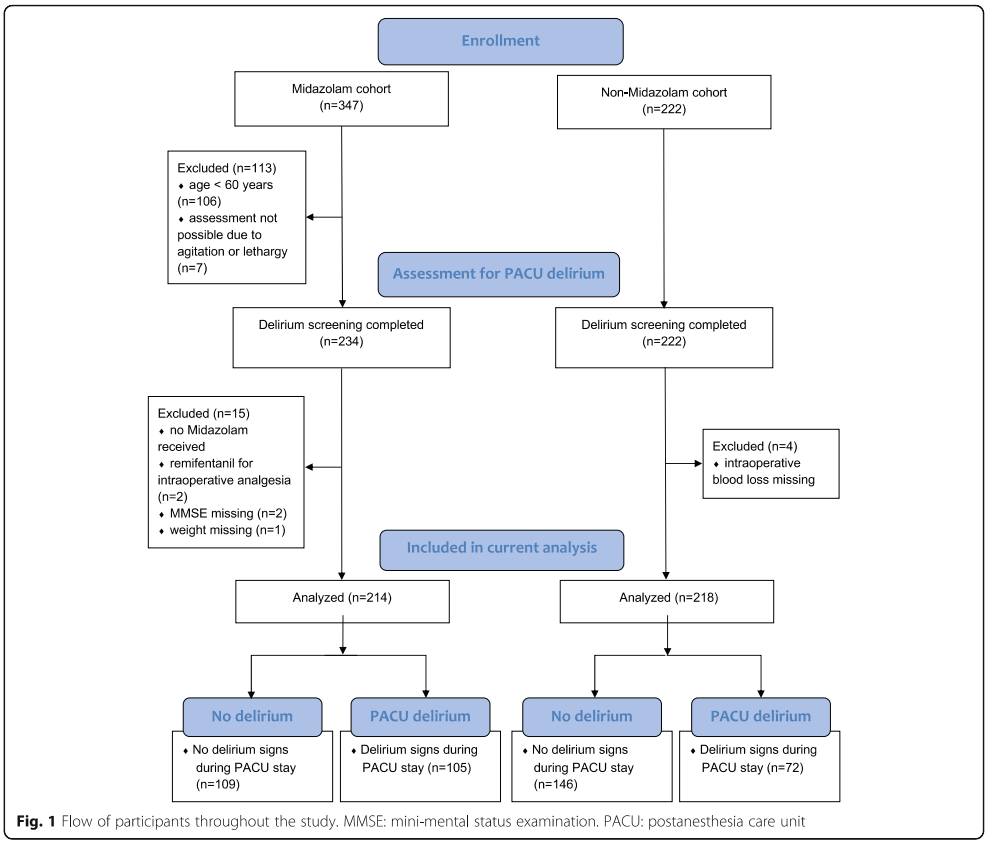

Fig. 1 Flow of participants throughout the study. MMSE: mini-mental status examination. PACU: postanesthesia care unit

Premedication with midazolam

The midazolam cohort routinely received 7.5 mg oral midazolam for sedative premedication in the absence of contraindications. Premedication with midazolam was administered 30 to 60 min preoperatively. Since 2017, the liberal administration of midazolam prior to anesthesia and surgery has been restricted at our institution. Anesthetic premedication with midazolam has been administered in patients with preoperative anxiety and a score of 11 or more on the Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (Berth et al. 2007; Moerman et al. 1996).

Anesthesiologic management

General anesthesia was induced with sufentanil (0.3–0.7 µg kg^{-1}), propofol (2–3 mg kg^{-1}), and rocuronium (0.6 mg kg^{-1}). Anesthesia was maintained with sufentanil and sevoflurane (MAC target 0.8–1.2) or total intravenous anesthesia with sufentanil and propofol (4–7 mg kg^{-1} h^{-1}). The choice of the anesthetic maintenance agent was at the discretion of the attending anesthesiologist. Anesthesia depth was monitored targeting a bispectral index (BIS™, Medtronic, MN) between 30 and 40. In the PACU, monitoring was continued (electrocardiogram, arterial blood pressure, peripheral oxygen saturation, urine output, arterial blood gas) and supplementary oxygen was administered as needed to maintain a peripheral oxygen saturation ≥ 94% (88–92% in patients with chronic obstructive pulmonary disease). If the numeric rating scale was 3 or higher, metamizole and/or piritramide were administered (Knipper et al. 2020).

Assessment of delirium

The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) was used to determine the

presence of PACU delirium. The CAM-ICU was performed 15, 30, 45, and 60 min after extubation by six members of the study team, who were trained in CAM-ICU assessment. The Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) was applied at the same time points to evaluate the severity of agitation or sedation. The RASS is a 10-point scale ranging from − 5 (unarousable) to + 4 (combative). The CAM-ICU was only applied in patients with a RASS score of − 3 or higher. We defined PACU delirium as a positive CAM-ICU at any one time point between 15 and 60 min after extubation.

Data collection

On the day before surgery, patients were screened for depressive disorders with the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). To screen for preexisting cognitive impairment, the Mini-mental Status Examination was administered preoperatively. Information on baseline demographic and clinical variables (age, body mass index, medical history, American Society of Anesthesiologists (ASA) physical status, and education), were obtained during baseline assessment on the day before surgery. Variables related to anesthesia and surgery were collected from the anesthesia protocol on the day of surgery. Patients with one or more missing variables were excluded from analysis (Fig. 1).

Statistical analysis

Data are presented as mean ± standard deviation (SD) or absolute numbers and percentages, according to the measurement level of the data. Demographic and clinical characteristics as well as the incidence of PACU delirium in the historical and the new midazolam policy were compared with Mann-Whitney U tests, χ^2 tests, or Fisher's exact tests, as appropriate. CAM-ICU positivity at different time points was compared with χ^2 tests or Fisher's exact tests and Bonferroni corrected for multiple comparisons. We analyzed the association between preoperative medication with midazolam and PACU delirium using binary logistic regression. The multivariable model included 'PACU delirium' as the dependent variable and 'midazolam cohort' as the independent variable of primary interest. Other clinically relevant variables were included in the model as possible confounders: anesthetic agent for anesthesia maintenance (propofol vs. sevoflurane), type of surgery (open vs. robot-assisted radical prostatectomy), age, ASA physical status, estimated blood loss (ml), duration of surgery (min), sufentanil (μg kg^{-1} h^{-1}), and the year of enrollment. With exception of 'midazolam cohort' and 'year of enrollment', which remained in the model, variables were eliminated stepwise backwards. 'Duration of surgery' and 'estimated blood loss' were transformed to their binary logarithm ($ln(x)/ln(2)$).

We performed a subgroup analysis to assess the association between premedication with midazolam and PACU delirium in patients who had received inhalational anesthesia with sevoflurane in combination with sufentanil. The multivariable model included the same variables as the main analysis except for the variable 'type of anesthesia' (propofol vs. sevoflurane).

SPSS Statistics 24 (IBM Deutschland GmbH) was used for statistical analyses. Figures were designed with GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA). This manuscript adheres to the STROBE reporting guidelines for observational studies.

Results

Patients' characteristics and clinical variables

A total of 569 patients had been enrolled. Of these, 454 completed the assessment for PACU delirium and 432 (midazolam cohort: n = 214; non-midazolam cohort: n = 218) were included in the final analysis. Details on the flow of participants throughout the study are presented in Fig. 1. The mean age of the study population was 67 ± 4 years. The majority of patients (n = 373/432, 86.3%) fulfilled the criteria for ASA physical status I–II with significantly more ASA I and III patients in the midazolam cohort (p < 0.001). The duration of anesthesia (p < 0.001) and surgery (p = 0.002) and the estimated blood loss (p = 0.015) were significantly higher in the midazolam cohort compared with the non-midazolam cohort. Compared with participants from the midazolam cohort, patients in the non-midazolam cohort received sevoflurane for anesthesia maintenance more frequently (p < 0.001) and received significantly higher doses of sufentanil (p = 0.003). Scores from the Mini-mental status examination differed significantly between cohorts, without being clinically relevant. Details on baseline demographic and clinical characteristics of the study population are listed in Table 1.

Incidence of postanesthesia care unit delirium

Of 214 patients, who had received midazolam, 105 (49.1%) tested positive for delirium at any one time point during the PACU stay. In the non-midazolam cohort 72/218 patients (33.0%) showed delirium signs in the PACU (Table 2). The incidence of PACU delirium differed significantly between the historical and the new midazolam policy (P < 0.001, Supplementary Figure 1). The incidence of PACU delirium was highest at 15 min following extubation and decreased during the PACU stay in both groups (Fig. 2). At 30 min, 45 min, and 60 min significantly more patients in the midazolam cohort were screened positive for PACU delirium compared with patients, who had not received midazolam for premedication (Fig. 2).

Table 1 Patient charcteristics

	Midazolam cohort (*n* = 214)	Non-midazolam cohort (*n* = 218)	*P*
Year of enrollment			
2015	190 (88.8)		–
2016	24 (11.2)		–
2017		39 (17.9)	–
2018		179 (82.1)	–
Baseline characteristics			
Age, years	67 ± 4	67 ± 5	0.204
Body mass index	26.7 ± 3.5	26.2 ± 3.1	0.212
Education			0.064
Graduation from highschool	118 (55.1)	117 (53.7)	
No graduation from highschool	91 (42.5)	101 (46.3)	
Not available	5 (2.3)	0 (0.0)	
Mini-mental Status Examination	29 ± 1	29 ± 1	< 0.001
Patient Health Questionnaire 9	4 ± 3	3 ± 3	0.197
ASA physical status			< 0.001
I	43 (20.1)	21 (9.6)	
II	133 (62.1)	176 (80.7)	
III	38 (17.8)	21 (9.6)	
Comorbid conditions			
Arterial hypertension	113 (52.8)	122 (56.0)	0.510
Coronary heart disease	25 (11.7)	20 (9.2)	0.394
Congestive heart failure	2 (0.9)	3 (1.4)	1.000
Chronic kidney disease	7 (3.3)	2 (0.9)	0.104
Diabetes mellitus	11 (5.1)	17 (7.8)	0.262
Dyslipoproteinemia	59 (27.6)	56 (25.7)	0.700
Chronic obstructive pulmonary disease	10 (4.7)	5 (2.3)	0.199
Current smoking status	17 (7.9)	17 (7.8)	0.955
Surgery and anesthesia			
Type of surgery			0.562
Robot-assisted radical prostatectomy	103 (48)	111 (51)	
Open retropubic radical prostatectomy	111 (52)	107 (49)	
Duration of surgery, min	191 ± 46	177 ± 33	0.002
Estimated blood loss, ml	670 ± 522	542 ± 404	0.015
Anesthesia maintenance			< 0.001
Sevoflurane	121 (57)	216 (99)	
Propofol	93 (44)	2 (1)	
Duration of anesthesia, min	272 ± 53	250 ± 40	< 0.001
Administered fluids, ml	2738 ± 816	2573 ± 636	0.054
Sufentanil ($\mu g\ kg^{-1}\ h^{-1}$)	0.23 ± 0.05	0.25 ± 0.05	0.003

Baseline characteristics and variables related to anesthesia and surgery in patients, who received midazolam preoperatively (midazolam cohort) and patients without midazolam for sedative premedication (non-midazolam cohort)

Table 2 Assessment of postanesthesia care unit delirium

	Midazolam cohort (*n* = 214)	Non-midazolam cohort (*n* = 218)
PACU delirium	105 (49.1)	72 (33.0)
Positive CAM-ICU assessments		
1	57 (26.6)	43 (19.7)
2	38 (17.8)	25 (11.5)
3	8 (3.7)	3 (1.4)
4	2 (0.9)	1 (0.5)

Postanesthesia care unit (PACU) delirium was defined as a positive Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) at any one time point during the PACU stay. The numer of positive assessments is presented for each cohort. Data are given as absolute and relative numbers

Association between premedication with midazolam and postanesthesia care unit delirium

Multivariable analysis did not show a significant association between premedication with midazolam and PACU delirium (OR 0.847 [95% CI 0.164; 4.367]; P = 0.842). Age (OR 1.102 [95% CI 1.050; 1.156]; $P < 0.001$), the cumulative dose of sufentanil (OR 1.014 [95% CI 1.005; 1.024]; P = 0.005), and total intravenous anesthesia (TIVA) for anesthesia maintenance (OR 2.805 [95% CI 1.497; 5.256]; P = 0.001) were significantly associated with PACU delirium (Table 3).

