

Aus der Klinik für Neurologie,
Universitätsklinikum des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

Kognitive Langzeitentwicklung nach Delir auf neurologischer Intensivstation und Stroke Unit

**Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
2022**

vorgelegt von: Leila Viktoria Stein
geb. am: 02.04.1997 in Rodalben

Tag der Promotion: 10.05.2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Faßbender

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Volk

Gewidmet meinen Eltern, Georg und Heidi sowie meinem Bruder Julian.

Inhaltsverzeichnis

1 Zusammenfassung	6
1.1 Deutsch	6
1.2 Englisch	7
2 Einleitung	8
2.1 Was ist ein Delir?	8
2.1.1 Definition	8
2.1.2 Epidemiologie	10
2.1.3 Risikofaktoren	13
2.1.4 Delirdiagnostik	14
2.1.5 Pathophysiologie	17
2.2 Auswirkungen des Delirs – bisherige Erkenntnisse	19
2.3 Ziele und Fragestellung	19
3 Material und Methodik	22
3.1 Studienkontext und Patientenkollektiv	22
3.2 Ablauf der Nachuntersuchung	23
3.3 Scores und Fragebögen	25
3.3.1 Funktionell - soziale Beurteilung	25
3.3.2 Kognitive Beurteilung	28
3.3.3 CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	29
3.4 Statistische Auswertung	30
4 Ergebnisse	31
4.1 Stichprobenbeschreibung	31
4.2 Mortalität	33
4.3 Funktionell-soziale Beurteilung	34
4.3.1 mRS	34
4.3.2 Barthel-Index	35
4.3.3 Wohnsituation und Institutionalisierung	36
4.4 Kognitive Beurteilung mittels CERAD-Plus-Testbatterie	38
Verbale Flüssigkeit (Tiere)	38
Boston Naming Test	39

Mini-Mental-Status	40
Wortlisten	41
Figuren.....	46
Trail Making Test A und B.....	48
Phonematische Flüssigkeit.....	52
4.5 SF-36.....	55
4.6 HAMD.....	60
4.7 Einflussfaktoren auf das Überleben innerhalb der Delirgruppe: Cox-Regression	61
5 Diskussion	62
5.1 Diskussion der Ergebnisse	62
5.2 Diskussion der Methodik.....	67
5.3 Ausblick für weitere Forschung	68
6 Anhang	70
7 Tabellenverzeichnis.....	73
8 Abbildungsverzeichnis	74
9 Bibliographie.....	76
10 Danksagung	81
11 Lebenslauf.....	82

1 Zusammenfassung

1.1 Deutsch

Diese prospektive Kohortenstudie untersucht die kognitive Langzeitentwicklung nach Delir auf Stroke-Unit und neurologischer Intensivstation.

Dazu wurden 417 Patienten in die Studie eingeschlossen und etwa ein Jahr nach stationärem Aufenthalt nachuntersucht. 118 Patienten wurden der Delirgruppe zugeordnet, 260 Patienten bildeten die Kontrollgruppe; 39 Patienten waren nicht evaluierbar.

Es zeigte sich, dass ein Delir das Mortalitätsrisiko um das 3,34-fache erhöht. Zudem gab es signifikante Unterschiede in der körperlichen Funktionalität der Patienten, gemessen mittels mRS und Barthel-Index, sowie durch Veränderungen der Wohnsituation. Delirpatienten zeigten im Durchschnitt einen um 1,5 Punkte höheren mRS-Wert und einen um 21,4 Punkte reduzierten Barthel-Score. Ebenso stieg das Risiko für eine Veränderung der Wohnsituation durch höhere Pflegebedürftigkeit um das 5,37-fache.

In fast allen Teilbereichen der CERAD-Plus-Testbatterie waren signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen erkennbar. Die Delirgruppe zeigte Einschränkungen in der semantischen Wortflüssigkeit, im Benennen unterschiedlicher Gegenstände, im MMSE, im verbalen und figuralen Gedächtnis, sowie in der psychomotorischen Geschwindigkeit.

Zudem zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede in einigen Teilbereichen der SF-36, was eine insgesamt schlechtere Lebensqualität der Delirpatienten impliziert. Im HAMD erreichten die Delirpatienten höhere Punktwerte, was ein Indikator für eine höhere Koinzidenz von Depressionen bei Delir sein kann.

Es zeigte sich kein signifikanter Einfluss der Delirdauer auf das Überleben innerhalb der Delirgruppe. Ein vorbestehendes kognitives Defizit erhöhte die Wahrscheinlichkeit zu versterben innerhalb der Delirgruppe um das 0,388-fache und wirkte sich damit signifikant auf das Überleben aus. Auch der CHA₂DS₂-VASc-Score übte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben der Delirpatienten aus. Stieg der CHA₂DS₂-VASc-Score um einen Punkt, so erhöhte sich das Risiko zu versterben um das 1,324-fache.

1.2 Englisch

Long-term cognitive development after delirium in neurological intensive care units and stroke units

This prospective cohort study investigates long-term cognitive development after delirium in stroke units and neurological intensive care units.

For this purpose, 417 patients were included in the study and followed up approximately 1 year after inpatient stay. 118 patients were assigned to the delirium group, 260 patients formed the control group; 39 patients were not evaluable.

Delirium was found to increase the risk of mortality by 3.34-fold. In addition, there were significant differences in patients' physical functionality, measured by mRS and Barthel index, and by changes in living situation. Delirious patients showed an average mRS score that was 1.5 points higher and a Barthel score that was 21.4 points lower. Similarly, the risk for a change in living situation due to higher care needs increased 5.37-fold.

Significant differences between the two groups were evident in almost all subdomains of the CERAD neuropsychological test battery. The delirious group showed limitations in semantic word fluency, naming different objects, MMSE, verbal and figural memory, and psychomotor speed.

In addition, there were significant group differences in some subscales of the SF-36, implying an overall poorer quality of life for the delirious patients. In the HAMD, delirium patients scored higher, which may be an indicator of a higher coincidence of depression in delirium.

There was no significant effect of delirium duration on survival within the delirium group. Preexisting cognitive deficit increased the probability of death within the delirium group by 0.388-fold, significantly affecting survival. The CHA₂DS₂-VASc-Score also exerted a significant influence on the survival of delirious patients. If the CHA₂DS₂-VASc-Score increased by one point, the risk of death increased by 1.324-fold.

2 Einleitung

2.1 Was ist ein Delir?

2.1.1 Definition

Der Begriff Delir stammt aus dem lateinischen und leitet sich von „de lira ire“ – „aus der Spur geraten“ ab. Die früher häufig gebräuchlichen Synonyme „Hirnorganisches Psychosyndrom“ oder „Durchgangssyndrom“ sollten nicht mehr benutzt werden [53].

Nach ICD-10 (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10. Revision) definiert sich ein Delir als hirnorganisches Syndrom unspezifischer Ätiologie, welches sich durch Bewusstseinsstörungen sowie gleichzeitig mindestens zwei der folgenden Symptome auszeichnet: Störungen der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität oder des Schlaf-Wach-Rhythmus [54].

The American Psychiatric Association (APA) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fifth edition (DSM-V) beschreibt 5 Hauptkriterien des Delirs und definiert dieses somit noch präziser:

1. Das Delir äußert sich durch eine Beeinträchtigung des Bewusstseins (eingeschränkte Orientierungsfähigkeit) sowie durch Aufmerksamkeitsstörungen mit Defiziten beim Erwecken, gezielten Lenken oder Aufrechterhalten von Aufmerksamkeit; die Patienten zeigen sich insgesamt leicht ablenkbar.
2. Die Störungen entwickeln sich innerhalb eines kurzen Zeitraums (Stunden oder Tage) und fluktuieren im Tagesverlauf; es zeigt sich ein Unterschied zum üblichen Aufmerksamkeits- und Bewusstseinszustand der Patienten.
3. Zusätzlich besteht eine Einschränkung in mindestens einem der kognitiven Funktionsbereiche: Gedächtnisstörungen (vor allem des Kurzzeitgedächtnisses), Sprachstörungen oder Wahrnehmungsstörungen (zum Beispiel Halluzinationen).
4. Die in den Kriterien eins bis drei beschriebenen Störungen erklären sich nicht durch bereits vorbestehende oder sich entwickelnde neurokognitive Störungen wie beispielsweise Demenz und treten auch nicht im Rahmen eines ohnehin stark reduzierten Bewusstseins wie etwa Koma auf.
5. Es bestehen konkrete Hinweise auf eine Kausalität durch Anamnese, körperliche Untersuchung oder Laborwerte, die ein Delir erklären könnten, wie zum Beispiel Substanzintoxikationen oder Substanzentzug [2].

Es werden unterschiedliche Ausprägungen des Delirs unterschieden: ein hyperaktives, ein hypoaktives und ein gemischtes Delir. Das hyperaktive Delir fällt durch psychomotorische Unruhe bis hin zu Agitiertheit, Halluzinationen und vegetativen Symptomen auf. Das hypoaktive Delir äußert sich durch insgesamt wenig spontane Kontaktaufnahme durch den Patienten mit Bewegungsarmut und eher somnolenten Zuständen [13]. Obwohl Patienten mit hyperaktivem Delir im klinischen Alltag in der Regel schneller auffallen, kommen hypoaktive oder gemischte Formen häufiger vor. Patienten mit hypoaktivem Delir sind häufig kränker bei stationärer Aufnahme und verbleiben länger im Krankenhaus als Patienten mit hyperaktivem Delir; insgesamt scheint das hyperaktive Delir prognostisch günstiger zu sein [38].

Die Dauer eines Delirs ist sehr unterschiedlich und variiert von wenigen Stunden bis zu Monaten; meistens flachen die deliranten Symptome innerhalb von ein bis zwei Wochen ab [13].

2.1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz nimmt in den letzten Jahrzehnten zu. Daten des Statistischen Bundesamts zufolge waren im Jahr 2018 in Deutschland etwa 46.300 Patienten aufgrund von Delir vollstationär im Krankenhaus. Im Jahr 2009 waren es noch rund 13.000 Patienten weniger [55].

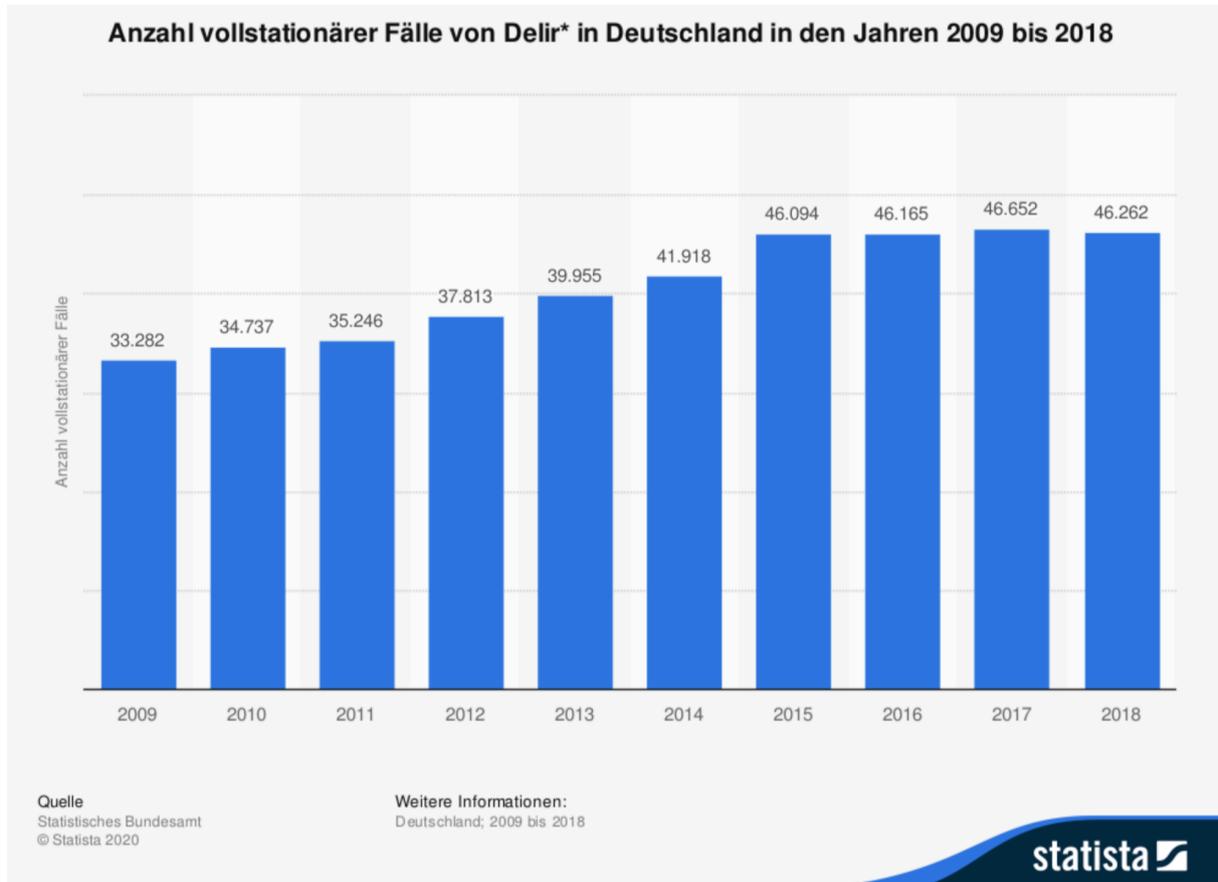


Abbildung 1: Anzahl der vollstationären Fälle von Delir in den Jahren 2009-2018 in Deutschland [55]

Eine mögliche Erklärung dafür ist die immer älter werdende Bevölkerung insgesamt und damit eine zunehmende Zahl Patienten, die im hohen Alter hospitalisiert werden [53].

Dadurch erweckt das Delir und die damit verbundenen Langzeitfolgen zunehmendes Interesse. Somit hat sich auch das Screening verbessert, was sicherlich mit dazu beiträgt, dass die Diagnose des Delirs häufiger gestellt wird. Das zeigt sich auch daran, dass das Delir immer häufiger als Nebendiagnose verschlüsselt wird.

Daten des statistischen Bundesamts zufolge wurde 2019 bei fast 302.800 vollstationären Patienten nebenbefundlich ein Delir diagnostiziert. 2005 wurde nur bei etwa 48.400 Patienten die Nebendiagnose Delir gestellt [52].

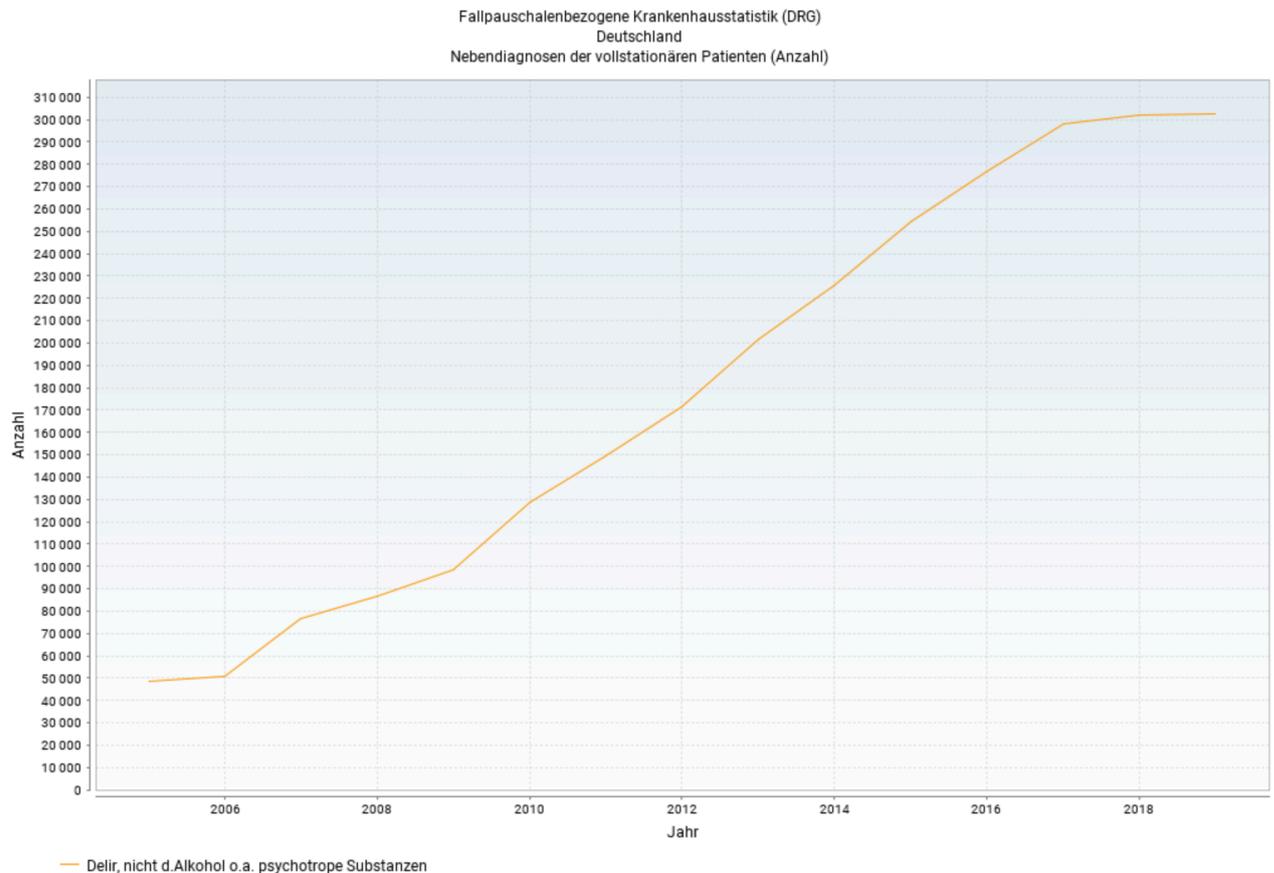


Abbildung 2: Anzahl der als Nebendiagnose verschlüsselten Delirien in Deutschland [52]

In der Gesamtbevölkerung ist die Prävalenz mit 1-2% niedrig, steigt aber mit zunehmendem Alter an [22]. Das Delir tritt am häufigsten unter älteren hospitalisierten Patienten auf [22]. Abbildung 3 zeigt als Kuchendiagramm des statistischen Bundesamts die Altersverteilung der Krankenhauspatienten mit Diagnose Delir im Jahr 2019 in Deutschland: auch hier zeigt sich, dass rund 80% der Patienten, die ein Delir entwickeln, älter als 65 Jahre sind [52].

Diagnosen der Krankenhauspatienten
Deutschland, Entlassene Patienten (Anzahl), Altersgruppen (u1-95m), in %

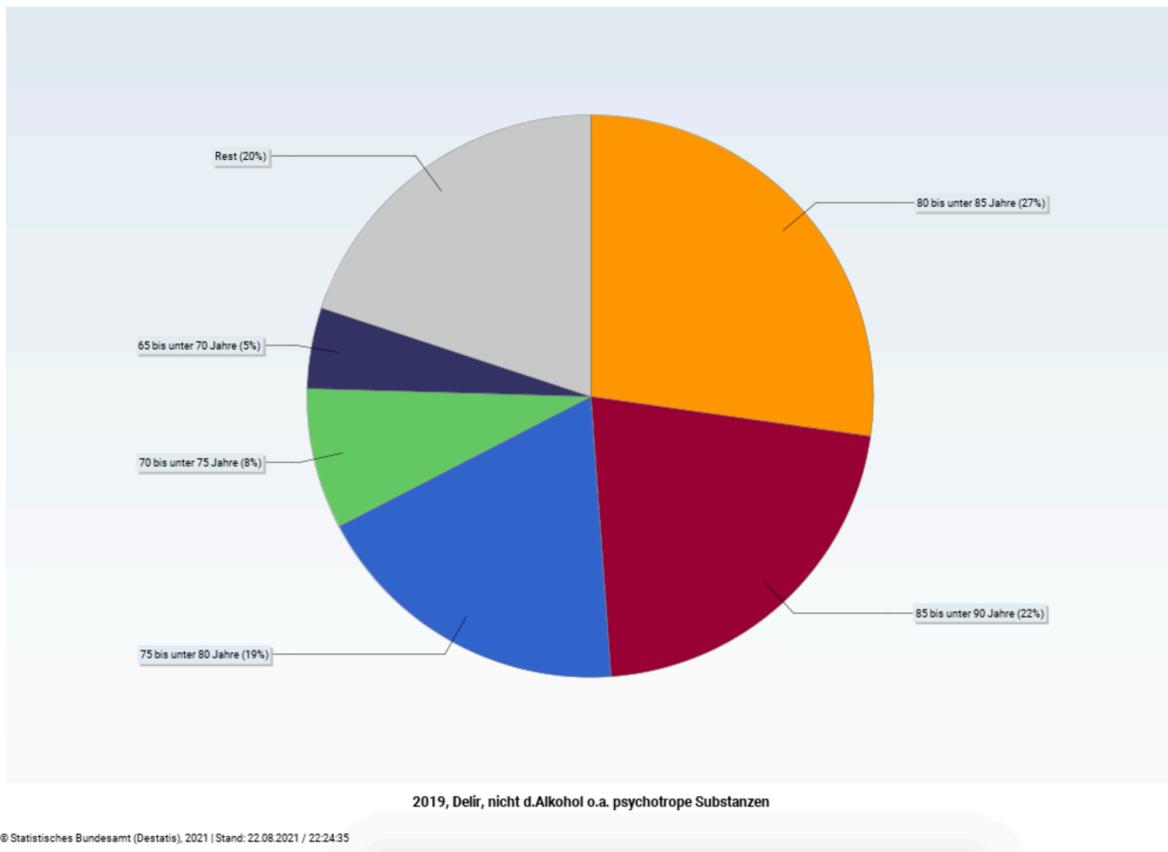


Abbildung 3: Kuchendiagramm – Altersverteilung der Krankenhauspatienten mit Diagnose Delir im Jahr 2019 in Deutschland [52]

Die Prävalenz variiert je nach Patientengut und Behandlungsanlass [22]. Die höchsten Prävalenzen zeigen sich laut einer Übersichtsarbeit von Inouye et al. auf Intensivstationen, sowie bei postoperativen Patienten und bei palliativmedizinisch betreuten Patienten [23]. Bei den allermeisten Studien wurden Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung ausgeschlossen; daher ist anzunehmen, dass die tatsächliche Prävalenz unterschätzt wird [23].

2.1.3 Risikofaktoren

Das Delir ist multifaktorieller Genese und wird selten durch ein einziges Ereignis verursacht. Die Arbeitsgruppe um Inouye und Charpentier hat ein multifaktorielles Modell entwickelt, welches ein Zusammenspiel zwischen prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren zeigt, die letztendlich ein Delir auslösen [21]. Prädisponierende Faktoren bezeichnen in diesem Modell patienteneigene körperliche Voraussetzungen und Gegebenheiten, die die Anfälligkeit ein Delir zu entwickeln, begründen. Präzipitierende Faktoren sind schädliche Noxen bzw. Krankenhausaufenthalts-assoziierte Faktoren, die die Delirentwicklung begünstigen [21].

Bei Patienten, die aufgrund ihrer körperlichen Voraussetzungen bereits eine hohe Vulnerabilität bei stationärer Aufnahme aufweisen (zum Beispiel demente Patienten oder Schwerkranke), reicht nach diesem Modell ein schwacher Trigger aus, um ein Delir zu entwickeln. Im Gegensatz dazu braucht es bei Patienten mit geringer Prädisposition ein schweres auslösendes Ereignis [21]. Dieses Schwellenkonzept ist inzwischen allgemein anerkannt und in die Lehrbücher aufgenommen.

Prädisponierende Faktoren:
- Alter
- Demenz/Kognitive Einschränkungen
- Zustand nach Delir
- Sehminderung/Hörminderung/Körperliche Funktionseinschränkungen
- Komorbidität
- Depression
- TIA oder Schlaganfall in der Anamnese
- Alkoholmissbrauch

Präzipitierende Faktoren:
- Medikation (Polypharmazie, z.B. anticholinerge Medikamente)
- Immobilisation
- Blasenkatheter
- Mangelernährung
- Infektionen
- Iatrogene Ereignisse/Chirurgische Eingriffe

Tabelle 1: In einem Review von Inouye et al. wurden prädisponierende und präzipitierende Faktoren zusammengefasst [23]

2.1.4 Delirdiagnostik

In der aktuellen S3 Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ wird bei Intensivpatienten ein regelmäßiges Screening auf delirante Symptome alle acht Stunden mit einem geeigneten Screeninginstrument empfohlen [56].

Die Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) in Kombination mit der Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) wird in der aktuellen Leitlinie als geeignet für Patienten auf Intensivstation mit neurologischer Problematik angeraten, insbesondere auch für Schlaganfallpatienten [56].

Im Folgenden werden daher diese beiden Screening-Tools vorgestellt, da sie auch zur Datenerhebung im ersten Teil dieser Studie eingesetzt wurden [26].

Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS)

Die Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) gilt im deutschsprachigen Raum als Goldstandard zum Monitoring der Sedierungstiefe [56]. Der Bewusstseinszustand des Patienten wird auf einer Skala von -5 („nicht erweckbar“) bis +4 („aggressiv, streitlustig“) beurteilt. Die genaue Abstufung ist in der folgenden Abbildung dargestellt.

	Ausdruck	Beschreibung
+4	streitlustig	offen streitlustig, gewalttätig, Gefahr für das Personal
+3	sehr agitiert	aggressiv, entfernt z.B. Katheter
+2	agitiert	häufige ungezielte Bewegungen, atmet gegen das Beatmungsgerät
+1	unruhig	ängstlich, Bewegungen jedoch nicht aggressiv oder lebhaft
0	aufmerksam/ruhig	
-1	schläfrig	nicht ganz aufmerksam, aber erwacht anhaltend (>10 s) durch Ansprache
-2	leicht sediert	erwacht kurz mit Augenkontakt (<10 s) durch Ansprache
-3	mäßig sediert	Bewegung oder Augenöffnen durch Ansprache (aber kein Augenkontakt)
-4	tief sediert	keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen durch körperlichen Reiz
-5	nicht erweckbar	keine Reaktion auf Ansprache oder körperlichen Reiz

Tabelle 2: Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) [44]

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

Ein klassisches Merkmal des Delirs ist die fluktuierende Symptomatik im Tagesverlauf. Ein gut geeignetes Screening-Instrument sollte also die fluktuierende Symptomatik berücksichtigen und somit Patienten, die aufgrund eines Delirs eine kognitive Störung entwickeln erkennen und von Patienten unterscheiden, die aufgrund nicht fluktuierender Gedächtnisstörungen oder Aufmerksamkeitsstörungen auf dem Boden von Demenz, Depression oder Psychose kognitiv eingeschränkt sind [33].

Die CAM-ICU ist so einfach konzipiert, dass sie von medizinischem Personal ohne spezielle psychiatrische Ausbildung eingesetzt werden kann [10].

Als Grundvoraussetzung zur weiteren Testung erfasst die CAM-ICU die Sedierungstiefe gemessen mit der RASS. Bei RASS-Werten von -4 oder -5, wenn der Patient also nicht auf verbale Stimulation reagiert, wird die Durchführung gestoppt und auf einen späteren Zeitpunkt verschoben. Wenn RASS-Werte > -3 vorliegen, folgt die eigentliche Beurteilung mittels CAM-ICU.

