

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Klinik für Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Stefan Kluge

## **Einfluss des Eisenstatus auf ein Delir bei Patienten auf der Intensivstation**

### **Dissertation**

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

vorgelegt von:

Lisa Marie Peters  
aus Lübeck

Hamburg 2022

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 19.09.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

**Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:                    Prof. Dr. Dr. Peter Nielsen**

**Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:                    PD Dr. Dr. Mahir Karakas**

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
1.1 Hintergrund .....	5
1.2 Das Delir	
1.2.1 Definition und klinische Symptomatik .....	5
1.2.2 Subtypen und Sonderformen des Delirs .....	7
1.2.3 Prävalenz und Inzidenz .....	9
1.2.4 Ätiologie und Risikofaktoren .....	10
1.2.5 Pathophysiologie .....	12
1.2.6 Diagnostik .....	13
1.2.7 Differentialdiagnostik .....	14
1.2.8 Therapie und Prävention .....	15
1.3 Eisen im menschlichen Körper	
1.3.1 Aufgabe von Eisen .....	16
1.3.2 Neurotransmitter und Eisen .....	16
1.3.3 Eisenmangel .....	18
1.3.4 Stadien des Eisenmangels .....	18
1.4 Aktueller Wissensstand bezüglich des Delirs und Eisenmangels .....	19
1.5 Fragestellung .....	19
<b>2. Material und Methoden</b>	<b>20</b>
2.1 Studiendesign und Ethikvotum .....	20
2.2 Patientenpopulation .....	20
2.2.1 Ausschlusskriterien .....	21
2.3 Datenerhebung .....	21
2.3.1 ICDSC als Delir-Testverfahren .....	21
2.3.2 RASS-Werte .....	23
2.3.3 Eisenparameter .....	24
2.3.4 Einflussvariablen, Risikofaktoren und Vorerkrankungen .....	25
2.3.5 Basisdaten .....	25
2.4 Datenanalyse .....	26
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>27</b>
3.1 Demographische Charakteristika .....	27
3.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren .....	27
3.3 Eisenparameter und Eisenmangel .....	29

3.4 Delir .....	30
3.4.1 Delir-Score .....	31
3.4.2 Anzahl Tage mit Delir .....	32
3.4.3 Erster Tag mit Delir .....	33
3.5 Aufenthaltsdauer .....	35
3.6 Mortalität .....	36
3.7 Beatmungsdauer und SAPS-II-Score .....	36
3.8 Medikamente .....	37
3.9 Risikofaktoren in Kombination mit Eisenmangel .....	38
3.10 Korrelation Eisenmangel und Delir .....	38
3.11 Korrelation Eisenmangel und Aufenthaltsdauer .....	39
3.12 Uni- und multivariante Analyse .....	39
<b>4. Diskussion</b>	<b>41</b>
4.1 Delir-Inzidenz .....	41
4.2 Mortalität .....	41
4.3 Demographische Daten .....	42
4.4 Vorerkrankungen und Risikofaktoren .....	42
4.5 Eisenparameter .....	43
4.6 Delir-Score .....	44
4.7 Delir-Dauer .....	45
4.8 Frühes Auftreten des Delirs .....	45
4.9 Aufenthaltsdauer .....	46
4.10 Beatmungsdauer .....	46
4.11 SAPS-II-Score .....	47
4.12 Medikamente .....	48
4.13 Limitationen der Studie .....	48
4.14 Schlussfolgerung .....	49
<b>5. Zusammenfassung / Summary</b>	<b>51</b>
<b>6. Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>53</b>
<b>7. Abbildungsverzeichnis</b>	<b>54</b>
<b>8. Tabellenverzeichnis</b>	<b>55</b>
<b>9. Literaturverzeichnis</b>	<b>56</b>
<b>10. Danksagung</b>	<b>62</b>
<b>11. Lebenslauf</b>	<b>63</b>
<b>12. Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>64</b>

# 1. Einleitung

## 1.1 Hintergrund

Ein Delir ist als häufigste neurologische Komplikation auf der Intensivstation mit einer erhöhten Sterblichkeit, einer längeren Behandlungsdauer und längerfristig kognitiven Einschränkungen assoziiert. Es handelt sich um einen akuten, aber reversiblen Krankheitszustand mit fluktuierender Störung der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung und des Bewusstseins. (Moeller et al., 2009) Je nach Studie erleiden bis über 80% der Patienten auf Intensivstationen ein Delir. (Ely et al., 2004; Girard et al., 2010; Ely et al., 2001b)

Historisch betrachtet ist das Delir der Menschheit schon seit über 2400 Jahren bekannt. Das Wort „*Delirium*“ wurde erstmals zirka 100 nach Christus von Celsus genutzt. Er stütze sich auf die Beschreibung von Hippokrates von Kos, der schon um 400 vor Christus hauptsächlich unter dem Wort „*Phrenitis*“ einen Zustand von mentaler Abnormalität beschrieb, der sich durch Fieber, Vergiftung oder Schädel-Hirn-Trauma entwickeln kann. Insgesamt nutzte Hippokrates mehr als 15 verschiedene Wörter für das Delir, so zum Beispiel auch  $\mu\alpha\upsilon\alpha$  (Wahnsinn) oder  $\lambda\eta\theta\alpha\rho\gamma\omicron\varsigma$  (Lethargie). (Adamis et al., 2007)

Etymologisch leitet sich der Wortstamm des Delirs vom lateinischen Wort „*lira*“ ((Acker-)furche) und „*delirare*“ (aus der Furche geraten, verrückt sein) ab. (Kluge et Mitzka, 1967)

Moderne Klassifikationskonzepte wurden 1917 durch Bonhoeffer begonnen. Dieser entwickelte eine Systematik akuter organischer Psychosen mit wiederkehrenden Symptomen und Verlaufsmustern. (Bonhoeffer, 1917)

## 1.2 Das Delir

### 1.2.1 Definition und klinische Symptomatik

Laut der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitszustände, 10. Revision (ICD-10 – nach Englisch *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions*) zählt ein Delir unter der Ziffer F05 zu den organisch psychischen Störungen (OPS). Bei den OPS handelt es sich um psychische Störungen, denen organische Ursachen zugrunde liegen. In der Therapie muss daher, anders als bei anderen psychischen Krankheiten, wie zum Beispiel der Depression, neben der Behandlung der psychischen Störung auch auf die Behebung der organischen Ursache Wert gelegt werden. (Spies et al., 2019) Zu organischen Ursachen könnten damit zum Beispiel eine Exsikkose, Infektionen,

Elektrolytentgleisungen, endokrinologische Störungen oder aber möglicherweise auch eine Dysbalance wichtiger Spurenelemente, die am Stoffwechselprozess teilnehmen, wie Eisen, zählen. Ein Delir unter den OPS beschreibt ein akutes organisches Psychosyndrom mit Bewusstseinsveränderung, das auf einer akuten Schädigung oder Veränderung des Gehirns basiert. (Moeller et al., 2009)

Es kennzeichnet sich laut den ICD-10 klinisch durch Störungen hinsichtlich des Bewusstseins einerseits und mindestens zwei der folgenden Symptome bezüglich einer Störung des Gedächtnisses, des Denkens, der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, der Psychomotorik, der Emotionalität und des Schlaf-Wach-Rhythmus. Eine Aufschlüsselung möglicher Symptome folgt in Tabelle 1.

**Tabelle 1:** mögliche Symptome eines Delirs (nach Moeller et al., 2009 und ICD-10)

Störung des Bewusstseins und der kognitiven Fähigkeiten	Denken	Abstraktes Denken
		Fragmentierter Gedankenfluss
	Sprachfähigkeit	
	Kurzzeitgedächtnis	
	Aufmerksamkeit und Fokus	
	Fehlwahrnehmung der Umgebung	Halluzination
		Paranoia
		Wahnvorstellungen
	Desorientierung zu	Zeit
		Ort
Person		
Störung der Psychomotorik	Hyperaktivität	
	Hypoaktivität	
	Rascher Wechsel zwischen Hypo- und Hyperaktivität	
	Verlängerte Reaktionszeit	
	Redefluss	Vermehrt
		Vermindert
	Schreckhaftigkeit	
	Notwendige Fixierung	
Selbstgefährdung		
Affektive Störungen	Angst	
	Fluchtinstinkt	
	Depression	
	Reizbarkeit	
	Apathie	
	Euphorie	
	Ratlosigkeit	
Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus	Schlafstörungen	Schlaflosigkeit nachts
		Schläfrigkeit am Tag
		Umgekehrter Rhythmus
	Alpträume	

Zudem sind ein akuter Beginn und eine fluktuierende Symptomatik typisch. Die Symptome wechseln im Tagesverlauf, wobei sie meist abends und nachts stärker ausgeprägt sind. Auch die Dauer kann sehr unterschiedlich sein und reicht von einigen Stunden oder wenigen Tagen bis zu mehreren Wochen. (Trojan, 2014)

Allerdings ist ein Delir reversibel, sobald die organische Ursache erfolgreich behandelt ist. (Moeller et al., 2009)

Klinisch bedeutend ist zusätzlich die Definition nach dem *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5.Auflage* (DSM-5) von der European Delirium Association and American Delirium Society. Diese sieht folgende Punkte vor:

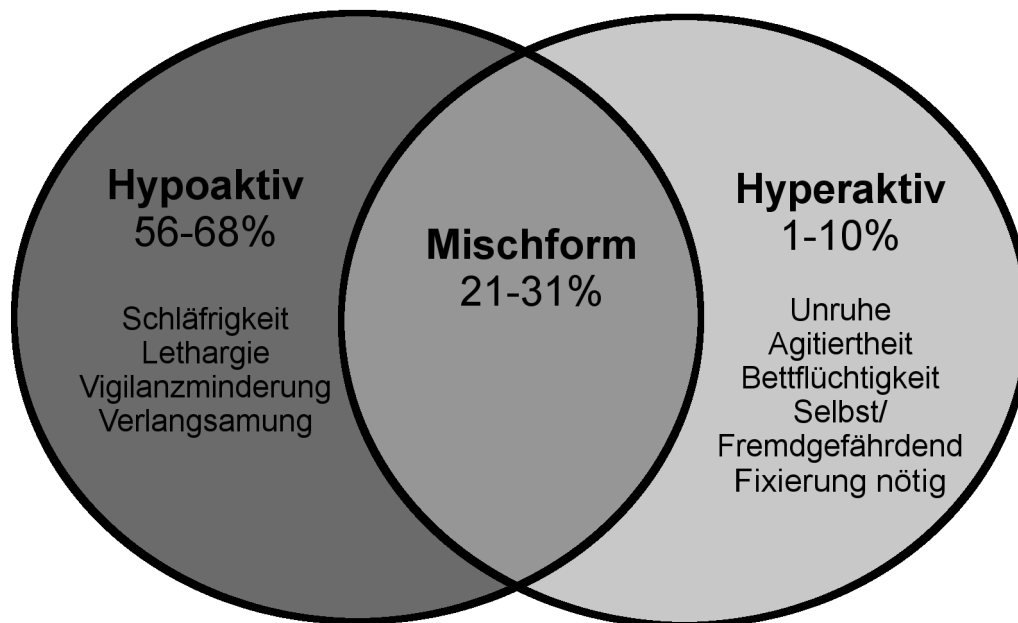
- a. Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins
- b. Entwicklung innerhalb eines kurzen Zeitraumes über Stunden bis Tagen und eine akute Veränderung der sonstigen Situation mit wechselhaftem Verlauf
- c. Störung der kognitiven Fähigkeiten hinsichtlich des Gedächtnisses, der Orientierung, der Sprache, der visuellen Fähigkeiten oder der Wahrnehmung
- d. Nicht erklärbar durch vorherige neurologische Defizite oder ein akutes Koma
- e. Eine direkte physiologische Folge eines anderen medizinischen Zustands, wie zum Beispiel einer Substanzvergiftung, eines Entzuges oder auf mehrere Ätiologien zurückführbar (DSM-5)

Im Vergleich zum ICD-10 ist diese Einteilung weniger strikt. Mögliche Symptome im Bereich der Psychomotorik, der Emotion und des Schlaf-Wach-Rhythmus werden beim DSM-5 nicht behandelt. Zudem müssen beim ICD-10 zumindest leichte Störungen in mehreren Bereichen vorhanden sein, während im DSM-5 teilweise fakultativ gezählt wird (Moeller et al., 2009).

### **1.2.2 Subtypen und Sonderformen des Delirs**

Anhand der psychomotorischen Ausprägung eines Delirs werden verschiedene Formen unterschieden: Es kann sich einerseits mit produktiven Symptomen (hyperaktives Delir), andererseits auch mit negativen Symptomen (hypoaktives Delir) darstellen. Oft findet sich auch eine Mischform der beiden Arten (gemischtes Delir). Zudem bestehen auch noch Sonderformen wie das postoperative Delir, das Entzugsdelir und das subsyndromale Delir (Guenther, 2017).

**Abbildung1:** Verteilung der Delirtypen mit Häufigkeit und Kennzeichen (nach Robinson et al., 2011; Albrecht et al., 2015)



➤ Das hyperaktive Delir

Das hyperaktive Delir kommt zwar mit 1-10 % am seltensten vor (Robinson et al., 2011; Albrecht et al., 2015), ist hinsichtlich der Symptomatik aber am besten zu erkennen. Der Patient ist unruhig, agitiert, streitlustig bis gegebenenfalls aggressiv oder fremd- und eigengefährdend, was sich auch in *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) - Werten von 1 bis 4 widerspiegelt. (Robinson et al., 2011) Eine genaue Definition und die Unterscheidungen der RASS findet sich unter: 2.3.2 Tabelle 3. Gefährlich ist diese Form der Ausprägung für den Patienten, wenn er versucht sich Zugänge zu ziehen oder an Kathetern und Beatmungshilfen herumnestelt. Dies kann eine Fixierung notwendig werden lassen.

➤ Das hypoaktive Delir

Das hypoaktive Delir ist in seiner Häufigkeit mit 56-68 % angegeben, allerdings ist es schwieriger zu diagnostizieren, da es durch Schläfrigkeit und Lethargie geprägt ist (Robinson et al., 2011; Albrecht et al., 2015). Der Patient präsentiert sich ruhig, schläfrig bis sediert mit verlangsamten motorischen und verbalen Reaktionen. Er zeigt eine Antriebslosigkeit, Desinteresse und Vigilanzminderung bis hin zur Apathie. Dies ist auch in der *Richmond Agitation-Sedation Scale* erkennbar mit RASS-Werten von -3 bis 0 (Robinson et al., 2011). Gerade beim hypoaktiven Delir ist es unverzichtbar eine geeignete Screening-



Methode anzuwenden, da es bei allein klinischer Betrachtung leicht unerkannt bleiben kann.

➤ Das gemischte Delir

Beim gemischten Delir finden sich phasenweise sowohl hypoaktive als auch hyperaktive Symptome, die sich im Tagesverlauf oder auch innerhalb wenigen Stunden abwechseln. Es trifft auf 21-31% der Fälle zu (Robinson et al., 2011; Albrecht et al., 2015). Neben der charakteristischen Fluktuation eines Delirs ist es so manchmal schwer, eine treffende Einordnung in die Subtypen zu finden.

➤ Das postoperative Delir

Von einem postoperativen Delir spricht man, wenn das Delir nach einer Operation auftritt. Es handelt sich hierbei nicht um eine abweichende Form, sondern beruht auf dem speziellen Entstehungshintergrund.

➤ Das Entzugsdelir

Die Entzugssyndrome mit Delir haben laut ICD-10 eigene Ziffern zwischen F10-F19, je nachdem welche psychotropen Substanzen beteiligt waren, wie zum Beispiel F10.4 bei Alkoholentzug, F12.4 Entzug durch Cannabinoide oder F17.4 bei Tabakentzug. Sie kennzeichnen sich durch ein Delir, das nach dem Absetzen bestimmter Stoffe entsteht. Bei einem Delir nach Alkoholentzug spricht man beispielsweise auch von einem Delirium tremens. Als Symptome treten hier Tremor, Angstzustände, Halluzinationen, visuelle Störungen, Kopfschmerzen, Übelkeit, Hyperthermie und Herzrhythmusstörungen auf (Schuckit, 2014).

➤ Das subsyndromale Delir

Zeigen Patienten nur teilweise Symptome für ein Delir, spricht man von einem subsyndromalen Delir. Hierbei kann es sich aber häufig auch um eine Vorstufe des Delirs handeln, welche daher auch dringend vom Behandler erkannt und therapiert werden sollte (Krauseneck et al., 2006).

### **1.2.3 Prävalenz und Inzidenz**

Auf die gesamte Bevölkerung gesehen erleiden 1-2% aller Personen ein Delir. Die Prävalenz steigt mit dem Alter an, sodass die über 85-jährigen bereits zu 14 % und speziell Patienten in Pflegeeinrichtungen bis zu 60 % ein Delir aufweisen (Inouye, 2006).

Generell variieren in der Literatur die Inzidenzraten eines Delirs stark je nach Studiendesign hinsichtlich untersuchter Gruppe und Diagnosekriterien. Von allen im Krankenhaus behandelten Patienten durchleben zirka 6 bis 56% ein Delir (Inouye,

2006, Siddiqi et al., 2006). Betrachtet man nur Patienten auf der Intensivstation erleiden mindestens 61 bis über 80 Prozent der Patienten ein Delir (Bryczkowski et al., 2014, Pandharipande et al., 2008, Ely et al., 2001a). Dabei weisen mechanisch beatmete Patienten mit 83,3 % die höchsten Fallzahlen auf (Ely et al., 2001a).

#### **1.2.4 Ätiologie und Risikofaktoren**

Es gibt vielfältige Ursachen und insgesamt über 100 Risikofaktoren für ein Delir, die nahezu jedes Organ betreffen können. Man unterscheidet zwischen prädisponierenden Faktoren, die als unbeeinflussbare Vorbelastung schon vor dem Aufenthalt im Krankenhaus vorliegen, und präzipitierenden, auslösenden Faktoren, die teilweise erst durch den Aufenthalt und die Behandlung im Krankenhaus entstehen und somit modifizierbar sind (Slooters et al., 2017). Zudem entsteht das Delir nach dem sogenannten Schwellenkonzept. Mit steigendem Ausmaß der Vorbelastung sinkt die Schwelle für auslösende, exogene Noxen. So muss einerseits bei einem jungen, gesunden Patienten ein viel schwerwiegender Auslöser, wie zum Beispiel ein schweres Schädel-Hirn-Trauma oder umfangreiche Operationen vorliegen. Andererseits reicht bei einem alten, mit vielen Vorerkrankungen belasteten Patienten ein einfacher Auslöser, wie zum Beispiel ein leichter Infekt oder Elektrolytabweichung, aus, um ein Delir zu entwickeln (Spies et al., 2019). Daher sollte gerade bei einer erhöhten Vulnerabilität durch Vorliegen einflussreicher prädisponierender Faktoren wert daraufgelegt werden, die präzipitierenden Faktoren möglichst gering zu halten, um so die Wahrscheinlichkeit eines Delirs zu verringern und effektive Prävention leisten zu können.