Subgroup analysis

Of 337 patients with sevoflurane-sufentanil for anesthesia maintenance, 121 patients had received midazolam and 216 patients had not. In the midazolam cohort, 49/337 (40.5%) patients tested positive for PACU delirium. A total of 71/337 (32.9%) patients in the non-midazolam cohort showed signs of PACU delirium. Multivariable analysis did not reveal a significant association between midazolam and PACU delirium (OR 1.240 [95% CI 0.241; 6.386]; P = 0.797). Age (OR 1.100 [95%CI 1.043; 1.161]; $P < 0.001$) and duration of surgery (OR 4.123 [95% CI 1.284; 13.241]; P = 0.017) were associated with the development of PACU delirium (Table 4).

Table 3 Binary logistic regression analysis

	OR	95% CI	*P*
First step			
Midazolam (reference: no midazolam)	0.720	0.128; 4.067	0.710
Year of enrollment (per year increase)	0.805	0.429; 1.512	0.500
Propofol (reference: sevoflurane)	2.653	1.395; 5.044	0.003
ORP (reference: RARP)	1.061	0.583; 1.934	0.846
Age (per year increase)	1.098	1.046; 1.152	< 0.001
ASA physical status (reference: ASA III)			
ASA I	0.907	0.499; 1.649	0.749
ASA II	1.286	0.595; 2.778	0.523
Estimated blood loss (per ml increase)	1.165	0.828; 1.638	0.381
Duration of surgery (per min increase)	2.028	0.657; 6.260	0.219
Sufentanil (per µg kg^{-1} h^{-1} increase)	1.014	1.002; 1.025	0.018
Final step			
Midazolam (reference: no midazolam)	0.847	0.164; 4.367	0.842
Year of enrollment (per year increase)	0.829	0.458; 1.499	0.535
Propofol (reference: sevoflurane)	2.805	1.497; 5.256	0.001
Age (per year increase)	1.102	1.050; 1.156	< 0.001
Sufentanil (per µg kg^{-1} h^{-1} increase)	1.014	1.005; 1.024	0.004

Factors associated with postanesthesia care unit delirium were analyzed with binary logistic regression. Variables were eliminated stepwise backwards with the first and the final step presented. 'Midazolam' and 'year of enrollment' were forced into the model. 'Duration of surgery' and 'estimated blood loss' were transformed to their binary logarithm (*ln(x)/ln(2)*). *RARP* robot-assisted radical prostatectomy. *ORP* open retropubic radical prostatectomy

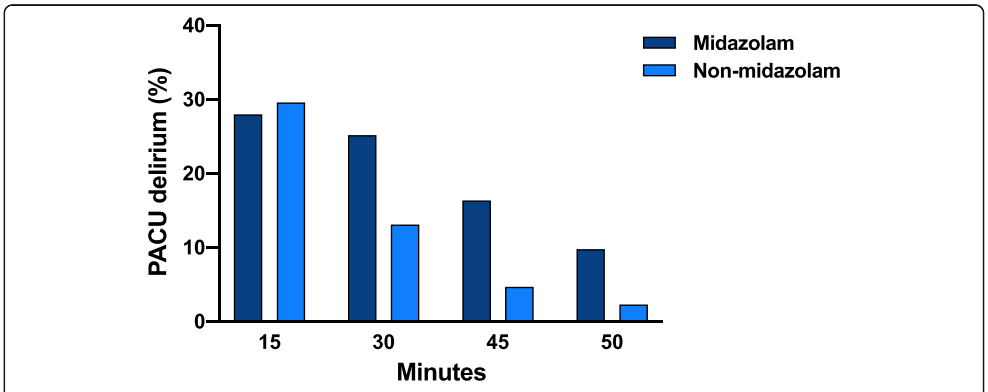

Fig. 2 Positive screening for postanesthesia care unit (PACU) delirium 15, 30, 45, and 60 min after extubation, stratified for premedication with and without midazolam

Table 4 Subgroup analysis

	OR	95% CI	P
First step			
Midazolam (reference: no midazolam)	0.805	0.140; 4.620	0.808
Year of enrollment (per year increase)	0.823	0.438; 1.566	0.563
ORP (reference: RARP)	1.163	0.595; 2.169	0.700
Age (per year increase)	1.103	1.044; 1.164	< 0.001
ASA physical status (reference: ASA III)			
ASA I	0.872	0.435; 1.748	0.699
ASA II	1.140	0.468; 2.776	0.772
Estimated blood loss (per ml increase)	1.093	0.752; 1.588	0.642
Duration of surgery (per min increase)	2.661	0.668; 10.597	0.165
Sufentanil (per µg kg^{-1} h^{-1} increase)	1.010	0.996; 1.024	0.145
Final step			
Midazolam (reference: no midazolam)	1.240	0.241; 6.386	0.797
Year of enrollment (per year increase)	0.933	0.513; 1.695	0.819
Age (per year increase)	1.100	1.043; 1.161	< 0.001
Duration of surgery (per min increase)	4.123	1.284; 13.241	0.017

Subgroup analysis of 337 patients who received sevoflurane for anesthesia maintenance with postanesthesia care unit delirium as the dependent variable. 'Midazolam' and 'year of enrollment' were forced into the model. 'Duration of surgery' and 'estimated blood loss' were transformed to their binary logarithm (*ln(x)/ln(2)*). *RARP* robot-assisted radical prostatectomy. *ORP* open retropubic radical prostatectomy

Discussion

The aim of this study was to compare the incidence of PACU delirium between patients who had received oral midazolam preoperatively and patients who had not been administered any sedative medication prior to anesthesia induction. Compared with the midazolam cohort, the incidence of PACU delirium was significantly lower in patients under the new policy without sedative premedication. Contrary to our hypothesis, we did not find a significant association between premedication with midazolam and PACU delirium in multivariable analysis. Age, sufentanil, and TIVA for anesthesia maintenance were significantly associated with PACU delirium.

Prevention of delirium removes a tremendous burden from patients, their families, and caregivers and may help to substantially reduce morbidity, mortality, and health care cost. It is thus of utmost importance to identify and eliminate factors that trigger delirium. There is a strong association between benzodiazepines, administered postoperatively or prolonged benzodiazepine use, and delirium status that has been demonstrated in numerous studies (Fraser et al. 2013; Maldonado et al. 2009; Pandharipande et al. 2006; Zaal et al. 2015). However, the role of premedication with benzodiazepines in the development of PACU delirium is not well understood. Importantly, the single use of benzodiazepines to reduce preoperative anxiety has not been linked with POD so far (Wang et al. 2021). In a prospective study, Radtke et al. observed that premedication with benzodiazepines was a risk factor for inadequate emergence after anesthesia (Radtke et al. 2010). Similarly, data from an observational study showed an association between benzodiazepines and agitation during the immediate postoperative period (Lepousé et al. 2006). By contrast, Card and colleagues did not observe a statistical association between midazolam equivalents and delirium features during the PACU stay (Card et al. 2015). In line with these results, we did not find a significant association between premedication with midazolam and PACU delirium in multivariable analysis. It is plausible that preoperative benzodiazepines may contribute to inadequate emergence and prolonged recovery after anesthesia without necessarily causing subsequent POD (Lepousé et al. 2006; Radtke et al. 2010). A randomized controlled trial that compares liberal and restrictive premedication with midazolam with respect to PACU delirium is urgently needed.

We found a significant association between TIVA for anesthesia maintenance and a higher incidence of PACU delirium. Data on the influence of anesthetic substances on perioperative neurocognitive disorders is contradictory. Single studies report an association between inhalational anesthetics and PACU delirium (Ishii et al. 2016; Munk et al. 2016). In a recent meta-analysis, the incidence of POD was compared between propofol-based TIVA and inhalational agents for anesthesia maintenance. Interestingly, the authors did not find a beneficial effect of either substance on the development of POD (Miller et al. 2018). In line with our results, several studies report on the association between propofol for anesthesia maintenance and perioperative neurocognitive disorders (Hesse et al. 2019; Schoen et al. 2011). Interestingly, data from an in vitro study suggest strong anticholinergic properties including epigenetic modifications under the influence of propofol that may provide an explanation for the positive association between propofol use and delirium (Holtkamp et al. 2019). It is important to note that our study was not primarily designed to detect a difference in delirium signs between two different anesthetic regimens. Therefore, our findings on the association between TIVA and PACU delirium should be interpreted with caution.

We performed a subgroup analysis to assess whether a potential association between midazolam and PACU delirium may have been confounded by the strong association between propofol and PACU delirium. However, we did not find a significant association between midazolam and signs of delirium in patients, who had received inhalational anesthesia.

Strengths and limitations

Studies on the incidence of PACU delirium vary substantially with regard to screening instruments used and time points of assessment (Card et al. 2015; Hernandez et al. 2017; Hesse et al. 2019; Saller et al. 2020). Methodological heterogeneity among trials on PACU delirium may limit the comparability of study results. One strength of this study is the repetitive assessment at four predefined time points during the PACU stay (15, 30, 45, and 60 min postoperatively). Moreover, all patients were screened by one team of six investigators. However, delirium screening in our study was limited to the postopeorative recovery period in the PACU and we cannot generalize our results to POD beyond the PACU stay. We used the CAM-ICU, which is a validated and widely used tool for the assessment of POD (Card et al. 2015; Hesse et al. 2019; Saller et al. 2020). Despite high specificity, sensitivity for delirium signs in the PACU may be limited (Neufeld et al. 2013b). Therefore, we may have even underestimated the incidence of PACU delirium. Screening instruments that are more suitable for the PACU environment have been developed after patients had been enrolled in this study (Hight et al. 2018; Olbert et al. 2019). Future studies on PACU delirium should use novel screening instruments that take into account the specific circumstances of the PACU setting.

