

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

**Untersuchung patientenbezogener, perioperativer  
und eingriffsabhängiger Einflussfaktoren  
zur Abschätzung und potentiellen Reduktion  
des Risikos eines postoperativen Delirs nach  
mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München



vorgelegt von  
Dr. med. Florian Georg Ortner  
aus München

2022

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Klaus Hofmann-Kiefer

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Thomas Zetzsche  
PD Dr. med. Katharina Bürger

Mitbetreuung durch: PD Dr. med. Thomas Saller

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2022

Die vorliegende Arbeit wurde im Zeitraum zwischen Oktober 2018 und Juli 2019 in der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München durchgeführt. Die Arbeit wurde von Herrn PD Dr. med. Thomas Saller betreut.

Aus dem Projekt hervorgegangene Veröffentlichungen

Publikation:

Ortner F, Eberl M, Otto S, Wang B, Schauburger G, Hofmann-Kiefer K, Saller T.

Patient-related and anesthesia-dependent determinants for postoperative delirium after oral and maxillofacial surgery. Results from a register-based case-control study.

Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery. 2021; 122(1):62–9. (1)

- *Meinen Großeltern* -

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
1.1	Delir.....	1
1.1.1	Begriffserklärung.....	1
1.1.2	Diagnosekriterien .....	1
1.1.3	Pathogenese .....	3
1.1.4	Motorische Subtypen.....	4
1.1.5	Differentialdiagnose Demenz.....	5
1.1.6	Epidemiologie .....	6
1.2	Das postoperative Delir .....	6
1.2.1	Differenzierung postoperativer kognitiver Störungen.....	6
1.2.2	Risikofaktoren .....	8
1.2.3	Epidemiologie .....	10
1.2.4	Screening .....	10
1.2.5	Prävention und Therapie .....	10
1.2.6	Komplikationen und Folgen.....	11
1.3	Postoperatives Delir in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.....	12
1.3.1	Tumorchirurgie.....	12
1.3.2	Andere Eingriffsarten .....	12
1.4	Zielsetzung und Fragestellung.....	13
2	Material und Methoden .....	14
2.1	Studiendesign .....	14
2.2	Patientenkollektiv .....	14
2.3	Datenerhebung.....	16
2.4	Statistische Methoden.....	19
3	Ergebnisse .....	21
3.1	Studienpopulation.....	21
3.2	Risikofaktoren für POD.....	26

3.3	Risikofaktoren für POD – Patienten ohne dentoalveoläre Chirurgie .....	28
3.4	Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie .....	30
4	Diskussion .....	31
4.1	Inzidenz .....	31
4.2	Risikofaktoren für POD.....	32
4.3	Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie.....	33
4.4	Stärken und Grenzen .....	34
4.5	Schlussfolgerung und Ausblick.....	36
5	Zusammenfassung.....	38
6	Abkürzungsverzeichnis .....	40
7	Abbildungsverzeichnis .....	41
8	Tabellenverzeichnis.....	42
9	Referenzen.....	44
10	Anhang A .....	56
11	Anhang B.....	60
12	Publikationsliste .....	64
13	Danksagung.....	65
14	Eidesstattliche Versicherung .....	66

# **1 Einleitung**

## **1.1 Delir**

### **1.1.1 Begriffserklärung**

Der semantische Ursprung des Terminus „Delir“ leitet sich vom lateinischen „de lira ire“ ab und bedeutet übersetzt „abseits des Pfades bzw. neben der Spur gehen“ (2). Der Begriff wurde in der Medizingeschichte zunächst für „Wahnsinn“ oder „Verrücktheit“ im Allgemeinen verwendet (3, 4). Mittlerweile beschreibt die Diagnose Delir jedoch speziell einen Zustand akuter geistiger Störung (4).

Im klinischen Sprachgebrauch werden dafür noch eine Reihe historischer Termini verwendet. Dazu gehören Begrifflichkeiten wie das von EUGEN BLEULER im Jahr 1916 beschriebene „akute organische Psychosyndrom“ (5) oder der von HANS HEINRICH WIECK im Jahr 1956 eingeführte Begriff „Durchgangssyndrom“ (6, 7). Zur Vereinfachung der fächerübergreifenden und internationalen Kommunikation sowie zur Vermeidung von Missverständnissen sollte die Terminologie jedoch standardisiert werden (8, 9).

In der 10. Ausgabe der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) und in der 5. Edition der Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V) wird deshalb einheitlich der Begriff „Delir“ verwendet (10–12).

### **1.1.2 Diagnosekriterien**

Entsprechend der Definition der ICD-10 und des DSM-V beschreibt das Delir eine Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsstörung, die von einer Denkstörung begleitet sein kann (10, 11). Klassischerweise tritt diese Störung akut auf und verläuft fluktuierend.

Für die Diagnose eines Delirs sind verschiedene psychopathologische Störungen ausschlaggebend. Zu diesen Störungen zählen Aufmerksamkeitsstörungen, Veränderungen der Bewusstseinslage und Vigilanz, Störungen der Kognition, psychomotorische Störungen, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus sowie des Affekts (7, 13, 14). In Tabelle 1 sind die Diagnosekriterien nach ICD-10 und DSM-V in der Übersicht dargestellt (10, 11, 15). Weitere typische aber relativ unspezifische Symptome eines Delirs sind Beeinträchtigung des abstrakten Denkens und der Auffassung (7).

**Tabelle 1: Diagnosekriterien für Delir ICD-10 und DSM-V.**

Symptomatik	ICD-10 (F05.0)	DSMV (Code)
A	Bewusstseinsstörung, d. h. verminderte Klarheit der Wahrnehmung der Umgebung mit eingeschränkter Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, aufrechtzuerhalten oder umzustellen	Bewusstseinsstörung mit reduzierter Klarheit der Wahrnehmung der Umgebung und eingeschränkter Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu richten, aufrechtzuerhalten oder zu verlagern
B	Globale Störungen der Kognition: 1. Beeinträchtigung des Kurzzeitgedächtnisses bei relativ intaktem Langzeitgedächtnis 2. Desorientiertheit zu Zeit, Ort und Person	Symptomatik entwickelt sich innerhalb kurzer Zeit (Stunden bis wenige Tage) mit akutem Wechsel der ursprünglichen Aufmerksamkeit und des Bewusstseins und fluktuiert häufig im Tagesverlauf
C	Psychomotorische Störung (mind. 1): 1. Rascher, nicht vorhersagbarer Wechsel zwischen Hypo- und Hyperaktivität 2. Verlängerte Reaktionszeit 3. Vermehrter oder verminderter Redefluss 4. Gesteigerte Schreckreaktion	Weitere Veränderungen der kognitiven Funktionen (Gedächtnisstörung, Desorientiertheit, Sprachstörung oder visuell-räumliche Wahrnehmungsstörungen)
D	Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus (mind. 1): 1. Schlafstörung oder Schlaflosigkeit mit oder ohne Schläfrigkeit am Tage oder Umkehr des Schlaf-Wach-Rhythmus 2. Nächtliche Verschlimmerung der Symptomatik 3. Unangenehme Träume oder Alpträume	Die Störungen A-C können nicht besser durch eine vorbestehende oder sich entwickelnde neurokognitive Erkrankung erklärt werden und treten nicht im Zusammenhang mit stark reduziertem Grad der Aktivierung (z.B. Koma) auf
E	Plötzlicher Beginn und Wechsel der Symptomausprägung im Tagesverlauf	Hinweise aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Laborbefunden, dass das Störungsbild durch die direkten körperlichen Folgeerscheinungen eines medizinischen Krankheitsfaktors, Intoxikation oder Entzug verursacht ist
F	Störung mit organischer Ätiologie, d. h. objektiver Hinweis aus Anamnese, körperlich-neurologischer oder laborchemischer Untersuchung auf eine zerebrale oder systemische Erkrankung (außer Störung durch psychotrope Substanzen) die für die klinischen Symptome (A-D) verantwortlich gemacht werden kann	

### 1.1.3 Pathogenese

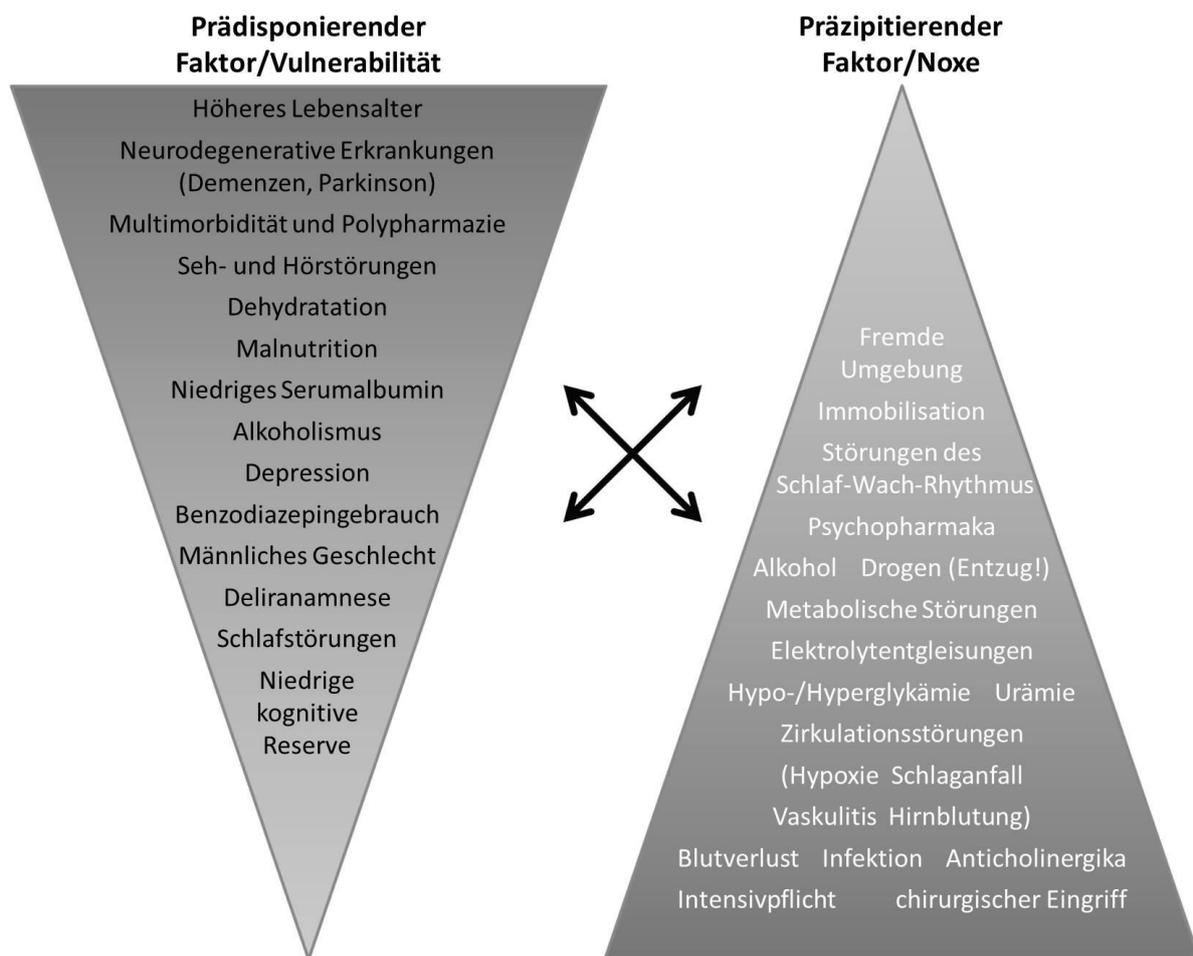
Das Delir zählt zu den organischen Psychosyndromen. In der Regel ist ein Delir die Folge einer akuten hirnorganischen Schädigung, einer systemischen Erkrankung, einer Medikamentenwirkung bzw. dem Entzug einer Medikamentenwirkung oder einer toxischen Substanz. Besonders bei älteren Patienten tritt ein Delir auch häufig postoperativ auf. Pathophysiologisch scheinen Veränderungen in den Neurotransmittersystemen (Acetylcholin, Noradrenalin, Dopamin, Serotonin, Glutamat, GABA) eine entscheidende Rolle zu spielen. Dabei können die Systeme im Sinne eines cholinergen Defizits sowie einer sympathischen, dopaminergen, serotonergen oder glutamatergen Überaktivität als auch einer reduzierten GABA-Hemmung verändert sein. Man geht davon aus, dass es, insbesondere bei bereits bestehender neurodegenerativer Erkrankung, zu einer Neuroinflammation mit Beteiligung der Mikroglia kommt (16). Die Neuroinflammation führt oftmals zur systemischen Inflammation und Erhöhung der proinflammatorischen Zytokine IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 und TNF- $\alpha$  (3, 7).

Letztendlich handelt es sich bei der Ätiologie des Delirs um ein multifaktorielles Geschehen, bei dem ein Zusammenspiel aus Prädisposition und ungünstigen Ereignissen vermutet wird. Man spricht auch von prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren. Die wichtigsten prädisponierenden Faktoren sind hohes Lebensalter (über 65 Jahre), kognitive Beeinträchtigungen (v.a. Demenzen), Multimorbidität, Polypharmazie (v.a. psychotrope Medikamente) und Substanzabusus. Weiterhin sind Dehydrierung, Fehlsichtigkeit, Taubheit und Unterernährung zu nennen.

Zu den präzipitierenden Ereignissen zählen operative Eingriffe, Infektionen, neu verordnete (anticholinerge) Medikamente oder der Entzug toxischer Substanzen. Darüber hinaus spielen Elektrolytentgleisungen, metabolische Störungen, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus oder der Wechsel in eine fremde Umgebung eine entscheidende Rolle (3, 7, 17, 18).

Bei einer hohen Vulnerabilität kann es auch bei vergleichsweise geringem präzipitierendem Faktor zu einem Delir kommen. Dagegen ist bei einer geringen Vulnerabilität eine starke Noxe zur Entstehung eines Delirs notwendig.

Abbildung 1 zeigt die wichtigsten Vulnerabilitätsfaktoren und auslösenden Ereignisse und ihren Einfluss schemenhaft dargestellt.



**Abbildung 1: Multifaktorielle Ätiologie des Delirs. Komplexer Zusammenhang zwischen prädisponierenden und auslösenden Faktoren. Eigene Darstellung in Anlehnung an Wallesch 2012, Abbildung 3.14.**

#### 1.1.4 Motorische Subtypen

Anhand der Bewusstseinsstörung und insbesondere der veränderten Psychomotorik werden verschiedene motorische Subtypen voneinander abgegrenzt. Man unterscheidet dabei das hyperaktive Delir und das hypoaktive Delir sowie Mischformen (17–20).

Das hyperaktive Delir geht mit Unruhe, Schreckhaftigkeit, Agitiertheit, Nesteln, Desorientiertheit, inkohärentem Denken, Empfindlichkeit gegenüber Umgebungsreizen, Angstzuständen und Halluzinationen bis hin zu Aggressivität einher. Die hyperaktive Form tritt in etwa 5% der Fälle auf und ist vor allem typisch für anticholinerge Toxizität, Drogen- oder Alkoholentzug (3, 19, 21).

Bei bis zu 30% der Fälle und vor allem bei betagten Patienten findet sich die hypoaktive Form des Delirs (19). Das hypoaktive Delir ist charakterisiert durch eine Reduktion der Aktivität, Schläfrigkeit, Zurückgezogenheit, Desorientiertheit, vermindertes Interesse an

Umgebungsreizen und Antriebsstörung bis hin zur Lethargie. Hypoaktive Delirformen stellen hinsichtlich der Diagnostik ein besonderes Problem dar, da die Teilnahme- und Bewegungslosigkeit oft als verlängerte postoperative Aufwachphase oder depressive Reaktion fehlinterpretiert werden (7, 13, 17, 18).

Am häufigsten, bei bis zu 65% der Fälle, zeigt sich ein Mischtyp des Delirs. Dabei treten hyper- und hypoaktive Phasen im Wechsel auf (20–22).

### 1.1.5 Differentialdiagnose Demenz

Wie bereits erwähnt, sind insbesondere hypoaktive Delirformen schwierig zu diagnostizieren. Darüber hinaus muss das Delir unter anderem wegen der verschiedenen Therapiemaßnahmen von einer Demenz unterschieden werden (4). Aufgrund der hohen Inzidenz bei dementen Patienten und der teilweise sehr ähnlichen Symptomatik wird ein Delir bei Überlagerung mit bereits bestehenden kognitiven Störungen häufig übersehen (22, 23). Entscheidende Merkmale des Delirs sind zum einen ein akuter Beginn und ein fluktuierender Verlauf der kognitiven Defizite. Daneben stehen bei deliranten Patienten Desorientiertheit in Zeit und Person, formale Denkstörungen und eine veränderte Psychomotorik im Vordergrund (4). Tabelle 2 zeigt die wesentlichen differentialdiagnostischen Merkmale von Delir und Demenz.

**Tabelle 2: Differentialdiagnostische Merkmale von Delir und Demenz. Nach Gallinat J & Moller H et al., Anaesthesist, 1999 (4).**

	<b>Delir</b>	<b>Demenz</b>
Beginn	Plötzlich, eher nachts	Schleichend
Dauer	Stunden bis Monate	Jahre
Fluktuationen	Symptomfluktuationen, luzide Intervalle, Symptomverstärkung nachts	Eher geringe Fluktuationen
Bewusstsein	Beeinträchtigt	Klar
Kognition – Desorientiertheit in Zeit und Person – Formelles Denken – Wahn – Halluzinationen – Psychomotorik	Immer Inkohärent, „Wortsalat“ Häufig Häufig Gesteigert oder reduziert	Selten Wortfindungsstörungen Selten Selten Meist unverändert
Schlaf-Wach-Rhythmus	Nächtliche Erregung, tagsüber schläfrig	Fragmentierter Schlaf
Affektivität	Ängstlich, schreckhaft, wechselnder Affekt	Häufig Depressionen

### **1.1.6 Epidemiologie**

Die in der Literatur angegebene Prävalenz des Delirs variiert stark in Abhängigkeit vom untersuchten Patientenkollektiv und dem Studiendesign (7, 18). In der Allgemeinbevölkerung ohne Demenz liegt die Prävalenz bei weniger als 1% (24). Für stationär aufgenommene Patienten liegt die Prävalenz zwischen 10-30% (25).