Einer der wichtigsten prädisponierenden Faktoren ist das Lebensalter. Über 60-Jährige erleiden bis zu viermal häufiger ein Delir als jüngere Vergleichsgruppen (Slogoff et al., 1982). Zudem konnte gezeigt werden, dass das Risiko eines Delirs bei über 65-Jährigen pro Jahr um 2% ansteigt (Pandharipande et al., 2006).

Aber auch die zerebrale Vorschädigung verdient besondere Betrachtung. Sofern schon kognitive Einschränkungen bestehen, ist es bisweilen schwieriger ein Delir zu erkennen und Symptome abzugrenzen (siehe auch 1.2.7 Differentialdiagnostik). Überdies zeigen Patienten mit Delir in der Magnetresonanztomographie bezogen auf eine Vergleichsgruppe ohne Delir eine signifikante Verringerung der kortikalen Dicke sowohl im Gyrus temporalis, dem Sitz von Gedächtnisstrukturen, auditorischem Cortex und Sprachzentrum, als auch im limbischen System, welches

für die Verarbeitung von Emotionen und Triebverhalten zuständig ist (Shioiri et al., 2016).

Allerdings bestehen neben dem Alter, vorherigen kognitiven Einschränkungen und vielfältigen präzipitierenden Faktoren wie mechanische Beatmung, metabolische Azidose oder Medikamente mit cholinergem Potenzial viele weitere Risikofaktoren, die ein Delir begünstigen können. Daher nachfolgend eine Übersicht in Tabelle 2 über häufige prädisponierende und präzipitierende Faktoren. Allerdings sei darauf hingewiesen, dass dies keineswegs die einzigen Risikofaktoren darstellen und es viele weitere somatische Belastungen gibt, die ein Delir begünstigen können (Gurlit et al., 2020; Spies et al., 2019).

**Tabelle 2:** Übersicht über Risikofaktoren eines Delirs (nach Gurlit et al., 2020; Spies et al., 2019; Trojan, 2014)

<b>Prädisponierende Faktoren</b>	<b>Präzipitierende Faktoren</b>
Hohes Alter	Mechanische Beatmung
Kognitive Einschränkungen bis zur Demenz	Akute Aufnahme und Trauma
Psychiatrische Erkrankungen wie Depression	Metabolische Azidose
Kardiovaskuläre Erkrankungen	Elektrolytentgleisungen besonders Hyponatriämie
Drogen- oder Substanzabusus	Hypo-/Hyperglykämie
Diabetes Mellitus	Infektionen und Sepsis
Akute Grunderkrankungen	Schmerzen
Multimorbidität	Dehydration/ Exsikkose
Eingeschränkte Mobilität	Tiefe Narkose/ Langzeitsedierung
Delir Vorgeschichte	Schlafentzug
Hyperthyreose	Stress durch Lärm oder Licht
	Angst
	Geistige Inaktivität
	Alkoholentzug
<b>Medikamente mit delirogener Wirkung</b>	
Anticholinerge und dopaminerge Substanzen	
Neuroleptika	
Antidepressiva	
Anti-Parkinson-Mittel	
Opioide	
Benzodiazepine	
Kortikosteroide	

### **1.2.5 Pathophysiologie**

Bisher ist in der Forschung noch nicht abschließend geklärt, nach welchem pathophysiologischen Mechanismus ein Delir entsteht. Es steht allerdings fest, dass das Delir eine multifaktorielle Ätiologie besitzt und im Gehirn als unspezifische Reaktion durch ein Zusammenspiel verschiedener prädisponierender und präzipitierender Faktoren begünstigt wird. Hierbei spricht man auch vom Phänomen der zentralen Endstrecke, bezogen auf Symptomatik und zugrundeliegenden neurobiologischen Änderungen (Spies et al., 2019).

Die wichtigsten Modelle gehen derzeit von einem Ungleichgewicht verschiedener Neurotransmittersysteme aus. Zudem spielen Entzündungsmechanismen und erhöhter Stress eine wichtige Rolle.

So bezeichnen auch Spies et al. (2019) eine erhöhte dopaminerge und verringerte acetylcholinerge Funktion als neurobiologische Endstrecke des Delirs und beziehen ebenfalls Glutamat und Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) als beeinflussbare Neurotransmitter mit ein. Zudem zeigen sich zerebrale Perfusionstörungen und ein eingeschränkter zerebraler Metabolismus. Für die Aktivierung der Endstrecke seien dann eine gestörte Stressantwort und immunologische Prozesse beteiligt (Spies et al., 2019).

Dies deckt sich auch mit der Arbeit von Guenther (2017) welcher neben Acetylcholin, Dopamin, GABA und Glutamat auch Noradrenalin und Serotonin als mögliche Neurotransmitter in die Dysbalance der Neurotransmittersysteme miteinbezieht.

Hinsichtlich der Bedeutung einzelner Neurotransmitter für kognitive Funktionen untersuchten Hshieh et al. (2008) inwiefern ein Mangel in der cholinergen Funktion ein Delir auslösen kann. Sie erkannten, dass zum einen im Prozess der Acetylcholin-Synthese Funktionsstörungen - der vielfältigen Mechanismen von Vorläufern, Enzymen und Rezeptoren - ein Delir entstehen lassen können. Zum anderen sollen auch immunologische Stressfaktoren den Acetylcholin-Spiegel stark abändern können. Acetylcholin spielt eine große Rolle für die Aufmerksamkeit, Orientierung und das Bewusstsein. Zudem ist es auch für die Erregungsleitung an Nervenzellen und die Gedächtnisleitung entscheidend (Hshieh et al., 2008). Dopamin, welches wie auch Noradrenalin zu den Katecholaminen zählt, ist invertiert verknüpft mit Acetylcholin. Ein Überschuss am Dopamin führt zu Halluzinationen und Denkstörungen. Die einzelnen Interaktionswege zwischen den Neurotransmittersystemen sind noch nicht abschließend geklärt, es wurde

allerdings beobachtet, dass sowohl hohe als auch niedrige Serotoninspiegel je nach Rezeptorlokalisierung bei einem Acetylcholinmangel auftreten können. Darüber hinaus kann Serotonin die Dopamin-Aktivität stimulieren. Ein Serotoninmangel ist mit Depressivität, Angst und erhöhter Aggressivität assoziiert (Hshieh et al., 2008). Nach anderen Modellen werden auch natürliche Alterungsprozesse mit Veränderungen bei stressregulierenden Neurotransmittern oder nach der Oxidationshypothese ein Zusammenhang zwischen oxidativen Schäden und Veränderung der Neurotransmitterbalance thematisiert (Gurlit et al., 2020).

Genauere Studien, die sich mit der Unterstützung der Hypothese eines Ungleichgewichts von Neurotransmittern beschäftigen, gibt es noch wenige. Allerdings wurde 2020 in einer prospektiven Beobachtungsstudie der direkte Einfluss von Cholinesterasen auf ein postoperatives Delir bei Herzoperationen untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass die Entwicklung eines Delirs mit einer Verringerung der Acetylcholin-hydrolysierenden Enzymaktivität einhergeht (Adam, et al., 2020). Dies bestätigt immerhin, dass zumindest der Neurotransmitter Acetylcholin an der Pathogenese des Delirs beteiligt ist.

### **1.2.6 Diagnostik**

Die Diagnose eines Delirs erfolgt anhand der klinischen Symptomatik. Zudem gibt es verschiedene Delir-Screeningtests, die die Diagnose erleichtern sollen. Ein subjektives Abschätzen ist meist nicht ausreichend, da einerseits besonders das hypoaktive Delir oft unterschätzt wird, andererseits auch Patienten fälschlicherweise als delirant eingeschätzt und behandelt werden könnten. Nach nur subjektiver Einschätzung kann bei 6,4% der Patienten ein Delir ohne standardisiertes Delir-Screening wie über die *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit* (CAM-ICU) nicht erkannt werden. Zudem lag nach der CAM-ICU in 9,6% der Fälle kein Delir vor, doch die Patienten wurden subjektiv als delirant eingeschätzt (Guenther et al., 2012).

Daher sollten unbedingt ein strukturiertes Delir-Screening mit validierten Methoden für die genaue Diagnostik und frühe Therapie eingesetzt werden. Die beiden meist genutzten Tests auf Intensivstationen sind die CAM-ICU und die *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC), welche beide speziell für die Anwendung auf der Intensivstation konzipiert sind (Guenther, 2017).

Die CAM-ICU ist für nicht-intubierten Patienten entwickelt und geht von den vier Merkmalen psychische Veränderung, Aufmerksamkeitsstörung,

Bewusstseinsveränderung und unorganisiertes Denken aus. Sie ist in unter zwei Minuten auszuführen und weist eine Sensitivität von 80-100% und eine Spezifität von 96-100% auf (Hayhurst et al., 2016).

Die ICDSC wurde 2001 von Yoanna Skrobik und ihrem Team entwickelt. Sie kann auch bei intubierten Patienten angewendet werden und untersucht insgesamt acht Punkte, um ein Delir festzustellen:

1. Veränderte Bewusstseinslage
2. Unaufmerksamkeit
3. Desorientierung
4. Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Psychosen
5. Psychomotorische Erregung oder Retardierung
6. Unangemessene Sprechweise, Sprache oder Gemütszustand
7. Störung des Schlaf-/Wachrhythmus
8. Wechselnde Symptomatik

Bei mehr als vier zutreffenden Punkten spricht man von einem Delir. Treffen nur ein bis drei Punkte zu, liegt der Verdacht auf ein subsyndromales Delir vor. In Tests ergab die ICDSC eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 64% (Radtke et al., 2009).

Der Vorteil gegenüber des CAM-ICU besteht darin, dass auch intubierte Patienten sehr gut eruiert werden können und vor allem ein subsyndromales Delir erkannt wird. Am UKE wird die ICDSC verwendet, daher folgt unter 2.3.1 und Abbildung 2 noch eine genauere Beschreibung der einzelnen Punkte.

Da es sich beim Delir um eine organische, psychische Störung handelt, sollte auch die organische Ursache gefunden werden, die meist auch behandlungsbedürftig ist. Dies geschieht diagnostisch durch eine körperliche Untersuchung, Erfassung der Vitalparameter, Elektrokardiographie, Laboruntersuchungen wie ein komplettes Blutbild und je nach Ursachenverdacht weiteren Untersuchungen nach Bedarf.

### **1.2.7 Differentialdiagnostik**

Differenzialdiagnostisch steht besonders die Demenz im Fokus. Beide Erkrankungen zeigen kognitive Störungen mit Orientierungsproblemen, allerdings sind die Veränderungen bei der Demenz konstant und fluktuieren nicht. Die Demenz hat einen schleichenden Beginn, besteht länger als sechs Monate und schreitet im Verlauf chronisch über Jahre fort. Ein wichtiger Unterscheidungsfaktor ist auch die Bewusstseinsstrübung, die nur bei einem Delir vorliegt (Moeller et al., 2009).

Anamnestisch sollte daher abgeklärt worden sein, ob schon eine Demenz vorlag, denn beide Erkrankungen sind sonst nur schwer zu unterscheiden und scheinen sich darüber hinaus gegenseitig zu begünstigen und die Vulnerabilität der jeweils anderen zu erhöhen (Spies et al., 2019).

### **1.2.8 Therapie und Prävention**

Gerade bei stark gefährdeten Patienten, auf die viele Risikofaktoren zutreffen, sollte darauf geachtet werden, präzipitierende Faktor zu vermeiden und effektive Prävention zu betreiben. Dazu gehört das Anbieten von Orientierungsmöglichkeiten, Etablieren eines Tag-Nacht-Rhythmus, Frühmobilisation, Bereitstellung von Seh- und Hörhilfen und eine Dehydrationsvermeidung. Laut einer Yale Studie, die zur Entwicklung des „*Elder Life Program*“ führte, wurde gezeigt, dass diese nicht-medikamentösen Präventionsmaßnahmen zu einer signifikant geringeren Delir-Inzidenz und Dauer führten (Inouye et al., 1999).

Für medikamentöse Präventionsmaßnahmen gibt es keinen Anlass. So zeigte beispielsweise eine Delir-Prophylaxe mit Haloperidol-Gabe bei Hüftoperationen keine signifikante Verbesserung für ein Ausbleiben des Delirs (Kalisvaart et al., 2005).

Auch bei der eigentlichen Therapie, die sich in Behandlung der vielfältigen, zugrunde liegenden, medizinischen Ursachen und in Behandlung der deliranten Symptome unterteilt, wird zwischen pharmakologischer und nicht-pharmakologischer Therapie unterscheiden. Dabei sollte möglichst mit einer nicht-medikamentösen Therapie begonnen werden. Hierzu gehört genau wie bei der Prävention:

- das Ermöglichen von zeitlicher und räumlicher Orientierung
- das aktive Fördern eines normalen Tag-Nacht-Rhythmus durch Reduktion von Störungsquellen in der Nacht, möglichst lange störungsfreie Intervalle und das Einbringen täglicher Routineabläufe
- die Korrektur bestehender Seh- und Hörschwächen durch möglichst eigene Geräte
- die Vermeidung von Malnutrition und Dehydration
- eine frühe Mobilisation
- die Einbindung von Angehörigen (Gurlit et al., 2020).

Bei der symptomatischen Behandlung stehen neben den schon beschriebenen Maßnahmen für die Orientierung Behandlungsmöglichkeiten der Agitiertheit und der Halluzinationen im Vordergrund. Hierbei muss dann doch oft auf eine pharmakologische Therapie zurückgegriffen werden. Dafür können laut der S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Internsivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) von 2015 bei produktiv-psychotischen Symptomen, wie sie für das hyperaktive Delir typisch sind, Antipsychotika mit möglichst geringer anticholinergem Wirkung wie Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin angewendet werden.

Bei Unruhe und Agitiertheit kann bisweilen eine mechanische Fixierung des Patienten zum Selbstschutz notwendig sein, allerdings trägt dies keineswegs zur Beruhigung bei. Daher spricht die S3-Leitlinie bei Agitiertheit von der Anwendung von Propofol oder kurzwirksamen Benzodiazepinen. Bei ausgeprägter vegetativer Symptomatik kann ein Einsatz von Alpha-2-Agonisten und Betablockern angedacht werden (DGAI und DIVI, 2015).

### **1.3 Eisen im menschlichen Körper**

#### **1.3.1 Aufgabe von Eisen**

Der Mineralstoff Eisen ist als mit der Nahrung zugeführtes Spurenelement essenziell und erfüllt wichtige Aufgaben beim Sauerstoff- und Energiestoffwechsel. Als Bestandteil von Proteinen über Häm wie in Hämoglobin dient es der Sauerstoffaufnahme und dem Transport im Blut oder auch in Myoglobin der Sauerstoffbindung und Speicherung im Muskelgewebe. Zudem wirkt es auf den Elektronentransport der Atmungskette und somit der Energieproduktion einer jeden Zelle, da auch Cytochrome als prosthetische Gruppe ein Häm tragen.

Auch in Enzymen für Redoxreaktionen wie Peroxidasen und Katalase wird Eisen als Cofaktor genutzt (Heinrich et al., 2014).

#### **1.3.2 Neurotransmitter und Eisen**

Abgesehen von den schon lebensnotwendigen Funktionen von Eisen hinsichtlich Energiebedarfs und Sauerstofftransport ist es auf neuraler Ebene zusätzlich an der Axonmyelinisierung, der Neurogenese und der Neurotransmittersynthese beteiligt. Das menschliche Gehirn reagiert besonders empfindlich auf Veränderungen der



Eisenhomöostase und hat einen hohen metabolischen und energetischen Bedarf (Ferreira et al., 2019).

Eisen überschreitet gebunden an Transferin die Blut-Hirn-Schranke und wird, nachdem es über Endozytose in die Zelle gelangt ist, in den Endosomen wieder freigesetzt. Als Co-Faktor wirkt Eisen in mehreren Enzymen und stellt deren Funktion sicher. Hierzu zählen die Tyrosinhydroxylase für die Dopaminsynthese und die Tryptophanhydroxylase für die Serotoninsynthese (Heinrich et al., 2014). Bei einem Eisenmangel ist die Synthese von Dopamin und Serotonin stark eingeschränkt und der Organismus produziert mitunter nicht mehr genügend.

Auch wenn der Eisenmangel die Aktivität der Tyrosinhydroxylase beeinträchtigt und somit zu einer geringeren Dopaminsynthese führt, trifft dieses auf Dauer auch bei überschüssigem Eisen auf. Durch den über Eisen erhöhten oxidativen Stress kommt es zu einer dopaminergen Neurodegeneration und es kann weniger Dopamin produziert werden, wie auch bei Erkrankungen wie Parkinson oder Alzheimer beobachtet wurde (Ferreira et al., 2019; Singh et al., 2014).

Zudem wurde auch gezeigt, dass eine Eisenmangelanämie Einfluss auf die Aktivität der Monoaminoxidase nimmt, welche Amine wie Dopamin, Serotonin, Adrenalin und Noradrenalin desaminiert und so in inaktive Formen überführt (Ferreira et al., 2019).

Bei Ratten konnte bereits ein Einfluss des Eisenmangels auf den Dopamin-Stoffwechsel und auf eine Erhöhung der extrazellulären Noradrenalin-Konzentration beobachtet werden, was am wahrscheinlichsten auf eine Kompensation des gestörten Dopaminstoffwechsels zurückzuführen ist (Bianco et al., 2008). Sowohl Dopamin und Noradrenalin als auch Serotonin sind wichtige Neurotransmitter, die in den aktuellen Modellen zur Pathophysiologie des Delirs eine wichtige Rolle spielen.

Auch der Neurotransmitter Gamma-Aminobuttersäure (GABA) ist mit dem Eisenstoffwechsel verknüpft. Es konnten bereits in mehreren Studien im Tierversuch einen Zusammenhang des Eisenmangels mit Enzymaktivitäten des GABA- und Glutamat-Stoffwechsels gezeigt werden. So wurde im Rattenversuch bei einer eisenarmen Ernährung eine signifikante Abnahme an freiem Eisen in Gehirn und Leber und folgend auch eine Abnahme der Glutamat-Decarboxylase und Dehydrogenase und der GABA-Transaminase beobachtet. (Mittal et al., 2003) Zudem zeigen Ratten einen GABA-Anstieg in verschiedenen Gehirnregionen und damit eine erhöhte Inhibition für Neurotransmission und eine eingeschränkte

Gehirnaktivität, wenn bei ihnen durch ein Eisendefizit einen Energiemangel hervorgerufen wird. Zudem finden sich vermehrte GABA-Bindungen an Synapsen bei den Tieren mit Eisenmangel (Rao et al., 2003).

### **1.3.3 Eisenmangel**

Eisenmangel stellt eine oft unterschätzte und leicht übersehbare Krankheit dar. Die Symptome sind vielfältig. Oft bemerken die Patienten eine verstärkte Müdigkeit und Erschöpfung, welche gerade während eines Krankenhausaufenthalts schnell anderen Umständen zugeschrieben werden. Allerdings kann der Eisenmangel relativ einfach anhand von Bluttests zur Messung des Serumferritins und der Transferinsättigung diagnostiziert werden.

Ein Eisenmangel kann einerseits durch ungenügende Aufnahme von Eisen mit der Nahrung oder eine gestörte Resorption, andererseits auch über einen erhöhten Eisenverlust bei Blutungen entstehen. Häufig entwickelt sich aus dem Eisenmangel eine Anämie, aber auch unabhängig davon kann der Eisenmangel zu erhöhten Komorbiditäten, schlechteren Outcomes, einem längeren Krankenhausaufenthalt und einer insgesamt verschlechterten Lebensqualität führen (Cappellini et al., 2017).