This secondary analysis of prospectively collected data before and after implementation of a restrictive benzodiazepine policy was neither randomized nor blinded. Thus, the nature of the study design only allows for exploratory analysis. Participants were enrolled between 2015 and 2018. To reduce history bias, we included the year of patient enrollment as a potential confounding factor on midazolam and PACU delirium in the statistical analysis. It is important to note, however, that this might not sufficiently reflect all advances of perioperative management throughout the study period.

The lack of association between midazolam and PACU delirium might be attributable to the relatively low perioperative risk of our study population, the majority being categorized as ASA physical status I or II. Moreover, patients with a history of cerebrovascular or neurodegenerative disease including mild cognitive impairment or dementia had been excluded from study participation. Therefore, we may have missed the patients most susceptible to neurocognitive adverse effects of benzodiazepines. It is possible, that the role of benzodiazepines as a risk factor for delirium becomes more relevant in patients with pre-existing neurocognitive impairment who have a high baseline vulnerability (Marcantonio et al. 1994). We only included patients undergoing prostatectomy. While the homogeneity of the baseline characteristics among cohorts is certainly one strength of our study, generalizability of the results may be limited.

We administered oral midazolam in the midazolam cohort. Oral midazolam is absorbed reliably and reaches peak plasma concentrations after around 60 min (Smith et al. 1981). Its major disadvantage is reduced bioavailability due to the hepatic first-pass effect. However, the prolonged time to reach peak plasma concentrations and to exert clinical effects allows for application before transfer to the surgical area. Despite a difference in absorption and reduced bio-availability of oral midazolam between 35 and 44%, clearance and terminal half-life values do not differ substantially between intravenous and oral midazolam application (Smith et al. 1981). Therefore, the route of midazolam administration should not affect the occurrence of delirium.

Conclusion

Over a 4-year period we observed a significant decrease in PACU delirium from 49% to 33% in elderly patients, who underwent radical prostatectomy. Of note, midazolam for sedative premedication was not significantly associated with PACU delirium. The reduction in the incidence of PACU delirium throughout the study period between 2015 and 2018 may be attributable to unobserved variables, such as improvements in perioperative management, other than a more restrictive preoperative benzodiazepine administration.

Abbreviations

ASA: American Society of Anesthesiologists; BIS: Bispectral index (BIS™); CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit; PHQ-9: Patient Health Questionnaire; PACU: Postanesthesia care unit; POD: Postoperative delirium; RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale; TIVA: Total intravenous anesthesia

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at https://doi.org/10.1186/s13741-022-00253-4.

Additional file 1: Supplementary Figure 1. Postanesthesia care unit (PACU) delirium in patients who received midazolam for sedative premedication (midazolam cohort) and patients without preoperative midazolam administration (non-midazolam cohort).

Acknowledgements

Not applicable

Authors' contributions

MF conceived the study. KS and EK were responsible for data collection and patient contact. MF, UK and KS were involved in the analysis and interpretation of the data. HP provided consultation for statistics. KS wrote the first draft of the manuscript. MF and UK reviewed and contributed to writing the manuscript; SB, FB, RN, SF, and CZ critically reviewed and edited the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The study was partly funded by the Else Kröner-Fresenius-Stiftung (2015_A33). MF receives financial support from the Johanna und Fritz Buch Gedächtnis-Stiftung. UK receives funding from the Clinician Scientist Program of the University of Hamburg. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Availability of data and materials
The datasets used and analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Declarations

Ethics approval and consent to participate
Ethical approval for this study (PV 4782) was provided by the Ethical Committee at the Hamburg Chamber of Physicians (Vice-Chairperson Prof. Dr. M. Carstensen) on September 2nd, 2014. Written informed consent was obtained from all patients before initiation of study-related procedures.

Consent for publication
Not applicable

Competing interests
The authors declare that they have no competing interests.

Author details
[1]Department of Anaesthesiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. [2]Institute of Medical Biometry and Epidemiology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany. [3]Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Hamburg, Germany.

Received: 20 November 2021 Accepted: 14 February 2022
Published online: 19 May 2022

References

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. Eur J Anaesthesiol. 2017;34(4):192–214.
American Geriatrics Society. American Geriatrics Society 2012 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. J Am Geriatr Soc. 2012;60(4):616–31.
American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [Internet]. Fifth Edition. American Psychiatric Association; 2013. Available from: https://psychiatryonline.org/doi/book/10.1176/appi.books.9780890425596. Cited 2020 Sep 24.
Beck S, Hoop D, Ragab H, Rademacher C, Meßner-Schmitt A, von Breunig F, et al. Postanesthesia care unit delirium following robot-assisted vs open retropubic radical prostatectomy: A prospective observational study. Int J Med Robot Comput Assist Surg. 2020a;16(3):e2094.
Beck S, Zins L, Holthusen C, Rademacher C, von Breunig F, Tennstedt P, et al. Comparison of cognitive function after robot-assisted prostatectomy and open retropubic radical prostatectomy: a prospective observational single-center study. Urology. 2020b;1(139):110–7.
Berth H, Petrowski K, Balck F. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) - the first trial of a German version. Psychosoc Med. 20074:Doc01.
Bucx MJL, Krijtenburg P, Kox M. Preoperative use of anxiolytic-sedative agents; are we on the right track? J Clin Anesth. 2016;33:135–40.
Card E, Pandharipande P, Tomes C, Lee C, Wood J, Nelson D, et al. Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. Br J Anaesth. 2015;115(3):411–7.
Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, Alhazzani W, Barr J, Dasta JF, et al. Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. Crit Care Med. 2013;41(9 Suppl 1):S30–8.
Gottesman RF, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA, et al. Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. Ann Neurol. 2010;67(3):338–44.
Hernandez BA, Lindroth H, Rowley P, Boncyk C, Raz A, Gaskell A, et al. Post-anaesthesia care unit delirium: incidence, risk factors and associated adverse outcomes. Br J Anaesth. 2017;119(2):288–90.
Hesse S, Kreuzer M, Hight D, Gaskell A, Devari P, Singh D, et al. Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanaesthesia care unit: an early sign of postoperative complications. Br J Anaesth. 2019;122(5):622–34.
Hight DF, Sleigh J, Winders JD, Voss LJ, Gaskell AL, Rodriguez AD, et al. Inattentive delirium vs. disorganized thinking: a new axis to subcategorize PACU Delirium. Front Syst Neurosci. 2018;12:22.
Holtkamp C, Koos B, Unterberg M, Rahmel T, Bergmann L, Bazzi Z, et al. A novel understanding of postoperative complications: in vitro study of the impact of propofol on epigenetic modifications in cholinergic genes. PLOS ONE. 2019;14(5):e0217269.
Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. Lancet. 2014;383(9920):911–22.
Ishii K, Makita T, Yamashita H, Matsunaga S, Akiyama D, Toba K, et al. Total intravenous anesthesia with propofol is associated with a lower rate of postoperative delirium in comparison with sevoflurane anesthesia in elderly patients. J Clin Anesth. 2016;33:428–31.
Kain ZN, Mayes LC, Bell C, Weisman S, Hofstadter MB, Rimar S. Premedication in the United States: a status report. Anesth Analg. 1997;84(2):427–32.
Kainz E, Stuff K, Kahl U, Wiessner C, Yu Y, Von Breunig F, et al. Impact of postanesthesia care unit delirium on self-reported cognitive function and health-related quality of life: a prospective observational cohort study. Qual Life Res. 2022. https://doi.org/10.1007/s11136-022-03087-1. Online ahead of print.
Knipper S, Hagedorn M, Sadat-Khonsari M, Tian Z, Karakiewicz PI, Tilki D, et al. Comparison of intra- and postoperative analgesia and pain perception in robot-assisted vs. open radical prostatectomy. World J Urol. 2020;38(6):1451–7.
Lepousé C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. Br J Anaesth. 2006;96(6):747–53.
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;168(1):27–32.
Maldonado JR, Wysong A, van der Starre PJA, Block T, Miller C, Reitz BA. Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. Psychosomatics. 2009;50(3):206–17.
Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, et al. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. JAMA. 1994;271(2):134–9.
Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, Cuvillon P, Carles M, Ripart J, et al. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. JAMA. 2015;313(9):916–25.
Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, et al. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev. 2018;8(8):CD012317. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012317.pub2.
Moerman N, van Dam FS, Muller MJ, Oosting H. The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). Anesth Analg. 1996;82(3):445–51.
Munk L, Andersen G, Møller AM. Post-anaesthetic emergence delirium in adults: incidence, predictors and consequences. Acta Anaesthesiol Scand. 2016;60(8):1059–66.
Neufeld KJ, Leoutsakos J-MS, Sieber FE, Wanamaker BL, Gibson Chambers JJ, Rao V, et al. Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. Anesth Analg. 2013a;117(2):471–8.
Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Sieber FE, Joshi D, Wanamaker BL, Rios-Robles J, et al. Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. Br J Anaesth. 2013b;111(4):612–8.
Olbert M, Eckert S, Mörgeli R, Kruppa J, Spies CD. Validation of 3-minute diagnostic interview for CAM-defined Delirium to detect postoperative delirium in the recovery room: A prospective diagnostic study. Eur J Anaesthesiol. 2019;36(9):683–7.
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(1):21–6.
Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. MINERVA Anestesiol. 2010;76(6):11.
Saller T, Hofmann-Kiefer KF, Saller I, Zwissler B, von Dossow V. Implementation of strategies to prevent and treat postoperative delirium in the post-anesthesia caring unit: a German survey of current practice. J Clin Monit Comput. 2021;35(3):599–605. https://doi.org/10.1007/s10877-020-00516-9. Epub 2020 May 9.
Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger K-U, et al. Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for

on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. Br J Anaesth. 2011; 106(6):840–50.
Sharma PT, Sieber FE, Zakriya KJ, Pauldine RW, Gerold KB, Hang J, et al. Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. Anesth Analg. 2005;101(4):1215–20.
Smith MT, Eadie MJ, Brophy TO. The pharmacokinetics of midazolam in man. Eur J Clin Pharmacol. 1981;19(4):271–8.
Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, Nunes Cavalcante A, Knopman DS, Petersen RC, et al. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. Br J Anaesth. 2017;119(2):316–23.
Stukenberg S, Franck M, Spies CD, Neuner B, Myers I, Radtke FM. How can postoperative delirium be predicted in advance? A secondary analysis comparing three methods of early assessment in elderly patients. Minerva Anestesiol. 2016;82(7):751–9.
Vlisides P, Avidan M. Recent advances in preventing and managing postoperative delirium. F1000Res. 2019;8:F1000.
Wang M-L, Min J, Sands LP, Leung JM, Perioperative medicine research group. Midazolam premedication immediately before surgery is not associated with early postoperative delirium. Anesth Analg. 2021.
Witlox J, Eurelings LSM, de Jonghe JFM, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. JAMA. 2010;304(4):443–51.
Zaal IJ, Devlin JW, Hazelbag M, Klein Klouwenberg PMC, van der Kooi AW, Ong DSY, et al. Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. Intensive Care Med. 2015;41(12):2130–7.
Zhang Y, He S-T, Nie B, Li X-Y, Wang D-X. Emergence delirium is associated with increased postoperative delirium in elderly: a prospective observational study. J Anesth. 2020. Available from: https://doi.org/10.1007/s00540-020-02805-8. Cited 2020 Sep 13.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions

BMC

2. Darstellung der Publikation

2.1. Einleitung

Die medikamentöse Prämedikation mit Benzodiazepinen zur Anxiolyse und vegetativen Stabilisierung ist in der Anästhesie weit verbreitet und wird seit Jahren eingesetzt. Nach neuester Studienlage ist die präoperative Verabreichung von Benzodiazepinen wegen dem unklaren Nutzen-Risiko-Verhältnis und der möglichen Assoziation mit einer prolongierten postoperativen Erholung jedoch zunehmend umstritten (Maurice-Szamburski et al., 2015).