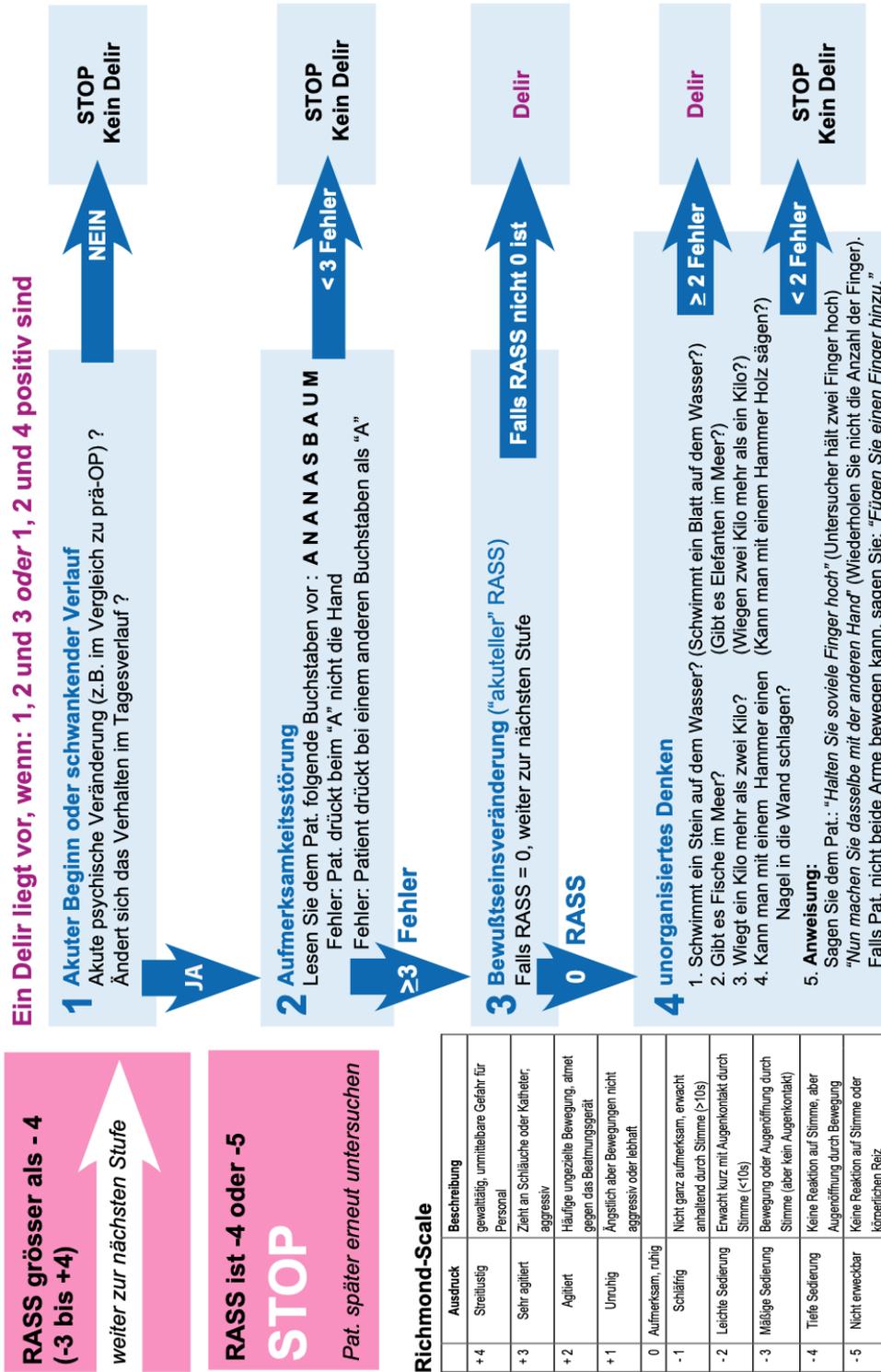
Die CAM-ICU beurteilt 4 Hauptdiagnosekriterien des Delirs:

- (1) Akuter Beginn oder schwankender Verlauf
- (2) Aufmerksamkeitsstörung
- (3) Bewusstseinsveränderungen
- (4) Unorganisiertes Denken

Wenn die Kriterien 1, 2 und 3 oder 1, 2 und 4 positiv sind, liegt nach dieser Screeningmethode ein Delir vor.

Die folgende Abbildung beschreibt als Pfeildiagramm den genauen Ablauf der deutschen Version der CAM-ICU [17].

Confusion Assessment Method für Intensivstation CAM-ICU



Richmond-Scale

Ausdruck	Beschreibung
+4	Streitlustig gewalttätig, unmittelbare Gefahr für Personal
+3	Sehr agitiert Zieht an Schläuche oder Katheter, aggressiv
+2	Agitiert Häufige ungezielte Bewegung, atmet gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig Angstlich aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam, ruhig
-1	Schlafig Nicht ganz aufmerksam, erwacht anhaltend durch Stimme (>10s)
-2	Leichte Sedierung Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (<10s)
-3	Mäßige Sedierung Bewegung oder Augenöffnung durch Stimme (aber kein Augenkontakt)
-4	Tiefe Sedierung Keine Reaktion auf Stimme, aber Augenöffnung durch Bewegung
-5	Nicht erweckbar Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

Abbildung 4: Deutsche Version der CAM-ICU als Pfeildiagramm [17]

2.1.5 Pathophysiologie

Die Pathogenese des Delirs ist noch nicht abschließend geklärt. Es gibt unterschiedliche Erklärungsansätze. Obwohl es viele verschiedene präzipitierende Faktoren gibt, die ein Delir auslösen, ist die klinische Manifestation sehr ähnlich. Daher ist davon auszugehen, dass es einen gemeinsamen Mechanismus in der Pathogenese des Delirs gibt [31].

Um diese Entstehungswege des Delirs besser zu verstehen, teilt die Arbeitsgruppe um MacLulich et al. die Auslösemechanismen des Delirs in zwei Kategorien ein: Einerseits gibt es Auslöser, die eine direkte Gehirnschädigung hervorrufen wie z.B. Hypoxie, ischämischer Infarkt, Blutung, Elektrolytstörungen, Infektionen des zentralen Nervensystems (ZNS) oder bestimmte Medikamente wie beispielsweise Anticholinergika oder Dopaminagonisten. Andererseits kann auch eine abnormale Reaktion auf Stressoren wie Infektionen oder große chirurgische Eingriffe bestehen, die im Delir mündet [28].

In einem Review von Maldonado aus dem Jahre 2018 wurden die bis dahin bekannten unterschiedlichen Hypothesen zur Delirentstehung zusammengefasst [30]:

Zum einen vermindert das Altern der Neurone an sich die physiologischen Reserven durch unterschiedliche Mechanismen wie beispielsweise eine abnehmende Neuronenzahl, eingeschränkte Funktionalität der Blut-Hirn-Schranke oder Missverhältnis stressregulierender Neurotransmitter, was eine höhere Vulnerabilität mit sich bringt [30].

Die Neuroinflammationshypothese beschreibt einen Zusammenhang zwischen peripheren Entzündungsprozessen wie Infektionen oder chirurgische Eingriffe, die Zellen im Gehirn aktivieren, welche pro-inflammatorische Zytokine und andere Mediatoren im Zentralen Nervensystem freisetzen (C-reaktives Protein, Interleukin-6, Tumornekrosefaktor α). Diese können zu neuronaler Schädigung führen und dadurch delirante Symptome auslösen [30].

Der Einfluss der peripheren Entzündung ist abhängig vom Zustand des Gehirns; wenn das Gehirn bereits durch vorbestehende neurodegenerative Erkrankungen vorgeschädigt ist, ist die ZNS-Antwort auf die Entzündungssignale vermutlich stärker und es wird eher ein Delir auftreten [28].

Oxidativer Stress schädigt Zellstrukturen wie z.B. Lipidmembranen. Das Gehirn ist sehr anfällig für oxidativen Stress, weil es viele Lipidmembranen in Form von Myelinscheiden enthält. Daher kann man vermuten, dass oxidativer Stress zu Gewebeuntergang mit kognitiven Defiziten und potenziell irreversiblen Hirnschäden führen kann [30]. Eine mögliche Ursache für delirante Symptome durch oxidativen Stress ist eine durch verminderten oxidativen Stoffwechsel und damit verminderte Adenosintriphosphatproduktion verursachte Dysbalance im Neurotransmittersystem, da Ionengradienten nicht mehr aufrecht erhalten werden können, unkontrolliert Neurotransmitter gebildet und freigesetzt werden und neurotoxische Produkte nicht zuverlässig abgebaut werden können [30].

Glucocorticoide werden normalerweise ausgeschüttet, um den Körper an Stresssituationen anzupassen: Energiereserven werden mobilisiert, nicht vital notwendige Funktionen werden heruntergefahren. Nach einem Stressereignis werden die Glucocorticoidlevel normalerweise schnell wieder auf ein basales Niveau herunterreguliert. Wenn diese Rückkopplung nicht richtig funktioniert, kommt es zur dauerhaften Stimulation von Glucocorticoidrezeptoren, was zu Schädigungen im Zentralen Nervensystem führt - man spricht von neuroendokriner Dysregulation. Im Hippocampus, der Struktur für Lern- und Gedächtnisprozesse, gibt es die höchste Dichte an Glucocorticoidrezeptoren, wodurch diese Region von negativen Folgen der erhöhten Glucocorticoidlevel am meisten betroffen ist [30].

Schlafentzug im Rahmen einer circadianen Dysregulation führt zu Stressreaktionen, die wiederum kognitive Störungen und Delirentwicklung begünstigen können. Es gibt einen Zusammenhang zwischen der Melatoninkonzentration und dem Delirphänotyp: bei erhöhten Melatoninkonzentrationen tritt vermehrt ein hypoaktives Delir auf, während bei erniedrigten Melatoninkonzentrationen häufiger ein hyperaktives Delir vorkommt [3].

Die Neurotransmitterhypothese besagt, dass Veränderungen in den Konzentrationen der einzelnen Neurotransmitter und damit dem Verhältnis zwischen exzitatorischen und inhibitorischen Transmittern zur Delirentwicklung führen: reduzierte AcetylcholinKonzentrationen, erhöhte Dopaminkonzentrationen, erhöhte NoradrenalinKonzentrationen, erhöhte Glutamatkonzentrationen, veränderte Serotonin- und GABA-Konzentrationen.

Vermutlich ist es das Zusammenspiel zwischen einer veränderten Neurotransmittersynthese und einer Dysbalance in neuronalen Netzwerken, die letztendlich zur Delirentstehung führt [30].

Es gibt Hinweise auf einen gemeinsamen Pathomechanismus von Delir und Demenz, wobei ein gemeinsamer Risikofaktor das Altern an sich sein könnte [6]. Auch lokale oder systemische Entzündungsprozesse im Anschluss an eine Hirnschädigung oder Zerstörung der Blut-Hirn-Schranke können für die Überlappung zwischen Delir und kognitiven Einbußen verantwortlich sein [32].

2.2 Auswirkungen des Delirs – bisherige Erkenntnisse

Aus bisherigen Studien ist bereits bekannt, dass ein Delir multiple Langzeitfolgen mit sich bringen kann: einerseits ist die Mortalität erhöht [23] [46] [40] [45] [35], andererseits ist auch die körperliche Funktionalität eingeschränkt [20] [45] [51]. Weiterhin ist eine höhere Institutionaliserungsrate [46] [45] [40] [35], sowie eine längere Krankenhausverweildauer von Patienten mit Delir beschrieben [46] [45] [35].

Delirante Patienten bedeuten für das Gesundheitssystem einen deutlich höheren Pflegeaufwand und somit auch enorme zusätzliche Kosten. Laut einer Untersuchung von Leslie et al. sind die durchschnittlichen Kosten eines Tages für einen Delirpatienten etwa zweieinhalb-mal so hoch wie für einen nicht deliranten Patienten. Die nationale Belastung des Gesundheitswesens in den USA durch Delir wird im Jahr auf 38 bis 152 Milliarden Dollar geschätzt [25].

Bisherige Studien zur kognitiven Entwicklung zeigen bereits, dass die Demenzrate nach Delir erhöht ist [20] [4] [45] [47] [15] [39].

2.3 Ziele und Fragestellung

In einer aktuellen Metaanalyse von Goldberg et al., wird eine deutliche Assoziation eines Delirs mit längerfristigem kognitiven Abbau, sowohl bei chirurgischen als auch bei nicht-chirurgischen Patienten beschrieben [16]. Eine retrospektiv angelegte Untersuchung von Garcez et al. beschreibt, dass ein Drittel der älteren Patienten, welche im Rahmen eines stationären Aufenthalts ein Delir ausbildeten, nach Entlassung eine Demenz entwickelten [15]. Bickel et al. untersuchte die kognitive Langzeitentwicklung von Patienten nach Hüft-OP und stellte fest, dass etwa drei Jahre nach Entlassung mehr als die Hälfte der überlebenden Patienten, welche postoperativ ein Delir entwickelten, kognitive Einbußen hat. Von den Patienten, die postoperativ nicht delirant waren, wurde nur bei weniger als fünf Prozent ein kognitives Defizit beschrieben [4].

Das Delir wurde in unterschiedlichen Patientengruppen untersucht wie beispielsweise bei chirurgischen oder bei intensivmedizinisch versorgten Patienten; neurologisch Schwerkranke wurden allerdings häufig von der Delirdiagnostik ausgeschlossen; daher ist der Einfluss auf die kognitive Langzeitentwicklung bei neurologisch erkrankten Patienten bisher nicht gut erforscht [32].

Bei Patienten, die aufgrund von ischämischem bzw. hämorrhagischem Schlaganfall oder aufgrund eines Schädel-Hirn-Traumas hospitalisiert wurden, gibt es bislang wenig Untersuchungen, obwohl gerade diese Patienten durch oftmals höheres Alter, potenziell längeren Intensivaufenthalt und zugrundeliegender Hirnverletzung besonders risikobehaftet für die Delirentwicklung sind [32].

Eine Metaanalyse von Shi et al. zeigt, dass bei Patienten mit Schlaganfall die Delirinzenz mit 13-48% höher liegt als bei Patienten, die auf allgemeinen internistischen Stationen aufgenommen werden (Delirinzenz hier 10-25%) [46].

Ein Hauptgrund der bislang dünnen Datenlage ist die erschwerte Delirdiagnostik bei neurologisch erkrankten Patienten. Bei Schlaganfallpatienten kann die Diagnostik eines akuten Verwirrtheitszustandes nämlich verkompliziert sein, da Bewusstseinsverlust und neurologische Funktionsstörungen auch Symptome des Schlaganfalls sein können [20] [18].

Das Ziel dieser Dissertation ist es, die Folgen eines Delirs speziell bei Patienten auf Stroke Unit und neurologischer Intensivstation zu untersuchen.

Ein Teil der Arbeit beschäftigt sich mit der Frage nach Mortalität, körperlicher Funktionalität, Institutionalisierung und Lebensqualität nach Delir.

Eine Untersuchung von Shi et al. zeigte, dass die Mortalität innerhalb des stationären Aufenthalts sowie zwölf Monate danach bei Patienten, die in der Akutphase eines Schlaganfalls ein Delir entwickelten, fast fünfmal so hoch war wie bei Patienten ohne Delir [46]. Außerdem verweilten die Patienten mit Delir nach Schlaganfall im Durchschnitt neun Tage länger im Krankenhaus und wurden häufiger in Pflegeeinrichtungen entlassen [46].

Ein Hauptschwerpunkt der Dissertation bildet die Auswirkung eines Delirs im Rahmen eines Aufenthalts auf Stroke Unit oder neurologischer Intensivstation auf die kognitive Langzeitentwicklung der Patienten.

Es gibt zwei Studien, welche die kognitive Langzeitentwicklung von Patienten untersuchten, die nach einem Schlaganfall ein Delir entwickelten; allerdings wurde in beiden Studien nur der Mini-Mental-State-Examination (MMSE) nach sechs bzw. nach zwölf Monaten ermittelt [20] [45]. Zur Erkennung dementieller Entwicklungen in der Frühphase bei nur leichten kognitiven Einschränkungen ist der MMSE nicht optimal geeignet; selbst, wenn schon deutliche Gedächtnisprobleme bestehen, kann der Punktwert im MMSE noch unauffällig sein. Außerdem gibt der MMSE keine Information über exekutive Funktionen und nur wenig Anhalt für visuell-räumliches Verständnis [9]. Eine weitere Studie von Meeks et al. betrachtet im retrospektiven Studiendesign eine große Gruppe Patienten, die aufgrund eines akuten neurologischen Ereignisses stationär aufgenommen wurde; diese Patienten wurden einer Delirgruppe zugeteilt, sofern sie im Rahmen dieses neurologischen Akutereignisses ein Delir entwickelten, andernfalls gehörten sie der Kontrollgruppe an. Durch Nachverfolgung der Krankengeschichte dieser Patienten, wurden nach ICD-9-Codes Demenzdiagnosen registriert. Dabei wurde herausgefunden, dass bei Delirpatienten eine ungefähr doppelt so hohe Inzidenz von leichter kognitiver Verschlechterung und Demenz auftritt, wie bei nicht deliranten Patienten [32].

Bisher gibt es allerdings nur eine einzige Studie von van Rijsbergen et al., die eine komplette neuropsychologische Testbatterie zur Visualisierung der kognitiven Langzeitentwicklung bei Schlaganfallpatienten mit Delir anwendet; dabei war ersichtlich, dass sowohl verbales Gedächtnis als auch Aufmerksamkeit, visuelle Konstruktion, Sprache sowie exekutive Funktionen nach Delir schlechter waren [47].

In dieser Arbeit sollen schwerpunktmäßig die einzelnen kognitiven Funktionen mittels einer kompletten neuropsychologischen Testbatterie untersucht werden, um gegebenenfalls Ähnlichkeiten oder auch Unterschiede zu den Ergebnissen von van Rijsbergen et al. zu erarbeiten. Möglicherweise kann man dann noch explizitere Hinweise darauf erlangen, welche kognitiven Teilbereiche durch ein Delir besonders beeinträchtigt werden.

Innerhalb einer Gruppe herzchirurgischer Patienten hat man herausgefunden, dass nach postoperativem Delir die kognitiven Funktionen einen Monat nach Operation schlechter waren als bei nicht deliranten Patienten; nach einem Jahr erreichten allerdings beide Gruppen wieder das Ausgangsniveau [5] [43].

In dieser Untersuchung wird die kognitive Langzeitentwicklung etwa ein Jahr nach Delir beurteilt, um zu klären, ob die kognitive Funktion bei neurologisch vorerkrankten Patienten auch in solchem Maße reversibel ist, oder ob diese Patienten ein Jahr nach Delir weiterhin kognitive Einschränkungen aufweisen.

Wie in Kapitel 2.1.3 zusammengefasst, sind inzwischen multiple Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs bekannt. Ob ein Patient durch einen spezifischen Trigger letztlich ein Delir entwickelt oder nicht, hängt mit dessen Vulnerabilität zusammen [21].

In einer Voruntersuchung innerhalb unserer Arbeitsgruppe hat man herausgefunden, dass eine positive Korrelation zwischen erhöhtem Gesamtrisikoprofil, gemessen am CHA₂DS₂-VASc-Score und dem Auftreten eines Delirs besteht – sowohl bei Patienten nach Schlaganfall, als auch bei Patienten ohne ischämische Ereignisse [26]. Aus diesen Erkenntnissen kann man ableiten, dass der CHA₂DS₂-VASc-Score nicht nur zur Einschätzung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern sinnvoll ist, sondern durchaus auch die Abschätzung des Risikos der Delirentwicklung ermöglicht. Daraus geht die Frage hervor, ob die Höhe des CHA₂DS₂-VASc-Scores auch Auswirkungen auf die Langzeitentwicklung der Patienten hat und somit auch als prognostischer Marker genutzt werden könnte. Diese Frage soll im Rahmen dieser Untersuchung ebenfalls beantwortet werden.

3 Material und Methodik

3.1 Studienkontext und Patientenkollektiv

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine prospektive Kohortenstudie. Die zugrunde liegende Kohorte entstammt einer Untersuchung zur Prävalenzerhebung von Delir auf Stroke Unit und neurologischer Intensivstation. Innerhalb eines sechs-monatigen Zeitraums wurden alle Patienten in die Studie eingeschlossen, die auf der Stroke Unit (NN-01) oder auf der neurologischen Intensivstation (NN-05) des Universitätsklinikum des Saarlandes in Homburg aufgenommen wurden und der Teilnahme zustimmten. Der Zeitraum wurde in zwei Phasen aufgeteilt: die ersten drei Monate dienten der Prävalenzerhebung von Delir in diesem speziellen Setting. Damals wurde mittels CAM-ICU erfasst, ob ein Patient während des stationären Aufenthalts ein Delir entwickelte.

In einer weiteren drei Monate andauernden Interventionsstudie wurde durch verschiedene Maßnahmen versucht, die Delir-Prävalenz zu senken. Erneut wurden für drei Monate die in die Studie aufgenommenen Patienten mittels CAM-ICU auf das Eintreten eines Delirs gescreent.

Nachdem die Patienten oder stellvertretend deren gesetzliche Betreuer zugestimmt hatten, wurden schließlich 417 Patienten in die Studie eingeschlossen. 209 Patienten wurden im Prävalenzerhebungszeitraum aufgenommen, 208 im Interventionszeitraum.

Es wurden Basisdaten wie Alter und Geschlecht erfasst, sowie die Aufnahmediagnose. Im weiteren Verlauf wurden Vorerkrankungen und Medikation sowie aktuelle Lebenssituation (zu Hause, im Pflegeheim) erfasst.

Alle Patienten wurden dreimal täglich (8-10 Uhr, 17-19 Uhr und 23-01 Uhr) mittels CAM-ICU und RASS auf das Auftreten eines Delirs gescreent.

Von 417 Patienten waren 39 nicht evaluierbar, in den meisten Fällen aufgrund von Aphasie [26]. Von den übrigen 378 Patienten wurden 118 der Delirgruppe zugeordnet, 260 entwickelten kein Delir und bilden daher die Kontrollgruppe.

Diese 378 Patienten stellen die Kohorte dar, auf welcher meine Untersuchung beruht. Die bis dahin gesammelten Daten wurden mir dankenswerterweise von Aline Klees-Rollmann, Stefanie Jung und Diana Liebl zur Verfügung gestellt, um Langzeitergebnisse zu gewinnen.

3.2 Ablauf der Nachuntersuchung

Zunächst erfolgte die telefonische Kontaktaufnahme mit allen 378 Patienten etwa ein Jahr nach Einschluss in die Studie über die vom Patienten hinterlegte Telefonnummer entweder mit dem Patienten selbst oder nahestehenden Angehörigen.

Insgesamt konnten 354 Patienten nachverfolgt werden, bei 24 Patienten war eine erneute Kontaktaufnahme nicht möglich, da die hinterlegten Kontaktdaten nicht mehr aktuell waren.

Bei zwischenzeitlich verstorbenen Patienten wurde, wenn möglich, ein Sterbedatum ermittelt.

Mit den übrigen Patienten oder deren nahestehenden Angehörigen wurde, vorausgesetzt sie waren einverstanden, ein kurzes telefonisches Interview geführt.

Hierbei konnte erfragt werden, ob sich an der häuslichen Versorgungssituation seit dem stationären Aufenthalt etwas verändert hat - ob der Patient seitdem hilfsbedürftiger ist, der Pflegedienst zur Unterstützung kommt, oder ob der Patient inzwischen sogar im Pflegeheim lebt.

Zusätzlich zum telefonischen Interview war Ziel der Studie, möglichst viele Patienten auch persönlich nachuntersuchen zu können. Aus organisatorischen Gründen wurden Patienten, die damit einverstanden waren, in häuslicher Umgebung besucht.

Patienten oder deren gesetzliche Betreuer haben dafür erneut schriftlich Einverständnis erteilt.

Die Hausbesuche liefen alle standardisiert ab: um einen ersten Eindruck über den funktionell-neurologischen Zustand des Patienten zu gewinnen, wurden zuerst mRS (Modified Ranking Scale) und Barthel-Index bestimmt.

Um die kognitiven Funktionen des Patienten im Einzelnen zu prüfen, wurde die CERAD-Plus neuropsychologische Testbatterie eingesetzt.

Der 36-Item Short-Form-Health Survey (SF-36) diente dazu, die subjektive Lebensqualität des Patienten einzuschätzen und die Hamilton Depression Scale (HAMD) lieferte einen Einblick in den psychischen Zustand des Patienten.

Insgesamt konnten 22 Delirpatienten zu Hause besucht und vollständig untersucht werden.

Nach Alter und Geschlecht passend wurden dazu 22 nicht-delirante Kontrollpatienten ausgewählt und ebenfalls in häuslicher Umgebung nachuntersucht.

Bei einigen Patienten konnten auch im telefonischen Gespräch Barthel-Index und mRS bestimmt werden, falls eine Untersuchung zu Hause nicht gewünscht war.

Die zuständige Ethikkommission erteilte Zustimmung für die Studie (Aktenzeichen 61/18).

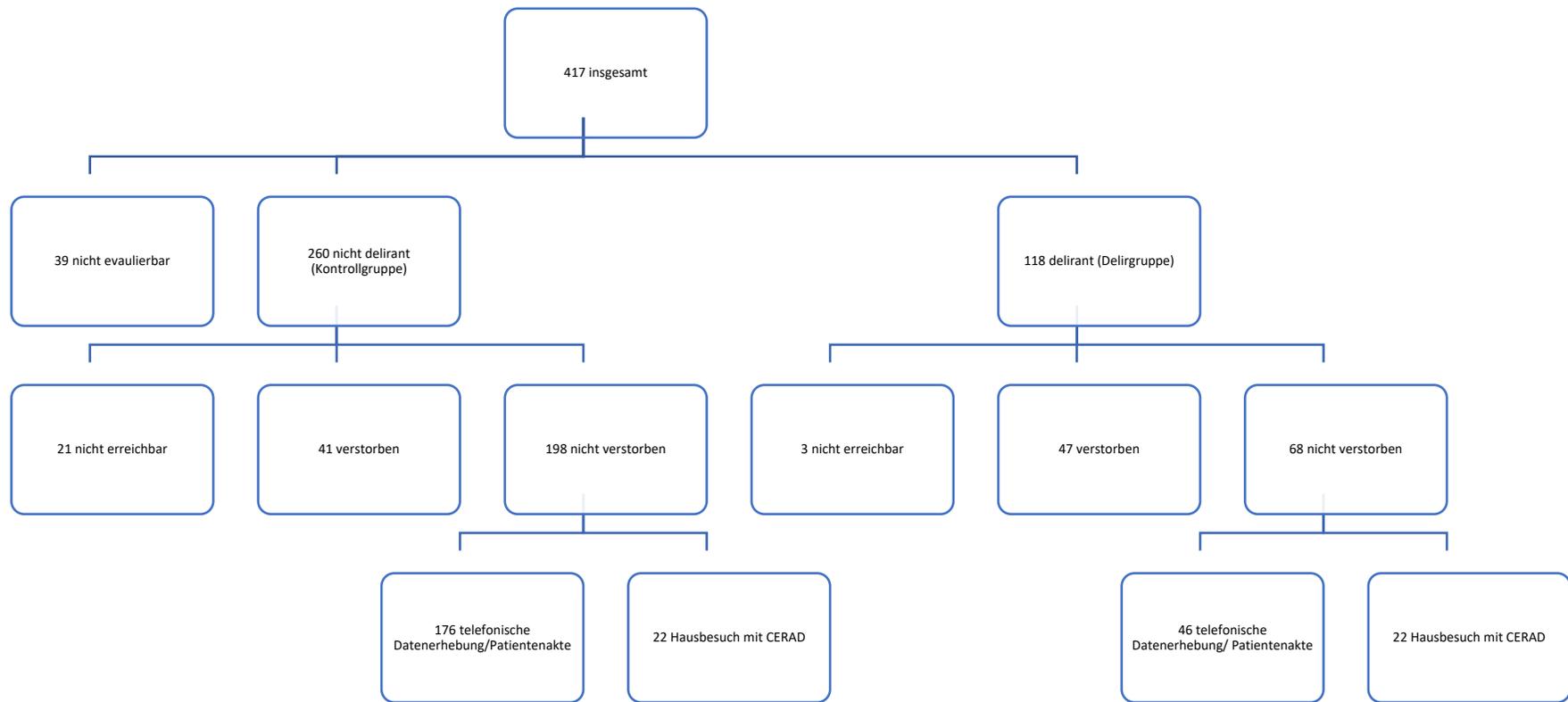


Abbildung 5: Flussdiagramm - Ablauf der Nachuntersuchung

3.3 Scores und Fragebögen

3.3.1 Funktionell - soziale Beurteilung

Modified Ranking Scale (mRS)

Bei der Modified Ranking Scale handelt es sich um ein Schema zur Einschätzung der Schwere eines neurologischen Defizits nach Schlaganfall oder anderen schwerwiegenden neurologischen Erkrankungen sowie des Umfangs der Behinderung eines Patienten. Die Skala unterscheidet 6 Schweregrade, von 0 bis 6 in der Schwere zunehmend: 0 bedeutet vollkommen beschwerdefrei, 5 definiert ein sehr großes Defizit mit Bettlägerigkeit und ständiger Pflegebedürftigkeit, 6 bedeutet verstorben [48].