Bezogen auf Vorgänge im Gehirn, sei es bezüglich der Neurotransmittersynthese oder dem hohen Energieumsatz, wirkt ein Eisenmangel auch auf die Gedächtnis- und Lernfähigkeit, motorische und emotionale Fähigkeiten und kann psychische Probleme verstärken (Kim et Wessling-Resnick, 2014).

### **1.3.4 Stadien des Eisenmangels**

Der Eisenmangel lässt sich in drei Stadien unterteilen. Laut der Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. bezeichnet Stadium 1 den Speichereisenmangel. Hier zeigt sich zwar eine negative Eisenbilanz und Eisenspeicherung, dies hat allerdings keinen Einfluss auf die Erythropoese. Somit ist hier nur das Ferritin erniedrigt.

Im Stadium 2 - der eisendefizitären Erythropoese - findet hingegen keine ausreichende Versorgung der erythropoetischen Vorstufen im Knochenmark mehr statt. Im Blutbild zeigen sich Ferritin und Transferinsättigung erniedrigt, der Hämoglobin-Wert ist allerdings noch im Normbereich.

Das 3. Stadium bezeichnet die Eisenmangelanämie. Hierbei wird dann auch der Referenzbereich für das Hämoglobin unterschritten.

In dieser Arbeit wird schon bei einem Stadium 1 von einem Eisenmangel ausgegangen, auch ohne Beeinträchtigung des Hämoglobin-Wertes und der Erythropoese, da als Delir-Pathogenese Vorgänge auf Ebene der Neurotransmitter angesehen werden.

#### **1.4 Aktueller Wissensstand bezüglich des Delirs und Eisenmangels**

Es gibt noch keine Studien, die den direkten Zusammenhang zwischen Eisen und Delir untersucht haben. Dennoch gehen die meisten aktuellen Erklärungen zur Pathogenese des Delirs davon aus, dass das Delir durch eine Dysbalance verschiedener Neurotransmitter verursacht wird (Spies et al., 2019; Guenther, 2017; Gurlit et al., 2020; Adam et al., 2020).

Viele Studien zu den einzelnen Neurotransmittern zeigten nun, dass Eisen eine wichtige Rolle in der Synthese von Neurotransmittern besitzt. Zudem wurde auch gezeigt, dass ein Eisenmangel vielfältige Auswirkungen auf den Neurotransmitterstoffwechsel hat (Ferreira et al., 2019; Singh et al., 2014; Ye et al., 2019).

Daher liegt der Verdacht nahe, dass auf molekularer Ebene über die Verknüpfung von Eisen zu den Neurotransmittern auch eine Relevanz des Eisenmetabolismus für die Pathogenese des Delirs besteht.

#### **1.5 Fragestellung**

In dieser Arbeit soll untersucht werden, inwieweit es Zusammenhänge zwischen dem Eisenstoffwechsel und dem Delir gibt. Es soll quantifiziert werden, in welchem Maße ein Eisenmangel mit der Häufigkeit, dem Schweregrad und der Dauer eines Delirs auf der Intensivstation einhergeht.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign und Ethikvotum**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine klinische Beobachtungsstudie. Die genutzten Daten wurden während des Aufenthalts der Patienten auf der Intensivstation des Uniklinikums Hamburg Eppendorf (UKE) im Rahmen der klinischen Routine erhoben. Es wurden Patienten von zwei Stationen mit jeweils 12 Betten eingeschlossen.

Insgesamt wurden 105 Patienten, die im Zeitraum von 10.03.2020 bis zum 20.04.2020 auf einer der beiden Intensivstationen des UKEs behandelt wurden und die Aufnahmekriterien erfüllten, in die Studie aufgenommen.

Die Patienten wurden dabei in zwei Gruppen unterteilt. Zur Fallgruppe „Delir“ wurden Patienten gezählt, die während der Versorgung auf der Intensivstation an einem Delir erkrankten. Patienten, die während ihrer Zeit auf der Intensivstation niemals ein Delir erlitten, wurden zur Kontrollgruppe „Kein-Delir“ gezählt. Ein Ethik-Votum war nicht erforderlich, da zu keiner Zeit identifizierende Daten benutzt oder gespeichert wurden. Innerhalb der Analyse wurden ausschließlich bereits zum klinischen Standard gehörende Parameter genutzt und sämtliche Daten wurden anonymisiert erhoben und verarbeitet.

### **2.2 Patientenpopulation**

Insgesamt wurden 105 Patienten als Teilnehmer in die Studie aufgenommen.

Zur Rekrutierung wurden alle Patienten in Betracht gezogen, die sich innerhalb eines bestimmten Zeitraumes auf einer der betrachteten Intensivstationen des UKEs aufhielten. Der Zeitraum erstreckte sich über 6 Wochen vom 10.03.2020 bis zum 20.04.2020. Die Patienten wurden auch aufgenommen, wenn sie über den Zeitraum hinaus auf der Intensivstation verblieben, beziehungsweise schon vor Beginn des Zeitraums aufgenommen wurden. Bei den Stationen handelte es sich um eine interdisziplinäre (Station D) und eine operative Intensivstation (Station F) mit jeweils 12 Betten.

Aufgrund der globalen Covid-19-Pandemie und dem verstärkten Auftreten SARS-CoV-2-Pandemie wurden Anfang der fünften Woche der Studie die vorherigen Patienten größtenteils auf eine andere interdisziplinäre Intensivstation (Station I) mit ebenfalls 12 Betten verlegt, um so eine isolierte Station für die an COVID-19 Erkrankten zu schaffen. Daher wurde von diesem Zeitpunkt an die interdisziplinäre

Intensivstation (I) für die Studie gewertet, um auch weiterhin ein gutes Bild der Diversität an Erkrankungen auf Intensivstationen unabhängig der pandemischen Lage zu zeigen.

### **2.2.1 Ausschlusskriterien**

Um verlässliche und vergleichbare Ergebnisse zu erhalten, wurden folgende Kriterien für einen Ausschluss von Patienten festgelegt:

- Ein Aufenthalt von weniger als 24h auf der Intensivstation. Da das Delir meist einen fluktuierenden Verlauf zeigt, könnte es bei einer kürzeren Verweildauer nicht erkannt worden sein, beziehungsweise sich noch nicht ausgeprägt haben.
- Eine Liegedauer von über 28 Tagen bei Beginn der Studie. Bei Langzeitpatienten kann das Delir schon lange zurückliegen oder die Eisenwerte können sich seit dem Auftreten des Delirs geändert haben.
- Ein RASS-Wert von unter -2 für die gesamte Liegedauer. Auf diese Weise konnte kein zuverlässiger Delir Score erhoben werden.
- Andere Gründen, aus denen kein Score erhoben wurde.
- Keine Erhebung von Eisenwerten innerhalb der klinischen Routine erfolgt.

### **2.3 Datenerhebung**

Die Studie untersuchte den Einfluss von Eisenparametern auf die Entwicklung, Dauer und Schwere eines Delirs. Da das Delir allerdings eine multifaktorielle Ätiologie besitzt, wurden anonymisiert neben den Zielvariablen des Eisenstoffwechsels und des Delir-Scorings auch weitere Einflussvariablen wie Risikofaktoren durch Vorerkrankungen sowie Basisdaten der Patienten erhoben. Die Eisendaten wurden aus der elektronischen Patientenakte Soarian Clinicals (von Siemens aus Erlangen, Deutschland) entnommen. Für Basisdaten, Vorerkrankungen und Delir-Werte wurde das klinikinterne Patientendatenmanagementprogramm Integrated Care Manager (ICM von Dräger Medical aus Lübeck, Deutschland) genutzt.

#### **2.3.1 ICDSC als Delir-Testverfahren**

Am UKE und somit auch in dieser Studie wird die *Intensive Care Delirium Screening Checklist* (ICDSC) zur Diagnostik eines Delirs verwendet.

## Abbildung 2: Die ICDSC und ihre Auswahlmöglichkeiten am UKE

1. Veränderte Bewusstseinslage
  - o schläft, reagiert bei milder oder mittelstarker Stimulation
  - o wacher oder leicht erweckbar
  - o Übererregbarkeit
2. Unaufmerksamkeit
  - o Schwierigkeiten dem Gespräch zu folgen
  - o durch äußere Reize leicht ablenkbar
  - o Schwierigkeit, sich auf verschiedene Dinge zu konzentrieren
  - o Keines der genannten
3. Desorientierung
  - o Zu Zeit, Ort oder Person
  - o Patient ist orientiert
4. Halluzinationen, Wahnvorstellungen oder Psychosen
  - o klinische Manifestation von Halluzination, Wahnvorstellungen, Psychosen
  - o Verhalten, dass auf Halluzination oder Wahnvorstellungen beruht
  - o Verkennung der Wirklichkeit
  - o keines der genannten
5. Psychomotorische Erregung oder Retardierung
  - o Verabreichen eines zusätzlichen Sedativums
  - o Verwendung von Fixiermitteln
  - o Hypoaktivität
  - o klinisch erkennbare psychomotorische Verlangsamung
  - o keines der genannten
6. Unangemessene Sprechweise/Sprache oder Gemütszustand
  - o unangemessene, unorganisierte Sprechweise
  - o unzusammenhängende Sprechweise
  - o Im Verhältnis unangemessene Gefühlsregung
  - o keines der genannten
7. Störung des Schlaf-/Wachrhythmus
  - o weniger als 4h Schlaf
  - o häufiges Aufwachen in der Nacht
  - o die meiste Zeit des Tages schlafend
  - o keines der genannten
8. Wechselnde Symptomatik
  - o Fluktuation eines der zuvor genannten Punkte über 24h
  - o trifft nicht zu

Hierbei handelt es sich um ein Delir-Testverfahren, das 2001 von Yoanna Skrobik und ihrem Team entwickelt wurde und auch bei intubierten, intensivpflichtigen Patienten angewendet werden kann. Es beurteilt ein Delir anhand der Punkte Bewusstseinslage, Unaufmerksamkeit, Desorientierung, Halluzinationen,

Psychomotorischer Veränderung, Unangemessene Sprechweise oder Gemütszustand, Störung des Schlaf-/ Wachrythmus und wechselnder Symptomatik (Radtko et al., 2009). Abbildung 2 zeigt eine genaue Darstellung der einzelnen Punkte und ihre möglichen Auslegungen, wie sie in der Studie gebraucht wurden. Bei mehr als vier zutreffenden Punkten spricht man von einem Delir, treffen nur ein bis drei Punkte zu, liegt der Verdacht auf ein subsyndromales Delir vor.

Die Werte der ICDSC werden im Patientenprogramm direkt über den Computer eingegeben, indem die zutreffenden Punkte angeklickt werden. Dies wird durch das Pflegepersonal einmal pro Schicht durchgeführt, sodass täglich für 7, 15 und 22 Uhr ein Delir-Score vergeben wird.

### 2.3.2 RASS-Werte

**Tabelle 3:** *Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)* zur Beurteilung der Sedierung und Bewusstseinslage der Patienten (nach Sessler et al., 2002)

Wert	Bezeichnung	Erklärung
+4	Streitlustig	Aggressiv bis gewaltbereites Verhalten, mit Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche und Katheter, aggressiv gegenüber dem Personal
+2	Agitiert	Häufig ungezielte Bewegungen, Atmung gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig	Ängstlich oder besorgt, ohne aggressive oder lebhafte Bewegungen
0	Aufmerksam und ruhig	
-1	Schläfrig	Nicht vollständig aufmerksam, aber durch Ansprache erweckbar mit Blickkontakt über 10 Sekunden
-2	Leichte Sedierung	Kurzes Erwachen mit Blickkontakt unter 10 Sekunden durch Ansprache
-3	Mäßige Sedierung	Bewegung bei Ansprache aber ohne Blickkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache aber auf körperlichen Reiz
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder körperlichen Reiz

Um einen zuverlässigen Score zu erhalten, sollte der RASS-Wert nicht unter -2 liegen (siehe Tabelle 3), da sonst eine Erhebung fehlerhaft und somit nicht sinnvoll wäre. Sollte daher im ersten Punkt erkannt werden, dass keine Reaktion auf Ansprache erfolgt oder eine sehr starke Stimulation nötig ist, um irgendeine Reaktion zu erhalten, wird für diese Untersuchungsperiode keine weitere Bewertung vorgenommen. Dabei erfolgt die Kontrolle der Bewusstseinslage in

Punkt eins durch Beobachtung, laute Ansprache des Patienten mit der Aufforderung aufzuwachen und die Augen zu öffnen oder mittels körperlichen Reizes über Berührung. Die *Richmond Agitation-Sedation Scale* (RASS) wird als zehnstufige Skala in der S3- Leitlinie der DGAI und der DIVI für die Beurteilung der Sedierungstiefe und somit auch der Bewusstseinslage empfohlen. (DGAI und DIVI, 2015)

Für die Studie wurden nun alle gemessenen Delir-Scores betrachtet. Sollte für einen Zeitraum kein Scoring erfolgt sein, kann dies zum Beispiel daran gelegen haben, dass der Patient eine zu tiefe Sedierung aufwies oder zur Scoring-Zeit, beispielsweise wegen erneuten Operationen oder Untersuchungen, nicht auf der Station war, oder auch aus anderen Gründen zu diesem Zeitpunkt kein Scoring erfolgte. Aus den gemessenen Delir-Scores wurde pro Patient der höchste jemals gemessene Score für die Schwere des Delirs und, anhand wie vieler Tage ein Delir beim Patienten erkannt wurde, die Dauer des Delirs festgestellt.

### **2.3.3 Eisenparameter**

Um einen Eisenmangel zu detektieren, wurden die vom Zentrallabor des UKEs gemessenen Eisenparameter Serumeisen, Ferritin, Transferin, Transferrinsättigung und der Hämoglobin-Wert erhoben. Sie wurden aus dem Blut, das den Patienten morgens gegen 5 Uhr nüchtern abgenommen wird, bestimmt.

- Serum-Eisen: gibt die Konzentration von Eisen im Blutserum an. Der Serum-Eisenwert ist allerdings starken Schwankungen im Tagesverlauf unterlegen. Das Labor am UKE berechnet es in der Einheit  $\mu\text{mol/l}$  und gibt einen Normbereich von 11-31  $\mu\text{mol/l}$  bei Männern und 9-30  $\mu\text{mol/l}$  bei Frauen an.
- Ferritin: ist ein Proteinkomplex für die Speicherung von Eisen und gleichzeitig der Parameter der Wahl zur Feststellung eines Eisenmangels. Allerdings handelt es sich beim Ferritin auch um ein Akute-Phase-Protein, das von der Leber durch Stimulation von Cytokinen im akuten Entzündungsgeschehen vermehrt gebildet wird. Es kann somit bei Entzündungsprozessen erhöht sein und einen vorherigen Eisenmangel damit ausgleichen und überdecken (Heinrich et al., 2014). Das Zentrallabor berechnet das Ferritin in  $\mu\text{g/l}$  und gibt für Männer einen Normbereich von 22-322  $\mu\text{g/l}$  und für Frauen von 10-291  $\mu\text{g/l}$  an.
- Transferrin: ist eine Transportprotein für Eisen, dass als Glykoprotein in der Leber synthetisiert wird. Es transportiert freies Eisen ( $\text{Fe}^{3+}$ ) im Serum bis zur



Zielzelle, die den Transferrin-Eisen-Komplex über exprimierte Transferrinrezeptoren per Endozytose in die Zelle aufnimmt. Es handelt sich um ein Anti-Akute-Phase-Protein, dessen Konzentration bei akuten Entzündungen abnimmt. Bei Eisenmangel ist es typischerweise erhöht (Heinrich et al., 2014). Das Labor gibt die Transferrin-Werte in g/l an und setzt den Normbereich bei Männern auf 2,2-3,6 g/l und bei Frauen auf 2,5-3,8 g/l.

- Transferrinsättigung: gibt den Sättigungszustand des Transferrins durch Eisen an und wird anhand von Serum-Eisen und Transferrin berechnet und in Prozent angegeben. Der Normbereich wird vom Labor als 16-45% angegeben. Bei einem Eisenmangel ist die Transferrinsättigung erniedrigt, da wenig Eisen zur Verfügung steht, aber die Leber viel Transferrin bildet.
- Hämoglobin: kommt als eisenhaltiger, roter Blutfarbstoff in Erythrozyten vor. Dieser Wert wird für die Diagnose einer Anämie benötigt. Der Hämoglobin-Wert für Männer sollte mindestens 14 g/dl und für Frauen mindestens 12 g/dl betragen.

#### **2.3.4 Einflussvariablen, Risikofaktoren und Vorerkrankungen**

Als mögliche weitere Einflussvariablen auf das Delir wurden Risikofaktoren wie bestehende Vorerkrankungen und Prämedikationen betrachtet.

Hierzu wurden nach Häufigkeit geordnet Prämedikation mit Einfluss auf ein Delir (siehe Tabelle 2), Infekt, Übergewicht, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Elektrolytstörungen, metabolische Azidose, Hypothyreose, koronare Herzkrankheit (KHK), Alkoholabusus, kognitive Einschränkung, Depression, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), Drogen- und Medikamentenmissbrauch, Mobilitätseinschränkung, ein Delir in der Vorgeschichte und die Hyperthyreose vermerkt und der Simplified Acute Physiology Score (SAPS-II-Score) zum Zeitpunkt der Aufnahme auf der Intensivstation für den Schweregrad der Vorerkrankungen, die Beatmungsdauer und die Anzahl an Medikamenten gesamt und delirfördernd erhoben.

#### **2.3.5 Basisdaten**

Zusätzlich wurden anonymisierte Basisdaten zu den behandelten Patienten erhoben. Dazu zählen Alter (in Jahren), Geschlecht (männlich oder weiblich), Größe

(in cm), Gewicht (in kg), Aufnahme- und Entlassungsdatum, die Aufnahme- und Entlassungsdiagnose und ein mögliches Versterben auf der Intensivstation.

Aus den Aufnahme- und Entlassungsdaten wurde die Aufenthaltsdauer (in Tagen) auf der Intensivstation bestimmt. Sofern ein Patient zuerst zwar in die Normalstation verlegt wurde, aber nach einigen Stunden oder Tagen doch wieder auf die Intensivstation aufgenommen wurde, ist der gesamte Aufenthalt auf der Intensivstation in beiden Zeiträumen berechnet worden. Das Alter der Patienten wurde zur Zuordnung zu einer Risikogruppe genutzt. Das Geschlecht wurde für die Verteilung des Delirs bezogen auf männlich und weibliche Patienten erhoben. Aus Größe und Gewicht wurde der Body-Maß-Index (BMI) und somit ein mögliches Übergewicht als Risikofaktor berechnet.

## **2.4 Datenanalyse**

Die erhobenen Daten wurden in einer Tabelle in Excel (Microsoft, Version 2019) erfasst und anschließend mit IBM SPSS Statistics Version 27.0 statistisch ausgewertet.