Dementsprechend variiert auch die Inzidenz für das Auftreten eines Delirs. Dabei liegt die Inzidenz bei stationär aufgenommenen Patienten zwischen 3-31 % (25, 26). Bei älteren Patienten wird postoperativ eine Inzidenz von bis zu 50% angegeben. Für Intensivpatienten wird eine Prävalenz und Inzidenz zwischen 20-80% berichtet (25–27).

## **1.2 Das postoperative Delir**

### **1.2.1 Differenzierung postoperativer kognitiver Störungen**

Bei postoperativen kognitiven Störungen unterscheidet man das Emergence Delirium (ED), das postoperative Delir (POD) und die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD). Inwiefern sich die verschiedenen Störungen wechselseitig beeinflussen, bzw. ob sie auch unabhängig voneinander auftreten können, ist bis dato noch nicht geklärt (9, 21).

Beim ED handelt sich um ein Phänomen von kurzer Dauer, das häufig bei pädiatrischen Patienten während oder nach der Aufwachphase auftritt. Es ist mit präoperativer Angst vor Allgemeinanästhesie assoziiert. Problematisch sind die Eigen- oder Fremdgefährdung, auch wenn meist keine vitale Gefährdung besteht. Vorausgesetzt die Patienten werden vor Selbstverletzung geschützt, ist im Allgemeinen mit einer kompletten Remission zu rechnen (28).

Das POD, als ätiopathologische Unterform des Delirs, hat keinen direkten zeitlichen Bezug zur Aufwachphase. Es wird entweder bereits bei Verlegung aus dem Aufwachraum detektiert oder manifestiert sich im Verlauf meist innerhalb der ersten drei Tage nach einem operativen Eingriff auf der Station (28). Definitionsgemäß tritt das POD jedoch innerhalb der ersten Woche postoperativ auf (9). Das POD unterscheidet sich hinsichtlich der Symptomatik nicht vom Delir des internistisch kranken Patienten. Allerdings sind die Aufnahmeindikationen internistisch kranker Patienten meist akute Ereignisse oder Exazerbationen chronischer Erkrankungen. Deshalb ist in diesen Fällen häufiger mit komplikationsreichen Verläufen zu rechnen (29).

Als weitere Entität ist die POCD abzugrenzen, die im Vergleich zum POD schwierig zu diagnostizieren ist. Während für die Diagnose eines Delirs spezifische Symptome identifiziert

werden müssen (s. 1.1.2), ist für die Diagnose einer POCD eine präoperative neurologisch-psychiatrische Untersuchung als Ausgangsreferenz notwendig. Außerdem ist der kausale Zusammenhang mit dem operativen Eingriff schwer herzustellen (28, 30). Abgesehen davon muss ein entsprechendes Ausmaß bzw. der funktionelle Verlust einer kognitiven Dysfunktion definiert werden. Es können prinzipiell alle Domänen der Kognition betroffen sein. Das betrifft u.a. die Wahrnehmung, die Aufmerksamkeit, die Konzentrationsfähigkeit und die Informationsverarbeitung was sich in einer reduzierten Lern- und Merkfähigkeit äußert. Aber auch die Sprache, motorische Fähigkeiten oder abstraktes Denken können betroffen sein. Daneben sind isolierte kognitive Funktionsverluste ohne Dysfunktionen in anderen Bereichen möglich (28).

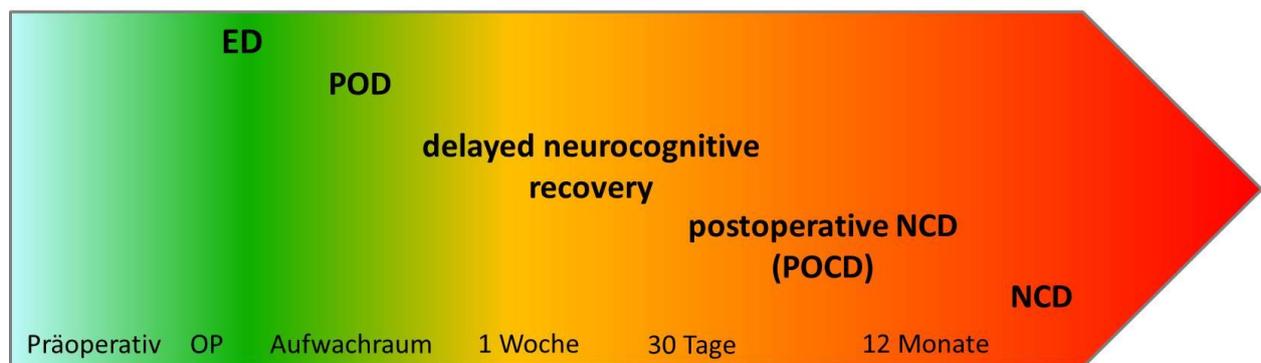
Obwohl das POD und die POCD einige gemeinsame Risikofaktoren aufweisen, geht man von einer unterschiedlichen Pathophysiologie der Entitäten aus (30). Die POCD tritt oft erst bis zu sieben Tage nach einem operativen Eingriff auf und kann bis zu einem Jahr postoperativ nachweisbar sein. Nicht selten bemerken die Angehörigen die Defizite der Alltagsfunktionalität Wochen nach einem Krankenhausaufenthalt. Subjektiv berichtete Symptome scheinen dagegen wenig mit einem objektiven Funktionsverlust zu korrelieren, weshalb valide prä- und postoperative Untersuchungen für die die Diagnose POCD unabdingbar sind (31).

Zur Vereinheitlichung und Verbesserung der fächerübergreifenden Kommunikation empfehlen EVERED et al. für postoperative kognitive Störungen insbesondere hinsichtlich der POCD die Verwendung einer Nomenklatur die mit der allgemeinen Terminologie zur Beurteilung kognitiver Beeinträchtigungen gemäß des DSM-V übereinstimmt (9).

Demnach sollte für eine Beeinträchtigung oder Veränderung der Wahrnehmung, die im zeitlichen Zusammenhang mit einer Allgemeinanästhesie oder Operation steht in Abhängigkeit von der Dauer und Schwere statt POCD entweder der Terminus „delayed neurocognitive recovery“ oder „(postoperative) neurocognitive disorder“ (NCD) verwendet werden. Demzufolge wird für das verzögerte Wiedererlangen der kognitiven Funktionen bis zu 30 Tage postoperativ die Diagnose delayed neurocognitive recovery empfohlen. Nach den ersten 30 Tagen bis zu 12 Monaten postoperativ sollte aufgrund der unspezifischen Symptomatik statt POCD die Diagnose postoperative NCD gestellt werden. Ab 12 Monaten sollte dann die Diagnose NCD (DSM-V) ohne Zusatz verwendet werden. Zudem werden bei der (postoperativen) NCD je nach Schweregrad eine leichte NCD (Mild NCD) von einer schweren NCD (Major NCD) unterschieden. Die leichte NCD geht dabei mit einer Abnahme

von ein bis zwei Standardabweichungen und die schwere NCD mit einer Abnahme von mehr als zwei Standardabweichungen in neuropsychologischen Tests einher (9).

Abbildung 2 zeigt das Auftreten postoperativer kognitiver Funktionsstörungen in der von EVERED et al. empfohlenen Nomenklatur im zeitlichen Verlauf, sowie deren Dauer (9, 32).



**Abbildung 2: Zeitrahmen postoperativer kognitiver Funktionsstörungen. Die Ampelfärbung zeigt die Dauer des Verlaufs und potentielle Langzeitfolgen an. Eigene Darstellung in Anlehnung an Silverstein, 2007, Abbildung 1.**

### 1.2.2 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren für ein postoperatives Delir entsprechen im Wesentlichen den bereits erwähnten prädisponierenden und auslösenden Faktoren (s. Abbildung 1). Tabelle 3 gibt einen Überblick über die im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten Risikofaktoren für ein POD.

**Tabelle 3: In der Literatur beschriebene Risikofaktoren für ein POD mit entsprechendem Skalenniveau und Quellenangabe.**

Variable	Skalenniveau	Quelle
Alkohol	nominal	(33)
Alter/Alter $\geq$ 65	metrisch	(33–48)
Angeborene Erkrankung	nominal	(49)
Angina Pectoris	nominal	(33, 40)
ASA-Score	ordinal	(34, 41)
ASA-Score $\geq$ 3	nominal	(38, 41, 46)
Atemwegserkrankung	nominal	(36, 40, 44)
Aufwachraumaufenthaltsdauer	metrisch	(34)
CACI (Charlson Age Comorbidity Index on mortality)	ordinal	(43, 45, 47)

Deliranamnese	nominal	(44, 46)
Demenz	nominal	(38–44)
Diabetes mellitus	nominal	(40, 48)
Dringlichkeit	nominal	(34)
Gastrointestinale Erkrankung	nominal	(50)
Geschlecht	nominal	(33, 36, 38, 40, 41)
Herzinfarkt	nominal	(40)
Herzinsuffizienz	nominal	(33, 40)
Herzklappenerkrankung	nominal	(33, 40)
Herz-Kreislauf-Erkrankung	nominal	(33, 38–40)
Herzrhythmusstörungen	nominal	(33, 40)
Herzschritmacher	nominal	(33, 40)
Hypertension (arteriell)	nominal	(33, 37–40)
Infektionskrankheit	nominal	(47)
Kognitive Störungen (inkl. Demenz)	nominal	(38–44)
Krankenhausverweildauer	metrisch	(34, 39, 40, 45, 46)
Lebererkrankung	nominal	(51)
Narkoseart (Allgemein-, kombinierte oder Stand-by-Anästhesie)	nominal	(52)
Niedriger Blutdruck	nominal	(33, 40)
Nierenerkrankungen	nominal	(41, 53)
Operationsdauer	metrisch	(36, 38, 40, 54)
Prämedikation	nominal	(55)
Psychiatrische/neurologische Erkrankung außer Demenz	nominal	(39–42, 48)
Rauchen	nominal	(36, 40, 44)
Rheumatische Erkrankung	nominal	(56)
Tumorerkrankung	nominal	(35–38, 54, 57)
Verlegung auf Intensivstation	nominal	(33, 40, 41)
Voroperation	nominal	(48)

### **1.2.3 Epidemiologie**

Auch für das POD variieren die epidemiologischen Angaben stark in Abhängigkeit vom untersuchten Patientenkollektiv und dem Studiendesign. Für das POD wird eine Inzidenz zwischen 1,3-50% angegeben (26, 58, 59).

### **1.2.4 Screening**

Zur Früherkennung eines Delirs stehen grundsätzlich zahlreiche unterschiedliche Diagnostik-Instrumente zu Verfügung. Dazu gehören die Confusion Assessment Method (CAM), sowie die für den Intensivbereich weiter entwickelte CAM-ICU, die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), das Delirium Symptom Interview (DSI), die NEECHAM Confusion Scale (NEECHAM), der Cognitive Test for Delirium (CTD), das Delirium Observation Screening (DOS) und die Nursing Delirium Screening Scale (NuDESC) (60). Darüber hinaus stehen verschiedene Bewertungsskalen zur Beurteilung des Schweregrades zur Verfügung (60).

Die im Jahr 2017 veröffentlichte Leitlinie der ESA (European Society of Anesthesiology) empfiehlt ein generelles strukturiertes Screening aller Patienten im Aufwachraum auf Delirsymptome mittels CAM, CAM-ICU oder NuDESC (61).

Die CAM wurde im Jahr 1990 entwickelt, um in kurzer Zeit ein Delirium auch ohne spezielle Schulung diagnostizieren zu können (62). Nach den britischen und amerikanischen Leitlinien wird die CAM für die Delir-Diagnostik empfohlen (63, 64).

Die NuDESC wurde von Gaudreau et al. im Jahr 2005 entwickelt und stellt ein pflegebasiertes, an die DSM-IV-Kriterien adaptiertes Screening-Instrument zur Delirdiagnostik dar (65). Die Durchführungszeit der NuDESC beträgt im Durchschnitt etwa eine Minute pro Patient (65). Sie ist sehr anwenderfreundlich und kann ebenfalls ohne spezielle Weiterbildung eingesetzt werden. Darüber hinaus eignet sie sich insbesondere für den Einsatz im OP und im Aufwachraum während der klinischen Routine (66).

### **1.2.5 Prävention und Therapie**

Aufgrund der komplexen bislang unvollständig geklärten Pathophysiologie und limitierten Daten gibt es bisher wenig eindeutige Ansätze zur Primärprophylaxe oder kausalen Therapie des POD. Ausreichende Hydratation, die Aufrechterhaltung der Homöostase und eine adäquate Analgesie gehören jedoch zu den allgemein akzeptierten unverzichtbaren präventiven Maßnahmen (67, 68).

Grundsätzlich unterscheidet man zwischen nicht-pharmakologischer Intervention und medikamentöser Delirprävention. Die nicht-pharmakologische oder Multikomponenten-Intervention beinhaltet in der Regel eine individuelle Betreuung, Screening der kognitiven Funktionalität, adäquate Weiterbildungen des betreuenden Personals, Qualitätskontrollen durch Checklisten, verbesserte Reorientierung durch Bereitstellung notwendiger Hilfsmittel wie Hör-, Sehhilfen und ggf. Einbeziehung von Familienmitgliedern sowie eine frühzeitige postoperative Mobilisierung. Weiterhin sollte ein ausgeglichener Flüssigkeits- bzw. Elektrolythaushalt, Schlaf-Wach-Rhythmus, und die Reduktion von Polypharmazie insbesondere bei der Anwendung von psychoaktiven Medikamenten berücksichtigt werden (69–73). Einige Aspekte, auf die im Rahmen Multikomponenten-Intervention eingegangen wird, beziehen sich auf eine gute Grundversorgung.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass eine totale intravenöse Anästhesie (TIVA) und somit der Verzicht auf inhalative Narkotika oder die Verwendung von Remifentanyl gegenüber Fentanyl das Risiko eines POD reduzieren können (52, 74, 75). Darüber hinaus soll sich die Sedierung mit Dexmedetomidin als nützlich bei der Prävention eines POD erweisen (76–78).

Für den präventiven und therapeutischen Einsatz weiterer Medikamente wie beispielsweise klassischer und atypischer Antipsychotika, Cholinesterase-Inhibitoren oder Melatonin-Agonisten gibt es widersprüchliche Angaben, jedoch keine klare Evidenz (69, 70, 79, 80).

Gemäß der aktuellen S3-Leitlinie für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI) kann die Behandlung eines Delirs niedrig dosiert mit Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin erfolgen (15). Die Indikation sollte jedoch zurückhaltend und individuell gestellt werden.

In Bezug auf präventive Maßnahmen liegt folglich eine deutlich höhere Evidenz für die Früherkennung und nicht-pharmakologische Interventionen vor. Jedoch sollten auch bei der Therapie nicht-medikamentöse Maßnahmen bevorzugt werden und erst bei schwerer Agitation medikamentös eskaliert werden (69).

### **1.2.6 Komplikationen und Folgen**

Das Ausmaß und das subjektive Empfinden eines Delirs können interindividuell sehr unterschiedlich sein. Nichtsdestotrotz ist das Durchleben eines Delirs für die meisten Patienten eine traumatische und belastende Erfahrung (81).

Daneben ist das POD mit unterschiedlichen Komplikationen und prognostisch ungünstigen Faktoren assoziiert. Dazu gehören kognitive und funktionelle Einbußen, eine längere Krankenhaus- und Intensivstationsverweildauer sowie häufigere Verlegungen in Pflegeheime. Besonders bei älteren Patienten geht ein Delir mit einer dauerhaften Einschränkung der Funktionalität einher (82, 83). Neben der verminderten Lebensqualität für die betroffenen Patienten führen die notwendige medizinische und geriatrische Versorgung zu erhöhten Kosten im Gesundheitswesen. Insgesamt verschlechtert ein POD das Outcome und führt zu einer höheren postoperativen Morbidität und Mortalität (25, 27, 34, 84–86).

### **1.3 Postoperatives Delir in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie**

#### **1.3.1 Tumorchirurgie**

Die meisten Arbeiten zu POD nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen untersuchen Risikofaktoren in Patientenkollektiven bei denen eine Tumorresektion im Kopf-Hals-Bereich mit oder ohne konsekutiver lokaler oder mikrovaskulärer Lappenrekonstruktion durchgeführt wurde. Einige Studien bei Patienten mit Mundhöhlenkarzinom zeigen eine hohe Inzidenz des POD nach Tumoroperationen. Diese liegt bei 15,4% nach kurativer Kopf-Hals-Tumorchirurgie (87), 18% nach primärer Tumorresektion eines Mundhöhlenkarzinoms (88), 26,3% bei Patienten mit operativer Therapie von Stadium IV Tumoren und gleichzeitiger Lappenrekonstruktion (54) und bis zu 30,8% bei postoperativ intubierten und sedierten Patienten (89). Als relevante Risikofaktoren für ein POD nach Kopf-Hals-Tumoroperation werden Alter, männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie und lange Operationsdauer angegeben (35–38, 54).

#### **1.3.2 Andere Eingriffsarten**

Im Hinblick auf weitere operative Eingriffe im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie ist die Datenlage zu Inzidenz und Ursachen von POD sehr begrenzt. Für einige Eingriffsarten gibt es vereinzelte Case Reports; so z.B. für orthognathe Chirurgie (90) oder Eingriffen bei Kindern (91–93). Eine Arbeitsgruppe aus der Schweiz berichtet in einer krankenhausesinternen Studie einer unselektierten Kohorte von einer Delirinzidenz von 22,8% nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen (94). Nichtsdestotrotz sind umfangreichere prospektive Studien notwendig um die Daten zu validieren.