Grad	Beschreibung
0	Keine Symptome
1	Symptome vorhanden, jedoch keine beeinträchtigenden Defizite, kann alle üblichen Pflichten und Aktivitäten ausüben
2	Leichte Defizite: kann nicht alle früheren Aktivitäten ausüben, ist jedoch in der Lage sich selbstständig um die eigenen Bedürfnisse zu kümmern
3	Mäßige Defizite: braucht etwas Hilfe, kann aber ohne Hilfe gehen
4	Mittelschwere Defizite: kann nicht ohne Hilfe gehen und kann die körperlichen Bedürfnisse nicht ohne Hilfe erledigen
5	Schwere Defizite: bettlägerig, inkontinent, benötigt ständig Pflege und Aufmerksamkeit
6	Tod

Tabelle 3: Modified Ranking Scale erweitert nach van Swieten et al. [48]

Barthel-Index

Um die Hilfsbedürftigkeit und Abhängigkeit der Patienten im Alltag abzuschätzen, wurde der Barthel-Index angewandt. Hier gibt es 10 Kategorien, wobei jeweils zwischen mehreren Ausprägungen mit unterschiedlich hohen Punktzahlen gewählt werden muss. Die einzelnen Punktwerte werden addiert, wobei maximal 100 Punkte erreicht werden können. Je höher die Gesamtpunktzahl, desto geringer die Hilfsbedürftigkeit im Alltag.

Funktion	Ausprägung	
Essen	10	Unabhängig
	5	Mit etwas Hilfe
	0	Hilfsbedürftig
Baden/Duschen	5	Ohne Hilfe
	0	Mit Hilfe
Morgentliche Körperpflege (Gesicht waschen, Zähne putzen)	5	Ohne Hilfe
	0	Mit Hilfe
An- und Auskleiden	10	Unabhängig
	5	Mit etwas Hilfe
	0	Hilfsbedürftig
Stuhlinkontinenz	10	Kontinent
	5	Teilweise
	0	Inkontinent
Harninkontinenz	10	Kontinent
	5	Teilweise
	0	Inkontinent oder katheterisiert
Toilettenbenutzung	10	Unabhängig
	5	Mit Hilfe
	0	Nicht möglich
Vom Bett in den Stuhl mobilisieren und umgekehrt	15	Unabhängig
	10	Mit etwas Hilfe
	5	Nur mit Hilfe, kann aber sitzen
	0	Nicht möglich
Gehen	15	Unabhängig mind. 50m
	10	Mind. 50m mit Hilfe
	5	Rollstuhlfahrer unabhängig mind. 50m
	0	Nicht möglich oder weniger als 50m
Treppensteigen	10	Unabhängig
	5	Mit Hilfe
	0	Nicht möglich

Tabelle 4: Barthel-Index nach Mahoney und Barthel [29]

RAND 36-Item Health Survey 1.0

Der MOS (Medical Outcomes Study) 36-Item Short-Form-Health Survey (SF-36) dient der Beurteilung der subjektiven Lebensqualität eines Patienten. Insgesamt gibt es 36 Fragen, die 8 Kategorien zugeteilt werden: Körperliche Funktionsfähigkeit, Einschränkung der Rollenfunktion aufgrund körperlicher Probleme, Einschränkung der Rollenfunktion aufgrund emotionaler Probleme, Energie, Emotionales Wohlbefinden, Soziale Funktionalität, Schmerzen und Allgemeiner Gesundheitszustand. Der Fragebogen kann entweder vom Patienten selbst ausgefüllt werden oder aber durch einen geschulten Interviewer direkt oder telefonisch abgefragt werden [50].

Der RAND 36-Item Health Survey 1.0 enthält die gleichen Fragen wie der MOS 36-Item Short-Form-Health Survey, die Auswertung ist etwas verändert [36].

Jede Frage hat mehrere Ausprägungen, wobei es unterschiedliche Punktwerte von 0 bis 100 gibt.

Die Auswertung ist ein zweiteiliger Prozess: zuerst müssen mit der Scoring-Tabelle die verschiedenen Ausprägungsformen jeder Frage in einen Punktwert kodiert werden. Im nächsten Schritt werden die Punktwerte innerhalb einer Kategorie addiert und danach ein Mittelwert errechnet [36].

Im Anhang ist der vollständige Fragebogen beigelegt.

HAMD-21 (Hamilton Depression Scale)

Zur Beurteilung, ob eine Depression vorliegt wurde die Hamilton Depressions-Skala mit 21 Fragen eingesetzt. Die Skala wurde 1960 von Max Hamilton als Fremdbeurteilungsskala entwickelt, um den Schweregrad einer Depression zu beurteilen [19]. Es werden 21 unterschiedliche Teilbereiche abgefragt, wobei der Patient die letzten sieben Tage bewerten soll: Depressive Stimmung, Schuldgefühle, Suizidgedanken, Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, Schlafstörungen am Morgen, Arbeit und sonstige Tätigkeiten, depressive Hemmung, Erregung, psychische oder somatische Angstsymptome, gastrointestinale Symptome, allgemeine körperliche Symptome, sexuelle Funktionsstörungen, Hypochondrie, Gewichtsverlust, Krankheitseinsicht, Tagesschwankungen, Depersonalisation oder Derealisation, Paranoide Symptome oder Zwangssymptome [19]. Die Fragen werden mit einer drei- bis fünfstufigen Skala bepunktet, wobei jeweils eine Kurzbeschreibung angegeben ist. Zusätzlich zur verbalen Aussage des Patienten fließen auch nonverbale Eindrücke in die Bewertung ein. Die Punkte werden am Ende addiert. Je höher der Punktwert, desto schlimmer die Symptomatik.

3.3.2 Kognitive Beurteilung

Die kognitive Beurteilung der Patienten erfolgte mit Hilfe der CERAD-Plus neuropsychologischen Testbatterie (Consortium to Establish a Registry for Alzheimers Disease).

Abhängig vom kognitiven Zustand des Patienten dauerte eine vollständige Testung mit der CERAD-Plus Testbatterie im Durchschnitt etwa 40 Minuten.

Die Subtests laufen immer in der gleichen Reihenfolge ab, um absichtlich zeitliche Verzögerungsintervalle einzuhalten.

Zuerst soll der Patient innerhalb einer Minute so viele Tiere aufzählen, wie ihm einfallen. Mit Hilfe der verbalen Flüssigkeit können sprachliche Fähigkeiten, Sprachproduktionsgeschwindigkeit, kognitive Flexibilität und semantisches Gedächtnis der Patienten beurteilt werden [41].

Im Anschluss zeigt man dem Patienten nacheinander 15 Bilder, welche dem Boston Naming Test entnommen sind. Der Patient soll die Items visuell wahrnehmen und korrekt benennen [41].

Anschließend wird der Subtest Mini-Mental-Status durchgeführt: hierbei soll der Patient grundlegende Fragen zur räumlichen und zeitlichen Orientierung beantworten. Außerdem soll er verbale und schriftliche Anweisungen befolgen und einen Satz spontan aufschreiben [11]. In Abwandlung zur herkömmlich gebrauchten MMSE wurde die Subtraktionsaufgabe „100-7“ durch das Rückwärtsbuchstabieren des Wortes „PREIS“ ersetzt [41]. In insgesamt drei Durchgängen wird dem Patienten eine Wortliste, bestehend aus 10 Wörtern visuell dargeboten. In jedem Durchgang erhält der Patient die Aufgabenstellung, sich die 10 Wörter zu merken. Es handelt sich in jedem Durchgang um die gleichen 10 Wörter, die in einer anderen pseudo-randomisierten Abfolge auftauchen. Nach jedem Durchgang soll der Patient die erlernten Worte wiedergeben und somit das verbale Gedächtnis geprüft werden. Nach dem dritten Durchgang folgt ein thematischer Wechsel. Der Patient soll als nächstes vier Figuren abzeichnen: Kreis, Rhombus, zwei sich überschneidende Rechtecke sowie einen Würfel, wodurch visuokonstruktive Fähigkeiten getestet werden. Nach der Zeichenübung wird nun erneut die Wortliste abgefragt. Durch das Abfragen nach zeitlichem Verzögerungsintervall wird vor allem die episodische Gedächtnisleistung geprüft. Im Anschluss wird dem Patienten eine Wortliste mit 20 Items präsentiert, 10 Items sind bekannt aus der Wortliste, 10 Items sind neu. Der Patient soll jetzt die gelernten 10 Items der Wortliste als bekannt identifizieren und die 10 neuen Items als unbekannt erkennen. So kann man testen, inwieweit Abruf- oder Speicherdefizite zu einer schlechten Gedächtnisleistung beigetragen haben.

Durch das Abzeichnen der vier Figuren aus dem Gedächtnis nach einem erneuten zeitlichen Verzögerungsintervall kann man die nonverbale Gedächtnisleistung abschätzen [41].

Zum Schluss gibt es noch den sogenannten Trail Making Test. Im Trail Making Test A geht es darum, 25 Zahlen in der richtigen Reihenfolge miteinander zu verbinden. Beim Trail Making Test B sollen 13 Zahlen und Buchstaben, immer abwechselnd miteinander verbunden werden. Bei beiden Tests wird die Zeit gestoppt, die der Patient benötigt, um alle Items miteinander zu verbinden.

Die letzte Kategorie lautet Phonematische Flüssigkeit: hierbei soll der Patient innerhalb von 60 Sekunden möglichst viele Worte mit dem Anfangsbuchstaben „S“ aufzählen. In der anschließenden Datenauswertung wird ein Rohwert angegeben, sowie ein nach Alter, Geschlecht und Ausbildungsstand normierter z-Wert, um Verzerrungen durch altersbedingte kognitive Veränderungen sowie durch Bildungsniveau zu vermeiden.

3.3.3 CHA₂DS₂-VASc-Score

CHA₂DS₂-VASc ist ein Akronym und wurde entwickelt zur Beurteilung des Schlaganfallrisikos bei Vorhofflimmern und damit verbunden der Abwägung zur Antikoagulation. Die tiefgestellte 2 bedeutet, dass es jeweils 2 Punkte für einen Schlaganfall in der Anamnese (S) und für Alter >75 Jahre gibt, da diese die Hauptrisikofaktoren für das Erleiden eines Schlaganfalls darstellen.

Akronym	Risikofaktor	Punkte
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Arterielle Hypertonie	1
A₂	Alter >75	2
D	Diabetes mellitus	1
S₂	Schlaganfall/TIA/Thrombembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankungen: KHK, pAVK, Aortenplaque	1
A	Alter 65-74	1
Sc	Weibliches Geschlecht	1

Tabelle 5: CHA₂DS₂-VASc-Score [14]

3.4 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit SPSS.

Für qualitative Variablen wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Für quantitative Variablen wurden Mittelwert und Median, sowie Standardabweichung und Interquartilsabstand berechnet. Die grafische Darstellung erfolgte im Rahmen von Boxplots, Histogrammen und Balkendiagrammen.

Um Delir- und Kontrollgruppe miteinander zu vergleichen wurde der Mann-Whitney-U-Test als nicht-parametrischer Test angewandt.

Die Überlebenszeitanalyse wurde in einer Kaplan-Meier-Kurve grafisch dargestellt und die Unterschiede in beiden Gruppen mittels Log-Rank-Test auf Signifikanz geprüft. Um Einflussfaktoren auf das Überleben innerhalb der Delirgruppe zu analysieren, wurde die Cox-Regression angewandt.

4 Ergebnisse

4.1 Stichprobenbeschreibung

Innerhalb der Delirgruppe lag das Durchschnittsalter bei 75,25 (SD 10,83) Jahren. Die Kontrollgruppe wies ein Durchschnittsalter von 66,5 (SD 16,58) Jahren auf. Der jüngste Patient in der Delirgruppe war 51 Jahre alt, der älteste 94 Jahre. In der Kontrollgruppe lag das Alter des jüngsten Patienten bei 20 Jahren, das des ältesten bei 95 Jahren. Von den 118 Delirpatienten waren 61 (51,7%) weiblich und 57 (48,3%) männlich. In der Kontrollgruppe waren 132 (50,8%) Männer und 128 (49,2%) Frauen. Somit war die Geschlechterverteilung in beiden Gruppen in etwa gleich. Mit 80 (67,8%) in der Delirgruppe und 160 (61,5%) in der Kontrollgruppe wurden die meisten Patienten aufgrund von Transitorisch ischämischer Attacke (TIA) oder Schlaganfall stationär aufgenommen. Die genaue Verteilung der Aufnahmediagnosen ist in Tabelle 6 aufgeführt.

In der Delirgruppe gab es 12 Patienten (10,2%), die bei Aufnahme in die Studie eine bereits diagnostizierte Demenz hatten, bei 27 Patienten (22,9%) bestand der Verdacht auf eine demenzielle Erkrankung. In der Kontrollgruppe litten zum Aufnahmezeitpunkt 13 Patienten (5,0%) an einer diagnostizierten Demenz, bei 17 Patienten (6,5%) bestand der Verdacht auf eine Demenz.

	Delirgruppe (n= 118)	Kontrollgruppe (n= 260)
Alter MW (SD)	75,25 (10,83) Jahre	66,5 (16,58) Jahre
Geschlecht		
weiblich	61 (51,7%)	128 (49,2%)
männlich	57 (48,3%)	132 (50,8%)
Aufnahmediagnose		
TIA oder Schlaganfall	80 (67,8%)	160 (61,5%)
Blutung	7 (5,9%)	8 (3,1%)
Delir	2 (1,7%)	4 (1,5%)
elektive Aufnahme	0 (0%)	36 (13,8%)
entzündliche Erkrankung	4 (3,4%)	4 (1,5%)
sonst. neurol. Erkrankung	21 (17,8%)	35 (13,5%)
sonst. nicht neurol. Erkrankung	4 (3,4%)	13 (5,0%)
Teilnahme an der Studie		
nicht erreichbar	3 (2,5%)	21 (8,1%)
Hausbesuch	22 (18,6%)	22 (8,5%)
telef. Befragung/ Patientenakte	46 (39,0%)	176 (67,7%)
verstorben	47 (39,8%)	41 (15,8%)
Wohnsituation vorher		
selbstständig	56 (86,2%)	153 (89%)
auf Hilfe angewiesen	9 (13,8%)	19 (11%)
fehlende Werte	53	88
Kognitive Ausgangssituation		
kein bekanntes Defizit	78 (66,1%)	228 (87,7%)
V.a. Demenz	27 (22,9%)	17 (6,5%)
diagnostizierte Demenz	12 (10,2%)	13 (5,0%)
sonstige Defizite (frühkindlicher Hirnschaden, IQ-Minderung, etc.)	1 (0,8%)	2 (0,8%)

Tabelle 6: Basisdaten aller nachverfolgten Patienten

4.2 Mortalität

Insgesamt konnten von 354 Patienten Daten zur Mortalität erhoben werden. Davon sind 47 Patienten der Delirgruppe und 41 Patienten der Kontrollgruppe verstorben (OR 3,34). Ein Delir erhöhte das Mortalitätsrisiko somit um das 3,34-fache.

Von 351 Patienten liegen Daten zur genauen Überlebenszeit vor, bei 3 Patienten war das Sterbedatum unbekannt. Die mittlere Nachbeobachtungszeit betrug 391,3 (SD 177,3) Tage bzw. 12,4 (SD 5,8) Monate.

In der folgenden Abbildung ist die Überlebenszeit der beiden Gruppen in einer Kaplan-Meier-Kurve dargestellt.

Innerhalb der Delirgruppe betrug die mittlere Überlebenszeit 426,6 Tage [KI: 380,5-472,6], in der Kontrollgruppe lag die mittlere Überlebenszeit bei 566,2 Tagen [KI: 541,9-590,4]. Die beiden Konfidenzintervalle überlappen nicht, die Gruppen unterscheiden sich also deutlich. Im Log-Rank-Test zeigte sich ein p-Wert $<0,001$. Somit gibt es einen statistisch signifikanten Unterschied im Hinblick auf die Überlebenszeit zwischen beiden Gruppen.

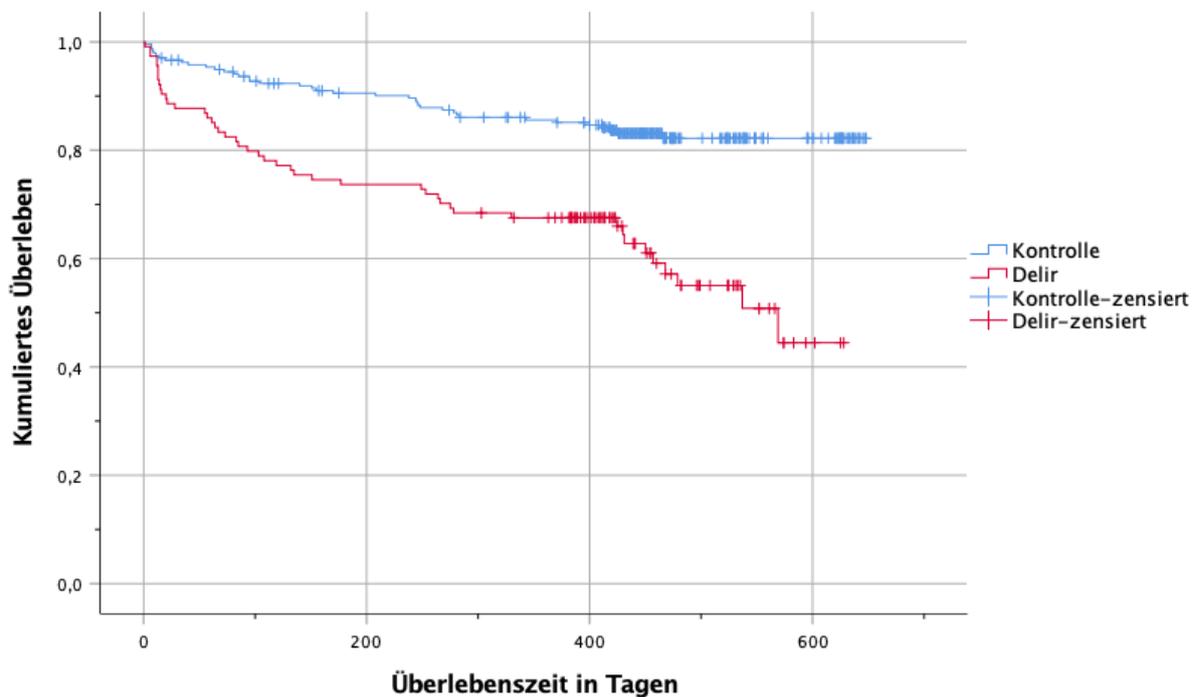


Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit beider Gruppen

4.3 Funktionell-soziale Beurteilung

4.3.1 mRS

In der Delirgruppe gibt es Daten von 52 Patienten, in der Kontrollgruppe von 160 Patienten. Die Delirpatienten hatten im Durchschnitt einen mRS-Wert von 3, die Kontrollpatienten zeigten durchschnittlich einen mRS-Wert von 1,48.

In der Delirgruppe zeigte sich im Einzelnen ein mRS von 0 bei 4 Patienten (7,7%), von 1 bei 5 Patienten (9,6%), von 2 bei 7 Patienten (13,5%), von 3 bei 13 Patienten (25,0%), von 4 bei 17 Patienten (32,7%) und von 5 bei 6 Patienten (11,5%).

In der Kontrollgruppe wurde ein mRS von 0 bei 69 Patienten ermittelt (43,1%), von 1 bei 25 Patienten (15,6%), von 2 bei 18 Patienten (11,3%), von 3 bei 18 Patienten (11,3%), von 4 bei 28 Patienten (17,5%) und von 5 bei 2 Patienten (1,3%).

Die folgende Abbildung zeigt die unterschiedliche Häufigkeitsverteilung der mRS-Werte in den beiden Gruppen.

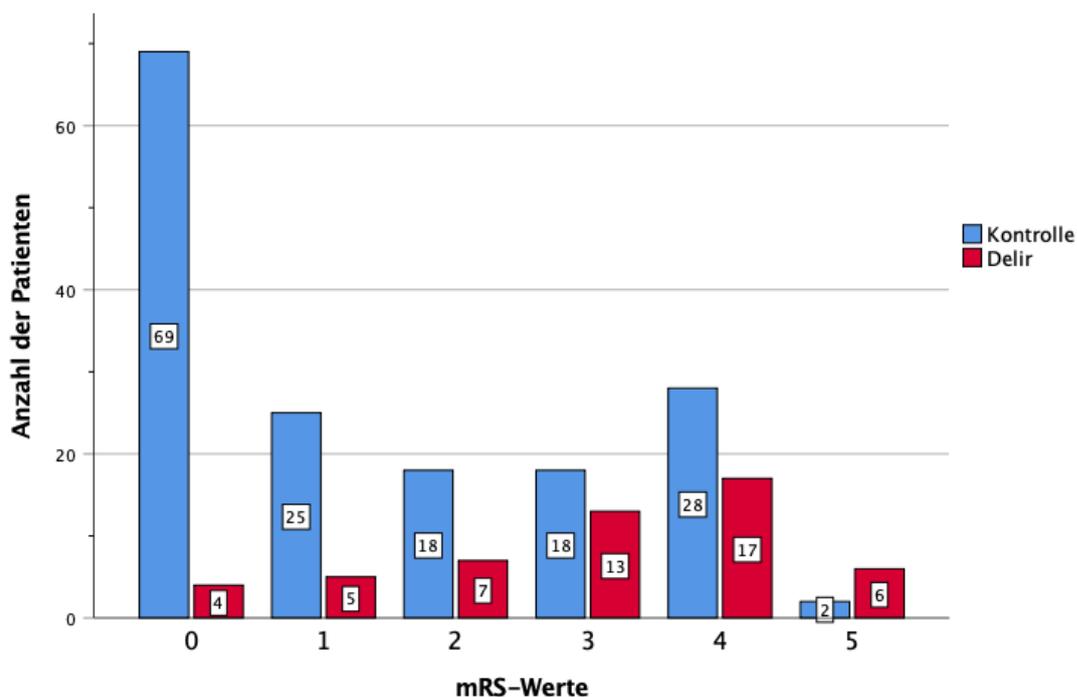


Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der mRS-Werte beider Gruppen als gruppiertes Balkendiagramm

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nach dem Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$). In einer linearen Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss eines Delirs auf die Höhe der mRS-Werte (p -Wert $< 0,001$; [KI: 1,03-2,01]): Delirpatienten zeigten im Durchschnitt einen um 1,5 Punkte höheren mRS-Wert.

4.3.2 Barthel-Index

In der Delirgruppe gibt es Daten von 52 Patienten, in der Kontrollgruppe von 160 Patienten. Die Delirpatienten zeigten im Durchschnitt einen Barthel-Wert von 69,10 SD 30,7 (Median 80), die Kontrollpatienten hatten im Durchschnitt einen Barthel-Wert von 90,50 SD 18,4 (Median 100).

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nach dem Mann-Whitney-U-Test statistisch signifikant ($p < 0,001$).

Um die Ergebnisse grafisch besser darstellen zu können, wurden die Punktwerte vier Gruppen zugeordnet. In der Delirgruppe zeigten 2 Patienten einen Barthel-Index von 0 Punkten, 16 Patienten wiesen Werte zwischen 5 und 55 auf, 9 Patienten lagen im Bereich von 60 bis 80 Punkten und 23 Patienten erreichten Punktwerte von 85 bis 100.

Von den Kontrollpatienten zeigte keiner 0 Punkte, 10 Patienten lagen zwischen 5 und 55 Punkten, 26 Patienten zeigten 60 bis 80 Punkte und 124 Patienten erreichten 85 bis 100 Punkte. Das folgende Diagramm zeigt die Ergebnisse grafisch dargestellt.

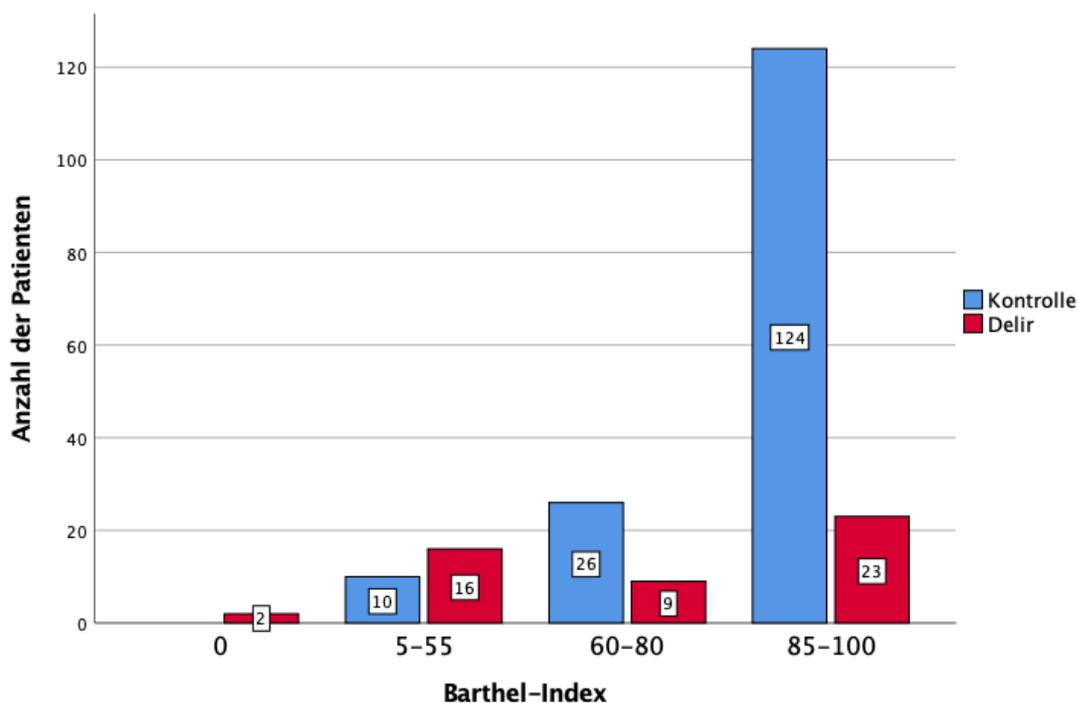


Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Barthel-Werte beider Gruppen als gruppiertes Balkendiagramm

In einer linearen Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss eines Delirs auf den Barthel-Index (p -Wert $< 0,001$; [KI: -28,41 - -14,39]): Delir-Patienten erzielten im Durchschnitt einen um 21,4 Punkte reduzierten Barthel-Score.