Hierbei wurden zuerst anhand deskriptiver Statistik die Basisdaten der Stichprobe anhand von absoluten Zahlen, Prozentsätzen, Median, Mittelwert mit Standardabweichung (SD) und Spannweite dargestellt. Anschließend wurde aufgeteilt in 2 beziehungsweise 4 Gruppen nach Delir/ kein Delir und in Kombination mit Eisenmangel/ kein Eisenmangel die Delir-Daten verglichen und mit Hilfe von Boxplot-Grafiken, Kaplan-Meier Kurven und Balken- und Liniendiagrammen dargestellt.

Weiterhin wurden für die explorative Statistik Zusammenhänge zwischen einem Eisenmangel und Häufigkeit, Stärke und Dauer des Delirs untersucht.

Für kontinuierliche Variablen wurden der Student-t-Test und Kreuztabellen genutzt. Bei kategorialen Variablen wurde der Pearson-Chi-Quadrat-Test verwendet. Bei in der univariaten Analyse signifikanten Parametern mit einem zweiseitigen p-Wert  $<0,05$  wurde das Chancenverhältnis (Odds Ratio - OR) und das 95% Konfidenzintervall (95% KI) berechnet. Zudem wurde eine multivariante logistische Regressionsanalyse mit diesen Parametern durchgeführt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1 Demographische Charakteristika**

Insgesamt wurden im beobachteten Zeitraum 105 Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, in die statistische Auswertung mit einbezogen. Davon erlitten 62 (59%) Personen ein Delir, bei 43 (41%) Personen wurde kein Delir festgestellt. Das Durchschnittsalter ( $\pm$  SD) lag bei  $64,8 \pm 15,2$  Jahren (Spannweite: 22-96 Jahre). Der Anteil männlicher Personen betrug 62,9 %. Bezogen auf das Geschlecht war das Delir bei Frauen mit 26 (66,7%) Fällen und bei Männern mit 36 (54,5%) Fällen prozentual bei den weiblichen Patienten ausgeprägter. Beim Vergleich mit dem Alter zeigte sich, dass die Gruppe der Delir-Patienten im Durchschnitt ( $\pm$  SD)  $66,2 \pm 15,6$  Jahre alt war. Die Spanne reichte von 22 bis 96 Jahren. Die Gruppe der Patienten ohne Delir war im Durchschnitt  $62,8 \pm 14,5$  Jahre alt (Spannweite: 28- 91 Jahre). Die Patienten mit Delir waren im Durchschnitt also 3,4 Jahre älter. Der durchschnittliche ( $\pm$ SD) BMI betrug  $26,2 \pm 5,9$  kg/m<sup>2</sup>, das Gewicht  $77,9 \pm 18,5$  kg.

#### **3.2 Vorerkrankungen und Risikofaktoren**

Bei den kategorialen Variablen waren die häufigsten Risikofaktoren für ein Delir in der gesamten Gruppe die Einnahme von delirogenen Medikamenten (75,2%), eine mechanische Beatmung (64,8%), eine Infektionserkrankung (55,2%), ein Alter über 65 Jahre und Übergewicht -definiert als ein BMI über 24,9 kg/m<sup>2</sup>- mit jeweils 48,6% und eine arterielle Hypertonie (47,6%). Einen detaillierteren Überblick über die demographischen Eigenschaften und Risikofaktoren der Patienten findet sich in Tabelle 4.

Betrachtet man die jeweiligen Prozentzahlen für die Erkrankungen bezüglich der Gruppe mit und ohne Delir, fällt auf, dass die Häufigkeit in der Gruppe mit Delir bei allen Risikofaktoren bis auf den Alkoholkonsum höher ist als in der Gruppe ohne Delir.

**Tabelle 4: Demographische Eigenschaften und Risikofaktoren: der gesamten Gruppe, sowie aufgeteilt nach Delir**

Variable	Patienten (N=105)	Delir (N=62)	Kein Delir (N=43)	P-Wert
<b>Verstorben (N, %)</b>	17 (16,2%)	14 (22,6%)	3 (7%)	<b>0,033*</b>
<b>Männlich (N, %)</b>	66 (62,9%)	36 (54,5%)	30 (69,8%)	0,226
<b>Alter, Jahre</b> (Mittelwert ± SD)	64,8 ±15,2	66,2 ± 15,6	62,8 ± 14,5	0,263
<b>Aufenthaltsdauer, d</b> (Mittelwert ± SD)	16,3 ±25,3	24,6 ± 30,2	4,4 ±2,9	<b>&lt;0,001**</b>
Median	7	13,5	4	
Spanne	2-153	2-153	2-13	
<b>Risikofaktoren (N,%):</b>				
<b>Drogen/Medik. Abusus</b>	6 (5,7%)	5 (8,1%)	1 (2,3%)	0,213
<b>Alkoholabusus</b>	13 (12,4%)	7 (11,3 %)	6 (14%)	0,684
<b>Alter über 65</b>	51 (48,6 %)	32 (51,6%)	19 (44,2%)	0,454
<b>Kognitive Einschränkung</b>	9 (8,6%)	7 (11,3%)	2 (4,7%)	0,232
<b>aHT</b>	50 (47,6%)	33 (53,2%)	17 (39,5%)	0,167
<b>KHK</b>	14 (13,3 %)	10 (16,1%)	4 (9,3%)	0,312
<b>pAVK</b>	6 (5,7%)	5 (8,1%)	1 (2,3%)	0,213
<b>Diabetes Mellitus</b>	30 (28,6%)	18 (29%)	12 (27,9%)	0,900
<b>Elektrolytstörung</b>	26 (24,8%)	19 (30,6%)	7 (16,3%)	0,094
<b>Hyperthyreose</b>	2 (1,9 %)	2 (3,2%)	0	0,234
<b>Hypothyreose</b>	14 (13,3%)	11 (17,7%)	3 (7%)	0,111
<b>Infekt</b>	58 (55,2%)	38 (61,3%)	20 (46,5%)	0,110
<b>Delir Vorgeschichte</b>	3 (2,9%)	3 (4,8%)	0	0,143
<b>Depression</b>	8 (7,6%)	8 (12,9%)	0	<b>0,014*</b>
<b>Mobilitäts-Einschränkung</b>	3 (2,9%)	2 (3,2%)	1 (2,3%)	0,785
<b>Metabolische Azidose</b>	17 (16,2%)	14 (22,5%)	3 (7%)	<b>0,033*</b>
<b>Übergewicht</b>	51 (48,6%)	32 (51,6%)	19 (44,2%)	0,568
<b>Delirogene Medik.</b>	79 (75,2%)	53 (85,5%)	26 (60,4%)	<b>0,003**</b>
<b>Beatmung</b>	68 (64,8%)	47 (75,8%)	21(48,8%)	<b>0,004**</b>
<b>SAPS II bei Aufnahme</b> (Mittelwert ± SD)	41,3 ± 12,2	44,4 ± 11,8	35,3 ± 11,0	<b>&lt;0,001**</b>
<b>Gesamt Medik.</b> (Mittelwert ± SD)	7,3 ± 5,3	8,4 ± 5,2	5,7 ± 5,1	<b>0,009**</b>
<b>Delirogene Medik.</b> (Mittelwert ± SD)	2,1 ± 1,8	2,6 ± 1,9	1,4 ± 1,6	<b>0,002**</b>
<b>Beatmungsdauer, h</b> (Mittelwert ± SD)	158,4 ± 362,5	260,8 ± 443,9	10,7 ± 37,2	<b>&lt;0,001**</b>
Median	8	83,4	0	
Spanne	0-2165	0-2165	0-243	

Abkürzungen: Medik.=Medikamente; SAPS II : Simplified Acute Physiology Score; aHT= arterielle Hypertonie; KHK=Koronare Herzerkrankung, pAVK= periphere arterielle Verschlusskrankheit;

\*Korrelation auf Niveau 0,05 (2 seitig) signifikant

\*\*Korrelation auf Niveau 0,01 (2 seitig) signifikant

Bei den metrischen Variablen wurden zudem auch die Beatmungsdauer, der SAPS II Score bei Aufnahme und die Medikamentenanzahl (gesamt und Delirogen) berechnet. Es zeigte sich hierbei, dass alle 4 Faktoren in der Gruppe mit Delir höher sind. Das heißt Delir-Patienten wurden im Mittel ( $\pm$  SD) von  $260,8 \pm 443,9$  h über 24 mal länger beatmet als Patienten ohne Delir und haben einen um 9 Punkte höheren Anfangs-SAPS-II-Score ( $\pm$  SD) von  $44,41 \pm 11,759$  Punkten als Patienten ohne Delir. Die Patienten mit Delir nahmen im Mittel sowohl insgesamt 2,7 Medikamente als auch 1,1 delirfördernde Medikamente mehr ein ( $2,6 \pm 1,9$ ) als die Gruppe ohne Delir.

### 3.3 Eisenparameter und Eisenmangel

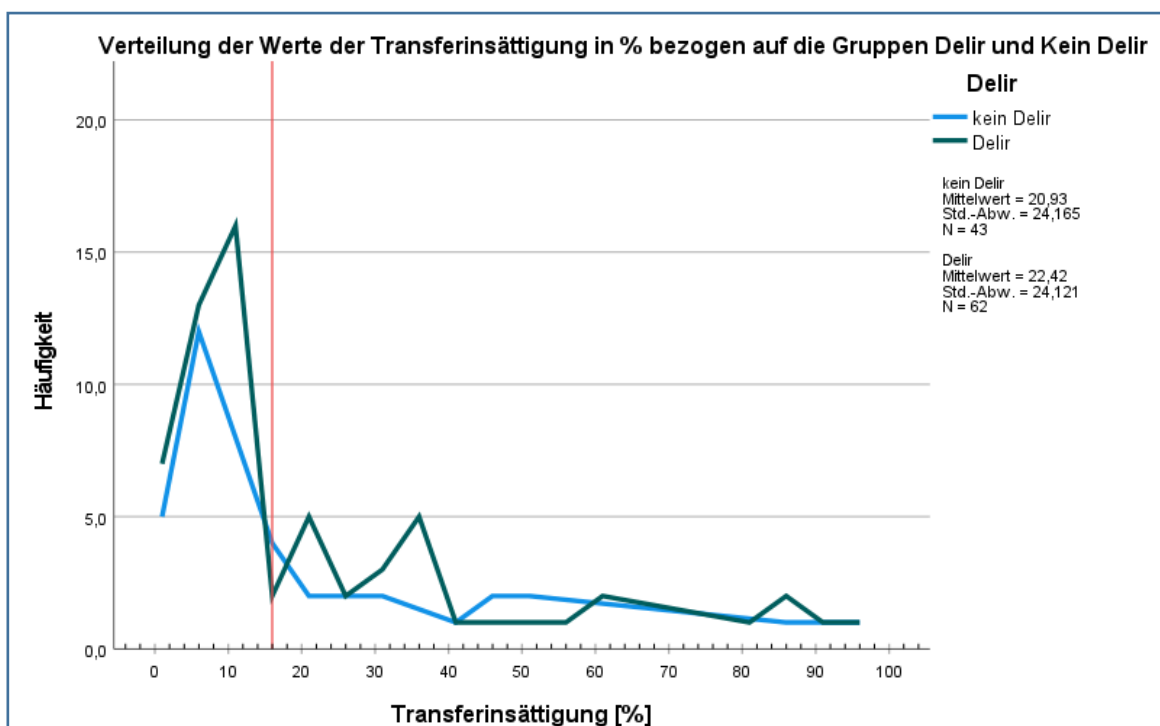
In Tabelle 5 finden sich Angaben über die Eisenparameter. Die Patienten hatten einen durchschnittlichen ( $\pm$  SD) Hb-Wert von  $9,16 \pm 1,70$ , ein Serum-Eisen von  $6,13 \pm 7,53$   $\mu\text{mol/l}$  und einen Transferrin-Wert von  $1,20 \pm 0,41$  g/l.

**Tabelle 5: Eisenparameter-Auswertung:** Spanne, Mittelwerte und Standardabweichungen von Hämoglobin-Wert (Hb in g/dl), Serum-Eisen (in  $\mu\text{mol/l}$ ), Transferrin (in g/l), Transferrinsättigung (in Prozent) und Ferritin (in  $\mu\text{g/l}$ ) der gesamten Gruppe und bezogen auf die Gruppen der Patienten mit und ohne Delir

Parameter		Patienten (N=105)	Delir (N=62)	Kein Delir (N=43)
Hb	Mittelwert $\pm$ SD	9,16 $\pm$ 1,7	8,84 $\pm$ 1,45	9,61 $\pm$ 1,93
	Median	8,7	8,5	9,6
	Spanne	6,5-15,6	6,5-12,6	7-15,6
Serum-Eisen	Mittelwert $\pm$ SD	6,13 $\pm$ 7,53	5,77 $\pm$ 6,05	6,64 $\pm$ 9,32
	Median	3,4	3,3	3,6
	Spanne	0,3- 47,2	0,3-29,4	0,3-47,2
Transferrin	Mittelwert $\pm$ SD	1,2 $\pm$ 0,41	1,15 $\pm$ 0,41	1,27 $\pm$ 0,45
	Median	1,2	1,1	1,3
	Spanne	0,4 - 2,7	0,6 - 2,7	0,4 - 2,4
Transferrin-sättigung	Mittelwert $\pm$ SD	21,81 $\pm$ 24,03	22,42 $\pm$ 24,12	20,93 $\pm$ 24,17
	Median	12	12	11
	Spanne	1-96	1-96	1-95
Ferritin	Mittelwert $\pm$ SD	1289,73 $\pm$ 2544,84	1408,04 $\pm$ 2609,2	1119,14 $\pm$ 2469,45
	Median	348	352	286
	Spanne	8-11961,4	8-11961,4	12-10942

Diese drei Parameter waren im Durchschnitt in der Gruppe mit Delir geringer als in der Gruppe ohne Delir, wobei die absoluten Unterschiede vernachlässigbar wirken.

Der Ferritin-Wert betrug durchschnittlich ( $\pm$  SD)  $1289,73 \pm 2544,84 \mu\text{g/l}$ . Die Delir-Gruppe hatte durchschnittlich höhere Ferritin-Werte als die Patienten ohne Delir. Die Transferrinsättigung der Patienten betrug durchschnittlich  $21,81 \pm 24,03 \%$ . Sie wurde zur Einteilung in die Gruppen nach einem Eisenmangel genutzt. Laut Labor des UKEs liegt der Normbereich der Transferrinsättigung bei 16-45 %. Daher wurden Patienten, die eine Transferrinsättigung von unter 16% aufwiesen, zur Gruppe „Eisenmangel“ gezählt. Insgesamt litten damit 64 Patienten an einem Eisenmangel. In Grafik 1 ist die Verteilung der Transferrinsättigung der Gruppen mit und ohne Delir zu sehen. Es fällt auf, dass sich in beiden Gruppen sehr viele Personen im Referenzbereich des Eisenmangels befinden und die weiteren Personen gleichmäßig über den restlichen Prozenträum an Sättigung verteilt sind. Es ließ sich lediglich eine statistisch signifikante Korrelation zwischen dem Hämoglobin-Wert und der Entwicklung eines Delirs zeigen ( $p=0,022$ ).



**Grafik 1: Transferrinsättigungskurve** der Gruppen Delir/ kein Delir mit der Grenze (rot) zu Eisenmangel (TSAT kleiner 16%)

### 3.4 Delir

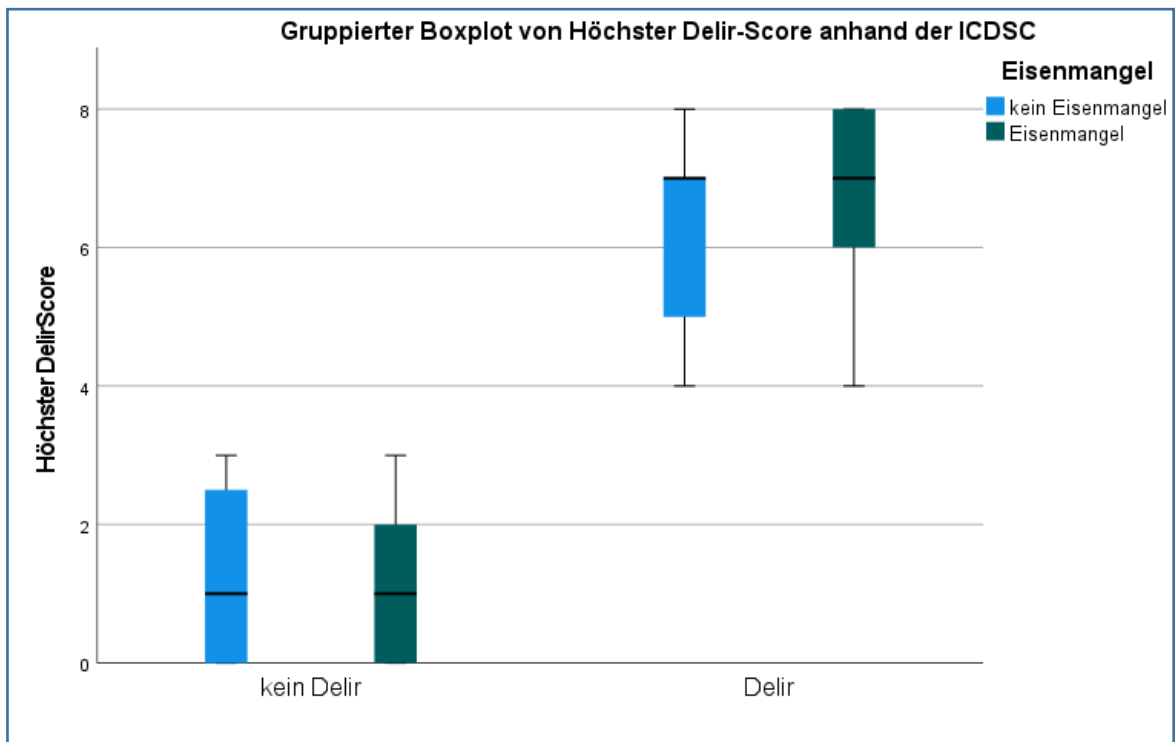
Aufgeteilt nach dem Eisenhaushalt erlitten 37 (57,8%) der Patienten mit Eisenmangel ein Delir. Bei den Patienten ohne Eisenmangel erlitten 25 (61%) ein Delir.