## **1.4 Zielsetzung und Fragestellung**

Vor dem Hintergrund einer insgesamt hohen Delirinzidenz, sowohl nach Kopf-Hals-Tumorchirurgie als auch nach anderen mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen, stellt sich die Frage, warum diese Patienten häufig Delirsymptome entwickeln. Aufgrund der limitierten Daten, insbesondere für nicht-onkologische Patienten, ergibt sich die Notwendigkeit einer wissenschaftlichen Untersuchung hinsichtlich entsprechender Risikofaktoren für ein POD in unselektierten Kohorten und demnach unabhängig von der Art des durchgeführten Eingriffs.

Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, patientenbezogene, perioperative und eingriffsabhängige Einflussfaktoren für ein POD nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen im Allgemeinen zu untersuchen.

In dieser Studie werden daher Patienten mit einem POD während der Aufwachraumphase nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischer Operation mit einer Kontrollgruppe von zufällig ausgewählten Patienten ohne Hinweis für ein POD verglichen. Dabei werden die beiden Gruppen hinsichtlich allgemeiner Gesundheitsdaten und potentieller Risikofaktoren untersucht. Um entsprechende Risikofaktoren für ein POD zu identifizieren, werden multivariable logistische Regressionsmodelle herangezogen.

Um das Risiko für dentoalveoläre Chirurgie abzuschätzen, wird ein separates logistisches Regressionsmodell angewendet.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Die vorliegende Untersuchung wurde als monozentrische retrospektive Fall-Kontroll-Studie durchgeführt. Sie fand vollständig innerhalb des Klinikums der Ludwig-Maximilians-Universität München (LMU) statt. Eine Genehmigung der zuständigen Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU liegt unter dem Aktenzeichen 279-15 vor. Nur autorisierte Mitarbeiter, die der Schweigepflicht unterliegen, hatten Zugriff zu vertraulichen Daten. Die personenbezogenen Daten wurden anonymisiert und in einem passwortgeschützten Computersystem gespeichert, zu dem nur berechtigte Personen Zugang hatten. Zum Schutz vor Zugriff durch Dritte wurde für die Datenauswertung ebenfalls ein durch aktuelle Sicherheitstechnik geschütztes Computersystem verwendet.

### **2.2 Patientenkollektiv**

Alle beteiligten Patienten der Studien- und Kontrollgruppe wurden aus einer elektronischen Datenbank der Klinik für Anaesthesiologie am Klinikum der LMU München ausgewählt. In diese Datenbank wurden systematisch alle Patienten, die zwischen Februar 2015 und November 2016 eine Allgemein-, kombinierte oder Stand-by-Anästhesie erhalten haben, aufgenommen. In der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie der LMU München wurden in diesem Zeitraum insgesamt 2.420 Patient hinsichtlich postoperativer Delirsymptome vom Aufwachraumpersonal untersucht und in die Datenbank eingepflegt. Als diagnostisches Instrument wurde die NuDESC eingesetzt, die ab 2014 an der Klinik für Anaesthesiologie zum Delirscreening in den Aufwächräumen implementiert wurde. Patienten bei denen das postoperative Delir-Screening während der Klinikroutine nicht oder nur teilweise durchgeführt bzw. unvollständig dokumentiert wurde, wurden ausgeschlossen. Des Weiteren wurden nur erwachsene Patienten (> 18 Jahre) in die Studie aufgenommen. Die Kontrollgruppe wurde basierend auf dem „study-base“ Prinzip gebildet (95). Das heißt, die Kontrollen wurden nach dem Zufallsprinzip aus den komplikationsfreien (nicht deliranten) Patientenfällen (n = 830) der entsprechenden Studienpopulation der Datenbank ausgewählt. Die Zufallsauswahl erfolgte dabei durch einen unabhängigen und gegenüber den patientenbezogenen Daten blinden Wissenschaftler mit Hilfe einer computergenerierten Sequenz. Die Studie erfüllt die STROBE-Richtlinien (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology) für retrospektive Fall-Kontroll-Studien (96). Abbildung 3 zeigt das Flussdiagramm der Studienteilnehmer.

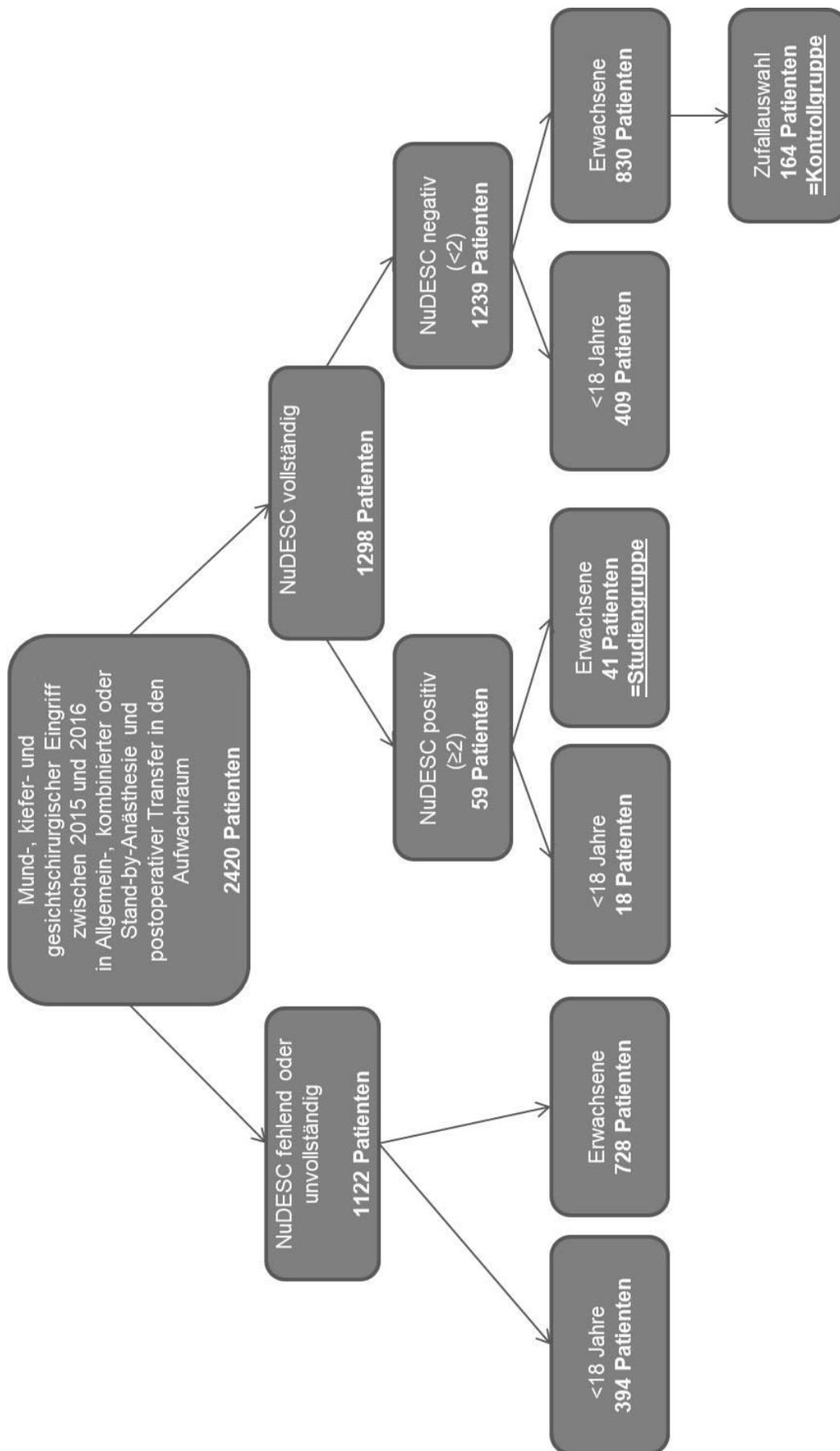


Abbildung 3: Flussdiagramm der Studien- und Kontrollgruppe.

### 2.3 Datenerhebung

Die Datenerhebung wurde für beide Gruppen in gleicher Weise durchgeführt. Alle Daten wurden vor der Auswertung anonymisiert. Als Rohdatenquelle diente NarkoData (IMESO-IT GmbH, Giessen, Germany), eine Datenbank für digitale Anästhesieprotokolle. Die Rohdaten wurden vom Klinikpersonal während der klinischen Routine erhoben und in die Datenbank eingepflegt. Bei allen Patienten erfolgte eine Beurteilung mittels NuDESC. Ein NuDESC-Punktwert von zwei oder höher wurde als POD gewertet.

Weiterhin wurden die Patienten auf Delir-spezifische Symptome untersucht. Um die falsch-negativ Rate zu reduzieren, wurden zusätzlich Therapiemaßnahmen eines Delirs wie Antipsychotika-, Propofol- oder Benzodiazepingabe während der Aufwachraumphase berücksichtigt. Zudem halfen Befunde wie „Verwirrtheit“, „Agitiertheit“ und die ICD-10 Diagnose eines Delirs (F05) die Auswertung hinsichtlich eines POD klinisch zu komplettieren. Nichtsdestotrotz wurden Patienten mit einer positiven NuDESC-Auswertung als Delir positiv deklariert. Digitale Krankenakten des Klinischen Arbeitsplatz-Systems (KAS, i.s.h.med/SAP Library, Cerner/SAP Management, North Kansas City, USA/Walldorf, Germany) dienten als Datenquellen für Risikofaktoren und Komorbiditäten. Weiterhin wurden Anamnesebögen, Diagnoselisten, präoperative Befunde und Entlassungsbriefe zur Datenerhebung herangezogen. Darüber hinaus wurden chirurgische und anästhesiologische Aufklärungsbögen sowie Operationsberichte herangezogen. Tabelle 3 zeigt die dabei erhobenen Variablen. Entsprechende Angaben wurden für alle Patienten dokumentiert, sofern sie in einer der oben angegebenen Datenquellen zu finden waren.

Zur Ermittlung des CACI (Charlson Age Comorbidity Index on mortality) wurden ebenfalls bereits genannte Datenquellen herangezogen. Die ICD-10 Diagnosen wurden mittels eines etablierten Algorithmus den entsprechenden Komorbiditäten zugeordnet (97). Der CACI selbst wurde mit Hilfe eines Online-Tools (Medical Online Calculators Library) berechnet (98).

Die Einteilung der chirurgischen Interventionen erfolgte entsprechend der Aufschlüsselung operativer Eingriffe des Weiterbildungskatalogs zum Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der bayerischen bzw. der Bundesärztekammer (99, 100). Diese Einteilung basiert unter anderem auf der Ätiopathogenese von Erkrankungen die letztlich eine entsprechende Operation erforderlich machen. Die ICPM (International Classification of Procedures in Medicine) hingegen basiert vorwiegend auf anatomischen Regionen und

operativen Methoden der chirurgischen Interventionen. Die verschiedenen Kategorien mund-, kiefer- und gesichtschirurgischer Eingriffe sind in Tabelle 4 zusammengestellt und erläutert. Dabei wurden ICD-10 Diagnosen, Anästhesieprotokolle und OP-Berichte zur Zuordnung der entsprechenden Eingriffe herangezogen. Nachdem bei einem Patientenkollektiv > 18 Jahre in unserer Klinik die Primärbehandlung von Lippen-Kiefer-Gaumenspalten bereits abgeschlossen ist, wurden Sekundäroperationen wie Kieferumstellungen oder plastisch-rekonstruktive Operationen jeweils zur kieferorthopädischen bzw. plastischen Chirurgie gezählt.

**Tabelle 4: Eingriffsarten entsprechend der Weiterbildungsordnung zum Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der bayerischen bzw. der Bundesärztekammer (99, 100).**

<b>Eingriffsart</b>	<b>Entsprechende chirurgische Interventionen</b>
1. Dentoalveoläre Chirurgie	z. B. Zahnextraktion, operative Zahnentfernung (Osteotomie), Wurzelspitzenresektion, parodontalchirurgische Maßnahmen
2. Septische Chirurgie	z. B. Kieferhöhlenoperationen, Speichelsteinentfernungen, Abszessinzigionen
3. Chirurgie bei Verletzungen	z. B. operative Versorgung von kombinierten Weichteil- und Knochenverletzungen
4. Fehlbildungschirurgie	z. B. Lippen-Kiefer-Gaumenspalten-Operationen (bei Patientenkollektiv > 18 Jahre <u>nicht zutreffend</u> , Sekundäroperationen → Kategorie 5 oder Kategorie 9)
5. Kieferorthopädische (KFO) und Kiefergelenkschirurgie	z. B. Umstellungsosteotomien bei skelettalen Dysgnathien
6. Präprothetische Chirurgie	z. B. Mundvorhofplastik, enossale Implantationen
7. Tumorchirurgie	z. B. Probeexzisionen, Tumorsektionen
8. Chirurgie an peripheren Gesichtsnerven	z. B. Dekompressionen, Nerven-Verlagerungen, Neurolyse und Wiederherstellung der sensiblen und motorischen Nerven
9. Plastische und Wiederherstellungschirurgie	z. B. Anlegen oder Umschneidung von Fern- und Nahlappen, Überpflanzung von Haut, Knochen und Knorpel

## 2.4 Statistische Methoden

Die Patientencharakteristika der Studien- und Kontrollgruppe wurden mittels deskriptiver Statistik analysiert.

Die Risikofaktoren einer positiven Deliranamnese und die Narkoseart konnten aufgrund der geringen Fallzahl nicht in die statistischen Modelle eingeschlossen werden (vgl. Tabelle 5 und Tabelle 6). Eine dichotomisierte Version des ASA-Scores ( $ASA \geq 3$ ) und Dummy-Variablen für einzelne Komorbiditäten wurden in die Regressionsmodelle einbezogen. Für die weitere Variablenselektion aus der Liste verfügbarer Kovariaten (Tabelle 3) wurde eine Lasso-Regression (Least Absolute Shrinkage and Selection Operator) angewendet, um relevante Variablen zu identifizieren (101). An dieser Stelle wurden schließlich alle Variablen mit fehlenden Informationen, geringer Fallzahl und der CACI aufgrund der sehr hohen Korrelation mit dem ASA-Score und dem Alter ( $r > 0,7$ , vgl. Abbildung 4) ausgeschlossen. Folglich führte die Lasso-Regression basierend auf den Risikofaktoren der Literaturrecherche zur finalen Variablenselektion (vgl. Tabelle 5 und Tabelle 6).

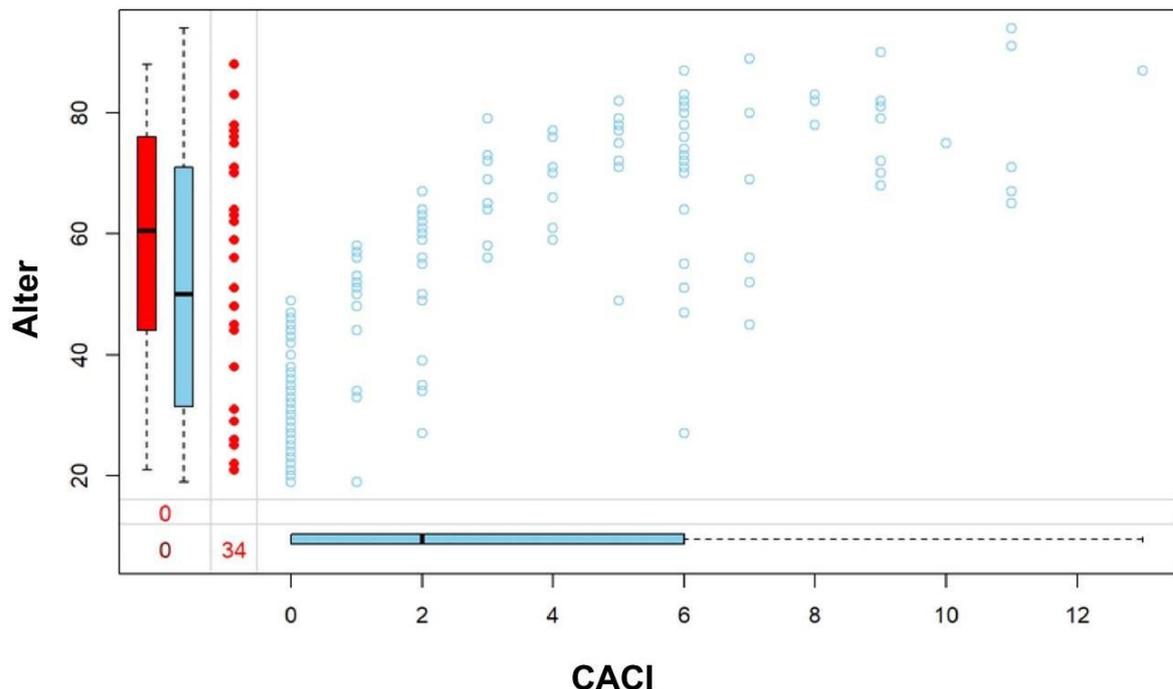


Abbildung 4: Starke Korrelation zwischen CACI und dem Alter der Patienten ( $r > 0,7$ )

Insgesamt wurden für alle Patienten mit vollständigen Informationen zu Komorbiditäten (n = 173) fünf verschiedene Regressionsmodelle angewendet. Das erste Modell diente der Risikomodellierung für ein POD (Regressionsmodell 1a, Tabelle 8). Zudem wurden vier weitere Modelle im Sinne einer Sensitivitätsanalyse mit imputierten Werten für fehlende Daten oder modifiziertem Ein- bzw. Ausschluss einzelner Variablen durchgeführt (Regressionsmodelle 1b, 1c, 1d, 1aMI – siehe Anhang A).