4.3.3 Wohnsituation und Institutionalisierung

Wohnsituation vor Studienbeginn:

Es liegen Daten von 65 Delirpatienten vor. Von diesen lebten zu Studienbeginn 56 Patienten (86,2%) selbstständig zu Hause. 9 Patienten (13,8%) waren auf Unterstützung angewiesen, davon lebten 6 Patienten (9,2%) im Pflegeheim.

Es liegen Daten von 172 Kontrollpatienten vor. Von diesen lebten zu Studienbeginn 153 Patienten (89,0%) selbstständig zu Hause. 19 Patienten (11,0%) waren auf Unterstützung angewiesen, davon lebten 7 Patienten in einem Pflegeheim (4,1%).

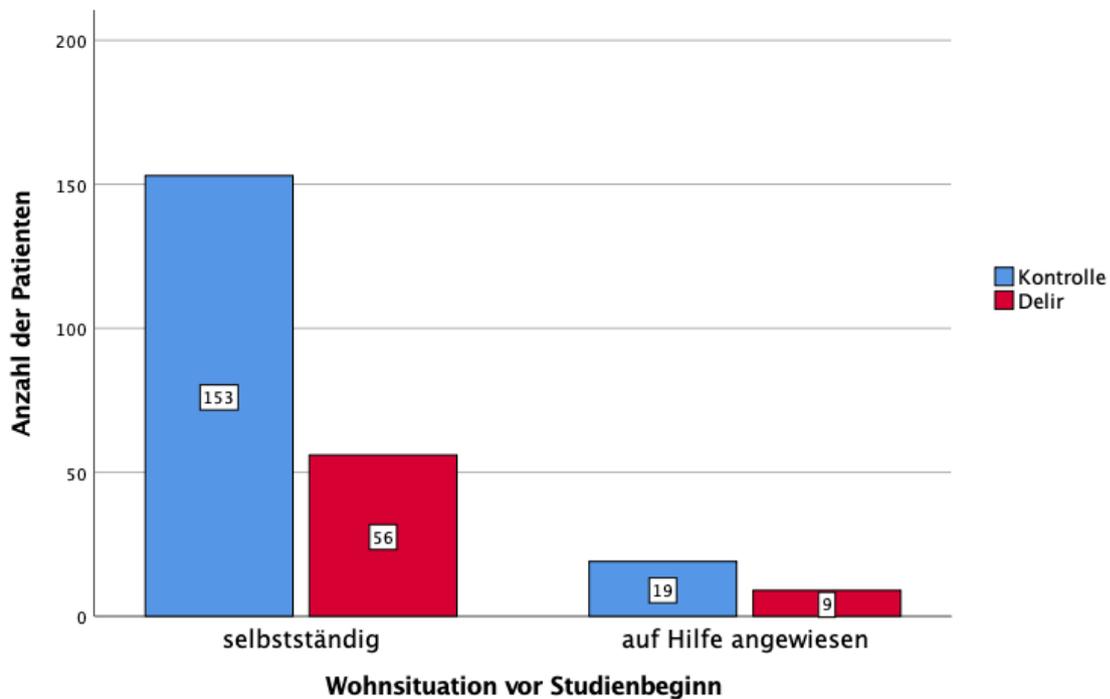


Abbildung 9: Wohnsituation vor Studienbeginn als gruppiertes Balkendiagramm

Wohnsituation bei der Nachuntersuchung:

Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung konnten Daten von 59 Delirpatienten erhoben werden. Von diesen lebten 35 Patienten (59,3%) immer noch selbstständig zu Hause. 24 Patienten (40,7%) waren zwischenzeitlich auf Unterstützung angewiesen, davon lebten 9 Patienten (15,3%) im Pflegeheim.

Bei den Kontrollpatienten lagen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung Daten von 167 Patienten vor. Von diesen lebten 138 Patienten (82,6%) nach wie vor selbstständig zu Hause. Inzwischen waren 29 Patienten (17,4%) auf Hilfe angewiesen, davon lebten 7 Patienten (4,2%) im Pflegeheim.

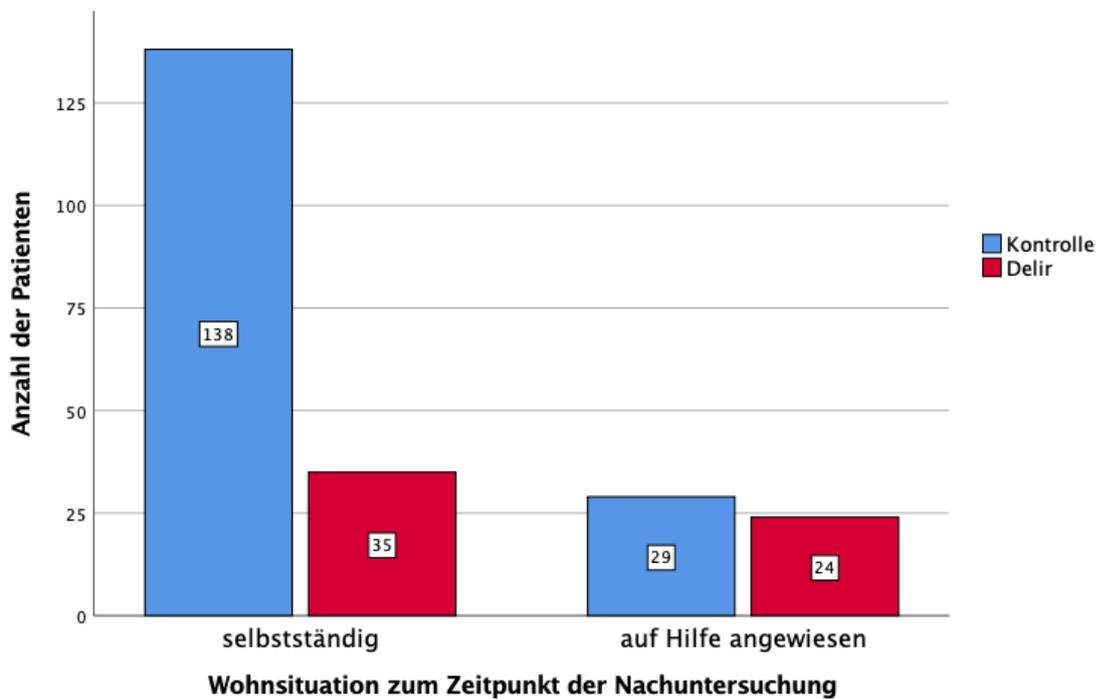


Abbildung 10: Wohnsituation zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung als gruppiertes Balkendiagramm

In einer logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein statistisch signifikanter Einfluss eines Delirs auf die Veränderung der Wohnsituation (p-Wert <0,001): bei Delirpatienten stieg das Risiko für eine Veränderung der Wohnsituation um das 5,37-fache (Odds-ratio 5,369; [KI: 2,51 – 11,48]).

4.4 Kognitive Beurteilung mittels CERAD-Plus-Testbatterie

Von der CERAD-Plus-Testbatterie liegen insgesamt Daten von 22 Delirpatienten und 22 Kontrollpatienten vor.

Zur grafischen Darstellung wurden die Rohwerte der CERAD-Einzeltests in Form von Boxplots dargestellt. Zum Vergleich beider Gruppen untereinander mittels Mann-Whitney-U-Test wurden die z-Werte angewandt, welche schon nach Alter und Ausbildungsstand genormt sind. Eine Übersicht über die Rohwerte und z-Werte finden sich in Tabelle 7 und 8.

Verbale Flüssigkeit (Tiere)

In der Kategorie verbale Flüssigkeit nannte die Gruppe der Delirpatienten durchschnittlich 11,9 Tiere (SD 4,2). Die Kontrollpatienten konnten im Durchschnitt 18,95 Tiere benennen (SD 5,6).

Der folgende Boxplot zeigt die Verteilung der Rohwerte in beiden Gruppen.

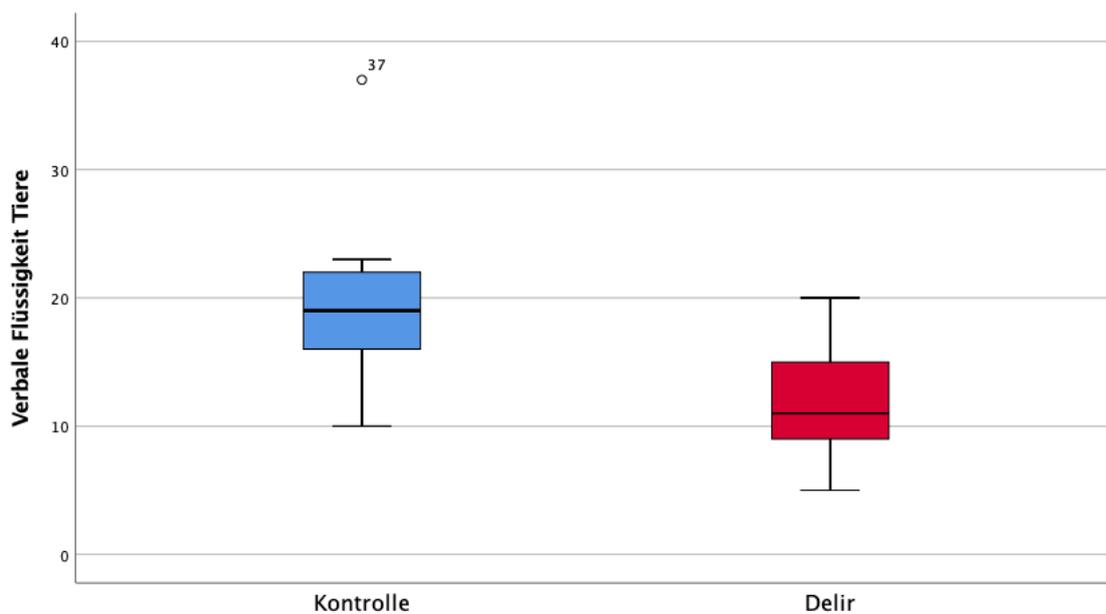


Abbildung 11: Boxplot – verbale Flüssigkeit – Anzahl der benannten Tiere in beiden Gruppen

Zwischen den beiden Gruppen besteht im Bereich verbale Flüssigkeit (Tiere) ein statistisch signifikanter Unterschied (p-Wert <0,001).

Boston Naming Test

Im Boston Naming Test konnten Delirpatienten im Durchschnitt 11,14 Items benennen (SD 2,15). Die Kontrollpatienten konnten durchschnittlich 13,27 Abbildungen benennen (SD 1,8).

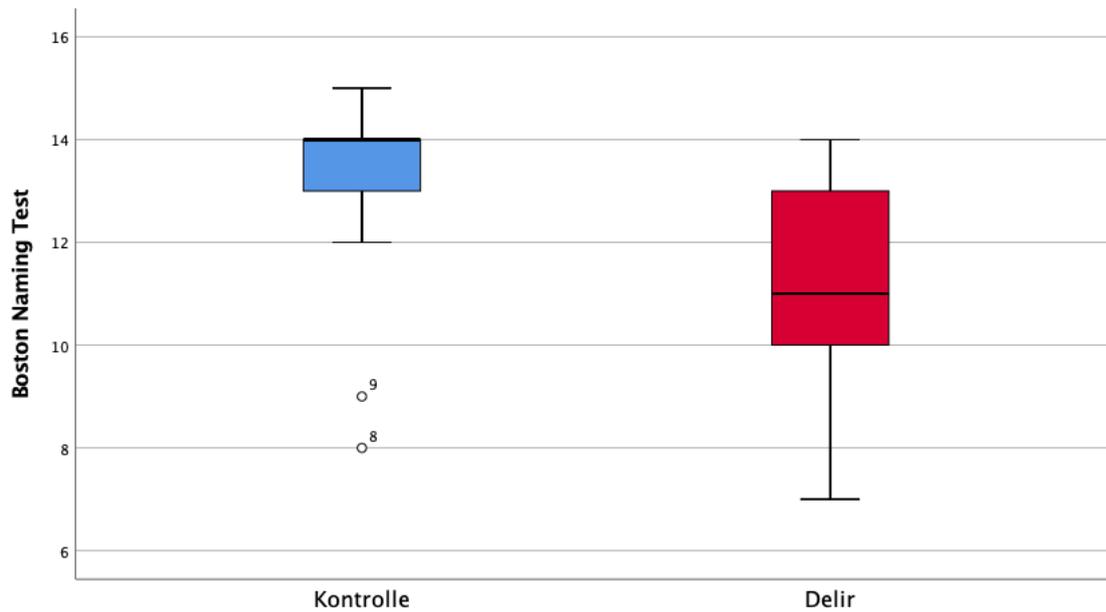


Abbildung 12: Boxplot – Boston Naming Test – Anzahl der in beiden Gruppen richtig benannten Gegenstände

Zwischen den beiden Gruppen besteht ein signifikanter Unterschied (p-Wert <0,001).

Mini-Mental-Status

In der Delirgruppe erreichten die Patienten im Durchschnitt einen Rohwert von 22,86 Punkten (SD 5,89). Die Kontrollpatienten erreichten durchschnittlich 27,55 Punkte (SD 1,71).

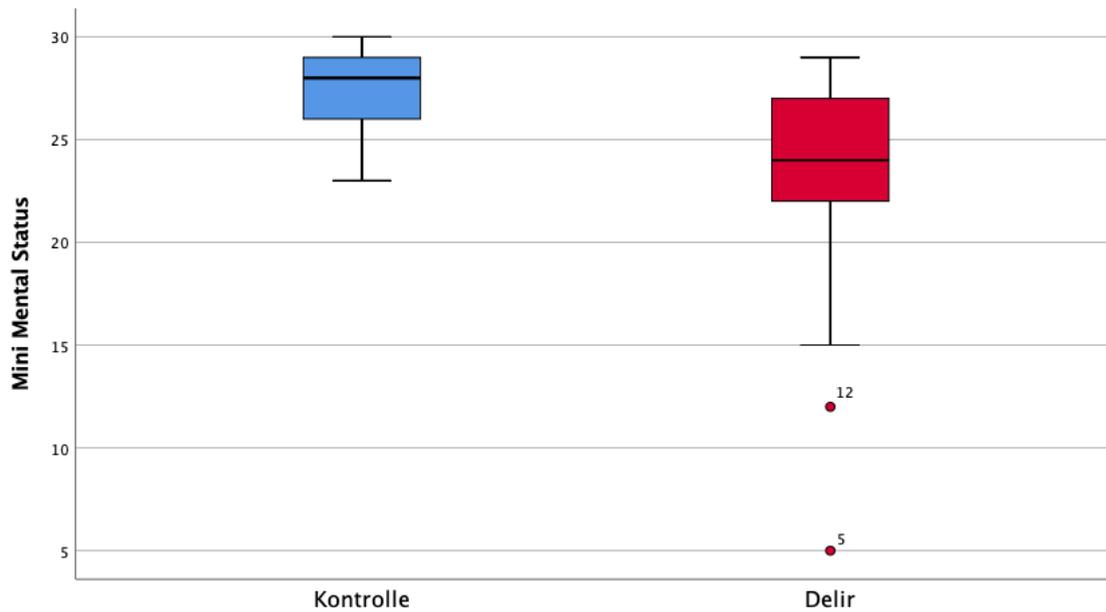


Abbildung 13: Boxplot – Mini Mental Status – erreichte Punktwerte in beiden Gruppen

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist signifikant (p-Wert <0,001).

Wortlisten

Wortliste Total

Insgesamt konnten die Delirpatienten sich im Durchschnitt an 12,27 Worte erinnern (SD 3,73). Die Kontrollpatienten konnten im Durchschnitt 17,36 Worte nennen (SD 4,24). Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind signifikant (p-Wert <0,001).

Wortliste Durchgang 1

Im ersten Durchgang konnten die Delirpatienten im Durchschnitt 2,77 Begriffe lernen (SD 1,4), die Kontrollpatienten gaben durchschnittlich 4,27 Worte wieder (SD 1,7). Die Unterschiede zwischen beiden Gruppen sind signifikant (p-Wert = 0,003).

Wortliste Lernen Durchgang 2

Im zweiten Durchgang konnten die Delirpatienten im Durchschnitt 4,41 Worte (SD 1,22) aufzählen, die Kontrollpatienten nannten durchschnittlich 6,18 Begriffe (SD 1,5). Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant (p-Wert<0,001).

Wortliste Lernen Durchgang 3

Im dritten Durchgang konnten die Delirpatienten durchschnittlich 5,09 Worte aufzählen (SD 1,63), die Kontrollpatienten nannten im Durchschnitt 6,91 Begriffe (SD 1,51). Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant (p-Wert <0,001).

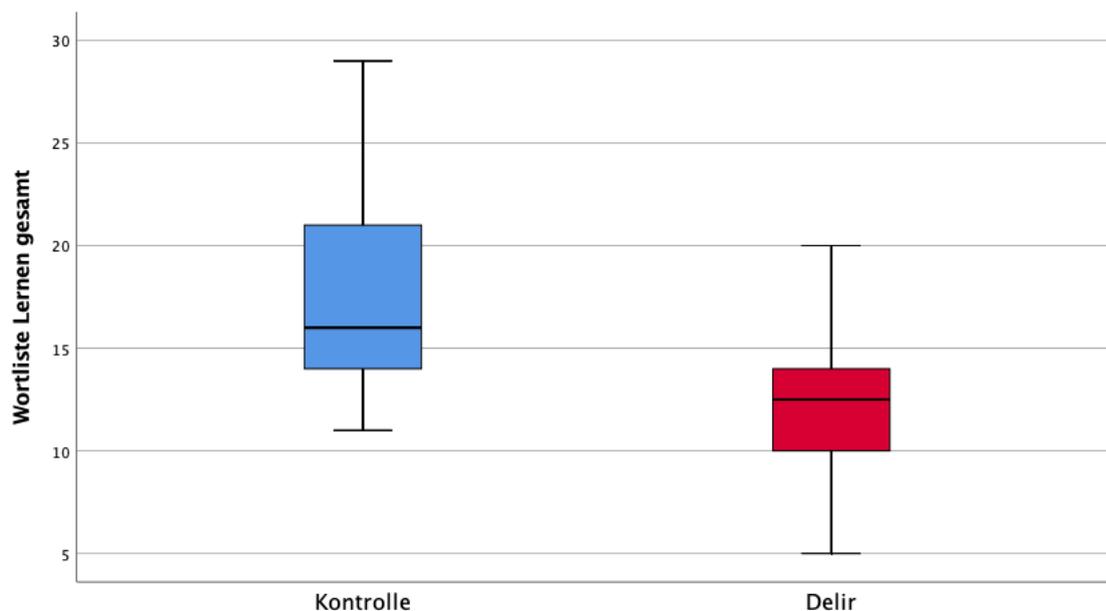


Abbildung 14: Boxplot - Wortliste Lernen gesamt – Anzahl der insgesamt richtig genannten Worte in beiden Gruppen

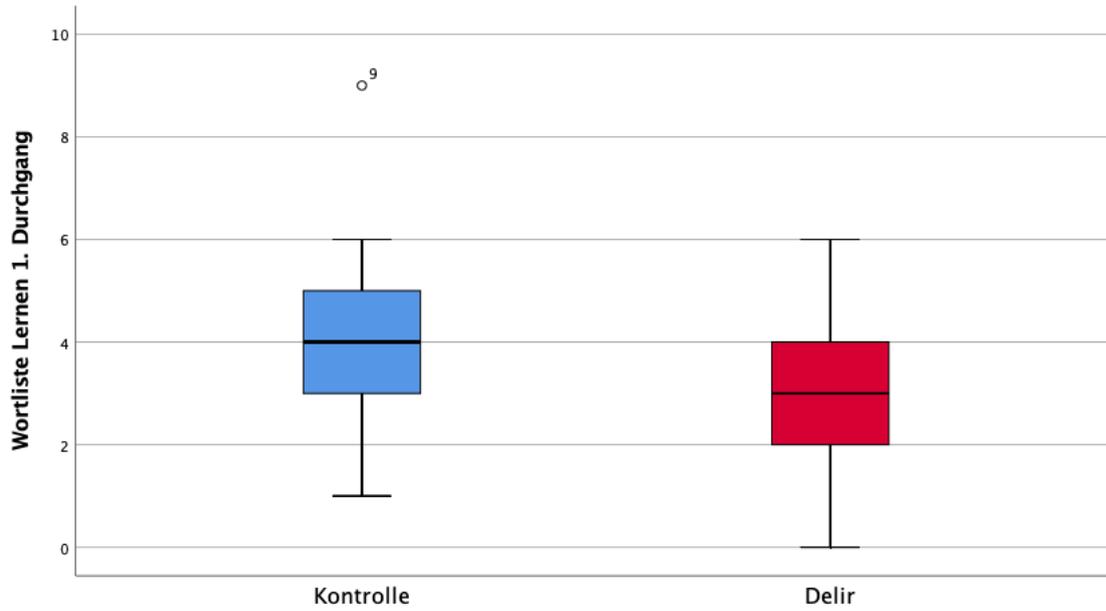


Abbildung 15: Boxplot – Wortliste Lernen 1. Durchgang – Anzahl der beim 1. Durchgang richtig benannten Worte in beiden Gruppen

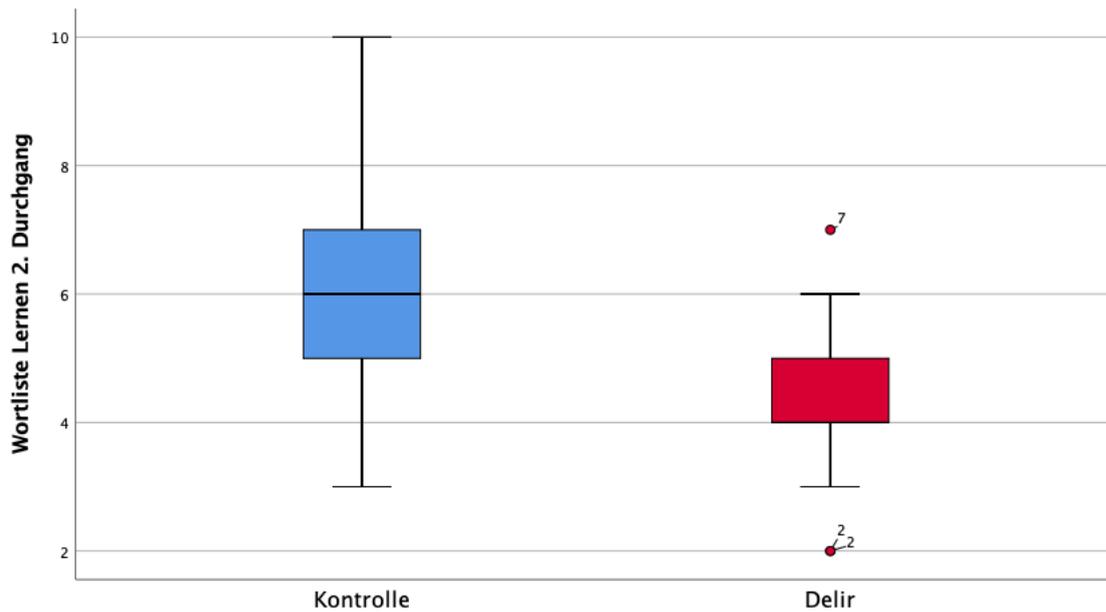


Abbildung 16: Boxplot – Wortliste Lernen 2. Durchgang – Anzahl der beim 2. Durchgang richtig benannten Worte in beiden Gruppen

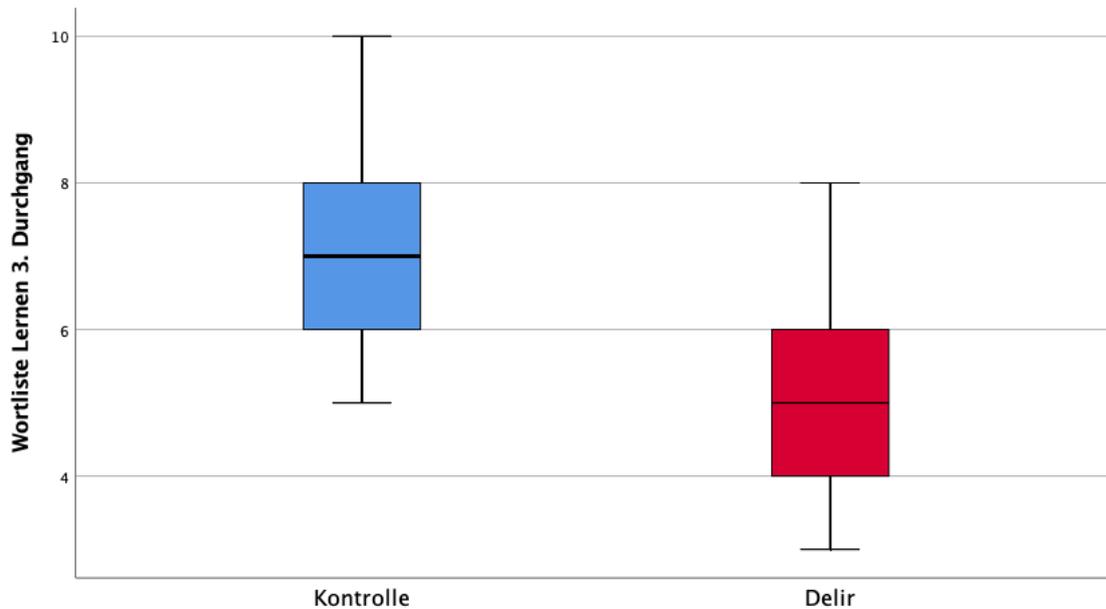


Abbildung 17: Boxplot – Wortliste Lernen 3. Durchgang – Anzahl der beim 3. Durchgang richtig benannten Worte in beiden Gruppen

Wortliste Abrufen

In der Delirgruppe wurden durchschnittlich 3,32 Begriffe (SD 2,3) abgerufen, in der Kontrollgruppe wurden im Durchschnitt 5,68 Begriffe (SD 2,0) genannt. Der Unterschied in den beiden Gruppen ist signifikant (p-Wert <0,001).

Wortliste Intrusionen

In der Delirgruppe wurden durchschnittlich 1,36 Begriffe (SD 1,79) genannt, die nicht auf der Liste waren. In der Kontrollgruppe wurden im Durchschnitt 0,68 Begriffe (SD 1,0) genannt, die nicht auf der Liste standen. Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist nicht signifikant (p = 0,48).

Wortliste Savings

In der Delirgruppe konnten durchschnittlich 60,4% der Worte (SD 35,3%) erinnert werden, in der Kontrollgruppe wurden im Durchschnitt 81,68% (SD 20,04%) erinnert. Die beiden Gruppen unterscheiden sich signifikant (p = 0,036).