**Tabelle 6: Delir-Parameter:** Höchster Delir-Score nach Punkten der ICDSC, Anzahl an Tagen mit Delir und erster Tag mit Delir bezogen auf die verschiedenen Gruppen mit Anzahl, Mittelwert und Standardabweichung, Median und Spanne

	Gruppe	N	Mittelwert (± SD)	Median	Spanne	
Höchster Delir- Score	Gesamt	105	4,33 ± 2,9	5	0-8	
	Kein Delir	43	1,23 ± 1,11	1	0-3	
	Delir	gesamt	62	6,48 ± 1,4	7	4-8
		Eisenmangel	37	6,65 ± 1,42	7	4-8
		Kein Eisenmangel	25	6,24 ± 1,36	7	4-8
Anzahl Tage mit Delir	Gesamt	62	8,52 ± 10,51	5	1-64	
	Eisenmangel	37	9,73 ± 12,48	5	1-64	
	Kein Eisenmangel	25	6,72 ± 6,43	5	1-25	
Erster Tag mit Delir	Gesamt	62	4,56 ± 5,51	2	1-34	
	Eisenmangel	37	4,84 ± 6,34	2	1-34	
	Kein Eisenmangel	25	4,16 ± 4,06	2	1-15	

### 3.4.1 Delir-Score

Der für jeden Patienten höchste jemals vergebene Delir-Score nach der ICDSC lag im Durchschnitt ( $\pm$  SD) bei  $4,33 \pm 2,9$  und war so höher als die Grenze zum Delir, die bei über 3 liegt. Die Patienten ohne Delir hatten einen durchschnittlichen ( $\pm$  SD) Score von  $1,23 \pm 1,11$ . Die Patienten mit Delir zeigten einen Score von  $6,48 \pm 1,4$ . Hierbei zeigten dann die Delir-Patienten mit Eisenmangel einen um 0,41 Punkte höheren Score von  $6,65 \pm 1,42$  als die Delir-Patienten ohne Eisenmangel (siehe auch Tabelle 6). In der Boxplot-Darstellung in Grafik 2 ist erkennbar, dass die Gruppe mit Delir und Eisenmangel eine Streuung in beide Richtungen um den Median von 7 herum zeigt, während sich bei der Gruppe von Delir und kein Eisenmangel die Box unter dem Median von 7 befindet.

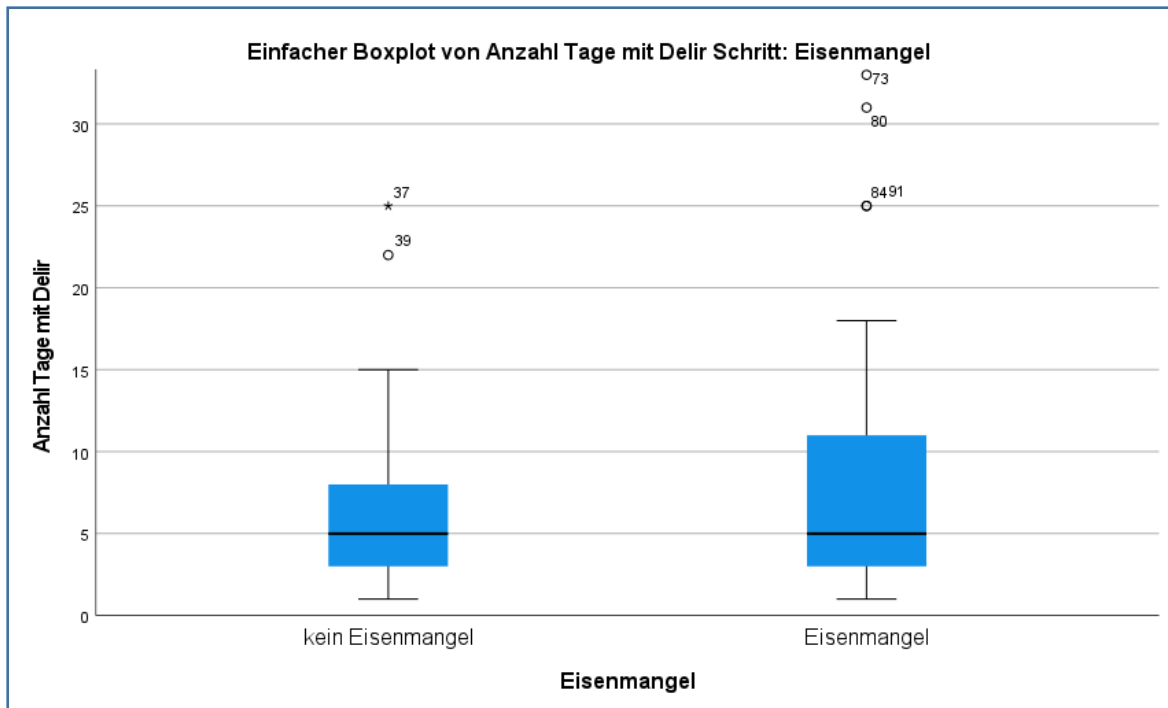


**Grafik 2: Boxplot der Höchsten Delir-Scores nach der ICDSC** bezogen auf die Gruppen nach Delir / Kein Delir und Eisenmangel / kein Eisenmangel

### 3.4.2 Anzahl Tage mit Delir

Die Patienten mit Delir zeigten durchschnittlich ( $\pm$  SD) an  $8,5 \pm 10,5$  Tagen ein Delir, die Spanne streckte sich allerdings von 1 bis 64 Tage. Die Patienten mit Eisenmangel verblieben mit  $9,7 \pm 12,5$  Tagen 3 Tage länger im Delir als die Patienten ohne Eisenmangel. Grafik 3 zeigt einen Boxplot der Anzahl an Tagen mit Delir bezogen auf die Delir-Patienten der Gruppe Eisenmangel/ kein Eisenmangel. Der Median befindet sich in beiden Gruppen bei 5 Tagen. Der Interquartilsabstand und besonders das obere Quartil zeigt in der Gruppe mit Eisenmangel eine größere Streuung auf. Auch die Antennen und Ausreißer weisen in der Gruppe mit Eisenmangel auf eine längere Dauer des Delirs hin.



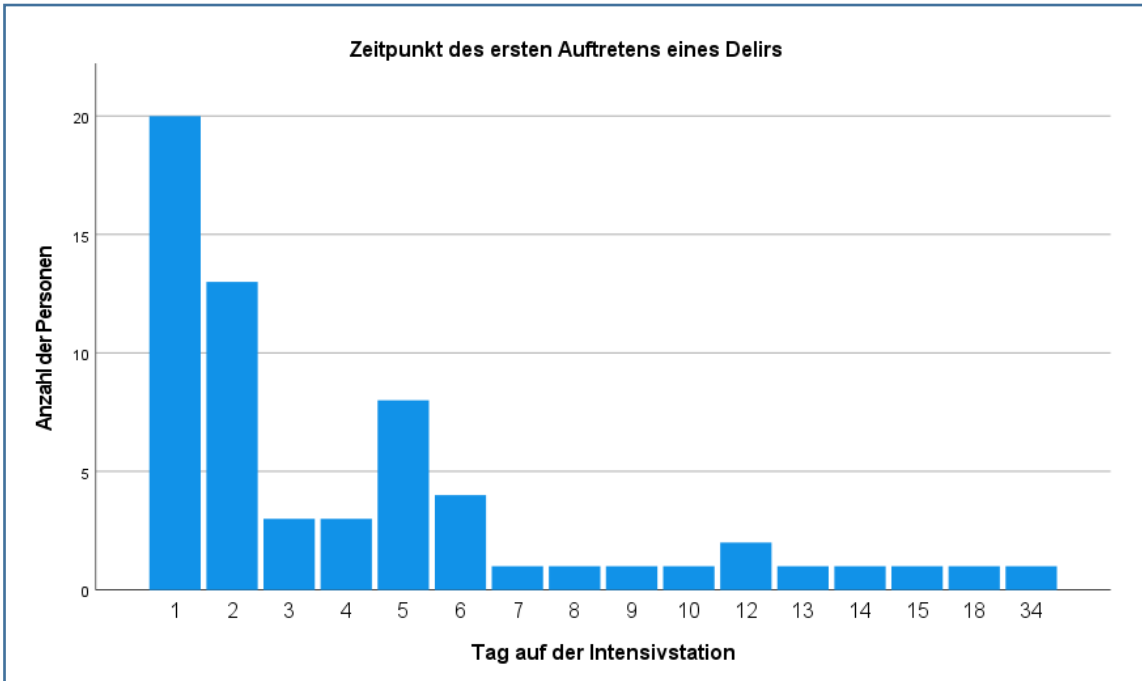


**Grafik 3: Boxplot der Anzahl an Tagen mit Delir:** bezogen auf die Delir-Patienten der Gruppe Eisenmangel/kein Eisenmangel - für eine bessere Übersichtlichkeit wurde die y-Achse auf 0 bis 30 Tage skaliert, somit fällt ein Patient mit Eisenmangel bei 64 Tagen aus dem Bild)

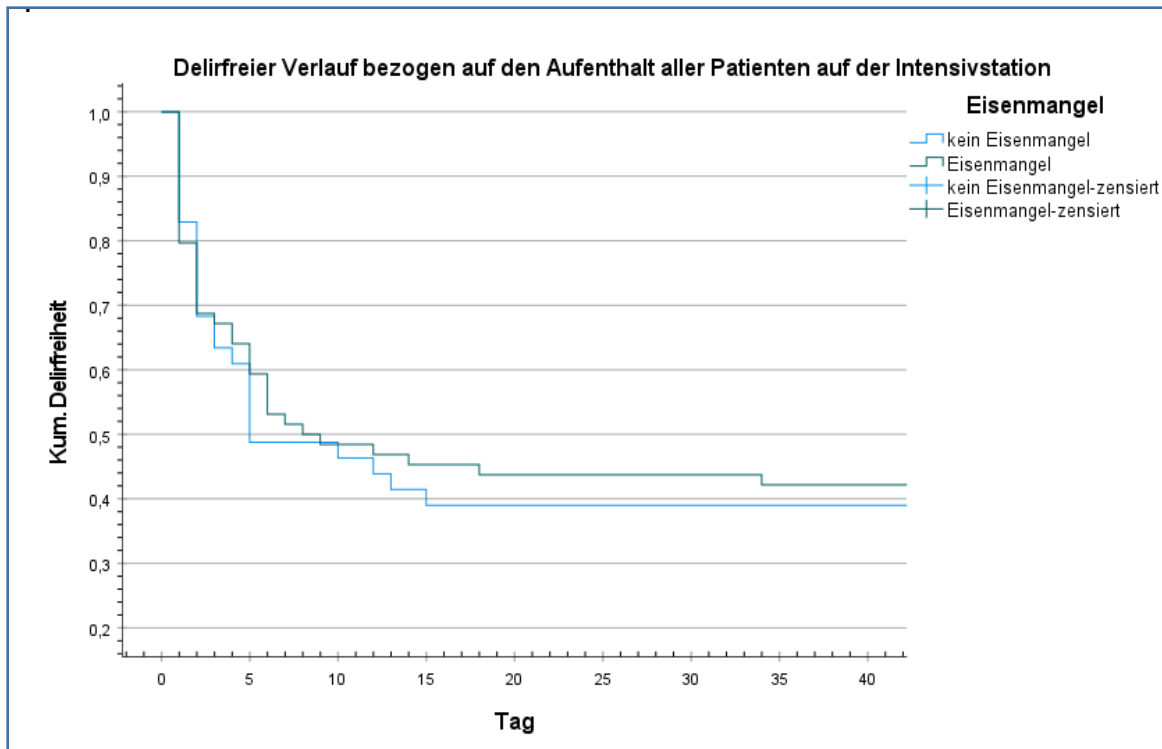
### 3.4.3 Erster Tag mit Delir

Das Delir wurde durchschnittlich ( $\pm$  SD) zuerst am Tag 4,6 ( $\pm$  5,5) auf der Intensivstation erkannt. Die Spanne ging vom 1. bis 34. Tag, wobei sich das Delir bei 33 Personen (53,2%) schon direkt anfangs am 1. und 2. Tag zeigte und innerhalb der 1. Woche auf der Intensivstation schon 83,9% der Delir-Patienten ihr Delir entwickelt hatten. Grafik 4 zeigt den Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Delirs. Bei Patienten mit Eisenmangel zeigte sich das Delir durchschnittlich ( $\pm$  SD) etwas später am Tag 4,8  $\pm$  6,3 als bei Patienten ohne Eisenmangel.

In Grafik 5 kann die Entwicklung des Delirs und der delirfreie Verlauf anhand einer Kaplan-Meier Darstellung bei der gesamten Patientenpopulation unterteilt in Patienten mit und ohne Eisenmangel betrachtet werden. Beide Kurven verlaufen relativ ähnlich.



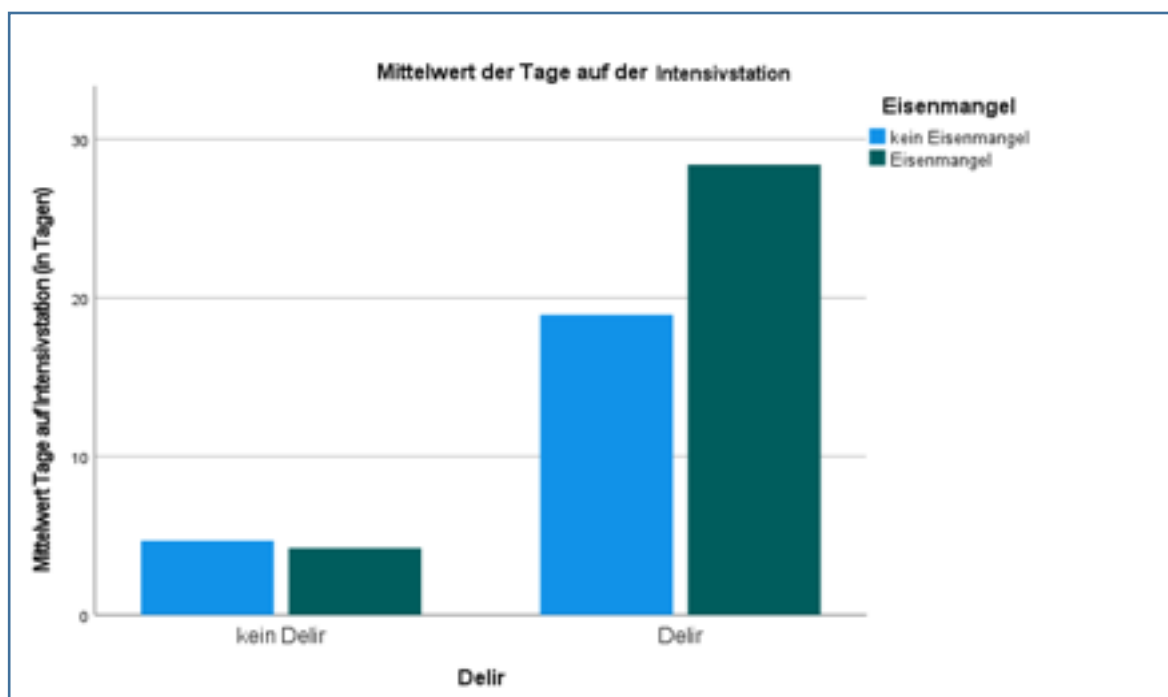
**Grafik 4: Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Delirs** am Tag auf der Intensivstation (x-Achse) und Anzahl der Personen, die an diesem Tag erstmals ein Delir zeigten (y-Achse)



**Grafik 5: Kaplan-Meier Kurve über den delirfreien Verlauf** aller Patienten und für die Wahrscheinlichkeit ein Delir zu entwickeln bezogen auf die Gruppe mit Eisenmangel (dunkelgrün) und ohne Eisenmangel (hellblau)

### 3.5 Aufenthaltsdauer

Patienten, die weniger als 24h auf der Intensivstation waren, wurden laut der Ausschlusskriterien nicht mit in die Studie einbezogen. Die eingeschlossenen Patienten waren dann an durchschnittlich ( $\pm$  SD)  $16,3 \pm 25,3$  Tagen auf der Intensivstation. Der Median betrug 7 Tage und die Spanne reichte von 2-153 Tagen. Hinsichtlich des Delirs zeigt sich allerdings, dass Delir-Patienten mit durchschnittlich ( $\pm$  SD)  $24,6 \pm 30,2$  Tagen eine mehr als fünfmal so lange Aufenthaltsdauer aufweisen als Patienten ohne Delir. Auch der Median wich stark ab und lag bei den Patienten mit Delir bei 13,5 Tagen und bei Patienten ohne Delir bei 4 Tagen. Die Spannweite zeigt, dass es zwar gerade in der Gruppe mit Delir einige Langzeitpatienten gibt, die den Durchschnitt stark anheben, aber trotzdem die Delir-Patienten generell signifikant länger auf der Intensivstation bleiben. Während die Patienten ohne Delir hinsichtlich eines Eisenmangels keine großen Unterschiede bezüglich der Aufenthaltsdauer aufweisen, verhält sich das bei den Delir-Patienten anders. Patienten die zusätzlich zum Delir noch einen Eisenmangel aufwiesen, waren im Durchschnitt ( $\pm$  SD) an  $28,4 \pm 36,3$  Tagen auf der Intensivstation, die Delir-Patienten ohne Eisenmangel nur an  $18,9 \pm 17,0$  Tagen (Grafik 6).

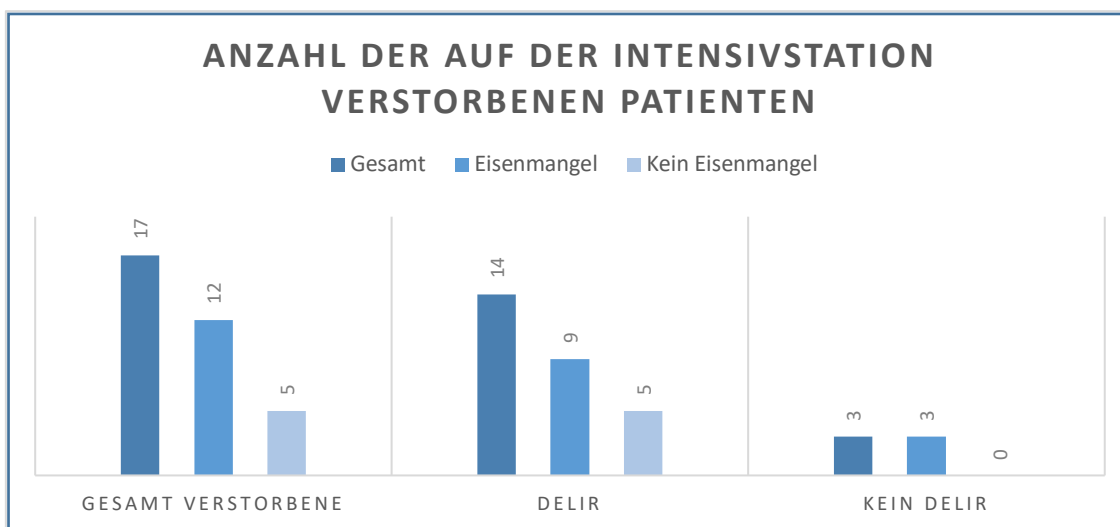


**Grafik 6: Anzahl der Tage auf der Intensivstation** der einzelnen Gruppen aufgeteilt nach Delir und Eisenmangel

### 3.6 Mortalität

Von den untersuchten Personen verstarben 17 (16,2%) auf der Intensivstation. Dabei sind mit 14 (22,6%) Patienten aus der Delir-Gruppe und mit 3 (7%) Patienten aus der Gruppe ohne Delir relativ gesehen über dreimal so viele Patienten mit Delir verstorben.

Bezogen auf den Eisenhaushalt wiesen 12 der verstorbenen Personen (70%) einen Eisenmangel auf. In der Gruppe mit Delir verstorbenen zeigten 9 Personen (64%) einen Eisenmangel, in der Gruppe ohne Delir zeigten alle 3 (100%) einen Eisenmangel.



