

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik für Anaesthesiologie  
Klinikum rechts der Isar

**Prävention des postoperativen Delirs  
mit Donepezil  
(PREPOD-Studie)**

Charlotte Marion Lingg

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny  
Prüfer der Dissertation: 1. Priv.-Doz. Dr. B. E. Jungwirth  
2. Univ.-Prof. Dr. E. Kochs

Die Dissertation wurde am 04.03.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 19.11.2014 angenommen.

---

## Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen.....	4
1 Einleitung.....	5
1.1 Das Delir.....	5
1.1.1 Begriffsbestimmung und Diagnosekriterien.....	5
1.1.2 Erscheinungsformen.....	7
1.1.3 Postoperatives Delir, Delir des internistisch erkrankten Patienten und POCD	8
1.1.4 Inzidenz und Dauer.....	9
1.1.5 Bedeutung für Hospitalisationsdauer und Outcome.....	10
1.1.6 Risikofaktoren und Auslöser.....	10
1.1.7 Pathophysiologie.....	12
1.2 Die Bedeutung des cholinergen Systems.....	13
1.3 Donepezil.....	14
1.3.1 Anwendungsgebiete.....	14
1.3.2 Pharmakodynamik.....	15
1.3.3 Pharmakokinetik.....	16
2 Fragestellung.....	18
3 Methodik.....	19
3.1 Studienprotokoll.....	19
3.1.1 Patienten.....	19
3.1.2 Vorbereitende Untersuchung.....	20
3.1.3 Studienmedikation.....	21
3.1.4 Narkoseführung.....	21
3.1.5 Postoperative Phase.....	23
3.1.6 Delirzwischenfall.....	24
3.2 Statistik.....	24
4 Ergebnisse.....	25
4.1 Patientenkollektiv.....	25
4.2 Primäre Endpunkte.....	28
4.2.1 Inzidenz und Schwere des Delirs.....	28
4.2.2 Verträglichkeit von Donepezil.....	31
4.3 Sekundäre Endpunkte.....	32
4.3.1 Dauer des postoperativen Aufenthalts.....	32
4.3.2 Leistung im kognitivem Test.....	33
4.3.3 Schmerzniveau.....	33
4.3.4 Auswirkungen auf die Narkose.....	34

---

4.3.4.1 Wirkdauer von Atracurium.....	34
4.3.4.2 Narkosemittelbedarf.....	35
4.3.4.3 Intubationsbedingungen.....	36
4.3.4.4 Anästhesierelevante Ereignisse.....	37
5 Diskussion.....	39
5.1 Primäre Endpunkte.....	39
5.2 Sekundäre Endpunkte.....	42
5.3 Methodik.....	42
5.4 Alternative Präventionsmöglichkeiten.....	45
6 Zusammenfassung.....	48
7 Literaturverzeichnis.....	50
8 Anhang.....	59
Danksagung.....	62

## Verzeichnis der Abkürzungen

3MS-R	Eine Form des modifizierten Mini-Mental-Status Tests
APACHE	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektraler Index
CAM	Confusion Assessment Method
COPD	Chronische obstruktive Lungenerkrankung
DSM-IV	4. Ausgabe des Diagnostic And Statistical Manual Of Mental Disorders
HTEP	Totale Hüftendoprothese
KTEP	Totale Knieendoprothese
MMST	Mini-Mental-Status Test
POCD	Postoperatives kognitives Defizit
VAS	Visuelle Analogskala

# 1 Einleitung

## 1.1 Das Delir

### 1.1.1 Begriffsbestimmung und Diagnosekriterien

Es ist lange bekannt, dass insbesondere bei älteren Patienten und häufig nach Operationen mentale Veränderungen und Verwirrheitszustände auftreten können (Bedford 1955). Für die Benennung dieses klinisch und ätiologisch uneinheitlichen Krankheitsbildes war über die Jahrzehnte eine Vielzahl von Begriffen im Umlauf: man sprach von *Nervous Delirium*, später von *akutem exogenem Reaktionstyp*, *hirnorganischem Psychosyndrom* oder häufig vom *Durchgangssyndrom* (Bergmann 2011). Unter dem Einfluss der internationalen Klassifikationssysteme ICD-10 und DSM-IV wird heute dafür die Bezeichnung Delir mit definierten Diagnosekriterien verwendet, wie sie in Tabelle 1 zusammengefasst sind (American Psychiatric Association 2000; World Health Organization 1993a). Im Vergleich zum DSM-IV sind die Kriterien in der ICD-10 bewusst restriktiv gehalten. Sie dienen insbesondere für Forschungszwecke der Auswahl von möglichst homogenen Patientengruppen, deren Individuen sich in ihren Symptomen in klar festgelegter Weise ähneln. Die Unterschiede zwischen den beiden Klassifikationssystemen führen bei der klinischen Diagnosestellung dazu, dass nach den Kriterien des DSM-IV häufiger auch unterschwellige delirante Zustände erfasst werden (Thomas et al. 2010).

**Tabelle 1: Diagnostische Kriterien des Delirs**

DSM-IV	ICD-10
A. Bewusstseinsstörung (reduzierte Klarheit der Umgebungswahrnehmung) mit eingeschränkter Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, aufrechtzuerhalten oder zu verlagern	A. Bewusstseinsstörung, d. h. verminderte Klarheit in der Umgebungswahrnehmung mit eingeschränkter Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, aufrechtzuerhalten oder zu verlagern
B. Veränderung der kognitiven Funktionen (z.B. Gedächtnisstörung, Desorientiertheit, Sprachstörung), Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die nicht besser durch eine schon vorbestehende, manifeste oder sich entwickelnde Demenz erklärt werden kann	B. Störung der Kognition mit folgenden Merkmalen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses bei relativ intaktem Langzeitgedächtnis</li> <li>• Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Person</li> </ul>

DSM-IV	ICD-10
C. Das Störungsbild entwickelt sich innerhalb einer kurzen Zeitspanne (normalerweise Stunden bis Tage) und fluktuiert im Tagesverlauf	C. Mindestens eine der folgenden psychomotorischen Störungen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Rascher, nicht vorhersagbarer Wechsel zwischen Hypo- und Hyperaktivität</li> <li>• Verlängerte Reaktionszeit</li> <li>• Vermehrter oder verminderter Redefluss</li> <li>• Verstärkte Schreckreaktion</li> </ul>
D. Hinweise aus Anamnese, körperlicher Untersuchung und Laborbefunden deuten darauf hin, dass die Störung als direkte körperliche Folgeerscheinung eines Krankheitsfaktors aufzufassen ist	D. Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus mit mindestens einem der folgenden Merkmale: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlafstörung, in schweren Fällen völlige Schlaflosigkeit mit oder ohne Schlaflosigkeit am Tag oder Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus</li> <li>• Nächtliche Verschlimmerung der Symptomatik</li> <li>• Unangenehme Träume oder Alpträume, die nach dem Erwachen als Halluzinationen oder Illusionen weiter bestehen können</li> </ul>
	E. Plötzlicher Beginn und Änderung der Symptomausprägung im Tagesverlauf
	F. Objektiver Nachweis einer zugrundeliegenden zerebralen oder systemischen Erkrankung aufgrund von Anamnese, körperlicher, neurologischer oder laborchemischer Untersuchung, die für die klinischen Symptome A–D verantwortlich gemacht werden kann

### 1.1.2 Erscheinungsformen

Das Delir ist ein komplexes neuropsychiatrisches Syndrom, das durch eine Reihe charakteristischer Einzelsymptome geprägt ist und völlig unterschiedliche Auslöser haben kann. Im Folgenden wird näher auf das Delir eingegangen, das nicht durch Alkohol oder andere psychoaktive Substanzen ausgelöst worden ist (Burns et al. 2004; Schmitt & Pajonk 2008; Taylor & Lewis 1993). Die Hauptmerkmale bestehen in einer gleichzeitigen Störung des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, der Psychomotorik sowie des Schlaf-Wach-Rhythmus. Hinzu können emotionale Beeinträchtigungen, Denk- und Gedächtnisstörungen kommen. Ein rascher Beginn und eine wechselnde Symptomatik im Tagesverlauf sind kennzeichnend für das Delir. Es kann prinzipiell in jedem Alter auftreten, am häufigsten jedoch bei Personen über 65 Jahren.

Bewusstseinsstörungen können sich als Schläfrigkeit bis hin zum Koma oder viel seltener auch als übermäßige Wachsamkeit zeigen und verschlechtern sich häufig gegen Abend, wenn Umweltreize weniger werden. Sie können sich auch nur ganz diskret äußern, beispielsweise als Schwierigkeit beim Abschätzen einer gerade verstrichenen Zeiteinheit.

Typischerweise ist ein deliranter Patient leicht ablenkbar: Fragen müssen mehrmals wiederholt werden, einfache Anweisungen können nicht ausgeführt werden, die Aufmerksamkeit schweift immer wieder ab.

Gedächtnisstörungen äußern sich in der Regel als Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses und weniger des Langzeitgedächtnisses. Ein häufiges Symptom ist die Desorientiertheit, die meist mit dem Verlust der zeitlichen Orientierung beginnt. Zur eigenen Person bleibt der betroffene Patient hingegen meist lange orientiert. Ebendiese kognitiven Störungen gleichen denen der Demenz und sind daher bei bestehender oder sich entwickelnder Demenz als Diagnosekriterien des Delirs nicht zu verwenden.

Nächtliche Schlafstörungen mit Schläfrigkeit am Tag treten fast immer bei deliranten Patienten auf. In schweren Fällen kann ein vollständig umgekehrter Schlaf-Wach-Zyklus oder völlige Schlaflosigkeit bestehen.

Affektive Störungen, etwa Angststörungen, Depression oder Reizbarkeit, sind ebenso mögliche und typische Anzeichen wie vorübergehende Wahnvorstellungen, optische Halluzinationen und Missinterpretationen. Jedoch sind sie wenig spezifisch für ein Delir.

Besonders auffällig können eigentlich schmerzhaft wirkende Aktionen sein, die sich der delirante Patient selbst zufügt (etwa das Ziehen des geblockten Dauerkatheters). Ihnen liegt eine Hypalgesie zu Grunde.

Alle genannten Störungen entwickeln sich charakteristischerweise in kurzer Zeit und fluktuieren oft im Tagesverlauf. So kann der betroffene Patient vormittags adäquat und kooperativ sein, ist nachts jedoch agitiert und will aus dem Bett steigen.

Insbesondere beim postoperativen Delir lassen sich klinisch drei Subtypen unterscheiden (Böhner et al. 2001; Ross et al. 1991; Schmitt & Pajonk 2008). Die rein hyperaktive Form mit ausgeprägter Agitation, Bewegungsdrang, Aggressivität und Wahnvorstellungen ist selten (ca. 2%) und vor allem typisch für das Alkoholentzugsdelir. Viel häufiger und gerade bei älteren Patienten lässt sich die hypoaktive Form des Delirs beobachten (ca. 45%). Es ist gekennzeichnet durch Minderaktivität, Apathie und depressive Verstimmung, gelegentlich können auch hier paranoide Gedanken auftreten. Vegetative Symptome stehen – anders als bei der hyperaktiven Form – nicht im Vordergrund. Das teilnahmslose Erscheinungsbild der Patienten mit Bewegungsarmut und fehlender Kontaktaufnahme zum Untersucher wird postoperativ leicht als vermeintlich normaler Genesungsprozess oder als depressive Reaktion verkannt. Am häufigsten (ca. 55%) zeigt

sich das postoperative Delir als eine Mischform zwischen hyper- und hypoaktiver Form. Dabei kann sich das Verhalten des Patienten innerhalb kürzester Zeit drastisch verändern.

### **1.1.3 Postoperatives Delir, Delir des internistisch erkrankten Patienten und POCD**

Von der Symptomatik unterscheidet sich das postoperative Delir nicht vom Delir des internistisch kranken Patienten. Jedoch besteht beim postoperativen Delir eine höhere Wahrscheinlichkeit vollständig zu genesen. Dies ist vermutlich dadurch zu erklären, dass chirurgische Patienten zu einer meist elektiven Operation sich in besserer Verfassung befinden, als internistisch akut erkrankte Patienten (Brauer et al. 2000). Längere Verläufe bis zu sechs Monaten können vorkommen, vor allem wenn das Delir im Rahmen einer chronischen Lebererkrankung, einer Tumorerkrankung oder einer bakteriellen Endokarditis auftritt (World Health Organization 1993b).

Vom postoperativen Delir abgegrenzt werden muss das postoperative kognitive Defizit (POCD). POCD kann vielfältige kognitive Funktionen wie Gedächtnis und Informationsverarbeitung beeinträchtigen und ist typischerweise in den ersten Tagen nach der Operation noch nicht erkennbar. Häufig bemerken die Patienten oder ihre Angehörigen die Veränderungen erst nach der Krankenhausentlassung bei der Bewältigung des Alltags. Durch seinen im Vergleich zum Delir schleichenderen Verlauf und die längere Dauer sind aufwändige neuropsychologische Tests zur Diagnosestellung des POCD nötig. Dazu gehört auch die Erhebung eines präoperativen Ausgangsstatus um den kausalen Zusammenhang mit der Operation darstellen zu können. Bei beiden Störungen überschneiden sich eine Reihe von Risikofaktoren wie Alter, postoperative Schmerzen und ein vorbestehendes kognitives Defizit. Auch sind beide mit erhöhter Morbidität und Mortalität verbunden. Trotz dieser Gemeinsamkeiten liegt aber nach heutigem Wissensstand den beiden Störungen wahrscheinlich nicht die gleiche Pathophysiologie zugrunde (Krenk & Rasmussen 2011).

### **1.1.4 Inzidenz und Dauer**

Bei älteren Patienten ist das Delir ein häufiges Krankheitssymptom und speziell eine häufige Komplikation nach chirurgischer Intervention. Die Inzidenzen in der Literatur für das postoperative Delir variieren stark zwischen 7% und 70%, bei Intensivpatienten sogar bis zu 80% je nach untersuchter Patientenpopulation und Studienaufbau (Bucht et al. 1999; Dyer et al. 1995; Galanakis et al. 2001). Hohe Inzidenzen finden sich bei alten Patienten, komplexen Eingriffen und Notfalloperationen. Postoperativ wird ein Delir in der weit überwiegenden Mehrheit der Fälle in den ersten beiden postoperativen Tagen beobachtet (Marcantonio et al. 1994). Tritt das Delir später auf, ist es häufig Ausdruck einer

schwerwiegenderen Komplikation oder eines Alkoholentzugs. In rund der Hälfte der Fälle klingt das Delir innerhalb von zwei Tagen wieder ab, während es bei einem Drittel der Betroffenen bis zur Klinikentlassung andauern kann (Marcantonio 2012).

### **1.1.5 Bedeutung für Hospitalisationsdauer und Outcome**

Oft wird das Delir lediglich als unvermeidliche Begleiterscheinung anderer Erkrankungen oder der postoperativen Rekonvaleszenz älterer Patienten angesehen. Es kann jedoch am Anfang einer Kette von Komplikationen stehen, die von großer Bedeutung für das Outcome der Patienten sind. Bei alten Patienten stellt das Delir eine unabhängige prognostische Größe dar für erhöhte Krankenhausmortalität, erhöhte Mortalität im ersten Jahr nach Entlassung und für die Einweisung in Langzeit-Pflegeeinrichtungen (Inouye et al. 1998; McCusker et al. 2002). Auch die gesundheitsökonomischen Folgen sind bedeutsam. Delirante Patienten haben eine signifikant erhöhte Krankenhausverweildauer und bedeuten einen entsprechend erhöhten finanziellen Aufwand (Franco et al. 2001). McCusker et al. (McCusker et al. 2003) konnten zeigen, dass die Dauer des Krankenhausaufenthalts bei internistischen Patienten mit neu aufgetretenem Delir durchschnittlich um acht Tage verlängert war. Patienten über 70 Jahre, die in den USA im Krankenhaus ein Delir entwickeln, verursachen pro Tag durchschnittlich zweieinhalb Mal so viele Kosten wie nicht delirante Patienten (Leslie et al. 2008).