Wortliste Wiedererkennen

In der Delirgruppe wurden im Durchschnitt 83,45% der Begriffe (SD 16,1%) wiedererkannt. In der Kontrollgruppe wurden durchschnittlich 95,23% der Worte (SD 5,0%) erkannt. Es besteht ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert = 0,005).

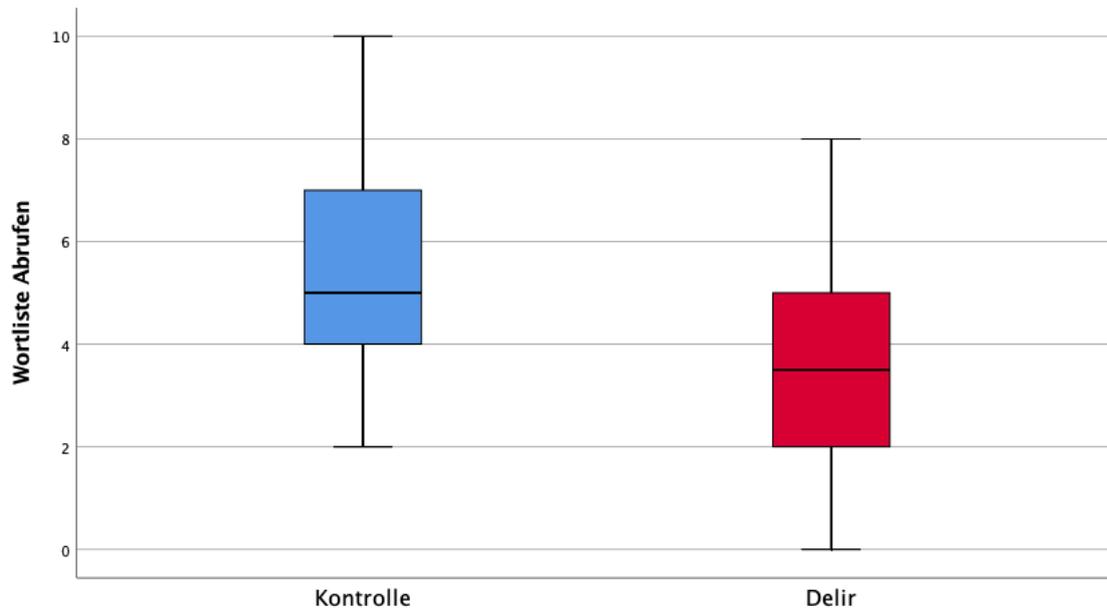


Abbildung 18: Boxplot – Wortliste Abrufen – Anzahl der aus dem Gedächtnis abgerufenen Worte beider Gruppen

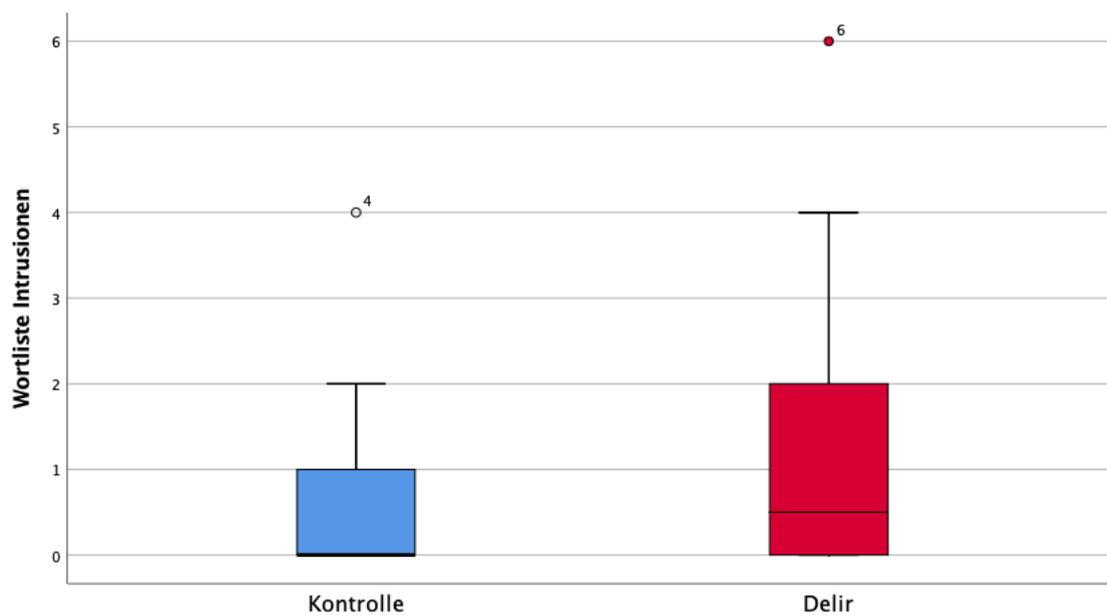


Abbildung 19: Boxplot – Wortliste Intrusionen – Anzahl der von den Patienten zusätzlich genannten Worte, welche nicht in der Wortliste enthalten waren, in beiden Gruppen

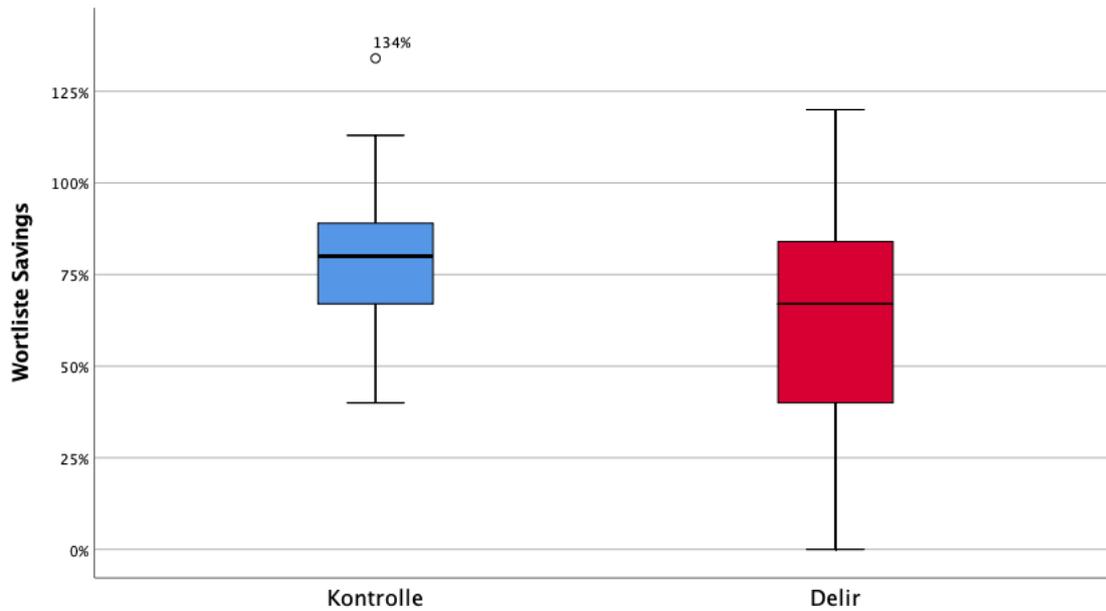


Abbildung 20: Boxplot – Wortliste Savings - Anzahl der nach einem Verzögerungsintervall erinnerten Worte aus der ursprünglichen gezeigten Wortliste

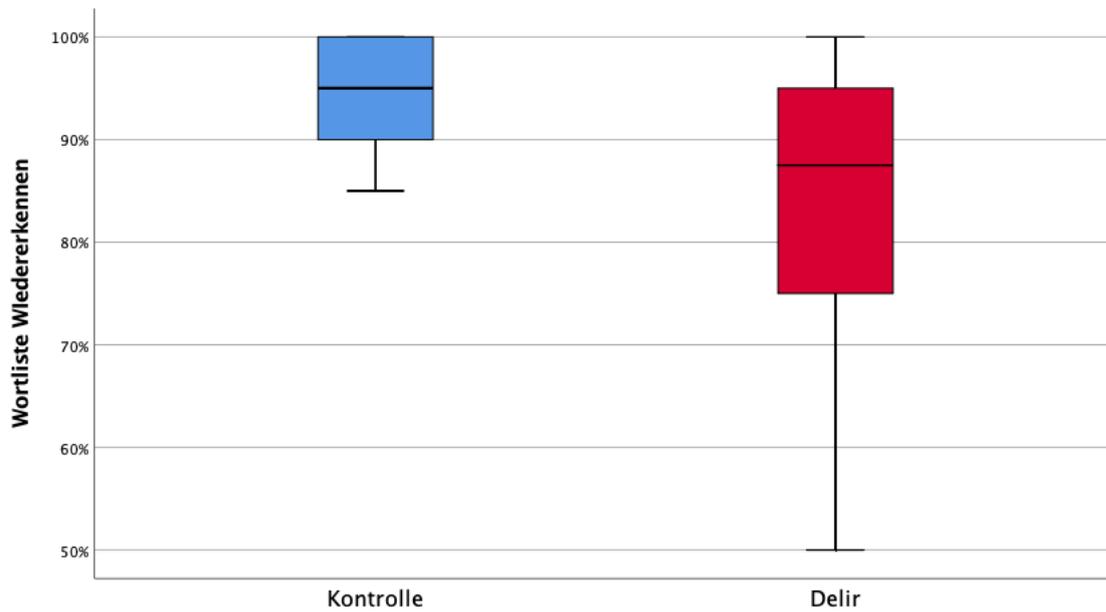


Abbildung 21: Boxplot – Wortliste Wiedererkennen – Anzahl der wiedererkannten Worte aus der ursprünglichen Wortliste

Figuren

In der Delirgruppe gibt es nur Daten von 19 Patienten, da 3 Patienten aufgrund von Hemiparese nicht zeichnen konnten.

Figuren Abzeichnen

Im Durchschnitt erreichten die Delirpatienten 9,05 Punkte (SD 1,81). Die Kontrollpatienten erreichten durchschnittlich 9,68 Punkte (SD 1,67). Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind nicht signifikant (p-Wert = 0,44).

Figuren Abrufen

In der Delirgruppe wurden durchschnittlich 4,95 Punkte (SD 3,17) erzielt, in der Kontrollgruppe wurden im Durchschnitt 7,73 Punkte (SD 2,69) erreicht. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (p-Wert = 0,008).

Figuren Savings

In der Delirgruppe konnten im Durchschnitt 55,32% der Figuren erinnert werden (SD 36,67%). In der Kontrollgruppe wurden durchschnittlich 78,59% der Figuren erinnert (SD 22,91%). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist signifikant (p-Wert = 0,026).

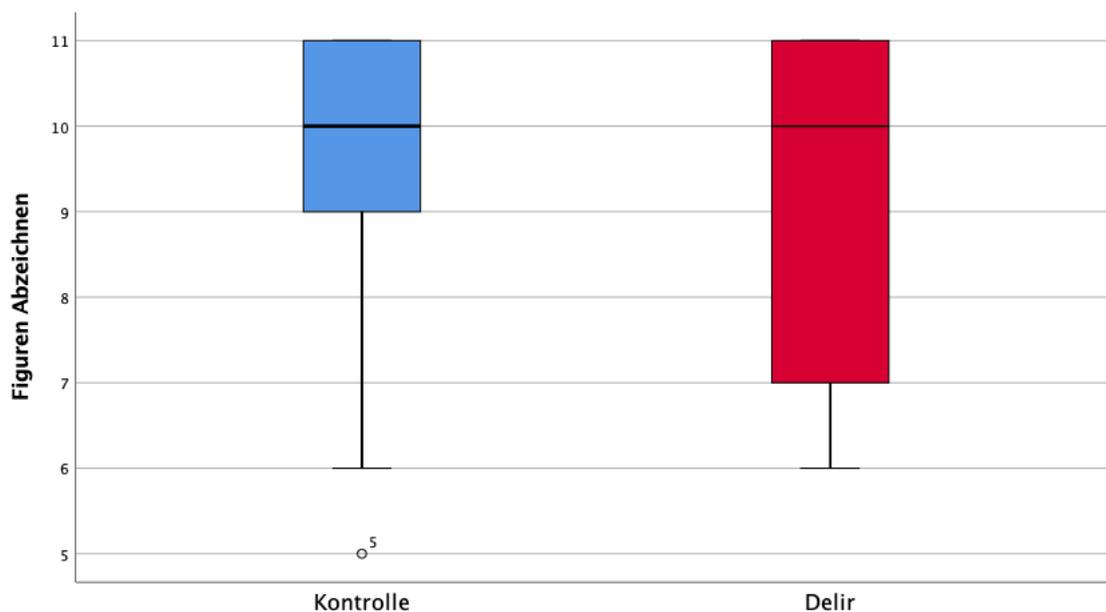


Abbildung 22: Boxplot – Figuren Abzeichnen – erzielter Punktwert beim Abzeichnen unterschiedlicher Figuren in beiden Gruppen

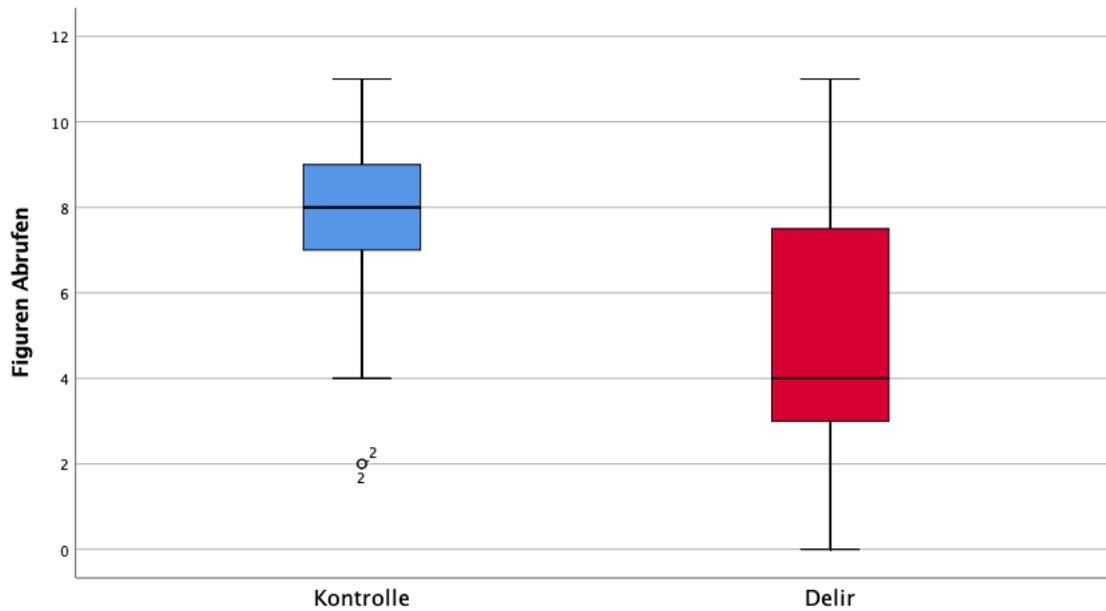


Abbildung 23: Boxplot – Figuren Abrufen – erzielter Punktwert beim Abzeichnen unterschiedlicher Figuren aus dem Gedächtnis in beiden Gruppen

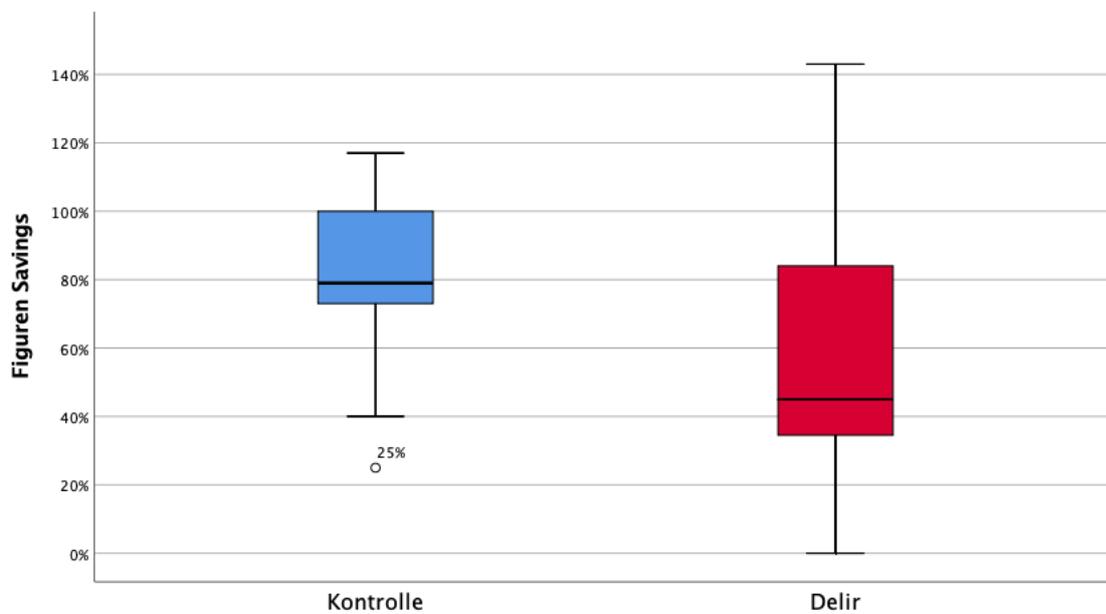


Abbildung 24: Boxplot – Figuren Savings – erzielter Punktwert beim Aufzeichnen unterschiedlicher Figuren aus der Erinnerung nach einem Verzögerungsintervall in beiden Gruppen

Trail Making Test A und B

Trail Making Test A (TMTA)

In der Delirgruppe liegen Daten von 16 Patienten vor, die restlichen 6 konnten entweder aufgrund von Hemiparese nicht zeichnen oder haben deutlich länger gebraucht als 180 Sekunden und sind daher aus der Wertung gefallen. Von den verbliebenen 16 Delirpatienten wurden durchschnittlich 83,69 Sekunden (SD 28s) benötigt.

In der Kontrollgruppe liegen Daten von 21 Patienten vor. Im Durchschnitt wurden 69,43 Sekunden (SD 32s) benötigt.

Die Unterschiede der beiden Gruppen sind nicht signifikant (p-Wert =0,185).

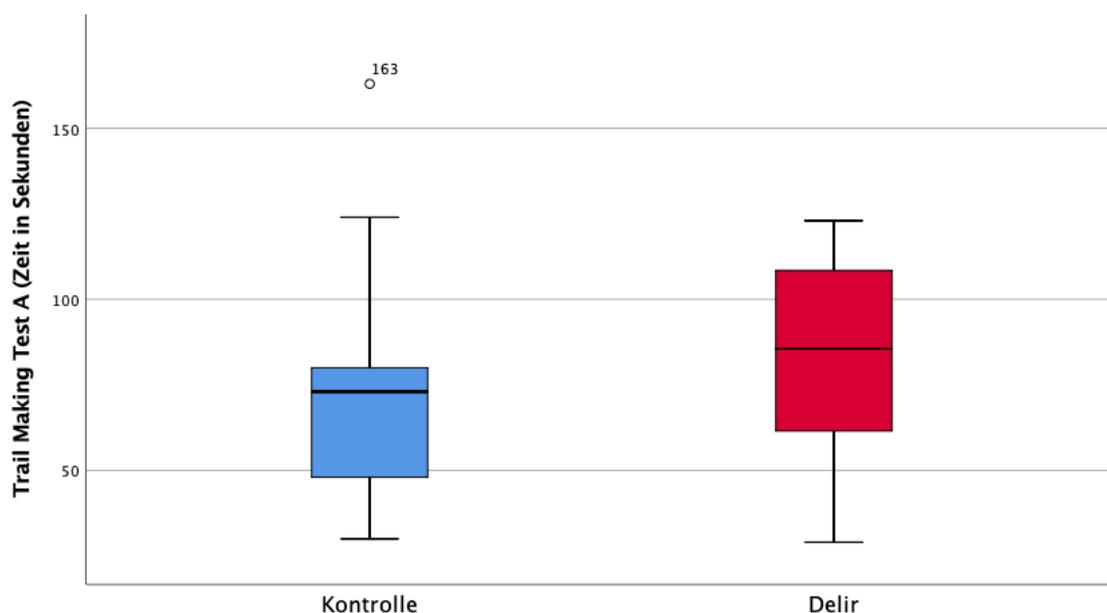


Abbildung 25: Boxplot – Trail Making Test A - Zeit in Sekunden, die zum Verbinden der Zahlen benötigt wird in beiden Gruppen

Trail Making Test B (TMTB)

In der Delirgruppe wurden Daten von 12 Patienten in die Auswertung einbezogen, die restlichen 10 konnten entweder aufgrund von Hemiparese nicht zeichnen oder haben deutlich mehr Zeit benötigt, als für die Auswertung erfasst werden konnte. Im Durchschnitt brauchten die Delirpatienten 203 Sekunden (SD 49,5s). Von den Kontrollpatienten gibt es Daten von 20 Patienten. Im Durchschnitt benötigten sie 156 Sekunden (SD 61,9). Die beiden Gruppen unterschieden sich signifikant (p-Wert = 0,001).

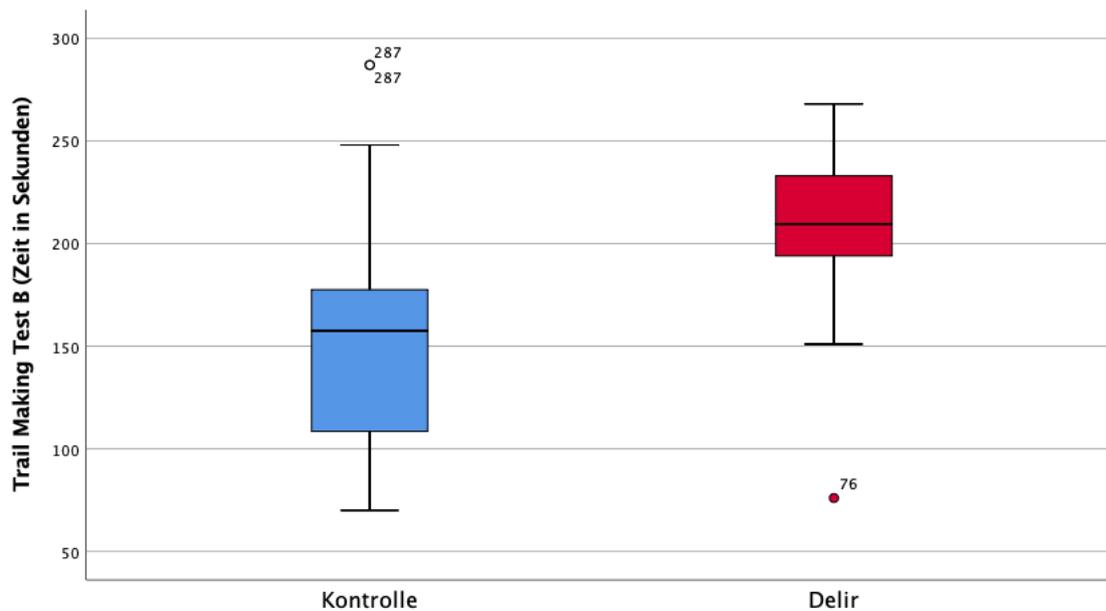


Abbildung 26: Boxplot – Trail Making Test B – Zeit in Sekunden, die zum Verbinden der Zahlen- und Buchstabenfolge benötigt wird in beiden Gruppen

TMT B/A

In der Delirgruppe wurden Daten von 12 Patienten in die Auswertung einbezogen, die restlichen 10 Patienten konnten entweder aufgrund von Hemiparese nicht zeichnen oder haben deutlich mehr Zeit benötigt, als für die Auswertung erfasst werden konnte. Im Durchschnitt lag der Wert bei 2,78 (SD 0,73). Bei den Kontrollpatienten gibt es Daten von 20 Patienten. Der Wert lag durchschnittlich bei 2,44 (SD 0,63). Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist nicht signifikant ($p=0,35$).

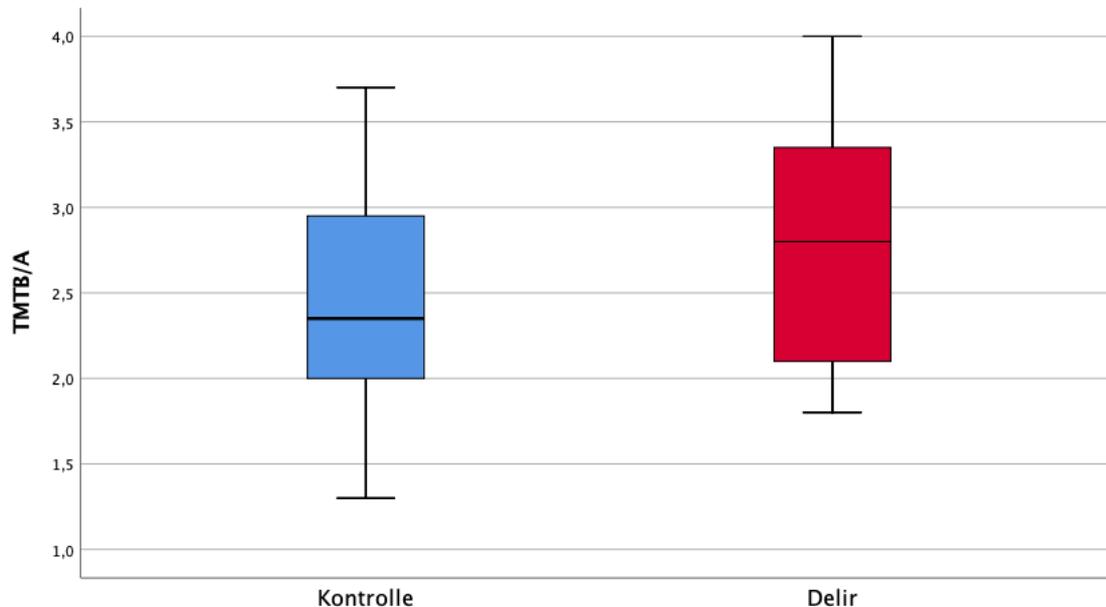


Abbildung 27: Boxplot – TMTB/A in beiden Gruppen

Da die Delirpatienten, die aufgrund kognitiver Schwierigkeiten viel länger als 180s beim TMTA beziehungsweise 300s beim TMTB gebraucht haben aus der Wertung fallen, sind die Ergebnisse verzerrt.

Aus diesem Grund wurde eine erneute deskriptive Statistik vorgenommen mit Einbeziehung aller TMT-Werte inklusive Werte >180s und >300s.

Wenn man alle Rohwerte darstellt, also auch die Daten der Patienten, die länger als 180s bzw. 300s zum Ausführen der Aufgabe gebraucht haben, sieht man eine deutliche Verschiebung der längeren Zeiten in Richtung Delirgruppe.

Da die Werte >180s bzw. 300s vermehrt in der Delirgruppe auftraten, sind die Auswertungen über das Auswertungsprogramm, welches nur Werte bis 180s bzw. 300s annimmt, verfälscht.

In der Delirgruppe lag die durchschnittliche Zeit für den TMTA bei 93,76 Sekunden (SD 49,67). Die Kontrollgruppe benötigte durchschnittlich 76,5 Sekunden (SD 45,79). Den TMTB schlossen die Delirpatienten im Durchschnitt nach 245,24 Sekunden (SD 75,86) ab, die Kontrollpatienten nach durchschnittlich 177,55 Sekunden (SD 96,51).