Patienten mit Delir erhielten oft einen dentoalveolär-chirurgischen Eingriff (vgl. Tabelle 7). Dentoalveoläre Chirurgie selbst zeigte wiederum eine hohe Korrelation mit Demenz (vgl. Tabelle 5). Deshalb wurde die Regressionsanalyse für die Subgruppe aller Patienten ohne dentoalveolär-chirurgischem Eingriff (n = 105) im Sinne einer weiteren Sensitivitätsanalyse wiederholt (Regressionsmodell 2a, Tabelle 9). Es wurden ebenfalls fünf Regressionsmodelle durchgeführt, um zu beurteilen, ob die Regressionsergebnisse abweichen. Dabei wurde wie in der bereits beschriebenen Sensitivitätsanalyse für Patienten mit vollständigen Informationen zu allen Komorbiditäten vorgegangen. Demnach wurden die multiplen Regressionsmodelle 2a-d basierend auf den Modellen 1a-d in gleicher Weise jedoch ausschließlich für die Subpopulation aller Patienten ohne dentoalveolär-chirurgischem Eingriff durchgeführt (Regressionsmodelle 2b, 2c, 2d, 2aMI – siehe Anhang B).

Um herauszufinden, welche Risikofaktoren mit einem dentoalveolär-chirurgischem Eingriff assoziiert sind, wurde ein logistisches Regressionsmodell mit einer Reihe von Komorbiditäten und Lifestyle-Faktoren als Wirkungsvariablen entwickelt und angewendet (Modell 3, Tabelle 9).

Alle Analysen wurden mit der Statistik-Software R Version 3.6 (R Core Team 2019, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durchgeführt. Um die binären Ergebnisse zu modellieren wurden generalisierte lineare Modelle (GLM) verwendet. Das Chancenverhältnis (Odds Ratio, OR) wurden basierend auf den GLM-Schätzern berechnet und schließlich 95%-Konfidenzintervalle bestimmt. Es erfolgte keine Adjustierung für multiples Testen. Die Imputation fehlender Daten für die Sensitivitätsanalyse und Pooling von Analysen wurde mit Hilfe des mice-Packages (Multivariate Imputation by Chained Equations), einer R-Anwendung mit Standard-Einstellungen und zehn Wiederholungen durchgeführt (102). Logistische Lasso-Regression wurde mittels glmnet-Package (Lasso and Elastic-Net Regularized Generalized Linear Models), ebenfalls eine R-Anwendung, durchgeführt (103).

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Studienpopulation**

Die Studiengruppe bestand aus 41 erwachsenen Patienten ( $> 18$  Jahre) bei denen ein Delir vorlag ( $\text{NuDESC} \geq 2$ ). In dieser Untersuchung ergab sich eine Gesamtinzidenz eines POD von 2,6% (41 von 1599 erwachsenen Patienten) am Ende der Aufwachraumphase.

Aus den 830 erwachsenen Patienten der potenziellen Kontrollen wurde durch einen unabhängigen Wissenschaftler eine Zufallsauswahl mit Hilfe einer computergenerierten Sequenz gezogen. Die Kontrollgruppe setzte sich folglich aus 164 zufällig ausgewählten erwachsenen Patienten (Fall-Kontroll-Verhältnis = 1:4; Effektstärke:  $\text{OR} = 2.77$ ;  $\alpha = 0.05$ ;  $\text{Power} = 0.80$ ), die zum Zeitpunkt der Verlegung aus dem Aufwachraum sowie während der gesamten Aufwachraumphase als Delir negativ ( $\text{NuDESC} < 2$ ) gewertet wurden, zusammen (vgl. Abbildung 3). Die Patientencharakteristika und präoperative Variablen der Studien- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 5 dargestellt. Beide Gruppen zeigten ein ähnliches Durchschnittsalter und eine ähnliche Geschlechterverteilung. Auch im Hinblick auf die meisten Komorbiditäten ergaben sich wenige Unterschiede zwischen den Gruppen. Es konnte eine starke Korrelation zwischen Demenz,  $\text{Alter} \geq 65$  Jahre,  $\text{ASA-Score} \geq 3$  und dentoalveolärer Chirurgie beobachtet werden.

**Tabelle 5: Patientencharakteristika und präoperative Variablen der Studien- und Kontrollgruppe. Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern bei metrischen Variablen, absolute und relative Häufigkeiten in Klammern bei nominalen Variablen. Angaben bei dichotomen Variablen kategorisiert mit JA (falls zutreffend) und NA (nicht angegeben). Für metrische und ordinalskalierte Daten entsprechend Einheiten und Skalenniveau angegeben. Hinweis auf Kreuztabellen für stark korrelierende Variablen (fett gedruckt).**

<u>Variable</u>	<u>Skalenniveau/Kreuztabelle</u>	<u>Studiengruppe</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	<u>p-Wert</u>
<i>n</i>		<u>(POD)</u>	<u>(kein POD)</u>	
		41	164	
Alter [Jahre]		52,15 (24,55)	51,91 (20,36)	0,949
Patienten $\geq$ 65 Jahre (%)		16 (39,0)	54 (32,9)	0,581
Weibliches Geschlecht (%)		21 (51,2)	80 (48,8)	0,917
ASA-Score (%)	ASA-Score $\geq$ 3	24 (58,5)	52 (31,7)	0,003
CACI		2,98 (3,17)	2,93 (3,38)	0,933
Rauchen (%)	regelmäßig Nichtraucher NA	8 (19,5) 18 (43,9) 15 (36,6)	41 (25,0) 64 (39,0) 59 (36,0)	0,736
Alkohol (%)	regelmäßig nie/selten NA	5 (12,2) 20 (48,8) 16 (39,0)	29 (17,7) 73 (44,5) 62 (37,8)	0,691
Atemwegserkrankung (%)	JA NA	5 (12,2) 4 (9,8)	21 (12,8) 21 (12,8)	0,853
Demenz (%)	JA Patienten $\geq$ 65 Jahre ASA-Score $\geq$ 3 Dentoalveoläre Chirurgie NA	15 (36,6) <b>11 (73,3%)</b> <b>15 (100%)</b> <b>12 (80,0%)</b> 1 (2,4)	6 (3,7) <b>5 (83,3%)</b> <b>6 (100%)</b> <b>4 (66,7%)</b> 19 (11,6)	<0,001

Deliranamnese (%)	JA	4 (9,8)	1 (0,6)	0,005
Diabetes (%)	JA	5 (12,2)	16 (9,8)	0,839
	NA	6 (14,6)	21 (12,8)	
Kongenitale Erkrankung (%)	JA	7 (17,1)	10 (6,1)	0,060
	NA	3 (7,3)	20 (12,2)	
Voroperation (%)	JA	30 (73,2)	125 (76,2)	0,903
	NA	4 (9,8)	13 (7,9)	
Kardiovaskuläre Erkrankung (%)	JA	17 (41,5)	70 (42,7)	0,769
	NA	5 (12,2)	14 (8,5)	
Infektionserkrankung (%)	JA	3 (7,3)	3 (1,8)	0,166
	NA	6 (14,6)	22 (13,4)	
Kognitive Störung (außer Demenz)	JA	5 (12,2)	1 (0,6)	<0,001
	NA	1 (2,4)	19 (11,6)	
Lebererkrankung (%)	JA	3 (7,3)	12 (7,3)	0,979
	NA	6 (14,6)	22 (13,4)	
Gastrointestinale Erkrankung (%)	JA	9 (22,0)	17 (10,4)	0,107
	NA	3 (7,3)	21 (12,8)	
Nierenerkrankung (%)	JA	3 (7,3)	12 (7,3)	0,953
	NA	6 (14,6)	21 (12,8)	
Psychiatrische und neurologische Erkrankung (außer Demenz)	JA	10 (24,4)	32 (19,5)	0,194
	NA	1 (2,4)	19 (11,6)	
Rheumatische Erkrankung (%)	JA	2 (4,9)	8 (4,9)	0,995
	NA	6 (14,6)	23 (14,0)	
Tumorerkrankung (%)	JA	9 (22,0)	45 (27,4)	0,761
	NA	5 (12,2)	17 (10,4)	

Perioperative Variablen und die NuDESC-Auswertung für Studien- und Kontrollgruppe sind in Tabelle 6 aufgeführt. Auch in Bezug auf die Operationsdauer ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer blieben Patienten ohne Delir tendenziell länger stationär.

**Tabelle 6: Perioperative Variablen und NuDESC-Auswertung für Studien- und Kontrollgruppe. Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern bei metrischen Variablen, absolute und relative Häufigkeiten in Klammern bei nominalen Variablen. Angaben bei dichotomen Variablen kategorisiert mit JA (falls zutreffend). Für metrische und ordinalskalierte Daten entsprechend Einheiten und Skalenniveau angegeben.**

<u>Variable</u>  <i>n</i>	<u>Niveau</u>	<u>Studiengruppe</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	<u>p-Wert</u>
		<u>(POD)</u> 41	<u>(kein POD)</u> 164	
Narkoseart (%)	Allgemeinanästhesie	40 (97,6)	159 (97,0)	0,754
	Kombinierte Anästhesie	1 (2,4)	3 (1,8)	
	Stand-by-Anästhesie	0 (0,0)	2 (1,2)	
OP-Dauer [min]		80,39 (46,77)	86,20 (63,65)	0,584
Aufwachraumdauer [min]		74,54 (53,60)	57,62 (31,28)	0,009
Verlegung auf ITS (%)	JA	4 (9,8)	0 (0,0)	0,001
Krankenhaus- verweildauer [Tage]		2,88 (3,94)	5,20 (10,78)	0,178
NuDESC, Median (Interquartilabstand) [Wertebereich]		3 (1) [2-6]	0 (0) [0-1]	-

Tabelle 3 zeigt die durchgeführten Operationen der Studien- und Kontrollgruppe. Beachte den relativ hohen Anteil an dentoalvelären Eingriffen von 51,2% bei Patienten mit POD.

**Tabelle 7: Durchgeführte Eingriffe in der Studien- und Kontrollgruppe. Absolute und relative Häufigkeiten in Klammern.**

<u>Eingriffsart</u>  <i>n</i>	<u>Studiengruppe</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	<u>p-Wert</u>
	<u>(POD)</u> 41	<u>(kein POD)</u> 164	
Dentoalveoläre Chirurgie (%)	<b>21 (51,2)</b>	57 (34,8)	0,078
Septische Chirurgie (%)	4 (9,8)	26 (15,9)	0,459
Traumachirurgie (%)	10 (24,4)	44 (26,8)	0,905
Fehlbildungschirurgie (%)	0 (0,0)	0 (0,0)	-
KFO- und Kiefergelenkschirurgie (%)	1 (2,4)	8 (4,9)	0,798
Präprothetische Chirurgie (%)	0 (0,0)	3 (1,8)	0,884
Tumorchirurgie (%)	4 (9,8)	30 (18,3)	0,280
Chirurgie an peripheren Gesichtsnerven (%)	0 (0,0)	1 (0,6)	1,000
Plastische und Wiederherstellungschirurgie (%)	4 (9,8)	16 (9,8)	1,000

### **3.2 Risikofaktoren für POD**

Die Ergebnisse des Regressionsmodells 1a für Patienten mit vollständigen Angaben zu Komorbiditäten (n = 173) sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Demenz scheint der wichtigste und einzig signifikante Risikofaktor für ein POD zu sein. Die Auftretenswahrscheinlichkeit eines POD bei gleichzeitigem Vorliegen einer Demenz liegt bei einer Odds Ratio von 41,5 (95%-Konfidenzintervall 5,48–314). Die Auftretenswahrscheinlichkeit war für die Komorbiditäten ASA-Score  $\geq 3$ , Diabetes und gastrointestinale Erkrankung dagegen nur tendenziell, das heißt nicht signifikant erhöht. Die Sensitivitätsanalysen mit modifizierter Variablenselektion zeigten ebenfalls Demenz als wichtigsten Risikofaktoren im Zusammenhang mit einem POD (Regressionsmodelle 1b, 1c, 1d – siehe Anhang A). Eine weitere Sensitivitätsanalyse mit imputierten Werten für fehlende Daten zeigte vergleichbare Ergebnisse. Auch in diesem Modell war Demenz der einzig relevante Risikofaktor (Regressionsmodell 1aMI – siehe Anhang A). Aufgrund der geringen Fallzahl von insgesamt fünf Patienten mit kognitiver Störung (außer Demenz) in Studien- und Kontrollgruppe wurde diese Variable zum nicht-signifikanten protektiven Faktor im Regressionsmodell 1aMI, wohingegen es in den vorherigen Modellen ein starker Risikofaktor war (vgl. Regressionsmodelle 1b und 1d – Anhang A).

**Tabelle 8: Multiples Regressionsmodell 1a für Patienten mit vollständigen Angaben zu Komorbiditäten (n = 173). Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern bei metrischen Variablen, absolute und relative Häufigkeiten in Klammern bei nominalen Variablen. Angepasste Odds Ratio (OR). Demenz als einziger signifikanter Risikofaktor.**

<u>Variable</u>	<u>Studiengruppe</u>	<u>Kontrollgruppe</u>	<u>Angepasste</u>		
<i>n</i>	<u>(POD)</u>	<u>(kein POD)</u>	<u>OR</u>	<u>95%-KI</u>	<u>p-Wert</u>
Alter	53,54 (24,76)	50,66 (20,37)	0,97	0,94–1,01	0,096
Weibliches Geschlecht (%)	18 (51,4)	66 (47,8)	1,08	0,4–2,87	0,883
Prämedikation (%)	21 (60,0)	87 (63,0)	1,56	0,53–4,61	0,417
ASA-Score $\geq$ 3 (%)	21 (60,0)	44 (31,9)	2,42	0,58–10,07	0,225
Kardiovaskuläre Erkrankung (%)	16 (45,7)	60 (43,5)	1,09	0,31–3,84	0,888
Kognitive Störung (außer Demenz) (%)	4 (11,4)	1 (0,7)	11,41	0,77-168,72	0,076
Demenz (%)	12 (34,3)	6 (4,3)	<b>41,51</b>	<b>5,48-314,52</b>	<b>&lt;0,001</b>
Diabetes (%)	5 (14,3)	14 (10,1)	0,39	0,07–2,33	0,304
Gastrointestinale Erkrankung (%)	6 (17,1)	15 (10,9)	2,30	0,6–8,75	0,222
Rheumatische Erkrankung (%)	2 (5,7)	8 (5,8)	1,26	0,16–10,01	0,828
Dentoalveoläre Chirurgie (%)	19 (54,3)	49 (35,5)	2,30	0,4–13,15	0,348
Septische Chirurgie (%)	4 (11,4)	22 (15,9)	1,95	0,37–10,4	0,433
Traumachirurgie (%)	8 (22,9)	35 (25,4)	3,70	0,47–28,83	0,212
KFO- und Kiefergelenkschirurgie (%)	1 (2,9)	8 (5,8)	1,75	0,1–29,83	0,699
Tumorchirurgie (%)	3 (8,6)	27 (19,6)	1,57	0,21–11,71	0,662
Plastische und Wiederherstellungschirurgie (%)	3 (8,6)	14 (10,1)	2,21	0,36–13,7	0,394

### **3.3 Risikofaktoren für POD – Patienten ohne dentoalveoläre Chirurgie**

Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells 2a für alle Patienten die keinen dentoalveolären Eingriff erhielten (n = 105). Für diese Subpopulation erfolgten ebenfalls Sensitivitätsanalysen. Die Modelle 2a-d wurden auf Basis der Modelle 1a-d durchgeführt. Im Regressionsmodell 2a ergab sich für Patienten ohne dentoalveoläre Chirurgie ebenfalls eine starke Assoziation von Demenz und POD (Odds Ratio = 58,1; 95%-Konfidenzintervall 1,70–1983, siehe Tabelle 9). Die Modelle 2b-d zeigten ähnliche Ergebnisse (vgl. Regressionsmodelle 2b, 2c, 2d – siehe Anhang B). Angesichts der geringen Fallzahl von Patienten mit POD in dieser Subpopulation können keine Aussagen bezüglich des Risikos abhängig von der Eingriffsart oder anderen potentiellen Risikofaktoren für alle Eingriffsarten getroffen werden. Die weitere Sensitivitätsanalyse in dieser Untergruppe ohne dentoalveolär-chirurgischem Eingriff zeigte bei Imputation fehlender Daten bezüglich der Kovariaten eine Reduktion der Effektstärke für das Vorliegen einer Demenz auf eine Odds Ratio von 2,54 (95%-Konfidenzintervall 0,45–14,2, n = 127) und ist damit nicht mehr signifikant (vgl. Regressionsmodell 2aMI – Anhang B). In allen anderen Modellen der Sensitivitätsanalyse lag die Odds Ratio für Demenz bei > 10 und war signifikant.