### **1.1.6 Risikofaktoren und Auslöser**

Die Genese des Delirs ist in der Mehrzahl der Fälle multifaktoriell bedingt und wird durch das Zusammenspiel von patienteneigenen Risikofaktoren auf der einen Seite und äußeren auslösenden Gegebenheiten auf der anderen Seite bestimmt. Bei besonders gefährdeten Patienten (d.h. mit vielen vorbestehenden prädisponierenden Faktoren) genügt möglicherweise schon ein einziger eher milder Auslöser. Eine Auswahl der wichtigsten Risikofaktoren und Auslöser, die in der Literatur genannt werden, sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst (Dasgupta & Dumbrell 2006; Holroyd-Leduc et al. 2010; Inouye 2011; Marcantonio 2012). Hohes Alter und vorbestehende Demenz nehmen dabei unter den Risikofaktoren eine herausragende Stellung ein. Dasselbe gilt für Hochrisikooperationen (z.B. mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine) und Notfalleingriffe bei den auslösenden Faktoren. Alle anderen Risiken und Auslöser scheinen von geringerer Bedeutung zu sein (Marcantonio 2012). Speziell für das postoperative Delir konnte gezeigt werden, dass die Zeitspanne ohne Flüssigkeitsaufnahme vor der geplanten Operation und die Wahl des Opioids intraoperativ ebenfalls unabhängige Risikofaktoren darstellen. Patienten, die Remifentanyl statt Fentanyl erhielten und Patienten, die nur zwei bis sechs Stunden präoperativ nichts mehr trinken durften, verglichen mit einer Nüchternzeit von

mehr als sechs Stunden, haben ein geringeres Risiko für die Entstehung eines Delirs (Radtke et al. 2010).

---

---

***Tabelle 2: Prädisponierende Faktoren für ein Delir***

---

---

Alter $\geq$ 70 Jahre
Bestehende kognitive Beeinträchtigung
Funktionelle Beeinträchtigung
Alkoholabusus
Pathologische Serumwerte von Natrium, Kalium oder Glucose präoperativ
Einnahme von Psychopharmaka
Depression
Erhöhte Komorbidität (vor allem kardiovaskuläre Vorerkrankungen)
Seh- oder Hörbehinderungen
Leben in einer Pflegeeinrichtung
Dehydratation und Malnutrition

---

---

---

---

***Tabelle 3: Mögliche auslösende Faktoren***

---

---

Operationen (v.a. orthopädische und herzchirurgische sowie Notfalleingriffe)
Neurologische Auslöser (z.B. Schlaganfall, Meningitis)
Komplikationen (z.B. Infektionen, Schock, Elektrolytentgleisung)
Medikamente (z.B. Sedativa, Narkotika, anticholinerge Medikamente)
Umweltfaktoren (z.B. Schmerzen, Stress, Verlegung auf Intensivstation)
Längerer Schlafentzug

---

---

### **1.1.7 Pathophysiologie**

Während also eine ganze Reihe klinischer Parameter bekannt ist, sind die pathophysiologischen Zusammenhänge der Delirentstehung noch nicht abschließend geklärt. Die Tatsache, dass viele verschiedene Ursachen und Auslöser die charakteristischen Delirsymptome auslösen können, führte zu der Vorstellung einer gemeinsamen pathogeneti-

schen Endstrecke (Hilger & Fischer 2002). Vermutet werden Mikroembolien und/oder Beschädigungen der Blut-Hirn-Schranke.

Aus Bildgebungsstudien weiß man, dass die kortikalen Bereiche präfrontal, postero-parietal und temporo-okzipital sowie die subkortikalen Bereiche der Basalganglien und des anteromedialen Thalamus eine wichtige Rolle bei der Entstehung deliranter Syndrome spielen. Potenziell können Läsionen überall im Gehirn in ein Delir münden, führen jedoch in den genannten Bereichen zu besonders schweren und prolongierten Verlaufsformen. Sie scheinen in dieser Hinsicht die verletzlichsten Regionen zu sein, in denen direkte strukturelle oder physiologische Veränderungen besonders starke Auswirkung haben (Trzepacz 1999) .

Auch inflammatorische Prozesse sind wahrscheinlich von Bedeutung. Periphere proinflammatorische Zytokine (z.B. TNF- $\alpha$  und IL-1 $\beta$ ) können beispielsweise über vagale Afferenzen oder über die Blut-Hirn-Schranke ins Gehirn transportiert werden, um dort ihrerseits in der Mikroglia die Produktion von inflammatorischen Zytokinen zu induzieren. Ein fortgesetzter Entzündungsprozess kann schließlich zum Untergang von z.B. cholinergen Neuronen führen. Im Tiermodell konnte die Hemmung der zerebralen IL-1-Synthese die postoperative kognitive Verschlechterung abmildern. Inwieweit diese Erkenntnisse auf den Menschen übertragen werden können ist aber noch unklar (Steiner 2011).

Auf neurochemischer Ebene werden die Neurotransmitter Acetylcholin, Dopamin, Serotonin und Noradrenalin mit der Delirgenese in Verbindung gebracht. So wurde sowohl erhöhte als auch erniedrigte serotonerge Aktivität bei deliranten Patienten nachgewiesen. Noradrenalin kann exzitatorisch auf bestimmte Dopaminneurone wirken und möglicherweise auf diese Weise eine Rolle in der Delirgenese spielen. Denn die vorherrschende Hypothese vermutet cholinerge Defizite und/oder dopaminerge Überschüsse als Korrelat deliranter Symptome. Diese beiden Transmittersysteme sind an höheren kognitiven Leistungen und psychischen Phänomenen beteiligt (Hilger & Fischer 2002). Eine Überdosierung von L-Dopa kann Delirsymptome erzeugen, potente Neuroleptika sind andererseits Dopaminantagonisten und werden standardmäßig als Mittel der Wahl beim Delir eingesetzt. Auf die Bedeutung des cholinergen Systems soll im nächsten Abschnitt näher eingegangen werden.

## **1.2 Die Bedeutung des cholinergen Systems**

Die Grundlagen für den Einsatz von Cholinesterasehemmern bei kognitiven Störungen beruht auf der sogenannten cholinergen Hypothese (Bartus et al. 1982), nach der ein Mangel an Acetylcholin bei der Entstehung der deliranten Episoden hauptsächlich ist.

Acetylcholinrezeptoren finden sich sowohl in der Peripherie im autonomen Nervensystem und an der neuromuskulären Synapse als auch ubiquitär im Gehirn. Zentrale cholinerge Bahnen projizieren unter anderem auf Hippocampus, Thalamus, Basalganglien und den gesamten Cortex. Sie spielen nach heutigem Wissen eine grundlegende Rolle für viele komplexe Hirnfunktionen, insbesondere Schlaf, Vigilanz, Gedächtnis, Lernen und Reizverarbeitung (Picciotto et al. 2002). Die cholinerge Neurotransmission wird durch die Aktivität des Enzyms Acetylcholinesterase beendet, das durch Hydrolyse Acetylcholin in Acetat und Cholin spaltet.

Der Zusammenhang zwischen anticholinergen Giften oder Medikamenten wie Atropin und dem Auftreten eines Delirs ist lange bekannt und eine wesentliche Stütze der cholinergen Hypothese. Bei der experimentellen Anwendung anticholinergischer Wirkstoffe konnten sowohl die typischen Merkmale eines Delirs ausgelöst werden, als auch charakteristische EEG-Veränderungen wie reduzierte Alpha-Aktivität und das Auftreten von hochgespannten Delta- und Thetawellen beobachtet werden (Itil & Fink 1966). Physostigmin als cholinergischer Agonist kann bekanntlich in diesen Fällen bei der Therapie wirksam sein, seine Anwendung ist aber auf Grund von schweren peripheren parasymphomimetischen Nebenwirkungen limitiert (Granacher et al. 1976). Die cholinerge Hypothese wird zudem untermauert durch Postmortem-Studien, die einen relevanten Untergang von Neuronen im Nucleus basalis bei Alzheimerpatienten nachgewiesen haben. Diese Zellen sind eine Hauptquelle der cholinergen Innervation (Whitehouse et al. 1982). Eine hohe anticholinerge Serumaktivität ist ebenfalls mit einer erhöhten Delirrate assoziiert (Flacker et al. 1998).

Es besteht also gute Evidenz für die cholinerge Hypothese, auch wenn die exakten pathophysiologischen Prozesse nicht völlig geklärt sind. So stellt sich die Frage, ob moderne Cholinomimetika die Schwere und Inzidenz des Delirs reduzieren können. Einige retrospektive Studien und Fallberichte deuten darauf hin. So erlitten Patienten einer geriatrischen Hochrisikopopulation, die langfristig Rivastigmin einnahmen, in einer retrospektiven Kohortenstudie seltener ein Delir als die Patienten der Kontrollgruppe (Dautzenberg et al. 2004).

### **1.3 Donepezil**

Bei Donepezil handelt es sich um einen vom Piperidin abgeleiteten, potenten und selektiven Acetylcholinesterase-Inhibitor, der seine Wirkung durch reversible Anlagerung an die gesamte Bindungshöhle der Acetylcholinesterase entfaltet (Pang & Kozikowski 1994).

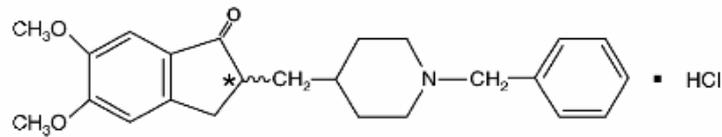


Abbildung 1 Strukturformel von Donepezil (Eisei Inc. 2010)

### 1.3.1 Anwendungsgebiete

In den USA wurde Donepezil erstmals 1996 zugelassen für die Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz, in Deutschland ein Jahr später. Vor wenigen Jahren wurde die Zulassung in den USA erweitert für die Anwendung auch bei der schweren Demenz (Eisei Inc. 2010). Es ist mittlerweile das am häufigsten verschriebene Arzneimittel bei Morbus Alzheimer (Seltzer 2007).

Der Einsatz von Donepezil wurde auch bei einer Vielzahl anderer neuropsychiatrischer Erkrankungen untersucht, insbesondere bei Parkinsondemenz/Lewy-Körper-Demenz, leichter kognitiver Beeinträchtigung (ein intermediäres Stadium zwischen „normal“ und Demenz) und bei der vaskulären Demenz.

Die sogenannte leichte kognitive Beeinträchtigung gilt als ein Risikofaktor für die Entwicklung der Alzheimererkrankung und anderer Demenztypen (Gauthier et al. 2006). In einer Studie konnte die Donepezileinnahme den Übergang in eine Alzheimerdemenz in den ersten 12 Monaten verzögern, eine zweite Studie zeigte keinen positiven Effekt (Birks & Flicker 2006; Petersen et al. 2005). Der mutmaßliche Nutzen von Donepezil bei dieser Indikation ist daher vermutlich gering und wird nicht empfohlen.

Die vaskuläre Demenz umfasst eine heterogene Gruppe von Syndromen und pathologischen Subtypen, die ihre Diagnosestellung nicht leicht macht (Román et al. 1993). Erschwerend kommt hinzu, dass die neuroradiologische Bildgebung nicht mit dem klinischen Befund korreliert und eine neurodegenerative Komponente häufig gemeinsam mit einer cerebrovaskulären Erkrankung auftritt (Ballard et al. 2004). In zwei großen Studien bei Patienten mit vaskulärer Demenz konnte ein signifikanter Vorteil hinsichtlich der kognitiven Funktion für Patienten in der Donepezil-Gruppe gezeigt werden (Román et al. 2005).

Bei der Lewy-Körper-Demenz wird Donepezil mittlerweile als erste Therapieoption empfohlen um die delirähnlichen und fluktuierenden Symptome einschließlich visueller Halluzinationen zu behandeln (Ferman & Boeve 2007).

### 1.3.2 Pharmakodynamik

Das Ausmaß der Acetylcholinesterase-Hemmung wird normalerweise in den Erythrozyten gemessen. Nach Einnahme der üblicherweise verschriebenen Dosis von Donepezil (5-10 mg/Tag), beträgt die Hemmung der kortikalen Acetylcholinesterase bei Alzheimerpatienten knapp 30% und damit weniger als bei der Verabreichung von Physostigmin. Das konnte in Studien gezeigt werden, die mit Hilfe der Positronen-Emissions-Tomographie die zerebrale Hemmwirkung untersucht haben (Kuhl et al. 2000).

In der Praxis spielen die schwierig zu messenden biologischen Effekte jedoch nur eine untergeordnete Rolle, denn beim Einsatz von Donepezil wird als pragmatisches Ziel eine Reduktion der Symptome angestrebt. Daher ist sie das wichtigste Maß für die Wirksamkeit in klinischen Studien.

Als Anticholinesterasewirkstoff wird Donepezil allerdings nur eine temporäre Wirkung auf die Symptome zugeschrieben. Mit Donepezil behandelte Alzheimerpatienten fallen nach einer mehrwöchigen Unterbrechung der Therapie wieder auf das gleiche kognitive Niveau ab wie Patienten in einer Placebo-Gruppe (Rogers et al. 1998a). Langzeitstudien zeigen aber auch, dass Donepezil das Fortschreiten der Erkrankung verlangsamen kann.

Cholinomimetika wie Donepezil können unerwünschte vagotone Effekte auf die Herzfrequenz, das Bronchialsystem und die Blasenentleerung haben. Auch können sie theoretisch Krampfanfälle und extrapyramidalmotorische Symptome auslösen oder verstärken. Diese Nebenwirkungen sind unter Donepezil allerdings selten. Sehr häufig ( $\geq 1/10$  Behandelten) treten bei der Anwendung jedoch Diarrhoe und Kopfschmerzen auf. Oft leiden die Patienten ( $\geq 1/100$   $< 1/10$  Behandelten) auch unter Schlaflosigkeit, Alpträumen, Schwindel, Erregungszuständen, Müdigkeit und Juckreiz (Eisei GmbH 2011).

### 1.3.3 Pharmakokinetik

Die Aufnahme von Donepezil aus dem Gastrointestinaltrakt erfolgt eher langsam. Nach drei bis fünf Stunden erreicht die Plasmakonzentration ihr Maximum, die Konzentration im Liquor beträgt etwa 15% der Konzentration im Plasma. Die Bioverfügbarkeit beträgt 100% und wird durch die Nahrung nicht beeinflusst.

Die Pharmakokinetik von Donepezil ist über einen weiten Dosisbereich bis zu 10mg/d linear. Die Verteilungshalbwertszeit beträgt rund 80 Stunden. Über 95% sind im Plasma an Proteine gebunden. Eine Steady-State-Plasmakonzentration wird bei täglicher Einnahme erst nach 14 bis 21 Tagen erreicht. Bei älteren Patienten erfolgt die Aufnahme zwar langsamer und das Verteilungsvolumen ist größer als bei jungen Patienten, die Clearance ist aber unabhängig vom Alter. Donepezil wird zu rund 80% mit seinen Metaboliten renal ausgeschieden, die restlichen 20% werden mit dem Stuhl ausgeschieden. Den überwie-

genden Anteil der ausgeschiedenen Dosis macht das unveränderte Molekül selbst aus, jedoch unterliegt Donepezil auch einem hepatischen Metabolismus über das Cytochrom P-450 Isoenzym CYP-3A4 und zu einem geringeren Anteil über CYP-2D6. Aus diesem Stoffwechselweg gehen mehrere Metabolite hervor, die teilweise selbst auch eine anticholinerge Hemmwirkung aufweisen. Ein Effekt auf die Metabolisierung anderer Medikamente, die über das gleiche Isoenzym verstoffwechselt werden (z.B. Theophyllin, Cimetidin, Digoxin), ließ sich nicht nachweisen. Hemmstoffe der Isoenzyme, wie Ketokonazol und Chinidin, können jedoch die Metabolisierung von Donepezil verlangsamen: die gleichzeitige Einnahme von Ketokonazol führte in einer Arbeit mit Probanden zu einer um rund 30% erhöhten Plasmakonzentration von Donepezil (Ohnishi et al. 1993; Rogers et al. 1998b; Seltzer 2007; Tiseo et al. 1998a, 1998b).