Das Aufwachraumdelir (engl.: Postanesthesia Care Unit [PACU] Delirium) ist eine häufige neurologische Komplikation, die noch am Tag eines operativen Eingriffs im Aufwachraum auftreten kann. Die Inzidenz wird bis zu 45 % nach elektiven Eingriffen angegeben (Card et al., 2015; Hernandez et al., 2017). Das PACU-Delir stellt einen Subtyp des postoperativen Delirs (POD) dar. Im Gegensatz zum PACU-Delir, entwickelt sich ein POD in der Regel erst ab dem ersten postoperativen Tag. Besonders betroffen sind ältere Patienten über 60 Jahre (Inouye et al., 2014; Vlisides & Avidan, 2019). Typisch für das POD ist das akute Auftreten einer zerebralen Dysfunktion, die mit einem fluktuierenden Verlauf, einer Störung des Bewusstseins, Änderungen in der Wahrnehmung oder einem Aufmerksamkeitsdefizit einhergeht (American Psychiatric Association, 2013). Zudem wird das POD mit gravierenden Folgen verbunden, beispielsweise mit einer Verschlechterung der Kognition, erhöhter Morbidität und Mortalität, erhöhter Institutionalisierung nach Krankenhausaufenthalt und höheren Kosten für das Gesundheitswesen (Gottesman et al., 2010; Leslie et al., 2008; Sprung et al., 2017; Witlox et al., 2010).
Relevant ist ebenfalls, dass vorangegangene Untersuchungen auf eine Assoziation zwischen dem Auftreten eines PACU-Delirs und der Entwicklung eines POD im Verlauf des Krankenhausaufenthalts hinweisen (Neufeld et al., 2013a; Sharma et al., 2005; Stukenberg et al., 2016; Zhang et al., 2020).
Zudem konnten Wu et al. in einer Arbeit von 2021 erstmals einen direkten Zusammenhang zwischen PACU-Delir und höheren Gesundheitskosten sowie einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer aufzeigen (Wu et al., 2021).

Um Angstzustände vor Interventionen zu reduzieren und die Aktivität des sympathischen Nervensystems zu dämpfen, werden Benzodiazepine routinemäßig vor elektiven Eingriffen angewendet (Bucx et al., 2016; Kain et al., 1997). Eine wachsende Anzahl von Arbeiten bringt, die Prämedikation mit Benzodiazepinen vor operativen Eingriffen mit einer verzögerten Extubation und einem agitierten Aufwachen in Zusammenhang (Lepousé et al., 2006; Radtke et al., 2010). Ebenfalls beschrieben wird eine verzögerte postoperative Erholung (Maurice-Szamburski et al., 2015). Die Studie von Maurice et al. konnte neben den erwähnten Aspekten zudem keine Verbesserung der perioperativen Patientenzufriedenheit nach einer Prämedikation mit Lorazepam aufzeigen (Maurice-Szamburski et al., 2015).

Aufgrund des aufgezeigten fehlenden Nutzens und hohen Risikos im Zusammenhang mit der Entwicklung eines Delirs hat auch die Europäische Gesellschaft für Anästhesiologie in ihren Guidelines, die 2017 neu ausgearbeitet wurden, den restriktiven Gebrauch von Benzodiazepinen zur präoperativen Sedierung empfohlen (Aldecoa et al., 2017).
Die American Geriatrics Society warnt ebenfalls vor dem Gebrauch von Benzodiazepinen bei älteren Patienten, insbesondere wegen fehlender Effektivität, erhöhtem Risiko für kognitive Beeinträchtigung sowie Delir und der damit einhergehenden erhöhten Unfallgefahr (American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel, 2012).
Entsprechend der erwähnten Empfehlungen wurde in der Martini-Klinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf 2017 der liberale Gebrauch von Benzodiazepinen zur präoperativen Sedierung eingeschränkt. Nur noch besonders ängstliche Patienten erhalten eine Prämedikation mit Midazolam.

Das Ziel dieser sekundären Vorher-Nachher-Analyse war es, die Inzidenz von PACU-Delir bei einem liberalen und bei einem restriktiven Benzodiazepin-Gebrauch bei Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, zu vergleichen. Die Ausgangshypothese war, dass die Prämedikation mit Midazolam mit einer höheren Inzidenz von PACU-Delir assoziiert ist.

2.2. Material und Methoden

Die verwendeten Materialien und die angewandten Methoden werden in der dieser Doktorarbeit zugrunde liegenden Publikation unter Anwendung von Abbildungen detailliert beschrieben (Stuff et al., 2022) und werden nachstehend verkürzt wiedergegeben.

2.2.1. Setting und Studiendesign

Die Studie wurde an der Martini-Klinik, einem auf Prostatakarzinom spezialisierten Zentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf, durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (PV 4782).
Die Teilnehmer stimmten der Studienteilnahme und der anschließenden Auswertung der erhobenen Daten schriftlich zu.
Für die aktuelle sekundäre Analyse wurden für den Vorher-Nachher-Vergleich Daten aus zwei prospektiven Kohortenstudien herangezogen.
Das Ziel war es, die Inzidenz von PACU-Delir bei Patienten, die Midazolam präoperativ erhalten hatten (Studie 1: Midazolam-Kohorte), mit der Inzidenz bei Patienten, die präoperativ kein Midazolam erhalten hatten (Studie 2: Nicht-Midazolam-Kohorte), zu vergleichen. In die Midazolam-Kohorte wurden 347 Patienten einbezogen, die zwischen Januar 2015 und März 2016 in einer prospektiven Observationsstudie eingeschlossen worden sind, um die Inzidenz von PACU-Delir bei offener retropubischer radikaler Prostatektomie (ORP) und roboter-assistierter radikaler Prostatektomie (RARP) zu untersuchen (Studie 1) (Beck et al., 2020b). In der Nicht-Midazolam-Kohorte wurden 222 Patienten zwischen November 2017 und Oktober 2018 in eine prospektive Observationsstudie eingeschlossen, um die Assoziation zwischen PACU-Delir und patientenberichtetem Outcome zu eruieren (Studie 2) (Kainz et al., 2022).

2.2.2. Studienpopulation

In die beiden initialen prospektiven Kohortenstudien wurden Patienten eingeschlossen, die sich einer elektiven ORP oder RARP unterzogen und fließende

Deutschkenntnisse vorwiesen, um sich einer psychometrischen Beurteilung unterziehen zu können (Beck et al., 2020a; Kainz et al., 2022). In Studie 1 wurden Patienten jeder Altersgruppe miteingeschlossen, in Studie 2 nur solche über 60 Jahre. Ausschlusskriterien für beide initialen Studien waren neurologische und zerebrovaskuläre Vorerkrankungen sowie kognitive Beeinträchtigungen und Demenz. Da alle postoperativen Untersuchungen in der PACU durchgeführt wurden, konnten Patienten, die präoperativ für die Intensivstation geplant wurden, nicht miteingeschlossen werden.
Patienten der beiden prospektiven Kohortenstudien 1 und 2 wurden in die aktuelle sekundäre Analyse eingeschlossen, wenn sie älter als 60 Jahre waren und eine komplette PACU-Delir-Beurteilung durchlaufen hatten. Patienten mit einer Kontraindikation für eine präoperative Sedierung mit Midazolam, wie beispielsweise ein obstruktives Schlafapnoesyndrom, und solche mit einer präoperativen Angststörung wurden ausgeschlossen.

2.2.3. Prämedikation mit Midazolam

Sofern keine Kontraindikation bestand, erhielt die Midazolam-Kohorte präoperativ routinemäßig 7.5 mg Midazolam oral 30 bis 60 min vor der Narkoseeinleitung zur Sedierung. Ab 2017 wurde der liberale Gebrauch von Benzodiazepinen aufgrund der oben erwähnten neuen Erkenntnisse eingeschränkt. Nur besonders ängstliche Patienten, die gemäß der Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) mit einem Score von elf oder mehr abschnitten, erhielten eine Prämedikation mit Midazolam (Berth et al., 2007; Moerman et al., 1996).

2.2.4. Anästhesiologisches Management

Die Einleitung der Allgemeinanästhesie erfolgte mit Sufentanil (0.3–0.7 ug kg^{-1}), Propofol (2–3 mg kg^{-1}) und Rocuronium (0.6 mg kg^{-1}). Zur Aufrechterhaltung wurden nach freier Wahl des zuständigen Anästhesisten Sufentanil und Sevofluran (Ziel-Minimale Alveoläre Konzentration 0.8–1.2) oder eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Sufentanil und Propofol (4–7 mg kg^{-1} h^{-1}) appliziert. Angestrebt wurde eine Anästhesietiefe mit einem auf dem Bispectral Index (BIS, Medtronic, MN) liegenden Zielwert zwischen 30 und 40. Tiefe Anästhesie kann im EEG zu einer Suppression

führen. Diese wird prädiktiv in Zusammenhang mit der Entwicklung eines PODs (Fritz et al., 2016) und eines PACU-Delirs gebracht (Hesse et al., 2019).
Relevante Vitalparameter sowie der invasive arterielle Blutdruck wurden im Aufwachraum weiter überwacht. Schmerzen, die auf der numerischen Schmerzskala (NRS von 0–10) bei über drei lagen, wurden mittels Metamizol oder Piritramid therapiert (Knipper et al., 2020).