**Grafik 7: Anzahl der auf der Intensivstation verstorbenen Patienten unterteilt in Delir / kein Delir und Eisenmangel / kein Eisenmangel**

### 3.7 Beatmungsdauer und SAPS-II-Score

Wie schon in Tabelle 4 ersichtlich, hatten die Delir-Patienten im Durchschnitt einen höheren SAPS-II-Score und eine längere Beatmungsdauer als die Patienten ohne Delir. Teilt man die Gruppe der Delir-Patienten nun zusätzlich bezüglich eines Eisenmangels wie in Tabelle 7, zeigt sich, dass die Delir-Patienten mit Eisenmangel im Mittel ( $\pm$  SD) einen um 4,5 Punkte geringeren SAPS-II-Score von  $42,6 \pm 12,2$  aufwiesen als die Delir-Patienten ohne Eisenmangel ( $47,1 \pm 12,2$ ). Die Beatmungsdauer betrug bei den Delir-Patienten mit Eisenmangel im Mittel ( $\pm$  SD)  $318,8 \pm 512,1$  h und war damit durchschnittlich 143,6 h länger als in der Gruppe der Delir-Patienten ohne Eisenmangel ( $175,1 \pm 307,6$ ). Sowohl Beatmungsdauer als auch SAPS-II-Score zeigten in der Korrelationsanalyse eine hohe Signifikanz für ein Delir von jeweils  $p < 0,001$ .

### 3.8 Medikamente

Die Patienten mit Delir nahmen durchschnittlich mehr Medikamente ein als Patienten ohne Delir. Die Einnahme von Medikamenten zeigte eine signifikante Korrelation bezüglich des Entstehens eines Delirs von  $p=0,009$  für die Gesamtmedikation und  $p=0,002$  für delirogene Medikamente.

Die Delir-Patienten mit Eisenmangel nahmen im Mittel ( $\pm$  SD) mit  $7,5 \pm 4,9$  Medikamenten 2,2 Medikamente weniger als die Delir-Patienten ohne Eisenmangel mit  $9,7 \pm 5,3$ . Bei den delirogenen Medikamenten zeigte sich in den Gruppen nur ein geringer Unterschied von 0,07 Medikamenten mehr in der Gruppe der Delir-Patienten mit Eisenmangel von  $2,6 \pm 2,0$  zu  $2,5 \pm 1,7$  bei den Delir-Patienten ohne Eisenmangel.

**Tabelle 7: Metrische Variablen der Vergleichsgruppen:** Spanne, Median, Mittelwert und Standardabweichung von Beatmungsdauer in Stunden, SAPS-II-Score bei Aufnahme, Medikamente gesamt und delir-fördernd bezogen auf die verschiedenen Gruppen

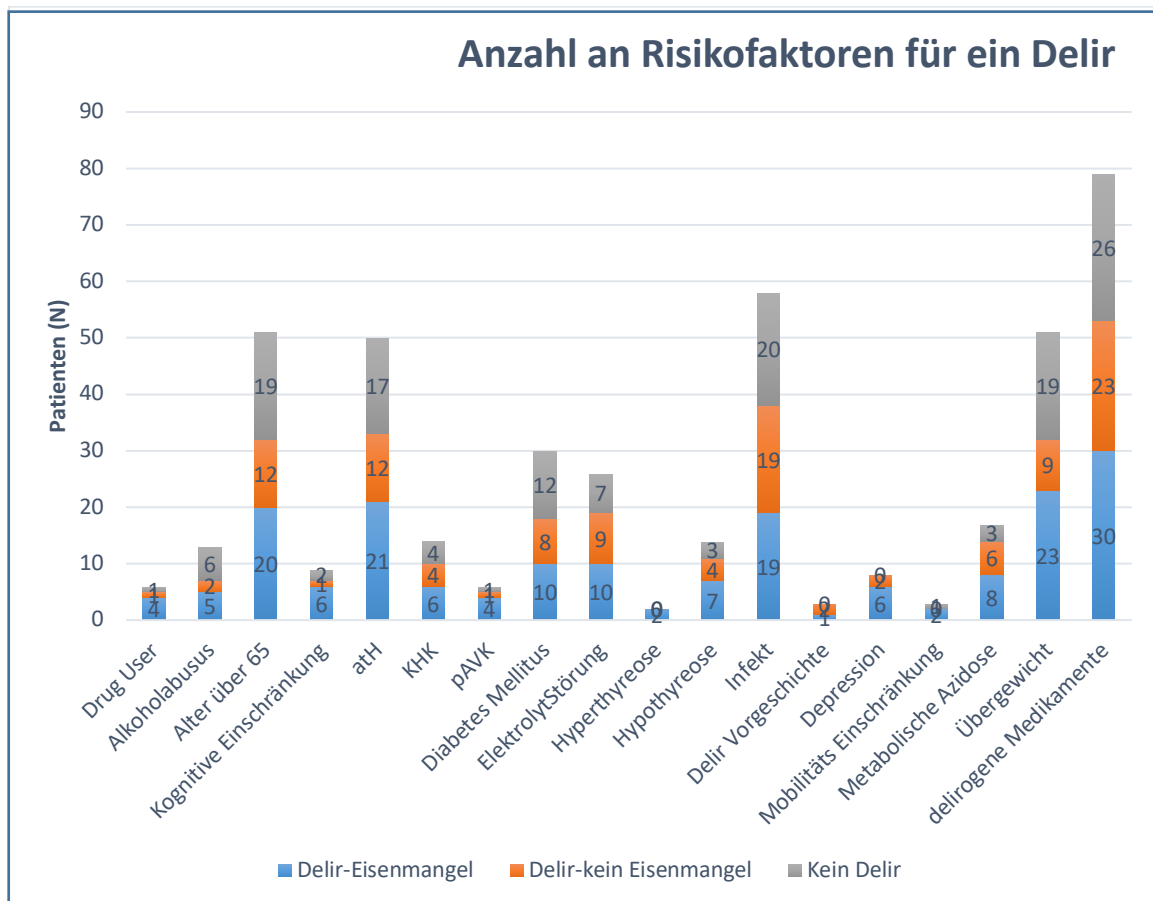
Parameter		Patienten (N=105)	Kein Delir	Delir	Delir & Eisenman gel	Delir & kein Eisenman gel
SAPS II	Mittelwert $\pm$ SD	41,28 $\pm$ 12,24	35,31 $\pm$ 11	44,41 $\pm$ 11,76	42,56 $\pm$ 12,21	47,08 $\pm$ 12,24
	Median	40	35	43	42,5	44
	Spanne	13-70	13-59	24-70	24-69	24-70
Beatmungs -dauer	Mittelwert $\pm$ SD	158,42 $\pm$ 362,48	10,74 $\pm$ 37,24	260,84 $\pm$ 443,87	318,75 $\pm$ 512,07	175,14 $\pm$ 307,61
	Median	8	0	83,4	50,5	90,8
	Spanne	0-2165	0-243	0-2165	0-2165	0-1519
Gesamt Medik.	Mittelwert $\pm$ SD	7,28 $\pm$ 5,29	5,67 $\pm$ 5,14	8,39 $\pm$ 5,15	7,51 $\pm$ 4,91	9,68 $\pm$ 5,32
	Median	7	5	8	7	9
	Spanne	0-24	0-20	0-24	0-24	0-21
Delirogene Medik.	Mittelwert $\pm$ SD	2,1 $\pm$ 1,84	1,44 $\pm$ 1,59	2,56 $\pm$ 1,87	2,59 $\pm$ 2,01	2,52 $\pm$ 1,69
	Median	2	1	2,5	3	2
	Spanne	0-8	0-5	0-8	0-8	0-6

### 3.9 Risikofaktoren in Kombination mit Eisenmangel

Grafik 8 zeigt die Risikofaktoren für die Entstehung eines Delirs nach Eisenmangel aufgeteilt und insgesamt.

Der häufigste Risikofaktor in der Gruppe mit Delir und Eisenmangel war – wie auch auf die gesamte Gruppe gesehen – die Einnahme von delirogenen Medikamenten in 30 (81%) Fällen. Auch ein Übergewicht mit 23 (62%) und die arterielle Hypertonie mit 21 (57%) Fällen zählten zu den häufigsten Risikofaktoren in der Delir Gruppe mit Eisenmangel.

In der Gruppe Delir - Kein Eisenmangel war der häufigste Risikofaktor für die Entstehung des Delirs die Einnahme von delirogenen Medikamenten in 23 (92%) Fällen.



**Grafik 8: Anzahl an Risikofaktoren für ein Delir bezogen auf Eisenmangel**

### 3.10 Korrelation Eisenmangel und Delir

Es zeigte sich keinerlei statistische Signifikanz für einen Zusammenhang von Delir und Eisenmangel. Die Signifikanz lag bei  $p=0,751$ .

Bezüglich der einzelnen Eisenwerte zeigte sich in der logistischen Regression nur der Hämoglobin-Wert mit  $p=0,022$  als signifikant für die Entwicklung eines Delirs.

Der Eisenmangel zeigte keine statistische Signifikanz bezüglich Delirscore ( $p=0,982$ ), der Delir-Dauer ( $p=0,272$ ) und dem Beginn des Delirs ( $p=0,638$ ).

### 3.11 Korrelation Eisenmangel und Aufenthaltsdauer

In Grafik 6 wurde ersichtlich, dass die Patienten mit Delir und Eisenmangel mit ( $\pm$  SD)  $28,4 \pm 36,3$  Tagen den längsten Aufenthalt aller Gruppen auf der Intensivstation zeigen. Daher wurde auch die Korrelation zwischen Aufenthaltsdauer und Eisenmangel beziehungsweise Delir berechnet.

Es zeigte sich eine signifikante Korrelation von  $p<0,001$  für Delir und Aufenthaltsdauer aber nur eine Korrelation von  $p=0,243$  zwischen dem Eisenmangel und der Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation.

### 3.12 Uni und multivariate Analyse

Variablen, die sich in der univariaten Analyse als statistisch signifikant für ein Delir äußerten, sind in Tabelle 8 aufgelistet.

**Tabelle 8: Für ein Delir signifikante Variablen** nach der univariaten Analyse mit OddsRatio (OR) und 95% Konfidenzintervall (KI)

Variable	Univariant	Binär logistische Regression	
	p-Wert	OR (95% KI)	p-Wert
Hb	0,022	0,775 (0,553-1,085)	0,137
Mortalität	0,033		
Aufenthaltsdauer	<0,001		
SAPS-II	<0,001	1,071 ( 1,018-1,127)	0,009
Medikamente gesamt	0,009	1,111 (0,945-1,305)	0,202
Medikamente delirogen	0,002	1,168 (0,723-1,888)	0,525
Beatmungsdauer	<0,001		
Beatmung	0,004	4,261 (1,303-13,933)	0,016
Depression	0,014	2307226365(<0,001)	0,999
Metabolische Azidose	0,033	2,754 (0,474-15,993)	0,259

Mit den univariant signifikanten Variablen wurde dann eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Hierbei wurden allerdings die Variablen Mortalität, Aufenthaltsdauer und Beatmungsdauer nicht mit einbezogen, da diese zwar eine starke Korrelation zum Delir aufwiesen aber erst im Laufe des Aufenthalts

auf der Intensivstation beziehungsweise am Ende gemessen werden konnten, nachdem das Delir schon aufgetreten war. Somit ist der Zusammenhang eher darauf zurückzuführen, dass das Delir der auslösende Faktor für eine Mortalität darstellt und eine lange Aufenthaltsdauer und Beatmungsdauer begünstigt. Anstatt der Beatmungsdauer wurde daher nur miteinbezogen, ob der Patient eine mechanische Beatmung erhielt.

Es zeigte sich nun lediglich der SAPS-II-Score gemessen bei Aufnahme auf der Intensivstation und eine Beatmung als unabhängige Faktoren für die Entstehung des Delirs. Beim SAPS-II-Score betrug die Odds Ratio 1,071. Das 95% Konfidenzintervall lag bei 1,018 – 1,127 und der p-Wert bei 0,009. Bei der Beatmung betrug das Odds Ratio 4,261. Das 95% Konfidenzintervall lag bei 1,303- 13,933 und der p-Wert bei 0,016.



## **4. Diskussion**

In dieser Arbeit wurden die Charakteristika von Patienten mit Delir in Zusammenhang mit dem Eisenhaushalt analysiert. Anders als vermutet konnte ein Eisenmangel, definiert anhand der Transferrinsättigung, nicht als ausschlaggebend für die Entstehung und den Verlauf des Delirs identifiziert werden. Dahingegen zeigten sich der SAPS-II-Score bei Aufnahme auf die Intensivstation, und eine mechanische Beatmung als unabhängige Parameter für die Entstehung eines Delirs.

### **4.1 Delir-Inzidenz**

In dieser Arbeit erlitten von den 105 untersuchten Patienten 62 (59%) Personen ein Delir. Die Inzidenzraten anderer Studien variieren je nach Studiendesign hinsichtlich untersuchter Gruppe und Diagnosekriterien stark von 6 - 83,3%, wobei Patienten auf der Intensivstation generell ein höheres Delirvorkommen aufweisen (Inouye, 2006, Siddiqi et al., 2006, Ely et al., 2001a). Bryczkowski et al. (2014) spricht in einer Gruppe von 115 Intensivpatienten von einer Delir-Inzidenz von 61%, allerdings wurden hier nur Patienten über 50 Jahre eingeschlossen. Pandharipande et al. (2008) gibt für chirurgisch behandelte Intensivpatienten eine Inzidenz von 73% und bei Trauma-Intensivpatienten von 67% an. Es wurden hierbei insgesamt 100 Patienten untersucht. Die höchsten Fallzahlen weisen die mechanisch beatmeten Patienten auf. So spricht Ely et al. (2004) von 81,7% bei 275 untersuchten Patienten und Ely et al. (2001a) von 83,3% bei 111 Patienten. Die Inzidenz unserer Studie ist bezogen auf Intensivstationen etwas niedriger, da nicht selektiv nur ältere oder beatmete Patienten, sondern alle Patienten der Intensivstation einbezogen wurden. Insgesamt gilt, dass bei ähnlicher Inzidenz des Delirs im Vergleich zu den vorherigen Arbeiten aus der Literatur ähnliche Ergebnisse erwartet werden können.

### **4.2 Mortalität**

Die untersuchte Studienpopulation wies eine Sterblichkeit von 16,2% auf der Intensivstation auf. Dies deckt sich mit den Zahlen aus einer Übersichtstudie der deutschlandweiten fallpauschalenbezogenen Krankenhausstatistik (DRG-Statistik) von 2007-2015, in der eine Intensivstationssterblichkeit von 15,0–14,8 % berichtet wird (Fleischman-Struzek et al., 2019). Die Sterblichkeit war in der Gruppe mit Delir allerdings signifikant höher (22,6%) als in der Gruppe der Patienten ohne Delir (7%).

Ähnliches findet sich in der Literatur auch für die 6 Monats-Sterblichkeit für beatmete Delir-Patienten mit einer Sterblichkeit von 34% gegenüber 15% ohne Delir (Ely et al., 2004). In der statistischen Auswertung zeigte sich eine statistisch signifikante Korrelation ( $p=0,033$ ) zwischen dem Delir und einem Versterben.

Das zeigt, dass das Delir einen starken Einfluss auf den Outcome der Patienten hat und die Relevanz des Delirs und auch geeigneter Screening-Methoden und Therapien verdeutlicht.

### **4.3 Demographische Daten**

Die Mehrheit der Patienten in der vorliegenden Arbeit war männlichen Geschlechts (66/105 Personen). Allerdings erlitten Frauen häufiger ein Delir (66,7% zu 54,5% bei den Männern). Es zeigte sich allerdings keine statistische Signifikanz für diesen Zusammenhang. Die Delir Patienten waren im Schnitt 3,38 Jahre älter als die Patienten ohne Delir, auch hier zeigte der Unterschied allerdings keine Signifikanz. Studien geben bisweilen ein Alter über 65 und ein männliches Geschlecht als signifikante Risikofaktoren für das Delir an. (Inouye, 2006, Nagase et al., 2012 und Fortini et al., 2014, Elie et al., 1998) Dahingegen wurde aber auch beschrieben, dass das Geschlecht keine Assoziation zum Delir besitzt. (Zaal et al., 2015) Dass Frauen in unserer Studie häufiger ein Delir erlitten als Männer, kann so unter anderem mit der geringeren Anzahl an nur 39 Frauen begründet sein.

### **4.4 Vorerkrankungen und Risikofaktoren**

Die häufigsten Risikofaktoren für ein Delir waren die Einnahme delirogener Medikamente in 85,5% der Fälle, eine mechanische Beatmung mit 75,8%, eine Infektion mit 61,3% und eine arterielle Hypertonie mit 53,2 %. Hierbei zeigten sowohl die Einnahme delirogener Medikamente als auch die Beatmung einen starken statistischen Zusammenhang zum Auftreten eines Delirs ( $p=0,003$  für die Medikamenteneinnahme und  $p=0,004$  für die Beatmung). Zudem war der Zusammenhang auch für die metabolische Azidose ( $p=0,033$ ) und das Vorliegen einer Depression ( $p=0,014$ ) signifikant. Studien zeigen, dass gerade die mechanische Beatmung das Risiko eines Delirs enorm steigert. So werden die höchsten Inzidenzen des Delirs bei beatmeten Patienten angegeben. (Ely et al. 2004 und Ely et al., 2001a) Zudem zeigte eine Übersichtsstudie von Elie et al. (1998), dass zu den häufigsten Risikofaktoren Demenz und Medikation zählen und neben der Demenz auch die Depression eine starke Signifikanz zeigte. Die Demenz

war in unserer Studie allerdings nur in einer Person vertreten, sodass sich hierfür keine verlässlichen Aussagen treffen lassen. Eine weitere Übersichtsstudie zu den Risikofaktoren für ein Delir zählt neben Alter, Demenz und mechanische Beatmung auch eine Hypertonie und die metabolische Azidose als Risikofaktoren auf. (Zaal et al., 2015) Somit bleibt festzuhalten, dass es zwar sehr viele Risikofaktoren für das Delir gibt, sich diese allerdings je nach Studienpopulation unterschiedlich stark durchsetzen. Jedoch werden die in dieser Studie signifikantesten Risikofaktoren - mechanische Beatmung und die Einnahme delirogener Medikamente – auch von der Literatur unterstützt. Im Vergleich zu anderen Studien untersuchte die vorliegende Arbeit besonders viele Patienten mit einer Infektionserkrankungen. Dies liegt daran, dass zur Zeit der Studie viele Covid-19 Patienten auf der Intensivstation betreut wurden, was die Zahl an Infektionen angehoben hat. Es zeigte diesbezüglich aber keine statistische Signifikanz.