**Tabelle 9: Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells 2a für Patienten ohne dentoalveolär-chirurgischem Eingriff (n = 105). Odds Ratio (OR). Demenz als einziger signifikanter Risikofaktor.**

<i>Prädiktoren</i>	<u>Studiengruppe (POD)</u>		
	Angepasste OR	95%-KI	p-Wert
(Regressionskonstante)	0.01	0.00–0.30	0.010
Alter (Jahre)	0.97	0.92–1.01	0.169
Weibliches Geschlecht	1.67	0.39–7.09	0.486
Prämedikation	7.91	0.88–71.31	0.065
ASA-Score $\geq 3$	2.71	0.38–19.29	0.320
Kardiovaskuläre Erkrankung	3.95	0.76–20.45	0.102
Demenz	<b>58.07</b>	<b>1.70–1983.47</b>	<b>0.024</b>
Diabetes	0.44	0.03–7.69	0.576
Gastrointestinale Erkrankung	1.31	0.20–8.36	0.778
Rheumatische Erkrankung	0.73	0.04–12.32	0.824
Septische Chirurgie	7.57	0.53–108.68	0.136
Traumachirurgie	10.94	0.74–162.06	0.082
KFO- und Kiefergelenkschirurgie	3.03	0.11–80.45	0.507
Tumorchirurgie	3.28	0.23–45.90	0.378
Plastische und Wiederherstellungschirurgie	3.46	0.38–31.41	0.271

### 3.4 Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie

Im Modell 3 wurden Risikofaktoren für einen dentoalveolär-chirurgischen Eingriff ausgewertet. Dabei erwiesen sich Alter, Demenz, andere neurologische und psychiatrische Erkrankungen sowie ein erhöhtes perioperatives Risiko nach dem ASA-Score (ASA-Score  $\geq 3$ ) als signifikante Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie (Tabelle 10). Verglichen mit Patienten die einen anderen mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriff erhielten und postoperativ in den Aufwachraum verlegt wurden, litten Patienten mit dentoalveolärer Chirurgie häufiger an Demenz, anderen psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen, waren jünger und wiesen ein deutlich erhöhtes perioperatives Risiko (ASA-Score  $\geq 3$ ) auf.

**Tabelle 10: Model 3 - Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie. Odds Ratio (OR). Beachte Alter, Demenz, andere psychiatrische und neurologische Erkrankungen und ASA-Score  $\geq 3$  als signifikante Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie.**

	<u>Dentoalveoläre Chirurgie</u>		
<i>Prädiktoren</i>	Angepasste OR	95%-KI	p-Wert
(Regressionskonstante)	1,90	0,52–6,93	0,329
Alter (Jahre)	<b>0,97</b>	<b>0,94–1,00</b>	<b>0,029</b>
Weibliches Geschlecht	0,60	0,23–1,55	0,292
Psychiatrische und neurologische Erkrankung (außer Demenz)	<b>3,15</b>	<b>1,05–9,43</b>	<b>0,040</b>
Demenz	<b>35,47</b>	<b>2,85–441,72</b>	<b>0,006</b>
Tumorerkrankung	0,31	0,08–1,24	0,098
Rauchen	0,51	0,18–1,44	0,204
Alkohol	0,95	0,30–3,00	0,925
Diabetes	0,66	0,09–4,61	0,671
ASA-Score $\geq 3$	<b>3,95</b>	<b>1,04–14,94</b>	<b>0,043</b>

## **4 Diskussion**

### **4.1 Inzidenz**

In der vorliegenden Studie wurden systematisch alle Patienten, die zwischen Februar 2015 und November 2016 eine Allgemein-, kombinierte oder Stand-by-Anästhesie erhalten haben und in der Klinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie der LMU München in diesem Zeitraum operiert wurden, hinsichtlich postoperativer Delirsymptome vom Aufwachraumpersonal untersucht. Als diagnostisches Instrument wurde die NuDESC verwendet. Insgesamt wurde in dieser Untersuchung bei 41 Patienten ein POD diagnostiziert. Hierdurch ergab sich eine Inzidenz eines POD nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischem Eingriff während der Aufwachraumphase von 2,6%. Damit liegen unsere Ergebnisse deutlich unter den Angaben für ein POD nach Mund-, Kiefer-Gesichtschirurgie in der Literatur. Für Kopf-Hals-Tumorchirurgie werden Inzidenzen von 15,4% bis zu 30,8% angegeben (54, 87–89). Eine Schweizer Arbeitsgruppe berichtete eine Delirininzidenz von 22,8% in einer unselektierten Kohorte (94). Obwohl die Inzidenz in unserer Studie vergleichsweise niedrig war, konnten SALLER et al. in einer früheren Untersuchung zeigen, dass die Inzidenz nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen höher war als bei Patienten anderer chirurgischer Fächer am Klinikum der LMU München im entsprechenden Zeitraum (104).

Gemäß unserem Studienprotokoll wurden lediglich Patienten, die postoperativ in den Aufwachraum verlegt werden konnten, in die Studie eingeschlossen. Das bedeutet, dass Patienten mit invasiven Eingriffen und langer Operationsdauer, wie etwa nach ausgedehnten Tumorsektionen mit Halslymphknotenausräumung, umfangreichen Rekonstruktionen mit mikrovaskulären Transplantaten, schweren Traumaoperationen oder bignathen Umstellungsosteotomien nicht erfasst wurden. Diese werden postoperativ üblicherweise auf die Intensivstation verlegt. Damit erklärt das Studiendesign und die methodisch-bedingte Patientenselektion zumindest teilweise die vergleichsweise geringe Delirininzidenz in dieser Untersuchung.

Abgesehen davon fluktuiert die Symptomatik eines Delirs typischerweise im Tagesverlauf (10, 11), weshalb die Diagnose während der Aufwachraumphase leicht falsch-negativ ausfallen kann. Ferner besteht beim POD kein direkter zeitlicher Bezug zur Aufwachphase (28, 30). Es wird entweder, wie in diesem Fall, bereits bei Verlegung aus dem Aufwachraum detektiert oder manifestiert sich im Verlauf auf der Station. Dabei kann ein POD bis zu drei Tagen oder länger nach dem Eingriff auftreten (28, 30). Patienten die nach

der Aufwachraumphase ein POD auf der Station oder im Verlauf entwickelten, wurden in dieser Studie nicht erfasst, was zusätzlich die verhältnismäßig geringe Inzidenz erklärt.

## **4.2 Risikofaktoren für POD**

Das Ziel dieser Studie war es, patientenbezogene, perioperative sowie eingriffsabhängige Einflussfaktoren für ein POD nach Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie im Allgemeinen zu erfassen. Wir konnten Demenz und Multimorbidität als Einflussfaktoren für die Entwicklung eines POD nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischem Eingriff feststellen. Dabei war eine vorliegende Demenz der einzige signifikante Einflussfaktor für ein POD, unabhängig davon welche Operation bei den Patienten durchgeführt wurde. Bei dem verhältnismäßig hohen Anteil an dentoalveolär-chirurgischen Eingriffen bei Patientin mit POD wurden die Regressionsanalysen für alle Patienten ohne entsprechende dentoalveoläre Operation wiederholt, um zu prüfen, ob die Berechnungen stabil bleiben. Obwohl der Anteil an dentoalveolärer Chirurgie unter den Delir-Patienten mit 51,2% relativ hoch war, ergaben die Analysen auch nach Ausschluss aller Patienten mit dentoalveolär-chirurgischem Eingriff Demenz als wichtigsten Risikofaktor für ein POD.

Diverse Studien und Metaanalysen identifizierten kognitive Beeinträchtigung, insbesondere Demenz, als Hauptrisikofaktor für ein POD (38–44). Diese Einschätzung lassen auch die vorliegenden Ergebnisse zu. Vor dem Hintergrund der relativ geringen Patientenzahl sollte jedoch eine fehlende Signifikanz einzelner Einflussfaktoren in dieser Untersuchung nicht als das Nichtvorhandensein eines Zusammenhangs fehlinterpretiert werden. Tatsächlich deuten verschiedene Konfidenzintervalle auf relativ große Effektstärken einzelner Variablen im Sinne einer Risikoerhöhung oder -reduktion hin. Für die Komorbiditäten ASA-Score  $\geq 3$ , Diabetes und gastrointestinale Erkrankung war die Wahrscheinlichkeit für ein POD ebenfalls erhöht, jedoch nicht signifikant. Hierzu wären umfangreichere prospektive Untersuchungen notwendig.

Im Hinblick auf die Krankenhausverweildauer blieben Patienten ohne Delir mit 5,2 Tagen tendenziell länger stationär als Delir-Patienten mit 2,88 Tagen. Das widerspricht eindeutig den Angaben in der Literatur (34, 39, 40, 45, 46).

Neben operativen Eingriffen und anticholinergen Medikamenten spielen v.a. Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus und eine fremde Umgebung eine entscheidende Rolle bei der Entstehung eines Delirs (3, 7, 14, 17). Zudem konnten bei dementen Patienten mit POD Anpassungsschwierigkeiten auf Normalstation im Vergleich zu Stationen mit zusätzlicher geriatrischer Versorgung gezeigt werden (105). Eine geregelte Entlassung ins häusliche

Umfeld oder Rückverlegung ins vertraute Pflegeheim gefährdeter dementer Patienten wird folglich zur Risikoreduktion und erfolgreichen Rehabilitation empfohlen (105). Es ist also davon auszugehen, dass in der Praxis eine frühzeitige Entlassung dementer Patienten mit erhöhtem Pflegebedarf aus gesundheitlichen und ökonomischen Gründen angestrebt wird, sofern es der Gesundheitszustand der Patienten erlaubt. Dies könnte eine kürzere Krankenhausverweildauer der Delir-Patienten erklären. Bei Betrachtung des ähnlichen Durchschnittsalters, der Geschlechterverteilung und der geringen Unterschiede im Hinblick auf die Komorbiditäten beider Gruppen kann von einem vergleichbaren allgemeinen Gesundheitszustand der Studien- und Kontrollgruppe ausgegangen werden.

Auch hinsichtlich der Operationsdauer, einem allgemein bekannten Risikofaktor für ein POD (36, 38, 40, 54), widersprechen unsere Ergebnisse tendenziell den Angaben in der Literatur. Mit durchschnittlich 80 Minuten war die Eingriffszeit bei Delir-Patienten kürzer im Vergleich zu Patienten ohne Delir mit 86 Minuten. Zunächst fällt auf, dass die Eingriffe insgesamt im Durchschnitt relativ kurz waren. Dies lässt sich ebenfalls durch den Ausschluss von Patienten mit postoperativer Verlegung auf die Intensivstation, welcher üblicherweise ein invasiverer Eingriff mit langer Operationsdauer vorausgeht, erklären.

Ein Grund für eine kürzere Eingriffszeit bei Patienten mit POD im direkten Vergleich zu Patienten ohne POD könnte der relativ hohe Anteil an dentoalveolärer Chirurgie von 51,2% sein. Dentoalveoläre Chirurgie zählt als zahnärztliche Chirurgie grundsätzlich zu den weniger invasiven Eingriffen im Bereich der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie.

Darüber hinaus sollte berücksichtigt werden, dass es möglicherweise noch andere Risikofaktoren für ein POD gibt, die bisher nicht untersucht wurden.

### **4.3 Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie**

In unserer Studie konnten wir zeigen, dass Demenz, andere psychiatrische und neurologische Erkrankungen und ein erhöhtes perioperatives Risiko gemäß der ASA-Klassifikation mit der Notwendigkeit eines dentoalveolär-chirurgischen Eingriffs assoziiert sind. In der Literatur finden sich kaum Angaben zu Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie wie beispielsweise Zahnextraktionen. Allerdings werden als Risikofaktoren für Zahnlosigkeit insbesondere höheres Alter, Diabetes mellitus und Rauchen angegeben (106–108). Die von uns identifizierten Risikofaktoren implizieren v.a. eine eingeschränkte Compliance hinsichtlich der Mundhygiene, Zahnbehandlungen als auch für operative Eingriffe in Lokalanästhesie. Diabetes und Rauchen dagegen stellen die Hauptrisikofaktoren für eine Parodontitis und damit eine Schädigung des Zahnhalteapparates dar (106–108). Parodontal geschädigte Zähne

weisen in der Regel Lockerungen auf und sind bei guter Compliance problemlos in Lokalanästhesie zu entfernen. Da in unserer Studie nur dentoalveolär-chirurgische Eingriffe unter Allgemein-, kombinierter oder Stand-by-Anästhesie untersucht wurden, ist auch hier am ehesten von einer Stichprobenverzerrung auszugehen.

Im Gegensatz zu den drei oben genannten Prädiktoren nahm die Wahrscheinlichkeit für dentoalveoläre Chirurgie mit zunehmendem Alter ab. Selbstverständlich nimmt in Querschnittsstudien der Zahnverlust mit dem Alter grundsätzlich zu, Zahnlosigkeit selbst hängt jedoch sehr viel stärker von sozioökonomischen Faktoren ab (109). Die Indikation für dentoalveoläre Chirurgie könnte also gleichermaßen mit sozioökonomischen Faktoren assoziiert sein. Hinzu kommt, dass mit Zahnlosigkeit der Bedarf für dentoalveolär-chirurgische Eingriffe naturgemäß abnimmt.

#### **4.4 Stärken und Grenzen**

Die meisten Arbeiten zu POD nach Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie untersuchen insbesondere Patienten nach Kopf-Hals-Tumor Chirurgie (35–38, 54). Das Ziel dieser Studie dagegen war es, alle mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffsarten zu beleuchten, um letztlich patientenbezogene, perioperative sowie eingriffsabhängige Einflussfaktoren zu erfassen. Nichtsdestotrotz wurden nur Patienten, die postoperativ in den Aufwachraum verlegt werden konnten und im Anschluss auf Normalstation verlegt werden sollten, in die Studie eingeschlossen. Damit führt das Studiendesign, wie bereits oben beschrieben, zu einer methodisch-bedingten Patientenselektion, die nicht das gesamte Patientenkollektiv der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie repräsentativ abbildet. Auf der anderen Seite wurde somit in dieser Arbeit ein Patientenkollektiv untersucht, das in bisherigen Untersuchungen unterrepräsentiert ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit gelten speziell für diese Kohorte und sollten vor diesem Hintergrund diskutiert und bewertet werden.

Eine Limitation in der Interpretation der Ergebnisse stellt die geringe Fallzahl von 41 Patienten mit POD dar. Ferner könnte die große Effektstärke von Demenz mit einer Odds Ratio von 41,51 auf eine Überanpassung der multiplen Regressionsmodelle hindeuten.

Gemäß der Leitlinie der ESA aus dem Jahr 2017 ist ein strukturiertes Screening auf ein POD bei Aufnahme der Patienten in den Aufwachraum entweder mittels der CAM, CAM-ICU oder NuDESC, durchzuführen (61). Nachdem auch die britischen und amerikanischen Leitlinien die CAM für die Delir-Diagnostik empfehlen (63, 64), muss die Anwendung der NuDESC kritisch diskutiert werden. Die NuDESC kann genauso wie die CAM ohne spezielle Weiterbildung eingesetzt werden und ist somit sehr anwenderfreundlich. Darüber hinaus

eignet sie sich insbesondere zur Anwendung im OP und im Aufwachraum während der klinischen Routine (66). Außerdem ist die NuDESC sehr zeit- und kosteneffizient, da die Durchführungszeit im Durchschnitt etwa eine Minute pro Patient beträgt (65). In einer Untersuchung durch RADTKE et al. konnte gezeigt werden, dass die NuDESC hinsichtlich der Sensitivität zur Detektion eines Delirs Aufwachraum der CAM sogar überlegen war (110).

Wie bereits beschrieben stellt das gleichzeitige Auftreten von Demenzerkrankung und Delir ein generelles Problem in diesem Forschungsgegenstand dar (4). Eine Differenzierung hängt von der Reliabilität des Screening-Tests und dessen korrekter Durchführung ab. Patienten mit Demenz, die als falsch-positive Delir-Fälle bewertet wurden, könnten ebenfalls die Effektstärke für Demenz vergrößert haben.

Eine weitere Limitation ist die insuffiziente Information hinsichtlich der Schwere und Invasivität der durchgeführten Eingriffe in den beiden Gruppen. Die Invasivität wurde in dieser Studie anhand der Einteilung der chirurgischen Interventionen entsprechend des Weiterbildungskatalogs zum Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der bayerischen bzw. der Bundesärztekammer (99, 100) und der Operationsdauer bemessen. In der Praxis können jedoch einige Operationen wie bspw. oberflächliche lokalplastische Operationen und Rekonstruktionen zwar wenig invasiv sein, aber eine lange Operationsdauer in Anspruch nehmen.

Darüber hinaus lagen keine Informationen zur Zahngesundheit vor. Oftmals fehlten Angaben zu verschiedenen Komorbiditäten, insbesondere bei bekannten Risikofaktoren wie bspw. Alkohol- und Nikotinabusus in 38% bzw. 36% der Fälle (33, 36, 40, 44).

## 4.5 Schlussfolgerung und Ausblick

Grundsätzlich ist ein generelles und strukturiertes Screening aller Patienten im Aufwachraum auf Delirsymptome empfohlen und wünschenswert (61). Jedoch sind im klinischen Alltag eines Krankenhauses die Ressourcen limitiert, weshalb schnelle Screening-Tests in der Praxis oftmals eine insuffiziente Sensitivität und Spezifität aufweisen. Deshalb stellt sich die Frage, ob für Hochrisikogruppen ein detaillierteres Screening oder umfangreichere Untersuchungen vorgenommen werden sollten.

Insbesondere bei älteren Patienten ist ein Delir häufig mit langfristigen kognitiven Einschränkungen und Funktionalitätsverlust assoziiert (82, 83). Das führt unter anderem zu einer höheren Kostenbelastung des Gesundheitssystems durch erhöhte Gesundheitsausgaben und erhöhten Pflegebedarf (111). Vor allem aber verschlechtert ein POD langfristig das Outcome der Patienten und führt zu einer höheren postoperativen Morbidität und Mortalität (25, 27, 34, 84–86).

In Anbetracht des anhaltenden demographischen Wandels mit stetig steigendem Durchschnittsalter der Patienten und der damit verbundenen potentiell erhöhten Inzidenz kognitiver Beeinträchtigung präoperativ oder auch postoperativ im Sinne einer NCD (POCD) gewinnt die Risikoabschätzung und Prävention immer mehr an Bedeutung (112).

In einer aktuellen Studie konnte gezeigt werden, dass die perioperative Aufrechterhaltung des Ernährungszustandes bzw. des Serum-Albumins und ein frühes postoperatives Management hinsichtlich des Schlaf-Wach-Rhythmus, insbesondere die Vermeidung von Insomnie, die Prävention eines POD nach Resektion eines Mundhöhlenkarzinoms mit mikrovaskulärer Rekonstruktion positiv beeinflussen können (113). Des Weiteren scheinen kurzwirksame Medikamente und verkürzte Operationszeiten postoperative Komplikationen bspw. nach Tumorchirurgie im Unterkiefer zu reduzieren (114).