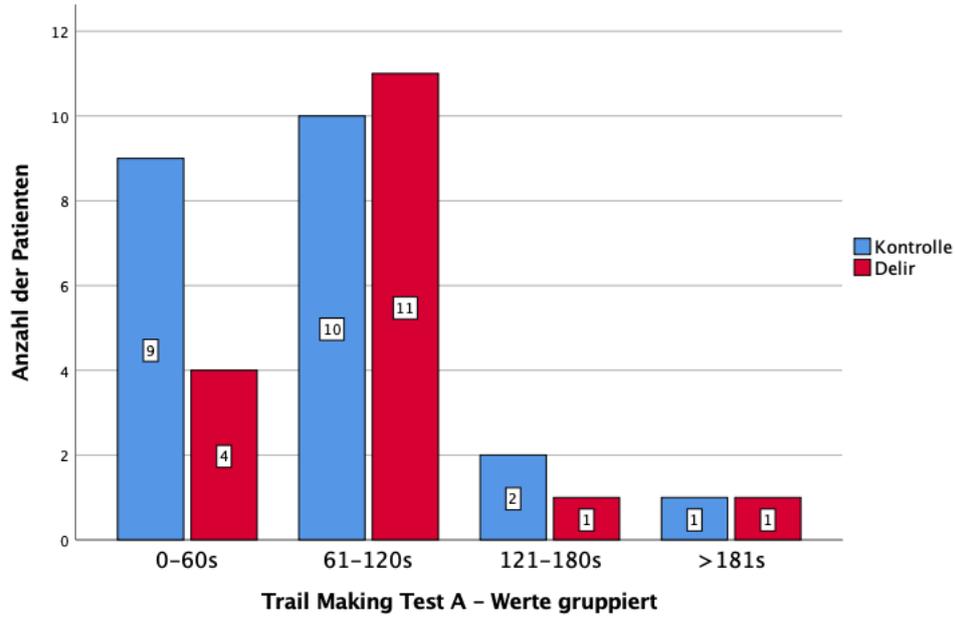


Abbildung 28: TMTA-Werte unterteilt in Kategorien als gruppiertes Balkendiagramm

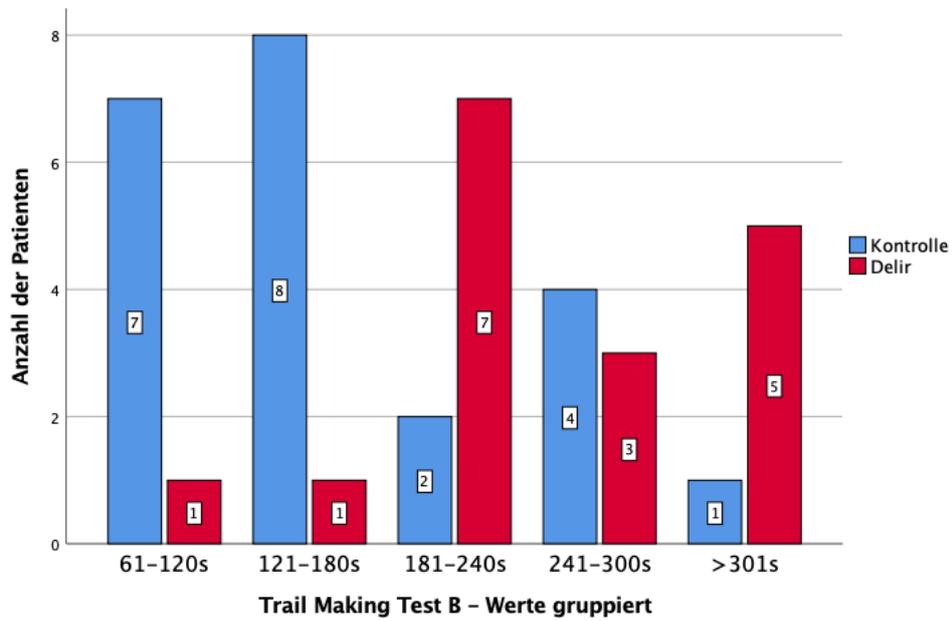


Abbildung 29: TMTB-Werte unterteilt in Kategorien als gruppiertes Balkendiagramm

Phonematische Flüssigkeit

In der Delirgruppe wurden durchschnittlich 7,86 Begriffe genannt (SD 3,77). In der Kontrollgruppe wurden im Durchschnitt 12,18 Begriffe aufgezählt (SD 3,98). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist statistisch signifikant (p-Wert<0,001).

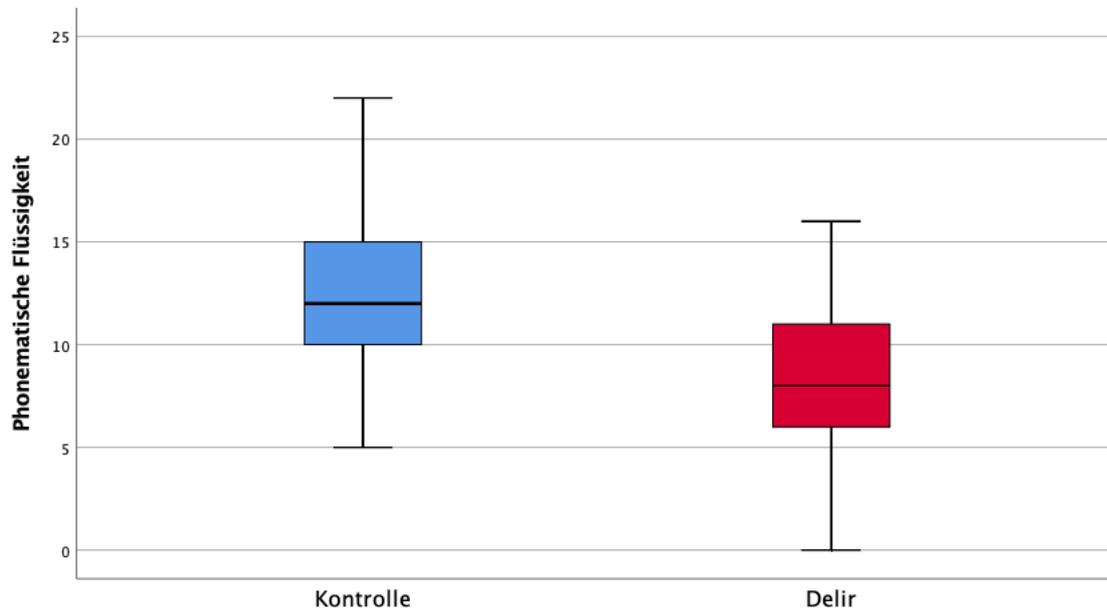


Abbildung 30: Boxplot - Phonematische Flüssigkeit – Anzahl der aufgezählten Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben „S“ in beiden Gruppen

Merkmal	Delirpatienten			Kontrollpatienten		
	MW	Median	IQR	MW	Median	IQR
Verbale Flüssigkeit (Tiere)	11,91	11	6,25	18,95	19	6,75
Boston Naming Test	11,14	11	3,25	13,27	14	1,25
Mini-Mental-Status	22,86	24	5	27,55	28	3
Wortliste Lernen Total	12,27	12,5	4,5	17,36	16	7
Wortliste Lernen Durchgang 1	2,77	3	2	4,27	4	2,25
Wortliste Lernen Durchgang 2	4,41	4	1	6,18	6	2
Wortliste Lernen Durchgang 3	5,09	5	2,2	6,91	7	2,25
Wortliste Abrufen	3,32	3,5	3,25	5,68	5	3,25
Wortliste Intrusionen	1,36	0,50	2,25	0,68	0	1
Wortliste Savings	60,4%	67%	46%	81,68%	80%	24,7%
Wortliste Wiedererkennen	83,45%	87,5%	20%	95,23%	95%	10%
Figuren Abzeichnen	9,05	10	4	9,68	10	2
Figuren Abrufen	4,95	4	6	7,73	8	2,75
Figuren Savings	55,32%	45%	55%	78,59%	79%	30,25%
TMTA	83,69 s	85,50s	48s	69,43s	73,00s	37s
TMTB	203s	209,5s	43s	156,4s	157,5s	73,50s
TMTB/A	2,78	2,80	1,38	2,44	2,35	1,0
Phonematische Flüssigkeit	7,86	8	5,25	12,18	12	5

Tabelle 7: Übersicht über die Rohwerte der CERAD-Einzeltests

Merkmal	Delirpatienten			Kontrollpatienten			p-Wert
	MW	Median	IQR	MW	Median	IQR	
Verbale Flüssigkeit (Tiere)	-1,63	-1,84	1,49	-0,17	-0,19	1,34	<0,001
Boston Naming Test	-1,76	-1,75	2,04	-0,35	-0,30	-0,63	<0,001
Mini-Mental-Status	-3,09	-2,94	1,86	-0,84	-1,03	1,20	<0,001
Wortliste Lernen Total	-2,16	-1,86	1,45	-0,67	-0,62	0,95	<0,001
Wortliste Lernen Durchgang 1	-1,50	-1,47	1,89	-0,49	-0,30	-1,14	0,003
Wortliste Lernen Durchgang 2	-1,64	-1,62	0,92	-0,41	-0,30	-0,93	<0,001
Wortliste Lernen Durchgang 3	-2,10	-1,91	1,98	-0,71	-0,81	2,12	<0,001
Wortliste Abrufen	-1,50	-1,44	1,98	-0,36	-0,63	1,34	<0,001
Wortliste Intrusionen	-0,34	-0,02	2,34	-0,10	0,60	1,53	0,478
Wortliste Savings	-0,97	-0,85	2,12	-0,01	-0,05	1,43	0,036
Wortliste Wiedererkennen	-1,55	-1,61	2,16	-0,23	-0,79	1,93	0,005
Figuren Abzeichnen	-0,96	-1,26	2,96	-0,41	-0,26	2,14	0,441
Figuren Abrufen	-1,59	-1,79	1,62	-0,27	-0,48	1,62	0,008
Figuren Savings	-0,13	-0,37	1,33	-1,10	-1,51	2,26	0,026
TMTA	-1,36	-1,52	1,38	-0,77	-1,08	1,6	0,185
TMTB	-1,21	-1,31	0,98	-0,50	-0,64	1,11	0,010
TMTB/A	-0,16	-0,23	1,51	0,22	0,20	1,44	0,352
Phonematische Flüssigkeit	-0,75	-0,58	1,56	0,31	0,17	1,04	0,001

Tabelle 8: Übersicht über die z-Werte der CERAD-Einzelttests als Grundlage der statistischen Tests

4.5 SF-36

Die Delirgruppe zeigte im Durchschnitt 35,2 Punkte (SD 39,0) bei der Frage nach körperlicher Funktionalität, die Kontrollgruppe lag durchschnittlich bei 65,8 Punkten (SD 39,6). Bei den Fragen zu Einschränkungen in der Rollenfunktion, die auf körperliche Funktionsstörungen zurückzuführen sind, kamen die Delirpatienten durchschnittlich auf 9,1 Punkte (SD 25,1), die Kontrollpatienten hatten im Durchschnitt 48,9 Punkte (SD 47,9). Die Delirpatienten erreichten im Mittel 22,7 Punkte (SD 42,9) bei den Fragen zu Einschränkungen der Rollenfunktion aufgrund von emotionalen Problemen, die Kontrollpatienten erreichten 59,1 Punkte (SD 50,3). Bei der Frage nach Energie kamen die Delirpatienten im Mittel auf 29,3 Punkte (SD 27,6), die Kontrollpatienten erreichten durchschnittlich 54,7 Punkte (SD 24,5). In der Kategorie emotionale Zufriedenheit erreichten die Delirpatienten im Durchschnitt 57,1 Punkte (SD 14,6), die Kontrollpatienten kamen durchschnittlich auf 70,2 Punkte (SD 14,7). Im Bereich soziale Funktionalität erzielten die Delirpatienten im Durchschnitt 29,0 Punkte (SD 36,06), die Kontrollpatienten erreichten 60,2 Punkte (SD 40,39). In der Kategorie Schmerz gab es kaum Unterschiede zwischen den beiden Gruppen: die Delirpatienten erreichten durchschnittlich 71,1 Punkte (SD 33,4), die Kontrollpatienten 71,7 Punkte (SD 36,3). In der Kategorie allgemeiner Gesundheitszustand kamen die Delirpatienten insgesamt auf 35,7 Punkte (SD 19,8), die Kontrollpatienten erreichten im Durchschnitt 51,9 Punkte (SD 21,5).

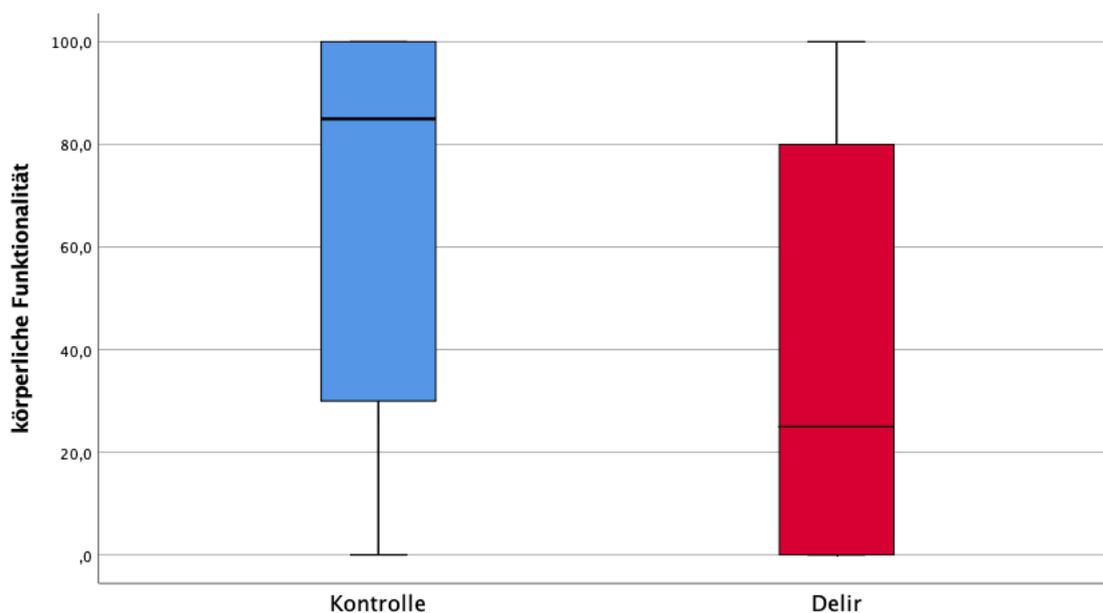


Abbildung 31: Boxplot – körperliche Funktionalität als Punktwert in beiden Gruppen

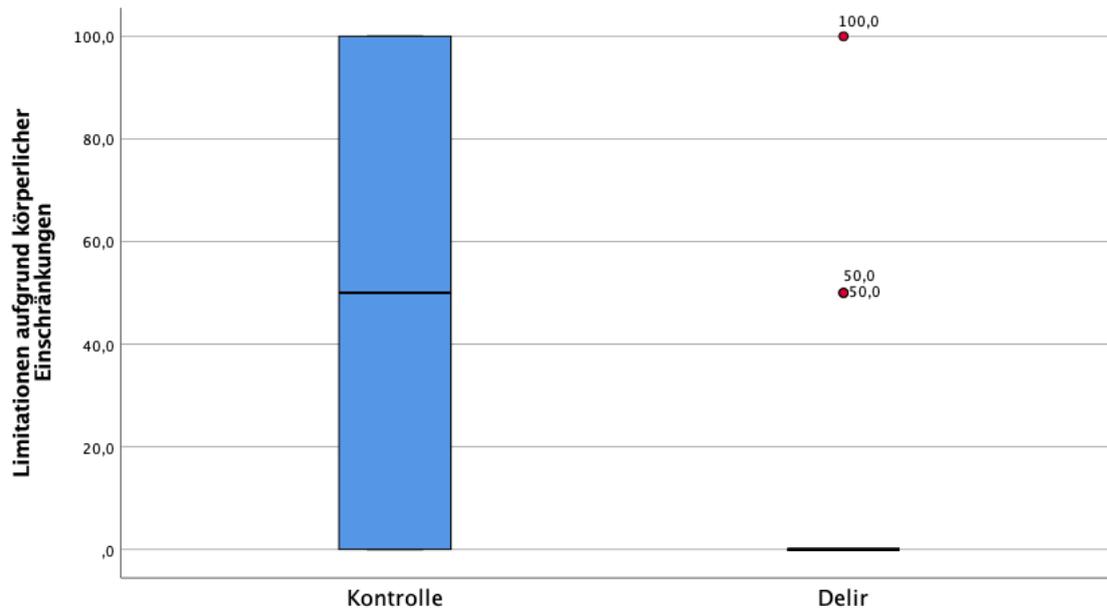


Abbildung 32: Boxplot – Limitationen aufgrund körperlicher Einschränkungen als Punktwert in beiden Gruppen

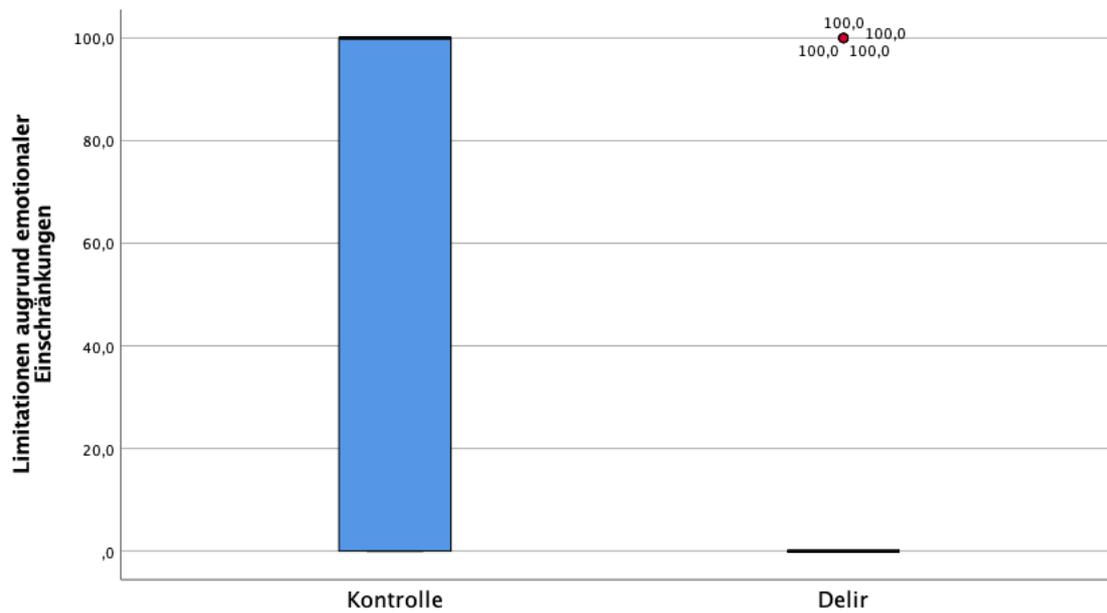


Abbildung 33: Boxplot – Limitationen aufgrund emotionaler Einschränkungen als Punktwert in beiden Gruppen

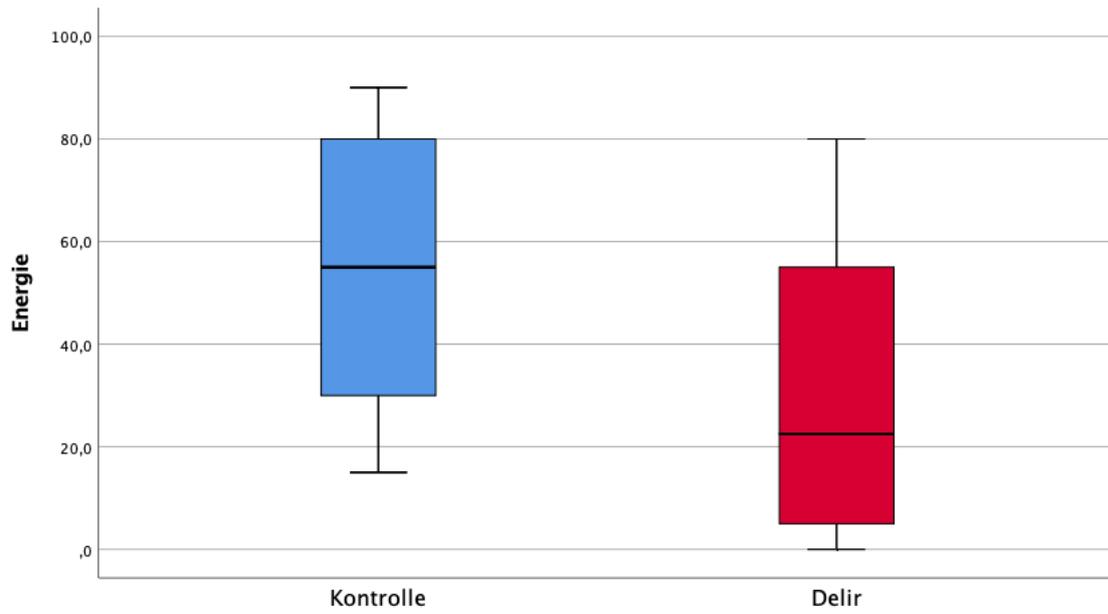


Abbildung 34: Boxplot – Energie als Punktwert in beiden Gruppen

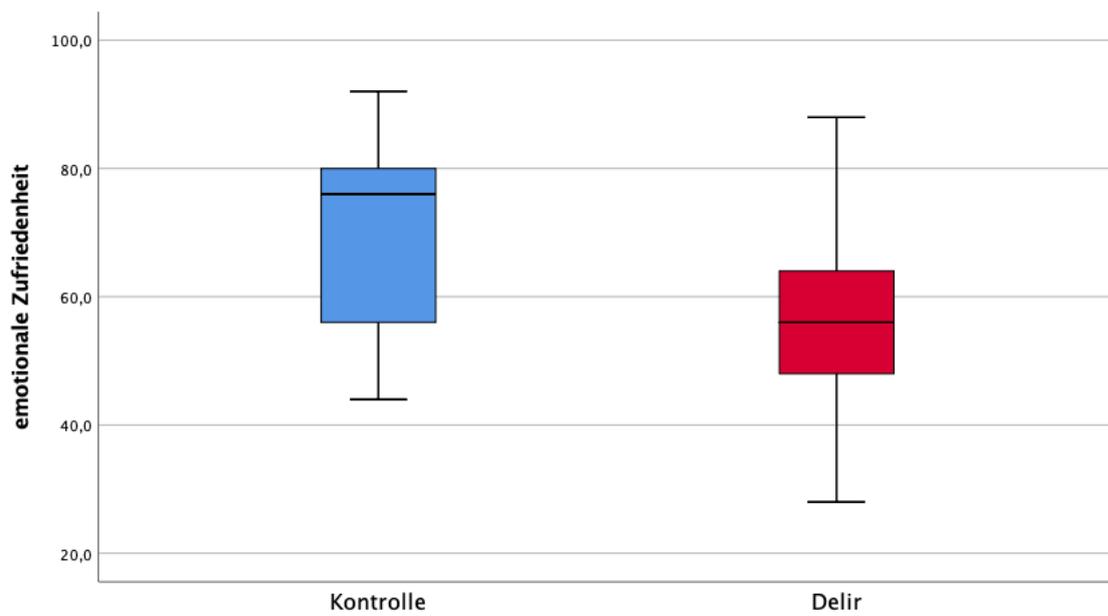


Abbildung 35: Boxplot – emotionale Zufriedenheit als Punktwert in beiden Gruppen

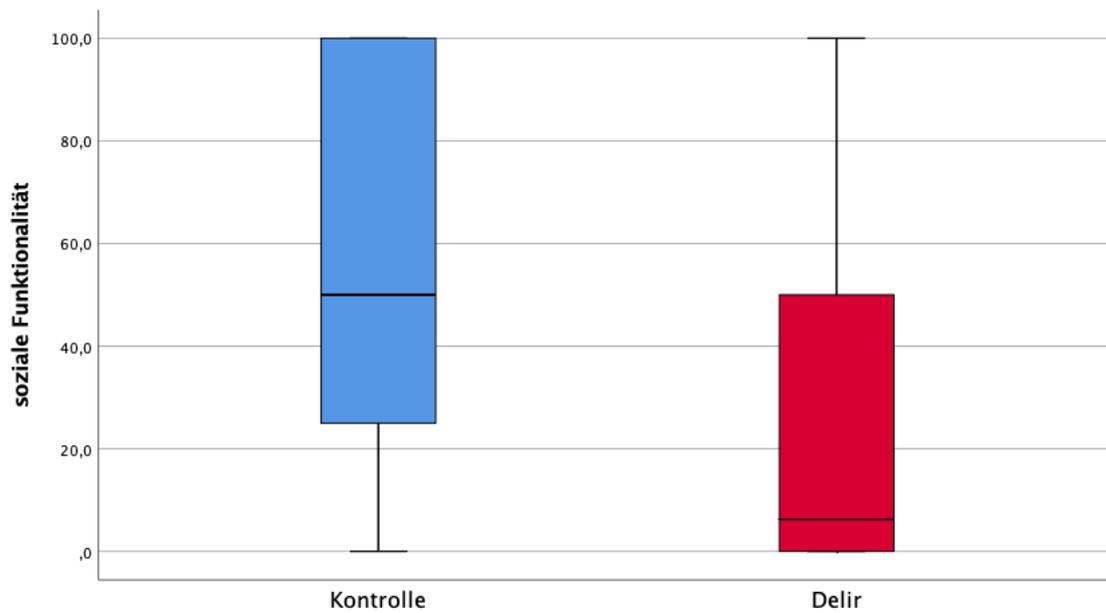


Abbildung 36: Boxplot – soziale Funktionalität als Punktwert in beiden Gruppen

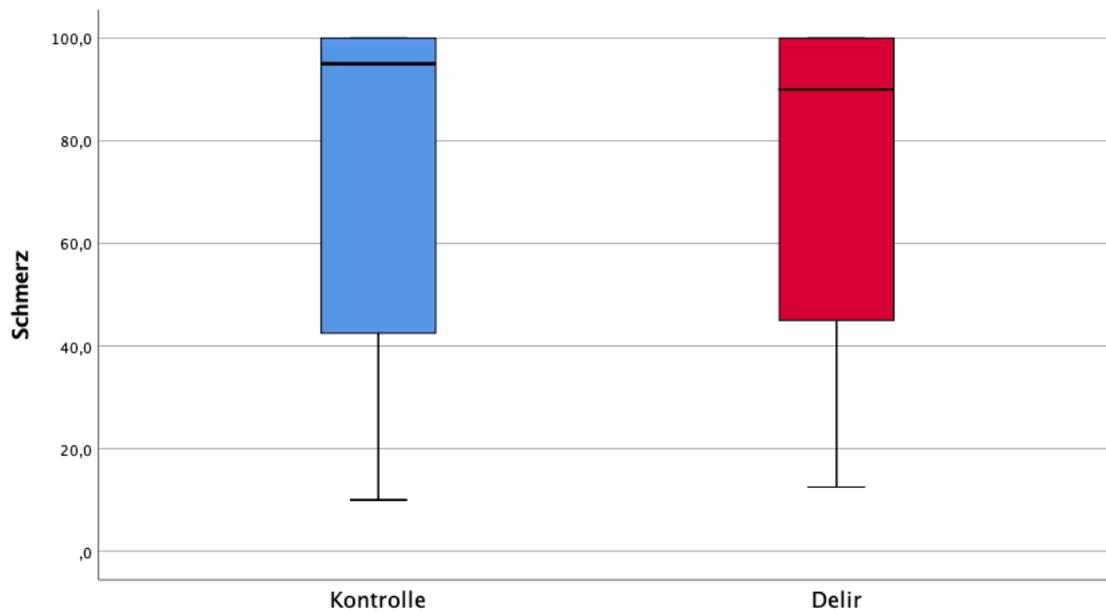


Abbildung 37: Boxplot – Schmerz als Punktwert in beiden Gruppen

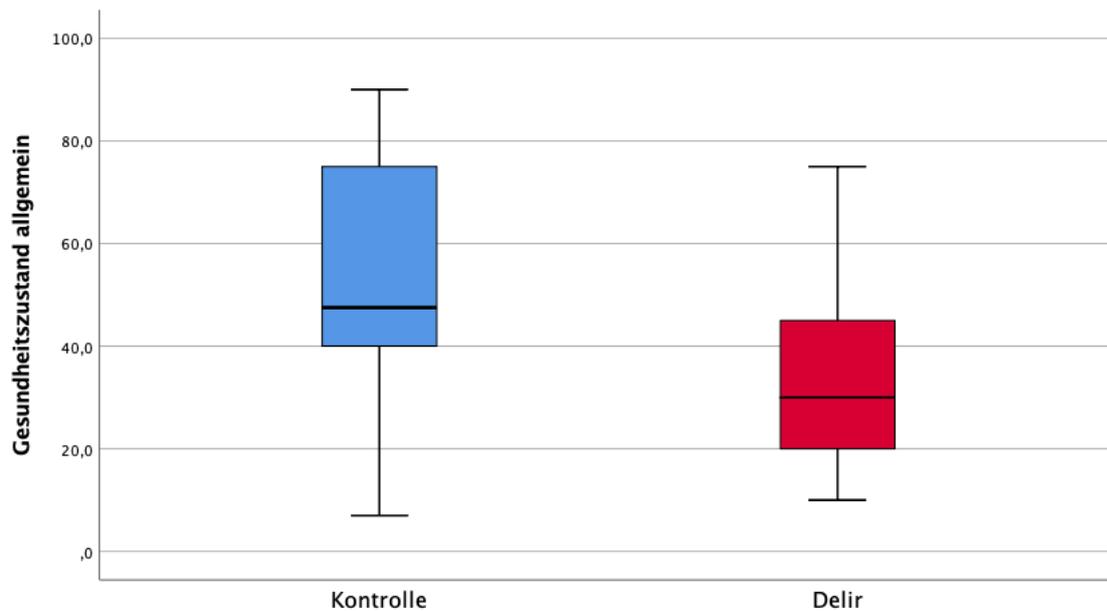


Abbildung 38: Boxplot - Gesundheitszustand allgemein als Punktwert in beiden Gruppen

Merkmal	Delirpatienten			Kontrollpatienten			p-Wert
	MW	Median	IQR	MW	Median	IQR	
Körperliche Funktionalität	35,2	25,0	81,3	65,8	85	73,8	0,020
Einschränkungen der Rollenfunktion aufgrund körperlicher Funktionsstörungen	9,1	0	0	48,9	50	100	0,009
Einschränkungen der Rollenfunktion aufgrund emotionaler Probleme	22,7	0	25	59,1	100	100	0,077
Energie	29,3	22,5	51,3	54,7	55	50	0,017
Emotionales Wohlbefinden	57,1	56	17	70,2	76	24	0,020
Soziale Funktionalität	29,0	6,3	53,2	60,2	50	75	0,030
Schmerz	71,1	90	58,1	71,7	95	62,5	0,841
Allgemeiner Gesundheitszustand	35,7	30	27,5	51,9	47,5	36,3	0,030

Tabelle 9: Übersicht über die Einzelkomponenten des SF-36

4.6 HAMD

Die Delirpatienten zeigten im Durchschnitt einen HAMD von 9,4 Punkten (SD 6,2), die Kontrollpatienten kamen durchschnittlich auf Werte von 5,0 Punkten (SD 5,5). Mit einem p-Wert von 0,050 sind die Unterschiede in beiden Gruppen statistisch signifikant.