#### **4.5 Eisenparameter**

Diagnostisch wird meist der Ferritin-Wert für die Bestimmung eines Eisenmangels genutzt. Allerdings war das Ferritin in unserer Patientengruppe als Akute-Phase-Protein stark erhöht und bietet sich bei kritisch kranken Patienten nicht für eine Diagnose des Eisenmangels an. In Vorstudien zum Eisenhaushalt zeigte sich, dass mehr als 75% der Patienten erhöhte Ferritin-Werte bei niedrigen Serum-Eisenspiegel aufweisen. (Bobbio-Pallavicini et al., 1989) In unserer Studie zeigten sogar nur 3 (2,8%) Personen einen Ferritin-Wert unter dem Normbereich. Aus diesen Gründen wurde die Transferrinsättigung zur Bestimmung eines Eisenmangels genutzt, und hierrüber bei 64 Personen (60,9%) ein Eisenmangel diagnostiziert. Die Prävalenz des Eisenmangels in der Allgemeinbevölkerung lag in Vorstudien bei 24,8% (McLean et al., 2009) bis 5-10%. (Hastka et al., 2018) Die höhere Inzidenz auf der Intensivstation ist multifaktoriell, da zum Beispiel akute Blutungen, häufige Blutabnahmen aber auch Hämodilution beispielsweise durch Infusionslösungen oder auch Nierenversagen und akute Infektionen die Eisenwerte abändern können. (Napolitano, 2018) Laut Literatur geht man davon aus, dass bei Aufnahme auf die Intensivstation eine Prävalenz des Eisenmangels von mindestens 25-40% besteht (Lasocki et al., 2014). Auch hier liegt unser Ergebnis höher, was möglicherweise daran liegt, dass in unserer Studie die Eisenwerte nicht direkt mit Aufnahme auf die Intensivstation gemessen wurde und sich ein Eisenmangel bei einigen Patienten erst mit dem Aufenthalt entwickelt hat. Zudem wurde der

Eisenmangel nur anhand der Transferrinsättigung bestimmt, was weniger genau ist als über den Ferritin-Wert.

Die Gruppe mit Delir hatte im Durchschnitt niedrigere Hämoglobin, Serum-Eisen- und Transferrin-Werte. Die Transferrinsättigung und der Ferritin-Wert lagen in dieser Gruppe allerdings durchschnittlich höher als in der Gruppe ohne Delir. Einzig für den Hb-Wert zeigte sich hierbei eine statistische Signifikanz ( $p=0,022$ ) für die Entwicklung eines Delirs. Der Hämoglobin-Wert gibt Auskunft über das Vorliegen einer Anämie, die zwar einerseits unter anderem über einen Eisenmangel entstehen kann, andererseits aber auch viele weitere Gründe haben kann, sodass man die Anämie nicht mit einem Eisenmangel gleichsetzen kann. Standardmäßig weichen die Hb-Werte auf der Intensivstation von den Normwerten für Patienten außerhalb der Intensivstation ab. In dieser Studie hätten nach Normwerten 104 von 105 Patienten einen zu niedrigen Hb-Wert gehabt bei einem durchschnittlichen Wert von ( $\pm$  SD)  $9,16 \pm 1,7$ . Laut Literatur weisen schon bei Aufnahme bis zu 30% der Patienten ein Hämoglobin von unter 10g/dl (Muñoz et Gómez-Ramírez, 2019), während dieser Wert nach 8 Tagen bei 97% liegt. (Napolitano, 2018) Daher liegt der Zielwert für das Hämoglobin auf Intensivstationen im Korridor von 7 bis 9 g/dl. (Hébert et al.,2005)

#### **4.6 Delir-Score**

Die nach der ICDSC erfassten höchsten Delir-Scores im stationären Aufenthalt lagen für die Fallgruppe bei durchschnittlich ( $\pm$  SD)  $6,48 \pm 1,4$  Punkten. Die diagnostische Spanne für ein Delir liegt bei 4-8 Punkten. Es zeigte sich, dass die durchschnittlichen Werte in der Gruppe mit Eisenmangel höher ausfielen als in der Gruppe ohne Eisenmangel. Im Boxplot-Diagramm zum höchsten Delir-Score anhand der ICDSC (Grafik 2) ist zudem erkennbar, dass beide Gruppen zwar den gleichen Median und Spannweite zeigten, aber die Eisenmangel-Patienten einen deutlich höheren Interquartilsabstand erreichten. Dies bedeutet, dass in der Eisenmangelgruppe durchschnittlich mehr Kriterien für ein Delir zutrafen als in der Vergleichsgruppe ohne Eisenmangel und man so vermuten mag, dass die Delir-Patienten einen schwereren Delir-Verlauf mit mehr Symptomen aufwiesen. Allerdings zeigte sich in der statistischen Auswertung kein signifikanter Zusammenhang ( $p=0,982$ ) zwischen dem Delir-Score und einem Eisenmangel.

#### **4.7 Delir-Dauer**

Studien berichten von einer Delir-Dauer von einigen Stunden, wenigen Tagen bis hin zu mehreren Wochen (Trojan, 2014) Die Patienten in der Studie zeigten durchschnittlich an ( $\pm$  SD)  $8,52 \pm 10,5$  Tagen ein Delir und liegen damit in der genannten Spanne. Das längste Delir unserer Studie bestand an 64 Tagen. Da nur dreimal täglich ein Delir Screening durchgeführt wurde, kann ein nur wenige Stunden bestehendes Delir möglicherweise nicht erkannt worden sein. Gezählt wurde jeder Tag, an dem einer der drei ICDSC Werte mit  $>3$  Punkten für ein Delir positiv stand. Durch das dreimal tägliche Screening wurde somit der fluktuierende Verlauf eines Delirs in voller Länge berücksichtigt, nicht nur die aktiv im Delir gemessene Zeit. Andere Studien, zeigen mitunter eine geringere Delirdauer von durchschnittlich 4 Stunden bis 1,65 Tagen (Dostović et al., 2009; Kanova et al., 2017; Weinrebe et al., 2016). Eventuell wird mit der dreimal täglichen Messung am UKE auch ein stark fluktuierendes Delir erkannt. Auffällig ist zudem, dass die Eisenmangel-Patienten mit  $9,7 \pm 12,5$  Tagen zu  $6,7 \pm 6,4$  Tagen ohne Eisenmangel durchschnittlich 3 Tage länger im Delir verbrachten. Im Boxplot-Diagramm der Graphik 3 relativiert sich diese Aussage dann aber, da hier ein Median von 5 für beide Gruppen ersichtlich ist. In der Gruppe mit Eisenmangel gab es also eine größere Streuung mit dem Trend zu längeren Delir-Dauern. Statistisch zeigte sich mit  $p=0,272$  keine Signifikanz zwischen einem Eisenmangel und der Delir-Dauer.

#### **4.8 Frühes Auftreten des Delirs**

Das Auftreten des Delirs zeigte sich generell frühzeitig nach Aufnahme an ( $\pm$  SD) Tag  $4,6 \pm 5,5$ . Bei 83,9% der Patienten in der Fallgruppe entwickelte sich das Delir binnen der 1 Woche. Dies deckt sich mit der Arbeit von Weinrebe et al., bei der das Delir im Durchschnitt 4,2 Tage nach der Aufnahme auf die Intensivstation erstmals diagnostiziert wurde und 76,9% der Delir-Fälle innerhalb der ersten Woche auftraten (Weinrebe et al., 2016). Bei Ely et al. (2001b) zeigte sich das Delir in 74% der Fälle zwischen dem zweiten und dritten Tag. In unserer Studie entwickelte sich das Delir bei vorliegendem Eisenmangel an Tag  $4,8 \pm 6,3$  und bei den Patienten ohne Eisenmangel am Tag  $4,2 \pm 4,1$ . Es handelt sich hierbei nicht um einen statistisch signifikanten Unterschied. Weil sich die meisten Delirien frühzeitig nach Aufnahme zeigen, kommt dem Delir-Screening gerade in den ersten Tagen auf der Intensivstation eine immense Bedeutung zu. Dies impliziert im Umkehrschluss nicht, dass das Delir-Screening nur zu Beginn der Hospitalisation erfolgen sollte, da

einige Patienten erst nach Wochen – innerhalb unserer Studie in einem Fall erst an Tag 35, ein Delir entwickeln. Wichtig ist, dass das Delir-Screening regelmäßig wiederholt wird: um einen zuverlässigen Score-Wert (ICDSC) zu erhalten, sollte der RASS-Wert nicht unter -2 liegen, weshalb in unserer Studie bei tief sedierten und komatösen Patienten das Delir-Screening mittels ICDSC nicht durchgeführt wurde.

#### **4.9 Aufenthaltsdauer**

Die statistische Auswertung zeigte, dass die Entwicklung eines Delirs die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation verlängert ( $p < 0,001$ ). So waren Patienten mit Delir mit durchschnittlich ( $\pm$ SD)  $24,6 \pm 30,2$  Tage bis zu fünfmal so lange auf der Intensivstation wie Patienten ohne Delir mit ( $\pm$ SD)  $4,4 \pm 2,9$  Tagen. Dieses Ergebnis wird von anderen Studien bestätigt. So wird für Patienten mit Delir von einer durchschnittlichen Aufenthaltsdauer von 12,7 Tagen zu nur 8,5 Tagen ohne Delir gesprochen (Weinrebe et al., 2016). Und in einer weiteren Studie der Zusammenhang noch deutlicher mit 12 Tagen bei Patienten mit Delir und nur 2 Tagen bei Patienten ohne Delir angegeben (Kanova et al., 2017). Bei Ely et al. ist das Vorliegen eines Delirs der stärkste Prädiktor für einen verlängerten Intensivstation-Aufenthalt (Ely et al., 2001b). Die Hospitalisationsdauer ist in unserer Studie höher als in anderen Studien, da Patienten mit einer Aufenthaltsdauer unter 24 h nicht berücksichtigt wurden. Ein verlängerter Aufenthalt auf der Intensivstation birgt erhebliche Kosten und stellt einen erhöhten Ressourcenverbrauch dar. Das Vorliegen eines hyperaktiven Delirs verursacht Mehrkosten über verlängerte Aufenthaltsdauern und mehr Personal- und Materialkosten von durchschnittlich zirka 1.200 Euro pro delirantem Patient (Weinrebe et al., 2016). Zusätzlich zur medizinischen Indikation sollte so auch aus ökonomischem Interesse darauf geachtet werden die Delirien mit geeigneter Delirprohylaxe zu verhindern oder ein bestehendes Delir zumindest in seiner Dauer möglichst kurz zu halten. In unserer Studie war die Hospitalisationsdauer bei Patienten mit Eisenmangel numerisch deutlich länger, auch wenn die statistische Signifikanz nicht erreicht werden konnte ( $p = 0,243$ ).

#### **4.10 Beatmungsdauer**

Die statistische Auswertung zeigte, dass sich die Beatmungsdauer mit  $p < 0,001$  höchst signifikant auf die Entstehung eines Delirs auf der Intensivstation auswirkte.

Von den Delir-Patienten wurden 47 (75,8%) mechanisch beatmet, während in der Gruppe ohne Delir nur 21 (48,8%) eine mechanische Beatmung erhielten.

Zudem wiesen die Delir-Patienten mit durchschnittlich ( $\pm$  SD)  $260,8 \pm 443,9$  h eine 26-fach längere Beatmungsdauer als die Patienten ohne Delir auf. Sie wurden somit sowohl häufiger als auch länger beatmet.

In Vorstudien haben mechanisch beatmete Patienten mit 83,3% die höchsten Delir-Inzidenzen (Ely et al., 2004; Ely et al., 2001a). Eine mechanische Beatmung der Patienten zählt daher zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entstehung eines Delirs (Gurlit et al., 2020; Spies et al., 2019; Trojan, 2014; Zaal et al., 2015).

Bei den Delir-Patienten mit Eisenmangel war die Beatmungsdauer mit im Mittel ( $\pm$  SD)  $318,8 \pm 512,1$  h durchschnittlich  $143,6$  h länger als in der Gruppe der Delir-Patienten ohne Eisenmangel. Allerdings zeigt der Median eine andere Verteilung: in der die Delir-Patienten mit Eisenmangel einen geringeren Median aufwiesen als die Delir-Patienten ohne Eisenmangel, sodass sich hier keine aussagekräftigen Schlüsse ziehen lassen. Zudem sollte auch beachtet werden, dass eine längere Beatmungsdauer mit einer längeren Aufenthaltsdauer korreliert. Aber auch nur das generelle Vorliegen einer Beatmung als dichotome Variable war mit  $p=0,004$  signifikant für die Delir Entstehung. In der multivariaten Analyse erwies sich die mechanische Beatmung [OR 4,261; 95% CI 1,303-13,9933; p-Wert= 0,016] als unabhängiger Prädiktor für die Entstehung eines Delirs.

#### **4.11 SAPS-II-Score**

Die erhobenen SAPS-II-Scores korrelieren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ) mit dem Auftreten eines Delirs. Die Delir-Patienten wiesen mit durchschnittlich 44,4 Punkten einen um 9 Punkte höheren SAPS-II-Score auf als Patienten ohne Delir. Da sich der SAPS-II-Score unter anderem auf Alter, physiologische Parameter und auch Aufnahmezustand auf die Intensivstation zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos bezieht, kann man ihn als Darstellung eines allgemeinen Gesundheitszustandes zur Vergleichbarkeit der Patienten nutzen. (Le Gall et al., 1993) Dies impliziert nun, dass die Delir-Patienten in unserer Studie über ihre höheren Scores einen allgemein signifikant schlechteren Gesundheitszustand aufwiesen als die nicht an einem Delir erkrankte Vergleichsgruppe. Auffällig zeigte sich aber, dass die Patienten mit Delir und Eisenmangel dann durchschnittlich wieder einen geringeren Score aufwiesen als die Delir-Patienten ohne Eisenmangel. In der multivariaten Analyse zeigte sich

der SAPS-II-Score [OR 1,071; 95% CI 1,018-1,127; p-Wert =0,009] als unabhängiger Prädiktor für die Entstehung eines Delirs.

#### **4.12 Medikamente**

Die Einnahme von Medikamenten ( $p=0,009$ ) und besonders die Einnahme delirogener Medikamente ( $p=0,002$ ) war statistisch signifikant mit der Entstehung eines Delirs assoziiert. Frühere Studien zeigen, dass Medikamente mit 11-30% eine der häufigsten Ursachen eines Delirs sind. (Moore et O`Keeffe, 1999; Inouye, 1994) Dies deckt sich mit unserem Ergebnis, dass die Patienten mit Delir mit im Median 8 Medikamenten, durchschnittlich 3 Medikamente mehr einnahmen als Patienten ohne Delir. Auch die Einnahme delirogener Medikamente war mit im Median 2,5 Medikamenten um 1,5 höher als in der Kontrollgruppe ohne Delir.

Bei der Analyse der Risikofaktoren für ein Delir zeigte sich, dass 75,2% der Fallgruppe delirogene Medikamente einnahmen. Generell spricht eine erhöhte Medikamenteneinnahme für einen multimorbiden Patienten, der somit besonders viele prädisponierende Delir-Risikofaktoren mit sich bringt und somit auch umso wahrscheinlicher ein Delir erleidet. (Lorenzl et al., 2012) Daher fallen die Ergebnisse mit der Aussage, dass Delir-Patienten durchschnittlich mehr Medikamente einnehmen als Patienten ohne Delir, wie erwartet aus.

Zieht man in diese Beobachtung nun auch den Eisenmangel mit ein, zeigt sich, dass die Delir-Patienten mit Eisenmangel in der Gesamtmedikation weniger Medikamente einnehmen als Delir-Patienten ohne Eisenmangel. Da sich die Einnahme von Medikamenten aber signifikant auf die Entstehung eines Delirs auswirkt, kann in diesem Fall nach dem sogenannten Schwellenkonzept zur Ätiologie (Spies et al., 2019) der Eisenmangel vermutlich die Lücke in der geringeren Medikamenteneinnahme schließen und böte somit eine Erklärung, warum die Eisenmangel-Patienten weniger Medikamente einnehmen.

#### **4.13 Limitationen der Studie**

Die absoluten Eisenwerte von Patienten auf der Intensivstation können nicht mit denen der Allgemeinbevölkerung gleichgesetzt werden. Da sich normalerweise besonders der Ferritin-Wert zur Diagnose eines Eisenmangels eignet und dieser wegen seiner Rolle als Akute-Phase-Protein in dieser Studie nicht brauchbar erschien, konnte die Einteilung nur über die Transferrinsättigung vorgenommen werden. Diese Zuordnung ist nun aber durch die zirkadian schwankenden



Serumeisen-Werte weniger genau und die Diagnostik erlaubt keine Differenzierung des Eisenmangels nach Stadium 1. (Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.) Eine alternative Möglichkeit bestände darin, die Patienten dem Median nach aufzuteilen. So hätte man zwar zwei gleich große Gruppen erhalten, die allerdings auch eine eventuell unsaubere Trennung aufweisen, die nur die Tendenz zum Eisenmangel aufzeigt, aber nicht exakt abgrenzen kann, ob der Patient tatsächlich einen Eisenmangel aufweist. Eine weitere Limitation unserer Studie zeigt sich in der Dauer des Delirs. Die Patienten wurden teilweise mit einem Delir verlegt, sodass sich die Angaben zur Dauer des Delirs nur auf den Aufenthalt auf der Intensivstation beziehen können. Die tatsächliche Gesamtdauer eines Delirs ist damit wohl unterschätzt. Darüber hinaus handelt es sich bei einer Patientenzahl von 105 Personen um eine eher kleine Stichprobe, die durch eine Zuordnung in 2 Gruppen (nach Eisenmangelstatus) in ihrer Aussagekraft noch mehr limitiert wird.

#### **4.14 Schlussfolgerung**

Es konnte gezeigt werden, dass sich das Delir signifikant auf die Mortalität, die Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation auswirkt. Zudem wurden der SAPS-II-Score [OR 1,071; 95% CI 1,018-1,127; p-Wert =0,009] bei Aufnahme auf die Intensivstation und vor allem eine notwendige mechanische Beatmung [OR 4,261; 95% CI 1,303-13,9933; p-Wert= 0,016] als unabhängige Parameter für die Entstehung eines Delirs identifiziert.

Als weitere signifikante Risikofaktoren für das Vorliegen eines Delirs zeigten sich eine Depression, eine metabolische Azidose, die Einnahme delirogener Medikamente und eine mechanische Beatmung. Auch der Hämoglobin-Wert erwies sich als signifikant für das Vorliegen eines Delirs. Allerdings präsentierte sich, anders als angenommen, ein Eisenmangel definiert anhand der Transferrinsättigung, nicht als Prädiktor für die Entstehung eines Delirs. Damit ist aber nicht auszuschließen, dass der Eisenmangel trotzdem einen -wenn auch geringen- Einfluss auf das Delir hat, da die Eisenmangelgruppe durchschnittlich längere Aufenthalts- und Beatmungsdauern und eine höhere Mortalität aufwies.

Zudem wiesen die Delir-Patienten mit Eisenmangel in den für das Delir signifikanten Bereichen des SAPS-II-Scores und der Medikamenteneinnahme geringere Werte auf, so dass vermutet werden kann, dass der Eisenmangel hier einen zusätzlichen

Impuls in der multifaktoriellen Delir-Ätiologie besitzt. Finale Klarheit kann hier nur eine randomisierte Eisensupplementationsstudie liefern.

## 5. Zusammenfassung

Ein Delir als häufigste neurologische Komplikation auf der Intensivstation ist mit einer erhöhten Sterblichkeit, einer längeren Behandlungsdauer und längerfristig kognitiven Einschränkungen assoziiert. Je nach Studie erleiden bis über 80% der Patienten auf Intensivstationen ein Delir. (Ely et al., 2004; Girard et al., 2010; Ely et al., 2001b) Pathophysiologische Modelle zum Delir zeigen als Ausgangspunkt eine Dysbalance verschiedener Neurotransmitter, wie vom cholinergen und dopaminergen System. (Spies et al., 2019) Für den Dopaminstoffwechsel ist Eisen essenziell (Kim et Wessling-Resnick, 2014), was einen Zusammenhang zwischen Eisenmangel und der Entwicklung eines Delirs möglich erscheinen lässt. Ziel dieser Arbeit war die Untersuchung eines Zusammenhangs zwischen einem Eisenmangel und der Häufigkeit, Dauer oder Schwere des Auftretens eines Delirs.