2.2.5. Delir-Screening

Für das PACU-Delir-Screening wurde die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) benutzt, die innerhalb kürzester Zeit angewendet werden kann (Ely et al., 2001). Die CAM-ICU wurde 15, 30, 45 und 60 min nach Extubation von sechs Teammitgliedern, die darin trainiert waren, in der PACU angewendet. Die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) wurde zeitgleich benutzt, um den Grad der Agitation oder Sedierung zu beurteilen. Die RASS ist eine Zehn-Punkte-Skala, die von –5 (nicht weckbar) bis zu +4 (aggressiv) reicht (Ely et al., 2003). Die CAM-ICU wurde nur bei Patienten mit einem RASS-Wert von –3 oder mehr angewendet. Das PACU-Delir wurde als ein positiver CAM-ICU-Wert zu einem beliebigen Zeitpunkt zwischen 15 und 60 min nach Extubation definiert.

2.2.6. Datengewinnung

Präoperativ wurden die Studienteilnehmer verschiedenen psychometrischen Evaluationen unterzogen. Mit dem Mini-Mental-Status-Test wurde auf vorbestehende kognitive Einschränkungen oder vorbestehende Demenz getestet (Folstein et al., 1975). Mit dem Patient Health Questionnaire (PHQ-9) wurden depressive Störungen aufgezeigt, die als Risikofaktor für POD gelten (Ghoneim & O'Hara, 2016).
Im Rahmen der anästhesiologischen präoperativen Voruntersuchung wurden die demografischen Charakteristiken sowie die klinischen Variablen wie Alter, Body Mass Index (BMI), American Society of Anesthesiologists (ASA) Risikoklassifikation und Vorerkrankungen erfasst. Die weiteren anästhesiologischen und chirurgischen Variablen im Verlauf wurden am Operationstag dem Anästhesieprotokoll entnommen. Patienten, von denen eine oder mehrere Variablen nicht vorhanden waren, wurden nicht in die Analyse miteinbezogen.

2.2.7. Statistische Auswertung

Für den Vergleich der demografischen und klinischen Charakteristika sowie für den Vergleich der Inzidenz von PACU-Delir in der Midazolam-Kohorte mit der Inzidenz der Nicht-Midazolam-Kohorte wurden die entsprechenden Tests, also entweder der Mann-Whitney-U-Test, der Chi-Quadrat-Test oder der Exakte Fisher-Test, verwendet. Die Werte der CAM-ICU-Positivität zu bestimmten Zeitpunkten wurden mit dem Chi-Quadrat-Test oder mit dem Exakten Fisher-Test verglichen. Für multiple Vergleiche wurde nach Bonferroni korrigiert. Der Zusammenhang zwischen präoperativer Midazolam-Gabe und PACU-Delir wurde mit binärer logistischer Regression analysiert. Die Midazolam-Kohorte wurde als Variable von primärem Interesse in das multivariable Modell aufgenommen. Andere klinisch relevante Variablen wurden als mögliche Einflussfaktoren in das Modell miteingeschlossen und beinhalteten: Anästhesiologisches Agens (Propofol vs. Sevofluran), Operationstyp (ORP vs. RARP), Alter, ASA-Risikoklassifizierung, geschätzter Blutverlust (ml), Dauer der Operation (min), Sufentanil (ug kg^{-1} h^{-1}) und das Jahr des Einschlusses in die Studie. Mit Ausnahme der Variablen ‚Midazolam-Kohorte' und ‚Einschlussjahr', die im Modell verblieben, wurden die Variablen schrittweise rückwärts eliminiert. ‚Dauer der Operation' und ‚geschätzter Blutverlust' wurden zu ihrem natürlichen Logarithmus transformiert (ln(x) / ln(2)).
Um den Zusammenhang von Prämedikation mit Midazolam und PACU-Delir bei Patienten zu untersuchen, die eine inhalative Anästhesie mit Sevofluran in Kombination mit Sufentanil erhalten hatten, wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt. Das multivariable Modell beinhaltete die gleichen Variablen wie in der Hauptanalyse, mit Ausnahme der Variable ‚Anästhesietyp' (Propofol vs. Sevofluran). Für die statistische Analyse wurde das Programm SPSS Statistics 24 (IBM Deutschland GmbH) genutzt. Die Grafiken wurden mit GraphPad Prism 8 (GraphPad Software, San Diego, CA) erstellt. Dieses Manuskript lehnt sich an die STROBE Guidelines für Observationsstudien an.

2.3. Ergebnisse

In der dieser Doktorarbeit zugrundeliegenden Publikation wurden die Ergebnisse unter Verwendung von Tabellen und Figuren detailliert beschrieben (Stuff et al., 2022).

2.3.1. Patientencharakteristika und klinische Variablen

In die sekundäre Analyse dieser Vorher-Nachher-Studie wurden insgesamt 569 Patienten eingeschlossen. Davon wurden 454 auf das Auftreten eines PACU-Delirs untersucht. Für die finale Analyse qualifizierten sich insgesamt 432 Patienten, davon 214 in der Midazolam-Kohorte und 218 aus der Nicht-Midazolam-Kohorte.
Die Mehrheit der Patienten in beiden Gruppen wies ein niedriges perioperatives Risiko auf und konnte in der ASA-Risikoklassifikation der Kategorie I oder II zugeordnet werden (n = 373 / 432; 86.3 %), wobei in der Midazolam-Kohorte signifikant mehr Patienten in den Kategorien I oder III zu finden waren ($p < 0.001$). Ebenso zeigten sich in der Midazolam-Kohorte eine signifikant längere Anästhesiedauer ($p < 0,001$), signifikant längere Operationszeit ($p < 0.002$) und ein signifikant höher geschätzter Blutverlust ($p < 0.015$).
In der Nicht-Midazolam-Kohorte wurden signifikant häufiger eine Allgemeinanästhesie mit Sevofluran durchgeführt ($p < 0.001$) und signifikant höhere Dosen Sufentanil appliziert ($p < 0.003$).
Bezüglich des Durchschnittsalters, Body Mass Index (BMI) und der Vorerkrankungen bestand kein relevanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Die Ergebnisse vom Mini-Mental-Status-Test unterschieden sich in den beiden Kohorten zwar signifikant, klinisch ergab sich aber keine Relevanz daraus.

2.3.2. Inzidenz von PACU-Delir

In der Midazolam-Kohorte wurden 49.5 % (105/214) der Patienten zu einem der Zeitpunkte während des PACU-Aufenthalts positiv auf ein Delir getestet, wohingegen in der Nicht-Midazolam-Kohorte nur 33 % (72/218) Zeichen eines PACU-Delirs aufwiesen. Die Inzidenz von PACU-Delir bei den beiden Kohorten war somit signifikant unterschiedlich ($p < 0,001$).

15 min nach Extubation konnte in beiden Kohorten die höchste Inzidenz von PACU-Delir nachgewiesen werden. Im Verlauf des PACU-Aufenthalts nahm die Inzidenz wieder ab. Nach 30, 45 und 60 min wurden signifikant mehr Patienten in der Midazolam-Kohorte positiv auf PACU-Delir getestet als bei den Patienten, die keine Prämedikation mit Midazolam erhalten hatten.

2.3.3. Assoziation von Prämedikation mit Midazolam und PACU-Delir

In der multivariablen Analyse zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Prämedikation mit Midazolam und PACU-Delir (OR 0.847 [95 % CI 0.164; 4.367]; $p = 0.842$). Wohingegen Alter (OR 1.102 [95 % CI 1.050; 1.156]; $p < 0.001$), die kumulative Dosis von Sufentanil (OR 1.014 [95 % CI 1.005; 1.024] $p = 0.005$) und die TIVA zur Aufrechterhaltung der Anästhesie (OR 2.805 [95 % CI 1.497; 5.256]; $p = 0.001$) signifikant mit PACU-Delir assoziiert waren.

2.3.4. Subgruppenanalyse

Insgesamt hatten 337 Patienten eine inhalative Allgemeinanästhesie mit Sevofluran und Sufentanil erhalten, davon erhielten 121 Patienten Midazolam zur Prämedikation und 216 Patienten haben kein Midazolam erhalten. In der Midazolam-Kohorte wurden 40.5 % (49 / 337) der Patienten positiv auf PACU-Delir getestet, wohingegen in der Nicht-Midazolam-Kohorte wiederum nur 32.9 % (71 / 337) der Patienten Zeichen eines PACU-Delirs aufwiesen. Die multivariable Analyse zeigte ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen einer Prämedikation mit Midazolam und PACU-Delir (OR 1.240 [95 % CI 0.241; 6.386]; $p = 0{,}797$). Auch hier waren das Alter (OR 1.100 [95 % CI 1.043; 1.161]; $p < 0.001$) und die Operationszeit (OR 4.123 [95 % CI 1.284; 13.241]; $p = 0.017$) mit dem Auftreten eines PACU-Delirs assoziiert.

2.4. Diskussion

In dieser sekundären Analyse einer Vorher-Nachher-Studie wurde die Inzidenz von PACU-Delir zwischen Patienten, die eine Prämedikation mit Midazolam erhalten hatten, und Patienten ohne sedierende Prämedikation verglichen. Die Inzidenz von PACU- Delir in der restriktiven Nicht-Midazolam-Kohorte war signifikant niedriger als

bei Patienten, die präoperativ Midazolam erhalten hatten. In der multivariablen Analyse konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen einer Prämedikation mit Midazolam und PACU-Delir festgestellt werden. Alter, TIVA zur Aufrechterhaltung der Anästhesie und die kumulative Dosis von Sufentanil waren hingegen signifikant mit PACU-Delir assoziiert.

Im Hinblick auf die zunehmend älter werdende Gesamtbevölkerung nimmt die Prävention von Delir einen immer größer werdenden Stellenwert ein. Nicht nur hilft sie, die Mortalität und Morbidität zu senken und dadurch signifikant zur Reduktion von Gesundheitskosten beizutragen, die Prävention von Delir nimmt auch eine große Bürde von Patienten, Angehörigen und Pflegeeinrichtungen. Es ist deshalb von größter Relevanz, Faktoren, die ein Delir triggern, zu identifizieren und zu eliminieren (Aldecoa et al., 2017; Witlox et al., 2010).

In mehreren Arbeiten konnte der Zusammenhang von postoperativer Benzodiazepin-Gabe oder prolongiertem Benzodiazepin-Gebrauch und Delir aufgezeigt werden (Fraser et al., 2013; Maldonado et al., 2009; Pandharipande et al., 2006; Zaal et al., 2015).
Maldonado et al. konnten in einer prospektiven randomisierten klinischen Studie zeigen, dass herzchirurgische Patienten, die intraoperativ nach Verschluss des Sternums mit Midazolam oder Propofol sediert wurden, eine dramatisch erhöhte Inzidenz von Delir um bis zu 50 % aufwiesen, verglichen mit Patienten, die Dexmedetomidin erhielten und nur eine Inzidenz von Delir um 3 % aufwiesen (Maldonado et al., 2009).
In einer Kohortenstudie von Pandharipande et al. wurde untersucht, ob bei ventilierten Patienten die Wahrscheinlichkeit, ein Delir zu entwickeln, mit der Gabe von Sedativa und Analgetika während der letzten 24 h zusammenhängt. Lorazepam war ein unabhängiger Risikofaktor für ein Delir und das Risiko stieg mit der applizierten Lorazepam-Dosis (Pandharipande et al., 2006).
Auch Zaal et al. konnten in einer weiteren Arbeit, in der intensivpflichtige Patienten untersucht wurden, den Zusammenhang zwischen der kontinuierlichen Applikation von Midazolam an wachen Patienten ohne Delir und Delir am darauffolgenden Tag zeigen. Die Patienten wurden zweimal am Tag mittels CAM-ICU beurteilt (Zaal et al., 2015).