Patienten, welche die von uns identifizierten Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie, wie Demenz, eine andere psychiatrische oder neurologische Erkrankung oder ein erhöhtes perioperatives Risiko aufweisen, könnten etwa von einer verbesserten Mundgesundheit bzw. dentaler Prophylaxe profitieren. Alternativ wäre in einem Patientenkollektiv mit entsprechenden Risikofaktoren eine frühzeitige Zahnsanierung, anstatt langwieriger konservierender Maßnahmen und konsekutiven invasiveren dentoalveolär-chirurgischen Eingriffen zu diskutieren.

Darüber hinaus konnte eine Interdependenz zwischen der Mundgesundheit und chronischen systemischen Erkrankungen wie z.B. Demenz nachgewiesen werden. Auf der einen Seite reduziert kognitive Beeinträchtigung die Mundgesundheit und führt zu Erkrankungen des

Hart- bzw. Weichgewebes und dementsprechend zu Zahnschmerzen und chronischen Entzündungen (115). Auf der anderen Seite sind dentale Erkrankungen, im Speziellen chronische intraorale Entzündungen mit verschiedenen Komorbiditäten wie kardiovaskulären Erkrankungen, Diabetes, rheumatoider Arthritis, Atemwegserkrankungen und kognitiven Störungen assoziiert (116, 117). Insbesondere werden (chronische) Inflammationsreaktionen als wesentlicher Trigger für die Entstehung neurokognitiver Defizite gewertet (16, 118).

Abgesehen davon könnten detaillierte präoperative Untersuchungen und verbesserte Anästhesieprotokolle dabei helfen, ein POD in der betroffenen Kohorte zu verhindern. Hier wäre der Verzicht auf Gasnarkotika und der Einsatz von TIVA sowie die Verwendung von Remifentanyl als intraoperatives Opioid-Analgetikum zu diskutieren (52, 74, 75). Weiterhin hat sich der Einsatz von Dexmedetomidin bereits als nützlich zur Prävention eines POD erwiesen (76–78). Nichtsdestotrotz sind aufgrund des gegenwärtigen Mangels an Daten randomisierte und kontrollierte Studien notwendig, um zu beurteilen, ob alternative Anästhesieprotokolle oder z.B. auch eine alleinige Sedierung bei dementen Patienten mit dentoalveolärer Chirurgie die Delirinzidenz reduzieren kann.

## 5 Zusammenfassung

Delirium ist eine häufige und gefürchtete postoperative Komplikation, die mit einem allgemeinen Funktionsverlust, verlängerten Krankenhausaufenthalten, erhöhten Gesundheitskosten und nicht zuletzt mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität der Betroffenen einhergeht. Besonders bei älteren Patienten führt ein postoperatives Delir häufig zu anhaltend reduzierter kognitiver und funktioneller Beeinträchtigung. Vor dem Hintergrund einer insgesamt relativ hohen Delirinzidenz insbesondere nach Kopf-Hals-Tumorchirurgie, aber auch nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen im Allgemeinen, sollten in der vorliegenden Arbeit patientenbezogene, perioperative und eingriffsspezifische Einflussfaktoren für ein POD in einem unselektierten Patientenkollektiv nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischem Eingriff untersucht werden.

Zwischen Februar 2015 und November 2016 wurden insgesamt 2420 Patienten, die entweder eine Allgemein-, kombinierte oder Stand-by-Anästhesie erhalten haben und in der Klinik für Mund-, Kiefer und Gesichtschirurgie der LMU München operiert wurden, hinsichtlich postoperativer Delirsymptome vom Aufwachraumpersonal untersucht. Das Screening erfolgte mittels NuDESC vor Verlegung aus dem Aufwachraum. Zusätzlich wurden Therapiemaßnahmen eines Delirs, auffällige Befunde und die manifeste Diagnose eines Delirs in die Auswertung einbezogen.

Für die Risikoanalyse wurde die Studiengruppe der 41 Delir-Fälle mit einer Kontrollgruppe von 164 zufällig aus den komplikationsfreien Fällen ausgewählten Patienten verglichen (Fall-Kontroll-Verhältnis = 1:4). Für alle Patienten wurden allgemeine Gesundheitsdaten, Risikofaktoren, perioperative und eingriffsspezifische Daten erhoben. Um das Risiko für ein postoperatives Delir zu bewerten, wurden multiple Regressionsanalysen durchgeführt. Aufgrund des hohen Anteils an dentoalveolärer Chirurgie unter jenen Patienten, die ein Delir entwickelten (51,2%), wurden die Regressionsanalysen im Sinne einer Sensitivitätsanalyse für alle Patienten ohne dentoalveoläre Chirurgie (n = 105) wiederholt, um zu evaluieren, ob die Ergebnisse stabil bleiben. Weiterhin wurde ein Vorhersagemodell, um Risikofaktoren für einen dentoalveolären Eingriff zu identifizieren, durchgeführt.

Als Risikofaktoren für ein postoperatives Delir nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischem Eingriff konnten wir Demenz und Multimorbidität ermitteln. Dabei war Demenz der einzige signifikante Risikofaktor (Odds Ratio 41,5; 95%-Konfidenzintervall 5,48–314), auch für Patienten ohne dentoalveoläre Chirurgie (Odds Ratio 58,1; 95%-Konfidenzintervall 1,70–1983). Als Prädiktoren für einen dentoalveolär-chirurgischen Eingriff konstatierten wir das Vorliegen einer Demenz

(Odds Ratio 35,5; 95%-Konfidenzintervall 2,85–441), andere psychiatrische und neurologische Erkrankungen (Odds Ratio 3,15; 95%-Konfidenzintervall 1,05–9,43), jüngeres Alter (Odds Ratio 0,97; 95%-Konfidenzintervall 0,94–1,00) und erhöhtes perioperatives Risiko (Odds Ratio 3,95; 95%-Konfidenzintervall 1,04–14,9).

Unsere Ergebnisse bestätigen Demenz als wichtigen Risikofaktor für ein postoperatives Delir nach mund-, kiefer- und gesichtschirurgischem Eingriff. Darüber hinaus legen die Ergebnisse nahe, das Augenmerk auf ein vulnerables Patientenkollektiv mit Demenzerkrankung und reduzierten Zahnstatus zu richten. Unsere Arbeit könnte damit dazu beitragen die Prävention, Prädiktion oder eine frühzeitige Diagnostik speziell bei dementen Patienten zu verbessern.

Zukünftige randomisierte kontrollierte Studien wären wünschenswert, um zu beurteilen, ob umfangreichere präoperative Untersuchungen zur Risikoabschätzung, eine Verbesserung der Mundgesundheit, frühzeitige Zahnsanierungen, alternative Anästhesieprotokolle oder alleinige Sedierung die Inzidenz eines postoperativen Delirs in dieser Kohorte reduzieren können.

## 6 Abkürzungsverzeichnis

CACI	Charlson Age Comorbidity Index on mortality
CAM	Confusion Assessment Method
CTD	Cognitive Test for Delirium
DSI	Delirium Symptom Interview
DGAI	Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DIVI	Deutschen Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DOS	Delirium Observation Screening
ED	Emergence Delirium
ESA	European Society of Anesthesiology
GLM	generalisierte lineare Modelle
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICPM	International Classification of Procedures in Medicine
KFO	Kieferorthopädie/kieferorthopädisch
Lasso-Regression	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
mice-Package	Multivariate Imputation by Chained Equations
NCD	neurocognitive disorder
NEECHAM	NEECHAM Confusion Scale
NuDESC	Nursing Delirium Screening Scale
POCD	postoperative kognitive Dysfunktion
POD	postoperatives Delir
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie

## **7      Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Multifaktorielle Ätiologie des Delirs. Komplexer Zusammenhang zwischen prädisponierenden und auslösenden Faktoren. Eigene Darstellung in Anlehnung an Wallesch 2012, Abbildung 3.14.....	4
Abbildung 2: Zeitrahmen postoperativer kognitiver Funktionsstörungen. Die Ampelfärbung zeigt die Dauer des Verlaufs und potentielle Langzeitfolgen an. Eigene Darstellung in Anlehnung an Silverstein, 2007, Abbildung 1. ....	8
Abbildung 3: Flussdiagramm der Studien- und Kontrollgruppe.....	15
Abbildung 4: Starke Korrelation zwischen CACI und dem Alter der Patienten ( $r > 0,7$ ) .....	19

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien für Delir ICD-10 und DSM-V. ....	2
Tabelle 2: Differentialdiagnostische Merkmale von Delir und Demenz. Nach Gallinat J & Moller H et al., Anaesthesist, 1999 (4). ....	5
Tabelle 3: In der Literatur beschriebene Risikofaktoren für ein POD mit entsprechendem Skalenniveau und Quellenangabe. ....	8
Tabelle 4: Eingriffsarten entsprechend der Weiterbildungsordnung zum Facharzt für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie der bayerischen bzw. der Bundesärztekammer (98, 99).....	18
Tabelle 5: Patientencharakteristika und präoperative Variablen der Studien- und Kontrollgruppe. Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern bei metrischen Variablen, absolute und relative Häufigkeiten in Klammern bei nominalen Variablen. Angaben bei dichotomen Variablen kategorisiert mit JA (falls zutreffend) und NA (nicht angegeben). Für metrische und ordinalskalierte Daten entsprechend Einheiten und Skalenniveau angegeben. Hinweis auf Kreuztabellen für stark korrelierende Variablen (fett gedruckt).....	22
Tabelle 6: Perioperative Variablen und NuDESC-Auswertung für Studien- und Kontrollgruppe. Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern bei metrischen Variablen, absolute und relative Häufigkeiten in Klammern bei nominalen Variablen. Angaben bei dichotomen Variablen kategorisiert mit JA (falls zutreffend). Für metrische und ordinalskalierte Daten entsprechend Einheiten und Skalenniveau angegeben. ....	24
Tabelle 7: Durchgeführte Eingriffe in der Studien- und Kontrollgruppe. Absolute und relative Häufigkeiten in Klammern. ....	25
Tabelle 8: Multiples Regressionsmodell 1a für Patienten mit vollständigen Angaben zu Komorbiditäten (n = 173). Mittelwerte und Standardabweichungen in Klammern bei metrischen Variablen, absolute und relative Häufigkeiten in Klammern bei nominalen Variablen. Angepasste Odds Ratio (OR). Demenz als einziger signifikanter Risikofaktor. ...	27
Tabelle 9: Ergebnisse des multiplen Regressionsmodells 2a für Patienten ohne dentoalveolär-chirurgischem Eingriff (n = 105). Odds Ratio (OR). Demenz als einziger signifikanter Risikofaktor. ....	29

Tabelle 10: Model 3 - Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie. Odds Ratio (OR). Beachte Alter, Demenz, andere psychiatrische und neurologische Erkrankungen und ASA-Score  $\geq 3$  als signifikante Prädiktoren für dentoalveoläre Chirurgie. .... 30

## 9 Referenzen

1. Ortner F, Eberl M, Otto S, Wang B, Schauburger G, Hofmann-Kiefer K, Saller T. Patient-related and anesthesia-dependent determinants for postoperative delirium after oral and maxillofacial surgery. Results from a register-based case-control study. *Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery*. 2021; 122(1):62–9.
2. Maschke M. Ursachen und Therapie des Delirs. *Dtsch med Wochenschr*. 2019; 144(02):101–7. Abrufbar unter der URL: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0043-109380.pdf>.
3. Wallesch C-W, Förstl H, Bartels C. *Demenzen*. 3., unveränderte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2017. (RRN, Referenz-Reihe Neurologie). Abrufbar unter der URL: <https://doi.org/10.1055/b-005-143300>.
4. Gallinat J, Möller H-J, Moser RL, Hegerl U. Das postoperative Delir Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. *Der Anaesthesist*. 1999; 48(8):507–18.
5. Bleuler E. *Lehrbuch der Psychiatrie*. 15. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 1983. Abrufbar unter der URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-642-61775-1>.
6. Wieck HH. Zur Klinik der sogenannten symptomatischen Psychosen<sup>1</sup>. *Dtsch med Wochenschr*. 1956; 81(34):1345–9. Abrufbar unter der URL: <http://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/s-0028-1115128.pdf>.
7. Schneider F, Herausgeber. *Facharztwissen Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 2. Auflage. Berlin, Heidelberg, s.l.: Springer Berlin Heidelberg; 2017. Abrufbar unter der URL: <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-662-50345-4>.
8. Morandi A, Pandharipande P, Trabucchi M, Rozzini R, Mistraletti G, Trompeo AC, Gregoret C, Gattinoni L, Ranieri MV, Brochard L, Annane D, Putensen C, Guenther U, Fuentes P, Tobar E, Anzueto AR, Esteban A, Skrobik Y, Salluh JIF, Soares M, Granja C, Stubhaug A, Rooij SE de, Ely EW. Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive care medicine*. 2008; 34(10):1907–15.
9. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoff RG. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *British journal of anaesthesia*. 2018; 121(5):1005–12.

10. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. 5. ed. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2013.
11. World Health Organization; ebrary, Inc. The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders: Diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization; 1993. (Drugs used in Skin Diseases). Abrufbar unter der URL: <http://site.ebrary.com/lib/academiccompletitles/home.action>.
12. Hufschmidt A, Lücking CH, Rauer S, Glocker FX, Herausgeber. Neurologie compact: Für Klinik und Praxis. 7., überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag; 2017.
13. Laux G, Möller H-J. Memorix Psychiatrie und Psychotherapie. 2. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2011. Abrufbar unter der URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-002-39796>.
14. Wallesch C-W, Förstl H. Demenzen. 2. Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2012. Abrufbar unter der URL: <http://ebooks.thieme.de/9783131369123>.
15. Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI. Analgesie, Sedierung und Delirmanagement – Die neue S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ (DAS-Leitlinie 2015); 2015.
16. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: When cytokines and acetylcholine collide. *The Lancet*. 2010; 375(9716):773–5.
17. Möller H-J, Laux G, Deister A, Schulte-Körne G, Braun-Scharm H. Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie. 6., aktualisierte Aufl. s.l.: Georg Thieme Verlag KG; 2015. (Duale Reihe). Abrufbar unter der URL: <http://dx.doi.org/10.1055/b-00000011>.
18. Möller H-J, Herausgeber. Psychiatrie, Psychosomatik, Psychotherapie. 4., erw. u. vollst. neu bearb. Aufl. Berlin: Springer; 2011.
19. O'Keeffe ST. Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dementia and geriatric cognitive disorders*. 1999; 10(5):380–5.
20. Peterson JF, Pun BT, Dittus RS, Thomason JWW, Jackson JC, Shintani AK, Ely EW. Delirium and Its Motoric Subtypes: A Study of 614 Critically Ill Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006; 54(3):479–84.
21. Lütz A, Heymann A, Radtke F, Spies C. Was wir nicht messen, detektieren wir meist auch nicht. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2010; 45(02):106–11.

22. Rabinowitz T. Delirium: An important (but often unrecognized) clinical syndrome. *Current psychiatry reports*. 2002; 4(3):202–8.
23. Fick D, Foreman M. Consequences of not recognizing delirium superimposed on dementia in hospitalized elderly individuals. *Journal of gerontological nursing*. 2000; 26(1):30–40.
24. Andrew MK, Freter SH, Rockwood K. Prevalence and outcomes of delirium in community and non-acute care settings in people without dementia: A report from the Canadian Study of Health and Aging. *BMC Med*. 2006; 4(1):27.
25. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age and ageing*. 2006; 35(4):350–64.
26. Vasilevskis EE, Han JH, Hughes CG, Ely EW. Epidemiology and risk factors for delirium across hospital settings. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2012; 26(3):277–87.
27. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Inouye SK, Bernard GR, Dittus RS. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004; 291(14):1753–62.
28. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *British journal of anaesthesia*. 2009; 103:i41-i46.
29. Brauer C, Morrison RS, Silberzweig SB, Siu AL. The Cause of Delirium in Patients With Hip Fracture. *Archives of internal medicine*. 2000; 160(12):1856.
30. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva anesthesiologica*. 2011; 77(7):742–9.
31. JORM AF, Christensen H, KORTEN AE, HENDERSON AS, JACOMB PA, MACKINNON A. Do cognitive complaints either predict future cognitive decline or reflect past cognitive decline? A longitudinal study of an elderly community sample. *Psychol. Med*. 1997; 27(1):91–8.
32. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central Nervous System Dysfunction after Noncardiac Surgery and Anesthesia in the Elderly. *Anesthesiology*. 2007; 106(3):622–8.
33. Branco BC, Inaba K, Bukur M, Talving P, Oliver M, David J-S, Lam L, Demetriades D. Risk factors for delirium in trauma patients: The impact of ethanol use and lack of insurance. *The American surgeon*. 2011; 77(5):621–6.