Von 105 untersuchten Patienten erlitten 62 (59%) Personen ein Delir – davon zeigten 37 der Patienten einen Eisenmangel. Das Delir zeigte sich früh mit Aufnahme auf die Intensivstation (83,9% der Delirien in der ersten Woche) und wies eine durchschnittliche Dauer von ( $\pm$  SD)  $8,5 \pm 10,5$  Tagen auf. Die Delir-Dauer und die Delir-Scores nach der ICDSC waren in der Gruppe mit Eisenmangel numerisch höher als in der Gruppe ohne Eisenmangel. Es konnte gezeigt werden, dass sich das Delir signifikant auf die Mortalität, die Beatmungsdauer und die Aufenthaltsdauer der Patienten auf der Intensivstation auswirkt. Zudem wurden der SAPS-II-Score [OR 1,071; 95% CI 1,018-1,127; p-Wert =0,009] bei Aufnahme auf die Intensivstation, und eine mechanische Beatmung [OR 4,261; 95% CI 1,303-13,9933; p-Wert= 0,016] als unabhängige Prädiktoren für die Entstehung eines Delirs identifiziert. Weiterhin zeigten sich eine Depression, metabolische Azidose, Einnahme delirogener Medikamente, eine mögliche mechanische Beatmung und der Hämoglobin-Wert signifikant prädiktiv für das Vorliegen eines Delirs.

Anders als angenommen war ein Eisenmangel, definiert als Transferrinsättigung unter 16% nicht ausschlaggebend für die Entstehung eines Delirs. Allerdings zeigten die Delir-Patienten mit Eisenmangel durchschnittlich längere Aufenthalts- und Beatmungsdauern und eine höhere Mortalität als die Gruppe ohne Eisenmangel und wiesen in den für das Delir signifikanten Bereichen des SAPS-II-Scores und der Medikamenteneinnahme geringere Werte auf. So kann vermutet werden, dass der Eisenmangel einen zumindest moderaten Einfluss in der multifaktoriellen Delir-Ätiologie hat.

## Summary

Delirium, the most common neurological complication in the ICU, is associated with increased mortality, longer duration of treatment, and long-term cognitive impairment. Up to 80% of patients in intensive care units suffer from delirium. (Ely et al., 2004; Girard et al., 2010; Ely et al., 2001b) Pathophysiological explanations of delirium indicate an imbalance of various neurotransmitters, such as Acetylcholine and Dopamine. (Spies et al., 2019) Iron is essential for dopamine metabolism (Kim et Wessling-Resnick, 2014), which may indicate a connection between iron deficiency and the development of delirium as well. The aim of this study was to investigate a connection between iron deficiency and the frequency, duration, or severity of delirium.

Of 105 patients examined, 62 (59%) suffered from delirium – 37 of these patients showed iron deficiency. Delirium occurred early with admission to the ICU (83.9% of deliriums within the first week) and had a mean duration of ( $\pm$  SD)  $8.5 \pm 10.5$  days. Delirium duration and ICDSC delirium scores were numerically higher in the iron-deficient group than in the non-iron-deficient group. It was shown that delirium has a significant effect on mortality, the duration of mechanical ventilation and the length of stay in the ICU. In addition, the SAPS II score [OR 1.071; 95% CI 1.018-1.127; p-value = 0.009] on ICU admission and mechanical ventilation [OR 4.261; 95% CI 1.303-13.9933; p-value= 0.016] were shown to be independent predictors for the development of delirium. Furthermore, depression, metabolic acidosis, use of delirogenic medication, mechanical ventilation and hemoglobin concentration were found to be significant predictors of delirium.

Contrary to what was assumed, iron deficiency, defined as a transferrin saturation below 16%, was not decisive for the development of delirium. However, the delirious patients with iron deficiency showed on average longer stays and ventilation times and a higher mortality than the group without iron deficiency and had lower SAPS-II scores and medication intake, which indicated to be significant for delirium. Thus, it can be assumed that iron deficiency has at least a moderate influence on the multifactorial etiology of delirium.

## 6. Abkürzungsverzeichnis

95 % CI: 95 % Konfidenzintervall

Abb: Abbildung

aHT: arterielle Hypertonie

BMI: Body-Mass-Index

CAM-ICU: *Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*

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

GABA: Gamma-Amino-Buttersäure

ICD 10: *International Statistical Classification of Diseases and Related Health Conditions, 10. Revision*

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

ICM: Integrated Care Manager

KHK: Koronare Herzerkrankung

N: Patientenzahl

OPS: Organische, psychische Störung

OR: Odds Ratio – Chancenverhältnis

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

RASS: Richmond Agitation-Sedation Scale

SAPS-II-Score: Simplified Acute Physiology Score

SD: Standardabweichung

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

UKE : Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf

WHO: World Health Organisation

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Verteilung der Delirtypen mit Häufigkeit und Kennzeichen .....	10
Abb. 2: Die ICDSC und ihre Auswahlmöglichkeiten am UKE .....	24
Grafik 1: Transferinsättigungskurve .....	32
Grafik 2: Boxplot der höchsten Delir-Scores nach der ICDSC .....	34
Grafik 3: Boxplot der Anzahl an Tagen mit Delir .....	35
Grafik 4: Zeitpunkt des ersten Auftretens eines Delirs .....	36
Grafik 5: Kaplan-Meier Kurve über den delirfreien Verlauf .....	36
Grafik 6: Anzahl der Tage auf der Intensivstation .....	37
Grafik 7: Anzahl der auf der Intensivstation verstorbenen Patienten .....	38
Grafik 8: Anzahl an Risikofaktoren für ein Delir .....	40

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Mögliche Symptome eines Delirs .....	8
Tabelle 2: Übersicht über Risikofaktoren eines Delirs .....	13
Tabelle 3: <i>Richmond Agitation-Sedation Scale</i> (RASS) .....	25
Tabelle 4: Demographische Eigenschaften und Risikofaktoren .....	30
Tabelle 5: Eisenparameter- Auswertung .....	31
Tabelle 6: Delir-Parameter .....	33
Tabelle 7: Metrische Variablen der Vergleichsgruppen .....	39
Tabelle 8: Für ein Delir signifikante Variablen .....	41

## 9. Literaturverzeichnis

Adam EH, Haas V, Lindau S, Zacharowski K, Scheller B. (2020) Cholinesterase alterations in delirium after cardiosurgery: a German monocentric prospective study. *BMJ Open*. 10(1):e031212.

Adamis D, Treloar A, Martin FC, Macdonald AJ. (2007) A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *Hist Psychiatry*. 18(72 Pt 4):459-469.

Albrecht JS, Marcantonio ER, Roffey DM, Orwig D, Magaziner J, Terrin M, Carson JL, Barr E, Brown JP, Gentry EG, Gruber-Baldini AL. (2015) Stability of postoperative delirium psychomotor subtypes in individuals with hip fracture. *J Am Geriatr Soc*. 63(5):970-6.

Bianco LE, Wiesinger J, Earley CJ, Jones BC, Beard JL. (2008) Iron deficiency alters dopamine uptake and response to L-DOPA injection in Sprague-Dawley rats. *J Neurochem*. 106(1):205-15.

Bobbio-Pallavicini F, Verde G, Spriano P, Losi R, Bosatra MG, Braschi A, Iotti G, Chiaranda M, Villa S. (1989) Body iron status in critically ill patients: significance of serum ferritin. *Intensive Care Med*. 15(3):171-8.

Bonhoeffer, K. (1917) Die exogenen Reaktionstypen. *Archiv f. Psychiatrie* 58, 58–70.

Bryczkowski SB, Lopreiato MC, Yonclas PP, Sacca JJ, Mosenthal A. (2014) Risk factors for delirium in older trauma patients admitted to the surgical intensive care unit. *J Trauma Acute Care Surg*. 77(6): 944-51.

Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS, Macdougall IC, Rogler G, Camaschella C, Kadir R, Kassebaum NJ, Spahn DR, Taher AT, Musallam KM. (2017) Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol*. 92(10):1068-1078.

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). (2019) ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision. Köln [Online im Internet] URL: <https://www.icd-code.de/icd/code/F05.-.html>  
<https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2020/block-f00-f09.htm> [Stand: 24.08.20, 14:30].

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI). (2015) S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin. [Online im Internet] URL:



[https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-012l\\_S3\\_Analgesie\\_Sedierung\\_Delirmanagement\\_Intensivmedizin\\_2015-08\\_01.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08_01.pdf)  
[Stand: 21.08.20, 12:30].

Dostović Z, Smajlović D, Sinanović O, Vidović M. (2009) Duration of delirium in the acute stage of stroke. *Acta Clin Croat.* 48(1):13-7.

Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. (1998) Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med.* 13(3):204-12.

Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. (2001a) Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 286: 2703–10.

Ely EW, Gautam S, Margolin R, Francis J, May L, Speroff T, Truman B, Dittus R, Bernard R, Inouye SK. (2001b) The impact of delirium in the intensive care unit on hospital length of stay. *Intensive Care Med* 2001, 27(12):1892-1900.

Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE Jr, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. (2004) Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA.* 291(14): 1753–1762.

European Delirium Association, American Delirium Society. (2014) The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med.* 12:141.

Ferreira A, Neves P, Gozzelino R. (2019) Multilevel Impacts of Iron in the Brain: The Cross Talk between Neurophysiological Mechanisms, Cognition, and Social Behavior. *Pharmaceuticals (Basel).* 12(3):126.

Fleischmann-Struzek C, Mikolajetz A, Reinhart K, Curtis JR, Haase U, Thomas-Rüddel D, Dennler U, Hartog CS. (2019) Hospitalization and intensive therapy at the end of life—a national analysis of DRG statistics from 2007–2015. *Dtsch Arztebl Int;* 116: 653–60.

Fortini A, Morettini A, Tavernese G, Facchini S, Tofani L, Pazzi M. (2014) Delirium in elderly patients hospitalized in internal medicine wards. *Intern Emerg Med.* 9(4):435-41.

Girard TD, Jackson JC, Pandharipande PP, Pun BT, Thompson JL, Shintani AK, Gordon SM, Canonico AE, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. (2010) Delirium as a predictor of long-term cognitive impairment in survivors of critical illness. *Crit Care Med.* 38(7):1513-20.

Guenther U. (2017) Hot Topic: Delirmanagement. *Intensiv Update 2017 – Handbuch Intensivmedizin 2017.* 10.

Guenther U, Weykam J, Andorfer U, Theuerkauf N, Popp J, Ely EW, Putensen C. (2012). Implications of Objective vs Subjective Delirium Assessment in Surgical Intensive Care Patients. *Am J Crit Care* 21(1):12-20.

Gurlit S, Hempel C, Olotu-Steffen C. (2020). Delir bei Intensivpatienten. *Intensivmedizin up2date*. 16(01): 79-94.

Hastka J, Metzgeroth G, Gattermann N. (2018)  
Leitlinie Eisenmangel und Eisenmangelanämie. DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.  
[Online im Internet] URL:  
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/eisenmangel-und-eisenmangelanaemie/@@guideline/html/index.html>  
[Stand 14.06.21, 12:30]

Hayhurst CJ, Pandharipande PP, Hughes CG. (2016) Intensive Care Unit Delirium: A Review of Diagnosis, Prevention, and Treatment. *Anesthesiology*. 125(6):1229-1241.

Hébert PC, Fergusson DA, Stather D, McIntyre L, Martin C, Doucette S, Blajchman M, Graham ID; Canadian Critical Care Trials Group. (2005) Revisiting transfusion practices in critically ill patients. *Crit Care Med*. 33(1):7-12; discussion 232-2.

Heinrich PC, Graeve L, Mueller M. (2014) Löffler/Petrides: Biochemie und Pathobiochemie, 9. Auflage. Springer-Verlag. Berlin/ Heidelberg. 737-40

Hshieh TT, Fong TG, Marcantonio ER, Inouye SK. (2008) Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 63(7):764-72.

Inouye SK. (2006) Delirium in Older Persons. *N. Engl. J. Med*. 354(11): 1157-65.

Inouye SK. (1994) The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med*. 97(3):278-88.

Inouye SK, Bogardus ST Jr, Charpentier PA, Leo-Summers L, Acampora D, Holford TR, Cooney LM Jr. (1999) A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med*. 340(9): 669-76.

Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA. (2005) Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 53(10):1658-66.

Kanova M, Sklienka P, Roman K, Burda M, Janoutova J. (2017) Incidence and risk factors for delirium development in ICU patients - a prospective observational study. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 161(2):187-196.

Kim J, Wessling-Resnick M. (2014) Iron and mechanisms of emotional behavior. *J Nutr Biochem*. 25(11):1101-1107.

Kluge F, Mitzka W. (1967) Etymologisches Wörterbuch der deutschen Sprache. 20. Auflage. De Gruyter. Berlin/New York. 126.

Krauseneck T, Seemuller F, Krahenmann O, Schelling G, Padberg F. (2006) Psychiatrische Erkrankungen auf der Intensivstation- Teil 1- das Delir. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 41(11): 720-726.

Lasocki S, Chudeau N, Papet T, Tartiere D, Roquilly A, Carlier L, Mimos O, Seguin P, Malledant Y, Asehnoune K, Hamel JF; AtlanREA group. (2014) Prevalence of iron deficiency on ICU discharge and its relation with fatigue: a multicenter prospective study. *Crit Care*.18(5):542.

Le Gall J, Lemeshow S, Saulnier F. (1993) A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 270(24):2957–2963.

Lorenzl S, Füsgen I, Noachtar S. (2012) Acute confusional states in the elderly – diagnosis and treatment.. *Dtsch Arztebl Int*; 109(21): 391–400.

McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. (2009) Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr*. 12(4):444-54.

Mittal RD, Pandey A, Mittal B, Agarwal KN. (2003) Effect of latent iron deficiency on GABA and glutamate neuroreceptors in rat brain. *Indian J Clin Biochem*. 18(1):111-116.

Moeller HJ, Laux G, Deister A, Braun-Scharm H. (2009) *Duale Reihe – Psychiatrie und Psychotherapie*, 4. Auflage. Georg Thieme Verlag KG. Stuttgart. 181-189.

Moore AR, O'Keeffe ST. (1999) Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging*. 15(1):15-28.

Muñoz M, Gómez-Ramírez S. (2019) Is there a role for iron supplementation in critically ill patients? *Med Intensiva (Engl Ed)*. 43(2):103-107.

Napolitano LM. (2018) Understanding Anemia in the ICU to Develop Future Treatment Strategies. *Am J Respir Crit Care Med*. 198(5):554-555.

Nagase M, Okamoto Y, Tsuneto S, Tanimukai H, Matsuda Y, Okishiro N, Oono Y, Tsugane M, Takagi T, Uejima E. (2012) A retrospective chart review of terminal patients with cancer with agitation and their risk factors. *J Palliat Med*. 15(11):1185-90.

Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Pun BT, Morris JA Jr, Dittus R, Ely EW. (2008) Prevalence and risk factors for development of delirium in surgical and trauma intensive care unit patients. *J Trauma*. 65(1):34-41.

Pandharipande P, Shintani A, Peterson J, Pun BT, Wilkinson GR, Dittus RS, Bernard GR, Ely EW. (2006) Lorazepam is an independent risk factor for transitioning to delirium in intensive care unit patients. *Anesthesiology*. 104(1):21-26.

Radtke F, Franck M, Oppermann S, Luetz A, Seeling M, Heymann A, Kleinwächter R, Kork F, Skrobik Y, Spies C. (2009). The Intensive Care Delirium Screening

Checklist (ICDSC)-translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 44(2): 80-6.

Rao R, Tkac I, Townsend EL, Gruetter R, Georgieff MK. (2003) Perinatal iron deficiency alters the neurochemical profile of the developing rat hippocampus. *J Nutr.* 133(10):3215-21.

Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. (2011) Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg.* 146(3):295-300.

Schuckit, MA. (2014) Recognition and management of withdrawal delirium (delirium tremens). *N Engl J Med.* 371:2109-13.

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

Shioiri A, Kurumaji A, Takeuchi T, Nemoto K, Arai H, Nishikawa T. (2016) A Decrease in the Volume of Gray Matter as a Risk Factor for Postoperative Delirium Revealed by an Atlas-based Method. *Am J Geriatr Psychiatry.* 24(7):528-536.

Siddiqi N, House AO, Holmes JD. (2006) Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing.* 35(4):350-364.

Singh N, Haldar S, Tripathi AK, Horback K, Wong J, Sharma D, Beserra A, Suda S, Anbalagan C, Dev S, Mukhopadhyay CK, Singh A. (2014) Brain iron homeostasis: from molecular mechanisms to clinical significance and therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal.* 20(8):1324-1363.

Slogoff S, Girgis KZ, Keats AS. (1982) Etiologic factors in neuropsychiatric complications associated with cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg.* 61(11): 903-911.

Slooter AJ, Van De Leur RR, Zaal IJ. (2017) Delirium in critically ill patients. *Handb Clin Neurol.* 141:449-466.

Spies M, Frey R, Friedrich ME, Kasper S, Baldinger-Melich P. (2019) Delir – ein evidenzbasierter Überblick. *Wien Klin Wochenschr Educ.* 14:1–17.

Trojan M. (2014) Delirium Dramatische Verwirrtheit. *Pharmazeutische Zeitung.* Ausgabe 37/2014  
[Online im Internet] URL: <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-372014/dramatische-verwirrtheit/>  
[Stand:20.06.20, 15:15].

Weinrebe W, Johannsdottir E, Karaman M, Füsgen I. (2016) What does delirium cost? An economic evaluation of hyperactive delirium. *Z Gerontol Geriat.* 49:52–58

Ye Q, Trivedi M, Zhang Y, Böhlke M, Alsulimani H, Chang J, Maher T, Deth R, Kim J. (2019) Brain iron loading impairs DNA methylation and alters GABAergic function in mice. *FASEB J.* 33(2):2460-2471.

Zaal IJ, Devlin JW, Peelen LM, Slooter AJ. (2015) A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med.* 43(1):40-7.

## **10. Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mir bei der Erstellung dieser Dissertation zur Seite gestanden haben und mir diese durch ihre Unterstützung ermöglicht haben.

Mein besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater PD Dr. Dr. Mahir Karakas für die Überlassung des Themas und sein enormes Engagement, die hervorragende Unterstützung und hilfreichen Rückmeldungen.

Zudem möchte ich Frau Dr. med. Katrin Bangert (Oberärztin, Klinik für Intensivmedizin, UKE) für die Einführung in die Intensivmedizin und ihre Betreuung danken.

Ebenfalls danke ich Herrn Prof. Dr. Stefan Kluge (Direktor der Klinik für Intensivmedizin, UKE) für die Ermöglichung der Promotion.

Außerdem möchte ich meiner Familie und meinen Freunden für ihre aufmunternden Worte und Ermutigungen danken.

## **11. Lebenslauf**

**Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.**

## 12. Eidesstaatliche 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.

Hamburg, den 17.02.2022

Unterschrift: .....