Die Rolle einer Prämedikation mit Benzodiazepinen bei der Entwicklung eines PACU-Delirs bleibt in diesem Zusammenhang trotzdem weiterhin unklar.
Einen relevanten Hinweis liefert die Arbeit von Wang et al.: Der einmalige Gebrauch von Benzodiazepinen zur präoperativen Anxiolyse konnte nicht mit POD verlinkt werden. Hierzu wurden ältere Patienten, die Midazolam zur Prämedikation erhalten hatten, mittels CAM am ersten postoperativen Tag beurteilt (Wang et al., 2021).
In einer prospektiven Studie konnten Radtke et al. die Prämedikation mit Benzodiazepinen als Risikofaktor für ein nicht adäquates Erwachen nach Anästhesie nachweisen. Die Diagnose des Delirs wurde mittels RASS gestellt (Radtke et al., 2010). Ähnliche Resultate aus einer Observationsstudie zeigten einen Zusammenhang zwischen Benzodiazepinen und Agitation während der ersten postoperativen Phase (Lepousé et al., 2006). Im Gegensatz dazu fanden Card et al. keine Assoziation zwischen Midazolam-Äquivalenten und Delir während des PACU-Aufenthalts (Card et al., 2015).
In Übereinstimmung damit wurde in der multivariablen Analyse der vorliegenden Arbeit kein Zusammenhang zwischen Prämedikation mit Midazolam und der Entwicklung eines PACU-Delirs gefunden. Es scheint plausibel, dass die präoperative Benzodiazepin-Gabe unmittelbar postoperativ zu inadäquatem Aufwachen und verlängerter Erholung nach Anästhesie beiträgt, ohne eine längerfristige Beeinträchtigung im Sinne eines POD hervorzurufen (Lepousé et al., 2006; Radtke et al., 2010). Dies würde im Einklang mit dem vorliegenden Ergebnis stehen, dass die Anzahl der positiv auf PACU-Delir getesteten Patienten im zeitlichen Verlauf des Aufenthalts im Aufwachraum abnahm.
Die Studienlage hierzu ist weiterhin konträr, darum sind weitere randomisierte Studien, die den liberalen und restriktiven Benzodiazepin-Gebrauch im Hinblick auf PACU-Delir vergleichen, vonnöten.

In dieser Arbeit konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen TIVA zur Aufrechterhaltung der Anästhesie und einer höheren Inzidenz von PACU-Delir aufgezeigt werden. Die Daten über den Einfluss von Anästhesiesubstanzen auf perioperative neurokognitive Störungen werden in der Literatur kontrovers diskutiert. Einzelne Studien haben eine Assoziation zwischen inhalativen Anästhetika und PACU-Delir aufzeigen können (Ishii et al., 2016; Munk et al., 2016). In einer neuen Metaanalyse wurde die Inzidenz von POD bei Propofol basierter TIVA mit der

Inzidenz bei Inhalationsanästhesie für die Aufrechterhaltung der Anästhesie verglichen. Interessanterweise konnten die Autoren keinen Unterschied der beiden Substanzen auf die Entwicklung eines POD aufzeigen (Miller et al., 2018). Übereinstimmend mit den Resultaten der vorliegenden Untersuchung weisen mehrere Arbeiten auf einen Zusammenhang zwischen Propofol zur Aufrechterhaltung der Anästhesie und perioperativen neurokognitiven Funktionsstörungen hin (Hesse et al., 2019; Schoen et al., 2011). Dazu passend deuten Daten einer In-Vitro-Arbeit auf starke anticholinerge Eigenschaften einschließlich epigenetischer Modifikationen unter Propofol hin, die eine Erklärung für die positive Assoziation zwischen Propofol und Delir sein könnten (Holtkamp et al., 2019). Gleichzeitig ist bekannt, dass GABAerge Substanzen wie Propofol die Entwicklung eines Delirs begünstigen können (Maldonado et al., 2009).

Es ist zentral, darauf hinzuweisen, dass diese Arbeit nicht primär darauf ausgelegt ist, den Unterschied von PACU-Delir zwischen zwei verschiedenen Anästhesieregimen zu detektieren. Deshalb sollten die Ergebnisse zur Assoziation zwischen TIVA und PACU-Delir mit Vorsicht interpretiert werden.

Im Hinblick auf die oben genannte Problematik wurde eine Subgruppenanalyse durchgeführt, um abschätzen zu können, ob ein potenzieller Zusammenhang zwischen der Prämedikation mit Midazolam und PACU-Delir möglicherweise von der starken Assoziation zwischen Propofol und PACU-Delir verfälscht wurde. Aber auch die Ergebnisse der Subgruppe konnten keinen Zusammenhang zwischen der Prämedikation mit Midazolam und PACU-Delir bei Patienten, die eine Inhalationsanästhesie erhalten hatten, zeigen.

2.4.1. Stärken und Limitationen der Arbeit

Einige limitierende Aspekte bei der Interpretation der Daten dieser Arbeit sind unbedingt zu berücksichtigen. Studien zur Inzidenz von PACU-Delir variieren erheblich im Hinblick auf den Gebrauch der Screening-Instrumente und den Zeitpunkt der Beurteilung (Card et al., 2015; Hernandez et al., 2017; Hesse et al., 2019; Saller et al., 2020). Somit könnte die methodische Heterogenität der PACU-Delir-Arbeiten die Vergleichbarkeit der Studienresultate einschränken.

Eine Stärke dieser Arbeit ist die repetitive Beurteilung zu vier Zeitpunkten während des PACU-Aufenthalts (15, 30, 45 und 60 min postoperativ). Ferner wurden alle Patienten von demselben Team beurteilt, was die untersucherabhängigen Schwankungen auf ein Minimum reduziert. Das engmaschige Delir-Screening war auf die postoperative Erholungszeit in der PACU limitiert. Somit können die Resultate dieser Arbeit nicht generalisiert und keine Aussagen über die Entwicklung eines POD außerhalb der PACU gemacht werden.

Wir haben die CAM-ICU verwendet, die ein validiertes Tool für die Beurteilung von POD darstellt (Card et al., 2015; Hesse et al., 2019; Saller et al., 2020). Trotz hoher Spezifität (98 %) des CAM-ICU-Tests besteht eine Limitation bei der Erfassung von PACU-Delir-Zeichen aufgrund der nicht ausreichend adäquaten Sensitivität (28 %) des Tests (Neufeld et al., 2013b). Aufgrund dessen wurde die Inzidenz von PACU-Delir wahrscheinlich unterschätzt. Zwischenzeitlich wurden Screening-Instrumente, die für die PACU besser geeignet sind, entwickelt. Zu erwähnen ist hier die CAM-PACU, die eine Weiterentwicklung der CAM-ICU mit weiteren Kriterien darstellt. Dadurch konnte die Sensitivität deutlich erhöht werden (Hight et al., 2018; Olbert et al., 2019). Zukünftige Arbeiten, die PACU-Delir betreffen, sollten diese neuen Screening-Instrumente beinhalten.

Diese sekundäre Analyse von prospektiv gesammelten Daten vor und nach Implementation einer restriktiven Benzodiazepin-Gabe war weder randomisiert noch verblindet. Somit können mit diesem Studiendesign nur orientierende Untersuchungen durchgeführt werden. Teilnehmende wurden zwischen 2015 und 2018 eingeschlossen. Das Jahr des Patienteneinschlusses wurde als möglicher Störfaktor für Midazolam und PACU-Delir in die statistische Analyse einbezogen, um ein ‚history bias' zu reduzieren. Trotzdem besteht die Möglichkeit, dass nicht alle Fortschritte des perioperativen Managements vollständig durch die Studienperiode hindurch widerspiegelt werden. Die Reduktion der Inzidenz von PACU-Delir zwischen 2015 und 2018 könnte die Folge anderer Ursachen, wie beispielsweise der Verbesserungen im perioperativen Management, sein. Erwähnenswerte Beispiele hierzu sind die weniger lange Nüchternzeit für Flüssigkeit, die bessere präoperative Information, um Ängste zu mildern, sowie die postoperative schnelle Mobilisation und die möglichst frühe Nutzung von Hörgeräten und Brillen. All das sind Maßnahmen, die seit 2017 schrittweise implementiert wurden.

Das Fehlen einer Assoziation zwischen Midazolam und PACU-Delir könnte auch mit dem relativ kleinen perioperativen Risiko der Studienpopulation zusammenhängen. Die Mehrheit der Patienten wurden der ASA-Risikoklassifikation I oder II zugeordnet. Zudem wurden Patienten mit einer Vorgeschichte von zerebrovaskulären oder neurodegenerativen Erkrankungen, inklusive milder kognitiver Einschränkungen oder Demenz, ausgeschlossen. Folglich ist es möglich, dass Patienten, die am vulnerabelsten für neurokognitive Beeinträchtigungen durch Midazolam waren, nicht berücksichtig wurden. Es ist plausibel, dass bei Patienten mit vorbestehender neurokognitiver Beeinträchtigung und einer hohen Vulnerabilität die Rolle von Benzodiazepin als Risikofaktor für Delir relevanter wird (Marcantonio et al., 1994). Wie bereits beschrieben, unterschieden sich die Studienpopulationen nicht relevant. Beide Kohorten bestanden aus älteren, männlichen Patienten mit geringem perioperativem Risiko und ohne präoperative kognitive Beeinträchtigungen. Obwohl die Homogenität der Ausgangscharakteristika der Kohorten eine Stärke der Arbeit darstellt, bestehen Limitationen in der externen Validität der Resultate, da nur Patienten, die sich einer Prostatektomie unterzogen, miteingeschlossen wurden.

In der Midazolam-Kohorte wurde Midazolam appliziert. Midazolam per os wird schnell verlässlich absorbiert und erreicht die maximale Plasmakonzentration in etwa 60 min (Smith et al., 1981). Ein großer Nachteil ist die durch den hepatischen First-Pass-Effekt verminderte Bioverfügbarkeit. Gerade wegen der prolongierten Zeit, um maximale Plasmakonzentration und damit seinen klinischen Effekt zu erreichen, bietet sich Midazolam zur Gabe vor dem Transfer in den Operationsbereich an. Trotz unterschiedlicher Absorption und verminderter Bioverfügbarkeit von oralem Midazolam zwischen 35 und 44 %, unterscheidet sich die Clearance und die terminale Halbwertszeit nicht signifikant zwischen intravenös und oral appliziertem Midazolam (Smith et al., 1981). Deshalb sollte die Applikationsform von Midazolam in Bezug auf das Auftreten von Delir keine Rolle spielen.