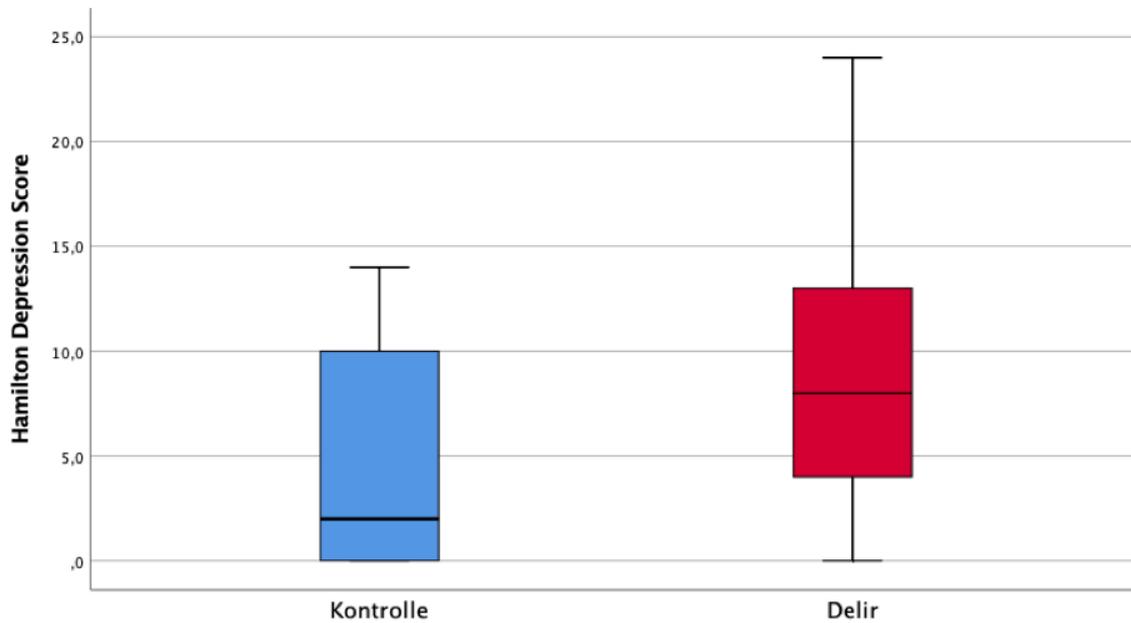


Abbildung 39: Boxplot – Hamilton Depression Score als Punktwert in beiden Gruppen

4.7 Einflussfaktoren auf das Überleben innerhalb der Delirgruppe: Cox-Regression

In einer Cox-Regressionsanalyse innerhalb der Delirgruppe wurde der Einfluss der Delirdauer, des CHA₂DS₂-VASc-Scores und des Vorhandenseins eines vorbestehenden kognitiven Defizits auf die Überlebenszeit untersucht.

Für die Delirdauer konnte kein signifikanter Einfluss auf die Überlebenszeit nachgewiesen werden (p-Wert = 0,307). Allerdings zeigte sich, dass sowohl die Höhe des CHA₂DS₂-VASc-Score, als auch das Vorhandensein eines vorbestehenden kognitiven Defizits signifikant das Überleben der Delirpatienten verkürzten.

Stieg der CHA₂DS₂-VASc-Score um einen Punktwert, so erhöhte sich das Risiko zu versterben um das 1,324-fache (p-Wert = 0,004). Lag ein vorbestehendes kognitives Defizit vor, so erhöhte das die Wahrscheinlichkeit zu versterben um das 0,388-fache (p-Wert = 0,002).

	Hazard-Ratio	p-Wert	Konfidenzintervall
Delirdauer	0,945	0,307	[KI: 0,847 – 1,054]
CHA₂DS₂-VASc-Score	1,324	0,004	[KI: 1,095 – 1,602]
Vorbestehendes kognitives Defizit	0,388	0,002	[KI: 0,214 – 0,703]

Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse - Einflussfaktoren auf das Überleben innerhalb der Delirgruppe

5 Diskussion

5.1 Diskussion der Ergebnisse

Das zu Beginn formulierte Ziel, die Langzeitentwicklung von Patienten nach Delir auf Stroke Unit und neurologischer Intensivstation anhand von Mortalität, körperlicher Funktionalität, Lebensqualität und kognitiver Funktionen zu beurteilen, konnte erfüllt werden. Die erzielten Ergebnisse entsprechen weitgehend den bereits publizierten Untersuchungen und bestätigen den bisherigen Kenntnisstand.

Aus meinen Daten geht hervor, dass ein Delir das Mortalitätsrisiko um das 3,34-fache erhöhte. Dies unterstreicht die von Inouye et al. in einem Review zusammengefassten Erkenntnisse, dass das Risiko zu versterben für Patienten, die im Rahmen eines intensivstationären Aufenthaltes ein Delir entwickeln, zwei bis viermal so hoch ist wie ohne Delir [23]. Die Metaanalyse von Shi et. al. beschreibt für Patienten mit Delir nach Schlaganfall sogar eine fast fünffach erhöhte Mortalität nach zwölf Monaten [46].

Eine aktuelle Studie von Pasińska et al., welche die Langzeitfolgen von Delir nach Schlaganfall untersucht, beschreibt ebenfalls eine erhöhte Mortalität sowie funktionelle Einschränkungen zwölf Monate nach Delir [40].

Meine eigenen Daten stützen die Ergebnisse von Pasińska et al.; auch betreffend der körperlichen Funktionalität gibt es deutliche Unterschiede zwischen Delir- und Kontrollgruppe: die Delirpatienten wiesen im Durchschnitt einen um 21,4 Punkte reduzierten Barthel-Score und damit eine schlechtere Funktionalität mit größerer Hilfsbedürftigkeit im Alltag auf. Das deckt sich auch mit den Beobachtungen von Weng et al., welcher beschreibt, dass Delir und Demenz das funktionelle Outcome der Patienten, gemessen am Barthel-Index, negativ beeinflussen [51].

Auch beurteilt anhand der mRS schnitt die Delirgruppe signifikant schlechter ab als die Kontrollgruppe: im Durchschnitt erreichten die Delirpatienten einen um 1,5 Punkte höheren mRS-Wert. Dies ist übereinstimmend mit den Ergebnissen von Hénon et al., welcher ein schlechteres funktionelles Outcome direkt nach Entlassung und sechs Monate später für Schlaganfallpatienten nach Delir beschreibt [20].

In meiner Stichprobe zeigte sich ein signifikanter Einfluss eines Delirs auf die Veränderung der Wohnsituation. Bei Patienten, die ein Delir erlitten, erhöhte sich das Risiko, im Alltag auf Hilfe durch einen Pflegedienst angewiesen zu sein oder sogar im Pflegeheim zu leben, um das 5,37-fache.

Die Metaanalyse von Shi et. al. beschreibt für Patienten mit Delir in der akuten Phase eines Schlaganfalls ein 3,39-fach höheres Risiko langzeitpflegebedürftig zu sein bzw. in ein Pflegeheim entlassen zu werden [46]. Auch die Studie von Pasińska et al. berichtet von höheren Aufnahmezeiten in Langzeitpflegeeinrichtungen bei Delirpatienten zwölf Monate nach Entlassung [40].

Die Hauptfragestellung dieser Dissertation beschäftigt sich mit dem Einfluss eines Delirs auf die kognitive Langzeitentwicklung von Patienten auf Stroke Unit und neurologischer Intensivstation.

Wie in Kapitel 2.3 beschrieben, gibt es zwei Studien, welche die kognitive Langzeitentwicklung von Patienten untersuchen, die nach einem Schlaganfall ein Delir entwickelten; jedoch wurde in beiden

Studien nur der MMSE nach sechs bzw. nach zwölf Monaten ermittelt [20][45]. Hénon et al. beschreibt, dass Patienten mit Delir nach einem Schlaganfall, sechs Monate später schlechter im MMSE abschneiden als diejenigen Patienten, die kein Delir entwickelten [20]. Auch Sheng et al. konnte nachweisen, dass die MMSE-Werte bei Patienten, welche unmittelbar nach einem Schlaganfall delirant waren, signifikant niedriger waren als bei nicht deliranten Patienten [45].

Bisher gibt es nach meinen Recherchen nur eine einzige Studie, die die kognitive Langzeitentwicklung bei Schlaganfallpatienten mit Hilfe einer kompletten neuropsychologischen Testbatterie untersucht; diese Studie wurde von van Rijsbergen et al. publiziert und zeigt, dass sowohl verbales Gedächtnis, als auch Aufmerksamkeit, visuelle Konstruktion, Sprache und exekutive Funktionen nach Delir schlechter waren [47]. Diese Erkenntnis deckt sich mit meinen Beobachtungen, die statistisch signifikante Unterschiede zwischen Delir- und Kontrollgruppe in fast allen Teilbereichen der neuropsychologischen Testbatterie nachwies, wobei die Delirpatienten regelhaft schlechtere Ergebnisse erzielten. Nach Delir hatten die Patienten deutliche Einschränkungen in der semantischen Wortflüssigkeit, was sich durch eine geringere Anzahl spontan genannter Tierarten und Worte mit dem Anfangsbuchstaben „S“ zeigte. Außerdem konnten sie signifikant weniger Gegenstände im Boston Naming Test richtig benennen und schnitten schlechter im MMSE ab. In einer ganz aktuellen Arbeit von Richardson et al. wurde ebenfalls gezeigt, dass ein Delir, unabhängig vom kognitiven Ausgangszustand eines Patienten, das Risiko für kognitive Einschränkungen und Entwicklung einer Demenz erhöht; im Durchschnitt erreichten die Patienten zwölf Monate nach Delir 1,8 Punkte weniger im MMSE (95% KI -3,5 - -0,2) und hatten ein höheres Risiko für Demenzentwicklung OR 8,8 (95% KI 1,9 - 41,4) als Patienten ohne Delir [42]. Auch Davis et al. konnte in einer Studie zeigen, dass Patienten mit Delir eine signifikant höhere Rate im Abbau der MMSE-Werte pro Jahr zeigen; Delirpatienten verloren pro Jahr 1 Punkt, während Patienten ohne Delir jährlich 0,75 Punkte im MMSE einbüßten [7]. In allen Durchgängen mit Präsentation einer Wortliste und der Aufforderung, sich diese 10 Worte zu merken und wiederzugeben, zeigten die Patienten nach Delir signifikant schlechtere Ergebnisse als die Kontrollgruppe; auch beim Abrufen dieser Wortliste aus dem Gedächtnis nach einem definierten Zeitintervall und beim Erkennen dieser 10 Wörter in einer neuen Liste mit 20 Begriffen, zeigten die Delirpatienten größere Defizite, was ein Indikator für Störungen mnestischer Funktionen ist. Beim Abrufen zuvor gezeigter Figuren aus dem Gedächtnis, direkt nach Erlernen und auch nach einem definierten Verzögerungsintervall, schnitt die Delirgruppe schlechter ab als die Kontrollgruppe, was zusätzlich Probleme in der visuokonstruktiven Verarbeitung impliziert. Im Trail Making Test B brauchten die Delirpatienten signifikant länger als die Kontrollgruppe um die Zahlen und Buchstaben in der richtigen Reihenfolge miteinander zu verbinden, was auf eine verlangsamte Psychomotorik hinweist. Eine prospektive Kohortenstudie von Mitchell et al. setzt ebenfalls den Trail Making Test A und B ein und hat herausgefunden, dass die Delirgruppe nach sechs Monaten in beiden Tests schlechter abschneidet als die Kontrollgruppe. Beim TMTA brauchten die Delirpatienten im Durchschnitt 7,86 Sekunden länger, beim TMTB durchschnittlich 24

Sekunden länger, um die Aufgabe zu bewältigen, was Schwierigkeiten in der Informationsverarbeitung und beim motorischen Ausführen der Aufgabe impliziert [34].

Lediglich in den Teilbereichen der Intrusionen, also zusätzlich benannter Wörter, die nicht in der Wortliste vorkamen, dem Abzeichnen von Figuren und dem Trail Making Test A konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden, wobei auch in diesen Teilbereichen eindeutige Trends zu einem schlechteren Ergebnis bei Delirpatienten erkennbar waren.

Als pathophysiologisches Bindeglied zwischen Delir und der Entwicklung einer Demenz nennt Fong et al. das Auftreten neuronaler Schädigung bis hin zum Absterben von Nervenzellen durch das Delir [12]. In einer Studie von Janz et al., die Hirnautopsien bei Patienten durchführte, welche im Delir auf Intensivstation verstorben sind, wurde herausgefunden, dass hypoxische Veränderungen vor allem im Hippocampus auftreten, wodurch eine Erklärung für kognitive Einschränkungen im Langzeitverlauf gegeben sein könnte [24].

Bisher gibt es in der Literatur allerdings noch keine Erklärungsansätze, warum bestimmte kognitive Funktionen nach Delir besonders betroffen sind; das erwähnt auch van Rijsbergen et al., der herausfinden konnte, dass Gedächtnis, Sprache, Visuokonstruktion sowie exekutive Funktionen nach Delir besonders beeinträchtigt sind [47].

Wacker et al. beschreibt, dass nach Durchleben eines Delirs das Gedächtnis, die Orientierung und das abstrakte Denken am meisten vom kognitiven Zerfall betroffen sind; bemerkenswerterweise sind das genau die Funktionen, die auch in frühen Alzheimer-Stadien zuerst betroffen sind [49].

In Bezug auf die Lebensqualität zeigten sich in fast allen Teilbereichen der SF-36 signifikante Unterschiede, was insgesamt auf eine schlechtere Lebensqualität für Patienten nach einem Delir hindeutet. Gerade durch körperliche Funktionseinschränkungen scheinen die Delirpatienten Einschränkungen in der Ausübung ihrer normalen Rollenfunktion im Alltag zu erfahren. Zudem weisen die Daten auf Defizite im emotionalen Wohlbefinden der Delirpatienten hin. Auch in Fragen, die auf die soziale Funktionalität im Alltag abzielten, gaben die Delirpatienten größere Beeinträchtigungen an. Bei der Beurteilung des generellen Gesundheitszustands waren die Delirpatienten ebenfalls unterlegen. Auffallend war, dass es in Bezug auf Schmerzen keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen gab.

Diese Beobachtungen werden durch eine Studie von Abelha et al. bestätigt, in der gezeigt werden konnte, dass Patienten, welche postoperativ ein Delir entwickelten, nach Entlassung einen größeren Rückgang im SF-36 zeigten, vor allem in den Bereichen körperlicher und sozialer Funktionalität, verglichen mit Patienten ohne Delir [1].

Gerade zur Beurteilung der Lebensqualität nach Delir, sind sicherlich weitere Studien erforderlich. Ob die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen tatsächlich dem Vorhandensein eines Delirs geschuldet sind, oder ob die Einschränkungen durch eine mögliche höhere Morbidität der Delirpatienten zustande kommt, ist allein aufgrund dieser Studie nicht sicher zu klären. Dazu müsste detailliert nach

Begleiterkrankungen der Patienten differenziert werden, was den Rahmen dieser Studie überschreitet, da die Beurteilung der Lebensqualität nicht Schwerpunkt der Dissertation sein, sondern lediglich Trends als Anregungen für weitere Forschung aufzeigen soll.

Im HAMD zum Erkennen depressiver Stimmungslagen zeigten sich in der Delirgruppe höhere Werte, was ein Hinweis auf eine höhere Koinzidenz von Depressionen bei Delir sein könnte. Dieser Zusammenhang soll allerdings auch eher als Trend verstanden werden, da auch in diesem Fall die Vergesellschaftung höherer Werte mit Begleiterkrankungen nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Trotzdem zeigt der signifikante Unterschied zwischen beiden Gruppen, dass die Auswirkung eines Delirs auf psychologischer Ebene durchaus Beachtung finden und in weiteren Studien näher dargestellt werden sollte.

Innerhalb einer Patientenstichprobe auf Intensivstation wurde in einer Studie von Pandharipande et al. ein Zusammenhang zwischen längerer Delirdauer und schlechterem kognitivem Outcome drei Monate und ein Jahr nach Delir beschrieben [39]. Auch eine aktuelle Analyse von Richardson et al. beschreibt, dass mehrere und länger andauernde Delirepisoden das Demenzisiko steigern [42].

In der vorliegenden Untersuchung wurde die Auswirkung der Delirdauer auf das Überleben untersucht, da innerhalb der Delirgruppe mehr Daten zur Überlebenszeit vorliegen als zum kognitiven Outcome, und damit die Aussagekraft höher ist. Anhand meiner Daten ließ sich kein signifikanter Einfluss der Delirdauer auf die Überlebenszeit der Delirpatienten feststellen. Mögliche Gründe dafür könnten sein, dass die Delirdiagnostik aufgrund von Verlegung in externe Krankenhäuser oder Entlassung in Rehabilitationseinrichtungen beziehungsweise nach Hause nicht weitergeführt werden konnte, wodurch die Angaben für die Delirdauer nur begrenzt aussagekräftig sind. Somit war eine Korrelation mit der Überlebenszeit nur unter Vorbehalt möglich. Es kann also durchaus sein, dass die Delirdauer einen Einfluss auf das Überleben der Delirpatienten hat, der mit den hier angewandten Methoden nicht nachgewiesen werden konnte.

In der retrospektiven Studie von Meeks et al., in der die kognitive Langzeitentwicklung von Patienten, die im Rahmen eines akuten neurologischen Ereignisses ein Delir entwickelten anhand gestellter ICD-9-Codes beurteilt und mit einer Kontrollgruppe verglichen wurde, wurden Patienten mit bereits bestehenden kognitiven Defiziten ausgeschlossen [32]. Auch andere Studien schließen Patienten mit vorbestehenden kognitiven Defiziten aus der Untersuchung aus und nutzen zur Detektion Scores wie den Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) [15] [49]. In meiner Untersuchung wurden Patienten mit vorbestehendem kognitiven Defizit in Form von Demenz oder sonstigen kognitiven Einschränkungen explizit nicht ausgeschlossen, um einen möglichen Zusammenhang zum Langzeit-Outcome nachzuweisen.

In vielen Studien wurde die Hypothese aufgestellt, dass ein Delir weniger als Risikofaktor für kognitive Einbußen anzusehen ist, sondern eher als Begleitphänomen eines bereits vorher bestehenden kognitiven

Defizits auftritt. In der Studie von Miu et al. wird das Delir weniger als Risikofaktor für ein schlechtes Outcome angesehen, sondern vielmehr als Risikomarker [35]. Goldberg et al. publizierte in einer Metaanalyse, dass sowohl bei Patienten ohne vorbestehende kognitive Einschränkung, als auch innerhalb einer Gruppe kognitiv vorgeschädigter Patienten die Delirgruppe konstant schlechter abschneidet; daraus schlussfolgert er, dass das Delir nicht nur als Biomarker bereits bestehender kognitiver Defizite, sondern als eigenständiger Risikofaktor anzusehen ist [16].

Davis et al. beschreibt, dass ein Delir in Anwesenheit pathologischer demenzieller Entwicklungen die kognitive Verschlechterung mehr verstärkt, als es für das Delir alleine oder die Demenz alleine zu erwarten wäre; das bedeutet, dass das Delir mit pathologischen Prozessen assoziiert ist, die den kognitiven Abbau beschleunigen - unabhängig von pathologischen Prozessen klassischer Demenzen [8]. Um eine größere Anzahl Delirpatienten berücksichtigen zu können, wurde in dieser Untersuchung als Outcome-Parameter wieder die Überlebenszeit innerhalb der Delirgruppe gewählt. Ein vorbestehendes kognitives Defizit erhöhte die Wahrscheinlichkeit des Versterbens innerhalb der Delirgruppe um das 0,388-fache und wirkte sich damit signifikant auf das Überleben aus.

In einer Voruntersuchung innerhalb unserer Arbeitsgruppe wurde bereits nachgewiesen, dass eine positive Korrelation zwischen erhöhtem Gesamtrisikoprofil, gemessen am CHA₂DS₂-VASc-Score, und dem Auftreten eines Delirs besteht [26]. Die Höhe des CHA₂DS₂-VASc-Scores zeigte einen signifikanten Einfluss auf das Überleben innerhalb der Delirgruppe. Stieg der CHA₂DS₂-VASc-Score um einen Punkt, so erhöhte sich das Risiko zu Versterben um das 1,324-fache. Somit könnte der CHA₂DS₂-VASc-Score möglicherweise in der Zukunft sogar zum Erkennen besonders gefährdeter Patienten herangezogen werden.

5.2 Diskussion der Methodik

Als großen Vorteil der hier durchgeführten Studie muss die Anwendung einer kompletten neuropsychologischen Testbatterie genannt werden. Es gibt bisher nur eine einzige weitere Studie, die bei Patienten, die im Rahmen eines neurologischen Akutereignisses ein Delir entwickelten, zur Untersuchung der Auswirkungen auf die kognitive Langzeitentwicklung eine Testung mittels neuropsychologischer Testbatterie durchführte [47]. Somit konnte gezielt ein kognitives Profil der Patienten erstellt werden.

Leider konnte ein solches kognitives Profil nur von einer relativ kleinen Patientengruppe erstellt werden, was vor allem auf die hohe Mortalität innerhalb der Delirgruppe zurückzuführen ist; diese Problematik wurde auch von van Rijsbergen et al. beschrieben [47].

Ein weiterer Vorteil im Ablauf der Studie war das Durchführen der kognitiven Testung in Form eines Hausbesuchs, was den ohnehin betagten Patienten einen erneuten Transport zur Klinik ersparte und dadurch die Teilnahmebereitschaft insgesamt erhöhte.

Durch das gezielte Auswählen von Kontrollpatienten, welche den Delirpatienten in Bezug auf Alter und Geschlecht ähnelten, konnten Verzerrungen durch Gruppenunterschiede bei der kognitiven Testung vermieden werden. Auch van Rijsbergen et al. beschreibt ein solches Matchen zur Minimierung von Gruppenunterschieden in seiner Studie [47].

Die Nachuntersuchung erfolgte standardisiert immer durch denselben Untersucher, wodurch Verzerrungen durch unterschiedliche Beobachter unterblieben und eine hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse gewährleistet wird.

Wie in Kapitel 5.1 geschildert, wurden Patienten mit vorbestehenden kognitiven Defiziten absichtlich nicht aus der Studie ausgeschlossen, um einen Einfluss auf das Langzeit-Outcome feststellen zu können. Leider gibt es keine Ausgangswerte der einzelnen kognitiven Eigenschaften, wie beispielsweise in einer Studie von Brown et al., der bei herzchirurgischen Patienten präoperativ sowie postoperativ eine neuropsychologische Testbatterie durchführte, und nachweisen konnte, dass Patienten, welche postoperativ ein Delir entwickelten, auch ein Jahr später noch Einschränkungen in der Verarbeitungsgeschwindigkeit zeigen [5].

Ein derart genauer Vergleich der einzelnen kognitiven Funktionen zum Ausgangszustand war bei unserer Patientenstichprobe nicht möglich. Das liegt daran, dass Patienten mit akutem neurologischem Ereignis zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme bereits keinen realistischen Referenzwert mehr liefern können. Aus diesem Grund musste auf Vordiagnosen zurückgegriffen werden.

Es gilt kritisch zu bedenken, dass das Auftreten eines Delirs vor Aufnahme in die Studie, aber auch im Zeitraum zwischen Entlassung und Nachbeobachtung nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Dadurch ist es möglich, dass ein Patient fälschlicherweise der Kontrollgruppe zugeordnet wird, obwohl er zwischenzeitlich beispielsweise in einem weiteren stationären Aufenthalt doch ein Delir entwickelte. Auf eine solche „misclassification bias“ weist auch Wacker et al. in seiner Publikation hin [49].