## 2 Fragestellung

Fortgeschrittenes Alter und große orthopädische Operation gehören zu einer ganzen Reihe von bekannten Faktoren, die den Patienten erwiesenermaßen einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines postoperativen Delirs aussetzen. Gerade die Kombination aus diesen beiden Risikofaktoren ist in der Klinik sehr häufig anzutreffen.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher primär untersucht werden, ob bei älteren Patienten mit endoprothetischen Operationen die perioperative Gabe des Cholinesterasehemmstoffes Donepezil effektiv und verträglich ist bei der Prävention des postoperativen Delirs und ob ein Einfluss auf die Schwere des Delirs nachweisbar ist. Zusätzlich sollten mögliche Auswirkungen der Donepezileinnahme auf die Narkoseführung, den kognitiven Status und die Dauer des stationären Aufenthalts untersucht werden.

### 3 Methodik

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine randomisierte, placebokontrollierte und doppelblinde Parallelgruppenstudie. Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Technischen Universität München genehmigt.

#### 3.1 Studienprotokoll

##### 3.1.1 Patienten

Es wurden Patienten der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie am Klinikum rechts der Isar eingeschlossen, die mindestens 70 Jahre alt waren und sich einem elektiven Knie- oder Hüftgelenkersatz oder einem Wechsel einer solchen Prothese unterzogen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in den beiden folgenden Tabellen wiedergegeben.

---

---

***Tabelle 4: Einschlusskriterien***

---

---

Alter  $\geq$  70 Jahre

Elektiver Knie- oder Hüftgelenkersatz

ASA-Klassifikation I - III

Mindestens fünf Tage zwischen erster Einnahme der Studienmedikation und der Operation

Schriftliche Einverständniserklärung

---

---

---

---

***Tabelle 5: Ausschlusskriterien***

---

---

Allergie gegen Donepezil oder Piperidinderivate

Gegenwärtige Therapie mit Cholinesterasehemmern

Bestehende schwere und instabile kardiovaskuläre Erkrankung

Bestehende Epilepsie

Bestehendes akutes, schweres Asthma bronchiale oder COPD

Bestehendes aktives Magen-Darm-Geschwür

Bestehendes Delir

Besonderheiten des Teilnehmers, die ihn daran hindern die Studienanforderungen zu erfüllen (z.B. Taubheit, Blindheit, Unkenntnis der deutschen Sprache)

**Tabelle 5: Ausschlusskriterien**

---

---

Gegenwärtige Behandlung mit Ketokonazol oder Chinidin

Alkohol- oder Drogenabusus

Teilnahme in einer anderen Studie mit Einnahme einer Studienmedikation bis zwei Wochen vor Beginn

Bestehende mittelschwere oder schwere Demenz

---

---

### 3.1.2 Vorbereitende Untersuchung

Mindestens fünf Tage vor dem geplanten Operationstermin wurden die Patienten persönlich in der Klinik oder telefonisch über die Studie informiert. Nachdem die Patienten schriftlich ihr Einverständnis für die Studienteilnahme gegeben hatten, folgte eine vorbereitende Visite, die ebenfalls mindestens fünf Tage vor der Operation stattfand. Bei dieser Visite wurden die Ein- und Ausschlusskriterien überprüft, indem die ausführliche Krankengeschichte erhoben, ein EKG angefertigt und eine körperliche Untersuchung durchgeführt wurde.

Um den kognitiven Status zu erheben wurde eine Version des modifizierten Mini-Mental Status Test (Teng & Chui 1987; Tschanz et al. 2002) mit den Teilnehmern durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine in Inhalt und Schwierigkeit erweiterte Form des bekannten Mini-Mental-Status Tests mit verbesserter Sensitivität und Validität. In diesem rund zehnminütigen, strukturierten Interview können maximal 100 Punkte erreicht werden, wobei eine höhere Punktzahl für eine höhere kognitive Leistung spricht. In den verschiedenen Aufgaben werden örtliche und zeitliche Orientierung, Aufmerksamkeit, Kurzzeit-, Langzeit- und Altgedächtnis, Urteilsvermögen, Ausführen von Anweisungen, Sprache und Schreiben überprüft.

Um ein möglicherweise bestehendes Delir und seine Ausprägung zu erfassen, wurde die *Confusion Assessment Method* (CAM) benutzt (Inouye & van Dyck 1990), deren Algorithmus im Anhang gezeigt wird.

Während der vorbereitenden Visite wurden zudem Blutwerte erhoben (Quick-Wert, Hämoglobin, GPT, Leukozyten, Kreatinin, Protein, Kalium, Natrium) und dem Teilnehmer fünf Tabletten der Studienmedikation in einem Medikamentendosierer ausgehändigt.

### 3.1.3 Studienmedikation

Die Studienteilnehmer wurden mit Hilfe computergenerierter Zufallszahlen entweder der Donepezil-Gruppe oder der Placebo-Gruppe zugeteilt. Die Bereitstellung und Verpa-

ckung der Tabletten in Medikamentendosierer erfolgte durch die Apotheke des Klinikums, so dass sowohl die Teilnehmer als auch der Untersucher in Bezug auf die Gruppenzuteilung verblindet waren.

Die Teilnehmer wurden angewiesen zu Hause ab dem fünften Tag vor der Operation täglich abends eine Tablette der Studienmedikation oral einzunehmen. Die Medikation wurde fortgeführt bis zum Ende des stationären Klinikaufenthalts. Donepezil wurde als handelsübliche Tablette in der Dosierung 5 mg pro Tag gegeben.

Bei Aufnahme in die Klinik einen Tag vor der Operation wurde die Compliance in Bezug auf die Einnahme der Medikation anhand des mitgebrachten Tablettenbehälters evaluiert und mögliche Nebenwirkungen erfragt.

### **3.1.4 Narkoseführung**

Die Patienten erhielten eine Vollnarkose und nach individueller anästhesiologischer Abwägung zusätzlich ein regionales Anästhesieverfahren für die Operation. Bei Knieoperationen bestand das regionale Verfahren aus einem Femoralis- und ventralen Ischiadikus Katheter, bei Hüftoperationen aus einem Psoas-Katheter und einer dorsalen single-shot Blockade des Nervus ischiadicus. Die Katheter wurden bereits intra- und auch postoperativ zur Schmerztherapie mit Ropivacain bestückt.

Neben dem Untersucher war während der Narkose ein zweiter Anästhesist anwesend, um das erforderliche Monitoring durchzuführen. Zur Einleitung der Vollnarkose wurden 0,1 – 0,2 µg/kgKG Sufentanil, 2 mg/kgKG (oder je nach Wirkung mehr) Propofol sowie 0,5 mg/kgKG Atracurium verabreicht. 90 Sekunden nach der Atracuriumgabe wurde der Patient intubiert und die Intubationsbedingungen festgehalten.

Die Narkose wurde aufrecht erhalten mit Sevofluran. Der Volumenanteil wurde so gewählt, dass ein BIS-Wert von  $40 \pm 5$  gehalten wurde. Sufentanil wurde nach anästhesiologischem Ermessen nachdosiert. Die neuromuskuläre Relaxierung wurde akzelerometrisch am Musculus adductor pollicis gemessen. Als Stimulation wurde jede Minute eine Serie von vier Reizen (Train-of-Four/TOF) über dem Nervus ulnaris abgegeben. Die Zeit bis zur Erholung des TOF-Quotienten auf 70% und 90% ohne Nachrelaxierung wurde dokumentiert.

Für die vier Phasen des Aufenthalts im Operationsbereich (Narkoseeinleitung, Operation, Narkoseausleitung, Zeit im Aufwachraum), wurden insgesamt 84 mögliche anästhesierelevante Ereignisse definiert. Sie umfassen verschiedene hämodynamische, respiratorische und metabolische Zustände und Auffälligkeiten, die normalerweise ein Eingreifen des Anästhesisten nötig machen. In Tabelle 6 sind sie für jede Phase aufgeführt. Bei jedem Patienten wurde das Auftreten dieser Ereignisse erfasst.

**Tabelle 6: Definierte anästhesierelevante Ereignisse**

	Einleitung	Operation	Ausleitung	Aufwachraum
MAP < 60mmHg länger als 5 Minuten	x	x	x	x
MAP > 120mmHg länger als 5 Minuten	x	x	x	x
Kreislaufwirksame Medikation verabreicht	x	x	x	x
Herzfrequenz < 50/min	x	x	x	x
Herzfrequenz > 120/min	x	x	x	x
Frequenzwirksame Medikation verabreicht	x	x	x	x
Hochgradige Arrhythmie	x	x	x	x
Antiarrhythmika verabreicht	x	x	x	x
Pathologischer Auskultationsbefund	x	x	x	x
spO <sub>2</sub> < 90%	x	x	x	x
Klinisch pathologischer Atemwegsdruck	x	x	x	
Auffällige endtidale CO <sub>2</sub> -Werte	x	x	x	
EtCO <sub>2</sub> > 50 mmHg	x	x	x	
EtCO <sub>2</sub> < 25 mmHg	x	x	x	
Steigende etCO <sub>2</sub> -Kurve	x	x	x	
Elektrolyte verabreicht	x	x	x	x
Glucose verabreicht	x	x	x	x
Insulin verabreicht	x	x	x	x
Infusion über Erhaltungsbedarf		x	x	x
Hb < 6 mg/dl		x	x	x
Hb > 18 mg/dl		x	x	x
Transfusionen		x	x	x
Dauer der Ausleitung > 10 Minuten			x	
Agitiert			x	x
Hypodynam			x	x

### 3.1.5 Postoperative Phase

Nach der Operation wurden die Teilnehmer bis zum sechsten postoperativen Tag alle acht Stunden mittels CAM auf ein Delir hin beurteilt und das Schmerzniveau in Ruhe auf

einer visuellen Analogskala von null bis zehn ermittelt. Zusätzlich wurde das Pflegepersonal der Station gebeten, alle Auffälligkeiten im Verhalten der Studienteilnehmer rund um die Uhr dem Studienarzt zu melden. Das etwaige Auftreten von hämodynamischen und kardialen Komplikationen, respiratorischer Insuffizienz, Magen-Darm-Beschwerden und Elektrolytveränderungen wurde täglich abgefragt und dokumentiert.

Die kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten wurde am Tag der Entlassung aus der Klinik erneut mit dem 3MS-R getestet.

### **3.1.6 Delirzwischenfall**

Falls in einer CAM-Untersuchung erstmalig ein Delir festgestellt wurde, wurde ein ärztlicher Mitarbeiter der Klinik für Psychiatrie hinzugezogen, um das Ausmaß des Delirs mit Hilfe des Delirium-Index (McCusker et al. 2004) zu bestimmen. Der Delirium-Index ist eine angepasste Form der CAM für die Delirschwere und untersucht sieben Symptomkomplexe. Der Testalgorithmus ist im Anhang aufgeführt. Die zu erreichende Gesamtpunktzahl liegt zwischen 0 und 21, wobei eine höhere Punktzahl ein schwereres Delir anzeigt.

Ebenso wurde nachts oder am Wochenende der psychiatrische Dienstarzt hinzugezogen, wenn das Pflegepersonal der Station erstmals ein Delir vermutete. Etwaige somatische Delirursachen wie Elektrolytentgleisungen, Schmerzen, respiratorische Insuffizienz, hämodynamische Komplikationen oder Infektionen wurden identifiziert und behandelt. Falls erforderlich wurde eine medikamentöse Therapie mit Haloperidol eingeleitet.

## **3.2 Statistik**

Alle Berechnungen und Grafiken in der vorliegenden Arbeit wurden mit der Software *IBM SPSS Statistics* Version 19 erstellt. Um signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen zu ermitteln, wurde für stetige Variablen zunächst der Ein-Stichproben-Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung der Verteilungsform durchgeführt. Bei hinreichender Normalverteilung wurde anschließend der t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. War die Variable nicht normalverteilt wurde der U-Test nach Mann und Whitney angewendet. Bei nominalen Variablen wurde der exakte Test nach Fisher verwendet. Bei allen Tests wurde ein Signifikanzniveau von 5% gewählt.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Patientenkollektiv

Es wurden zwischen Juli 2007 und März 2009 183 konsekutive Patienten des Klinikums rechts der Isar gescreent, die sich einem elektiven endoprothetischen Eingriff an Hüfte oder Knie unterziehen wollten. 146 davon erfüllten eines der Ausschlusskriterien, 37 der Patienten konnten rekrutiert werden. Sie erfüllten alle Einschlusskriterien und willigten nach ausführlicher Information in die Teilnahme ein. 12 Patienten schieden wieder aus bevor mit der Einnahme der Studienmedikation begonnen worden war: ein Patient verstarb, vier Patienten zogen ihre Einwilligung zurück und bei sieben Patienten wurde die zunächst geplante Operation nicht durchgeführt. Von den verbliebenen 11 Männern und 14 Frauen erhielten 11 Donepezil und 14 das Placebopräparat. Bei diesen 25 Patienten gab es keine relevanten Protokollverletzungen. Die Auswertung erfolgte als Per-Protocol-Analyse.

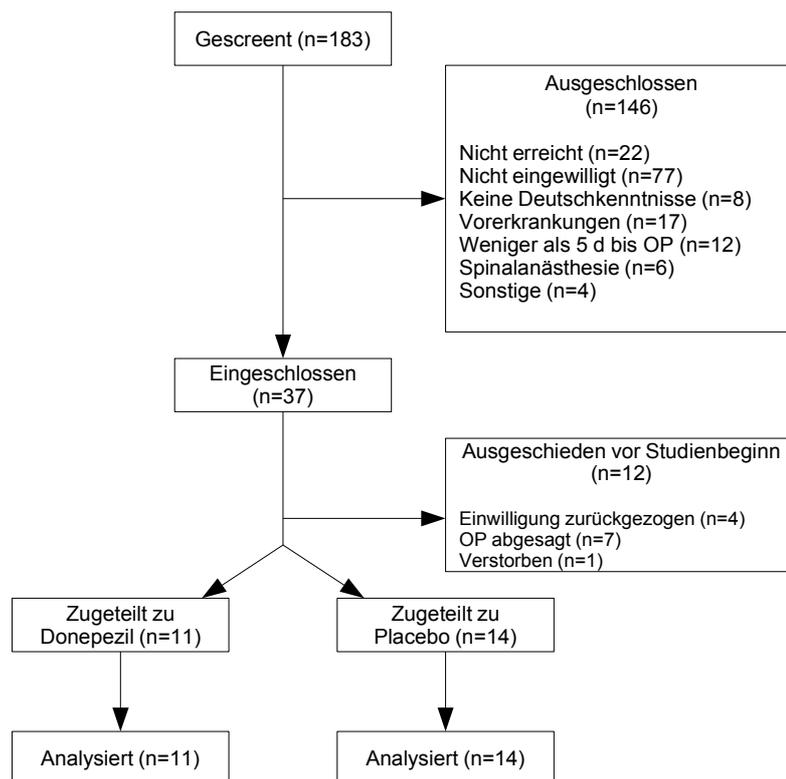


Abbildung 2: Flussdiagramm der Studie

Das Alter der Teilnehmer reichte von 71 bis 88 Jahre und betrug im Mittel 77,1 Jahre. In beiden Studiengruppen waren etwa gleich viele Männer und Frauen. Alle Teilnehmer wurden nach der Status-Klassifikation der American Society of Anesthesiologists als ASA-Klasse 2 (leichte Allgemeinerkrankungen) oder 3 (schwere Allgemeinerkrankungen) klassifiziert, keiner als ASA-1 (keine Vorerkrankungen). In der Donepezil-Gruppe war der Anteil an ASA-3-Patienten und auch die Zahl zerebrovaskulär vorerkrankter Patienten etwas höher als in der Placebo-Gruppe, jedoch waren die Unterschiede nicht statistisch signifikant. Auch in Bezug auf die sonstigen Vorerkrankungen, die demographischen Merkmale und die Punktzahl im präoperativen modifizierten Mini-Mental-Status-Test (3MS-R) gab es keine signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen.