2.4.2. Fazit

Die Arbeit konnte bei Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen, eine signifikante Reduktion von PACU-Delir von 49 % auf 33 % innerhalb einer Vier-Jahres-Periode aufzeigen. Eine Prämedikation mit Midazolam war entgegen der Forschungshypothese nicht assoziiert mit dem Auftreten eines PACU-Delirs. Die Reduktion der Inzidenz von PACU-Delir zwischen 2015 und 2018 kann die Folge von anderen Ursachen darstellen.

2.5. Literaturverzeichnis

Aldecoa, C., Bettelli, G., Bilotta, F., Sanders, R. D., Audisio, R., Borozdina, A., Cherubini, A., Jones, C., Kehlet, H., MacLullich, A., Radtke, F., Riese, F., Slooter, A. J. C., Veyckemans, F., Kramer, S., Neuner, B., Weiss, B., & Spies, C. D. (2017). European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology*, *34*(4), 192–214. https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000594

American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. (2012). American Geriatrics Society updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *Journal of the American Geriatrics Society*, *60*(4), 616–631. https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2012.03923.x

American Psychiatric Association. (2013). DSM-5: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5. Aufl.). American Psychiatric Publishing.

Beck, S., Hoop, D., Ragab, H., Rademacher, C., Meßner-Schmitt, A., von Breunig, F., Haese, A., Graefen, M., Zöllner, C., & Fischer, M. (2020a). Postanesthesia care unit delirium following robot-assisted vs open retropubic radical prostatectomy: A prospective observational study. *The International Journal of Medical Robotics + Computer Assisted Surgery: MRCAS*, *16*(3), e2094. https://doi.org/10.1002/rcs.2094

Beck, S., Zins, L., Holthusen, C., Rademacher, C., von Breunig, F., Tennstedt, P., Haese, A., Graefen, M., Zöllner, C., & Fischer, M. (2020b). Comparison of cognitive function after robot-assisted prostatectomy and open retropubic

radical prostatectomy: A prospective observational single-center study. *Urology*, *139*, 110–117. https://doi.org/10.1016/j.urology.2019.12.045

Berth, H., Petrowski, K., & Balck, F. (2007). The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) – the first trial of a German version. *GMS Psycho-Social-Medicine*, *4*, Doc01.

Bucx, M. J. L., Krijtenburg, P., & Kox, M. (2016). Preoperative use of anxiolytic-sedative agents; are we on the right track? *Journal of Clinical Anesthesia*, *33*, 135–140. https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.03.025

Card, E., Tomes, C., Lee, C., Wood, J., Nelson, D., Graves, A., Shintani, A., Ely, E. W., Hughes, C., & Pandharipande, P. (2015). Emergence from general anaesthesia and evolution of delirium signs in the post-anaesthesia care unit. *British Journal of Anaesthesia*, *115*(3), 411–417. https://doi.org/10.1093/bja/aeu442

Ely, E. W., Margolin, R., Francis, J., May, L., Truman, B., Dittus, R., Speroff, T., Gautam, S., Bernard, G. R., & Inouye, S. K. (2001). Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Critical Care Medicine*, *29*(7), 1370–1379. https://doi.org/10.1097/00003246-200107000-00012

Ely, E. W., Truman, B., Shintani, A., Thomason, J. W., Wheeler, A. P., Gordon, S., Francis, J., Speroff, T., Gautam, S., Margolin, R., Sessler, C. N., Dittus, R. S., & Bernard, G. R. (2003). Monitoring sedation status over time in ICU patients: Reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*, *289*(22), 2983–2991. https://doi.org/10.1001/jama.289.22.2983

Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state": A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12(3), 189–198.

Fraser, G. L., Devlin, J. W., Worby, C. P., Alhazzani, W., Barr, J., Dasta, J. F., Kress, J. P., Davidson, J. E., & Spencer, F. A. (2013). Benzodiazepine versus nonbenzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: A systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care Medicine*, *41*(9 Suppl 1), S30–38. https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3182a16898

Fritz, B. A., Kalarickal, P. L., Maybrier, H. R., Muench, M. R., Dearth, D., Chen, Y., Escallier, K. E., Ben Abdallah, A., Lin, N., & Avidan, M. S. (2016). Intraoperative electroencephalogram suppression predicts postoperative delirium. *Anesthesia & Analgesia*, *122*(1), 234–242. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000989

Ghoneim, M. M., & O'Hara, M. W. (2016). Depression and postoperative complications: An overview. *BMC Surgery*, *16*, Artikel Nr. 5. https://doi.org/10.1186/s12893-016-0120-y

Gottesman, R. F., Grega, M. A., Bailey, M. M., Pham, L. D., Zeger, S. L., Baumgartner, W. A., Selnes, O. A., & McKhann, G. M. (2010). Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality. *Annals of Neurology*, *67*(3), 338–344. https://doi.org/10.1002/ana.21899

Hernandez, B. A., Lindroth, H., Rowley, P., Boncyk, C., Raz, A., Gaskell, A., García, P. S., Sleigh, J., & Sanders, R. D. (2017). Post-anaesthesia care unit delirium:

Incidence, risk factors and associated adverse outcomes. *British Journal of Anaesthesia*, *119*(2), 288–290. https://doi.org/10.1093/bja/aex197

Hesse, S., Kreuzer, M., Hight, D., Gaskell, A., Devari, P., Singh, D.,Taylor, N. B., Whalin, M. K., Lee. S., Sleigh, J. W., & García, P. S. (2019). Association of electroencephalogram trajectories during emergence from anaesthesia with delirium in the postanaesthesia care unit: An early sign of postoperative complications. *British Journal of Anaesthesia*, *122*(5), 622–634. https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.016

Hight, D. F., Sleigh, J., Winders, J. D., Voss, L. J., Gaskell, A. L., Rodriguez, A. D., & García, P. S. (2018). Inattentive delirium vs. disorganized thinking: A new axis to subcategorize PACU delirium. *Frontiers in Systems Neuroscience*, *12*, Artikel Nr. 22. https://doi.org/10.3389/fnsys.2018.00022

Holtkamp, C., Koos, B., Unterberg, M., Rahmel, T., Bergmann, L., Bazzi, Z., Bazzi, M., Bukhari, H., Adamzik, M., & Rump, K. (2019). A novel understanding of postoperative complications: In vitro study of the impact of propofol on epigenetic modifications in cholinergic genes. *PLoS One*, *14*(5), e0217269. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0217269

Inouye, S. K., Westendorp, R. G. J., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *Lancet, 383*(9920), 911–922. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1

Ishii, K., Makita, T., Yamashita, H., Matsunaga, S., Akiyama, D., Toba, K., Hara, K., Sumikawa, K., & Hara, T. (2016). Total intravenous anesthesia with propofol is associated with a lower rate of postoperative delirium in comparison with

sevoflurane anesthesia in elderly patients. *J Clin Anesth*, *33*, 428–431. https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.04.043

Kain, Z. N., Mayes, L. C., Bell, C., Weisman, S., Hofstadter, M. B., & Rimar, S. (1997). Premedication in the United States: A status report. *Anesthesia & Analgesia*, *84*(2), 427–432. https://doi.org/10.1097/00000539-199702000-00035

Kainz, E., Stuff, K., Kahl, U., Wiessner, C., Yu, Y., von Breunig, F., Nitzschke, R., Haese, A., Graefen, M., & Fischer, M. (2022). Impact of postanesthesia care unit delirium on self-reported cognitive function and perceived health status: A prospective observational cohort study. *Qual Life Res*, *31*(8), 2397–2410. https://doi.org/10.1007/s11136-022-03087-1

Knipper, S., Hagedorn, M., Sadat-Khonsari, M., Tian, Z., Karakiewicz, P. I., Tilki, D., Heinzer, H., Michl, U., Steuber, T., von Breunig, F., Zöllner, C., & Graefen, M. (2020). Comparison of intra- and postoperative analgesia and pain perception in robot-assisted vs. open radical prostatectomy. *World Journal of Urology*, *38*(6), 1451–1457. https://doi.org/10.1007/s00345-019-02938-w

Lepousé, C., Lautner, C. A., Liu, L., Gomis, P., & Leon, A. (2006). Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *British Journal of Anaesthesia,96*(6), 747–753. https://doi.org/10.1093/bja/ael094

Leslie, D. L., Marcantonio, E. R., Zhang, Y., Leo-Summers, L., & Inouye, S. K. (2008). One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*, *168*(1), 27–32. https://doi.org/10.1001/archinternmed.2007.4

Maldonado, J. R., Wysong, A., van der Starre, P. J. A., Block, T., Miller, C., & Reitz, B. A. (2009). Dexmedetomidine and the reduction of postoperative delirium after cardiac surgery. *Psychosomatics*, *50*(3), 206–217. https://doi.org/10.1176/appi.psy.50.3.206

Marcantonio, E. R., Juarez, G., Goldman, L., Mangione, C. M., Ludwig, L. E., Lind, L., Katz, N., Cook, F., Orav, J., & Lee, T. H. (1994). The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA*, *272*(19), 1518–1522. doi:10.1001/jama.1994.03520190064036

Maurice-Szamburski, A., Auquier, P., Viarre-Oreal, V., Cuvillon, P., Carles, M., Ripart, J., Honore, S., Triglia, T., Loundou, A., Leone, M., & Bruder, N. (2015). Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: A randomized clinical trial. *JAMA*, *313*(9), 916–925. https://doi.org/10.1001/jama.2015.1108

Miller, D., Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Schofield-Robinson, O. J., Shelton, C. L., Alderson, P., & Smith, A. F. (2018). Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (8), Artikel Nr. CD012317. https://doi.org/10.1002/14651858.CD012317.pub2

Moerman, N., van Dam, F. S., Muller, M. J., & Oosting, H. (1996). The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS). *Anesthesia & Analgesia*, *82*(3), 445–451.

Munk, L., Andersen, G., & Møller, A. M. (2016). Post-anaesthetic emergence delirium in adults: Incidence, predictors and consequences. *Acta Anaesthesiol Scand*, *60*(8), 1059–1066. https://doi.org/10.1111/aas.12717

Neufeld, K. J., Leoutsakos, J.-M. S., Sieber, F. E., Wanamaker, B. L., Gibson Chambers, J. J., Rao, V., Schretlen, D. J., & Needham, D. M. (2013a). Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesthesia & Analgesia*, *117*(2), 471–478. https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182973650

Neufeld, K. J., Leoutsakos, J. S., Sieber, F. E., Joshi, D., Wanamaker, B. L., Rios-Robles, J., & Needham, D. M. (2013b). Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. *British Journal of Anaesthesia*, *111*(4), 612–618. https://doi.org/10.1093/bja/aet167

Olbert, M., Eckert, S., Mörgeli, R., Kruppa, J., & Spies, C. D. (2019). Validation of 3-minute diagnostic interview for CAM-defined Delirium to detect postoperative delirium in the recovery room: A prospective diagnostic study. *European Journal of Anaesthesiology*, *36*(9), 683–687. https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001048

Pandharipande, P., Shintani, A., Peterson, J., Pun, B. T., Wilkinson, G. R., Dittus, R. S., Bernard, G. R., & Ely, E. W. (2006). Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*, *104*(1), 21–26. https://doi.org/10.1097/00000542-200601000-00005

Radtke, F. M., Franck, M., Hagemann, L., & Seeling, M., Wernecke, K. D., & Spies, C. D. (2010). Risk factors for inadequate emergence after anesthesia:

Emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anestesiologica*, *76*(6), 394–403.