Die mediane Nachbeobachtungszeit betrug 392,3 Tage. Dadurch könnte das Risiko von Langzeitfolgen, die später im Verlauf auftreten, insgesamt unterschätzt werden. Bei einer noch längeren Nachbeobachtungszeit wäre es allerdings noch schwieriger, durch Delir verursachte kognitive Defizite von altersbedingter Demenz oder anderen zwischenzeitlich aufgetretenen Einflussfaktoren zu unterscheiden. Diese Gradwanderung wurde auch schon in der Studie von Meeks et al. thematisiert [32]. Eine mögliche Ursache für fehlende statistische Signifikanz im Teilbereich Trail Making Test ist die Tatsache, dass die Auswertungssoftware der CERAD-Plus-Testbatterie einen maximalen Wert von 180s für TMTA und 300s für TMTB akzeptiert. Patienten, die länger als die angegebene Zeit zur Ausführung der Aufgabe benötigen, werden dadurch fälschlicherweise als „zu gut“ eingeschätzt und folglich werden die Ergebnisse in diesem Teilbereich verzerrt. Wie in der deskriptiven Statistik im Ergebnisteil ersichtlich, gibt es mehr Delirpatienten, die länger als die maximal auswertbare Zeit gebraucht haben als Kontrollpatienten.

Außerdem waren Patienten mit motorischem Defizit nach Schlaganfall (z.B. Hemiparese) nicht in der Lage, die Zeichenübungen auszuführen, wodurch fehlende Werte im Datensatz entstanden. Daten zu figuralen Leistungen sowie zu TMT gibt es deswegen nur von 19 Delirpatienten.

Durch das multiple Testen gilt es zu beachten, dass die signifikanten Ergebnisse im Bereich der CERAD-Plus-Testbatterie, sowie im SF-36 und HAMD eher als Trends im Rahmen einer explorativen Datenanalyse verstanden werden sollten. Bei der insgesamt geringen Fallzahl dient die Untersuchung mehr der Hypothesengenerierung, um diese dann gezielt an einer größeren Stichprobe zu bestätigen.

5.3 Ausblick für weitere Forschung

Die Delirinzidenz wird in den kommenden Jahrzehnten aufgrund eingangs genannter Einflussfaktoren steigen. Bei einer zunehmenden Zahl älterer Patienten, die multimorbide hospitalisiert werden, wird die Delirprophylaxe und -therapie einen noch größeren Stellenwert erlangen müssen.

In der aktuellen S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ wird empfohlen, regelmäßig, alle acht Stunden, also etwa einmal pro Schicht, ein Delirmonitoring durchzuführen und zu dokumentieren [56].

In einer von Luetz et al. publizierten Umfrage wurde allerdings von nur 56% der befragten Intensivstationen angegeben, routinemäßig auf ein Delir zu untersuchen; nur 44% der Befragten nutzen dazu ein Delirscreeninginstrument [27].

Daraus kann man schlussfolgern, dass das regelmäßige und standardisierte Delirscreening noch zuverlässiger in die täglichen Routinen auf Intensivstationen eingehen muss.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein Delir vielfältige Langzeitfolgen für die Patienten und im weiteren Schritt für die Auslastung des Gesundheitssystems mit sich bringt.

Umso wichtiger ist es daher, Patienten mit Risikofaktoren für einen besonders komplikationsbehafteten Verlauf zu identifizieren, um dann gezielt präventiv intervenieren zu können. Bei Patienten, die besonders gefährdet sind, sollte orientiert an den Risikofaktoren der Delirientstehung, eine Polypharmazie kritisch überdacht werden und delirauslösende bzw. delirfördernde Medikamente auf den Prüfstand gestellt werden. Bei solch vulnerablen Patienten besteht ein höherer medizinischer Überwachungsbedarf. Es sollte zusätzlich auf einen ausreichenden Ernährungszustand dieser Patienten geachtet werden, insbesondere auf genügend Aminosäuren, da diese wiederum Substrate für die Neurotransmittersynthese sind.

In der Auswertung meiner Daten zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe des CHA₂DS₂-VASc-Scores und dem Langzeitüberleben der Patienten, sodass der CHA₂DS₂-VASc-Score zum Identifizieren besonders gefährdeter Patienten durchaus von Interesse sein kann.

Meine Daten zeigen, dass es unbedingt notwendig ist, weiter an der Prävention eines Delirs zu forschen, um Langzeitkomplikationen wie erhöhte Mortalität und Verschlechterung kognitiver Leistungen bestmöglich zu verhindern. Innerhalb unserer Arbeitsgruppe gibt es bereits eine Untersuchung, die sich mit der Senkung der Delirprävalenz durch unterschiedliche nicht-medikamentöse Interventionsstrategien beschäftigt.

Um tatsächlich repräsentative Aussagen über den kognitiven Ausgangszustand vor Erkrankung treffen zu können, müsste man eine solche Untersuchung als Fall-Kontroll-Studie wiederholen. Dabei könnte man eine definierte Patientenzahl mittels CERAD-Plus-Testbatterie untersuchen, um einen repräsentativen Ausgangszustand als kognitives Profil festzuhalten. Man müsste diese Patienten anschließend über einen langen Zeitraum nachbeobachten, um stationäre Aufnahmen und damit Delirepisoden festzuhalten und die Patienten in regelmäßigen Abständen mittels CERAD-Plus-Testbatterie nachuntersuchen zu können.

Allerdings bedarf ein solcher Studienaufbau einer sehr großen Fallzahl und einem langem Nachbeobachtungszeitraum, sodass die Umsetzung erschwert ist.

Für weitere Studien könnte man überlegen, zusätzlich zu den Patienten auch die Hausärzte in die Nachuntersuchung miteinzubinden, um beispielsweise über stationäre Einweisungen, zwischenzeitlich aufgetretene Delirepisoden, oder insgesamt Begleiterkrankungen, die als Störvariablen das Langzeit-Outcome beeinflussen können, informiert zu werden.

Denkbar wäre auch, die Studie mit einem noch längeren Nachbeobachtungszeitraum zu wiederholen, wobei wie in Kapitel 5.2. geschildert, kritisch zu bedenken ist, dass dadurch noch mehr Verzerrungen aufgrund normaler Alterungsprozesse entstehen können.

6 Anhang



RAND > [RAND Health](#) > Surveys > RAND Medical Outcomes Study > 36-Item Short Form Survey (SF-36) >

36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36)

RAND 36-Item Health Survey 1.0 Questionnaire Items

Choose one option for each questionnaire item.

1. In general, would you say your health is:

- 1-Excellent
- 2-Very good
- 3-Good
- 4-Fair
- 5-Poor

2. Compared to one year ago, how would you rate your health in general now?

- 1-Much better now than one year ago
- 2-Somewhat better now than one year ago
- 3-About the same
- 4-Somewhat worse now than one year ago
- 5-Much worse now than one year ago

The following items are about activities you might do during a typical day. Does **your health now limit you** in these activities? If so, how much?

	Yes, limited a lot	Yes, limited a little	No, not limited at all
3. Vigorous activities , such as running, lifting heavy objects, participating in strenuous sports	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
4. Moderate activities , such as moving a table, pushing a vacuum cleaner, bowling, or playing golf	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
5. Lifting or carrying groceries	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
6. Climbing several flights of stairs	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
7. Climbing one flight of stairs	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
8. Bending, kneeling, or stooping	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
9. Walking more than a mile	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
10. Walking several blocks	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
11. Walking one block	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
12. Bathing or dressing yourself	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of your **physical health**?

- | | Yes | No |
|---|-------------------------|-------------------------|
| 13. Cut down the amount of time you spent on work or other activities | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 14. Accomplished less than you would like | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 15. Were limited in the kind of work or other activities | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 16. Had difficulty performing the work or other activities (for example, it took extra <u>effort</u>) | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |

During the **past 4 weeks**, have you had any of the following problems with your work or other regular daily activities as a result of any **emotional problems** (such as feeling depressed or anxious)?

- | | Yes | No |
|--|-------------------------|-------------------------|
| 17. Cut down the amount of time you spent on work or other activities | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 18. Accomplished less than you would like | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |
| 19. Didn't do work or other activities as carefully as usual | <input type="radio"/> 1 | <input type="radio"/> 2 |

20. During the **past 4 weeks**, to what extent has your physical health or emotional problems interfered with your normal social activities with family, friends, neighbors, or groups?

- 1 - Not at all
- 2 - Slightly
- 3 - Moderately
- 4 - Quite a bit
- 5 - Extremely

21. How much **bodily pain** have you had during the **past 4 weeks**?

- 1 - None
- 2 - Very mild
- 3 - Mild
- 4 - Moderate
- 5 - Severe
- 6 - Very severe

22. During the **past 4 weeks**, how much did **pain** interfere with your normal work (including both work outside the home and housework)?

- 1 - Not at all
- 2 - A little bit
- 3 - Moderately
- 4 - Quite a bit
- 5 - Extremely

These questions are about how you feel and how things have been with you **during the past 4 weeks**. For each question, please give the one answer that comes closest to the way you have been feeling.

How much of the time during the **past 4 weeks**

	All of the time	Most of the time	A good bit of the time	Some of the time	A little of the time	None of the time
23. Did you feel full of pep?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
24. Have you been a very nervous person?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
25. Have you <u>felt so</u> down in the dumps that nothing could cheer you up?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
26. Have you <u>felt calm</u> and peaceful?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
27. Did you have a lot of energy?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
28. Have you <u>felt downhearted</u> and blue?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
29. Did you feel worn out?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
30. Have you been a happy person?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6
31. Did you feel tired?	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5	<input type="radio"/> 6

32. During the **past 4 weeks**, how much of the time has your physical health or emotional problems interfered with your social activities (like visiting with friends, relatives, etc.)?

- 1 - All of the time
- 2 - Most of the time
- 3 - Some of the time
- 4 - A little of the time
- 5 - None of the time

How TRUE or FALSE is **each** of the following statements for you.

	Definitely true	Mostly true	Don't know	Mostly false	Definitely false
33. I seem to get sick a little easier than other people	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
34. I am as healthy as anybody I know	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
35. I expect my health to get worse	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5
36. My health is excellent	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4	<input type="radio"/> 5

ABOUT

The RAND Corporation is a research organization that develops solutions to public policy challenges to help make communities throughout the world safer and more secure, healthier and more prosperous. RAND is nonprofit, nonpartisan, and committed to the public interest.

 1776 Main Street
Santa Monica, California 90401-3208

RAND® is a registered trademark. Copyright ©1994-2016 RAND Corporation.

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In einem Review von Inouye et al. wurden prädisponierende und präzipitierende Faktoren zusammengefasst [23]

Tabelle 2: Richmond-Agitation-Sedation-Scale (RASS) [44]

Tabelle 3: Modified Ranking Scale erweitert nach van Swieten et al. [48]

Tabelle 4: Barthel-Index nach Mahoney und Barthel [29]

Tabelle 5: CHA₂DS₂-VASc-Score [14]

Tabelle 6: Basisdaten aller nachverfolgten Patienten

Tabelle 7: Übersicht über die Rohwerte der CERAD-Einzeltests

Tabelle 8: Übersicht über die z-Werte der CERAD-Einzeltests als Grundlage der statistischen Tests

Tabelle 9: Übersicht über die Einzelkomponenten des SF-36

Tabelle 10: Cox-Regressionsanalyse - Einflussfaktoren auf das Überleben innerhalb der Delirgruppe

8 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der vollstationären Fälle von Delir in den Jahren 2009-2018 in Deutschland [55]

Abbildung 2: Anzahl der als Nebendiagnose verschlüsselten Delirien in Deutschland [52]

Abbildung 3: Kuchendiagramm – Altersverteilung der Krankenhauspatienten mit Diagnose Delir im Jahr 2019 in Deutschland [52]

Abbildung 4: Deutsche Version der CAM-ICU als Pfeildiagramm [17]

Abbildung 5: Flussdiagramm – Ablauf der Nachuntersuchung

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebenszeit beider Gruppen

Abbildung 7: Häufigkeitsverteilung der mRS-Werte beider Gruppen als gruppiertes Balkendiagramm

Abbildung 8: Häufigkeitsverteilung der Barthel-Werte beider Gruppen als gruppiertes Balkendiagramm

Abbildung 9: Wohnsituation vor Studienbeginn als gruppiertes Balkendiagramm

Abbildung 10: Wohnsituation zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung als gruppiertes Balkendiagramm

Abbildung 11: Boxplot – verbale Flüssigkeit – Anzahl der benannten Tiere in beiden Gruppen

Abbildung 12: Boxplot – Boston Naming Test – Anzahl der in beiden Gruppen richtig benannten Gegenstände

Abbildung 13: Boxplot – Mini Mental Status – erreichte Punktwerte in beiden Gruppen

Abbildung 14: Boxplot - Wortliste Lernen gesamt – Anzahl der insgesamt richtig genannten Worte in beiden Gruppen

Abbildung 15: Boxplot – Wortliste Lernen 1. Durchgang – Anzahl der beim 1. Durchgang richtig benannten Worte in beiden Gruppen

Abbildung 16: Boxplot – Wortliste Lernen 2. Durchgang – Anzahl der beim 2. Durchgang richtig benannten Worte in beiden Gruppen

Abbildung 17: Boxplot – Wortliste Lernen 3. Durchgang – Anzahl der beim 3. Durchgang richtig benannten Worte in beiden Gruppen

Abbildung 18: Boxplot – Wortliste Abrufen – Anzahl der aus dem Gedächtnis abgerufenen Worte beider Gruppen

Abbildung 19: Boxplot – Wortliste Intrusionen – Anzahl der von den Patienten zusätzlich genannten Worte, welche nicht in der Wortliste enthalten waren, in beiden Gruppen

Abbildung 20: Boxplot – Wortliste Savings - Anzahl der nach einem Verzögerungsintervall erinnerten Worte aus der ursprünglichen gezeigten Wortliste

Abbildung 21: Boxplot – Wortliste Wiedererkennen – Anzahl der wiedererkannten Worte aus der ursprünglichen Wortliste

Abbildung 22: Boxplot – Figuren Abzeichnen – erzielter Punktwert beim Abzeichnen unterschiedlicher Figuren in beiden Gruppen

Abbildung 23: Boxplot – Figuren Abrufen – erzielter Punktwert beim Abzeichnen unterschiedlicher Figuren aus dem Gedächtnis in beiden Gruppen

Abbildung 24: Boxplot – Figuren Savings – erzielter Punktwert beim Aufzeichnen unterschiedlicher Figuren aus der Erinnerung nach einem Verzögerungsintervall in beiden Gruppen

Abbildung 25: Boxplot – Trail Making Test A - Zeit in Sekunden, die zum Verbinden der Zahlen benötigt wird in beiden Gruppen

Abbildung 26: Boxplot – Trail Making Test B – Zeit in Sekunden, die zum Verbinden der Zahlen- und Buchstabenfolge benötigt wird in beiden Gruppen

Abbildung 27: Boxplot – TMTB/A in beiden Gruppen

Abbildung 28: TMTA-Werte unterteilt in Kategorien als gruppiertes Balkendiagramm

Abbildung 29: TMTB-Werte unterteilt in Kategorien als gruppiertes Balkendiagramm

Abbildung 30: Boxplot - Phonematische Flüssigkeit – Anzahl der aufgezählten Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben „S“ in beiden Gruppen

Abbildung 31: Boxplot – körperliche Funktionalität als Punktwert in beiden Gruppen

Abbildung 32: Boxplot – Limitationen aufgrund körperlicher Einschränkungen als Punktwert in beiden Gruppen

Abbildung 33: Boxplot – Limitationen aufgrund emotionaler Einschränkungen als Punktwert in beiden Gruppen

Abbildung 34: Boxplot – Energie als Punktwert in beiden Gruppen

Abbildung 35: Boxplot – emotionale Zufriedenheit als Punktwert in beiden Gruppen

Abbildung 36: Boxplot – soziale Funktionalität als Punktwert in beiden Gruppen

Abbildung 37: Boxplot – Schmerz als Punktwert in beiden Gruppen

Abbildung 38: Boxplot - Gesundheitszustand allgemein als Punktwert in beiden Gruppen

Abbildung 39: Boxplot – Hamilton Depression Score als Punktwert in beiden Gruppen

9 Bibliographic

1. Abelha FJ, Luís C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, Botelho M, Santos A, Santos C (2013) Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care* 17:R257
2. Association AP (2013) *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub
3. Balan S, Leibovitz A, Zila SO, Ruth M, Chana W, Yassica B, Rahel B, Richard G, Neumann E, Blagman B, Habet B (2003) The Relation Between the Clinical Subtypes of Delirium and the Urinary Level of 6-SMT. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 15:363–366
4. Bickel H, Gradinger R, Kochs E, Förstl H (2008) High Risk of Cognitive and Functional Decline after Postoperative Delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord* 26:26–31
5. Brown CH IV, Probert J, Healy R, Parish M, Nomura Y, Yamaguchi A, Tian J, Zehr K, Mandal K, Kamath V, Neufeld KJ, Hogue CW (2018) Cognitive Decline after Delirium in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 129:406–416
6. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB (2010) The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol (Berl)* 119:737–754
7. Davis DHJ, Muniz Terrera G, Keage H, Rahkonen T, Oinas M, Matthews FE, Cunningham C, Polvikoski T, Sulkava R, MacLulich AMJ, Brayne C (2012) Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: a population-based cohort study. *Brain* 135:2809–2816
8. Davis DHJ, Muniz-Terrera G, Keage HAD, Stephan BCM, Fleming J, Ince PG, Matthews FE, Cunningham C, Ely EW, MacLulich AMJ, Brayne C, for the Epidemiological Clinicopathological Studies in Europe (EClipSE) Collaborative Members (2017) Association of Delirium With Cognitive Decline in Late Life: A Neuropathologic Study of 3 Population-Based Cohort Studies. *JAMA Psychiatry* 74:244–251
9. Devenney E, Hodges JR (2017) The Mini-Mental State Examination: pitfalls and limitations. *Pract Neurol* 17:79–80
10. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R (2001) Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA* 286:2703–2710
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) “Mini-mental state”. *J Psychiatr Res* 12:189–198

12. Fong TG, Vasunilashorn SM, Libermann T, Marcantonio ER, Inouye SK (2019) Delirium and Alzheimer's Disease: A Proposed Model for Shared Pathophysiology. *Int J Geriatr Psychiatry* 34:781–789
13. Frühwald T, Weissenberger-Leduc M, Jagsch C, Singler K, Gurlit S, Hofmann W, Böhmendorfer B, Iglseider B (2014) Delir: Eine interdisziplinäre Herausforderung. *Z Für Gerontol Geriatr* 47:425–440
14. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boehler M, Rich MW, Radford MJ (2001) Validation of Clinical Classification Schemes for Predicting Stroke Results From the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 285:2864–2870
15. Garcez FB, Apolinario D, Campora F, Curiati JAE, Jacob-Filho W, Avelino-Silva TJ (2019) Delirium and post-discharge dementia: results from a cohort of older adults without baseline cognitive impairment. *Age Ageing* 48:845–851
16. Goldberg TE, Chen C, Wang Y, Jung E, Swanson A, Ing C, Garcia PS, Whittington RA, Moitra V (2020) Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol* 77:1373–1381
17. Günther U, Wrigge H, Popp J, Andorfer U, Muders T, Putensen C Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit zur routinemäßigen Kontrolle des Delirs auf Intensivstation. *Anästh Intensiv* 7
18. Hacke W *Neurologie*. 14. edition. Springer
19. Hamilton M (1960) A RATING SCALE FOR DEPRESSION. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 23:56–62
20. Henon H, Lebert F, Durieu I, Godefroy O, Lucas C, Pasquier F, Leys D (1999) Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome. *Stroke* 30:773–9
21. Inouye SK, Charpentier PA (1996) Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Elderly Persons: Predictive Model and Interrelationship With Baseline Vulnerability. *JAMA* 275:852–857
22. Inouye SK (2006) Delirium in Older Persons. *N Engl J Med* 354:1157–1165
23. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS (2014) Delirium in elderly people. *The Lancet* 383:911–922
24. Janz DR, Abel TW, Jackson JC, Gunther ML, Heckers S, Ely EW (2010) Brain autopsy findings in intensive care unit patients previously suffering from delirium: A pilot study. *J Crit Care* 25:538.e7-538.e12
25. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK (2008) One-Year

Health Care Costs Associated With Delirium in the Elderly Population. *Arch Intern Med* 168:27–32

26. Liebl DA (2020) Delir auf Stroke-Unit und neurologischer Intensivstation : Analyse von Vitalparametern, Risikofaktoren und Diagnosen im klinischen Setting; im Reviewprozess.
27. Luetz A, Balzer F, Radtke FM, Jones C, Citerio G, Walder B, Weiss B, Wernecke K-D, Spies C (2014) Delirium, Sedation and Analgesia in the Intensive Care Unit: A Multinational, Two-Part Survey among Intensivists. *PLoS ONE* 9:e110935
28. MacLulich AMJ, Ferguson KJ, Miller T, de Rooij SEJA, Cunningham C (2008) Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *J Psychosom Res* 65:229–238
29. Mahoney F, Barthel D Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med J* 1965 14:56-61:
30. Maldonado JR (2018) Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *Int J Geriatr Psychiatry* 33:1428–1457
31. McManus J, Pathansali R, Stewart R, Macdonald A, Jackson S (2007) Delirium post-stroke. *Age Ageing* 36:613–618
32. Meeks JR, Bambhroliya AB, Sheth SA, Khan B, Slooter AJC, Ely EW, Miller CC, Tyson JE, McCullough LD, Savitz SI, Vahidy FS (2020) Long-Term Cognitive Impairment Associated With Delirium in Acute Neurological Injury. *Crit Care Explor* 2:e0130
33. Mitasova A, Kostalova M, Bednarik J, Michalcakova R, Kasperek T, Balabanova P, Dusek L, Vohanka S, Ely EW (2012) Poststroke delirium incidence and outcomes: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*. *Crit Care Med* 40:484–490
34. Mitchell ML, Shum DHK, Mihala G, Murfield JE, Aitken LM (2018) Long-term cognitive impairment and delirium in intensive care: A prospective cohort study. *Aust Crit Care* 31:204–211
35. Miu DKY, Yeung JCY (2013) Incidence of post-stroke delirium and 1-year outcome. *Geriatr Gerontol Int* 13:123–129
36. Monica 1776 Main Street Santa, California 90401-3208 36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions, abgerufen am 11.09.2021. URL: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html
37. Monica 1776 Main Street Santa, California 90401-3208 36-Item Short Form Survey Instrument (SF-36), abgerufen am 11.09.2021. URL: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/survey-instrument.html

38. O’Keeffe ST (1999) Clinical Subtypes of Delirium in the Elderly. *Dement Geriatr Cogn Disord* 10:380–385
39. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK, Moons KG, Geevarghese SK, Canonico A, Hopkins RO, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW (2013) Long-Term Cognitive Impairment after Critical Illness. *N Engl J Med* 369:1306–1316
40. Pasińska P, Wilk A, Kowalska K, Szyper-Maciejowska A, Klimkiewicz-Mrowiec A (2019) The long-term prognosis of patients with delirium in the acute phase of stroke: PRospective Observational POLish Study (PROPOLIS). *J Neurol* 266:2710–2717
41. Pflüger MB, Aebi CB, Monsch AUB (2003) Klinische Untersuchungsverfahren. *Z Für Klin Psychol Psychother* 32:64–66
42. Richardson SJ, Davis DHJ, Stephan BCM, Robinson L, Brayne C, Barnes LE, Taylor J-P, Parker SG, Allan LM (2021) Recurrent delirium over 12 months predicts dementia: results of the Delirium and Cognitive Impact in Dementia (DECIDE) study. *Age Ageing* 50:914–920
43. Sauër AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, Slooter AJC, Kalkman CJ, van Dijk D (2017) Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *BJA Br J Anaesth* 119:308–315
44. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O’Neal PV, Keane KA, Tesoro EP, Elswick RK (2002) The Richmond Agitation–Sedation Scale. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1338–1344
45. Sheng AZ, Shen Q, Cordato D, Zhang YY, Chan DKY (2006) Delirium within Three Days of Stroke in a Cohort of Elderly Patients. *J Am Geriatr Soc* 54:1192–1198
46. Shi Qiyun, Presutti Roseanna, Selchen Daniel, Saposnik Gustavo (2012) Delirium in Acute Stroke. *Stroke* 43:645–649
47. van Rijsbergen MWA, Oldenbeuving AW, Nieuwenhuis-Mark RE, Nys GMS, Las SGM, Roks G, de Kort PLM (2011) Delirium in acute stroke: A predictor of subsequent cognitive impairment?: A two-year follow-up study. *J Neurol Sci* 306:138–142
48. van Swieten J C, Koudstaal P J, Visser M C, Schouten H J, van Gijn J (1988) Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 19:604–607
49. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV (2006) Post-Operative Delirium Is Associated with Poor Cognitive Outcome and Dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21:221–227
50. Ware JE, Sherbourne CD (1992) The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): I. Conceptual Framework and Item Selection. *Med Care* 30:473–483

51. Weng C-F, Lin K-P, Lu F-P, Chen J-H, Wen C-J, Peng J-H, Tseng AH, Chan D-C (2019) Effects of depression, dementia and delirium on activities of daily living in elderly patients after discharge. BMC Geriatr 19:261
52. (2021) Statistisches Bundesamt Deutschland - GENESIS-Online, abgerufen am 22.08.2021. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1629740405961&code=23131#abreadcrumb>
53. Delir und Verwirrtheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir, abgerufen am 23.08.2021. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/030-006.html>
54. ICD-10-GM-2021 F05.- Delir, nicht durch Alkohol oder andere psychotrope Substanzen bedingt - ICD10, abgerufen am 23.08.2021. URL: <https://www.icd-code.de/icd/code/F05.-.html>
55. Delirium - Anzahl vollstationärer Fälle von Delir in Deutschland bis 2018, abgerufen am 28.08.2021. URL: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/557266/umfrage/anzahl-vollstationaerer-faelle-von-delir-in-deutschland/>
56. AWMF: S3 Leitlinie: „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“, abgerufen am 04.09.2021. URL: <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/001-012.html>

10 Danksagung

Zunächst gilt mein Dank Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Klaus Faßbender, Direktor der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikum des Saarlandes, für die Ermöglichung der Durchführung dieser Dissertation durch die Aufnahme in die Arbeitsgruppe.

Desweiteren danke ich ganz herzlich Herrn Dr. med. Andreas Ragoschke-Schumm für die Betreuung meiner Arbeit. Während der gesamten Promotionsphase stand er mir mit Anregungen und Hilfestellungen zur Seite, was maßgeblich zum Gelingen beitrug.

Herzlichen Dank an meine Mitdoktorandinnen Diana Liebl, Aline Klees-Rollmann und Stefanie Jung für das Bereitstellen der bis dahin erhobenen Daten.

Danke auch an Herrn M. Sc. Jakob Schöpe für die Beratung bei der statistischen Auswertung.

Ich bedanke mich bei allen Patienten, deren Angehörigen und Betreuern für die Teilnahme und Kooperationsbereitschaft, ohne die medizinische Forschung nicht möglich wäre.

Ein besonderer Dank gilt meiner Familie und meinem Partner, die mich während des gesamten Studiums und insbesondere auch während der Promotion emotional unterstützt und motiviert haben. Besonders danken möchte ich meiner Mutter und meinem Bruder für das Korrekturlesen meiner Dissertation.

11 Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.