Die häufigste Operation im Studienkollektiv war die Implantation einer nicht zementierten Hüft-TEP (bei 52% der Patienten). 24% erhielten eine zementierte Knie-TEP, 16% eine nicht zementierte Knie-TEP und 8% eine zementierte Hüft-TEP. Bei knapp Dreiviertel der Patienten wurde ein kombiniertes Anästhesieverfahren bestehend aus Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie durchgeführt, alle anderen Patienten erhielten eine alleinige Vollnarkose.

Alle Stammdaten der Patienten sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 7: Patientenstammdaten und Vorerkrankungen**

		Placebo (n=14)			Donepezil (n=11)			p-Wert
		Mittelwert ( $\sigma$ )	Anzahl	Anteil (%)	Mittelwert ( $\sigma$ )	Anzahl	Anteil (%)	
Alter (Jahre)		76,4 (5,4)			78,1 (5,3)			0,450
Körpergröße (cm)		164,6 (8,3)			166,9 (7,6)			0,471
Gewicht (kg)		75,8 (11,5)			77,7 (14,9)			0,726
Ausbildungsjahre		11,7 (2,1)			12,4 (2,6)			0,61
Schmerzniveau auf der visuellen Analogskala von 0 bis 10		3,1 (0,9)			2,5 (0,9)			0,658
Punktzahl 3MS-R präoperativ *		88,1 (9,7)			87,5 (13,0)			0,909
Geschlecht	männlich		7	50,0%		4	36,4%	0,689
	weiblich		7	50,0%		7	63,6%	
ASA- Klassifikation	2		10	71,4%		4	36,4%	0,116
	3		4	28,6%		7	63,6%	
Arterieller Hypertonus			11	78,6%		11	100,0%	0,230
Diabetes mellitus			3	21,4%		4	36,4%	0,656
Zerebrovaskuläre Erkrankung			0	0,0%		3	27,3%	0,072
Psychopharmakaeinnahme			1	7,1%		0	0,0%	1,000
Benzodiazepineinnahme			0	0,0%		0	0,0%	1,000
Aktiver Raucher			2	14,3%		1	9,1%	1,000
Art der Narkose	Vollnarkose		3	21,4%		4	36,4%	0,656
	kombiniert		11	78,6%		7	63,6%	
Art der Operation	HTEP, nicht zementiert		9	64,3%		4	36,4%	
	HTEP, zementiert		0	0,0%		2	18,2%	
	KTEP, zementiert		4	28,6%		2	18,2%	
	KTEP, nicht zementiert		1	7,1%		3	27,30%	

$\sigma$  = Standardabweichung;

\* Punkteskala 0 – 100, höhere Punktzahl zeigt eine bessere Leistung an

## 4.2 Primäre Endpunkte

### 4.2.1 Inzidenz und Schwere des Delirs

Bei vier Patienten (16%) trat im Studienzeitraum ein Delir nach der Operation auf. Es handelte sich um zwei Männer und zwei Frauen, drei davon waren in der Donepezil-Gruppe, eine Patientin in der Placebo-Gruppe. Ein Patient (Pat.Nr. 5) erlitt zwei Delirepisoden. Er wurde, wie die beiden betroffenen Patientinnen mit Haloperidol behandelt. Die Delirepisode des vierten Betroffenen war mild und musste nicht medikamentös behandelt werden. Bei allen Patienten war das Delir bis zur Klinikentlassung abgeklungen.

Weder in der Inzidenzrate noch bei der Schwere des Delirs, gemessen an der Punktzahl im Delirium-Index, gab es signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen.

**Tabelle 8: Patienten mit Delir**

Patient Nr.	Studienarm	Geschlecht	Alter	OP	Punktzahl 3MS-R präoperativ	Punktzahl 3MS-R bei Entlassung	Punktzahl Delirium-Index
5	Donepezil	männlich	83	zementierte HTEP	52	44	13
11	Donepezil	männlich	86	nicht-zementierte HTEP	86	92	3
19	Placebo	weiblich	86	zementierte KTEP	64	#	9
23	Donepezil	weiblich	78	nicht-zementierte KTEP	93	92	7

# Test durch Patientin abgebrochen

**Tabelle 9: Delirinzidenz**

	Placebo (n=14)	Donepezil (n=11)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
Delir, n (%)	1 (7,1)	3 (27,3)	3,82 (0,46; 31,84)	0,288

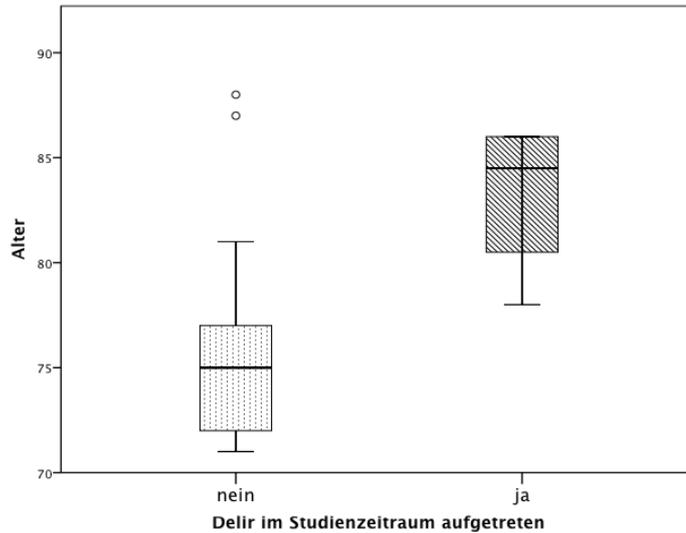
**Tabelle 10: Schwere des Delirs**

	Placebo (n=1)	Donepezil (n=3)	Mittlere Differenz (95%-KI)	Teststatistik <sub>[df]</sub>	p-Wert
Punktzahl im Delirium- Index, Mittelwert ( $\sigma$ )	9	7,67 (5,03)	1,33 (-23,67; 26,34)	$t_{[2]} = 0,23$	0,840

$\sigma$  = Standardabweichung

Delirium-Index (Punkteskala 0-21): höhere Punktzahl zeigt ein schwereres Delir an

Die vier Patienten, bei denen ein Delir aufgetreten ist, waren signifikant älter (83,3 vs. 76,0 Jahre) als diejenigen Patienten, die kein Delir entwickelten. Kein Unterschied bestand hingegen bei der Leistung im präoperativen kognitiven Test oder bei der Summe der anästhesierelevanten Ereignisse zwischen Patienten mit und ohne Delir.



**Abbildung 3:** Dargestellt sind jeweils Median, erstes und drittes Quartil, Maximum, Minimum sowie Ausreißer als Punkte. Patienten bei denen im Beobachtungszeitraum ein Delir aufgetreten ist, waren signifikant älter als diejenigen, bei denen kein Delir aufgetreten ist. ( $p = 0,009$ )

**Tabelle 11: Delirstatus: Alter, Punktzahl im 3MS-R präoperativ und anästhesierelevante Ereignisse**

Variable	Delir (n=4)	kein Delir (n=21)	Mittlere Differenz (95%-KI)	Teststatistik <sub>[df]</sub>	p-Wert
Alter, Mittelwert ( $\sigma$ )	83,25 (3,77)	76,00 (4,80)	-7,25 (-12,52; -1,97)	$t_{[23]} = -2,84$	0,009 *
Punktzahl im 3MS-R präoperativ, Mittelwert ( $\sigma$ )	73,79 (19,05)	90,52 (6,63)	16,77 (-13,13; 46,68)	$t_{[3,14]} = 1,74$	0,176
Summe der anästhesierelevanten Ereignisse, Mittelwert ( $\sigma$ )	10,25 (6,08)	6,62 (3,72)	-3,63 (-8,26; 1,00)	$t_{[23]} = -1,62$	0,119

#### 4.2.2 Verträglichkeit von Donepezil

Alle eingeschlossenen Patienten brachten zur präoperativen Visite den Medikamentenbehälter mit, in dem mindestens fünf Tabletten der Studienmedikation fehlten. Kein Teilnehmer gab an, dass er eine Dosis nicht eingenommen hätte. Mögliche unerwünschte Wirkungen waren zu diesem Zeitpunkt bei zwei Patienten aufgetreten und waren milder Natur: ein Patient in der Donepezil-Gruppe klagte über Schlaflosigkeit, ein Patient in der Placebo-Gruppe über Herzrhythmusstörungen.

**Tabelle 12: Unerwünschte Wirkungen und Einnahmecompliance präoperativ**

	Placebo (n=14)	Donepezil (n=11)
Übelkeit und Erbrechen	0	0
Durchfall	0	0
Schlaflosigkeit	0	1
Herzrhythmusstörungen	1	0
Blasenstörung	0	0
Erregungszustände	0	0
Mind. 5 Tabletten eingenommen	14	11

Bei allen Patienten wurde in der postoperativen Studienphase mindestens ein unerwünschtes Ereignis dokumentiert. In Tabelle 13 sind alle aufgetretenen Ereignisse ersichtlich. Am häufigsten wurden Obstipation und Übelkeit beobachtet. Einen signifikanten Unterschied in der Häufigkeit der Ereignisse zwischen den beiden Studienarmen gab es nicht. Kein Ereignis wurde als schwerwiegend beurteilt, so dass die Studienmedikation bei keinem Teilnehmer reduziert oder abgesetzt werden musste.

**Tabelle 13: unerwünschte Ereignisse postoperativ**

	Placebo (n=14)	Donepezil (n=11)	p-Wert
Unerwünschte Ereignisse			
Übelkeit/Magenschmerzen	3	4	1,000
Erbrechen	2	0	0,487
Durchfall	1	0	1,000
Obstipation	12	10	1,000
Nierenschmerzen	1	0	1,000
Juckreiz	1	1	1,000
Angina pectoris	1	1	1,000
Sättigungsabfall < 90%	0	1	1,000
Harnverhalt	1	0	1,000
Muskelschmerzen	1	0	1,000
Gichtanfall	0	1	1,000
Patienten mit Nebenwirkungen	14	11	1,000
severe adverse events	0	0	1,000

### 4.3 Sekundäre Endpunkte

#### 4.3.1 Dauer des postoperativen Aufenthalts

Die Patienten wurden frühestens am sechsten und spätestens am siebzehnten postoperativen Tag aus der Klinik entlassen. Die mittlere Verweildauer unterschied sich zwischen den Gruppen nicht.

**Tabelle 14: Dauer des postoperativen stationären Aufenthalts**

Variable	Placebo (n=14)	Donepezil (n=11)	Mittlere Differenz (95%-KI)	Teststatistik <sub>[df]</sub>	p-Wert
postop. Tage bis zur Entlassung, Mittelwert ( $\sigma$ )	9,62 (2,66)	11,36 (3,75)	-1,75 (-4,47; 0,97)	$t_{[22]} = -1,33$	0,196

$\sigma$  = Standardabweichung

### 4.3.2 Leistung im kognitivem Test

Bei den Teilnehmern wurde der 3MS-R am letzten Tag des stationären Aufenthalts wiederholt. Eine Patientin, die zuvor ein Delir entwickelt hatte, brach den Test vorzeitig ab aus Sorge „sich zu blamieren“. Die mittlere Punktzahl in der Placebo-Gruppe betrug 92,92 Punkte, in der Donepezil-Gruppe 86,36 Punkte. Da bei der Überprüfung auf Normalverteilung im Kolmogorov-Smirnov-Test die Gesamtpunktzahlen nicht ausreichend normalverteilt waren ( $p = 0,031$ ), wurde der U-Test nach Mann und Whitney durchgeführt. Zwischen den Studiengruppen bestand demnach kein Unterschied in der erreichten Punktzahl ( $U = 51,5$ ;  $p = 0,252$ ).

### 4.3.3 Schmerzniveau

Postoperativ wurden die Teilnehmer bis zum sechsten postoperativen Tag dreimal täglich mit Hilfe einer visuellen Analogskala von null bis zehn zu ihrem aktuellen Schmerzniveau in Ruhe befragt. Aus den drei Werten wurde bei jedem Teilnehmer für jeden Tag ein Mittelwert berechnet. Diese Werte waren nicht hinreichend normalverteilt, so dass zum täglichen Vergleich der beiden Studiengruppen der U-Test angewendet wurde. Es ergaben sich dabei keine signifikanten Unterschiede.

**Table 15: Postoperatives Schmerzniveau**

	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 6
VAS Placebo ( $\sigma$ )	1,48 (0,80)	1,29 (1,06)	0,79 (0,74)	0,95 (1,00)	0,67 (0,65)	0,48 (0,58)
VAS Donepezil ( $\sigma$ )	1,67 (1,47)	1,39 (0,57)	1,06 (0,70)	0,91 (0,80)	0,97 (1,26)	0,52 (0,63)
Teststatistik	U = 75,00	U = 64,50	U = 59,50	U = 75,00	U = 70,00	U = 74,50
p-Wert	0,912	0,480	0,326	0,911	0,691	0,884

Angegeben sind die mittleren Werte und die Standardabweichung ( $\sigma$ ) auf der visuellen Analogskala (VAS) von null bis zehn.

### 4.3.4 Auswirkungen auf die Narkose

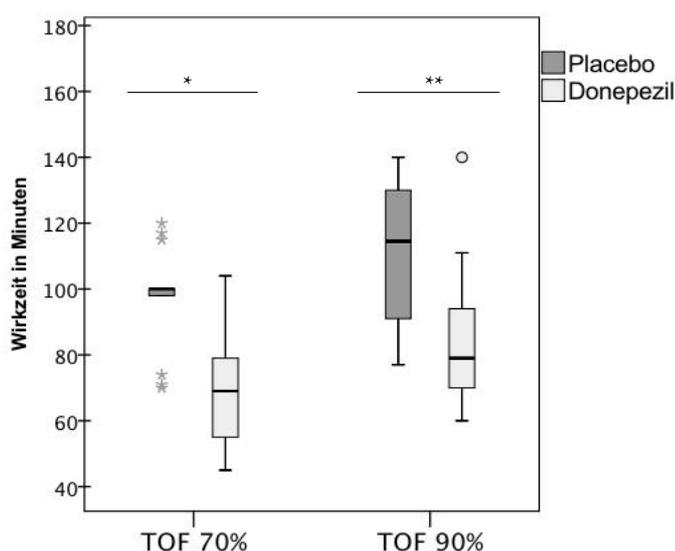
#### 4.3.4.1 Wirkdauer von Atracurium

Die mittlere Wirkzeit des bei Narkoseeinleitung verabreichten Atracuriums war bis zum Erreichen eines TOF-Quotienten von 70% und 90% in der Donepezil-Gruppe signifikant kürzer als in der Placebo-Gruppe.

**Tabelle 16: Wirkzeit von Atracurium**

		Mittelwert ( $\sigma$ )	Mittlere Differenz (95% KI)	Teststatistik <sub>[df]</sub>	p-Wert
TOF 70%	Placebo (n=13)	97,23 (16,42)	28,23 (13,24; 43,22)	$t_{[21]}=3,92$	0,001*
	Donepezil (n=10)	69,00 (18,05)			
TOF 90%	Placebo (n=14)	112,79 (21,23)	26,51 (7,85; 45,17)	$t_{[23]}=2,94$	0,007*
	Donepezil (n=11)	86,27 (23,71)			

KI = Konfidenzintervall  
 $\sigma$  = Standardabweichung



**Abbildung 4:** Wirkzeit von Atracurium bis zum Erreichen eines TOF von 70% bzw 90%. Dargestellt sind jeweils Median, erstes und drittes Quartil, Maximum, Minimum, Ausreißer als Punkte sowie Extremwerte als Sternchen. Die mittlere Wirkzeit von Atracurium war in der Donepezil-Gruppe signifikant kürzer. (\*  $p = 0,001$ ; \*\*  $p = 0,007$ )

#### 4.3.4.2 Narkosemittelbedarf

Gemessen wurde die Einleitungsdosis Propofol und die Dosis Sufentanil während der gesamten Operation (jeweils pro Kilogramm Körpergewicht), sowie die expiratorische Sevoflurankonzentration beim Wiedererlangen des Bewusstseins nach der Narkose. Zudem wurde der Median der expiratorischen Sevoflurankonzentration intraoperativ bestimmt, der nötig war um einen BIS-Wert von  $40 \pm 5$  zu halten. Da der Sufentanilbedarf im Kolmogorov-Smirnov-Test nicht hinreichend normalverteilt war ( $p = 0,022$ ), wurde für diese Variable der U-Test nach Mann und Whitney verwendet. Für alle anderen Variablen kam der t-Test zum Einsatz.

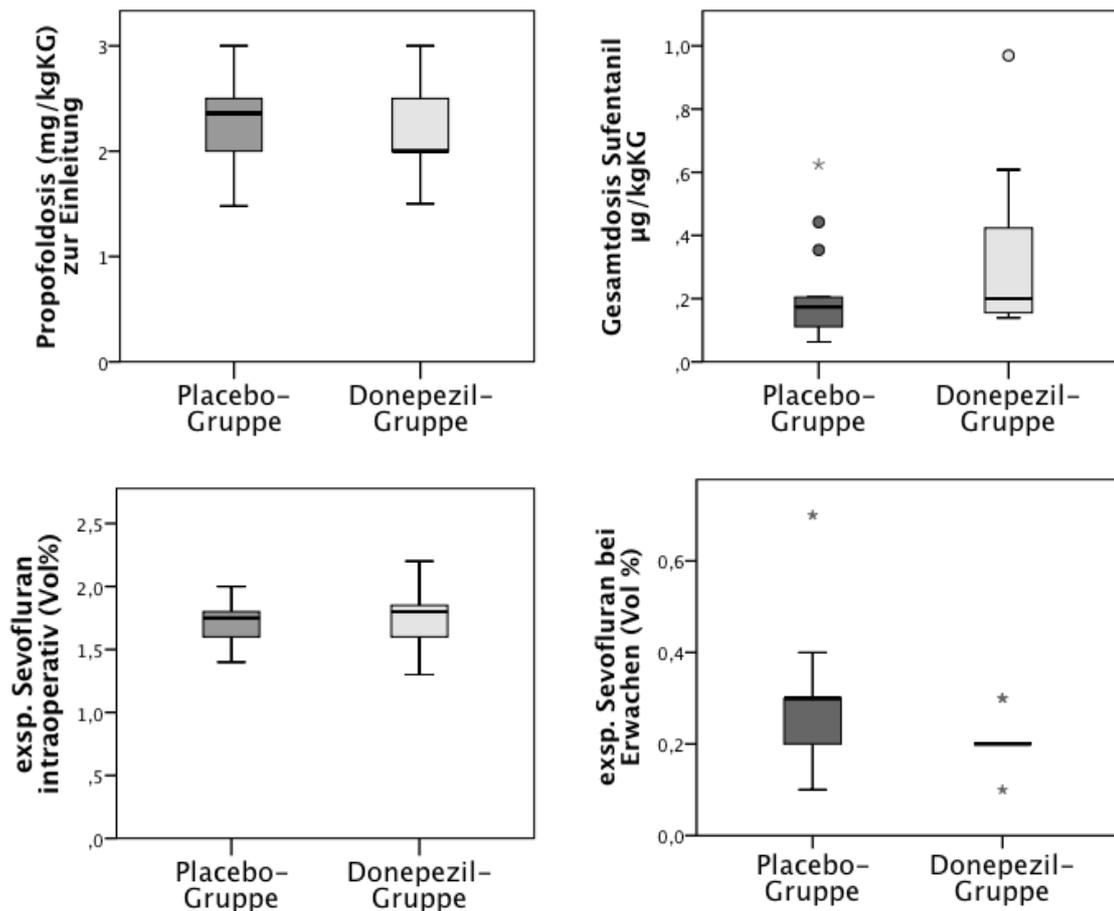
Es ergaben sich keine Unterschiede in der Dosis der untersuchten Narkosemedikamente zwischen den Gruppen.

**Tabelle 17: Narkosemittelbedarf**

		Mittelwert ( $\sigma$ )	Mittlere Differenz (95% KI)	Teststatistik	p-Wert
Propofoldosis mg/kgKG	Placebo (n=14)	2,27 (0,37)	0,08 (-0,28; 0,44)	$t_{[21]} = 0,46$	0,649
	Donepezil (n=11)	2,19 (0,50)			
Sufentanildosis $\mu\text{g}/\text{kgKG}$	Placebo (n=14)	0,21 (0,16)	0,13 (-0,31; 0,04)	U = 52,5	0,183
	Donepezil (n=11)	0,35 (0,26)			
Sevofluran intraoperativ Vol%	Placebo (n=14)	1,73 (0,19)	0,01 (-0,19; 0,17)	$t_{[23]} = 0,14$	0,890
	Donepezil (n=11)	1,74 (0,25)			
Sevofluran bei Erwachsenen Vol%	Placebo (n=14)	0,30 (0,14)	0,09 (-0,01; 0,19)	$t_{[23]} = 2,01$	0,056
	Donepezil (n=11)	0,21 (0,05)			

KI = Konfidenzintervall

$\sigma$  = Standardabweichung



**Abbildung 5:** Mittlerer Bedarf an Propofol, Sufentanil und Sevofluran. Boxplot mit Median, erstem und drittem Quartil, Maximum, Minimum, Ausreißern als Punkte sowie Extremwerten als Sternchen. Es bestanden keine Unterschiede zwischen den Gruppen.

#### 4.3.4.3 Intubationsbedingungen

Die Intubationsbedingungen wurden vom Anästhesisten in drei Kategorien beurteilt: Durchführbarkeit der Laryngoskopie (leicht oder erschwert), Abwehrreaktion auf den Tubus vorhanden (wie Husten und Bewegung des Patienten) und Stimmlippenstellung (relaxiert oder nicht relaxiert). Sie unterschieden sich in den beiden Studiengruppen nicht signifikant voneinander.

**Tabelle 18: Intubationsbedingungen**

Variable	Placebo (n=14)	Donepezil (n=11)	Relatives Risiko (95%-KI)	p-Wert
Husten oder Bewegung bei Intubation, N (%)	3 (21,4)	1 (9,1)	2,36 (0,28; 19,66)	0,604
Laryngoskopie erschwert, N (%)	3 (21,4)	2 (18,2)	1,18 (0,24; 5,87)	1,000
Stimm lippen nicht relaxiert, N (%)	3 (21,4)	2 (18,2)	1,18 (0,24; 5,87)	1,000

#### 4.3.4.4 Anästhesierelevante Ereignisse

Bei allen Patienten wurde während Narkoseeinleitung, Operation, Ausleitung oder Aufwachraumaufenthalt mindestens ein anästhesierelevantes Ereignis dokumentiert. Am häufigsten handelte es sich um Blutdruck- oder Herzfrequenzstörungen. Die folgende Tabelle zeigt für jedes Ereignis die Häufigkeit in den Studienarmen.

**Tabelle 19: Definierte anästhesierelevante Ereignisse**

	Einleitung		Operation		Ausleitung		Aufwachraum	
	Plac. n=14	Don. n=11	Plac. n=14	Don. n=11	Plac. n=14	Don. n=11	Plac. n=14	Don. n=11
MAP < 60mmHg > 5 Min.	2	0	1	0	0	0	0	0
MAP > 120mmHg > 5 Min.	0	2	1	2	1	3	2	4
Kreislaufwirksame Medikation	10	8	7	8	0	1	2	2
Herzfrequenz < 50/min	8	4	7	3	0	1	2	0
Herzfrequenz > 120/min	0	0	0	0	0	0	0	0
Frequenzwirksame Medikation	3	2	2	1	0	0	0	1
Hochgradige Arrhythmie	0	1	0	1	0	1	0	1
Antiarrhythmika verabreicht	0	0	0	0	0	0	0	0
Pathologischer Auskultationsbefund	0	0	0	0	0	0	0	0
spO <sub>2</sub> < 90%	0	0	0	1	0	0	1	1
Klinisch path. Atemwegsdruck	0	0	0	0	0	0	-	-
Auffällige endtidale CO <sub>2</sub> -Werte	0	0	0	0	0	0	-	-

**Tabelle 19: Definierte anästhesierelevante Ereignisse**

	Einleitung		Operation		Ausleitung		Aufwachraum	
	Plac. n=14	Don. n=11	Plac. n=14	Don. n=11	Plac. n=14	Don. n=11	Plac. n=14	Don. n=11
etCO <sub>2</sub> > 50 mmHg	0	0	0	0	0	0	-	-
etCO <sub>2</sub> < 25 mmHg	0	0	0	0	0	0	-	-
Steigende etCO <sub>2</sub> -Kurve	1	4	1	3	1	3	-	-
Elektrolyte verabreicht	2	1	3	3	1	1	0	0
Glucose verabreicht	0	0	0	0	0	0	0	0
Insulin verabreicht	0	0	0	0	0	0	0	0
Infusion über Erhaltungsbedarf	-	-	9	7	4	4	2	0
Hb < 6 mg/dl	-	-	0	0	0	0	0	0
Hb > 18 mg/dl	-	-	0	0	0	0	0	0
Transfusionen	-	-	3	5	1	3	1	2
Dauer der Ausleitung > 10 Minuten	-	-	-	-	1	2	-	-
Agitiert	-	-	-	-	1	3	0	1
Hypodynam	-	-	-	-	3	3	2	4

Die Summe aller intraoperativen anästhesierelevanten Ereignisse pro Patient unterschied sich im Mittel nicht zwischen den Studienarmen.

**Tabelle 20: Intraoperative anästhesierelevante Ereignisse**

Variable	Placebo (n=14)	Donepezil (n=11)	Mittlere Differenz (95%-KI)	Teststatistik <sub>[df]</sub>	p-Wert
Ereignisse pro Patient, Mittelwert ( $\sigma$ )	5,93 (3,52)	8,82 (4,69)	-2,89 (-6,28; 0,50)	$t_{[23]} = -1,76$	0,091

$\sigma$  = Standardabweichung

KI = Konfidenzintervall

## 5 Diskussion

### 5.1 Primäre Endpunkte

Die primären Ziele dieser Arbeit waren es, die Effektivität und Sicherheit von Donepezil bei der Prävention des postoperativen Delirs bei alten Patienten nach endoprothetischen Knie- und Hüfteingriffen zu untersuchen. Die Ergebnisse zeigen, dass unter Donepezileinnahme weder die Inzidenz noch die Schwere der Delirepisoden reduziert werden konnte und auch kein Trend in diese Richtung nachweisbar war. Auch auf die Dauer des stationären Aufenthalts ließ sich im Vergleich zu Placebo kein Effekt nachweisen.

In diesen Punkten können die mittlerweile publizierten Daten im Wesentlichen bestätigt werden: in vier placebokontrollierten Studien mit insgesamt jedoch geringer Fallzahl wurde bisher Donepezil zur postoperativen Delirprävention bei orthopädischen Eingriffen getestet. Eine der größeren Studien stellte einen positiven, jedoch nicht signifikanten Trend fest (Sampson et al. 2007), in den anderen Arbeiten fand sich kein Unterschied in der Delirinzidenz oder der Punktzahl in mentalen Tests (Liptzin et al. 2005; Marcantonio et al. 2011; Munger et al. 2008a).

Die hier erhobenen Daten zeigen zudem eine insgesamt gute Verträglichkeit von Donepezil. Gravierende Nebenwirkungen traten während der präoperativen Einnahme-phase nicht auf. Lediglich ein Patient beklagte Schlafstörungen, eine der wesentlichen und sehr häufigen Nebenwirkungen von Donepezil. Bei den postoperativen unerwünschten Ereignissen litten fast alle Patienten in beiden Gruppen unter Obstipation. Ein Zusammenhang mit der Studienmedikation ist in diesem Punkt auf Grund des Wirkmechanismus von Donepezil (häufige Nebenwirkung Diarrhoe) sehr unwahrscheinlich. Juckreiz und Übelkeit sind dagegen typische Nebenwirkungen von Donepezil, sie traten aber in der Verum-Gruppe nicht häufiger auf als im anderen Studienarm und waren in keinem Fall schwerwiegend. Andere oft beschriebene Nebenwirkungen wie Schwindel oder Harninkontinenz wurden gar nicht beobachtet. In den vier vergleichbaren Arbeiten berichten nur Marcantonio et al. (Marcantonio et al. 2011) von signifikant mehr typischen Nebenwirkungen, die in einer Fallserie bei Patienten mit Hüftfraktur mit der postoperativen Donepezileinnahme assoziiert war.

**Table 21: Studien zur perioperativen Delirprävention mit Donepezil**

	Anzahl Patienten	Operation	Dauer der Donepezilgabe	Outcome
Sampson et al. 2007	33	elektiver Hüftersatz	für 4 d postoperativ	nicht signifikanter Trend für Donepezil
Liptzin et al. 2005	80	elektiver Hüftersatz	14 d präop. bis 14 d postop.	kein Unterschied in Delirinzidenz
Munger et al. 2008b	15	Hüftfraktur od. elektiver Hüft-/Knieersatz	7 d präop bis 14 d postop. bei TEP, bei Fraktur bis 5 d postop.	kein Unterschied in Punktzahl in MMSE und CAM
Marcantonio 2011	16	Hüftfraktur	Beginn 24 h prä- od. postop. bis 30 d postop	kein Unterschied in Delirinzidenz

Offensichtlich kann die vorbeugende Gabe von Donepezil die postoperative Delirinzidenz nicht beeinflussen. Das ist insbesondere deshalb enttäuschend, weil das cholinerge Defizit als Haupthypothese für die Delirientstehung gilt und es reichlich Evidenz für sie gibt.

Eine mögliche Erklärung für die mangelnde Wirksamkeit könnte auf neuroanatomischer Ebene zu suchen sein. Das cholinerge System kann hier nicht isoliert betrachtet werden. Enge Interaktionen mit anderen Transmittern (einschließlich GABA und Glutamat) beeinflussen die Abläufe, die schließlich zum Delir führen (Jenewein & Büchi 2007). Selbst wenn das cholinerge Defizit die gemeinsame Endstrecke der Delirientstehung darstellt, wirken in der Klinik verschiedenste Faktoren ein, die durch Cholinesteraseinhibitoren in dem begrenzten Zeitrahmen möglicherweise nicht vollständig ausgeglichen werden können. Dazu gehören beispielsweise Schmerz, Stress oder anticholinerge Nebenwirkungen anderer Medikamente.

Denkbar ist auch, dass die Dosierung von Donepezil für den erwarteten Effekt zu gering war. In den meisten Arbeiten wurden, wie auch in der vorliegenden Arbeit, Patienten vor elektiven Operationen untersucht, um im Hinblick auf die pharmakokinetischen Eigenschaften von Donepezil bereits präoperativ mit der Medikation beginnen zu können. Denn die lange terminale Halbwertszeit von im Mittel 80 Stunden führt zwar dazu, dass Donepezil nur einmal täglich eingenommen werden muss. Allerdings dauert es bei Einnahme von fünf Milligramm täglich rund zwei Wochen bis der pharmakokinetische Gleichgewichtszustand erreicht ist (Rogers et al. 1998b). Bei dringlichen Operationen, wie bei Patienten mit Hüftfraktur in der Studie von Marcantonio et al. (Marcantonio et al. 2011) kann mit der prophylaktischen Medikation frühestens einen Tag präoperativ begonnen werden. Möglicherweise ist die Konzentration im Hirngewebe daher in den

ersten postoperativen Tagen, in denen ja der Häufigkeitsgipfel des Delirs liegt, noch zu gering um eine messbare Wirkung zu erreichen. Das könnte auch für die hier vorliegende Studie von Bedeutung sein, denn die Teilnehmer hatten bis zur kritischen Phase am zweiten bis dritten postoperativen Tag nur maximal zehn Behandlungstage hinter sich. Gegen diese Hypothese spricht jedoch, dass Liptzin et al. (Liptzin et al. 2005) auch nach zweiwöchiger Vorbehandlung keinen positiven Effekt auf die postoperative Delirinzidenz nachweisen konnten. Eine Steigerung der Dosis wäre zur Prävention auch nicht ohne weiteres möglich. Denn die Dosis von fünf Milligramm am Tag wurde gewählt, weil sich dabei die Rate an ernststen Nebenwirkungen im gleichen Bereich wie bei Placebo bewegt (Eisei Inc. 2010). In den USA sind deutlich höhere Dosierungen (bis 23 Milligramm pro Tag) bei der Behandlung der fortgeschrittenen Alzheimererkrankung zugelassen und bei dieser Indikation auch stärker wirksam, sie sind aber auch mit vermehrten Nebenwirkungen verbunden (Kanaya 2012). Die Steigerung der Dosis muss deshalb über mehrere Wochen erfolgen und ist damit für die prophylaktische perioperative Anwendung nicht einsetzbar. Dass die potentiellen Nebenwirkungen der Cholinesteraseinhibitoren schwerwiegend sein können, zeigte der Einsatz von Rivastigmin zur Delirprävention bei Intensivpatienten. Er führte zu einer höheren Mortalität und zum vorzeitigen Abbruch der Studie (van Eijk et al. 2010).

Ein weiterer Faktor für den fehlenden Effekt könnte die postoperativ zu geringe Bioverfügbarkeit von Donepezil sein. Durch die eingeschränkte Darmaktivität nach großen operativen Eingriffen könnte die Absorption oraler Wirkstoffe geringer sein als erwartet. Gegen diese Hypothese spricht jedoch, dass auch transdermal verabreichtes Rivastigmin in einer Arbeit bei Hochrisikopatienten die Inzidenz des postoperativen Delirs nicht senken konnte (Zaslavsky et al. 2012).

## 5.2 Sekundäre Endpunkte

Auffällig, obwohl statistisch nicht signifikant, ist in der vorliegenden Arbeit der Trend zu einer erhöhten Anzahl von sogenannten anästhesierelevanten Ereignissen während der Narkose und im Aufwachraum in der Donepezil-Gruppe. Unter diesem Begriff wurden unter anderem verschiedene hämodynamische, metabolische und respiratorische Auffälligkeiten gesammelt, die üblicherweise ein Eingreifen des Anästhesisten notwendig machen. Ob die Häufung mit der Donepezileinnahme in Zusammenhang steht ist fraglich. Eine ähnlich genaue Überwachung von Patientenparametern während der Narkose unter Donepezileinnahme ist bisher nicht publiziert. Eine Erklärung könnte der, wenngleich nicht signifikant höhere Anteil an Patienten der ASA-Klasse drei in der Verum-Gruppe sein, der eine Limitation dieser Arbeit ist. Möglicherweise ist dieses Ungleichgewicht

zwischen den Studienarmen auch der Grund für den (ebenfalls nicht signifikant) längeren Krankenhausaufenthalt der Donepezil-Patienten.

In Bezug auf das Narkosemanagement zeigte sich als einzige signifikante Auswirkung die Verkürzung der Wirkdauer von Atracurium durch Donepezil. Dieser erwartete Effekt entspricht dem Wirkmechanismus des Cholinesterasehemmers, der durch Erhöhung der Konzentration des kompetitiven Antagonisten von Atracurium zur schnelleren neuromuskulären Erholung führt. Diese Wechselwirkung hatte aber keinen spürbaren Einfluss auf die Stärke der Relaxierung nach Gabe der initialen Dosis. Die Intubationsbedingungen wurden in beiden Gruppen ähnlich beurteilt. In der Studie wurde ausschließlich das nicht-depolarisierende Atracurium eingesetzt. Bei der Gabe von Succinylcholin und von Mivacurium muss jedoch aus pharmakologischen Überlegungen mit einer verlängerten Wirkdauer der Blockade gerechnet werden, weil die Abbaewege der beiden Stoffe durch Donepezil ebenfalls gehemmt werden.

### 5.3 Methodik

Die Ergebnisse zu den Endpunkten in dieser Arbeit müssen unter Berücksichtigung ihrer größten Limitation, nämlich der niedrigen Fallzahl, interpretiert werden. Die Zahl der Teilnehmer war wesentlich geringer als im Vorfeld erwartet, von 183 gescreenten Patienten konnten zunächst nur 37 für die Studie gewonnen werden. Bei einer hypothetischen Inzidenzreduktion von 10% durch Donepezil hätte jeder Studienarm rund 160 Patienten umfassen müssen um eine 80%ige Teststärke zu erreichen. Die niedrige Teilnehmerzahl lag nur in einem Teil der Fälle am Vorliegen von medizinischen Ausschlusskriterien. Vielmehr lehnten die meisten Patienten und ihre Angehörigen die Teilnahme ab weil sie die Einnahme eines zusätzlichen Medikaments vermeiden wollten. Von den gleichen Schwierigkeiten bei der Patientenakquisition bei ganz ähnlichem Studienprotokoll berichten auch andere Arbeitsgruppen (Marcantonio et al. 2011; Munger et al. 2008b). Offensichtlich besteht eine hohe Hemmschwelle für die Einnahme eines neuen Medikaments bei vielen älteren Patienten, was mit Blick auf die meist schon umfangreiche Vormedikation nachvollziehbar erscheint.

Dennoch konnte ein hochrelevantes Patientenkollektiv für die Studie gewonnen werden, dessen Delirinzidenz mit 16% in der gleichen Größenordnung liegt wie in einer vorangegangenen Arbeit bei Patienten nach Hüftgelenkersatz (15% Inzidenz) an der gleichen Klinik (Galanakis et al. 2001). Große orthopädische Operationen gehören neben Eingriffen mit Herz-Lungen-Maschine zu den stärksten auslösenden Faktoren für das postoperative Delir, hohes Alter wiederum gehört zu den stärksten prädisponierenden Faktoren. Da die meisten endoprothetischen Eingriffe bei alten Patienten nötig werden, sind sie einem besonderen Delirrisiko ausgesetzt. Dieses Patientengut wurde ausgewählt,

weil eine wirkungsvolle Prävention aus diesen Gründen besonders wertvoll wäre. Noch höhere Delirinzidenzen finden sich bei Notfalleingriffen, jedoch wäre aus den weiter oben genannten pharmakologischen Erwägungen eine erfolgreiche medikamentöse Prophylaxe noch unwahrscheinlicher gewesen.

Die Stärken der Studie bestehen neben dem prospektiven und konsequent doppelblinden Ansatz auch in der engmaschigen, dreimal täglichen Untersuchung der Patienten. Die Sicherung der Diagnose Delir erfolgte stets durch einen Psychiater, was als etablierter Goldstandard gilt. Zudem wurden für die Erhebung der mentalen und kognitiven Daten der Teilnehmer für diese Arbeit sehr präzise Testverfahren ausgewählt. Mit der *Confusion Assessment Method* (CAM) ist dabei ein Werkzeug zur Identifikation des Delirs zum Einsatz gekommen, das in Klinik und Forschung durch seine schnelle und praktikable bettseitige Anwendbarkeit weit verbreitet ist. Der CAM-Algorithmus wurde zu dem Zweck entwickelt, ein Delir auch durch nicht-psychiatrisch tätige Ärzte und Pflegekräfte nach kurzer Schulung erkennen zu können. Die Bewertung basiert auf den Beobachtungen, die der Untersucher während eines kognitiven Tests oder eines kurzen strukturierten Gesprächs mit dem Patienten gemacht hat. Aussagen von Pflegepersonal oder Angehörigen werden in der Bewertung von Beginn und Verlauf miteinbezogen.

Die vier Hauptmerkmale des Delirs von insgesamt neun Merkmalen aus den DSM-IV Diagnosekriterien werden mit dem CAM-Algorithmus beurteilt: akuter Beginn und fluktuierender Verlauf, Unaufmerksamkeit, desorganisiertes Denken sowie veränderter Bewusstseinszustand (Inouye & van Dyck 1990). Die aus mehreren Validierungsstudien berechneten Gesamtwerte für Sensitivität und Spezifität betragen für die CAM 94% bzw. 89% (Wei et al. 2008). Im Vergleich zu zehn weiteren Tests zur Delirerkennung empfehlen Wong et al. (Wong et al. 2010) in ihrer Übersichtsarbeit die CAM aufgrund ihrer hohen Genauigkeit, Kürze und einfachen Handhabung. Schwierigkeiten kann jedoch die Abgrenzung des Delirs zu anderen kognitiven Störungen, insbesondere der Demenz, bereiten. Um die Zuverlässigkeit der CAM in diesem Bereich zu verbessern, sollte für die erste CAM-Evaluation ein formaler kognitiver Test durchgeführt werden (Wei et al. 2008). Für das Screening auf kognitive Störungen werden in Deutschland verschiedene Tests verwendet, von denen jedoch keiner als Goldstandard gilt. In der vorliegenden Studie wurde zu diesem Zweck eine Version des *modifizierten Mini-Mental-Status-Test* (3MS-R) gewählt.

Der *modifizierte Mini-Mental-Status-Test* (3MS) (Teng & Chui 1987) ist eine um vier Aufgaben erweiterte Form des wahrscheinlich bekanntesten Tests, des *Mini-Mental-Status-Test* (MMST). Er wird als rund 15-minütiges Interview mit dem Patienten durchgeführt. Im Vergleich des 3MS mit dem MMST zeichnet sich der modifizierte Test durch eine umfassendere Untersuchung (u.a. Hinzunahme zweier neuropsychologischer Aufgaben: Wortflüssigkeit und verzögerter Abruf einer Wortliste) und eine feinere Bewer-

tungsskala aus (maximal erreichbare Punktzahl 100 im 3MS vs. 30 im MMSE). Durch weitere kleinere Änderungen entstand aus dem 3MS eine weiter verbesserte Form, der sogenannte 3MS-R (Alexopoulos et al. 2007; Tschanz et al. 2002). Bei dieser Version wurden insbesondere zur besseren Nachprüfbarkeit der Antworten die Fragen nach Geburtsdatum und -ort durch Fragen nach den Namen bekannter Politiker ersetzt und weitere minimale Änderungen vorgenommen. Dieser Test erreicht bei der Erkennung der Alzheimerdemenz eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 94 % (Alexopoulos et al. 2007). Auch bei der Abgrenzung anderer Demenzen scheinen der 3MS und 3MS-R gut geeignet zu sein. Viele kognitive Screeningtests überbewerten oft die Gedächtnisstörung, die das Hauptmerkmal der Alzheimerdemenz ist. Bei anderen Demenzformen als der Alzheimerdemenz kann hingegen die Gedächtnisleistung in der Frühphase noch unbeeinträchtigt sein, obwohl andere mentale Fähigkeiten bereits abgenommen haben. Der 3MS und 3MS-R sind hier von Vorteil, da alle wichtigen kognitiven Domänen abgedeckt werden, die bei den unterschiedlichen Demenzformen betroffen sein können. Dazu gehören sprachlicher Ausdruck, abstraktes Denkvermögen, Aufmerksamkeit, visuelle Wahrnehmung und die sogenannten exekutiven Funktionen (höhere mentale Prozesse der Handlungssteuerung) (Cullen et al. 2007) .

Neben CAM und 3MS-R kam in dieser Arbeit ein weiterer Test zum Einsatz, der *Delirium-Index* (McCusker et al. 2004). Falls sich in einer CAM-Untersuchung durch das Studententeam erstmals der Verdacht auf ein Delir ergab, wurde die Diagnose durch einen hinzugezogenen Psychiater gesichert und somit die Genauigkeit der Diagnosestellung maximiert. Der Psychiater beurteilte die Schwere des Delirs mit Hilfe des Delirium-Index (McCusker et al. 1998). Dieser Index basiert wie der CAM-Algorithmus auf den Diagnosekriterien des DSM-IV. Sieben Merkmale werden abgefragt und je nach Schwere mit null bis drei Punkten bewertet: Unaufmerksamkeit, desorganisiertes Denken, Bewusstseinsstörung, Desorientiertheit, Gedächtnisstörung, Wahrnehmungsstörung und motorische Störungen. Der Index hat sich als valides und zuverlässiges Instrument bewährt (McCusker et al. 2004) und bietet den Vorteil, dass er in kurzer Zeit allein aus den gewonnenen Beobachtungen am Krankenbett berechnet werden kann, ohne zusätzliche Informationen aus der Krankenakte oder vom Pflegepersonal einholen zu müssen.

#### **5.4 Alternative Präventionsmöglichkeiten**

Da der perioperative Einsatz von Cholinesteraseinhibitoren bisher nicht den gewünschten Erfolg brachte, stellt sich die Frage nach alternativen Präventionsmöglichkeiten. Naheliegend ist der vorbeugende Einsatz von Wirkstoffen, die zur Therapie des Delirs bereits häufig eingesetzt werden. Dazu gehören auf Intensivstationen vor allem Haloperidol und auch atypische Neuroleptika (Patel et al. 2009), obwohl keiner der Wirk-

stoffe für diese Indikation zugelassen ist. Haloperidol entfaltet seine Wirkung als typisches Antipsychotikum vorwiegend durch Blockade des D2-Dopaminrezeptors im Gehirn und kann auf diese Weise auch dosisabhängige Nebenwirkungen wie extrapyramidalmotorische Symptome, Spätdyskinesien und Erhöhung des Serumprolaktins (Seeman 2002) induzieren.

Wang et al. (Wang et al. 2012) untersuchten im Jahr 2012 die Effektivität von postoperativ verabreichtem, niedrig dosiertem Haloperidol zur Prophylaxe des Delirs bei 457 älteren Intensivpatienten. Die Delirinzidenz konnte auf diese Weise von 23% in der Kontrollgruppe auf rund 15% in der Interventionsgruppe gesenkt werden, ohne dass es zu medikamentenbedingten Nebenwirkungen gekommen wäre. Insbesondere war die Rate an QTc-Intervallverlängerungen in beiden Gruppen gleich. Die Patienten der Haloperidolgruppe konnten zudem früher von der Intensivstation verlegt werden, wenn sich auch die postoperative Krankenhausverweildauer zwischen den Gruppen nicht unterschied. Allerdings waren die Patienten insgesamt nicht sehr krank (mittlerer APACHE II Score unter neun in beiden Gruppen) und die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation mit weniger als 24 Stunden eher kurz. Eine vergleichbare Arbeit mit 430 Patienten nach Hüftoperation konnte keinen Effekt auf die Delirinzidenz nachweisen, wenngleich die Schwere und Dauer des Delirs durch die orale Haloperidolgabe reduziert werden konnte (Kalisvaart et al. 2005). Von relevanten Nebenwirkungen wurde auch hier nicht berichtet. Die widersprüchlichen Ergebnisse der beiden Arbeiten in Bezug auf die Reduktion der Inzidenz können möglicherweise durch die unterschiedlichen Applikationswege (intravenös vs. oral) und die etwas höhere Dosis von Haloperidol bei Wang et al. erklärt werden.

Trotz der breiten Anwendung von Haloperidol beim Delir ist die vorhandene Evidenz insgesamt nicht ausreichend um es routinemäßig zur Prävention einzusetzen. Auch wird die Datenlage für Haloperidol bei der Therapie des Delirs unterschiedlich bewertet. In den Leitlinien der deutschen Fachgesellschaft von 2010 wird eine Empfehlung für den Einsatz von Haloperidol beim Delir auf Intensivstationen ausgesprochen, ebenso in den amerikanischen Leitlinien von 2002 (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010; Jacobi et al. 2002). Jedoch befürwortet die aktuellste amerikanischen Leitlinie von 2013 Haloperidol zur Therapie nicht mehr; lediglich für atypische Neuroleptika wird dort eine schwache Empfehlung ausgesprochen (Barr et al. 2013).

Atypische Neuroleptika interferieren ebenso wie die sogenannten typischen Neuroleptika mit zentralen Dopaminrezeptoren, zeichnen sich aber durch ein günstigeres Nebenwirkungsprofil aus. Sie wurden in einer Reihe von kleineren Arbeiten bereits zur Therapie des Delirs im Vergleich zu Haloperidol eingesetzt und scheinen dabei ähnlich effektiv zu sein (Hipp & Ely 2012). Ob sie auch zur Prävention beitragen können ist noch ungeklärt.

Vielversprechender als die pharmakologischen Präventionsversuche erscheinen multimodale Strategien, bei denen den bekannten Delir-Risikofaktoren mit einem ganzen

Bündel an Interventionen begegnet wird. Mit diesem Ansatz konnten Inouye et al. bereits 1999 in einer prospektiven Fall-Kontroll-Studie mit 852 älteren, internistischen Patienten erstmals zeigen, dass dem Delir vorgebeugt werden kann (Inouye et al. 1999). Die Teilnehmer erhielten während ihres Klinikaufenthalts entweder die Standardbehandlung oder eine Reihe von praktischen Maßnahmen, die auf sechs häufige Delirrisiken (kognitive Beeinträchtigung, Schlafmangel, Immobilität, Seh- und Hörbeeinträchtigung sowie Dehydratation) abzielten. Zu den beschriebenen Maßnahmen gehörte beispielsweise die frühzeitige Mobilisierung, der frühzeitige Verzicht auf Blasenkatheter, nichtpharmakologische schlaffördernde Mittel, Seh- und Hörhilfen, sowie regelmäßige kognitiv stimulierende Aktivitäten. Damit konnte die Inzidenz des Delirs von 15% auf knapp 10% in der Interventionsgruppe gesenkt werden. Die Schwere eines einmal aufgetretenen Delirs unterschied sich zwischen den Gruppen jedoch nicht (Inouye et al. 1999). Mittlerweile wurde auch in randomisierten Studien die Effektivität der kombinierten nicht-pharmakologischen Mittel aufgezeigt. Ob mit diesem Konzept auch eine Reduktion der Mortalität und der Krankenhausverweildauer zu erreichen ist, kann auf Grund uneinheitlicher Ergebnisse und schwacher Datenlage allerdings noch nicht abschließend beurteilt werden (Holroyd-Leduc et al. 2010). Dem nicht-pharmakologischen Ansatz zur Vorbeugung und zu Delirbehandlung wird auch in der S3-Leitlinie zum Delirmanagement bei Intensivpatienten der deutschen Fachgesellschaft ein hoher Stellenwert eingeräumt. Die Verbesserung der Umgebungsbedingungen auf der Intensivstation mit dem Ziel der Stressreduktion wird dort als wichtigste präventive und therapeutische Maßnahme genannt (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2010) .

## 6 Zusammenfassung

Das Delir ist bei hospitalisierten älteren Patienten ein häufiges und ernstzunehmendes Syndrom, das mit erhöhter Morbidität und Mortalität sowie verlängerter Krankenhausverweildauer einhergeht. Eine Reihe von Risikofaktoren und möglichen Auslösern sind für die Genese des Delirs bis heute identifiziert worden. Dazu zählen insbesondere hohes Alter und große orthopädische Operationen.

Die pathophysiologischen Mechanismen sind nicht abschließend geklärt, jedoch gibt es zahlreiche Anhaltspunkte dafür, dass eine verminderte cholinerge Neurotransmission bei der Delirentstehung eine herausragende Rolle spielt. Folglich stellt sich die Frage, ob Cholinesteraseinhibitoren wie Donepezil durch die Erhöhung der AcetylcholinKonzentration im Gehirn die Inzidenz und Schwere des postoperativen Delirs reduzieren können. Donepezil ist ein reversibler Cholinesterasehemmstoff, der in Deutschland zur symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Alzheimerdemenz eingesetzt wird.

Ziel dieser Arbeit war es, die Effektivität und Sicherheit der perioperativen Donepezileinnahme zur Prävention des postoperativen Delirs in einer randomisierten Doppelblindstudie zu untersuchen. Es wurden 183 Patienten der ASA-Klassen eins bis drei gescreent, die älter waren als 70 Jahre und die sich einem elektiven endoprothetischen Eingriff an Hüfte oder Knie unterziehen mussten und keine mittelgradige oder schwere vorbestehende Demenz hatten. Schließlich konnten 25 Patienten eingeschlossen werden, die kein Ausschlusskriterium erfüllten. Sie nahmen fünf Tage präoperativ bis zum Ende ihres stationären Klinikaufenthalts entweder 5 Milligramm Donepezil am Tag (11 Patienten) oder ein Placebo (14 Patienten) ein. Die beiden Patientenkollektive unterschieden sich in ihrem Alter, kognitiven Status und ihren Vorerkrankungen nicht signifikant voneinander.

Bei vier Patienten entwickelte sich postoperativ ein Delir, drei davon waren in der Donepezil-Gruppe. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant. Ebenso gab es keinen relevanten Unterschied in der Schwere des Delirs und der Dauer des Klinikaufenthalts zwischen den beiden Gruppen. Die vom Delir betroffenen Patienten waren signifikant älter als die Patienten ohne Delir. Ernste Nebenwirkungen von Donepezil traten während der Einnahmezeit nicht auf. Jedoch wurde intraoperativ bei den Patienten in der Donepezil-Gruppe ein nicht signifikanter Trend hin zu mehr anästhesierelevanten Ereignissen festgestellt. Der Bedarf an Narkosemedikamenten unterschied sich in den beiden Gruppen nicht, allerdings war die Wirkzeit von Atracurium, entsprechend dem Wirkmechanismus von Donepezil, signifikant kürzer in der Verum-Gruppe.

Diese Studie zeigt keinen Vorteil von Donepezil gegenüber Placebo bezüglich Risiko und Schwere eines postoperativen Delirs. Trotz der guten Evidenz für die sogenannte cholinerge Hypothese kann bis heute dem Delir nicht pharmakologisch vorgebeugt werden. Multimodale Ansätze zur nicht-pharmakologischen Minimierung von Risikofaktoren und Auslösern des Delirs stellen zur Zeit die vielversprechendste Strategie dar.

## 7 Literaturverzeichnis

ALEXOPOULOS, P., NADLER, K., CRAMER, B., HERPERTZ, S., & KURZ, A. (2007). Validierung eines kurzen Testverfahrens (3MS-R) für die Erkennung der Alzheimer-Demenz. *Fortschr Neurol Psychiatr* 75, 728–735.

AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Text Revision. (American Psychiatric Association: Washington DC: 4. Auflage).

ARBEITSGEMEINSCHAFT DER WISSENSCHAFTLICHEN MEDIZINISCHEN FACHGESELLSCHAFTEN (2010). S3-Leitlinie zur Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin–Langfassung ([http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/001-012l.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/001-012l.pdf)) Zitiert am: 20.03.2013.

BALLARD, C.G., BURTON, E.J., BARBER, R., STEPHENS, S., KENNY, R.A., KALARIA, R.N., & O'BRIEN, J.T. (2004). NINDS AIREN neuroimaging criteria do not distinguish stroke patients with and without dementia. *Neurology* 63, 983–988.

BARR, J., FRASER, G.L., PUNTILLO, K., ELY, E.W., GÉLINAS, C., DASTA, J.F., DAVIDSON, J.E., DEVLIN, J.W., KRESS, J.P., JOFFE, A.M., COURSIN, D.B., HERR, D.L., TUNG, A., ROBINSON, B.R.H., FONTAINE, D.K., RAMSAY, M.A., RIKER, R.R., SESSLER, C.N., PUN, B., ET AL. (2013). Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med* 41, 263–306.

BARTUS, R., DEAN, R., BEER, B., & LIPPA, A. (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217, 408–414.

BEDFORD (1955). Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 266, 259–264.

BERGMANN, K. (2011). Postoperative Delirien nach gefäßchirurgischen Eingriffen unter Interventionsmaßnahmen. Dissertation. Heinrich Heine Universität Düsseldorf.

BIRKS, J. & FLICKER, L. (2006). Donepezil for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* CD006104.

BÖHNER, H., HUMMEL, T., SANDMANN, W., & SCHNEIDER, F. (2001). [Current diagnosis and therapy of postoperative delirium]. *Dtsch Med Wochenschr* 126, 504–506.

BRAUER, C., MORRISON, R.S., SILBERZWEIG, S.B., & SIU, A.L. (2000). The Cause of Delirium in Patients With Hip Fracture. *Arch Intern Med* 160, 1856–1860.

BUCHT, G., GUSTAFSON, Y., & SANDBERG, O. (1999). Epidemiology of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10, 315–318.

BURNS, A., GALLAGLEY, A., & BYRNE, J. (2004). Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 75, 362–367.

CULLEN, B., O'NEILL, B., EVANS, J.J., COEN, R.F., & LAWLOR, B.A. (2007). A review of screening tests for cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 78, 790–799.

DASGUPTA, M. & DUMBRELL, A.C. (2006). Preoperative Risk Assessment for Delirium After Noncardiac Surgery: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc* 54, 1578–1589.

DAUTZENBERG, P.L.J., MULDER, L.J., OLDE RIKKERT, M.G.M., WOUTERS, C.J., & LOONEN, A.J.M. (2004). Delirium in elderly hospitalised patients: protective effects of chronic rivastigmine usage. *Int J Geriatr Psychiatry* 19, 641–644.

DYER, C.B., ASHTON, C.M., & TEASDALE, T.A. (1995). Postoperative Delirium: A Review of 80 Primary Data-Collection Studies. *Arch Intern Med* 155, 461–465.

VAN EIJK, M.M., ROES, K.C., HONING, M.L., KUIPER, M.A., KARAKUS, A., VAN DER JAGT, M., SPRONK, P.E., VAN GOOL, W.A., VAN DER MAST, R.C., KESECIOGLU, J., & SLOOTER, A.J. (2010). Effect of rivastigmine as an adjunct to usual care with haloperidol on duration of delirium and mortality in critically ill patients: a multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet* 376, 1829–1837.

EISEI GMBH (2011). Fachinformation Aricept 5mg/10mg, Stand Juni 2011, Zulassungsnummer 40652.00.00 (<http://www.fachinfo.de/pdf/00/19/001940.pdf>) Zitiert am: 02.10.2011.

EISEI INC. (2010). Prescribing information for ARICEPT Tablets ([http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2012/020690s036,021720s009,022568s006lbl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2012/020690s036,021720s009,022568s006lbl.pdf)) Zitiert am: 05.10.2011.

FERMAN, T.J. & BOEVE, B.F. (2007). Dementia with Lewy bodies. *Neurol Clin* 25, 741–747.

FLACKER, J.M., CUMMINGS, V., MACH, J.R., JR, BETTIN, K., KIELY, D.K., & WEI, J. (1998). The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *Am J Geriatr Psychiatry* 6, 31–41.

FRANCO, K., LITAKER, D., LOCALA, J., & BRONSON, D. (2001). The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics* 42, 68–73.

GALANAKIS, P., BICKEL, H., GRADINGER, R., VON GUMPPENBERG, S., & FÖRSTL, H. (2001). Acute confusional state in the elderly following hip surgery: incidence, risk factors and complications. *Int J Geriatr Psychiatry* 16, 349–355.

GAUTHIER, S., REISBERG, B., ZAUDIG, M., PETERSEN, R.C., RITCHIE, K., BROICH, K., BELLEVILLE, S., BRODATY, H., BENNETT, D., CHERTKOW, H., CUMMINGS, J.L., DE LEON, M., FELDMAN, H., GANGULI, M., HAMPEL, H., SCHELTENS, P., TIERNEY, M.C., WHITEHOUSE, P., & WINBLAD, B. (2006). Mild cognitive impairment. *Lancet* 367, 1262–1270.

GRANACHER, R.P., BALDESSARINI, R.J., & MESSNER, E. (1976). Physostigmine treatment of delirium induced by anticholinergics. *Am Fam Physician* 13, 99–103.

HILGER, E. & FISCHER, P. (2002). Pathophysiologische Korrelate deliranter Syndrome. *J Neurol Neurochir Psychiatr* 3, 32–40.

HIPP, D.M. & ELY, E.W. (2012). Pharmacological and Nonpharmacological Management of Delirium in Critically Ill Patients. *Neurotherapeutics* 9, 158–175.

HOLROYD-LEDUC, J.M., KHANDWALA, F., & SINK, K.M. (2010). How can delirium best be prevented and managed in older patients in hospital? *CMAJ* 182, 465–470.

INOUE, S.K. (2011). Delirium in Older Persons. *N Engl J Med* 354, 1157–1165.

INOUE, S.K. & VAN DYCK (1990). Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 113, 941–948.

INOUE, S.K., RUSHING, J.T., FOREMAN, M.D., PALMER, R.M., & POMPEI, P. (1998). Does Delirium Contribute to Poor Hospital Outcomes? *J Gen Intern Med* 13, 234–242.

INOUE, S.K., BOGARDUS, S.T., JR, CHARPENTIER, P.A., LEO-SUMMERS, L., ACAMPORA, D., HOLFORD, T.R., & COONEY, L.M., JR (1999). A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med* 340, 669–676.

ITIL, T. & FINK, M. (1966). Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *Journal of Nervous and Mental Disease* 143, 492–507.

JACOBI, J., FRASER, G.L., COURSON, D.B., RIKER, R.R., FONTAINE, D., WITTBRODT, E.T., CHALFIN, D.B., MASICA, M.F., BJERKE, H.S., COPLIN, W.M., CRIPPEN, D.W., FUCHS, B.D., KELLEHER, R.M., MARIK, P.E., NASRAWAY, S.A., JR, MURRAY, M.J., PERUZZI, W.T., & LUMB, P.D. (2002). Clinical practice guidelines for the sustained use of sedatives and analgesics in the critically ill adult. *Crit Care Med* 30, 119–141.

JENEWEIN, J. & BÜCHI, S. (2007). Neurobiologische und pathophysiologische Grundlagen des Delirs. *Schweiz Arch Neurol Psychiatr* 158, 360–367.

KALISVAART, K.J., DE JONGHE, J.F.M., BOGAARDS, M.J., VREESWIJK, R., EGBERTS, T.C.G., BURGER, B.J., EIKELBOOM, P., & VAN GOOL, W.A. (2005). Haloperidol Prophylaxis for Elderly Hip-Surgery Patients at Risk for Delirium: A Randomized Placebo-Controlled Study. *J Am Geriatr Soc* 53, 1658–1666.

KANAYA, K. (2012). Efficacy of a high dosage of donepezil for Alzheimer's disease as examined by single-photon emission computed tomography imaging. *Psychogeriatrics* 12, 172–178.

KRENK, L. & RASMUSSEN, L.S. (2011). Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anestesiol* 77, 742–749.

KUHL, D.E., MINOSHIMA, S., FREY, K.A., FOSTER, N.L., KILBOURN, M.R., & KOEPPE, R.A. (2000). Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Ann Neurol* 48, 391–395.

LESLIE, D.L., MARCANTONIO, E.R., ZHANG, Y., LEO-SUMMERS, L., & INOUE, S.K. (2008). One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med* 168, 27–32.

LIPTZIN, B., LAKI, A., GARB, J.L., FINGEROTH, R., & KRUSHELL, R. (2005). Donepezil in the prevention and treatment of post-surgical delirium. *Am J Geriatr Psychiatry* 13, 1100–1106.

MARCANTONIO, E.R. (2012). Postoperative Delirium. *JAMA* 308, 73–81.

MARCANTONIO, E.R., GOLDMAN, L., MANGIONE, C.M., LUDWIG, L.E., MURACA, B., HASLAUER, C.M., DONALDSON, M.C., WHITTEMORE, A.D., SUGARBAKER, D.J., & POSS, R. (1994). A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA* 271, 134–139.

MARCANTONIO, E.R., PALIHNICH, K., APPLETON, P., & DAVIS, R.B. (2011). Pilot randomized trial of donepezil hydrochloride for delirium after hip fracture. *J Am Geriatr Soc* 59 Suppl 2, S282–288.

MCCUSKER, J., COLE, M., BELLAVANCE, F., & PRIMEAU, F. (1998). Reliability and validity of a new measure of severity of delirium. *Int Psychogeriatr* 10, 421–433.

MCCUSKER, J., COLE, M., ABRAHAMOWICZ, M., PRIMEAU, F., & BELZILE, E. (2002). Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med* 162, 457–463.

MCCUSKER, J., COLE, M.G., DENDUKURI, N., & BELZILE, E. (2003). Does delirium increase hospital stay? *J Am Geriatr Soc* 51, 1539–1546.

MCCUSKER, J., COLE, M.G., DENDUKURI, N., & BELZILE, E. (2004). The delirium index, a measure of the severity of delirium: new findings on reliability, validity, and responsiveness. *J Am Geriatr Soc* 52, 1744–1749.

MUNGER, S., BOUSTANI, M., & PARR, J. (2008a). The effectiveness of donepezil in preventing delirium and postoperative cognitive decline following orthopaedic surgery. *J Am Geriatr Soc* 56, S32.

MUNGER, S., BOUSTANI, M., & PARR, J. (2008b). The feasibility and barriers to enrolling hip fracture patients in a delirium study. *J Am Geriatr Soc* 56, S76.

OHNISHI, A., MIHARA, M., KAMAKURA, H., TOMONO, Y., HASEGAWA, J., YAMAZAKI, K., MORISHITA, N., & TANAKA, T. (1993). Comparison of the pharmacokinetics of E2020, a new compound for Alzheimer's disease, in healthy young and elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 33, 1086–1091.

PANG, Y.-P. & KOZIKOWSKI, A.P. (1994). Prediction of the binding site of 1-benzyl-4-[(5,6-dimethoxy-1-indanon-2-yl)methyl]piperidine in acetylcholinesterase by docking studies with the SYSDOC program. *J Comput Aided Mol Des* 8, 683–693.

PATEL, R.P., GAMBRELL, M., SPEROFF, T., SCOTT, T.A., PUN, B.T., OKAHASHI, J., STRENGTH, C., PANDHARIPANDE, P., GIRARD, T.D., BURGESS, H., DITTUS, R.S., BERNARD, G.R., & ELY, E.W. (2009). Delirium and sedation in the intensive care unit: survey of behaviors and attitudes of 1384 healthcare professionals. *Crit Care Med* 37, 825–832.

PETERSEN, R.C., THOMAS, R.G., GRUNDMAN, M., BENNETT, D., DOODY, R., FERRIS, S., GALASKO, D., JIN, S., KAYE, J., LEVEY, A., PFEIFFER, E., SANO, M., VAN DYCK, C.H., & THAL, L.J. (2005). Vitamin E and donepezil for the treatment of mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 352, 2379–2388.

PICCIOTTO, M., ALREJA, M., & JENTSCH, D. (2002). Acetylcholine. In: "Neuropsychopharmacology - 5th Generation of Progress: An Official Publication of the American College of Neuropsychopharmacology", Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T., & Nemeroff, C. (Hrsg.) (Lippincott, Williams & Wilkins: Philadelphia: 5. Auflage), S. 3–14.

RADTKE, F.M., FRANCK, M., MACGUILL, M., SEELING, M., LÜTZ, A., WESTHOFF, S., NEUMANN, U., WERNECKE, K.D., & SPIES, C.D. (2010). Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 27, 411–416.

ROGERS, S.L., FARLOW, M.R., DOODY, R.S., MOHS, R., & FRIEDHOFF, L.T. (1998a). A 24-week, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil in patients with Alzheimer's disease. Donepezil Study Group. *Neurology* 50, 136–145.

ROGERS, S.L., COOPER, N.M., SUKOVATY, R., PEDERSON, J.E., LEE, J.N., & FRIEDHOFF, L.T. (1998b). Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of donepezil HCl following multiple oral doses. *Br J Clin Pharmacol* 46 Suppl 1, 7–12.

ROMÁN, G.C., TATEMACHI, T.K., ERKINJUNTTI, T., CUMMINGS, J.L., MASDEU, J.C., GARCIA, J.H., AMADUCCI, L., ORGOGOZO, J.M., BRUN, A., & HOFMAN, A. (1993). Vascular dementia: diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology* 43, 250–260.

ROMÁN, G.C., WILKINSON, D.G., DOODY, R.S., BLACK, S.E., SALLOWAY, S.P., & SCHINDLER, R.J. (2005). Donepezil in vascular dementia: combined analysis of two large-scale clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 20, 338–344.

ROSS, C.A., PEYSER, C.E., SHAPIRO, I., & FOLSTEIN, M.F. (1991). Delirium: phenomenologic and etiologic subtypes. *Int Psychogeriatr* 3, 135–147.

SAMPSON, E.L., RAVEN, P.R., NDHLOVU, P.N., VALLANCE, A., GARLICK, N., WATTS, J., BLANCHARD, M.R., BRUCE, A., BLIZARD, R., & RITCHIE, C.W. (2007). A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of donepezil hydrochloride (Aricept) for reducing the incidence of postoperative delirium after elective total hip replacement. *Int J Geriatr Psychiatry* 22, 343–349.

- SCHMITT, T.-K. & PAJONK, F.-G. (2008). Postoperatives Delir beim Intensivpatienten. *Anaesthesist* 57, 403–431.
- SEEMAN, P. (2002). Atypical antipsychotics: mechanism of action. *Can J Psychiatry* 47, 27–38.
- SELTZER, B. (2007). Donepezil: an update. *Expert Opin Pharmacother* 8, 1011–1023.
- STEINER, L.A. (2011). Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. *Eur J Anaesthesiol* 28, 628–636.
- TAYLOR, D. & LEWIS, S. (1993). Delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 56, 742–751.
- TENG, E.L. & CHUI, H.C. (1987). The Modified Mini-Mental State (3MS) examination. *J Clin Psychiatry* 48, 314–318.
- THOMAS, D.C., DRIESSEN, M., & AROLT, V. (2010). Diagnostik und Behandlung akuter psychoorganischer Syndrome. *Nervenarzt* 81, 613–630.
- TISEO, P.J., PERDOMO, C.A., & FRIEDHOFF, L.T. (1998a). Metabolism and elimination of 14C-donepezil in healthy volunteers: a single-dose study. *Br J Clin Pharmacol* 46, 19–24.
- TISEO, P.J., PERDOMO, C.A., & FRIEDHOFF, L.T. (1998b). Concurrent administration of donepezil HCl and ketoconazole: assessment of pharmacokinetic changes following single and multiple doses. *Br J Clin Pharmacol* 46, 30–34.
- TRZEPACZ, P.T. (1999). Update on the neuropathogenesis of delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10, 330–334.
- TSCHANZ, J.T., WELSH-BOHMER, K.A., PLASSMAN, B.L., NORTON, M.C., WYSE, B.W., BREITNER, J.C.S., & CACHE COUNTY STUDY GROUP (2002). An adaptation of the modified mini-mental state examination: analysis of demographic influences and normative data: the cache county study. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 15, 28–38.
- WANG, W., LI, H.-L., WANG, D.-X., ZHU, X., LI, S.-L., YAO, G.-Q., CHEN, K.-S., GU, X.-E., & ZHU, S.-N. (2012). Haloperidol prophylaxis decreases delirium incidence in elderly patients after noncardiac surgery: a randomized controlled trial\*. *Crit Care Med* 40, 731–739.
- WEI, L.A., FEARING, M.A., STERNBERG, E.J., & INOUE, S.K. (2008). The Confusion Assessment Method: A Systematic Review of Current Usage. *J Am Geriatr Soc* 56, 823–830.

WHITEHOUSE, P.J., PRICE, D.L., STRUBLE, R.G., CLARK, A.W., COYLE, J.T., & DELON, M.R. (1982). Alzheimer's disease and senile dementia: loss of neurons in the basal forebrain. *Science* 215, 1237–1239.

WONG, C.L., HOLROYD-LEDUC, J., SIMEL, D.L., & STRAUS, S.E. (2010). Does this patient have delirium?: value of bedside instruments. *JAMA* 304, 779–786.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (1993a). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Diagnostic criteria for research (<http://www.who.int/entity/classifications/icd/en/grnbook.pdf>) Zitiert am: 20.11.2012.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (1993b). The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders - Clinical descriptions and diagnostic guidelines (<http://www.who.int/entity/classifications/icd/en/bluebook.pdf>) Zitiert am: 23.01.2013.

ZASLAVSKY, A., HAILE, M., KLINE, R., IOSPA, A., FREMPONG-BOADU, A., & BEKKER, A. (2012). Rivastigmine in the treatment of postoperative delirium: a pilot clinical trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 27, 986–988.

## 8 Anhang

**Tabelle 22: Confusion Assessment Method Algorithmus (Inouye & van Dyck 1990)**

1	<p><b>BEGINN:</b>          Gibt es Hinweise auf eine akute psychische Veränderung gegenüber dem Ausgangsbefund?          Schwankt das abnorme Verhalten im Tagesverlauf, d.h. tritt es auf und verschwindet es wieder, nimmt es hinsichtlich seiner Ausprägung zu oder ab?          (Fragen sind im Allgemeinen von Angehörigen des Patienten oder vom Pflegepersonal zu beantworten)</p>	<p>0 = nein          1 = ja</p>
2	<p><b>UNAUFMERKSAMKEIT:</b>          (A) Hat der Patient Schwierigkeiten, seine Aufmerksamkeit zu fokussieren? Ist er z.B. leicht ablenkbar oder hat er Schwierigkeiten, dem Gespräch zu folgen?          (B) Wenn Aufmerksamkeitsstörungen vorliegen: Fluktuierte das Verhalten während des Interviews, d.h. trat es wiederkehrend auf oder veränderte es sich im Schweregrad?          (C) Wenn Störungen vorliegen: bitte Verhalten stichwortartig beschreiben.</p>	<p>0 = nein          1 = leicht, nicht fluktuierend          2 = stark, nicht fluktuierend          3 = leicht, fluktuierend          4 = stark, fluktuierend</p>
3	<p><b>DESORGANISIERTES DENKEN:</b>          Ist das Denken desorganisiert oder inkohärent?          Redet er z.B. weitschweifig und belanglos daher, ist der Gedankengang unklar und unlogisch, springt er unvorhersehbar von einem Gegenstand zum anderen?</p>	<p>0 = nein          1 = leicht          2 = stark</p>
4	<p><b>VERÄNDERTER BEWUSSTSEINSZUSTAND:</b>          Ist der Bewusstseinszustand verändert?</p>	<p>0 = nein          1 = hyperalert          2 = lethargisch          3 = stuporös          4 = komatös</p>
5	<p><b>BESTEHT EIN DELIR?</b>          (falls die Fragen 1 <u>und</u> 2, <u>sowie</u> Frage 3 <u>oder</u> 4 mit ja beantwortet wurden)</p>	<p>0 = nein          1 = ja</p>

**Tabelle 23: Delirium-Index (McCusker et al. 2004)**

1	UNAUFMERKSAMKEIT	<p>0 = Aufmerksam</p> <p>1= Im Allgemeinen aufmerksam, macht aber wenigstens einen Fehler bei Buchstabieren von Preis rückwärts.</p> <p>2 = Fragen können im Allgemeinen beantwortet werden, der Patient ist aber ablenkbar und hat gelegentlich Schwierigkeiten, den Fragen zu folgen. Kann Schwierigkeiten damit haben, die Aufmerksamkeit auf neue Fragen zu lenken, bzw. kann es nötig sein, die Fragen mehrfach zu wiederholen.</p> <p>3 = Nicht auf Fragen reagierend oder völlig unfähig, den Fragen zu folgen oder sie zu beantworten. Hat große Schwierigkeiten, die Aufmerksamkeit auszurichten und wird häufig abgelenkt.</p> <p>9 = Nicht beurteilbar</p>
2	DENKSTÖRUNG	<p>0 = Antworten sind stimmig, kohärent und relevant</p> <p>1 = Antworten sind vage oder unklar</p> <p>2 = Gedanken sind gelegentlich widersprüchlich, weitschweifig oder belanglos</p> <p>3 = Reagiert nicht oder äußert bruchstückhafte, widersprüchliche, unzusammenhängende oder irrelevante Gedanken</p> <p>9 = nicht beurteilbar</p>
3	VERÄNDERTER BEWUSSTSEINSZUSTAND	<p>0 = Normal</p> <p>1 = Hypervigilant oder hypovigilant</p> <p>2 = Schläfrig, benommen. Reagiert nur auf einfachste, laute Fragen</p> <p>3 = Nicht reagierend oder komatös</p> <p>9 = Nicht beurteilbar</p>
4	DESORIENTIERTHEIT	<p>0 = Kennt das aktuelle Datum (<math>\pm</math> 1 Tag) und den Namen des Krankenhauses</p> <p>1 = Kennt nicht das aktuelle Datum (<math>\pm</math> 1 Tag) oder den Namen des Krankenhauses</p> <p>2 = Kennt nicht den gegenwärtigen Monat oder das Jahr oder weiß nicht, dass er/sie sich im Krankenhaus befindet</p> <p>3 = Reagiert nicht oder kennt eigenen Namen oder eigenes Geburtsdatum nicht</p> <p>9 = Nicht beurteilbar</p>
5	GEDÄCHTNISSTÖRUNG	<p>0 = Kann drei vorgegebene Wörter erinnern oder Einzelheiten des Krankenhausaufenthalts beschreiben</p> <p>1 = Kann nicht zwei der drei Wörter wiedergeben oder erinnert sehr wenige Einzelheiten des Krankenhausaufenthalts</p> <p>2 = Kann keines der drei Wörter wiedergeben oder hat Schwierigkeiten sich an Einzelheiten des Krankenhausaufenthalts zu erinnern</p> <p>3 = Reagiert nicht oder ist nicht in der Lage, eines der drei Wörter oder irgendwelche Einzelheiten des Krankenhausaufenthalts zu erinnern</p> <p>9 = Nicht beurteilbar</p>

6	<p>WAHRNEHMUNGSSTÖRUNGEN (Patient wird gefragt, ob er/sie ungewöhnliche Erlebnisse gehabt hat oder Dinge gesehen oder gehört hat, die andere Leute nicht sahen oder hörten. Falls ja wird gefragt, ob diese Vorkommnisse am Tag oder in der Nacht auftreten und wie häufig sie sind, Außerdem Beobachtung des Patienten, ob Anhaltspunkte für Wahrnehmungsstörungen gegeben sind.)</p>	<p>0 = Keine Angabe von Wahrnehmungsstörungen und keine Hinweise aus der Beobachtung; nicht beurteilbar 1 = Fehlinterpretation sensorischer Reize (z.B. hält schlagende Tür für einen Gewehrschuss) 2 = Gelegentliche nicht bedrohliche Halluzinationen 3 = Häufige, als bedrohlich erlebte Halluzinationen</p>
7	<p>PSYCHOMOTORISCHE STÖRUNGEN</p>	<p>0 = Normal 1 = Reagiert angemessen auf Fragen, ist aber häufig in Bewegung oder lethargisch/träge 2 = Bewegt sich beständig oder ist sehr verlangsamt mit wenig Spontanbewegungen 3 = Agitiert, schwer beherrschbare Unruhe (bewegungseinschränkende Maßnahmen sind erforderlich) oder keinerlei Willkürbewegungen</p>
	<p>GESAMTSCORE</p>	<p>Gesamtscore ist die Summe der 7 Itemwerte. Falls Fragen 1, 2, 4 oder 5 mit „9“ (nicht beurteilbar) codiert sind, wird die 9 jeweils durch den Score von Item 3 ersetzt.</p>

---

## **Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. E. Kochs und Herrn Prof. Dr. M. Blobner für die Möglichkeit zur Promotion an der Klinik für Anaesthesiologie und die Unterstützung innerhalb der Klinik.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. B. Jungwirth für die tatkräftige und wertvolle Betreuung bei der Datenerhebung, der Durchsicht und Korrektur der Arbeit.