34. Veiga D, Luis C, Parente D, Fernandes V, Botelho M, Santos P, Abelha F. Postoperative Delirium in Intensive Care Patients: Risk Factors and Outcome. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2012; 62(4):469–83.
35. Booka E, Kamijo T, Matsumoto T, Takeuchi M, Kitani T, Nagaoka M, Imai A, Iida Y, Shimada A, Takebayashi K, Niihara M, Mori K, Onitsuka T, Tsubosa Y, Takeuchi H, Kitagawa Y. Incidence and risk factors for postoperative delirium after major head and neck cancer surgery. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2016; 44(7):890–4.
36. Densky J, Eskander A, Kang S, Chan J, Tweel B, Sitapara J, Ozer E, Agrawal A, Carrau R, Rocco J, Teknos TN, Old M. Risk Factors Associated With Postoperative Delirium in Patients Undergoing Head and Neck Free Flap Reconstruction. *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery*. 2019.
37. Wang S-G, Lee U-J, Goh E-K, Chon K-M. Factors associated with postoperative delirium after major head and neck surgery. *The Annals of otology, rhinology, and laryngology*. 2004; 113(1):48–51.
38. Zhu Y, Wang G, Liu S, Zhou S, Lian Y, Zhang C, Yang W. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing major head and neck cancer surgery: A meta-analysis. *Japanese journal of clinical oncology*. 2017; 47(6):505–11.
39. Aitken SJ, Blyth FM, Naganathan V. Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vascular medicine (London, England)*. 2017; 22(5):387–97.
40. Galyfos GC, Geropapas GE, Sianou A, Sigala F, Filis K. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing vascular surgery. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66(3):937–46.
41. Oldroyd C, Scholz AFM, Hinchliffe RJ, McCarthy K, Hewitt J, Quinn TJ. A systematic review and meta-analysis of factors for delirium in vascular surgical patients. *Journal of vascular surgery*. 2017; 66(4):1269-1279.e9.
42. Ozbas A, Ak ES, Cavdar I, Findik UY, Kutlu FY, Akyuz N. Determining the incidence of postoperative delirium in elderly patients who undergo orthopaedic surgical interventions in Turkey. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2018; 68(6):867–71.

43. Ito Y, Abe Y, Handa K, Shibutani S, Egawa T, Nagashima A, Kitago M, Itano O, Kitagawa Y. Postoperative Delirium in Patients after Pancreaticoduodenectomy. *Digestive surgery*. 2017; 34(1):78–85.
44. Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C, Pham B', Rios P, Grudniewicz A, Wong C, Sinclair D, Straus SE. Identifying Older Adults at Risk of Delirium Following Elective Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of general internal medicine*. 2018; 33(4):500–9.
45. Korc-Grodzicki B, Sun SW, Zhou Q, Iasonos A, Lu B, Root JC, Downey RJ, Tew WP. Geriatric Assessment as a Predictor of Delirium and Other Outcomes in Elderly Patients With Cancer. *Annals of surgery*. 2015; 261(6):1085–90.
46. Raats JW, van Eijsden WA, Crolla RMPH, Steyerberg EW, van der Laan L. Risk Factors and Outcomes for Postoperative Delirium after Major Surgery in Elderly Patients. *PloS one*. 2015; 10(8):e0136071.
47. Kuswardhani RAT, Sugi YS. Factors Related to the Severity of Delirium in the Elderly Patients With Infection. *Gerontology & geriatric medicine*. 2017; 3:2333721417739188.
48. Gao R, Yang Z-Z, Li M, Shi Z-C, Fu Q. Probable risk factors for postoperative delirium in patients undergoing spinal surgery. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*. 2008; 17(11):1531–7.
49. Smith HAB, Fuchs DC, Pandharipande PP, Barr FE, Ely EW. Delirium: an emerging frontier in the management of critically ill children. *Critical care clinics*. 2009; 25(3):593-614, x.
50. Kaneko T, Takahashi S, Naka T, Hirooka Y, Inoue Y, Kaibara N. Postoperative delirium following gastrointestinal surgery in elderly patients. *Surgery today*. 1997; 27(2):107–11. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9017985/>.
51. Lee H, Oh S-Y, Yu JH, Kim J, Yoon S, Ryu HG. Risk Factors of Postoperative Delirium in the Intensive Care Unit After Liver Transplantation. *World journal of surgery*. 2018; 42(9):2992–9. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29511871/>.
52. Goins AE, Smeltz A, Ramm C, Strassle PD, Teeter EG, Vavalle JP, Kolarczyk L. General Anesthesia for Transcatheter Aortic Valve Replacement: Total Intravenous Anesthesia is Associated with Less Delirium as Compared to Volatile Agent Technique. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. 2017.

53. Adogwa O, Elsamadicy AA, Sergesketter A, Oyeyemi D, Galan D, Vuong VD, Khalid S, Cheng J, Bagley CA, Karikari IO. The Impact of Chronic Kidney Disease on Postoperative Outcomes in Patients Undergoing Lumbar Decompression and Fusion. *World neurosurgery*. 2018; 110:e266-e270.
54. Yamagata K, Onizawa K, Yusa H, Wakatsuki T, Yanagawa T, Yoshida H. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing head and neck cancer surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2005; 34(1):33–6.
55. Kassie GM, Nguyen TA, Kalisch Ellett LM, Pratt NL, Roughead EE. Preoperative medication use and postoperative delirium: A systematic review. *BMC geriatrics*. 2017; 17(1):298.
56. Sundquist K, Li X, Hemminki K, Sundquist J. Subsequent risk of hospitalization for neuropsychiatric disorders in patients with rheumatic diseases: A nationwide study from Sweden. *Archives of general psychiatry*. 2008; 65(5):501–7.
57. Weinrich S, Sarna L. Delirium in the older person with cancer. *Cancer*. 1994; 74(7 Suppl):2079–91.
58. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Frontiers in aging neuroscience*. 2015; 7:112.
59. Hernandez BA, Lindroth H, Rowley P, Boncyk C, Raz A, Gaskell A, García PS, Sleigh J, Sanders RD. Post-anaesthesia care unit delirium: incidence, risk factors and associated adverse outcomes. *British journal of anaesthesia*. 2017; 119(2):288–90.
60. Vreeswijk R, Timmers JF, Jonghe JFM de, Kalisvaart KJ. Assessment scales for delirium. *Aging Health*. 2009; 5(3):409–25.
61. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJC, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *European journal of anaesthesiology*. 2017; 34(4):192–214.
62. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Annals of internal medicine*. 1990; 113(12):941–8. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2240918/>.

63. Ian A. Cook MD. Guideline Watch: Practice Guideline for the Treatment of Patients With Delirium [zuletzt geprüft am 02.01.2021]. Abrufbar unter der URL: [https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice\\_guidelines/guidelines/delirium-watch.pdf](https://psychiatryonline.org/pb/assets/raw/sitewide/practice_guidelines/guidelines/delirium-watch.pdf).
64. Potter J, George J. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clinical Medicine*. 2006; 6(3):303–8.
65. Gaudreau J-D, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy M-A. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *Journal of pain and symptom management*. 2005; 29(4):368–75. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15857740/>.
66. De J, Wand APF. Delirium Screening: A Systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients. *The Gerontologist*. 2015; 55(6):1079–99.
67. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva anesthesiologica*. 2010; 76(6):394–403.
68. Yu D, Chai W, Sun X, Yao L. Emergence agitation in adults: risk factors in 2,000 patients. *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie*. 2010; 57(9):843–8. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20526708/>.
69. Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *The Lancet*. 2014; 383(9920):911–22. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23992774/>.
70. Siddiqi N, Harrison JK, Clegg A, Teale EA, Young J, Taylor J, Simpkins SA. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2016; 3:CD005563.
71. Trogrlić Z, van der Jagt M, Bakker J, Balas MC, Ely EW, van der Voort PHJ, Ista E. A systematic review of implementation strategies for assessment, prevention, and management of ICU delirium and their effect on clinical outcomes. *Critical Care*. 2015; 19(1):157.
72. Zhang H, Lu Y, Liu M, Zou Z, Wang L, Xu F-Y, Shi X-Y. Strategies for prevention of postoperative delirium: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Critical Care*. 2013; 17(2):R47.

73. Martinez FT, Tobar C, Beddings CI, Vallejo G, Fuentes P. Preventing delirium in an acute hospital using a non-pharmacological intervention. *Age and ageing*. 2012; 41(5):629–34. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22589080/>.
74. Radtke FM, Franck M, Lorenz M, Luetz A, Heymann A, Wernecke K-D, Spies CD. Remifentanyl reduces the incidence of post-operative delirium. *The Journal of international medical research*. 2010; 38(4):1225–32.
75. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *European journal of anaesthesiology*. 2010; 27(5):411–6.
76. Kim SY, Kim JM, Lee JH, Song BM, Koo BN. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine infusion on emergence agitation and quality of recovery after nasal surgery. *British journal of anaesthesia*. 2013; 111(2):222–8. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23524149/>.
77. Su X, Meng Z-T, Wu X-H, Cui F, Li H-L, Wang D-X, Zhu X, Zhu S-N, Maze M, Ma D. Dexmedetomidine for prevention of delirium in elderly patients after non-cardiac surgery: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *The Lancet*. 2016; 388(10054):1893–902. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27542303/>.
78. van Norden J, Spies CD, Borchers F, Mertens M, Kurth J, Heidgen J, Pohrt A, Mueller A. The effect of peri-operative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *Anaesthesia*. 2021.
79. Schrijver EJM, Graaf K de, Vries OJ de, Maier AB, Nanayakkara PWB. Efficacy and safety of haloperidol for in-hospital delirium prevention and treatment: A systematic review of current evidence. *European Journal of Internal Medicine*. 2016; 27:14–23. Abrufbar unter der URL: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0953620515003416>.
80. Neufeld KJ, Yue J, Robinson TN, Inouye SK, Needham DM. Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2016; 64(4):705–14. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27004732/>.

81. Schofield I. A small exploratory study of the reaction of older people to an episode of delirium. *Journal of advanced nursing*. 1997; 25(5):942–52. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9147199/>.
82. McCusker J, Cole M, Dendukuri N, Belzile E, Primeau F. Delirium in older medical inpatients and subsequent cognitive and functional status: a prospective study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2001; 165(5):575–83.
83. O'Keeffe S, Lavan J. The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *Journal of the American Geriatrics Society*. 1997; 45(2):174–8.
84. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Archives of internal medicine*. 2002; 162(4):457–63.
85. McCusker J, Cole MG, Dendukuri N, Belzile E. Does delirium increase hospital stay? *Journal of the American Geriatrics Society*. 2003; 51(11):1539–46.
86. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics*. 2001; 42(1):68–73.
87. Hasegawa T, Saito I, Takeda D, Iwata E, Yonezawa N, Kakei Y, Sakakibara A, Akashi M, Minamikawa T, Komori T. Risk factors associated with postoperative delirium after surgery for oral cancer. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2015; 43(7):1094–8.
88. Shiiba M, Takei M, Nakatsuru M, Bukawa H, Yokoe H, Uzawa K, Tanzawa H. Clinical observations of postoperative delirium after surgery for oral carcinoma. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2009; 38(6):661–5.
89. Meier J, Wunschel M, Angermann A, Ettl T, Metterlein T, Klingelhöffer C, Reichert TE, Ritzka M. Influence of early elective tracheostomy on the incidence of postoperative complications in patients undergoing head and neck surgery. *BMC anesthesiology*. 2019; 19(1):43.
90. da Costa FH, Herrera PA, Pereira-Stabile CL, Vitti Stabile GA. Postoperative Delirium Following Orthognathic Surgery in a Young Patient. *Journal of oral and maxillofacial surgery : official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons*. 2017; 75(2):284.e1-284.e4.

91. Keles S, Kocaturk O. The Effect of Oral Dexmedetomidine Premedication on Preoperative Cooperation and Emergence Delirium in Children Undergoing Dental Procedures. *BioMed research international*. 2017; 2017:6742183.
92. Keles S, Kocaturk O. Postoperative discomfort and emergence delirium in children undergoing dental rehabilitation under general anesthesia: Comparison of nasal tracheal intubation and laryngeal mask airway. *Journal of pain research*. 2018; 11:103–10.
93. Kocaturk O, Keles S. Recovery characteristics of total intravenous anesthesia with propofol versus sevoflurane anesthesia: A prospective randomized clinical trial. *Journal of pain research*. 2018; 11:1289–95.
94. Schubert M, Schürch R, Boettger S, Garcia Nuñez D, Schwarz U, Bettex D, Jenewein J, Bogdanovic J, Staehli ML, Spirig R, Rudiger A. A hospital-wide evaluation of delirium prevalence and outcomes in acute care patients - a cohort study. *BMC health services research*. 2018; 18(1):550.
95. Ahrens W, Pigeot I, Herausgeber. *Handbook of epidemiology*. Second edition. New York, Boston, Massachusetts: Springer Reference; Credo Reference; 2016.
96. Elm E von, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Journal of clinical epidemiology*. 2008; 61(4):344–9. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18313558/>.
97. Quan H, Sundararajan V, Halfon P, Fong A, Burnand B, Luthi J-C, Saunders LD, Beck CA, Feasby TE, Ghali WA. Coding algorithms for defining comorbidities in ICD-9-CM and ICD-10 administrative data. *Medical care*. 2005; 43(11):1130–9.
98. Charlson Age-Comorbidity Index (CACI) | pmidCALC online calculators [zuletzt geprüft am 27.08.2019]. Abrufbar unter der URL: <http://www.pmidcalc.org/?sid=7722560&newtest=Y>.
99. 57. Bayerische Ärztetag, Bayerische Landesärztekammer. Weiterbildungsordnung für die Ärzte Bayerns vom 24. April 2004: in der Fassung der Beschlüsse vom 21. Oktober 2017.
100. Bundesärztekammer. (Muster-)Weiterbildungsordnung in der Fassung vom 23.10.2015.
101. Tibshirani R. Regression Shrinkage and Selection Via the Lasso. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1996; 58(1):267–88.

102. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. mice : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. *J. Stat. Soft.* 2011; 45(3).
103. Friedman J, Hastie T, Tibshirani R. Regularization Paths for Generalized Linear Models via Coordinate Descent. *J. Stat. Soft.* 2010; 33(1):1–22. Abrufbar unter der URL: <https://www.jstatsoft.org/article/view/v033i01>.
104. Unerwartet niedrige postoperative Delirinzidenz in der klinischen Routine. T. Saller, B. Pollwein, B. Wang, K. Hofmann-Kiefer, B. Zwißler, V. von Dossow: Bernhard Zwissler's research works | Ludwig-Maximilians-University of Munich, Munich (LMU) and other places [zuletzt geprüft am 11.11.2018]. Abrufbar unter der URL: [https://www.researchgate.net/scientific-contributions/39871210\\_Bernhard\\_Zwissler](https://www.researchgate.net/scientific-contributions/39871210_Bernhard_Zwissler).
105. Killington M, Walker R, Crotty M. The chaotic journey: Recovering from hip fracture in a nursing home. *Archives of gerontology and geriatrics.* 2016; 67:106–12.
106. Chambrone L, Chambrone D, Lima LA, Chambrone LA. Predictors of tooth loss during long-term periodontal maintenance: a systematic review of observational studies. *Journal of clinical periodontology.* 2010; 37(7):675–84.
107. Haber J, Wattles J, Crowley M, Mandell R, Joshipura K, Kent RL. Evidence for cigarette smoking as a major risk factor for periodontitis. *Journal of periodontology.* 1993; 64(1):16–23. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8426285/>.
108. Lalla RV, D'Ambrosio JA. Dental management considerations for the patient with diabetes mellitus. *Journal of the American Dental Association (1939).* 2001; 132(10):1425–32. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11680359/>.
109. Ahacic K, Parker MG, Thorslund M. Aging in disguise: age, period and cohort effects in mobility and edentulousness over three decades. *European journal of ageing.* 2007; 4(2):83–91. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28794774/>.
110. Radtke FM, Franck M, Schneider M, Luetz A, Seeling M, Heinz A, Wernecke KD, Spies CD. Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room. *British journal of anaesthesia.* 2008; 101(3):338–43. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18603528/>.
111. Pezzullo L, Streatfeild J, Hickson J, Teodorczuk A, Agar MR, Caplan GA. Economic impact of delirium in Australia: a cost of illness study. *BMJ Open.* 2019; 9(9):e027514. Abrufbar unter der URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/9/e027514>.

112. Steinmetz J, Rasmussen LS. Anesthesia and the risk of dementia in the elderly. *Presse medicale (Paris, France : 1983)*. 2018; 47(4 Pt 2):e45-e51.
113. Makiguchi T, Yokoo S, Kurihara J. Risk factors for postoperative delirium in patients undergoing free flap reconstruction for oral cancer. *International journal of oral and maxillofacial surgery*. 2018; 47(8):998–1002.
114. Lebherz-Eichinger D, Tudor B, Krenn CG, Roth GA, Seemann R. Impact of different sedation protocols and perioperative procedures on patients admitted to the intensive care unit after maxillofacial tumor surgery of the lower jaw: A retrospective study. *Journal of cranio-maxillo-facial surgery : official publication of the European Association for Cranio-Maxillo-Facial Surgery*. 2016; 44(4):506–11.
115. Baumgartner W, Schimmel M, Müller F. Oral health and dental care of elderly adults dependent on care. *Swiss dental journal*. 2015; 125(4):417–26.
116. Holmstrup P, Damgaard C, Olsen I, Klinge B, Flyvbjerg A, Nielsen CH, Hansen PR. Comorbidity of periodontal disease: two sides of the same coin? An introduction for the clinician. *Journal of oral microbiology*. 2017; 9(1):1332710.
117. Tavares M, Lindefjeld Calabi KA, San Martin L. Systemic diseases and oral health. *Dental clinics of North America*. 2014; 58(4):797–814. Abrufbar unter der URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25201543/>.
118. Sartori AC, Vance DE, Slater LZ, Crowe M. The impact of inflammation on cognitive function in older adults: implications for healthcare practice and research. *The Journal of neuroscience nursing : journal of the American Association of Neuroscience Nurses*. 2012; 44(4):206–17.

## 10 Anhang A

Ergänzende Tabelle 1: Multiples Regressionsmodell 1b einschließlich Narkoseart.