Saller, T., Hofmann-Kiefer, K. F., Saller, I., Zwissler, B., & von Dossow, V. (2020). Implementation of strategies to prevent and treat postoperative delirium in the post-anesthesia caring unit: A German survey of current practice. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*, *35*, 599–605. https://doi.org/10.1007/s10877-020-00516-9

Schoen, J., Husemann, L., Tiemeyer, C., Lueloh, A., Sedemund-Adib, B., Berger, K. U., Hueppe, M., & Heringlake, M. (2011). Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: A randomized controlled trial. *British Journal of Anaesthesia*, *106*(6), 840–850. https://doi.org/10.1093/bja/aer091

Sharma, P. T., Sieber, F. E., Zakriya, K. J., Pauldine, R. W., Gerold, K. B., Hang, J., & Smith, T. H. (2005). Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. *Anesthesia & Analgesia*, *101*(4), 1215–1220. https://doi.org/10.1213/01.ane.0000167383.44984.e5

Smith, M. T., Eadie, M. J., & Brophy, T. O. (1981). The pharmacokinetics of midazolam in man. *Eur J Clin Pharmacol*, *19*(4), 271–278. https://doi.org/10.1007/BF00562804

Sprung, J., Roberts, R. O., Weingarten, T. N., Nunes Cavalcante, A., Knopman, D. S., Petersen, R. C., Hanson, A. C., Schroeder, D. R., & Warner, D. O. (2017). Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *British Journal of Anaesthesia*, *119*(2), 316–323. https://doi.org/10.1093/bja/aex130

Stuff, K., Kainz, E., Kahl, U., Pinnschmidt, H., Beck, S., von Breunig, F., Nitzschke, R., Funcke, S., Zöllner, C., & Fischer, M. (2022). Effect of sedative premedication with oral midazolam on postanesthesia care unit delirium in older adults: A secondary analysis following an uncontrolled before-after design. *Perioperative Medicine*, *11*(1), Artikel Nr. 18. https://doi.org/10.1186/s13741-022-00253-4

Stukenberg, S., Franck, M., Spies, C. D., Neuner, B., Myers, I., & Radtke, F. M. (2016). How can postoperative delirium be predicted in advance? A secondary analysis comparing three methods of early assessment in elderly patients. *Minerva Anestesiologica*, *82*(7), 751–759.

Vlisides, P. E., & Avidan, M. S. (2019). Recent advances in preventing and managing postoperative delirium. *F1000Res*, *8*. https://doi.org/10.12688/f1000research.16780.1

Wang, M.-L., Min, J., Sands, L. P., Leung, J. M., & The Perioperative Medicine Research Group. (2021). Midazolam premedication immediately before surgery is not associated with early postoperative delirium. *Anesthesia & Analgesia*, *133*(3), 765–771. https://doi.org/10.1213/ane.0000000000005482

Witlox, J., Eurelings, L. S. M., de Jonghe, J. F. M., Kalisvaart, K. J., Eikelenboom, P., & van Gool, W. A. (2010). Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: A meta-analysis. *JAMA*, *304*(4), 443–451. https://doi.org/10.1001/jama.2010.1013

Wu, J., Gao, S., Zhang, S., Yu, Y., Liu, S., Zhang, Z., & Mei, W. (2021). Perioperative risk factors for recovery room delirium after elective non-cardiovascular

surgery under general anaesthesia. *Perioperative Medicine*, *10*(1), Artikel Nr. 3. https://doi.org/10.1186/s13741-020-00174-0

Zaal, I. J., Devlin, J. W., Hazelbag, M., Klein Klouwenberg, P. M. C., van der Kooi, A. W., Ong, D. S. Y., Cremer, O. L., Groenwold, R. H., & Slooter, A. J. C. (2015). Benzodiazepine-associated delirium in critically ill adults. *Intensive Care Medicine*, *41*(12), 2130–2137. https://doi.org/10.1007/s00134-015-4063-z

Zhang, Y., He, S.-T., Nie, B., Li, X.-Y., & Wang, D.-X. (2020). Emergence delirium is associated with increased postoperative delirium in elderly: A prospective observational study. *Journal of Anesthesia*, *34*, 675–687. https://doi.org/10.1007/s00540-020-02805-8

2.6. Zusammenfassung

Die Zielsetzung dieser Arbeit war, den Zusammenhang zwischen Aufwachraumdelir (engl.: Postanesthesia Care Unit [PACU] Delirium) und der Prämedikation mit Midazolam zu evaluieren.
Zu diesem Zweck wurde eine sekundäre Analyse von prospektiv erhobenen Daten, die vor der Implementierung (Midazolam-Kohorte) und nach Einführung (Nicht-Midazolam-Kohorte) eines restriktiven oralen Benzodiazepin-Gebrauchs erhoben wurden, durchgeführt. Von März 2015 bis Juli 2018 wurden Patienten mit Prostatakarzinom, die älter als 60 Jahre waren und sich einer elektiven radikalen Prostatektomie zu unterziehen hatten, eingeschlossen. Ausschlusskriterien waren eine Kontraindikation für eine Prämedikation mit Midazolam, präoperative Angst und eine neurologische Vorerkrankung sowie postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation.
PACU-Delir trat bei 49 % der Patienten in der Midazolam-Kohorte auf (n = 241) und nur bei 33 % in der Nicht-Midazolam-Kohorte (n = 218). Diese Differenz war in der multivariablen logistischen Regressionsanalyse nicht statistisch signifikant (OR 0.847 [95 % CI 0.164; 4.367]; $p = 0.842$). Alter (OR 1.102 [95 % CI 1.050; 1.156]; $p < 0.001$), die kumulative Dosis von Sufentanil (OR 1.014 [95 % CI 1.005; 1.024]; $p = 0.005$) und TIVA zur Aufrechterhaltung der Anästhesie (OR 2.805 [95 % CI 1.497; 5.256]; $p = 0.001$) waren hingegen signifikant assoziiert mit PACU-Delir.
Midazolam zur präoperativen Sedierung war nicht statistisch signifikant assoziiert mit PACU-Delir. Die Reduktion der Inzidenz von PACU-Delir kann die Folge von anderen Ursachen sein, wie die Verbesserung im perioperativen Management.

2.7. Abstract

We aimed to analyze the association between post anesthesia care unit (PACU) delirium and sedative premedication with oral midazolam.

We performed a secondary analysis of prospectively collected data before (midazolam cohort) and after (non-midazolam cohort) implementation of a restrictive strategy for oral premedication with midazolam. From March 2015 until July 2018, we included patients 60 years and older, who underwent elective radical prostatectomy for prostate cancer. Exclusion criteria were contraindications to premedication with midazolam, preoperative anxiety, history of neurological disorders and postoperative admission to the intensive care unit.

PACU Delirium rates were 49 % in the midazolam cohort (n = 241) and 33 % in the non-midazolam cohort (n = 218). This difference was not statistically significant on multivariable logistic regression analysis (OR 0.847 [95 % CI 0.164; 4.367]; p = 0.842). Age (OR 1.102 [95 % CI 1.050; 1.156]; $p < 0.001$), the cumulative dose of sufentanil (OR 1.014 [95 % CI 1.005; 1.024]; $p = 0.005$), and propofol-sufentanil for anesthesia maintenance (OR 2.805 [95 % CI 1.497; 5.256]; $p = 0.001$) were significantly associated with PACU delirium.

Midazolam for sedative premedication was not significantly associated with PACU delirium. The reduction in the incidence of PACU delirium throughout the study period may be attributable to improvements in perioperative management other than a more restrictive preoperative benzodiazepine administration.

3. Erklärung des Eigenanteils

Diese Arbeit wurde im Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unter der Betreuung von PD Dr. med. Marlene Fischer durchgeführt.

Folgende Anteile der sekundären Analyse einer unkontrollierten Vorher-Nachher Studie und der zugehörigen Publikationsschrift wurden von mir durchgeführt:

Ich war an der Datenerhebung beteiligt, indem ich die Patienten in der Non-Midazolam Gruppe eigenständig rekrutierte und die psychometrischen Evaluationen im Rahmen der anästhesiologischen Voruntersuchung durchführte. Ebenso übernahm ich Aufgaben bei der Digitalisierung der erhobenen Daten und der Dateninterpretation.

Die Literaturrecherche wurde von mir eigenständig durchgeführt. Das Verfassen der dargestellten Veröffentlichung (Stuff et al., 2022) erfolgte als alleinige Erstautorin.

Nach der Veröffentlichung unserer Arbeit in Perioperative Medicine verfasst ich diese Dissertationsschrift ohne Mithilfe weiterer Personen.

4. Danksagung

Als erstes möchte ich mich bei PD Dr. med. Marlene Fischer bedanken, für die Ermöglichung und Betreuung dieser Promotionsarbeit, sowie die umfassende und großartigen Unterstützung.

Danken möchte ich Ursula Kahl, Elena Kainz und allen weiteren Ko-Autoren, ohne deren Mithilfe, diese Arbeit niemals in dieser Form entstanden wäre.

Mein besonderer Dank gilt meinem Mann für die immer wieder motivierenden Worte und meinen beiden Kindern für ihre Geduld und ihr Verständnis während dieser Zeit.

5. Lebenslauf aus datenschutzrechlichen Gründen nicht enthalten

Veröffentlichungen:

Stuff, K., Kainz, E., Kahl, U., Pinnschmidt, H., Beck, S., von Breunig, F., Nitzschke, R., Funcke, S., Zöllner, C., & Fischer, M. (2022). Effect of sedative premedication with oral midazolam on postanesthesia care unit delirium in older adults: A secondary analysis following an uncontrolled before-after design. *Perioper Medicine*, *11*(1), Artikel Nr. 18. https://doi.org/10.1186/s13741-022-00253-4

Kainz, E., Stuff, K., Kahl, U., Wiessner, C., Yu, Y., von Breunig, F., Nitzschke, R., Haese, A., Graefen, M., & Fischer, M. (2022). Impact of postanesthesia care unit delirium on self-reported cognitive function and perceived health status: A prospective observational cohort study. *Qual Life Res*, *31*(8), 2397–2410. https://doi.org/10.1007/s11136-022-03087-1

6. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.
Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.
Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: .....