Model 1b – einschließlich Narkoseart							
	OR	lowerOR	upperOR	Pr...z..	Estimate	Std..Error	z.value
Achsenabschnitt	0.11	0.01	1.06	0.0565580	-2.2474113	1.1786846	-1.9067114
Alter	0.97	0.94	1.01	0.1006837	-0.0290832	0.0177169	-1.6415481
Weibliches Geschlecht	1.09	0.41	2.92	0.8566623	0.0904009	0.5004905	0.1806245
Prämedikation	1.50	0.51	4.46	0.4637829	0.4069282	0.5554332	0.7326320
ASA-Score $\geq 3$	2.53	0.60	10.71	0.2075311	0.9280419	0.7363172	1.2603833
Kardiovaskuläre Erkrankung	1.08	0.31	3.82	0.8991840	0.0813988	0.6424925	0.1266922
Kognitive Störung (außer Demenz)	11.45	0.77	169.59	0.0762192	2.4381907	1.3751337	1.7730571
Demenz	40.65	5.46	302.88	0.0002995	3.7049838	1.0246837	3.6157341
Diabetes	0.39	0.07	2.23	0.2868025	-0.9539387	0.8955806	-1.0651623
Gastrointestinale Erkrankung	2.30	0.60	8.75	0.2227247	0.8318692	0.6822430	1.2193150
Rheumatische Erkrankung	1.26	0.16	10.06	0.8283894	0.2298765	1.0604744	0.2167677
Dentoalveoläre Chirurgie	2.13	0.36	12.45	0.4005962	0.7569147	0.9004919	0.8405569
Septische Chirurgie	1.80	0.34	9.65	0.4925281	0.5880316	0.8568225	0.6862934
Traumachirurgie	3.49	0.44	27.60	0.2357926	1.2504512	1.0547266	1.1855690
KFO- und Kiefergelenkschirurgie	1.70	0.10	29.30	0.7132884	0.5332445	1.4512292	0.3674433
Tumorchirurgie	1.53	0.20	11.59	0.6817846	0.4238359	1.0336729	0.4100291
Plastische und Wiederherstellungs-chirurgie	2.17	0.35	13.60	0.4076417	0.7752427	0.9362260	0.8280509
Narkoseart Kombinierte Anästhesie	2.30	0.19	27.84	0.5123936	0.8333127	1.2720095	0.6551151
Narkoseart Stand-by-Anästhesie	0.00	0.00	Inf	0.9929938	12.7800492	1455.3979469	-0.0087811

**Ergänzende Tabelle 2: Multiples Regressionsmodell 1c. Ausschluss von ASA-Score  $\geq 3$  aufgrund der hohen Korrelation mit dem Alter.**

Model 1c – Ausschluss von ASA-Score $\geq 3$							
	OR	lowerOR	upperOR	Pr...z..	Estimate	Std..Error	z.value
Achsenabschnitt	0.08	0.01	0.79	0.0299320	2.4829535	1.1436969	-2.1709892
Alter	0.98	0.95	1.01	0.1759286	0.0220449	0.0162886	-1.3533976
Weibliches Geschlecht	0.99	0.38	2.59	0.9827297	0.0106315	0.4911334	-0.0216468
Prämedikation	1.44	0.49	4.18	0.5068882	0.3615220	0.5447144	0.6636908
Kardiovaskuläre Erkrankung	1.28	0.39	4.23	0.6815041	0.2496048	0.6081818	0.4104115
Kognitive Störung (außer Demenz)	19.16	1.60	229.41	0.0197250	2.9530771	1.2665794	2.3315374
Demenz	55.29	7.51	406.98	0.0000816	4.0125246	1.0185130	3.9395908
Diabetes	0.39	0.06	2.33	0.3006884	0.9472050	0.9152107	-1.0349584
Gastrointestinale Erkrankung	2.80	0.77	10.22	0.1189588	1.0297239	0.6604355	1.5591590
Rheumatische Erkrankung	1.37	0.18	10.48	0.7603513	0.3164465	1.0374633	0.3050194
Dentoalveoläre Chirurgie	2.67	0.49	14.58	0.2556407	0.9836981	0.8653562	1.1367552
Septische Chirurgie	2.37	0.45	12.37	0.3053034	0.8639184	0.8427430	1.0251268
Traumachirurgie	3.85	0.50	29.59	0.1956861	1.3469733	1.0409858	1.2939402
KFO- und Kiefergelenkschirurgie	1.77	0.10	29.93	0.6933251	0.5693169	1.4436961	0.3943467
Tumorchirurgie	1.71	0.24	12.40	0.5967473	0.5351226	1.0114136	0.5290838
Plastische und Wiederherstellungs-chirurgie	2.39	0.39	14.57	0.3462517	0.8695307	0.9231819	0.9418846

**Ergänzende Tabelle 3: Multiples Regressionsmodell 1d. Basierend auf Modell 1a wurde eine automatische Variablenselektion durchgeführt. Als Auswahlkriterium wurde das Akaike-Informationskriterium angewendet.**

Model 1d – 1a mit automatischer Variablenselektion							
	<b>OR</b>	<b>lowerOR</b>	<b>upperOR</b>	<b>Pr...z..</b>	<b>Estimate</b>	<b>Std..Error</b>	<b>z.value</b>
Achsenabschnitt	0.31	0.10	0.97	0.0436830	-1.1775310	0.5837685	-2.017120
Alter	0.98	0.96	1.01	0.1290857	-0.0184692	0.0121690	-1.517717
Kognitive Störung (außer Demenz)	18.84	1.86	190.54	0.0128728	2.9361547	1.1804733	2.487269
Demenz	23.02	5.70	93.04	0.0000107	3.1365529	0.7124818	4.402292
Gastrointestinale Erkrankung	2.54	0.80	8.06	0.1142928	0.9310576	0.5895797	1.579189

**Ergänzende Tabelle 4: Multiple regression model 1aMI. Mit Imputation fehlender Daten.**

Model 1aMI – 1a mit Imputation fehlender Daten								
	OR	lower OR	upper OR	p.value	estimate	std.error	statistic	df
Achsenabschnitt	0.22	0.03	1.88	0.1672207	-1.5237042	1.0986790	-1.3868511	178.07698
Alter	0.96	0.93	0.99	0.0125456	-0.0410667	0.0162665	-2.5246086	161.79967
Weibliches Geschlecht	1.46	0.63	3.38	0.3806577	0.3773520	0.4293625	0.8788659	178.17396
Prämedikation	1.42	0.53	3.76	0.4863485	0.3476490	0.4982853	0.6976906	165.70181
ASA-Score $\geq 3$	6.95	1.95	24.83	0.0033323	1.9390766	0.6494639	2.9856571	142.33805
Kardiovaskuläre Erkrankung	0.81	0.22	2.91	0.7474468	-0.2112024	0.6534326	-0.3232199	73.47770
Kognitive Störung (außer Demenz)	0.31	0.05	1.83	0.1998665	-1.1740430	0.9083258	-1.2925352	80.56751
Demenz	18.04	2.93	111.19	0.0027611	2.8927671	0.9277981	3.1178842	62.01559
Diabetes	0.44	0.10	1.88	0.2676488	-0.8269992	0.7436159	-1.1121321	170.30375
Gastrointestinale Erkrankung	1.53	0.46	5.06	0.4893584	0.4232777	0.6109468	0.6928225	171.42543
Rheumatische Erkrankung	1.13	0.25	5.16	0.8739228	0.1230125	0.7741196	0.1589063	178.06689
Dentoalveoläre Chirurgie	1.86	0.36	9.55	0.4573110	0.6213636	0.8341561	0.7449009	178.54586
Septische Chirurgie	0.92	0.19	4.36	0.9145451	-0.0853759	0.7942813	-0.1074882	150.26536
Traumachirurgie	2.86	0.46	17.91	0.2640631	1.0494568	0.9367388	1.1203302	180.31283
KFO- und Kiefergelenkschirurgie	1.14	0.07	17.36	0.9274434	0.1268864	1.3914830	0.0911879	182.33057
Tumorchirurgie	1.19	0.19	7.29	0.8495274	0.1756023	0.9241845	0.1900078	171.76649
Plastische und Wiederherstellungs-chirurgie	1.95	0.35	10.73	0.4458797	0.6656647	0.8712151	0.7640648	171.32289

## 11 Anhang B

Ergänzende Tabelle 5: Multiples Regressionsmodell 2b

Model 2b – mit Narkoseart – ohne dentoalveoläre Chirurgie							
	OR	lowerOR	upperOR	Pr...z..	Estimate	Std..Error	z.value
Achsenabschnitt	0.01	0.00	0.37	0.0146672	-5.0596244	2.0731974	-2.4404933
Alter	0.96	0.91	1.01	0.0921000	-0.0441791	0.0262280	-1.6844230
Weibliches Geschlecht	2.36	0.51	11.01	0.2744228	0.8588630	0.7858324	1.0929340
Prämedikation	10.41	1.00	108.26	0.0498883	2.3428228	1.1947566	1.9609205
ASA-Score $\geq 3$	4.62	0.44	48.45	0.2020031	1.5301000	1.1992644	1.2758654
Kardiovaskuläre Erkrankung	4.63	0.78	27.54	0.0921089	1.5323790	0.9097604	1.6843764
Kognitive Störung (außer Demenz)	0.00	0.00	Inf	0.9942506	17.2907815	2399.5451719	-0.0072059
Demenz	76.33	1.83	3175.37	0.0226671	4.3350176	1.9021589	2.2789987
Diabetes	0.28	0.01	5.95	0.4116728	-1.2851698	1.5654601	-0.8209534
Gastrointestinale Erkrankung	0.90	0.13	6.46	0.9171751	-0.1045078	1.0049529	-0.1039928
Rheumatische Erkrankung	0.42	0.02	9.06	0.5817827	-0.8613037	1.5637814	-0.5507827
Septische Chirurgie	6.22	0.42	92.40	0.1841713	1.8281263	1.3765797	1.3280207
Traumachirurgie	12.87	0.84	197.30	0.0666500	2.5546412	1.3929139	1.8340266
KFO- und Kiefergelenkschirurgie	2.32	0.09	62.93	0.6183339	0.8394788	1.6849798	0.4982130
Tumorchirurgie	3.93	0.25	61.18	0.3281997	1.3692067	1.4003698	0.9777465
Plastische und Wiederherstellungschirurgie	2.84	0.29	27.83	0.3707018	1.0428384	1.1649750	0.8951595
Narkoseart Kombinierte Anästhesie	0.00	0.00	Inf	0.9944261	16.7629113	2399.5448996	-0.0069859
Narkoseart Stand-by-Anästhesie	0.00	0.00	Inf	0.9954965	13.5439077	2399.5453756	-0.0056444

**Ergänzende Tabelle 6: Multiples Regressionsmodell 2c**

Model 2c – ohne ASA-Score $\geq 3$ – ohne dentoalveoläre Chirurgie							
	OR	lowerOR	upperOR	Pr...z..	Estimate	Std..Error	z.value
Achsenabschnitt	0.00	0.00	0.18	0.0042559	-5.5032364	1.9251863	-2.8585475
Alter	0.98	0.94	1.02	0.2553709	-0.0237797	0.0209071	-1.1374006
Weibliches Geschlecht	1.82	0.44	7.54	0.4063203	0.6013630	0.7241965	0.8303865
Prämedikation	5.97	0.79	44.98	0.0831398	1.7860561	1.0307628	1.7327517
Kardiovaskuläre Erkrankung	3.95	0.83	18.91	0.0853574	1.3740916	0.7986986	1.7204132
Demenz	71.30	2.31	2199.79	0.0147422	4.2668289	1.7496681	2.4386504
Diabetes	0.61	0.04	9.21	0.7241529	-0.4875255	1.3814284	-0.3529140
Gastrointestinale Erkrankung	1.78	0.31	10.15	0.5149263	0.5779731	0.8875697	0.6511862
Rheumatische Erkrankung	0.82	0.04	15.11	0.8911065	-0.2039155	1.4894755	-0.1369042
Septische Chirurgie	10.49	0.75	146.13	0.0802759	2.3505429	1.3438682	1.7490875
Traumachirurgie	15.29	1.06	221.36	0.0454885	2.7272621	1.3635571	2.0001085
KFO- und Kiefergelenkschirurgie	3.53	0.13	94.02	0.4514942	1.2609917	1.6747878	0.7529263
Tumorchirurgie	4.39	0.33	58.78	0.2640554	1.4787752	1.3240504	1.1168572
Plastische und Wiederherstellungs-chirurgie	4.34	0.52	36.58	0.1766239	1.4688890	1.0870809	1.351223

**Ergänzende Tabelle 7: Multiples Regressionsmodell 2d**

Model 2d – 2a mit Backward Selektion							
	<b>OR</b>	<b>lowerOR</b>	<b>upperOR</b>	<b>Pr...z..</b>	<b>Estimate</b>	<b>Std..Error</b>	<b>z.value</b>
Achsenabschnitt	0.03	0.01	0.16	0.0000418	- 3.5383643	0.8635809	-4.097316
Prämedikation	5.05	1.03	24.69	0.0453103	1.6200874	0.8093304	2.001763
Kardiovaskuläre Erkrankung	2.55	0.80	8.11	0.1135402	0.9351903	0.5909654	1.582479
Demenz	11.75	1.01	136.75	0.0490463	2.4642271	1.2520275	1.968189

**Ergänzende Tabelle 8: Multiples Regressionsmodell 2aMI**

Model 2aMI – 2a mit Imputation fehlender Daten – ohne dentoalveoläre Chirurgie								
	OR	lower OR	upper OR	p.value	estimate	std.error	statistic	df
Achsenabschnitt	0.08	0.00	1.20	0.0696843	-2.5652511	1.4003114	-1.8319148	109.41376
Alter	0.97	0.93	1.01	0.1218336	-0.0310332	0.0198998	-1.5594726	107.14262
Weibliches Geschlecht	1.06	0.33	3.40	0.9252951	0.0559914	0.5957482	0.0939850	108.08089
Prämedikation	2.07	0.59	7.34	0.2598756	0.7298948	0.6444581	1.1325714	109.17209
ASA-Score $\geq$ 3	3.11	0.62	15.54	0.1704928	1.1332248	0.8213809	1.3796581	109.89234
Cardiovascular disease (min. 1)	3.12	0.69	14.06	0.1414877	1.1388650	0.7674762	1.4839092	86.02751
Dementia	2.54	0.45	14.17	0.2910871	0.9315115	0.8775160	1.0615322	96.88420
Diabetes	0.47	0.06	3.71	0.4785762	-0.7467946	1.0498721	-0.7113196	97.98223
Gastrointestinale Erkrankung	1.62	0.35	7.59	0.5429352	0.4812406	0.7884671	0.6103497	106.11148
Rheumatische Erkrankung	1.02	0.15	7.05	0.9855350	0.0179467	0.9874569	0.0181747	101.89782
Septische Chirurgie	1.87	0.21	16.71	0.5753865	0.6273809	1.1166923	0.5618207	109.48499
Traumachirurgie	3.14	0.38	26.27	0.2926389	1.1454747	1.0832300	1.0574621	108.99038
KFO- und Kiefergelenks-chirurgie	1.33	0.07	26.18	0.8502039	0.2875666	1.5190672	0.1893047	109.67936
Tumorchirurgie	1.28	0.15	11.24	0.8252338	0.2454965	1.1090620	0.2213551	108.03993
Plastische und Wiederherstellungs-chirurgie	1.53	0.25	9.32	0.6460041	0.4246778	0.9219988	0.4606056	108.42689

## 12 Publikationsliste

Braunagel M, Ortner F, Schönermarck U, Habicht A, Schindler A, Stangl M, Strobl FF, Reiser M, Clevert DA, Trumm C, Helck A. Dynamic CT angiography in native kidneys using a multiphase CT protocol – potential of significant reduction of contrast medium. Academic Radiology, March 2018.

Ortner F, Eberl M, Otto S, Wang B, Schauburger G, Hofmann-Kiefer K, Saller T. Patient-related and anesthesia-dependent determinants for postoperative delirium after oral and maxillofacial surgery. Results from a register-based case-control study. Journal of stomatology, oral and maxillofacial surgery, February 2021.

## 13 Danksagung

Mein ganz besonderer und herzlicher Dank gilt meinem Betreuer PD Dr. med. Thomas Saller (Facharzt der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München, Forschungsschwerpunkt Gerontoanästhesiologie) für die Überlassung des Dissertationsthemas, für seine zahlreichen Anregungen, seine konstruktive Kritik, die Durchsicht des Manuskripts und vor allem seine hervorragende Betreuung.

Ich möchte mich auch bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Klaus Hofmann-Kiefer (Bereichsleitender Oberarzt - Standort Innenstadt der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München), ohne den das Projekt nicht möglich gewesen wäre, für die stetige Bereitschaft bei ungelösten Fragen und für die zügige und konstruktive Korrektur ganz herzlich bedanken.

Für die Hilfe beim Anfertigen der Statistik, die maßgeblich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen hat, möchte ich mich besonders bei meinem Freund Marian Eberl und seinem Kollegen Dr. Gunther Schauburger bedanken. (Lehrstuhl für Epidemiologie, Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften der Technischen Universität München)

Weiterhin möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Dr. Sven Otto (Direktor der Klinik und Poliklinik für Mund-, Kiefer- und Plastische Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Halle) herzlichst für die Zusammenarbeit in den letzten Jahren und nicht zuletzt für die Unterstützung dieses Projekts bedanken.

Herzlich bedanken möchte ich mich auch bei Herrn Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler in dessen Amtszeit als Direktor der Klinik für Anästhesiologie der Ludwig-Maximilians-Universität München die wissenschaftliche Arbeit durchgeführt wurde.

Schließlich möchte ich meiner Familie und meinen Freunden meinen herzlichen Dank aussprechen, die mir das Studium ermöglicht und mich nach Kräften unterstützt haben.

## 14 Eidesstattliche Versicherung

**Dr. med. Ortner, Florian Georg**

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,  
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Untersuchung patientenbezogener, perioperativer und eingriffsabhängiger  
Einflussfaktoren zur Abschätzung und potentiellen Reduktion  
des Risikos eines postoperativen Delirs nach  
mund-, kiefer- und gesichtschirurgischen Eingriffen**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 25.07.2022

Dr. Florian Georg Ortner

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand