

Aus der
Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie Tübingen
Abteilung Allgemeine Psychiatrie und Psychotherapie mit
Poliklinik

**„Auswirkungen Delir-bezogener Symptome auf kognitive
Veränderungen bei Probanden der TREND-Studie“**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Brand, Katharina Julia

2021

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Professor Dr. G. Eschweiler

2. Berichterstatter:

Privatdozentin Dr. H. Häberle

Tag der Disputation: 25.02.2021

Meiner Familie gewidmet, in großer Dankbarkeit.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	7
Abbildungsverzeichnis	8
Tabellenverzeichnis	9
1. Einführung und wissenschaftlicher Hintergrund.....	10
1.1 Delir.....	10
1.1.1. Allgemeines	10
1.1.2 Verhaltensänderungen	13
1.1.3 Pathomechanismen	14
1.1.4 Pathomechanismen beim Entzugsdelir.....	17
1.1.5 Vulnerabilitäts- oder Schwellenkonzept.....	18
1.1.6 Risikofaktoren von Delirien	19
1.1.3 Epidemiologie von Delirien	20
1.1.4 Diagnostik von Delirien	21
1.2 Kognition	22
1.2.1 Delir und Kognition	23
1.3 Demenz.....	24
1.3.1 Demenz vom Alzheimer-Typ	25
1.3.2 Vaskuläre Demenz	26
1.3.3 Demenz mit Lewy-Körperchen.....	26
1.3.4 Sonstige dementielle Erkrankungen	27
1.4 Morbus Parkinson	27
1.5 Mild Cognitive Impairment.....	28
1.6 Subjective Memory Impairment.....	28

1.7	Depression und kognitive Leistungen.....	29
1.8	Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen	30
1.8.1	REM-Schlafstörung.....	30
1.8.2	Hyposmie.....	31
2.	Fragestellung	32
3.	Material und Methoden.....	33
3.1	TREND-Studie	33
3.2	CERAD-Plus	35
3.3	Kognitive Domänen.....	38
3.4	Delir-Anamnese	38
3.5	Becks Depressions Inventar.....	41
3.6	Fragebogen zum Subjective Memory Impairment.....	42
3.7	Schlafanamnese mittels RBDSQ	42
3.8	Riechtestung mittels Sniffin' Sticks.....	43
4.	Ergebnisse	45
4.1.	Stichprobenbeschreibung.....	45
4.2	Deskriptive Statistiken.....	47
4.3	Demographische Eigenschaften	48
4.4	Delir und Einfluss auf kognitive Fähigkeiten.....	49
4.5	Delir und Risiken	61
4.5.1	Delir und Dementielle Erkrankungen	61
4.5.2	Delir bei SMI und Depression	62
4.5.3	Delir und Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen	63
5.	Diskussion.....	67
5.1	Deskriptive Statistiken und demografische Eigenschaften	67
5.2	Delir und kognitiver Verlauf	69

5.3	Delir und Risiken	72
5.4	Delir und Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen	74
5.5	Sonstige Faktoren / Datenerhebung	75
5.6	Schlussfolgerung.....	77
6	Zusammenfassung	78
7	Literaturverzeichnis.....	81
8	Anhang	92
	Erklärung zum Eigenanteil	94
	Danksagung.....	95

Abkürzungsverzeichnis

CAM	Confusion Assessment Method
CERAD	Consortium to establish a registry for Alzheimer's disease
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (5. Auflage)
FU	Follow Up (Testreihe)
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU	Intensive Care Unit
MCI	Mild Cognitive Impairment
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
RBDSQ	REM sleep behavior disorder screening questionnaire
REM	Rapid eye movement
SCD	Subjective Cognitive Decline
SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
SMC	Subjective Memory Complaints
SMI	Subjective Memory Impairment
TP	Testperson
∅	Leere Menge

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Hypothesen zur Delir-Entstehung.....	15
Abbildung 2: Veranschaulichung des Vulnerabilitätskonzept	18
Abbildung 3: Delir und kognitives Leistungsniveau	23
Abbildung 4: Darstellung der Untersuchungen	34
Abbildung 5: Flowchart Datenerhebung	40
Abbildung 6: Beispielhafte Einteilung der Probanden, Delir-Anamnese	41
Abbildung 7: Stichprobenbereinigung anhand von Inklusionskriterien	46
Abbildung 8: Executive Domain Visite 1 bis 4	50
Abbildung 9: Memory Domain Visite 1 bis 4	51
Abbildung 10: Visuospatial Domain Visite 1 bis 4.....	52
Abbildung 11: Language Domain Visite 1 bis 4	53
Abbildung 12: Effekt von Delir während TREND auf Executive Domain	57
Abbildung 13: Effekt von Delir während TREND auf Memory Domain	57
Abbildung 14: Effekt von Delir während TREND auf Language Domain	58
Abbildung 15: Effekt von Delir während TREND auf Visuospatial Domain.....	58
Abbildung 16: Fragebogen zur Delir-Anamnese, Seite 1	92
Abbildung 17: Fragebogen zur Delir-Anamnese, Seite 2	93

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnosekriterien eines Delirs im englischen Text	12
Tabelle 2: Verhaltensänderungen bei Delirien je nach Subtyp	14
Tabelle 3: Übersicht über prädisponierende und auslösende Faktoren	19
Tabelle 4: Übersicht über die Aufgaben des CERAD Plus	36
Tabelle 5: Nursing Delirium Scale (Nu-DESC)	39
Tabelle 6: RBDSQ.....	43
Tabelle 7: Anzahl Studienteilnehmer der bisherigen Follow-Up und Visiten	45
Tabelle 8: Zeitpunkt des anamnestisch angegebenen Delirs bezogen auf die Visite der TREND-Studie.....	47
Tabelle 9: Ursachen für das Delir-Ereignis	48
Tabelle 10: Verteilung von Geschlecht bei „Delir“ und „kein Delir“-Gruppe	48
Tabelle 11: Alter und Ausbildungsjahre bei „Delir“ und „kein Delir“-Gruppe	49
Tabelle 12: Leistungen der Gruppen "Delir" und "kein Delir" in den Domains und Visiten, Mittelwerte und Standardabweichungen.....	55
Tabelle 13: Allgemeines lineares Modell der Gruppen "Delir" und "kein Delir", Visiten 1 - 4	56
Tabelle 14: Ergebnisse allgemeines Lineares Modell Gruppen „Delir“ und „kein Delir“	59
Tabelle 15: Ergebnisse allgemeines Lineares Modell Gruppen „Delir“ und „kein Delir“	60
Tabelle 16: Vergleich Domains vor und nach Delir-Ereignis	61
Tabelle 17: Auftreten von dementiellen Erkrankungen.....	62
Tabelle 18: Depression bei Probanden mit und ohne Delir	62
Tabelle 19: SMI bei Probanden mit und ohne Delir	63
Tabelle 20: REM-Schlafstörung bei Probanden mit und ohne Delir	64
Tabelle 21: Hyposmie bei Probanden mit und ohne Delir	64
Tabelle 22: Logistische Regressionsanalyse.....	66
Tabelle 23: Modellkoeffizienten der logistischen Regressionsanalyse	66

1. Einführung und wissenschaftlicher Hintergrund

Die Struktur der Bevölkerung in vielen Industrienationen und auch Deutschland ist in den letzten Jahren von starkem Wandel geprägt. Die Menschen werden immer älter. Durch ständigen medizinischen Fortschritt und verbesserte Lebensbedingungen ist das durchschnittliche Sterbealter in Deutschland von 65 Jahren 1960 auf 78 Jahre 2017 gestiegen (Statistisches Bundesamt, 2019).

Diese grundsätzlich positive Entwicklung bringt allerdings auch Probleme mit sich. So ist geriatrischen Erkrankungen wie zum Beispiel Demenzerkrankungen oder Morbus Parkinson immer höhere Relevanz beizumessen. Multimorbide Patienten mit zum Teil hochkomplexen Krankheitsbildern gehören zum klinischen Alltag. Auch der Anteil an pflegebedürftigen Menschen in der Gesamtbevölkerung steigt kontinuierlich an, aktuell (Stand September 2019) sind 3,4 Millionen Menschen in Deutschland pflegebedürftig (Statistisches Bundesamt, 2019).

Besondere Aufmerksamkeit verlangt, als eine der häufigsten psychiatrischen Erkrankungen des Alters und trotzdem in der Allgemeinbevölkerung noch relativ unbekannt, das Delir. Diese akute psychische Erkrankung, vorwiegend beim älteren Menschen auftretend, ist trotz ihrer möglicherweise schwerwiegenden Folgen bei früher Diagnostik gut behandelbar, oder mit präventiven Strategien gegebenenfalls vermeidbar (Frühwald et al., 2014).

1.1 Delir

1.1.1. Allgemeines

„Delir“ lässt sich vom lateinischen Wort „de lira ire“ – „aus der Furche geraten“ - ableiten und bezeichnet eine akute, organisch bedingte Beeinträchtigung von

Gehirnfunktionen, bei welchem sich mehrere, einzeln unspezifische Symptome im Delir-Syndrom manifestieren.

Da das klinische Krankheitsbild des deliranten Patienten in der Medizin schon lange bekannt war, gab es im Laufe der Jahrhunderte mehrere unterschiedliche Bezeichnungen dieses Syndroms.

So bezeichnete schon Hippokrates von Kos (ca. 460 vor Chr.) psychische Krankheitsbilder als „Phrenitis“, welche durch Fieber, Vergiftung oder Traumata ausgelöst wurden. Celsus benutzte im ersten Jahrhundert nach Christus erstmals den Begriff „Delirium“ für ähnliche Symptome. Giovanni Battista Morgagni ersetzte 1761 den altertümlichen Begriff „Phrenitis“ durch „Fieberdelir“, was wenig später durch das Entzugsdelir, „Delirium Tremens“, welches unter der Gabe von Opiaten verschwindet, von Thomas Sutton (1767-1835) ergänzt wurde. Später wurde der „akute exogene Reaktionstypus“ von Karl Ludwig Bonhoeffer (1868-1948) definiert, der das moderne Verständnis vom Delir-Begriff maßgeblich mitprägte (Neumarker, 2001) oder das „amnestische Durchgangssyndrom“ von Hans Heinrich Wieck (1964). Engel und Romano konnten 1959 erstmals mithilfe EEG-Veränderung den Zusammenhang zwischen klinischer Symptomatik und veränderter Stoffwechselaktivität zeigen (Adamis & Macdonald, 2007).

„Delir“ ist die korrekte aktuelle Bezeichnung, und wird entsprechend in der aktuellen wissenschaftlichen Literatur verwendet.

Definiert ist das Delir laut DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage) als „Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit mit schnellem Beginn und fluktuierendem, rhythmischem Verlauf sowie einer Störung der Kognition unter Ausschluss einer sonstigen neurokognitiven Störung, welche diese Symptomatik erklären würde, sowie Hinweis auf eine organische Ätiologie“ (American Psychiatric Association, 2014). Die vollständige Definition gemäß APA ist Tabelle 1 zu entnehmen.

- A.** A disturbance in attention (i.e., reduced ability to direct, focus, sustain, and shift attention) and awareness (reduced orientation to the environment)
 - B.** The disturbance develops over a short period of time (usually hours to a few days), represents a change from baseline attention and awareness, and tends to fluctuate in severity during the course of a day.
 - C.** An additional disturbance in cognition (e.g. memory deficit, disorientation, language, visuospatial ability, or perception).
 - D.** The disturbances in Criteria A and C are not better explained by a pre-existing, established or evolving neurocognitive disorder and do not occur in the context of a severely reduced level of arousal, such as coma.
 - E.** There is evidence from the history, physical examination or laboratory findings that the disturbance is a direct physiological consequence of another medical condition, substance intoxication or withdrawal, or exposure to a toxin, or is due to multiple etiologies.
-

Die ICD-10 (International classification of diseases and related health problems, Deutsch: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) der Weltgesundheitsorganisation in der aktuellen Fassung von 2019 beschreibt in der deutschen Version das Delir unter dem Punkt F05 als „ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom“, welches geprägt ist durch „gleichzeitig bestehende Störung des Bewusstseins einerseits und mindestens zwei der nachfolgend genannten Störungen andererseits: Störungen der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität oder des Schlaf-Wach-Rhythmus“ (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2019). Dauer und Schweregrad sind variabel, die Zeitspanne ist mit maximal 6 Monaten festgelegt. Als weitere Spezifikationen gibt es die Subsyndrome „Delir ohne Demenz (F05.0)“, „Delir bei Demenz (F05.1)“, sowie sonstige Formen des Delirs (F05.8) zu denen das „Delir mit gemischter Ätiologie“ sowie das „postoperative Delir“ zählt.

Davon abgegrenzt steht im ICD-10 das „Entzugssyndrom mit Delir“ oder Delirium Tremens von lateinisch „zittern“. Als weiterer Subtypus von Delirien tritt dieses alkoholentzugsbedingt auf und kann ein bereits vorliegendes Entzugssyndrom verkomplizieren (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2019). Es kann auch bei Entzug von Opioiden, Cannabinoiden, Sedativa oder Hypnotika, Kokain, Halluzinogenen, Tabak, flüchtigen Lösungsmitteln oder multiplem Substanzgebrauch auftreten. Die Epidemiologie, die Kausalität, die Pathomechanismen und auch die Therapie des Entzugsdelirs unterscheiden sich vom Delir beim älteren Menschen und soll in dieser Dissertation nur am Rande behandelt werden.

1.1.2 Verhaltensänderungen

Ein Delir geht einher mit im klinischen Bild charakteristischen Verhaltensänderungen, die für die Diagnostik entscheidend sind. Obwohl im ICD-10 nicht explizit zwischen unterschiedlichen Subsyndromen unterschieden wird, ist die Unterteilung in hypo- und hyperaktives Delir im klinischen Alltag gängig. Die Untertypen stellen die Extreme der vielfältigen symptomatischen Verhaltensänderung, welche bei einem Delir auftreten können, dar. Des Weiteren ist es durch die fluktuierende Charakteristik des Delirs möglich, dass derselbe Patient in unterschiedlichen Phasen hypo- und hyperaktives Verhalten zeigt, man spricht dann auch von einem „gemischten Typ“ (Hewer et al., 2016).

Beim *hypoaktiven Delir* sind die Patienten inaktiv, „apathisch“ und in ihrer Wachheit reduziert. Diese Art von Symptomatik kann leicht übersehen werden und ist deshalb besonders gefährlich, da möglicherweise die zugrunde liegende, körperliche Erkrankung aufgrund reduzierter Kommunikation auch nicht adäquat behandelt wird (Peterson et al., 2006). Beim *hyperaktiven Delir* sind die betroffenen Patienten motorisch unruhig und ungesteuert. Sie verhalten sich zum Teil enthemmt und distanzlos (Peterson et al., 2006). Wie in Tabelle 2 dargestellt, können sich die Verhaltensänderungen sehr kontrastreich darstellen, insgesamt ist

das klinische Erscheinungsbild von deliranten Patienten für geschulte Personen charakteristisch.

*Tabelle 2: Verhaltensänderungen bei Delirien je nach Subtyp
Gemeinsamkeiten mittig, Unterschiede je rechts und links
Quelle: eigene Darstellung*

Hypoaktiv ↓	Delir Aktivitätslevel	Hyperaktiv ↑
reduzierte Aufmerksamkeit	schlechtere Konzentration	Unruhe
verzögerte Antworten	Verwirrtheit	Agitiertheit
reduzierte Mobilität oder Wachheit	visuelle oder akustische Halluzinationen	Distanzlosigkeit
verringerte Bewegungen	veränderte Kommunikation	Schlafstörungen
	veränderte Stimmung	

1.1.3 Pathomechanismen

Der Entwicklung eines Delirs können vielfältige und sehr komplexe pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen, die nicht vollständig geklärt und verstanden sind. Zudem ist es in den meisten Fällen kein einzelner kausaler Faktor, der als Auslöser für ein Delir identifiziert werden kann, sondern Muster von interagierenden neuronalen Mechanismen die „als gemeinsame Endstrecke die akute cerebrale Dysfunktion“ haben (Rylander, Melanie, Noggle, 2014).

Die in Abbildung 1 aufgeführten Faktoren sollen einen Überblick über die Hypothesen der aktuellen Forschung zum Thema Delir-Entstehung geben. Die wichtigsten, beziehungsweise die bereits verstandenen Mechanismen sollen in diesem Abschnitt näher erläutert werden.

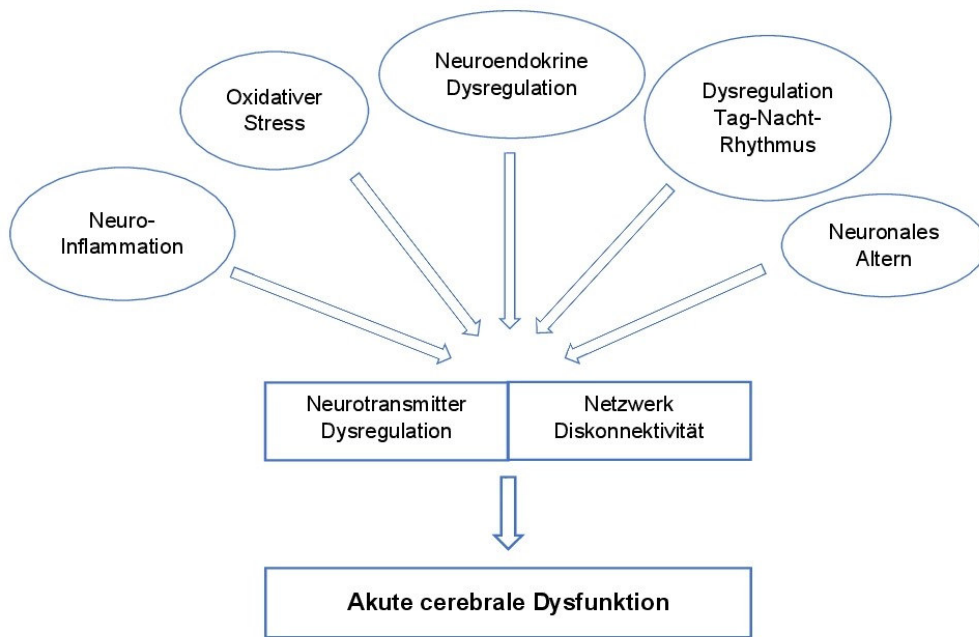


Abbildung 1: Hypothesen zur Delir-Entstehung
 Quelle: In Anlehnung an Maldonado 2018, S. 1432

Ein potentieller Mechanismus zur Entstehung von Delirien ist die Hypothese der „Neuroinflammation“, bei welcher durch eine *systemische Entzündungsreaktion* (auch SIRS, systemic inflammatory response syndrome), über Zytokine vermittelt, eine Störung der Blut-Hirn-Schranke resultiert, und dadurch die für Immunabwehr im Gehirn zuständige Mikroglia aktiviert werden. In der Wissenschaft wird dadurch neben einem Entstehungsmechanismus von Delirien auch ein möglicher Mechanismus für weiter bestehende cerebrale Schädigung diskutiert (van Gool, van de Beek, & Eikelenboom, 2010). Studien zeigen, dass dadurch eine neuronale Schädigung entstehen kann oder bereits vorhandene dementielle Prozesse verstärkt werden könnten.

Zu einem *oxidativen Stress-Ereignis* kommt es, wenn Neuronen nicht ausreichend mit Sauerstoff oder Glucose versorgt werden können. Denkbar wären hier vielfältige Ursachen wie Hypoglykämie, Hypoxie bei Lungenerkrankungen, Störung durch Traumata wie Kopfverletzungen oder Durchblutungsstörungen bei Gefäßprozessen. Auch lokale Ischämien, wie beispielsweise bei einem Schlaganfall, können ebenfalls zu einem Delir führen. Auch hier kommt es zur Störung

der Funktionalität von Neuronen oder zum Untergang von Neuronen (Maldonado, 2018; Mann, 2018).

Des Weiteren wird eine *neuroendokrine Dysregulation* als Auslöser diskutiert. Bei schwer kranken Menschen wird im erhöhten Maße das Stresshormon Cortisol sekretiert, und auch zugeführte Corticosteroide können, unter anderem durch Aktivierung der Gliazellen, Delirien auslösen (Bhangle, Kramer, & Rosenstein, 2013; Maldonado, 2018)

Weiter wird in der Wissenschaft die *Dysregulation des circadianen Rhythmus* als auslösender Faktor diskutiert. Der Neurotransmitter Melatonin spielt hierbei als Botenstoff eine tragende Rolle, wobei die Störung des physiologischen Tag-Nacht-Rhythmus sowie die Minderung der Schlafqualität ein Delir begünstigen können (BaHammam, 2006; Maldonado, 2013).

Bei der *Hypothese des neuronalen Alterns* handelt es sich um eine Zusammenfassung der altersbedingten physiologischen Veränderungen des Gehirns, welche die Entstehung eines Delirs begünstigen können. Beispiele hierfür sind die altersbedingte Reduktion der cerebralen Durchblutung, die reduzierte Sensitivität von Neurorezeptoren oder der generell reduzierter Hirnstoffwechsel (Maldonado, 2018). So ist ein höheres Lebensalter als Risikofaktor und potenzieller Entstehungsmechanismus für ein Delir einzuschätzen.

Die oben genannten Faktoren können in *Ungleichgewichten oder Dysregulation der Neurotransmitter* resultieren. *Acetylcholin und Dopamin* spielen eine tragende und vergleichsweise gut verstandene Rolle in der Entwicklung eines Delirs (Hshieh, Fong, Marcantonio, & Inouye, 2008; Maldonado, 2013). Dabei kann entweder ein Defizit an Acetylcholin oder eine Erhöhung des Dopamin-Spiegels vorliegen. Es gibt viele mögliche Ursachen für ein solches Ungleichgewicht. Zum Beispiel können anticholinerg wirkende Medikamente zu einem Delir führen, welches sich unter einem cholinerg wirkenden Medikament verbessert. Die Herstellung von Acetylcholin ist einerseits aufgrund der Abhängigkeit vom aeroben Citratzyklus störungsanfällig bei pathologischen Veränderungen im Gehirn und zudem auf Produkte der Glykolyse angewiesen, was Delirien bei schwerer Hypoglykämie erklären kann (Hshieh et al., 2008; Singler, Hafner, & Sieber, 2010).

Weitere Neurotransmitter wie Serotonin, Noradrenalin und Glutamat werden ebenfalls als interagierende Faktoren diskutiert, die genauen Pathomechanismen sind allerdings noch zu großen Teilen nicht geklärt (Inouye, Westendorp, & Saczynski, 2014).

Ebenso werden gemäß wissenschaftlichen Hypothesen durch oben genannte Faktoren neuronale Netzwerke in ihrer Funktionsweise beeinflusst (Maldonado, 2018). So konnten Studien zeigen, dass bei deliranten Patienten mit reduzierter Aufmerksamkeit und herabgesetztem Bewusstsein eine reduzierte *Konnektion der neuronalen Netzwerke* zu finden ist, dabei bleibt die zugrunde liegende Kausalität unklar (Choi et al., 2012).

Letztendlich sind diese Mechanismen nicht solitär zu sehen, sie sind eng verzahnt, interagieren miteinander und münden in einer gemeinsamen Endstrecke, einem akuten Delir (Rylander, Melanie, Noggle, 2014).

1.1.4 Pathomechanismen beim Entzugsdelir

Der *Neurotransmitter GABA* (Gamma-Aminobuttersäure) spielt eine tragende Rolle bei der Entstehung von Entzugsdelirien von Alkohol, Benzodiazepinen oder anderen Substanzen. Es handelt sich hierbei um einen inhibitorischen Neurotransmitter im ZNS, wobei seine Wirkung durch Einwirkung von Alkohol (oder sonstigen Substanzen) auf verschiedene Rezeptoren verstärkt wird. Gleichzeitig werden exzitatorische Neurotransmitter gehemmt. Es kommt bei chronischem Substanzmissbrauch zu Gegenregulationsprozessen der Rezeptoren, die bei plötzlichem Weglassen der Substanz zu einer überschießenden Gegenreaktion führen (Heinz, Batra, Scherbaum, & Gouzoulis-Mayfrank, 2012; Soyka, 2007).

1.1.5 Vulnerabilitäts- oder Schwellenkonzept

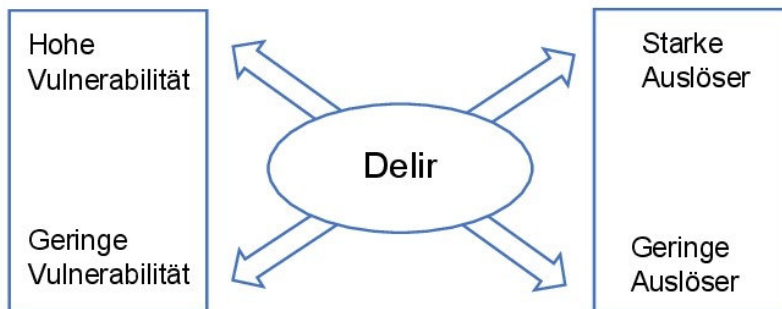


Abbildung 2: Veranschaulichung des Vulnerabilitätskonzept
Quelle: Inouye et al., 2014, S. 912

Es ist davon auszugehen, dass sich bei jedem Menschen ein Delir entwickeln kann. Wenn es so viele unterschiedliche Ursachen und Pathomechanismen gibt, stellt sich die Frage, warum sich bei einem Patienten ein Delir entwickelt und bei anderen wiederum nicht. Um dies zu verstehen, entwickelten Inouye et al. 2014 das in Abbildung 2 schematisch dargestellte Schwellen- oder Vulnerabilitätskonzept. Demnach ist das Auftreten eines Delirs das Resultat eines komplexen Zusammenspiels zwischen Risikofaktoren, der *Vulnerabilität* eines Menschen und Auslösern, Reizfaktoren, die ein Delir begünstigen. Wenn die für jedes Individuum unterschiedliche *Reiz-Schwelle* überschritten wird, reagiert das Gehirn mit deliranter Symptomatik, wobei sich diese in ihrer Schwere und Ausprägung erheblich unterscheiden kann. Das Überschreiten dieser Schwelle kann bei einem Patienten mit niedrigem Risiko durch ein sehr schweres Ereignis ausgelöst werden, bei einem Patienten mit bestehenden Risikofaktoren schon durch einen im Vergleich geringen Reiz. Zudem können sich Reize bündeln und insgesamt ein Schwellenüberschreiten herbeiführen (Inouye et al., 2014).

1.1.6 Risikofaktoren von Delirien

Zahlreiche Risikofaktoren für die Entwicklung von Delirien in verschiedenen Populationen (z.B. in Pflegeeinrichtungen, nach chirurgischen Eingriffen oder auf Intensivstation) konnten identifiziert werden. Regelmäßig war Demenz oder MCI, niedriger funktioneller Status, Sinneseinschränkungen, Alkoholabusus, Ko- oder Multimorbidität und höheres Lebensalter mit dem Auftreten von Delirien assoziiert (Ahmed et al., 2014; Elie et al., 1998; Inouye et al., 2014; Zaal et al., 2015).

*Tabelle 3: Übersicht über prädisponierende und auslösende Faktoren
Quelle: In Anlehnung an Mann (2018), S.41*

Prädisponierende Faktoren	Auslösende Faktoren
<i>Alter</i> (65 Jahre oder älter)	<i>Medikamente</i> (Sedativa, Betäubungsmittel, Anticholinerge Medikation, Polypharmazie, Alkohol- oder Drogenabusus)
<i>Kognitiver Status</i> (Demenz, MCI, Delir in der Vorgeschichte, Depression)	<i>primäre neurologische Erkrankungen</i> (Schlaganfall, Intrakranielle Blutung, Meningitis oder Enzephalitis)
<i>Funktioneller Status</i> (Einschränkungen in der selbstständigen Lebensführung, Immobilität, Niedriges Aktivitätslevel, Stürze in der Vorgeschichte)	<i>Interkurrente Erkrankungen</i> (Infektionen, Iatrogene Komplikationen, Schwere akute Erkrankung, Hypoxie, Schock, Fieber oder Hypothermie, Anämie, Exsikkose, schlechter Ernährungszustand, niedriges Serumalbumin)
<i>Sinneseinschränkungen</i> (Seh-, Hörstörung)	<i>Chirurgie</i> (Orthopädische Chirurgie, Herzchirurgie, kardiopulmonaler Bypass, sonstige Chirurgie)
<i>Verringerte orale Aufnahme</i> (Exsikkose, Mangelernährung)	<i>Umweltfaktoren</i> (Aufenthalt auf Intensivstation, Notwendigkeit von Fixierungsmaßnahmen, Blasenkatheter, Schmerz, emotionaler Stress)
<i>Medikamente</i> (Psychopharmaka, Polypharmazie, Alkohol- oder Drogenabusus)	<i>Langer Schlafentzug</i>

Die möglichen auslösenden Faktoren für ein Delirium sind sehr vielfältig, wie in Tabelle 3 dargestellt, da vielfältige und komplexe pathophysiologische Mechanismen zugrunde liegen können. Grundsätzlich ist die Risikoeinschätzung von großer klinischer Bedeutung, um die entsprechenden Patienten beispielsweise in präventive Strategien einzubinden (Inouye et al., 2014).

1.1.3 Epidemiologie von Delirien

Die Angaben über die Häufigkeiten von Delirien variieren stark, je nachdem welche Patientengruppe oder Studienkohorte betrachtet wird. Generell kann ein Delir in jedem Alter auftreten. So liegt die Inzidenz, also das Neuauftreten der Erkrankung, in der Gesamtbevölkerung bei etwa 0,4 % (Folstein, Bassett, Romanoski, & Nestadt, 1991). Hauptsächlich handelt es sich um eine Erkrankung des älteren Menschen nach dem sechzigsten Lebensjahr mit exponentiellem Anstieg im höheren Alter, bei den über 85-Jährigen liegt die Inzidenz bei etwa 14 % (Frühwald et al., 2014).

Der Großteil der Studien befasst sich mit eben diesen älteren Patienten in Pflegeeinrichtungen oder Krankenhäusern als Hochrisikogruppe. Die Inzidenz eines Delirs liegt bei wegen akuten Erkrankungen hospitalisierten Patienten bei bis zu 50 %, postoperativ sogar bei bis zu 60 %, vor allem bei schwerwiegenden Eingriffen wie Herzchirurgie oder orthopädischen Operationen (Frühwald et al., 2014). Am Lebensende entwickeln bis zu 83 % der Patienten ein Delir (Casarett & Inouye, 2001).

Zusätzlich zu diesen in Risikokohorten beobachteten hohen Fallzahlen gibt es eine hohe Dunkelziffer, denn manche Delirien werden nicht erkannt oder als beginnende dementielle Entwicklung, Sedierungseffekt oder Depression verkannt (Hafner & Singler, 2010). Zudem wurden in den oben genannten systematischen Studien oftmals Patienten mit Demenz oder MCI ausgeschlossen, bei welchen ein deutlich höheres Delir-Risiko besteht (Inouye et al., 2014).

Es handelt sich um eine schwerwiegende und folgenschwere Erkrankung. Patienten, die ein Delir entwickeln, zeigen durchgehend ein höheres Mortalitätsrisiko, egal ob auf Intensivstation (Ely et al., 2004), postoperativ (Veiga et al., 2012) oder in der Notaufnahme (Han et al., 2010). Zudem erhöht das Auftreten eines Delirs die Wahrscheinlichkeit längerer Krankenhausaufenthalte und damit verbundenen erhöhten Kosten, sowie die Inzidenz postoperativer kognitiver Einschränkungen und den Verlust von Selbstständigkeit (Buurman et al., 2011). Informationen über die exakte Inzidenz und Prävalenz eines Delirs lassen möglicherweise genauere Aussagen über prädisponierende Faktoren und Entstehungsmechanismen treffen. Mit entsprechenden Maßnahmen ließen sich so möglicherweise Hospitalisierungen vermeiden und weitere Funktionseinbußen verhindern.

1.1.4 Diagnostik von Delirien

Um Delirien schnell und präzise diagnostizieren zu können, wurden in der Vergangenheit bereits einige Instrumente entwickelt. Auch psychiatrisch ungeschulte Pflegekräfte und Ärzte können die CAM (Confusion Assesment Method) verwenden (Bickel, 2007). Mit dem Nu-DESC (Nursing Delirium Screening Scale) gibt es ein weiteres vergleichbar valides Instrument, welches leicht in den klinischen Alltag integriert werden kann (Luetz et al., 2010).

Für stark kommunikationseingeschränkte Patienten auf Intensivstationen wurden der CAM-ICU („Confusion Assesment Method - Intensive Care Unit) und die „Intensive-Care Delirium Screening Checklist“ (ICDSC) entwickelt (Bergeron, et al., 2001; Ely et al., 2001).

Weiterhin ist gemäß wissenschaftlicher Richtlinien relevant, dass das Pflegepersonal grundsätzlich Patienten mit einem hohen Delir-Risiko erkennt („Risk factor assessment“) und entsprechende diagnostische Hilfsmittel verwendet, um die Anzahl nicht adäquat behandelter Delirien zu senken (United Kingdom National Clinical Guideline Centre, 2010).

1.2 Kognition

Das Wort Kognition leitet sich vom lateinischen Wort „cognitio“, zu Deutsch „Erkenntnis“ oder „Kenntnis“, ab. Der wissenschaftliche Begriff der „Kognition“ ist sehr umfassend und als „komplexe Informationsverarbeitung in einem intelligenten System“ definiert. Die Kognitionswissenschaft beinhaltet eine spezifische Sammlung von Themenbereichen, die erforscht und diskutiert werden. Dazu gehören „höhere Funktionen“ wie Gedächtnis, Wahrnehmung, Aufmerksamkeit, Bewusstsein, Mustererkennung und Sprache aber auch „einfache“ sensorische Funktionen und Motorik (Funke & Frensch, 2006; Strohner, 2013). Selbstverständlich sind zur Erforschung dieser Felder Kenntnisse über neuropsychologische Prozesse im Gehirn essenziell, um einzelne Bereiche der Kognition besser zu verstehen. Gegenstand der neuropsychiatrischen Forschung ist zudem die Pathophysiologie bei Erkrankungen, welche die kognitiven Leistungen beeinflussen.

1.2.1 Delir und Kognition

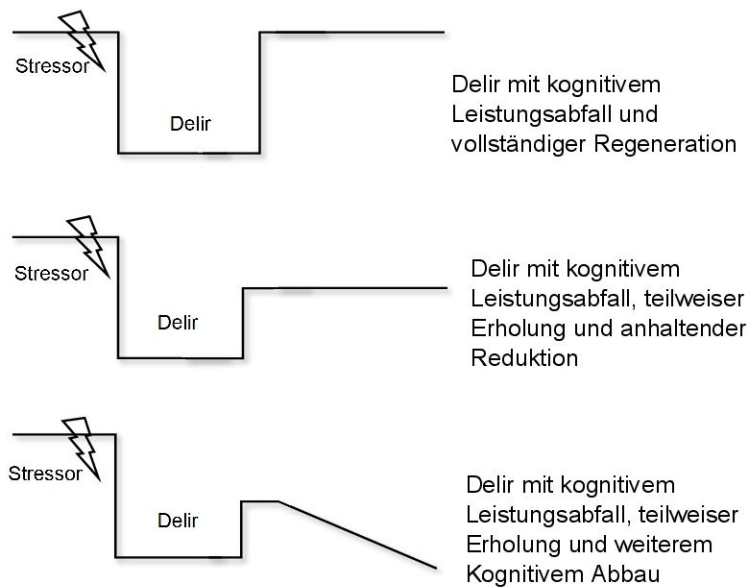


Abbildung 3: Delir und kognitives Leistungsniveau
Quelle: eigene Darstellung

Die Interaktion zwischen Delir und Kognition wird wissenschaftlich diskutiert. Auch wenn ein Delir als akute und grundsätzliche reversible Erkrankung gilt, gibt es Hinweise, dass ein Delir auch einen Auslöser oder Moderator für weiteren kognitiven Abbau darstellen kann.

So konnten zum Beispiel Bickel et al. (2008) in einer Studie zeigen, dass Probanden, die ein postoperatives Delir erlitten, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Delir ein höheres Risiko für spätere kognitive Einbußen hatten. Auch Jackson et al. (2004) führten in einer Metaanalyse neun Studien auf, in welchen der Zusammenhang zwischen Delir und postoperativem kognitiven Abbau untersucht wurde, wobei acht Studien davon zeigen konnten, dass Delir-Probanden ein höheres Risiko für kognitiven Abbau hatten als Kontrollen und ein höheres Risiko für dementielle Erkrankungen vorlag. In Abbildung 3 sind drei beispielhafte schematische Verläufe des kognitiven Leistungsniveaus nach Delir dargestellt. Zunächst ein beispielhafter Verlauf mit vollständiger Regeneration nach Delir-Ereig-

nis, dann ein Fall mit teilweiser Erholung und dann weiter fortbestehender Reduktion des Leistungsniveaus und zuletzt ein Fall mit teilweiser Erholung und dann weiter abfallender Leistungskurve, welche klinisch in einer Demenz münden könnte. Alle drei beispielhaften Verläufe koexistieren im klinischen Alltag mit fließenden Übergängen, deshalb ist es sehr schwierig, kausale Mechanismen herauszuarbeiten. Delir als vorwiegend geriatrische Erkrankung ist deshalb stets im Kontext dementiellen Erkrankungen, MCI und allgemeiner Gebrechlichkeit im Alter („frailty“) zu betrachten.

1.3 Demenz

Dementielle Erkrankungen sind ein landläufiges Gesundheitsproblem der älteren Bevölkerung. Sie sind von großer gesamtgesellschaftlicher und wirtschaftlicher Relevanz, da sie eine der Hauptursachen für Pflegebedürftigkeit darstellen. Die Prävalenz ist mit dem Alter exponentiell ansteigend und wird bei den über 65-Jährigen mit 5,9 bis 9,4 % beziffert (Berr, Wancata, & Ritchie, 2005).

Eine Demenz wird gemäß den ICD-10-Kriterien definiert als „ein Syndrom als Folge einer meist chronischen oder fortschreitenden Krankheit des Gehirns mit Störung vieler höherer kortikaler Funktionen, einschließlich Gedächtnis, Denken, Orientierung, Auffassung, Rechnen, Lernfähigkeit, Sprache und Urteilsvermögen“. Dabei ist „das Bewusstsein nicht getrübt“, und „die kognitiven Beeinträchtigungen werden gewöhnlich von Veränderungen der emotionalen Kontrolle, des Sozialverhaltens oder der Motivation begleitet“. Die Störung muss über mindestens 6 Monate lang bestehen und die Alltagskompetenz einschränken. Die ICD-10-Klassifikation unterscheidet zwischen der Demenz vom Alzheimer-Typ, vaskulären Demenzen und Demenz bei anderenorts klassifizierten Krankheiten, wie zum Beispiel die frontotemporale Demenz oder die Demenz bei Parkinson (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2019).

1.3.1 Demenz vom Alzheimer-Typ

Die Demenz vom Alzheimer-Typ ist mit etwa 70 % die häufigste Form der dementiellen Erkrankungen und wird deshalb im Alltag oft mit dem Begriff „Demenz“ synonym verwendet. Beschrieben wurde die neurologische Erkrankung erstmals von Alois Alzheimer (1911). Dabei bilden sich im Gehirn der Betroffenen mikroskopisch sichtbare „senile Plaques“, die aus fehlerhaft gefalteten Beta-Amyloid-Peptiden bestehen und Neurofibrillen, die sich knäuelartig in den Neuronen ansammeln, und im Lauf der Erkrankung zum Untergang von Nervenzellen führen.

Die für die Erkrankung spezifischen pathologischen Veränderungen, wurden von Braak und Braak (1993) in 6 neuropathologischen Stadien detailreich beschrieben. So beginnen neuropathologische Prozesse bereits Jahre vor dem Auftreten klinischer Symptome. In dieser sogenannten präklinischen Phase können jedoch aufgrund der beginnenden Ablagerung von Neurofibrillen in bestimmten Hirnarealen bereits Veränderungen stattfinden. Bei im weiteren Verlauf der Erkrankung sinkender kognitiver Leistungsfähigkeit spricht man zunächst von einem milden kognitiven Defizit, „mild cognitive impairment“ (Abkürzung MCI), welches bei Verlust der Alltagskompetenz in die klinische Phase der Demenz mündet (Eschweiler, Leyhe, Klöppel, & Hüll, 2010).

Dieser spezifische Verlauf lässt der Früherkennung der Erkrankung erhöhte Bedeutung zukommen. Dementielle Erkrankungen sollten möglichst früh erkannt und behandelt werden, um das Potential von Therapiestrategien auszuschöpfen und das Fortschreiten der Symptome abzumildern. Zunehmend klinisch und wissenschaftlich bedeutsam sind dadurch Prodromalmarker, das leichte kognitive Defizit (vgl. Abschnitt 1.5) und subjektive Gedächtnisstörungen („Subjective Memory Impairment“, vgl. Abschnitt 1.6) geworden.

1.3.2 Vaskuläre Demenz

Unter der vaskulären Demenz (etwa 20 % der Demenzerkrankungen) versteht man demenzielle Syndrome, die auf einer Erkrankung der Hirngefäße basieren. Diese kann anamnestisch, klinisch oder radiologisch nachgewiesen sein und muss im zeitlichen Zusammenhang mit dem Auftreten der Demenz stehen. Hierbei ist auch charakteristisch, dass diese Form der Demenz relativ plötzlich auftreten kann, da Sie im direkten Zusammenhang mit cerebrovaskulären Ereignissen und dem daraus resultierendem Untergang von Neuronen steht. In ihrer Ausprägung kann sie sehr variabel sein (Förstl, Kurz, & Hartmann, 2009).

1.3.3 Demenz mit Lewy-Körperchen

Bei der Demenz mit Lewy-Körperchen handelt es sich um eine spezifische Form der Demenz, welche mit einer Häufigkeit von 4 bis 7 % aller diagnostizierten Demenzerkrankungen auftritt (Vann Jones & O'Brien, 2014). Sie kann eigenständig oder auch sekundär bei Morbus Parkinson auftreten, zudem gibt es Mischformen mit der Demenz vom Alzheimer Typ (Ransmayr, Wenning, Seppi, Jellinger, & Poewe, 2000). Klinisch zeichnet sie sich durch (häufig schnell) progrediente Demenz, starke Fluktuation der kognitiven Defizite und der Aufmerksamkeit, unwillkürliche motorische Störungen und häufig auch Halluzinationen, Depressionen oder REM-Schlafstörungen (Ransmayr et al., 2000) aus. Charakteristisch und namensgebend sind hierbei die neuropathologisch diagnostizierbaren eosinophilen rund-ovalen Einschlüsse (Lewy-Körperchen) in Neuronen, welche in Zusammenhang mit Apoptosen und Fehlfunktionen stehen (Ransmayr et al., 2000).

1.3.4 Sonstige dementielle Erkrankungen

Sonstige dementielle Erkrankungen sind unter anderem die subkortikale Demenz, frontotemporalen Demenz, und Demenz bei Morbus Parkinson (Förstl et al., 2009). Da sie in ihrer Pathogenese sehr vielfältig sind, soll darauf an dieser Stelle nicht im Detail eingegangen werden. In vielen Fällen (laut wissenschaftlicher Literatur etwa 50 %) handelt es sich im klinischen Alltag um Mischformen verschiedener Arten von Demenz, die nicht immer klar einem Typus zugeordnet werden können (Kovacs et al., 2008).

1.4 Morbus Parkinson

Morbus Parkinson ist nach der Demenz vom Alzheimer Typ die zweithäufigste neurodegenerative Erkrankung und betrifft etwa 2 bis 3 % der Personen über 65 Jahre (Poewe et al., 2017). Dopaminmangel, bedingt durch Neuronenverlust in der Substantia nigra, und Einschlüsse von α -Synuclein in den Nervenzellen sind neuropathologisch kennzeichnend für Morbus Parkinson. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sind komplex und zahlreiche Hirnbereiche betreffend. Die klinische Diagnose wird beim Vorliegen von Bradykinese oder Akinese (Bewegungsarmut) und einem der drei anderen motorischen Leitsymptome (Rigor/Muskelsteifheit, Tremor/Zittern, posturale Instabilität/Gang- und Standunsicherheit) gestellt (Schneider, 2017). Zudem ist das Parkinson-Syndrom mit zahlreichen nicht-motorischen Symptomen wie sensorischen Störungen (Hyposmie), vegetativen Störungen (Miktionsstörungen, sexuelle Dysfunktion), REM-Schlafstörung oder psychischen Störungen (Depression, Demenz) assoziiert. Aufgrund des progredienten Krankheitsbildes resultiert daraus eine allgemeine Pflegebedürftigkeit, reduzierte Lebensqualität und -Erwartung (Chaudhuri, Healy, & Schapira, 2006; Poewe et al., 2017).

Da bis heute noch keine kausale Therapie des Parkinson-Syndroms möglich ist, kommt der Früherkennung erhebliche Bedeutung zu (Gaenslen et al., 2014).

1.5 Mild Cognitive Impairment

Ein leichtes kognitives Defizit oder „mild cognitive impairment“ (MCI) ist in der wissenschaftlichen Literatur definiert als Verschlechterung des kognitiven Leistungsniveaus, in größerem Maße als gemäß Alter und Bildung des Patienten zu erwarten wäre, bei weiter bestehender Alltagskompetenz (Gauthier et al., 2006). Bei älteren Menschen wird die Häufigkeit mit einer großen Spannweite von 3 bis 19 % beziffert. Auch wenn viele Individuen über Jahre diese leichte Einschränkung der kognitiven Funktion beibehalten, wird ein mildes kognitives Defizit als Risikofaktor für dementielle Erkrankungen betrachtet. So entwickelt sich laut Petersen et al. bei etwa der Hälfte der Patienten mit MCI im Laufe von 5 Jahren eine Demenz (1999).

1.6 Subjective Memory Impairment

Unter einer subjektiven Gedächtnisbeeinträchtigung („Subjective Memory Impairment“, SMI oder auch „Subjective Memory complaints“ SMC, „Subjective cognitive decline“ SCD) versteht man Probleme des alltäglichen Gedächtnisses, welche von Patienten anamnestisch erfasst werden. Hierbei können auffällige oder auch unauffällige neuropsychologische Testergebnisse vorliegen (Mitchell, Beaumont, Ferguson, Yadegarfar, & Stubbs, 2014). Beim SCD ist definiert, dass trotz subjektiver Beschwerden keine bei neuropsychologischen Tests auffälligen Veränderungen der kognitiven Funktion vorliegen dürfen (Studart, Nitrini, & Nitrini, 2016).

Eine subjektive Gedächtnisbeeinträchtigung konnte in Metaanalysen als Risikofaktor für weiteren kognitiven Abbau und dementielle Erkrankungen (Jonker, Geerlings, & Schmand, 2000; Reid & MacLulich, 2006) identifiziert werden. Die Prävalenz mit etwa 50 % bei älteren Menschen ist sehr hoch und mit höherem Alter zunehmend (Holmen et al., 2013).

1.7 Depression und kognitive Leistungen

Das Altern stellt oftmals eine hohe emotionale Belastung dar. Faktoren wie die nachlassende körperliche Leistungsfähigkeit oder Krankheiten bis hin zur Pflegebedürftigkeit, Verluste durch Tod von Freunden oder Partner sowie Änderung des sozialen Status als Rentner erhöhen das Risiko für Depression. Beziffert wird die Häufigkeit von Depressionen mit etwa 8 bis 18 % der älteren Menschen (Blazer, 2003; Naismith, Norrie, Mowszowski, & Hickie, 2012). Betroffene Patienten leiden definitionsgemäß unter gedrückter Stimmung, Verminderung von Antrieb und Aktivität, der Fähigkeit von Freude, Interesse und Konzentration. Schlafstörungen sind häufig, dadurch kann es zu verstärkter Müdigkeit kommen. Der Appetit, das Selbstwertgefühl und Selbstvertrauen sind herabgesetzt (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2019, sec. F.32).

Die Depression wird anhand der Schwere und Ausprägung der Symptome in leicht, mittelgradig oder schwer eingeteilt.

Eine Depression kann wie oben erwähnt großen Einfluss auf Konzentration und die kognitive Leistungsfähigkeit haben. Vor allem bei älteren Menschen (ab 60 bis 65 Jahren) wurde ein starker Zusammenhang zwischen „Late-life-depression“ und kognitiven Defiziten bis hin zur Demenz gefunden (Butters et al., 2008; Köhler, Thomas, Barnett, & O'Brien, 2010; Rock, Roiser, Riedel, & Blackwell, 2014). Es kann sich dabei um eine erstmalige depressive Episode oder um ein Wiederauftreten einer bereits vormals existierenden Depression handeln.

Eine depressive Störung kann als Frühsymptom einer Demenz auftreten, jedoch auch als Reaktion auf die vom Patienten wahrgenommenen nachlassenden kognitiven Fähigkeiten. Dabei ist die Art der Interaktion zwischen Depression und Demenz nicht immer klar, so kann die Depression Risikofaktor (Konrad, Losekam, & Zavorotnyy, 2015), Prodrom oder Konsequenz einer Demenzerkrankung sein (Byers & Yaffe, 2011).

1.8 Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen

Das „Prodrom“ (von altgriechisch „Vorläufer, Vorbote“) bezeichnet zumeist uncharakteristische Vorzeichen oder auch Frühsymptome einer Erkrankung. Da pathologische Prozesse sowohl bei dementiellen Erkrankungen als auch bei einem Parkinson-Syndrom bereits Jahre vor der manifesten Ausprägung der Krankheit beginnen, kommen Prodromalmarkern in der Risikoeinschätzung und Früherkennung große Bedeutung zu (Gaenslen et al., 2014; Heinzel et al., 2016). Obwohl noch zahlreiche weitere Prodromalmarker wissenschaftlich diskutiert werden, soll an dieser Stelle auf die zwei in dieser Arbeit untersuchten Faktoren näher eingegangen werden.

1.8.1 REM-Schlafstörung

Der REM-Schlaf („*rapid eye movement*“) ist das Schlafstadium, das durch schnelle Augenbewegungen charakterisiert ist, und in welchem die meisten Träume stattfinden. Außerdem ist normalerweise der Tonus der Skelettmuskulatur herabgesetzt. Bei der REM-Schlafstörung, von der vorwiegend Männer ab dem 60. Lebensjahr betroffen sind, werden jedoch häufig Bewegungen aus Traumgehalten tatsächlich durchgeführt (Noachtar & Eisensehr, 2000). Die Betroffenen schlagen beispielsweise um sich oder laufen ziellos umher, wachen dabei typischerweise nicht auf und können sich am nächsten Morgen nicht an die Episoden erinnern. Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen sollen an dieser Stelle nicht diskutiert werden, zusammenfassend kann man die Erkrankung als Dissoziation von Motorik und Bewusstsein verstehen (Noachtar & Eisensehr, 2000). Longitudinale Studien zeigten ein verstärktes Auftreten von REM-Schlafstörungen bei Probanden mit Morbus Parkinson und ein erhöhtes Risiko für Parkinson bei Probanden mit REM-Schlafstörung (Olson, Boeve, & Silber, 2000; Schenck, Bundlie, & Mahowald, 1996). Auch ein Auftreten bei anderen Synucleinopathien wie der Demenz mit Lewy-Körperchen wird wissenschaftlich diskutiert (Boeve, Silber, Ferman, Lucas, & Parisi, 2001).

1.8.2 Hyposmie

Bei einer Hyposmie ist die Geruchswahrnehmung herabgesetzt. Sie kommt beim älteren Menschen mit 25 % zum einen als Alterserscheinung sehr häufig vor, zum anderen aber auch als Anzeichen von verstärktem Abbau von Neuronen in bestimmten Hirnarealen wie dem Riechkolben und Nucleus olfactorius anterior (Chaudhuri et al., 2006; Murphy et al., 2002). Auch die Hyposmie kann ein frühes präklinisches Symptom von Morbus Parkinson sein, wie zahlreiche Studien zeigten (Ansari & Johnson, 1975; Doty, Stern, Pfeiffer, Gollomp, & Hurtig, 1992; Ponsen et al., 2004; Ross et al., 2008). Bei der Assoziation mit dementiellen Erkrankungen ist die Studienlage nicht eindeutig (Sun, Raji, MacEachern, & Burke, 2012).

2. Fragestellung

Vier zentrale Fragestellungen wurden aufgestellt, um die eventuell bestehende Interaktion von Delir und Kognition bei Probanden der TREND-Studie aus mehreren Aspekten zu beleuchten.

- 1) *Unterscheiden sich Probanden, die Delir-Symptome in der Anamnese aufweisen, hinsichtlich ihrer demografischen Eigenschaften von denjenigen, die keine Delir-Symptome haben?*
- 2) *Beeinflusst ein Delir in der Anamnese die kognitive Leistung und deren Entwicklung? Unterscheiden sich die Probanden mit und ohne Delir in ihren Studienergebnissen in den kognitiven Funktionen im Laufe der Follow-Ups?*
- 3) *Besteht bei den Probanden mit Delir in der Anamnese ein erhöhtes Risiko für dementielle Erkrankungen, subjektive Gedächtnisbeeinträchtigung oder Depression?*
- 4) *Welche mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziierte Risikofaktoren lassen sich bei den Probanden mit Delir-Symptomen identifizieren? Denkbare Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen wären REM-Schlafstörung oder Hyposmie. Diese sollen auf einen Zusammenhang mit dem Vorkommen Delir-assoziierter Symptome untersucht werden.*

3. Material und Methoden

3.1 TREND-Studie

Der Name TREND steht für **T**übinger Erhebung von **R**isikofaktoren zur **E**rkenntnis von **N**euro **D**egeneration. Ziel der im Jahr 2009 begonnenen Longitudinalstudie ist es, eine risikoreiche Kohorte von älteren, gesunden Probanden (Alter bei Beginn der Studie 48 bis 83 Jahre, Mittelwert 63 Jahre) über einen Zeitraum von mindestens 20 Jahren zu verfolgen, um die Spezifität von Prodromalmarkern neurodegenerativer Erkrankungen (wie Morbus Parkinson und Demenz vom Alzheimer Typ) zu identifizieren und zu evaluieren (Berg, 2008).

Als Zielstichprobe wurden je 200 Personen aus den drei Risikogruppen (vorliegende Depression, Hyposmie und/oder REM-Schlafstörung) und zudem einer Kontrollgruppe ohne erhöhtes Risiko rekrutiert. Die Untersuchungen der insgesamt etwa 1200 Probanden erfolgen jeweils im 2-Jahres-Abstand und wurden vom Universitätsklinikum Tübingen, Zentrum für Neurologie, Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt Neurodegenerative Erkrankungen sowie vom Universitätsklinikum für Psychiatrie und Psychotherapie, Tübingen, Geriatrisches Zentrum und Memory Clinic initiiert und immer noch weiter durchgeführt. Es besteht zudem eine Kooperation mit dem Hertie-Institut für klinische Hirnforschung in Tübingen, dem Robert-Bosch-Krankenhaus in Stuttgart, und der Klinik für Neurologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Kiel (Berg, 2012; Jeske, 2017).

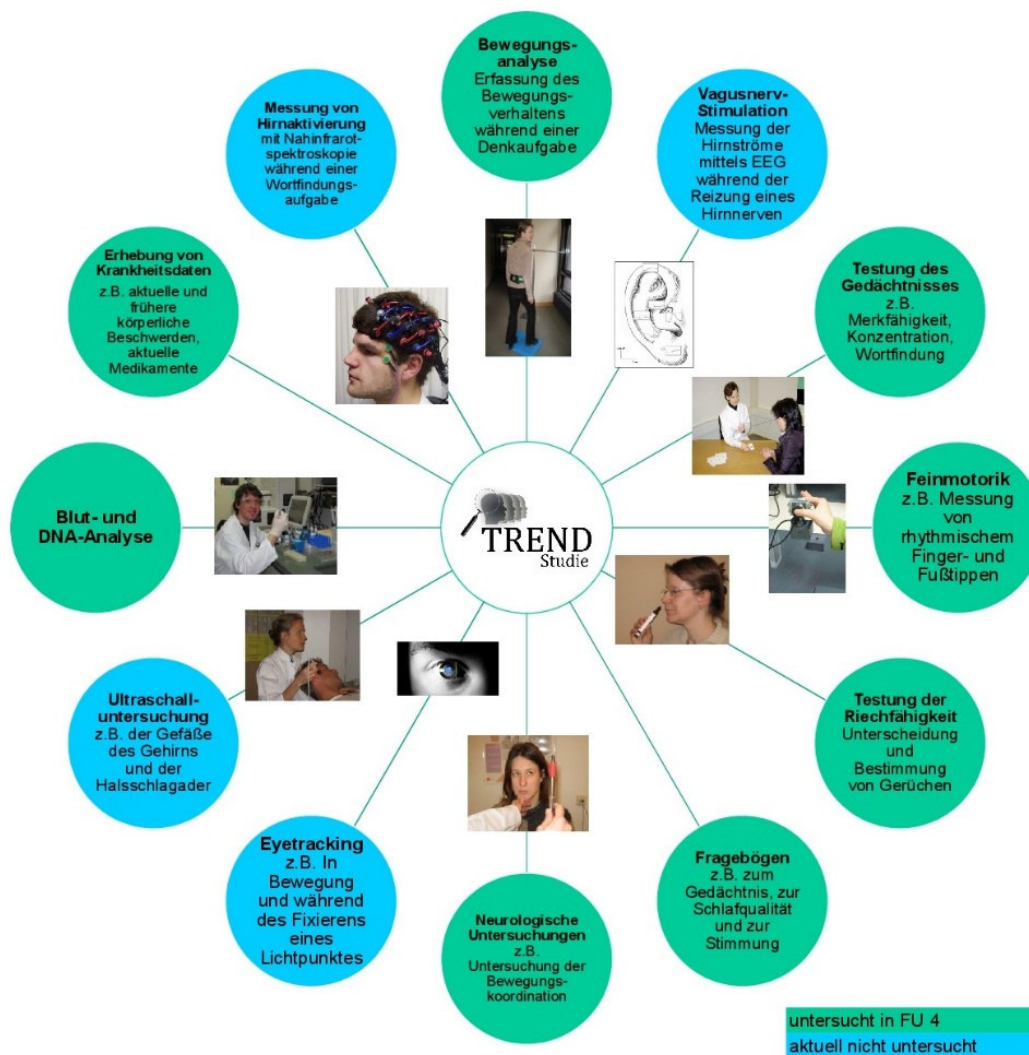


Abbildung 4: Darstellung der Untersuchungen
Quelle: TREND-Studie

Während der Untersuchungen absolvieren die Probanden mehrere Stationen, bei welchen unterschiedliche neurologische, vaskuläre, neuropsychologische und motorische Testungen durchgeführt werden (blaue und grüne Kreise in Abbildung 4). Der Aufbau der Stationen entspricht dem eines Zirkeltrainings wobei jede Station etwa 40 Minuten benötigt. Die einzelnen Follow-Ups unterscheiden sich in der jeweiligen Anzahl und Aufbau der Stationen. Die Einzeluntersuchung Follow-Up 4 (FU4, aktuellste Untersuchung zum Zeitpunkt der Datenerhebung), wie in grün in Abbildung 4 dargestellt, dauerte etwa 2,5 Stunden. An der ersten Station wurden Krankheitsdaten, Beschwerden und Medikation erhoben und die Riechfähigkeit getestet. An der zweiten Station wurden die Probanden mithilfe

der in Abschnitt 3.2 näher erläuterten neuropsychologischen Testbatterie CERAD-Plus untersucht. Im Anschluss wurden motorische Aktivität, Gedächtnis, Bewegung, Farbsehvermögen und Feinmotorik der Probanden getestet. Danach wurde Blut von den Probanden abgenommen, um bestimmte genetische Parameter zu untersuchen und ein neurologisches Screening durchgeführt. Zusätzlich geben die Probanden mittels bereits im Voraus ausgefüllten Fragebögen allgemeine Informationen an, wie etwa zur Krankengeschichte und zum Lebensstil. Die einzelnen Follow-Ups unterschieden sich in ihrem Ablauf und auch in den einzelnen Untersuchungen. Näheres zu den in dieser Arbeit verwendeten Daten findet sich im jeweiligen Abschnitt.

Die Ethikkommission der Universität Tübingen erteilte ihre Zustimmung zur Durchführung der Studie (Studiennummer: 90/2009 B02).

3.2 CERAD-Plus

Ein wichtiger Teil der TREND-Studie ist die Untersuchung der kognitiven Funktion in unterschiedlichen Bereichen mithilfe der CERAD-Plus Testbatterie, welche in jedem Follow-Up durchgeführt wurde. Dadurch wird ein individuelles Leistungsprofil zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt erstellt. So ist es möglich, den Verlauf der zur Baseline gesunden, älteren Probanden im 2-jährigen Untersuchungsabstand zu beurteilen.

Die Abkürzung „**CERAD**“ steht für „**C**onsortium to **E**stablish a **R**egistry for **A**lzheimer's **D**isease“ und wurde von einer Arbeitsgemeinschaft von 16 Universitäten in Zusammenarbeit mit dem „National Institute on Aging“ bereits 1989 in den Vereinigten Staaten als standardisiertes Instrument zur Demenzabklärung entwickelt (Morris et al., 1989). Das Plus steht für die in dieser Testbatterie zusätzlichen Aufgaben, den Teilen „Trail-Making-Test“ und „Semantische-Flüssigkeit, S-Wörter“ (Erläuterung der einzelnen Tests vgl. Tabelle 4). Auch im deutschen Sprach-

raum ist eine anerkannte Übersetzung weit verbreitet und gebräuchlich, um Demenz vom Alzheimer Typ, aber auch andere neurodegenerative Erkrankungen bereits im früheren Stadium zu erkennen (Aebi, 2003b).

Natürlich müssen hier zwischen altersgemäßer Reduktion der kognitiven Fähigkeit und verstärkter Reduktion bei zugrunde liegenden pathologischen Prozessen unterschieden werden. Deshalb werden die in den einzelnen Teilaufgaben erzielten Ergebnisse mit Alters- und Ausbildungsjahren angepassten Normwerten auf sogenannte „Z-Werte“ normiert.

Zudem sollte die Testperson in neutraler Testumgebung möglichst wenig abgelenkt und möglichst motiviert sein, da dies die Leistungsfähigkeit der Probanden ebenfalls beeinflussen kann.

Die angewendete CERAD-Plus Testbatterie mit den einzelnen Arbeitsanweisungen zur standardisierten Durchführung ist über die Memory Clinic der Universität Basel zugänglich (Aebi, 2003a). Sie besteht aus 11 einzelnen Teilaufgaben, die unterschiedliche Bereiche des Gedächtnis (Memory Domain), Sprache (Language Domain), Praxie (Executive Domain) und räumliche Orientierung (Visuospatial Domain) abdecken (Aebi, 2003b):

Die Durchführung des Tests dauert etwa 30 bis 40 Minuten, wobei sich die Testzeit bei gesunden Probanden auf etwa 20 Minuten verkürzen kann. Die Schwierigkeit ist so gestaltet, dass der Test auch bei Probanden mit kognitiven Einschränkungen durchgeführt werden kann.

*Tabelle 4: Übersicht über die Aufgaben des CERAD Plus
Quelle: In Anlehnung an Aebi (2003), S. 53f*

1. Verbale Flüssigkeit (Isaacs & Kennie, 1973)	Die Testperson (TP) wird aufgefordert, in 60 Sekunden möglichst viele unterschiedliche Tierarten aufzuzählen, Mehrfachnennungen werden nicht gezählt.
2. Boston Naming Test (Kaplan, E. Goodglas, H. Weintraub, 1978)	Die TP wird aufgefordert, 15 Zeichnungen, die ihm gezeigt werden, korrekt zu benennen. Die 15 Abbildungen sind unterteilt in häufig, mittel und selten gebräuchliche Wörter.

3. Mini-Mental-Status nach Folstein (1983)	Die TP muss 22 kleine Einzelaufgaben bearbeiten, darunter einfache Fragen („Welcher Wochentag ist heute?“), einen vollständigen Satz aufschreiben oder eine Figur abzeichnen.
4. Wortliste lernen (Atkinson & Shiffrin, 1971; Mohs, Kim, Johns, Dunn, & Davis, 1986)	Der TP werden in 3 Durchgängen jeweils 10 Wörter in unterschiedlicher Reihenfolge gezeigt. Aufgabe ist es, in 90 Sekunden möglichst viele der gezeigten Wörter aus dem Gedächtnis abzurufen. Bewertet werden neben den richtigen Wörtern auch „Intrusionen“, also genannte Wörter, die nicht bei den ursprünglichen Wörtern dabei waren. Die Wörter in der Wortliste wurden nach FU3 geändert, um zu vermeiden, dass sich Probanden zu sehr an die Wörter vom letzten Follow-Up erinnern können.
5. Figuren abzeichnen	Die TP muss 4 Figuren abzeichnen, welche nach festgelegten Kriterien bewertet werden. Zeitlimit sind pro Figur 90 Sekunden.
6. Wortliste abrufen	Hier wird getestet, an welche der 10 Wörter aus Aufgabe 4 sich die TP noch erinnern kann. Zeitlimit sind hier ebenfalls 90 Sekunden.
7. Wortliste wiedererkennen	Die Wörter von Aufgabe 4, aber auch noch 10 bis dahin noch nicht gezeigte Wörter werden der TP vorgelegt, und diese soll entscheiden ob ein Wort bereits gezeigt wurde oder nicht.
8. Figuren abrufen (Mohs et al., 1986)	Die TP wird aufgefordert, sich an alle bis dahin gezeichnete Figuren zu erinnern, und diese aus dem Gedächtnis zu zeichnen. Gezählt werden in dieser Aufgabe die 4 Figuren aus Aufgabe 5 aber auch die Figur aus Aufgabe 3
9. Phonematische Flüssigkeit, S-Wörter	Hier wird die TP gebeten, möglichst viele Wörter mit dem Buchstaben S am Anfang aufzuzählen. Ausgeschlossen werden jedoch Namen, Nummern und immer wieder dasselbe Wort mit verschiedenen Endungen oder Stammergeänzungen. Zeitbegrenzung ist hier eine Minute.
10. Trail-Making-Test (Reitan, 1958)	Hier soll die TP einmal Zahlen in aufsteigender Reihenfolge von 1 bis 25 und einmal jeweils im Wechsel aufsteigende Zahlen mit im Alphabet fortschreitenden Buchstaben verbinden. Hier wird die Zeit gestoppt, wie lange die TP für die Aufgabe benötigt, die bei der Durchführung gemacht werden.

3.3 Kognitive Domänen

Die Ergebnisse der Probanden in den einzelnen Aufgaben des CERAD-Plus werden in alters- und bildungsnormte „Z-Scores“ umgerechnet. Aufgrund dieser werden wiederum die „Kognitiven Domänen“ („cognitive domains“) nach Roberts et al. (2008) berechnet. Eingang finden in die **Memory Domain** die Aufgaben 6 und 8 „Figuren und Wortliste abrufen“, in die **Language Domain** die Aufgaben 1, 2 und 9, „Boston naming test“, phonematische und verbale Flüssigkeit, in die **Executive Domain** Aufgabe 10, der Trail Making Test (Teil B) und in der **Visuospatial Domain** die Aufgabe 5, „Figuren abzeichnen“. Diese Einteilung ermöglicht eine übersichtliche Darstellung der Testleistungen der Probanden.

3.4 Delir-Anamnese

Um die Probanden der Gruppe „Delir-Symptome in Anamnese“ zuzuordnen, erfolgte eine Untersuchung der Probandenkohorte, wie in Abbildung 5 dargestellt, in mehreren Schritten.

Zum einen wurde im Rahmen der TREND-Studie bereits seit FU1 anamnestisch erhoben, ob die Probanden in der Vergangenheit ein Delir hatten.

Ab FU2 wurde bereits ein etwas ausführlicherer Fragebogen eingesetzt. Dieser fragte im Zusammenhang mit Delirien in einem kurzen Fragebogen folgende Punkte ab:

Verwirrungszustände, Halluzinationen, Desorientierung oder Gedächtnisstörung im Zusammenhang mit Operationen oder ähnlichem. Zudem wurde gefragt, ob sich die Probanden selbst Zugänge gezogen haben, am Bett fixiert werden mussten oder aggressives Verhalten vorlag.

Falls die Probanden eine der Fragen bejahten, wurde weiter gefragt, wann und in welchem Zusammenhang diese Symptome vorlagen. Dieser Fragebogen wurde bis FU4 im 2-jährigen Abstand wiederholt.

Da bislang kein validierter Fragebogen vorlag, der Delirien in der Vorgeschichte anamnestisch erfragte, wurde im Rahmen der Datenerhebung ein weiterer Fragebogen entworfen, um noch detailliertere anamnetische Informationen zu erhalten. Dieser wurde den Probanden per Post zugeschickt und zu Hause selbst ausgefüllt (siehe Anhang Abbildung 16 und Abbildung 17).

Der adaptierte Fragebogen basierte auf einer Abwandlung des bewährten Nu-DESC („Nursing delirium screening scale“, Delir Screening Skala für Pflegende) welcher in Tabelle 5 dargestellt ist.

Tabelle 5: Nursing Delirium Scale (Nu-DESC)
Quelle: Lütz, Radtke et al., 2008, S. 101

Symptom	Intensität: 0 - 2 Punkte
1 Desorientierung Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten, Nicht-Erkennen der umgebenden Personen	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
2 Unangemessenes Verhalten Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person: z.B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist usw.	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
3 Unangemessene Kommunikation Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, z.B. zusammenhanglose- oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
4 Illusionen/Halluzinationen Sehen und oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
5 Psychomotorische Retardierung Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität/Äußerung, z.B. wenn der Patient nicht angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar	<input type="checkbox"/> 0 <input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2
Summe	
Delir: ≥ 2 Gesamtpunktzahl	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein

Dabei wurde darauf geachtet, in einfachen Worten die maßgeblichen Delir-Symptome abzufragen. Der Nu-DESC-Fragebogen ist als schnelles und systematisches Instrument zur Diagnostik eines Delirs anerkannt (Gaudreau, et al. 2005,

Lütz et al., 2008). Seine Sensitivität und Spezifität liegt je nach Studie bei 86 - 96% und 79 - 87% (Gaudreau et al., 2005; Leung, Leung, Leung, & Pan, 2008).

Bei fraglichen oder unvollständigen Angaben wurde ein Telefon-Interview geführt, um eventuelle Fehler beim Ausfüllen der Fragebögen auszuschließen. Probanden, die den Fragebogen von Follow-Up 2 bis 4 positiv angekreuzt hatten und nicht auf den Delir-Fragebogen reagierten, wurden ebenfalls für eine kurze Anamnese angerufen. In einigen wenigen Fällen erfolgte bei vorliegender Zustimmung durch den Probanden auch die Erhebung einer Fremdanamnese bei Bezugspersonen (z.B. Ehegatte/-in).

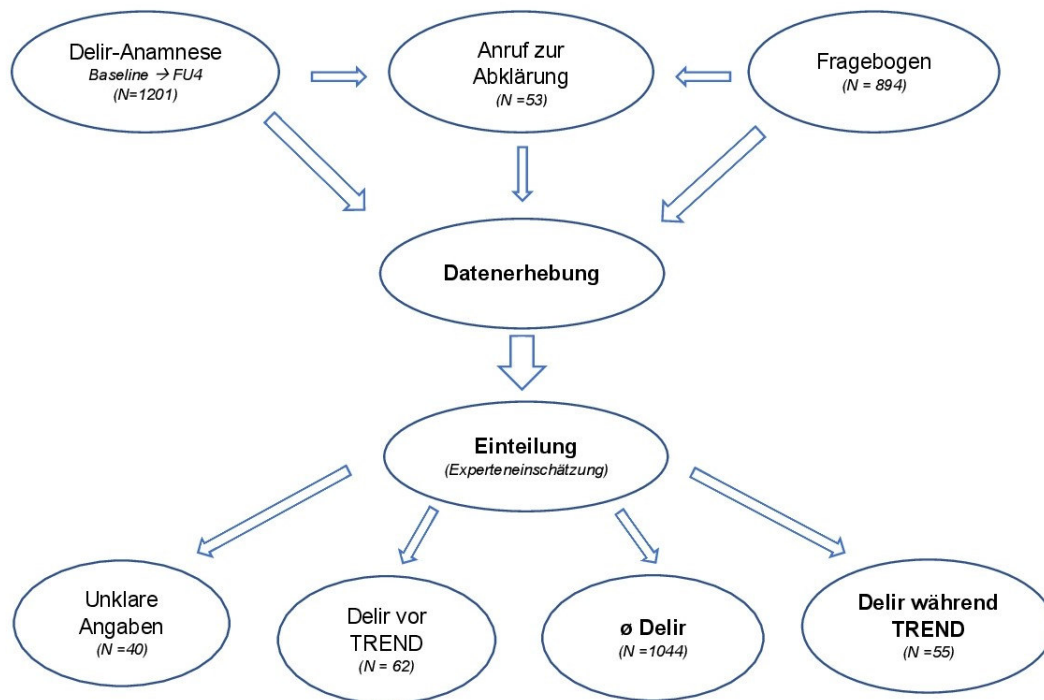


Abbildung 5: Flowchart Datenerhebung
Quelle: Eigene Darstellung

Die gesamten Angaben wurden in Zusammenarbeit mit Professor Eschweiler, Diplom-Psychologe Christian Mychajliw durchgearbeitet und in die Kategorien „Delir vor TREND“, „Delir während TREND“, „unklare Angaben“ und „kein Delir“ eingeordnet (Experteneinschätzung vgl. Abbildung 5). Hierbei ist darauf hinzuweisen, dass einige Probanden angaben, ein Delir gehabt zu haben, obwohl es

sich im Zusammenhang mit den weiteren Angaben wahrscheinlich nicht um ein Delir handelte, sondern beispielsweise eine transiente Amnesie, kurze Verwirrtheit direkt nach einem operativen Eingriff, Angststörungen, Dissoziationen oder ähnliches.

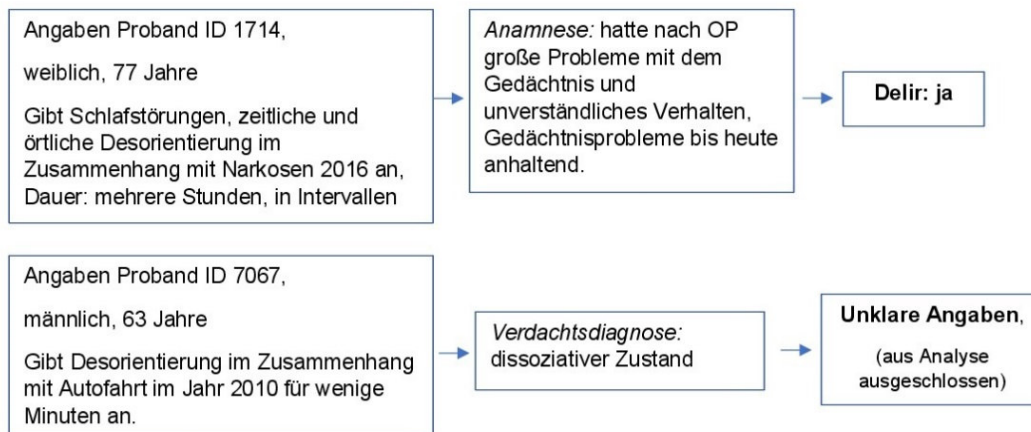


Abbildung 6: Beispielhafte Einteilung der Probanden, Delir-Anamnese

In Abbildung 6 wird an zwei Fällen beispielhaft dargestellt, wie die Einteilung in die Gruppen „Delir“ und „kein Delir“, beziehungsweise „unklare Angaben“ erfolgte. So fanden sich auch einige Angaben, die eine andere Verdachtsdiagnose wie hier aufgeführt möglicherweise ein dissoziativer Zustand beim Autofahren, aber auch Probanden, die ausführlich ihr Delir-Ereignis schilderten.

Bei unklaren und fraglichen Angaben wurden diese Datensätze aus der Erhebung ausgeschlossen.

3.5 Becks Depressions Inventar

Der „Becks Depressions Inventar“ (BDI) ist ein seit seiner Entwicklung 1961 in vielen Studien verwendetes validiertes Instrument zur Depressionstestung (Richter et al., 1998).

Die getesteten Personen machen hierbei in Selbsteinschätzung Angaben über verschiedene klinische Symptome einer Depression, dabei wird zudem die Schwere der Depression eingeschätzt. Auch in der deutschen, am DSM-IV orientierten, erneuerten Version BDI-II stellt das Instrument ein reliables Instrument dar (Kühner, Bürger, Keller, & Hautzinger, 2007). Die Cut-Off-Werte zur Einschätzung der Schwere der Depression liegen bei 0-12 Punkten für keine oder minimale Depression, ab 13 Punkte liegt gemäß Testergebnis eine milde Depression vor. Weiter erfolgt ab 20 erreichten Punkten die Einteilung als moderate, ab 29 Punkte als schwere depressive Symptomatik (Beck, Brown, & Steer, 1996).

3.6 Fragebogen zum Subjective Memory Impairment

Da subjektive Gedächtnisbeschwerden als potentielle Risikofaktoren für weiteren kognitiven Abbau gelten, wurden die Probanden bei jeder Visite in einem Fragebogen nach selbst bemerkten Gedächtnisstörungen befragt. Zusätzlich gibt es noch die Abstufung, ob es den Probanden Sorgen bereite oder nicht. Hierbei floss nicht in die Wertung mit ein, ob bei den Probanden tatsächlich ein messbares kognitives Defizit vorlag oder nicht, es handelt sich um rein subjektive Angaben entsprechend der Definition des SMI.

3.7 Schlafanamnese mittels RBDSQ

Im Rahmen der TREND-Studie wurden die Probanden mittels des RBDSQ (REM sleep behavior disorder screening questionnaire, zu Deutsch: Screeningbogen für REM-Schlafverhaltensstörung) zu ihrem Schlafverhalten befragt. Dieser wurde im 2-jährigen Abstand von den Probanden ausgefüllt. In Tabelle 6 sind die Fragen des RBDSQ aufgeführt. Ein Score von 5 oder mehr wird als positives Testergebnis gewertet (Stiasny-Kolster et al., 2007).

Tabelle 6: RBDSQ

Quelle: Stiasny-Kolster, Mayer et al, 2007, S. 2387

REM Sleep Behaviour Disorder Screening Questionnaire (RBDSQ)

1. Ich habe teilweise sehr lebhaft Träume.	ja	nein
2. Meine Träume haben des Öfteren aggressiven oder aktionsgeladenen Inhalt	ja	nein
3. Die Traum inhalte stimmen meist mit meinem nächtlichen Verhalten überein.	ja	nein
4. Mir ist bekannt, dass ich meine Arme oder Beine im Schlaf bewege.	ja	nein
5. Es ist dabei vorgekommen, dass ich meinen Partner oder mich selbst (beinahe) verletzt habe.	ja	nein
6. Bei mir treten oder traten während des Träumens folgende Erscheinungen auf:		
laut Sprechen, Schreien, Schimpfen, Lachen	ja	nein
plötzliche Bewegungen der Gliedmaßen, „Kämpfen“	ja	nein
Gesten, Bewegungsabläufe, die im Schlaf sinnlos sind wie z.B. winken, salutieren, Mücken verscheuchen, Stürze aus dem Bett	ja	nein
um das Bett herum umgefallene Gegenstände wie z.B. Nachttischlampe, Buch, Brille	ja	nein
7. Es kommt vor, dass ich durch meine eigenen Bewegungen wach werde.	ja	nein
8. Nach dem Erwachen kann ich mich an den Inhalt meiner Träume meist gut erinnern.	ja	nein
9. Mein Schlaf ist häufiger gestört.	ja	nein
10. Bei mir liegt/lag eine Erkrankung des Nervensystems vor (z.B. Schlaganfall, Gehirnerschütterung, Parkinson, RLS, Narkolepsie, Depression, Epilepsie, entzündliche Erkrankung des Gehirns); Welche?	ja	nein

3.8 Riechtestung mittels Sniffin' Sticks

Um die Riechfähigkeit der Probanden zu testen, wurde die olfaktorische Testbatterie „Sniffin' Sticks“ (Riechstäbchen) verwendet. Diese besteht aus Tests für Riechschwelle, Diskrimination und Identifikation für unterschiedliche Gerüche (Hummel, Kobal, Gudziol, & Mackay-Sim, 2007), wobei in der TREND-Studie ab FU1 lediglich die Identifikation getestet wurde. Die Sniffin' Sticks sind Riechstifte, welche gelösten Riechstoff enthalten. Zur Testung werden die Stäbchen für etwa 3 Sekunden in die Nähe der Nase gehalten und von den Probanden so gerochen. Aus vier Antwortmöglichkeiten soll der Proband auswählen, um welchen Geruch

es sich handelte. 16 Duftstoffe werden dabei getestet (maximal erreichbare Punktzahl: 16), wobei ein Ergebnis von bis zu 10 Punkten als Hyposmie gewertet wird. Bei der Grenze handelt es sich um altersspezifische Normwerte. Akut, zum Beispiel an einer Rhinitis oder Sinusitis erkrankte, oder dauerhaft im Geruchssinn reduzierte Personen wurden aufgrund der reduzierten Testbarkeit ausgeschlossen.

4. Ergebnisse

4.1. Stichprobenbeschreibung

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS 25.0.0 der IBM Corporation.

Tabelle 7: Anzahl Studienteilnehmer der bisherigen Follow-Up und Visiten

Messzeit- punkt	BL 2009/10	FU1 2011/12	FU 2 2013/14	FU 3 2015/16	FU 4 2017/18
Anzahl TP	715	1102	1017	957	870
Visite	1	2	3	4	5
Anzahl TP	1201	1093	1002	875	490

Anmerkungen. Anzahl Dropouts gesamt $N = 329$, Konversion zu Demenz $N = 22$, Konversion zu Parkinson $N = 31$, BL = Baseline FU = Follow Up TP = Testpersonen.

Beim longitudinalen Ablauf der TREND-Studie ergab sich aus organisatorischen Gründen, dass zum Untersuchungszeitpunkt FU 1 und FU 2 jeweils nochmals eine größere Anzahl an Probanden hinzugefügt wurden. Um die Datensätze zu vereinheitlichen, wurde der Ablauf von Baseline, FU 1 bis FU 4 zu „Visite 1 bis 5“, wie in Tabelle 7 dargestellt, verschoben. Die Visiten bilden zum Zeitpunkt „Visite 1“ alle Probanden ab. Gleichzeitig schieden aus unterschiedlichen Gründen (Krankheit, organisatorische Gründe, keine Motivation mehr für Studienteilnahme, Tod) aber auch immer wieder Probanden aus der Studienteilnahme aus, weshalb die Anzahl der Studienteilnehmer zu späteren Visiten hin immer weniger wird.

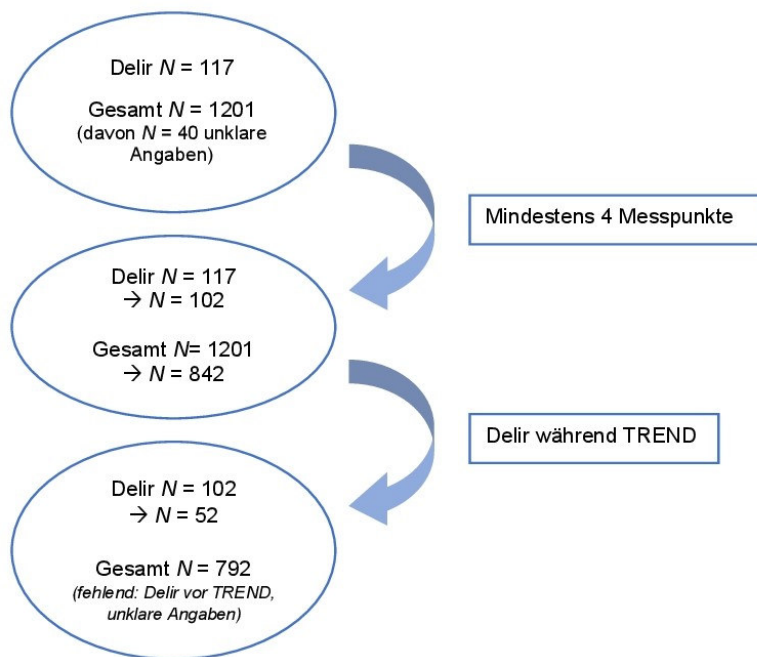


Abbildung 7: Stichprobenbereinigung anhand von Inklusionskriterien
 Quelle: eigene Darstellung

Vor der Datenanalyse erfolgte das Aufstellen von Inklusionskriterien wie in Abbildung 7 schematisch dargestellt. Analysiert wurden lediglich die Datensätze von Probanden die minimal 4 Visiten bei TREND durchliefen. Bis zu 5 Visiten waren maximal möglich. Dabei verringerte sich die gesamte Stichprobe von $N = 1201$ auf $N = 842$. In der Stichprobe enthalten sind auch Überspringer einer Visite, die allerdings trotzdem 4 Messzeitpunkte haben. Des Weiteren wurde für die Analyse lediglich Probanden einbezogen, welche ein Delir *während* des Zeitraums der TREND-Studie hatten, da nur bei diesen ein Messzeitpunkt vor und nach Delir zum Zeitpunkt der Datenerhebung vorlag. Probanden mit einem Delir-Ereignis in der Anamnese vor der TREND-Studie wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Ebenfalls ausgeschlossen wurden Probanden mit unklaren Angaben in der Anamnese, bei denen ein Delir nicht sicher ausgeschlossen, aber auch nicht anamnestisch bestätigt werden konnte. Daraus ergab sich eine Stichprobe von $N = 52$ Probanden, die ein Delir während der TREND-Studie in ihrer Anamnese aufwiesen.

4.2 Deskriptive Statistiken

Von den 875 Probanden der TREND-Studie mit 4 Messzeitpunkten gaben 102 Probanden an, vor der TREND-Studie ($N = 50$, 5,7 %) oder währenddessen ($N = 52$, 5,9 %) ein Delir gehabt zu haben. Somit lag die Lebenszeitprävalenz, also die Anzahl der Probanden die irgendwann in Ihrem Leben ein Delir angegeben haben bei 11,6 %. 33 Probanden wurden aus der Analyse ausgeschlossen, da Daten fehlten, unklare oder zu ungenaue Angaben gemacht wurden. In die Analyse eingeschlossen wurden lediglich Probanden mit einem Delir-Ereignis während TREND und Probanden ohne Delir. 740 Probanden (88,4 %) gaben keine Delir-Symptome in der Anamnese an, bzw. das Vorliegen eines Delirs wurde anamnestisch ausgeschlossen.

Tabelle 8: Zeitpunkt des anamnestisch angegebenen Delirs bezogen auf die Visite der TREND-Studie

nach V 1	nach V 2	nach V 3	nach V 4	Delir (nach V1-4)	ø Delir	Gesamt
6	9	13	24	52	740	792
(0,8 %)	(1,1 %)	(1,6 %)	(3,0 %)	(6,6 %)	(93,4 %)	(100 %)

Anmerkungen. Fehlende Werte: Delir vor TREND ($N = 50$), unklare Angaben ($N = 33$), V = Visite.

Zum Zeitpunkt des Delirs machten die Probanden mit dem Delir-Ereignis während der TREND-Studie folgende Angaben: 6 Probanden hatten ein Delir-Ereignis nach Visite 1, 9 nach Visite 2, 13 nach Visite 3 und 24 nach Visite 4 (vgl. Tabelle 8). Nach Visite 5 war zum Abschluss der Datenerhebung noch kein Delir-Ereignis bekannt. Da die Visiten im 2-Jahres-Abstand erfolgten entspricht dies einer durchschnittlichen jährlichen Inzidenzrate von 0,8 %.

Tabelle 9: Ursachen für das Delir-Ereignis

Operationen			schwere Infektionen	sonstiges	unklar	>1 Delir
Kardio-vaskulär	Orthopädisch	Sonstige				
10 (19,2 %)	12 (23,0 %)	22 (42,3 %)	4 (7,7 %)	1 (1,9 %)	3 (5,8 %)	5 (9,6 %)

Anmerkungen. Gesamt N = 52, Probanden mit Delir während TREND in Anamnese.

Wie in Tabelle 9 aufgeführt, machten die Probanden ihrer Krankheitsgeschichte entsprechend individuelle Angaben zum Auslöser des Delir-Ereignisses. So traten 10 Delirien im zeitlichen Zusammenhang mit kardiovaskulären Operationen, 12 nach orthopädischen Eingriffen und 22 nach sonstigen operativen Eingriffen auf. 4 Fälle traten im Zusammenhang mit schweren Infektionen auf. Bei 4 Fällen war ein sonstiger Zusammenhang gegeben, beziehungsweise eine unklare Ätiologie lag vor. Fünf Probanden gaben an, in ihrer Lebenszeit mehr als ein Delir-Ereignis gehabt zu haben.

4.3 Demographische Eigenschaften

Unterscheiden sich Probanden, die Delir-Symptome in der Anamnese aufweisen, hinsichtlich ihrer demografischen Eigenschaften von denjenigen, die keine Delir-Symptome haben?

Tabelle 10: Verteilung von Geschlecht bei „Delir“ und „kein Delir“-Gruppe

	ø Delir (N = 740)	Delir (N = 52)	Gesamt (N = 792)
Geschlecht	<i>m</i> = 401 (54,1 %)	<i>m</i> = 26 (50 %)	<i>m</i> = 427 (53,9 %)
	<i>w</i> = 339 (45,9 %)	<i>w</i> = 26 (50 %)	<i>w</i> = 365 (46,1 %)

Anmerkungen. Fehlende Werte: Delir vor TREND, unklare Angaben, ≤ 4 Visiten, *m* = männlich, *w* = weiblich.

Wie Tabelle 10 zu entnehmen ist, waren in der Delir-Kohorte jeweils 50 % der Probanden männlichen und weiblichen Geschlechts, während in der Vergleichsgruppe „kein Delir“ 54,1 % männlich waren. Ein Chi-Quadrat-Test zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen weiblichem Geschlecht und dem Auftreten von Delir ($\chi^2(1) = 0,34, p = 0,021$), was mit $\varphi = 0,21$ einem kleinen bis mittleren Effekt entspricht.

Tabelle 11: Alter und Ausbildungsjahre bei „Delir“ und „kein Delir“-Gruppe

	ø Delir MW (±SD)	Delir MW (±SD)	U-Wert	Z-Wert	Signifikanz
Alter^a	62,8 (6,4)	65,9 (6,4)	U = 13605	-3,54	$p \leq .001^*$
Ausbildungs- jahre	14,38 (2,6)	15,15 (3,1)	U = 16713	-1,60	$p = .109$

Anmerkungen. ^azum Zeitpunkt V1, MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung, * signifikant gemäß Mann-Whitney-U-Test.

Die Delir-Kohorte war im Durchschnitt etwa 3 Jahre älter als die Gruppe ohne Delir in der Anamnese (vgl. Tabelle 11). In der Anzahl der Ausbildungsjahre gab die Delir-Kohorte eine knapp 1 Jahr länger andauernde Ausbildungszeit an. Ein Mann-Whitney-U-Test wurde durchgeführt um zu überprüfen, ob sich das Alter und die Ausbildungsdauer nach Einteilung in die Gruppen „Delir“ und „kein Delir in Anamnese“ unterschied. Es lag ein signifikanter Unterschied im Alter der Probanden vor, ($U = 13605, Z = -3,54, p \leq .001$). In der Anzahl der Ausbildungsjahre zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied ($U = 16713, Z = -1,60, p = .109$) zwischen den Gruppen.

4.4 Delir und Einfluss auf kognitive Fähigkeiten

Beeinflusst ein Delir in der Anamnese die kognitive Leistung und deren Entwicklung? Unterscheiden sich die Probanden mit und ohne Delir in ihren Studienergebnissen in den kognitiven Funktionen im Laufe der Follow-Ups?

In Abbildung 8 bis Abbildung 9 sind die Verläufe der 4 aufeinander folgenden Visiten in den kognitiven Domänen („Cognitive Domains“) des CERAD-Plus der Probanden mit Delir während TREND in Anamnese (blau, durchgehende Linie) und ohne Delir (schwarz, gestrichelte Linie) abgebildet. Dabei stellt die x-Achse die 4 aufeinander folgenden Visiten dar, die y-Achse die zur jeweiligen Visite erreichten Scores der Vergleichsgruppen in der abgebildeten Domain. Der etwas dicker markierte Score von 0 stellt hier den Vergleichswert einer Normpopulation bei der CERAD-Testbatterie dar (Aebi, 2003b).

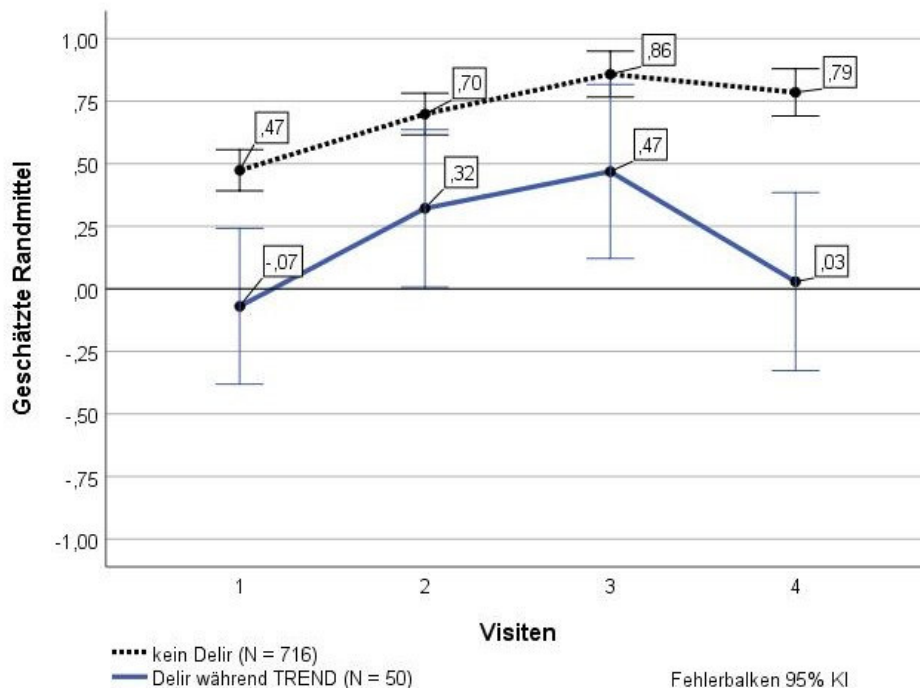


Abbildung 8: Executive Domain Visite 1 bis 4

Wie Abbildung 8 zu entnehmen ist, zeigen sich die Mittelwerte der Executive Domain bei den Probanden mit Delir in den Visiten 1 bis 4 unter den durchschnittlichen Werten der Probanden ohne Delir in der Anamnese. Die Fehlerbalken bei Visite 2 und 3 überschneiden sich. Beide Gruppen erzielten bis Visite 3 immer

höhere Ergebnisse, während sie beide an Visite 4 etwas abfallen, wobei die Delir-Gruppe einen etwas stärkeren Abfall zeigt.

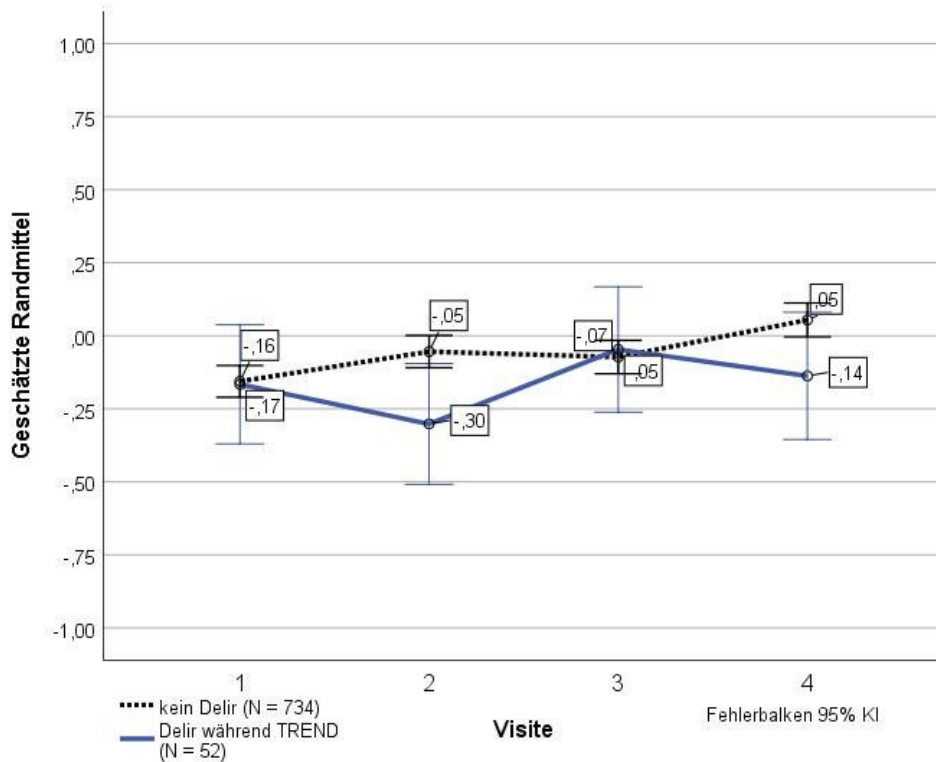


Abbildung 9: Memory Domain Visite 1 bis 4

In der Memory Domain (vgl. Abbildung 9) verlaufen die zwei Gruppen fast parallel zueinander, alle Fehlerbalken überschneiden sich. An den Visiten 1, 2 und 4 liegen die Durchschnittswerte der Probanden ohne Delir über denjenigen der Probanden mit Delir in der Anamnese. Die Entwicklung zwischen den Visiten scheint im Verlauf der Erhebungszeitpunkte eher leicht nach oben zu gehen.

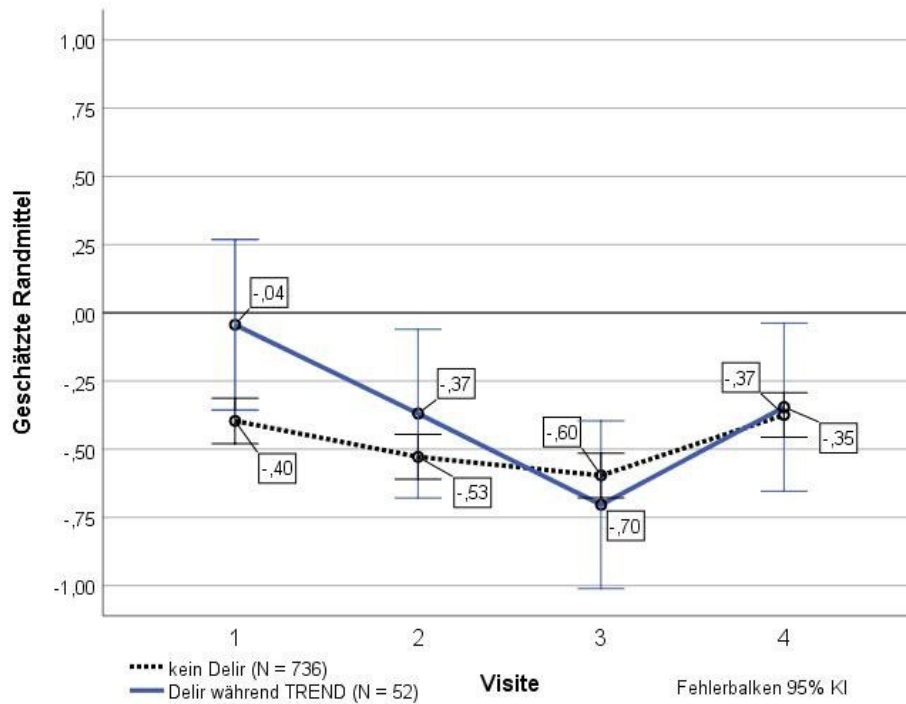


Abbildung 10: Visuospatial Domain Visite 1 bis 4

In der Visuospatial Domain (vgl. Abbildung 10) verlaufen die Linien annähernd parallel. Alle Fehlerbalken überschneiden sich. Die Durchschnittswerte der Delir-Gruppe liegen in Visite 1, 2 und 4 über den der Gruppe ohne Delir. Bis zu Visite 3 ist die Entwicklung eher einem Abwärtstrend folgend, während er an Visite 4 leicht ansteigend ist.

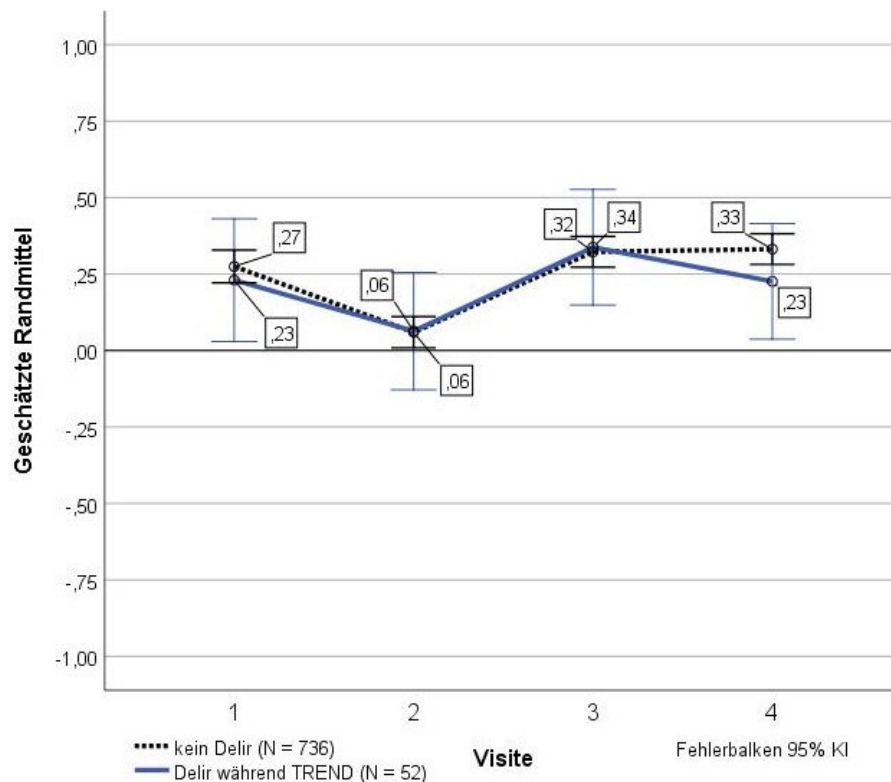


Abbildung 11: Language Domain Visite 1 bis 4

In der Language Domain (vgl. Abbildung 11) verlaufen die zwei Linien ebenfalls annähernd parallel, mit Überschneidung aller Fehlerbalken. In Visite 1, 3 und 4 liegen die Durchschnitte der Delir-Gruppe unter denen der Gruppe ohne Delir in Anamnese. Über die Untersuchungszeitpunkte zeigt sich ein Abfall zwischen den Visiten 1 und 2, ein Leistungsanstieg zwischen Visite 2 und 3, und wieder ein leichter Abfall zwischen Visite 3 und 4.

Um den Einfluss eines Delirs auf die kognitiven Fähigkeiten statistisch zu analysieren wurden zunächst die Leistungen, wie in den folgenden Tabellen 12 und 13 dargestellt, in den Domains zwischen den beiden Gruppen bei jeder einzelnen Visite mittels eines Allgemeinen linearen Modells analysiert. Die Werte in den Domains von Visite 1 bis 4 wurden hierbei als abhängige Variable, die Zugehörigkeit zur Gruppe „Delir“ oder „kein Delir in Anamnese“ als unabhängige Variable verwendet.

Hierbei ergaben sich folgende signifikante Testergebnisse (vollständige Ergebnisse vgl. Tabelle 12 und 13): Die Probanden ohne Delir in Anamnese ($MW = 0,47$) in der Executive Domain Visite 1, erzielten bessere Leistungen als die Probanden mit Delir ($MW = -0,07$), $F(1) = 10,99$, $p \leq 0,001$. Ebenfalls zeigte sich, dass die Vergleichsgruppe ($MW = 0,70$) in der Executive Domain Visite 2, besser war als die Gruppe mit Delir ($MW = 0,32$), $F(1) = 5,18$, $p = 0,023$. Des Weiteren erwies sich als signifikant, dass die Probanden ohne Delir ($MW = 0,86$) in der Executive Domain Visite 3 höhere Punktzahlen erreichten als die Probanden mit Delir ($MW = 0,47$), $F(1) = 4,52$, $p = 0,034$. Als letztes signifikantes Ergebnis in der Executive Domain zeigte sich in Visite 4, dass die Probanden ohne Delir ($MW = 0,76$) bessere Leistung erzielten als die Probanden mit Delir ($MW = 0,03$), $F(1) = 16,30$, $p \leq 0,001$.

In der Memory Domain zeigte sich ein signifikantes Ergebnis in Visite 2: hier erreichten die Probanden ohne Delir ($MW = -0,05$) bessere Ergebnisse als die Gruppe mit Delir ($MW = -0,30$), $F(1) = 0,23$, $p = 0,023$.

In der Visuospatial Domain zeigte sich eine statistisch signifikante bessere Leistung der Delir-Gruppe ($MW = -0,04$) im Vergleich zur Gruppe ohne Delir ($MW = -0,39$), $F(1) = 4,58$, $p = 0,033$.

Es handelt sich gemäß dem berechneten partiellen Eta-Quadrat in allen Fällen um einen kleinen Effekt.

Die restlichen Ergebnisse zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen und sind Tabellen 12 und 13 zu entnehmen.

Tabelle 12: Leistungen der Gruppen "Delir" und "kein Delir" in den Domains und Visiten, Mittelwerte und Standardabweichungen.

		Kein Delir MW (\pm SD)	Delir während TREND MW (\pm SD)
ED (Delir $N = 50$, \emptyset Delir $N = 716$)	V1	0,47 (1,13)	-0,07 (1,05)
	V2	0,70 (1,13)	0,32 (1,07)
	V3	0,86 (1,24)	0,47 (1,40)
	V4	0,76 (1,29)	0,03 (1,15)
MD (Delir $N = 52$, \emptyset Delir $N = 734$)	V1	-0,16 (0,75)	-0,17 (0,78)
	V2	-0,05 (0,76)	-0,30 (0,73)
	V3	-0,73 (0,78)	-0,05 (0,88)
	V4	0,05 (0,79)	-0,13 (0,92)
LD (Delir $N = 52$, \emptyset Delir $N = 736$)	V1	0,27 (0,73)	0,23 (0,78)
	V2	0,06 (0,70)	0,06 (0,76)
	V3	0,32 (0,70)	0,33 (0,61)
	V4	0,33 (0,69)	0,23 (0,71)
VD (Delir $N = 52$, \emptyset Delir $N = 736$)	V1	-0,39 (1,15)	-0,04 (1,03)
	V2	-0,53 (1,13)	-0,37 (1,22)
	V3	-0,60 (1,12)	-0,70 (1,22)
	V4	-0,37 (1,13)	-0,35 (1,21)

Anmerkungen. MW = Mittelwert, SD = Standardabweichung. ED= Executive Domain, MD = Memory Domain, LD = Language Domain, VD =Visuospatial Domain, V = Visite.

Tabelle 13: Allgemeines lineares Modell der Gruppen "Delir" und "kein Delir", Visiten 1 - 4

		Mittlere Dif- ferenz (Kein Delir - Delir während TREND)	Standard- fehler	df	F-Wert	p-Wert*	η^2_{part}
ED	V1	0,54	0,16	1	10,99	0,001***	0,014+
	V2	0,38	0,17	1	5,18	0,023**	0,007+
	V3	0,39	0,18	1	4,52	0,034**	0,006+
	V4	0,76	0,19	1	16,30	0,000***	0,021+
MD	V1	0,01	0,10	1	0,01	0,925	0,000
	V2	0,25	0,10	1	0,23	0,023**	0,007+
	V3	-0,03	0,11	1	0,82	0,818	0,000
	V4	0,19	0,11	1	0,96	0,095	0,004
LD	V1	0,05	0,11	1	0,18	0,673	0,000
	V2	-0,01	0,10	1	0,00	0,970	0,000
	V3	-0,02	0,10	1	0,02	0,881	0,000
	V4	0,11	0,10	1	1,13	0,288	0,001
VD	V1	-0,35	0,16	1	4,58	0,033	0,006+
	V2	-0,16	0,16	1	0,95	0,330	0,001
	V3	0,10	0,16	1	0,51	0,508	0,001
	V4	-0,29	0,16	1	0,86	0,860	0,000

Anmerkungen. * $p \leq .05$, ** $p \leq .01$, *** $p \leq .001$ Anpassung für Mehrfachvergleiche nach Sidak. Zur Berechnung der Effektstärke wurde das partielle Eta-Quadrat gemäß Lakens (2013) berechnet. Nach Cohen (1988) wurde das partielle Eta-Quadrat von .01 als kleiner (+), Effekt gewertet, ED= Executive Domain (Delir $N = 50$, \emptyset Delir $N = 716$), MD = Memory Domain (Delir $N = 52$, \emptyset Delir $N = 734$), LD = Language Domain (Delir $N = 52$, \emptyset Delir $N = 736$), VD =Visuospatial Domain (Delir $N = 52$, \emptyset Delir $N = 736$).

Um den Effekt eines Delirs in der Anamnese auf die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten auf die gesamte Studie abschätzen zu können, wurde der Effekt auf die vier Domains in den Visiten insgesamt berechnet.

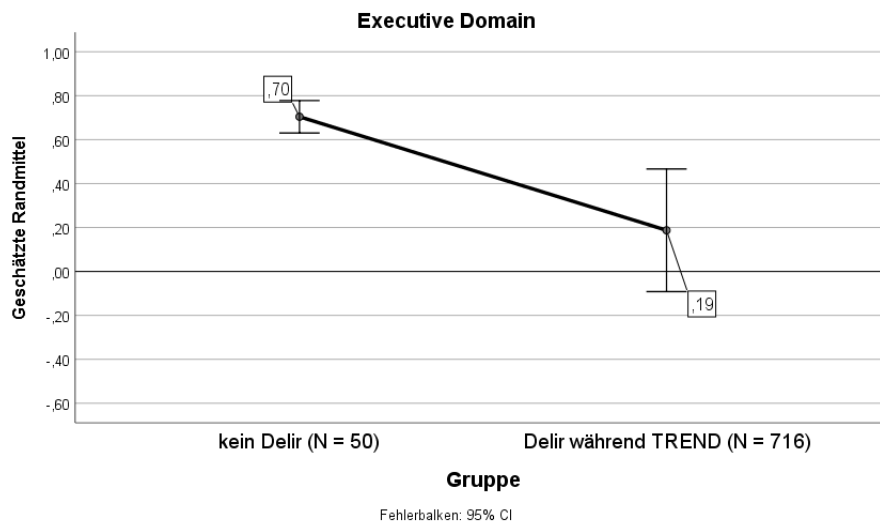


Abbildung 12: Effekt von Delir während TREND auf Executive Domain

Wie in Abbildung 12 dargestellt liegt in der Executive Domain die Gruppe „Delir während Trend“ etwa eine halbe Standardeinheit unter der Gruppe „kein Delir“.

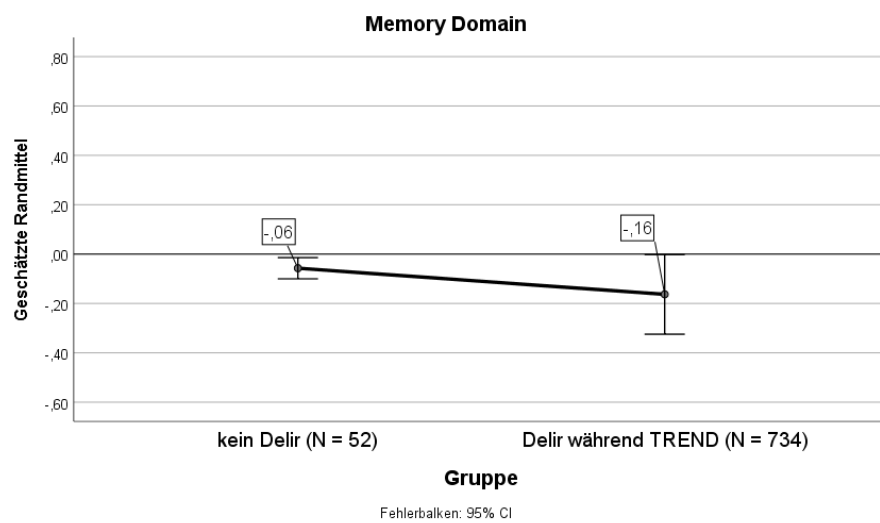


Abbildung 13: Effekt von Delir während TREND auf Memory Domain

Wie Abbildung 13 darstellt, liegt die Delir-Gruppe in der Memory Domain etwas unter der Gruppe ohne Delir in Anamnese. Die Fehlerbalken überschneiden sich.

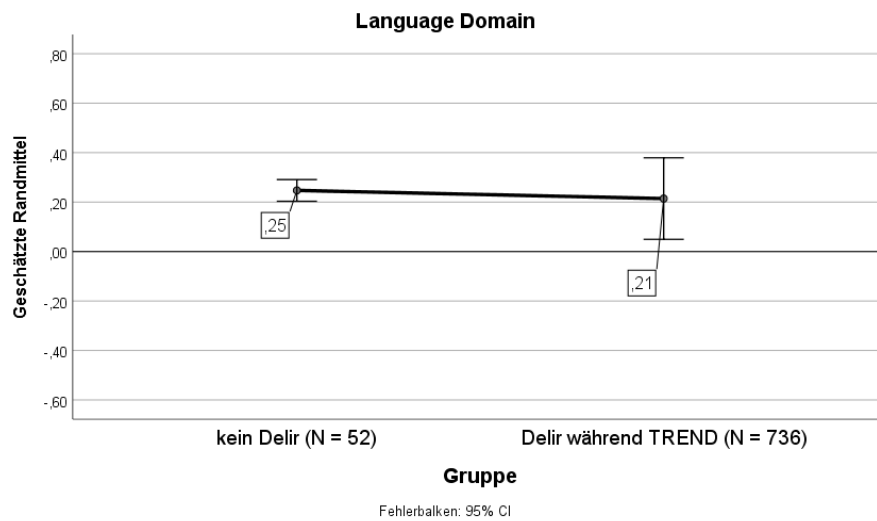


Abbildung 14: Effekt von Delir während TREND auf Language Domain

In Abbildung 14 ist der Effekt eines Delirs während TREND auf die Language Domain dargestellt. Auch hier findet sich nur ein minimaler Unterschied, die Fehlerbalken überschneiden sich.

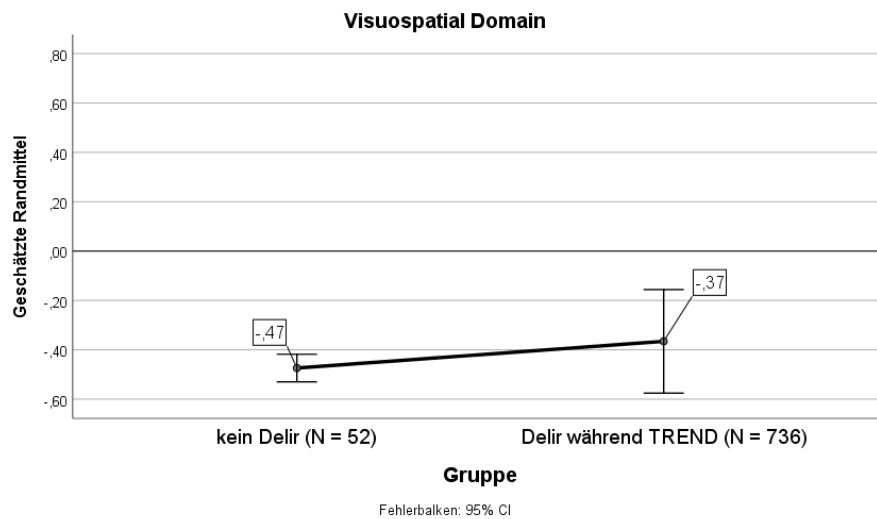


Abbildung 15: Effekt von Delir während TREND auf Visuospatial Domain

Zuletzt wird in Abbildung 15 noch die Leistung der zwei Gruppen in der Visuospatial Domain vergleichend dargestellt. Hier stellt sich die Leistung der Delir-Gruppe geringfügig besser dar, die Fehlerbalken überschneiden sich.

In der folgenden Tabelle 14 sind Mittelwerte, Standardfehler und 95%-Konfidenzintervalle der Domains zusammengefasst. Hier liegen, wie bereits in den Abbildungen 12 bis 15 grafisch dargestellt, die Mittelwerte von Visite 1 bis 4 der Delir-Kohorte in der Executive Domain, Memory Domain, Language Domain unter den Werten der Vergleichsgruppe. In der Visuospatial Domain liegt die Delir-Kohorte bei einem höheren Mittelwert.

Tabelle 14: Ergebnisse allgemeines Lineares Modell Gruppen „Delir“ und „kein Delir“

		MW	Standardfehler	95% Konfidenzintervalle	
				Obergrenze	Untergrenze
ED	ø Delir	0,70	0,04	0,63	0,78
	Delir	0,18	0,14	-0,09	0,47
MD	ø Delir	-0,06	0,02	-0,10	-0,01
	Delir	-0,16	0,08	-0,32	0,00
LD	ø Delir	0,25	0,02	0,20	0,29
	Delir	0,21	0,08	0,05	0,38
VD	ø Delir	-0,47	0,03	-0,53	-0,42
	Delir	-0,37	0,11	-0,58	-0,16

Anmerkungen. ED = Executive Domain (Delir N = 50, ø Delir N = 716), MD = Memory Domain (Delir N = 52, ø Delir N = 734), LD = Language Domain (Delir N = 52, ø Delir N = 736), VD = Visuospatial Domain (Delir N = 52, ø Delir N = 736)
MW= Mittelwert

Tabelle 15: Ergebnisse allgemeines Lineares Modell Gruppen „Delir“ und „kein Delir“

	Mittlere Differenz ¹	Standardfehler	df	F-Wert	p-Wert	η^2_{part}
ED	0,52	0,15	1	12,36	≤ 0,001*	0,016 +
MD	-0,06	0,02	1	1,55	0,213	0,002
LD	0,03	0,09	1	0,14	0,704	0,000
VD	-0,10	0,11	1	0,96	0,328	0,001

Anmerkungen. * $p \leq .001$ Anpassung für Mehrfachvergleiche nach Sidak. Zur Berechnung der Effektstärke wurde das partielle Eta-Quadrat gemäß Lakens (2013) berechnet. Nach Cohen (1988) wurde das partielle Eta-Quadrat 0.01 als kleiner (+) Effekt gewertet, ¹ Kein Delir - Delir während TREND, ED= Executive Domain, MD= Memory Domain, LD= Language Domain, VD=Visuospatial Domain.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen in den Leistungen in den Domains über den ganzen Zeitraum der Studie betrachtet, zeigten sich signifikante Zwischensubjekteffekte zwischen den Gruppen „Delir“ und „kein Delir in Anamnese“ im Bereich der Executive Domain, $F(1) = 12,36$, $p \leq .001$. Es handelt sich gemäß berechnetem partiellen Eta-Quadrat um einen kleinen Effekt. Die vollständigen Ergebnisse sind Tabelle 15 zu entnehmen.

Um die Fragestellung näher zu beleuchten, wie sich die kognitiven Fähigkeiten der Probanden in der Visite nach dem Delir-Ereignis entwickelten, sind in Tabelle 16 die Mittelwerte vor und nach Delir zu entnehmen. So liegen die Werte in der Memory Domain, der Visuospatial Domain, und in der Language Domain in der Visite nach dem Delir Ereignis unter den Werten vor dem Delir. In der Executive Domain liegt der Wert nach dem Delir-Ereignis etwas über dem Wert vor Delir.

Um zu prüfen, ob es sich um statistisch signifikante Zusammenhänge handelt, wurde ein Wilcoxon-Test zum Vergleich der Leistungen in den Visiten vor und nach dem angegebenen Delir-Ereignis durchgeführt (vgl. Tabelle 16). Es zeigte sich ein signifikanter Effekt in der Memory Domain, $Z(N = 49) = -1,984$, $p = 0,047$. Hierbei verschlechterten sich die Probanden nach dem anamnestisch angegebenen Delir in ihrem Testergebnis. In der Executive, Language und Visuospatial Domain zeigte sich kein signifikanter Unterschied vor und nach Delir-Ereignis.

Tabelle 16: Vergleich Domains vor und nach Delir-Ereignis

		MW (\pmSD)	Z-Wert	p-Wert
MD	vor Delir	-0,07 (0,81) /	-1,98	0,047*
	nach Delir	-0,29 (0,88)		
ED	vor Delir	0,07 (1,09) /	-,22	0,824
	nach Delir	0,09 (1,20)		
VD	vor Delir	-0,20 (1,14) /	-1,71	0,088
	nach Delir	-0,78 (1,20)		
LD	vor Delir	0,13 (0,69) /	-,15	0,877
	nach Delir	0,12 (0,69)		

Anmerkungen. MD= Memory Domain, ED = Executive Domain, VD = Visuospatial Domain, LD = Language Domain, * Signifikant gemäß berechnetem Wilcoxon Test, $p < 0,05$, $N = 49$, Entspricht mit $r = 0,28$ einem mittleren Effekt.

4.5 Delir und Risiken

Besteht bei den Probanden mit Delir in Anamnese ein erhöhtes Risiko für dementielle Erkrankungen, subjektive Gedächtnisbeeinträchtigung oder Depression?

4.5.1 Delir und Dementielle Erkrankungen

Von den Probanden ohne Delir in Anamnese ($N = 740$) entwickelten $N = 7$ (0,9 %) bis zum Zeitpunkt der Datenerhebung eine dementielle Erkrankung. Bei den Probanden mit Delir in Anamnese ($N = 52$) wurde bei $N = 3$ (5,8 %) Studienteilnehmern eine Demenz diagnostiziert.

Um zu prüfen, ob hier ein statistisch signifikanter Effekt vorliegt, wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass bei Delir-Probanden signifikant häufiger ($\chi^2 (1) = 13,0$, $p \leq .001$) eine dementielle Erkrankung auftrat. Es handelt sich hierbei um einen kleinen bis mittleren Effekt.

Tabelle 17: Auftreten von dementiellen Erkrankungen

Dementielle Erkrankungen	ø Delir (N = 740)	Delir (N = 52)	$\chi^2(1)$	p-Wert
nein	671 (90,7%)	41 (78,8%)	13,0	0,001*
ja	7 (0,9%)	3 (5,8%)		
in Abklärung	3 (0,4%)	0 (0,0%)		
keine Angabe	59 (8,0%)	8 (15,4%)		

Anmerkungen. * $p < 0,05$ entspricht mit Cramers-V= 0,128 einem kleinen bis mittleren Effekt.

4.5.2 Delir bei SMI und Depression

Als mögliche weitere Variablen mit Einflussnahme auf den kognitiven Status der Delir-Kohorte wurden die Angaben zur subjektiven Gedächtnisbeeinträchtigung (SMI) und die Ergebnisse des Becks Depressions-Inventar mit in die Analyse einbezogen (ab BDI > 13 als leichte depressive Episode).

Tabelle 18: Depression bei Probanden mit und ohne Delir

	ø Delir (N = 733)	Delir (N = 50)
ø Depression¹	610 (83,2 %)	28 (56,0 %)
Depression¹	123 (16,8 %)	22 (44,0 %)

Anmerkungen. Fehlende Werte N= 92. ¹ Messzeitpunkt Visite 1, signifikant gemäß $\chi^2(1) = 22,9$, $p \leq 0,001$, Cramer-V = 0,17.

Wie Tabelle 18 zeigt, erreichten in der Delir-Gruppe 44 % der Probanden einen Wert im Becks Depressions-Inventar über 13 Punkten was einer leichten depressiven Episode entspricht. In der Gruppe ohne Delir in der Anamnese hatten 16,8 % der Probanden eine Depression. Ein Chi-Quadrat-Test zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Delir und dem Auftreten von Depression ($\chi^2(1) = 22,9$, $p \leq 0,001$), was mit $\phi = 0,17$ einem kleinen bis mittleren Effekt entspricht.

Tabelle 19: SMI bei Probanden mit und ohne Delir

SMI ¹		ø Delir (N = 733)	Delir (N = 52)
	Nein	253 (37,2 %)	8 (17,4 %)
„Haben Sie den Eindruck, dass ihr Gedächtnis schlechter geworden ist?“	Ja, aber das macht mir keine Sorgen	259 (38,0 %)	10 (21,7 %)
	Ja, und das macht mir Sorgen	169 (24,8 %)	28 (60,9 %)

Anmerkungen. Fehlende Werte N = 148. ¹ Messzeitpunkt Visite 1, signifikant gemäß $\chi^2(2) = 28,4, p \leq 0,001, Cramer-V = 0,19$.

Tabelle 19 sind die Ergebnisse der Befragung zum SMI zu entnehmen. Hierbei gab die Delir-Kohorte zu 17,4 % an, keine Probleme mit dem Gedächtnis zu haben. Der Großteil berichtete jedoch, Gedächtnisprobleme zu haben, wobei 21,7 % sich darüber nicht sorgt und 60,9 % sich Sorgen macht.

Die Vergleichsgruppe ohne Delir gab zu 37,2 % an, keine Gedächtnisverschlechterung zu bemerken. 38,0 % der Gruppe hat den Eindruck, das Gedächtnis sei schlechter geworden, und 24,8 % macht sich Sorgen darüber.

Ein Chi-Quadrat-Test zeigte auch hier einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen Delir und SMI ($\chi^2(2) = 28,4, p \leq 0,001$), was mit $\varphi = 0,19$ ebenfalls einem kleinen bis mittleren Effekt entspricht.

4.5.3 Delir und Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen

Welche mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziierte Risikofaktoren lassen sich bei den Probanden mit Delir-Symptomen identifizieren? Denkbare Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen wären REM-Schlafstörung oder Hyposmie. Diese sollen auf einen Zusammenhang mit dem Vorkommen Delir-assoziiertes Symptome untersucht werden.

Als Variablen für mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziierte Prodromalmarker wurden das Vorkommen von REM-Schlafstörungen und Hyposmie ausgewertet.

Tabelle 20: REM-Schlafstörung bei Probanden mit und ohne Delir

	ø Delir (N = 731)	Delir (N = 52)
ø REM-Schlafstörung¹	627 (85,8 %)	35 (67,3 %)
REM-Schlafstörung¹	104 (14,2 %)	17 (32,7 %)

Anmerkungen. Fehlende Fälle, nicht beurteilbar wegen Narkolepsie/Epilepsie N = 92 ¹ Messzeitpunkt Visite 1, signifikant gemäß $\chi^2 (2) = 12,6, p \leq 0,001, Cramer-V = 0,12$.

In Tabelle 20 sind die Anteile der Probanden mit REM-Schlafstörung in Visite 1 zusammengefasst. Über einem Cutoff-Wert im RBDSQ von 5 lagen in der Delir-Gruppe 32,7 %, darunter 67,3 % der gültigen Fälle. Bei der Vergleichsgruppe ohne Delir in Anamnese lag bei 14,2 % eine REM-Schlafstörung gemäß RBDSQ vor, bei 85,8 % nicht.

Ein Chi-Quadrat-Test zeigte einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen dem Vorkommen eines Delirs in der Anamnese und REM-Schlafstörung ($\chi^2 (1) = 12,6, p = 0,001$), was mit $\varphi = 0,12$ einem kleinen Effekt entspricht.

Tabelle 21: Hyposmie bei Probanden mit und ohne Delir

	ø Delir (N = 721)	Delir (N = 49)
ø Hyposmie ¹	479 (66,4 %)	28 (57,1 %)
Hyposmie ¹	242 (33,6 %)	21 (42,9 %)

Anmerkungen. Fehlende Fälle, nicht beurteilbar wegen die Riechfähigkeit beeinflussende Erkrankung N = 105 ¹ Messzeitpunkt Visite 1, nicht signifikant gemäß $\chi^2 (1) = 1,7, p = 0,018$.

Tabelle 21 zeigt die Ergebnisse der Riechtestung als Übersicht über die Gruppen Delir und kein Delir in Anamnese. Eine Hyposmie (erreichte Punktzahl bei Sniffin' Sticks ≤ 10) nach Ausschluss aktueller oder chronischer die Riechfähigkeit betreffende Erkrankungen lag bei den Delir Probanden bei 42,9 % vor, während er bei den Probanden ohne Delir in Anamnese bei 33,6 % vorlag. Das Ergebnis war gemäß Chi-Quadrat-Test ($\chi^2(1) = 1,7, p = 0,018$), nicht statistisch signifikant.

Um die Risikofaktoren in unserer Kohorte als gesamtes Modell zu analysieren, wurde eine logistische Regression durchgeführt (vgl. Tabelle 22). Dementielle Erkrankungen wurden aufgrund der geringen Fallzahlen nicht mit einbezogen. Die Analyse zeigt, dass sowohl das Modell als Ganzes (Chi-Quadrat (4) = 31,1, $p \leq 0.001$, $N = 699$, vgl. Tabelle 23) als auch die Koeffizienten der Variablen Depression (Wald(1) = 3,74, $p = 0,053$) und SMI mit Sorgen (Wald(1) = 7,48, $p = 0,006$) signifikant waren. Lag eine Depression vor, so stieg die Wahrscheinlichkeit eines Delirs in der Anamnese auf etwa das Doppelte, beziehungsweise bei SMI mit Sorgen auf das 3,4-fache. Hyposmie (Wald(1) = 0,08, $p = 0,785$) und REM-Schlafstörung (Wald(1) = 2,33, $p = 0,124$) zeigten keine signifikanten Ergebnisse im Modell (vgl. Tabelle 22).

Tabelle 22: Logistische Regressionsanalyse

	RK B	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)
Depression	0,69	0,36	3,74	1	p = 0,053*	2,01
Hyposmie	0,09	0,33	0,08	1	p = 0,785	1,09
REM-Schlaf- störung	0,56	0,36	2,33	1	p = 0,124	1,75
SMI 0¹			12,25	2	p = 0,002**	
1	-0,02	0,49	0,00	1	p = 0,967	0,96
2	1,23	0,45	7,48	1	p = 0,006**	3,42

Anmerkungen. N = 699, * p < .05, ** p < .01, gemäß logistischer Regression, gewählte Methode: Einschluss, RK B = Regressionskoeffizient B, ¹Kategoriale Variable 0 = kein SMI, 1 = SMI, 2 = SMI und Sorgen.

Tabelle 23: Modellkoeffizienten der logistischen Regressionsanalyse

Modellkoeffizienten $\chi^2 = 31,1$ df = 5 p ≤ .001
R- Quadrat nach Nagelkerke = 0,116 +

Anmerkungen. + entspricht nach Cohen bei einer Effektstärke f = 0,11 einem schwachen Effekt.

5. Diskussion

Um die Beziehung von Delir und Kognition in der TREND-Kohorte näher zu beleuchten, wurden vier zentrale Fragestellungen aufgestellt, um verschiedene Aspekte der Thematik zu beleuchten. Auch die Diskussion und Schlussfolgerung dieser Arbeit soll die Thematik in derselben Reihenfolge abhandeln. Am Ende der Diskussion wird auf Faktoren bei der Datenerhebung und Ähnliches näher eingegangen.

5.1 Deskriptive Statistiken und demografische Eigenschaften

Unterscheiden sich Probanden, die Delir-Symptome in der Anamnese aufweisen, hinsichtlich ihrer demografischen Eigenschaften von denjenigen, die keine Delir-Symptome haben?

Hohes Lebensalter ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Delir, wie zahlreiche Studien und Metaanalysen zu Risikofaktoren für Delir zeigen (Ahmed et al., 2014; Frühwald et al., 2014; Zaal et al., 2015). Auch in der TREND-Kohorte von älteren Menschen zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied zwischen den Probanden, die ein Delir in ihrer Anamnese angaben, und den Probanden ohne Delir. Zwar lässt sich das Alter auch als unabhängiger Risikofaktor identifizieren (Schor et al., 1992), die zugrunde liegenden Mechanismen sind jedoch komplex, und wiederum verwoben mit sonstigen Faktoren wie körperlicher Gebrechlichkeit, dem einhergehenden Verlust von intellektueller und körperlicher Reservekapazität, Veränderungen im Metabolismus von Medikamenten, und zudem vielleicht vorbestehende, unbekannte neurologische Erkrankungen. In der bereits oben erwähnten *Hypothese des neuronalen Alterns* fasst Maldonado die zugrunde liegenden möglichen Pathomechanismen zusammen (2013, 2018).

Die Inzidenzrate, also die Anzahl der Neuerkrankungen pro Jahr betrug in der TREND-Kohorte von älteren Menschen etwa 0,8 %, und liegt damit im Bereich der Normpopulation (Folstein et al., 1991; Inouye, 2006). Dabei ist auffällig, dass

die Inzidenz zu den späteren Visiten immer mehr ansteigt. Da die Probanden im Laufe der Studie immer älter werden, und damit das Risiko für Erkrankungen, notwendige Operationen und allgemein Gebrechlichkeit steigt, war diese Tendenz durchaus zu erwarten. Es ist zudem wahrscheinlicher, sich an ein Delir zu erinnern, wenn man im Rahmen der TREND-Studienteilnahme mehrfach dazu befragt wurde. In den über 8 Jahre andauernden Visiten befindet sich diese Inzidenzrate trotzdem noch bei den Werten einer Normpopulation, und ist noch deutlich geringer als bei akut erkrankten Menschen mit extrem hohem Risiko, ein Delir zu erleiden (Frühwald et al., 2014; Inouye et al., 2014).

Trotzdem soll an dieser Stelle diskutiert werden, dass die Probanden bei der Erhebung durch den Fragebogen und im Telefoninterview vermutlich eher über ein kürzlich erfahrenes Krankheitsereignis berichtet haben, da dieses noch eher in Erinnerung ist. Das könnte noch stärker dazu geführt haben, dass eher Delir-Ereignisse berichtet wurden, welche noch nicht so lange zurück liegen. In unserer Kohorte gaben 5 (9,6 % der Delir-Kohorte) Probanden an, mehr als ein Delir-Ereignis in ihrer gesamten Lebenszeit gehabt zu haben. Vorangegangenes Delir wird auch in der wissenschaftlichen Literatur als Risikofaktor für weitere Delirien diskutiert (Litaker, Locala, Franco, Bronson, & Tannous, 2001).

Während die Literatur eher das männliche Geschlecht als prädisponierenden Faktor diskutiert (Saxena & Lawley, 2009), oder aber das Auftreten von Delirien als unabhängig vom Geschlecht erachtet (Zaal et. al., 2015), zeigte sich in der TREND-Kohorte ein erhöhtes Vorkommen beim weiblichen Geschlecht.

Da unsere Daten anamnestisch retrospektiv erhoben wurden (vgl. Abschnitt Delir-Anamnese), lässt dies vermuten dass Frauen eher von solch einem eventuell tief einschneidenden Gesundheitsproblem berichten („symptom reporting“, vgl. Ladwig et. al., 2000). Eventuell liegt die Dunkelziffer an nicht berichteten Delirien bei den männlichen Probanden unserer Kohorte höher als bei den Frauen.

Bei der Anzahl der Ausbildungsjahre zeigte sich in unserer Kohorte von Probanden kein signifikanter Unterschied – die Probanden mit Delir in der Anamnese hatten im Durchschnitt eine etwas längere Ausbildungszeit. Auch in systematischen Reviews zu Risikofaktoren von Delirien findet die Ausbildungszeit keine

Erwähnung. Allerdings ist ein niedriges Bildungsniveau ein Risikofaktor für Demenz (Meng & D'Arcy, 2012), und es wäre zu erwarten dass Probanden mit niedrigerem Bildungsniveau eine geringere kognitive Reservekapazität haben, so dass hier eher ein Delir auftreten könnte.

Andererseits wäre zu erwarten, dass ein etwas gebildeterer Mensch vielleicht eher ein Delir-Ereignis als solches einordnen kann und davon in unserer Studie berichten würde. Gegebenenfalls fallen hier zahlreiche andere Faktoren stärker ins Gewicht.

5.2 Delir und kognitiver Verlauf

Beeinflusst ein Delir in der Anamnese die kognitive Leistung und deren Entwicklung? Unterscheiden sich die Probanden mit und ohne Delir in ihren Studienergebnissen in den kognitiven Funktionen im Laufe der Follow-Ups?

In der wissenschaftlichen Literatur werden Delirien mit schwerwiegenden Folgen in Verbindung gebracht; sie sind assoziiert mit schlechterer kognitiver und körperlicher Verfassung, Hospitalisierung, daraus resultierenden hohen Aufwänden für Pflege und medizinisches Personal sowie erhöhter Mortalität (Ely et al., 2004; Inouye et al., 2014; Jackson et al., 2004).

Auch in der TREND-Kohorte machte sich ein Delir in der Anamnese durchaus in den Ergebnissen der kognitiven Testung bemerkbar.

Es zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den zwei Vergleichsgruppen in den Testungen der einzelnen Visiten in der Executive-, Memory- und Visuospatial Domain (Executive Domain Visite 1, 2, 3 und 4, Memory Domain Visite 2, lediglich bei Visuospatial Domain Visite 1 Delir-Gruppe signifikant besseres Testergebnis). Ein Unterschied zwischen den Gruppen in den Leistungen in den Domains über den gesamten Studienzeitraum, zeigte sich im Bereich der Executive Domain.

Es zeigte sich auch eine Verschlechterung der Delir-Gruppe in der Memory Domain im Vergleich der Testungen vor und nach dem Delir-Ereignis.

An dieser Stelle ist darauf hinzuweisen, dass der Abstand zwischen 2 Visiten jeweils etwa 2 Jahre beträgt, diese Verschlechterung der kognitiven Funktion also einen längeren Zeitraum über die akute Phase des Delirs hinaus besteht. Auch wenn aufgrund des retrospektiven Studiendesigns keine exakten Daten vorliegen, wie lang das Delir-Ereignis vor der Untersuchung stattgefunden hat, beziehungsweise dies bei jedem Probanden individuell ist, ist jedoch zu schlussfolgern, dass das Delir-Ereignis Wochen bis Monate zurück liegt, da die Probanden nicht im akuten Krankheitszustand an der Studie teilnehmen.

Es ist recht schwierig, diesen Effekt in seiner Quantität mit anderen Langzeit-Studien zu vergleichen, da in vergleichbaren Studien die Methodik der Datenerhebung und das Studiendesign stark variiert.

Zur Diagnostik des Delirs verwenden andere Delir-Studien zum Beispiel die Confusion Assessment Method (Dolan et al., 2000), Confusion Assessment Method für Intensive Care Unit (Jackson et al., 2003), Delirium Rating Scale (Rockwood et al., 1999) oder Patienten- und Familieninterviews sowie vorliegende medizinische Unterlagen (Rahkonen et al., 2001).

Zur Einschätzung der kognitiven Leistung werden zumeist verschiedene neuropsychologische Testbatterien verwendet. Als Beispiele für die Bandbreite der neuropsychologischen Testung sind hier folgende zu nennen: lediglich die Auswertung der Mini Mental State Examination (Dolan et al., 2000), oder umfassende Bewertung von Orientierung, Automatismen, Kurzzeitgedächtnis, verzögerter Abruf, visuokonstruktive Praxis und grundlegende Lese-, Rechtschreib- und Mathematikaufgaben bei Rahkonen et al. (2001).

Zudem betrachten zahlreiche Studien spezielle Risikogruppen, beispielsweise postoperativ (Devore et al., 2017; Dodds & Allison, 1998) auf der Intensivstation (Ely et al., 2004) oder nach Hüftfraktur (Dolan et al., 2000). Einige wenige Studien betrachten in prospektivem Studiendesign an Kohorten älterer Menschen den Zusammenhang von Delir und kognitivem Abbau (Rahkonen et al., 2001;

Rockwood et al., 1999). Die Probanden der finnischen Studie von Rahkonen et al. waren mehr als 85 Jahre alt. Menschen mit positiver Delir-Anamnese zeigten ein deutlich höheres Risiko eine Demenz innerhalb von 3 Jahren zu entwickeln.

In einer Metaanalyse von Jackson et al., in welche 9 Studien eingeschlossen waren, zeigten 8 von 9 Studien eine Verschlechterung der kognitiven Leistungen nach Delir-Ereignissen. Jeweils vier Artikel berichteten von stärkerem kognitiven Abbau bei Patienten mit Delirium als in den Kontrollen, und von höherer Inzidenz von Demenz bei den Patienten mit Delir in der Vorgeschichte (2004).

Das signifikant bessere Ergebnis der Delir-Gruppe in der Visuospatial Domain Visite 1 ist nicht eindeutig zu erklären. In den weiteren Visiten unterschied sich die Delir-Gruppe in der Domain nicht in ihren Leistungen von der Vergleichsgruppe. Ein Erklärungsversuch für das Ergebnis wäre, dass es sich in Visite 1 auf jeden Fall noch um eine Testung vor dem Delir-Ereignis handelte, und somit die mit dem Delir möglicherweise einhergehende Leistungseinbußen noch nicht stattgefunden haben.

Insgesamt erwecken die Ergebnisse den Eindruck, dass sich die Delir-Gruppe von der Vergleichsgruppe in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit durchaus unterscheidet. Dennoch ist der Effekt des Delir-Ereignisses in der Kohorte jüngerer Senioren der TREND-Studie auf die kognitive Funktion eher als gering bis mittelgradig einzuordnen.

Die Delir-Gruppe hat in der Visite nach dem Delir-Ereignis einen Abbau in kognitiven Parametern erfahren und unterschied sich von den Probanden ohne Delir in der Anamnese. Im Vergleich zur aktuellen Literatur zeigten sich die Unterschiede in der TREND-Studie in geringerem Ausmaß.

Weitere Visiten der Probanden mit Delir in Anamnese sind sicher interessant zu verfolgen, da sich die Entwicklungen des kognitiven Leistungsniveaus über längere Zeiträume zeigen könnten. Es ist durchaus innovativ, im Längsschnitt Daten bei einer Gruppe von jüngeren Senioren über einen ausgedehnten Zeitraum von 8 Jahren hinweg zu erheben und auf Veränderungen bei Delir hin zu untersuchen.

An dieser Stelle sind auch Schwächen der Erfassung zu diskutieren; so wurde die Delir-Kohorte im Rahmen der TREND-Studie lediglich anamnestisch erfasst, das heißt allerdings auch, dass ein Proband, der sich an ein möglicherweise vorangegangenes Delir-Ereignis nicht mehr erinnern kann, oder sich dessen nicht bewusst ist, nicht in die Kohorte mit aufgenommen wurde, was eine durchaus hohe Dunkelziffer vermuten lässt. Gerade diese Probanden, die sich über eine solche schwere vorangegangene Erkrankung nicht im Klaren sind könnten ein schwächeres kognitives Leistungsprofil aufweisen. Dies könnte den beobachteten Unterschied zwischen „Delir-“ und „Kein Delir in Anamnese“ entgegen der aufgestellten Hypothese verzerren.

Zudem wären Patienten mit gravierenden Spätfolgen eines Delirs, wie starker Mobilitätseinschränkung, Hospitalisierung oder gar Tod vermutlich aufgrund der Anstrengung bei einer solchen klinischen Studie teilzunehmen, bereits aus dem Probandenpool ausgestiegen („Dropout“), möglicherweise ohne, dass das Studienteam von einem vorangegangenen Delir Kenntnis erlangen konnte.

5.3 Delir und Risiken

Besteht bei den Probanden mit Delir in der Anamnese ein erhöhtes Risiko für dementielle Erkrankungen, subjektive Gedächtnisbeeinträchtigung oder Depression?

Bei den Probanden der TREND-Studie mit Delir in der Anamnese wurde statistisch signifikant häufiger eine Demenz diagnostiziert, dabei ist kritisch zu bewerten, dass die Fallzahlen in der noch relativ jungen TREND-Kohorte gering sind. Trotzdem untermauert dies, konform mit anderen prospektiven Studien zum Delir bei älteren Menschen (Rahkonen et al., 2001; Rockwood et al., 1999), die Hypothese, dass ein Delir die reduzierte kognitive Reserve eines Individuums offenlegen kann oder selbst zur Verstärkung, möglicherweise schon angehender neuropathologischer Prozesse beiträgt. Diese Tatsache, sowie die sich überlappenden zugrunde liegenden Pathomechanismen mit reduziertem Hirnstoffwechsel,

cholinergem Defizit, und Neuroinflammation lassen die Grenzen zwischen Delirium, MCI, postoperativer kognitiver Dysfunktion und Demenz zerfließen (Inouye et al., 2014).

Wie im Abschnitt „Delir bei SMI und Depression“ berichtet, zeigte sich ein Zusammenhang zwischen subjektiver Gedächtnisbeeinträchtigung und dem Auftreten eines Delirs. Beginnende, noch nicht mit Testungen messbare Veränderungen in den kognitiven Leistungen könnten so schon von den Probanden bemerkt worden sein und prädiktiv für Demenz (Jonker et al., 2000; Mitchell et al., 2014) und dadurch schlussfolgernd eventuell auch für Delirium sein. Ein „dreistufiges Modell“ mit immer stärker werdenden Symptomen von SMI über MCI zu Demenz ist denkbar (Jessen et al., 2010).

Kritisch zu diskutieren ist, dass bei SMI generell sehr hohe Fallzahlen von bis zu 50 % vor allem bei Studien an älteren Probanden als Risikogruppe auftreten (Holmen et al., 2013; Mitchell et al., 2014). Daher lässt sich daraus recht wenig praktischer Nutzen im klinischen Alltag für eine Risikoanalyse ziehen. Trotzdem sollten beispielsweise Angehörige oder Pflegepersonal Sorgen bezüglich der Gedächtnisleistung ernst nehmen.

In der wissenschaftlichen Literatur findet Depression als Risikofaktor für Delir Erwähnung (Inouye, 2006; Kazmierski et al., 2006; Smith, Attix, Weldon, Greene, & Monk, 2009; Tully, Baker, Winefield, & Turnbull, 2010).

Ebenfalls können Depressionen einen Prodromalmarker, Risikofaktor, oder als Reaktion auf die nachlassende kognitive Leistungsfähigkeit bei einer dementiellen Erkrankung auftreten (Byers & Yaffe, 2011).

Bei einer Depression ist, wie auch beim akuten Delir und der chronisch verlaufenden Demenz häufig die Denk- und Konzentrationsfähigkeit herabgesetzt (McDermott & Ebmeier, 2009), was in manchen Fällen die Differentialdiagnose erschwert (Konrad, Losekam, & Kircher, 2013). So lassen sich Depression, Delir und Demenz mit ihrer gemeinsamen Schnittmenge als Erkrankungen der Funktionalität des neuronalen Netzwerks charakterisieren.

Auch in der TREND-Kohorte erreichte die Delir-Gruppe signifikant höhere Werte im Depressionsfragebogen als die Vergleichsgruppe. Die Kausalität des Zusammenhangs bleibt unklar, wobei Studien Zusammenhänge mit bei Depression beeinflussten Neurotransmittern wie Serotonin und Dopamin herstellen können (Trzepacz, 1996; van der Mast, van den Broek, Fekkes, Peplinkhuizen, & Habbema, 2000).

Patienten mit depressiver oder dementieller Symptomatik sollten als praktische Schlussfolgerung in jedem Fall z. B. postoperativ hinsichtlich des Auftretens eines Delirs stärker überwacht werden.

5.4 Delir und Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen

Welche mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziierte Risikofaktoren lassen sich bei den Probanden mit Delir-Symptomen identifizieren? Denkbare Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen wären REM-Schlafstörung oder Hyposmie. Diese sollen auf einen Zusammenhang mit dem Vorkommen Delir-assoziiertes Symptome untersucht werden.

Dieser Teil der Hypothese verfolgt einen eher explorativen Ansatz. Hypothetisch sind die Patienten, die oben genannte Prodromalmarker für Neurodegenerative Erkrankungen aufweisen, aufgrund der zugrunde liegenden beginnenden neuronalen Destruktion durch α -Synuclein-Belastung vulnerabler, ein Delir zu erleiden.

Schlafstörungen werden bereits im Zusammenhang mit Delirien wissenschaftlich diskutiert (Maldonado, 2018; Watson, Ceriana, & Fanfulla, 2012), allerdings eher im akut hospitalisiertem Kontext. Hier treten beispielsweise bei Patienten auf Intensivstation häufig Schlafstörungen und Dysregulation des Tag-Nacht-Rhythmus auf, deren Wirkung auf bestimmte Neurotransmitter ein Delir begünstigen können (Figuroa-Ramos, Arroyo-Novoa, Lee, Padilla, & Puntillo, 2009). Im Rahmen der TREND-Studie zeigten sich bei den Probanden mit Delir in Anamnese statistisch signifikant häufiger REM-Schlafstörungen. Kim et al (2018) konnten in

einer Studie ebenfalls REM-Schlafstörung und Hyposmie als unabhängigen Prädiktor für ein postoperatives Delir zeigen. Es zeigte sich in der TREND-Kohorte jedoch kein signifikanter Unterschied zwischen den zwei Gruppen in den Ergebnissen der Riechtestung. In diesem Fall überwiegen vermutlich andere Faktoren. In der logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ebenfalls kein signifikanter Effekt bei REM-Schlafstörung und Hyposmie, hier scheinen SMI und Depression in ihrem Einfluss zu überwiegen.

5.5 Sonstige Faktoren / Datenerhebung

Einige Faktoren bezüglich der Datenerhebung sind zu diskutieren, die die Ergebnisse und Datenerhebung sicher beeinflusst und in gewisser Weise verzerrt haben.

Kritisch zu diskutieren ist, dass bei der Datenerhebung kein validierter Fragebogen verwendet wurde, sondern aus pragmatischen Gründen der Fragebogen als Abwandlung des Nu-Desc selbst entworfen wurde.

Dabei ist ausdrücklich darauf hinzuweisen, dass zum Zeitpunkt des Entwurfs des Fragebogens kein validiertes Instrument zum anamnestischen Erfassen eines Deliriums bekannt war und diese Form der Untersuchung somit einen neuen Ansatz zur Datenerhebung darstellt.

Es ist innovativ, ein Delir retrospektiv anamnestisch zu erfassen, und wahrscheinlich etwas ungenau, da eine hohe Dunkelziffer besteht und eventuell auch manche Probanden von einem Delir berichten, welches keines war. Jedoch wurde beim Entwerfen auf gute Verständlichkeit des Fragebogens geachtet (vgl. Abbildung 16 und Abbildung 17 im Anhang), falls der Fragebogen eventuell missverständlich ausgefüllt wurde, wurde ein abklärendes Telefoninterview geführt, und somit mögliche Fehlerquellen so gut wie möglich eliminiert.

Zudem handelt es sich lediglich um eine dichotome Variable, die keine Aussage über die Schwere des Delir-Ereignisses zulässt. Es ist sicher von ausschlaggebender Bedeutung für die weitere kognitive Leistungsfähigkeit eines Probanden,

ob es sich beispielsweise um eine schwere, über mehrere Tage andauernde Dysfunktion mit notwendigen Fixierungsmaßnahmen oder eine einige Stunden andauernde leichte Verwirrtheit handelt. Bei beiden Verlaufsformen würde möglicherweise die Diagnose eines Delirs gestellt.

Probanden der TREND-Studie zeigen im Laufe der Visiten im Gesamten nur zum Teil schlechtere kognitive Leistungen, was entsprechend dem Alterungsprozess zu erwarten wäre. Das liegt zum einen daran, dass ein gewisser Lerneffekt im Sinne eines Bias vorliegt. Die Probanden erinnern sich durchaus noch an einen Test der vor 2 Jahren durchgeführt wurde, und wissen beispielsweise, dass die Abfrage der abgezeichneten Figuren im CERAD zum verzögerten Zeitpunkt nochmal erfolgt. Viele bereiten sich innerlich darauf vor, um möglichst gut abzuschneiden.

Zum anderen besteht zudem die Hypothese, dass eher die leistungsschwächeren Probanden die Studie verlassen („Drop-out“), da es natürlich unangenehm ist, teilzunehmen, wenn man nicht alle Aufgaben so einfach lösen kann oder eine Teilnahme an der Studie aus defizitbedingten Gründen gar nicht mehr möglich ist. Dabei könnte es sich gerade um die Probanden handeln, die aufgrund geringerer kognitiver Reservekapazität oder einer beginnende Neurodegeneration ein höheres Risiko von Langzeitschäden durch ein Delirium hätten. Es ist also möglich, dass dadurch die Genauigkeit der Häufigkeitsabschätzung zwischen den zwei Gruppen, also „Delir“ und „kein Delir“, reduziert ist. Grundsätzlich ist aber davon auszugehen, dass dieser Selektionsbias gering ist, da durch die Mindestanzahl von 4 Visiten als Einschlusskriterium frühe Dropouts ausgeschlossen wurden.

Die Versuchsleiter der Studie sind stets angewiesen, die Tests möglich objektiv zu durchzuführen. Trotzdem gibt es Interpretationsspielräume bei der Bewertung durch den Versuchsleiter oder Unterschiede in der Motivation der Probanden, bei denen sich Unterschiede aufzeigen können. Rater-Effekte sind daher möglich, da zu unterschiedlichen Visiten unterschiedliche Versuchsleiter an der Studie mitgewirkt haben und sich hierdurch gewisse Schwankungen im Leistungsprofil

der Probanden ergeben können. Grundsätzlich ist aber auch hier davon auszugehen, dass sich dies über eine so umfangreiche Studie langer Zeitdauer ausgleicht.

5.6 Schlussfolgerung

Unterscheiden sich Probanden, die Delir-Symptome in der Anamnese aufweisen, hinsichtlich ihrer demografischen Eigenschaften von denjenigen, die keine Delir-Symptome haben?

Die Vergleichsgruppen unterschieden sich hinsichtlich ihres Lebensalters in Übereinstimmung mit der allgemeinen Studienlage und entsprechend der zugrunde liegenden Hypothese des neuronalen Alterns (Maldonado, 2013, 2018). Es zeigte sich zudem ein etwas erhöhtes Vorkommen beim weiblichen Geschlecht und kein Unterschied in der Anzahl der Ausbildungsjahre. Die Häufigkeit der Angabe eines Delirs lag eher im Bereich der Normpopulationen älterer Menschen als im Bereich von akut hospitalisierten Hochrisikokohorten.

Beeinflusst ein Delir in der Anamnese die Entwicklung der kognitiven Leistung? Unterscheiden sich die Probanden mit Delir-Symptomen in ihren Studienergebnissen in den kognitiven Funktionen im Laufe der Follow-Ups?

Diese Hypothese wird größtenteils bestätigt. Ein Delir kann die kognitive Leistung beeinflussen. Für mehrere Messzeitpunkte und kognitive Domänen zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Lediglich am ersten Messzeitpunkt schnitt die Delir-Gruppe signifikant besser ab. Zudem verschlechterten sich die Delir-Probanden in der Visite im prä-post Vergleich zweier Messpunkte nach dem Delir (in der Memory Domain). In Kontext mit aktueller wissenschaftlicher Literatur gesetzt, ist der Effekt in der TREND-Kohorte jedoch eher als gering bis mittelgradig einzuschätzen.

Besteht bei Probanden mit Delir in Anamnese ein höheres Risiko für Demenz, Depression oder Subjektive Gedächtnisverschlechterung?

Es zeigten sich höhere Fallzahlen von dementiellen Erkrankungen bei den Delir-Probanden, bei allerdings sehr kleinen Stichproben. Eine Depression stellte in der TREND-Kohorte einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs dar, genauso wie die Angabe einer subjektiven Gedächtnisbeeinträchtigung, wenn diese den Probanden bereits Sorgen bereitete.

Welche mit neurodegenerativen Erkrankungen assoziierte Prodromalmarker lassen sich bei der Delir-Gruppe identifizieren? Denkbare Prodromalmarker für neurodegenerative Erkrankungen wären REM-Schlafstörung oder Hyposmie.

Es zeigten sich Hinweise auf einen Einfluss von REM-Schlafstörungen auf die Wahrscheinlichkeit, ein Delir zu erleiden. Hyposmie scheint in der Delir-Kohorte nicht stärker ausgeprägt zu sein, da es keine Unterschiede hinsichtlich der Häufigkeit von Hyposmikern gab.

6 Zusammenfassung

Das Delirium und kognitive Störungen, wie sie bei MCI oder dementiellen Erkrankungen auftreten, sind in der alternden Gesellschaft ein Thema von hoher Relevanz. Die Folgen eines Delirs sind häufig schwerwiegend, kostenintensiv und in vielen Fällen vermeidbar.

Das primäre Augenmerk legt diese Dissertationsschrift darauf, eine mögliche Interaktion zwischen Delir und Kognition im Längsschnitt über 4 Messzeitpunkte (Visiten) bei jüngeren Senioren in der TREND-Kohorte herauszuarbeiten.

52 Probanden gaben anamnestisch ein Delir im Verlauf der TREND-Studie an. Eine Gruppe von 740 Probanden ohne Delir-Ereignis in der Anamnese wurde als Vergleichsgruppe herangezogen. Die Delir-Gruppe war signifikant älter, zu etwas größerem Anteil weiblich und zum Zeitpunkt späterer Visiten wurden mehr Delir-Ereignisse berichtet.

Zur Beleuchtung der zentralen Fragestellung erfolgte die statistische Analyse der kognitiven Leistungen anhand der auf dem CERAD-Plus basierenden kognitiven

Domänen, als Gruppenvergleich zwischen „Delir“ und „kein Delir“ sowie als Vergleich der Leistungen der Probanden in den Domains vor und nach dem Delir-Ereignis. Zusätzlich wurden die Unterschiede der Gruppen bezüglich Demenz, MCI und Depression, sowie Prodromalmarkern für Neurodegenerative Erkrankungen (Hyposmie, REM-Schlafstörung) untersucht.

Eine Analyse der einzelnen Domänen zeigte bei der Delir-Gruppe signifikant schlechtere Leistungen in der Executive Domain in Visite 1, 2, 3 und 4, in der Memory Domain in Visite 2, zudem signifikant bessere Leistung der Delir-Gruppe in der Visuospatial Domain Visite 1. Der Unterschied zwischen den Gruppen „Delir“ und „kein Delir in Anamnese“ über den Zeitraum der gesamten Studie war signifikant im Bereich der Executive Domain mit schlechteren Ergebnissen in der Delir-Kohorte. Es zeigte sich eine signifikante Verschlechterung in der Memory Domain in der Visite nach Delir im Vergleich zur Leistung in der Visite vor dem Delir-Ereignis. Bei 5,8 % Delir-Probanden wurde im späteren Verlauf häufiger eine Demenz diagnostiziert, als bei den Probanden ohne Delir in Anamnese (0,9 %). Es wurden häufiger depressive Episoden festgestellt (Delir-Gruppe 44 %, Vergleichsgruppe 16,8 %) und gaben häufiger subjektive Gedächtnisprobleme an (Delir-Gruppe 82,6 %, Vergleichsgruppe 62,8 %). Explorativ wurde ein eventuell bestehender Zusammenhang zwischen Delir und Prodromalmarkern für Neurodegeneration untersucht. Es zeigten sich Hinweise auf eine schwache Korrelation mit REM-Schlafstörungen (Delir-Gruppe 32,7 %, Vergleichsgruppe 14,2 %), nicht jedoch mit einer Hyposmie (Delir-Gruppe 42,9 %, Vergleichsgruppe 33,6 %).

Aus dieser Arbeit ist die Schlussfolgerung zu ziehen, dass ein Delir ein Indikator oder Moderator eines kognitiven Abbaus sein kann. Insgesamt ist der beobachtete Effekt in der Studienpopulation von bei Baseline gesunden älteren Menschen eher als klein bis mittel einzuschätzen. Zahlreiche sonstige Faktoren können ebenfalls eine Rolle spielen.

Die Frage, ob ein Delir zu kognitivem Abbau führt oder ein Anzeichen für eine bereits vorhandene cerebrale Dekompensation darstellt ist nicht sicher zu beant-

worten. Depression, SMI, REM-Schlafstörungen und Demenz stellen Risikofaktoren für ein Delir und eine Demenz dar. Vor allem Demenz und Depression sollten in die präoperative Risikoeinschätzung eingebunden werden und Patienten postoperativ entsprechend überwacht werden.

Die Grenzen zwischen diagnostischen Konstrukten wie „mildes kognitives Defizit“ „postoperative kognitive Dysfunktion“ „Delirium“ „Demenz“ verschwimmen trotz Längsschnitt bei genauer Betrachtung und können je nach Interpretation in diesem Zusammenhang sogar als Kontinuum betrachtet werden. Möglicherweise stellen Delir-Ereignisse Punkte eines nicht-linearen Rückgangs der kognitiven Leistungsfähigkeit im Alter dar, die zur allgemeinen Verschlechterung führen und bis zu MCI oder einer Demenz reichen können. Ein Delirium kann ein Signal für die Vulnerabilität eines Individuums mit reduzierter kognitiver Reserve und ein Mechanismus für bleibende Schäden darstellen. Beide Theorien sind laut aktueller Literatur möglich.

Die zugrundeliegenden neuropathologischen Vorgänge sind komplex, eng verflochten und zu großen Teilen noch unverstanden und bedürfen der weiteren Erforschung.

Risikoeinschätzungen, präventive Konzepte und Behandlungsstrategien sind im klinischen Alltag essentiell und verdienen besondere Aufmerksamkeit.

7 Literaturverzeichnis

- Adamis, D., & Macdonald, A. J. D. (2007). A brief review of the history of delirium as a mental disorder. *History of Psychiatry*, 18(4), 459–469. <https://doi.org/10.1177/0957154X07076467>
- Aebi, C. (2003a). Memory Clinic - CERAD-Plus. Retrieved December 15, 2019, from <https://www.memoryclinic.ch/de/main-navigation/neuropsychologen/cerad-plus/>
- Aebi, C. (2003b). Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP: Eine Multi-Center Studie. *Dissertation*, 213. <https://doi.org/10.5451/unibas-002728525>
- Ahmed, S., Leurent, B., & Sampson, E. L. (2014). Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age and Ageing*, 43(3), 326–333. <https://doi.org/10.1093/ageing/afu022>
- Alzheimer, A. (1911). Über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift Für Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie*. Retrieved from <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF02866241.pdf>
- American Psychiatric Association. (2014). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®) - American Psychiatric Association - Google Books. Retrieved July 8, 2018, from <https://books.google.com/books?hl=de&lr=&id=-JivBAAQBAJ&oi=fnd&pg=PT22&dq=DSM-5&ots=cePO-3MGv8&sig=7qZaUFURaz-pqtf0CAaKU9S2DY#v=onepage&q=DSM-5&f=false>
- Ansari, K. A., & Johnson, A. (1975). Olfactory function in patients with Parkinson's disease. *Journal of Chronic Diseases*, 28(9), 493–497. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(75\)90058-2](https://doi.org/10.1016/0021-9681(75)90058-2)
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1971). The Control of Short-Term Memory. *Scientific American*. Scientific American, a division of Nature America, Inc. <https://doi.org/10.2307/24922803>
- BaHammam, A. (2006). Sleep in acute care units. *Sleep and Breathing*, 10(1), 6–15. <https://doi.org/10.1007/s11325-005-0044-8>
- Beck, A., Brown, G., & Steer, R. (1996). BDI-II Manual. *Journal of Health Psychology*. <https://doi.org/10.1177/1359105311424470>
- Berg, D. (2008). Biomarkers for the early detection of Parkinson's and Alzheimer's disease. *Neurodegenerative Diseases*, 5(3–4), 133–136. <https://doi.org/10.1159/000113682>
- Berg, D. (2012). Is pre-motor diagnosis possible? The European experience. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(SUPPL. 1), S195–S198. [https://doi.org/10.1016/s1353-8020\(11\)70061-x](https://doi.org/10.1016/s1353-8020(11)70061-x)

- Bergeron, N., Dubois, M.-J., Dumont, M., Dial, S., & Skrobik, Y. (2001). Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Medicine*, 27(5), 859–864. <https://doi.org/10.1007/s001340100909>
- Berr, C., Wancata, J., & Ritchie, K. (2005). Prevalence of dementia in the elderly in Europe. *European Neuropsychopharmacology*, 15(4), 463–471. <https://doi.org/10.1016/J.EURONEURO.2005.04.003>
- Bhangle, S. D., Kramer, N., & Rosenstein, E. D. (2013). Corticosteroid-induced neuropsychiatric disorders: review and contrast with neuropsychiatric lupus. *Rheumatology International*, 33(8), 1923–1932. <https://doi.org/10.1007/s00296-013-2750-z>
- Bickel, H. (2007). Deutsche Version der Confusion Assessment Method (CAM) zur Diagnose eines Delirs. *Psychosomatik Und Konsiliarpsychiatrie*, 1(3), 224–228. <https://doi.org/10.1007/s11800-007-0041-9>
- Bickel, H., Gradingner, R., Kochs, E., & Förstl, H. (2008). High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(1), 26–31. Retrieved from <https://www.karger.com/article/pdf/140804>
- Blazer, D. G. (2003). Depression in Late Life: Review and Commentary. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 58(3), M249–M265. <https://doi.org/10.1093/gerona/58.3.M249>
- Boeve, B. F., Silber, M. H., Ferman, T. J., Lucas, J. A., & Parisi, J. E. (2001). Association of REM sleep behavior disorder and neurodegenerative disease may reflect an underlying synucleinopathy. *Movement Disorders*, 16(4), 622–630. <https://doi.org/10.1002/mds.1120>
- Braak, H., Braak, E., & Bohl, J. (1993). Staging of Alzheimer-Related Cortical Destruction. *European Neurology*, 33(6), 403–408. <https://doi.org/10.1159/000116984>
- Butters, M. A., Young, J. B., Lopez, O., Aizenstein, H. J., Mulsant, B. H., Reynolds, C. F., ... Becker, J. T. (2008). Pathways linking late-life depression to persistent cognitive impairment and dementia. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, 10(3), 345–357. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18979948>
- Buurman, B. M., Hoogerduijn, J. G., de Haan, R. J., Abu-Hanna, A., Lagaay, A. M., Verhaar, H. J., ... de Rooij, S. E. (2011). Geriatric Conditions in Acutely Hospitalized Older Patients: Prevalence and One-Year Survival and Functional Decline. *PLoS ONE*, 6(11), e26951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0026951>
- Byers, A. L., & Yaffe, K. (2011, May). Depression and risk of developing dementia. *Nature Reviews Neurology*. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2011.60>
- Casarett, D. J., & Inouye, S. K. (2001). Diagnosis and Management of Delirium

- near the End of Life. *Annals of Internal Medicine*, 135(1), 32. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-1-200107030-00011>
- Chaudhuri, K. R., Healy, D. G., & Schapira, A. H. V. (2006, March). Non-motor symptoms of Parkinson's disease: Diagnosis and management. *Lancet Neurology*. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70373-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70373-8)
- Choi, S.-H., Lee, H., Chung, T.-S., Park, K.-M., Jung, Y.-C., Kim, S. I., & Kim, J.-J. (2012). Neural Network Functional Connectivity During and After an Episode of Delirium. *American Journal of Psychiatry*, 169(5), 498–507. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.11060976>
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. (2019). ICD-10-GM Version 2019. Retrieved August 25, 2019, from <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-f00-f09.htm#F00>
- Devore, E. E., Fong, T. G., Marcantonio, E. R., Schmitt, E. M., Trivison, T. G., Jones, R. N., & Inouye, S. K. (2017). Prediction of Long-term Cognitive Decline Following Postoperative Delirium in Older Adults. *The Journals of Gerontology: Series A*, 72(12), 1697–1702. <https://doi.org/10.1093/gerona/glx030>
- Dodds, C., & Allison, J. (1998). Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *British Journal of Anaesthesia*. <https://doi.org/10.1093/bja/81.3.449>
- Dolan, M. M., Hawkes, W. G., Zimmerman, S. I., Morrison, R. S., Gruber-Baldini, A. L., Hebel, J. R., & Magaziner, J. (2000). Delirium on Hospital Admission in Aged Hip Fracture Patients: Prediction of Mortality and 2-Year Functional Outcomes. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 55(9), M527–M534. <https://doi.org/10.1093/gerona/55.9.M527>
- Doty, R. L., Stern, M. B., Pfeiffer, C., Gollomp, S. M., & Hurtig, H. I. (1992). Bilateral olfactory dysfunction in early stage treated and untreated idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 55(2), 138–142. <https://doi.org/10.1136/jnnp.55.2.138>
- Elie, M., Cole, M. G., Primeau, F. J., & Bellavance, F. (1998). Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *Journal of General Internal Medicine*, 13(3), 204–212. <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.1998.00047.x>
- Ely, E. W., Inouye, S. K., Bernard, G. R., Gordon, S., Francis, J., May, L., ... Dittus, R. (2001). Delirium in Mechanically Ventilated Patients. *JAMA*, 286(21), 2703. <https://doi.org/10.1001/jama.286.21.2703>
- Ely, E. W., Shintani, A., Truman, B., Speroff, T., Gordon, S. M., Frank E. Harrell, J., ... Dittus, R. S. (2004). Delirium as a Predictor of Mortality in Mechanically Ventilated Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA*, 291(14), 1753. <https://doi.org/10.1001/jama.291.14.1753>
- Eschweiler, G., Leyhe, T., Klöppel, S., & Hüll, M. (2010). Neue Entwicklungen in

- der Demenzdiagnostik. *Deutsches Ärzteblatt*, 107(39), 667–683. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2010.0677>
- Figueroa-Ramos, M. I., Arroyo-Novoa, C. M., Lee, K. A., Padilla, G., & Puntillo, K. A. (2009, May). Sleep and delirium in ICU patients: A review of mechanisms and manifestations. *Intensive Care Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s00134-009-1397-4>
- Folstein, M. F., Bassett, S. S., Romanoski, A. J., & Nestadt, G. (1991). The Epidemiology of Delirium in the Community: The Eastern Baltimore Mental Health Survey. *International Psychogeriatrics*, 3(2), 169–176. <https://doi.org/10.1017/S1041610291000637>
- Folstein, M. F., Robins, L. N., & Helzer, J. E. (1983). The Mini-Mental State Examination. *JAMA Psychiatry*, 40(7), 812. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.01790060110016>
- Förstl, H., Kurz, A., & Hartmann, T. (2009). Alzheimer-Demenz. In H. Förstl (Ed.), *Demenzen in Theorie und Praxis* (pp. 43–63). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-540-35486-4_4
- Frühwald, T., Weissenberger-Leduc, M., Jagsch, C., Singler, K., Gurlit, S., Hofmann, W., ... Iglseider, B. (2014). Delir. *Zeitschrift Für Gerontologie Und Geriatrie*, 47(5), 425–440. <https://doi.org/10.1007/s00391-014-0613-1>
- Funke, J., & Frensch, P. (2006). *Handbuch der Allgemeinen Psychologie - Kognition*. Hogrefe Verlag.
- Gaenslen, A., Wurster, I., Brockmann, K., Huber, H., Godau, J., Faust, B., ... Berg, D. (2014). Prodromal features for Parkinson's disease - baseline data from the TREND study. *European Journal of Neurology*, 21(5), 766–772. <https://doi.org/10.1111/ene.12382>
- Gaudreau, J.-D., Gagnon, P., Harel, F., Tremblay, A., & Roy, M.-A. (2005). Fast, Systematic, and Continuous Delirium Assessment in Hospitalized Patients: The Nursing Delirium Screening Scale. *Journal of Pain and Symptom Management*, 29(4), 368–375. <https://doi.org/10.1016/J.JPAINSYMMAN.2004.07.009>
- Gauthier, S., Reisberg, B., Zaudig, M., Petersen, R. C., Ritchie, K., Broich, K., ... Winblad, B. (2006). Mild cognitive impairment. *The Lancet*, 367(9518), 1262–1270. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68542-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68542-5)
- Hafner, M., & Singler, K. (2010). Definition und epidemiologische Übersicht des Delirs bei älteren Patienten. *Therapeutische Umschau*, 67(2), 57–61. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000011>
- Han, J. H., Shintani, A., Eden, S., Morandi, A., Solberg, L. M., Schnelle, J., ... Ely, E. W. (2010). Delirium in the Emergency Department: An Independent Predictor of Death Within 6 Months. *Annals of Emergency Medicine*, 56(3), 244-252.e1. <https://doi.org/10.1016/J.ANNEMERGMED.2010.03.003>
- Heinrich Wieck, H., & Stäcker, K. (1964). Zur Dynamik des amnestischen

- Durchgangs-Syndroms. *Archiv Für Psychiatrie Und Nervenkrankheiten Vereinigt Mit Zeitschrift Für Die Gesamte Neurologie Und Psychiatrie*, 205(5), 479–512. <https://doi.org/10.1007/BF00352746>
- Heinz, A., Batra, A., Scherbaum, N., & Gouzoulis-Mayfrank, E. (2012). *Neurobiologie der Abhängigkeit*. Stuttgart: Kohlhammer Verlag.
- Heinzel, S., Roeben, B., Ben-Shlomo, Y., Lerche, S., Alves, G., Barone, P., ... Berg, D. (2016). Prodromal Markers in Parkinson's Disease: Limitations in Longitudinal Studies and Lessons Learned. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 8. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2016.00147>
- Hewer, W., Thomas, C., Drach, L. M., Füleßl, H. S., Kreisel, S., Reischies, F., ... Wolter, D. K. (2016). *Delir beim alten Menschen*.
- Holmen, J., Langballe, E. M., Midthjell, K., Holmen, T. L., Fikseanet, A., Saltvedt, I., & Tambs, K. (2013). Gender differences in subjective memory impairment in a general population: the HUNT study, Norway. *BMC Psychology*, 1(1), 19. <https://doi.org/10.1186/2050-7283-1-19>
- Hshieh, T. T., Fong, T. G., Marcantonio, E. R., & Inouye, S. K. (2008). Cholinergic Deficiency Hypothesis in Delirium: A Synthesis of Current Evidence. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*, 63(7), 764–772. <https://doi.org/10.1093/gerona/63.7.764>
- Hummel, T., Kobal, G., Gudziol, H., & Mackay-Sim, A. (2007). Normative data for the "Sniffin" Sticks" including tests of odor identification, odor discrimination, and olfactory thresholds: An upgrade based on a group of more than 3,000 subjects." *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*, 264(3), 237–243. <https://doi.org/10.1007/s00405-006-0173-0>
- Inouye, S. K. (2006). Delirium in Older Persons. *New England Journal of Medicine*, 354(11), 1157–1165. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052321>
- Inouye, S. K., Westendorp, R. G., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *The Lancet*, 383(9920), 911–922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)
- Isaacs, B., & Kennie, A. T. (1973). The Set Test as an Aid to the Detection of Dementia in Old People. *British Journal of Psychiatry*, 123(575), 467–470. <https://doi.org/10.1192/bjp.123.4.467>
- Jackson, J. C., Gordon, S. M., Hart, R. P., Hopkins, R. O., & Ely, E. W. (2004). The Association Between Delirium and Cognitive Decline: A Review of the Empirical Literature. *Neuropsychology Review*, 14(2), 87–98. <https://doi.org/10.1023/B:NERV.0000028080.39602.17>
- Jackson, J. C., Hart, R. P., Gordon, S. M., Shintani, A., Truman, B., May, L., & Ely, E. W. (2003). Six-month neuropsychological outcome of medical intensive care unit patients. *Critical Care Medicine*, 31(4), 1226–1234. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000059996.30263.94>
- Jeske, C. S. (2017). *Stabilität der Klassifikation von MCI im 2-Jahresverlauf einer*

Hochrisikostichprobe für Alzheimer Demenz. Universität Tübingen.
Retrieved from <https://publikationen.uni-tuebingen.de/xmlui/bitstream/handle/10900/75746/DissCarolinJeske2.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

- Jessen, F., Wiese, B., Bachmann, C., Eifflaender-Gorfer, S., Haller, F., Kölsch, H., ... Bickel, H. (2010). Prediction of Dementia by Subjective Memory Impairment. *Archives of General Psychiatry*, 67(4), 414. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2010.30>
- Jonker, C., Geerlings, M. I., & Schmand, B. (2000). Are memory complaints predictive for dementia? A review of clinical and population-based studies. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 15(11), 983–991. [https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200011\)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200011)15:11<983::AID-GPS238>3.0.CO;2-5)
- Kaplan, E., Goodglas, H., Weintraub, S. (1978). The Boston Naming Test. MA: *Veterans Administration Medical Center*.
- Kazmierski, J., Kowman, M., Banach, M., Pawelczyk, T., Okonski, P., Iwaszkiewicz, A., ... Kloszewska, I. (2006). Preoperative predictors of delirium after cardiac surgery: a preliminary study. *General Hospital Psychiatry*, 28(6), 536–538. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2006.08.007>
- Kim, K. H., Kang, S. Y., Shin, D. A., Yi, S., Ha, Y., Kim, K. N., ... Lee, P. H. (2018). Parkinson's disease-related non-motor features as risk factors for post-operative delirium in spinal surgery. *PLOS ONE*, 13(4), e0195749. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0195749>
- Köhler, S., Thomas, A. J., Barnett, N. A., & O'Brien, J. T. (2010). The pattern and course of cognitive impairment in late-life depression. *Psychological Medicine*, 40(4), 591–602. <https://doi.org/10.1017/S0033291709990833>
- Konrad, C., Losekam, S., & Kircher, T. (2013). Gedächtnisstörungen bei Depressionen. In *Gedächtnisstörungen* (pp. 264–278). Springer Berlin Heidelberg. https://doi.org/10.1007/978-3-642-36993-3_19
- Konrad, C., Losekam, S., & Zavorotnyy, M. (2015). Kognitive Störungen bei unipolarer Depression. *Der Nervenarzt*, 86(1), 99–115. <https://doi.org/10.1007/s00115-014-4219-z>
- Kovacs, G. G., Alafuzoff, I., Al-Sarraj, S., Arzberger, T., Bogdanovic, N., Capellari, S., ... Budka, H. (2008). Mixed Brain Pathologies in Dementia: The BrainNet Europe Consortium Experience. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 26(4), 343–350. <https://doi.org/10.1159/000161560>
- Kühner, C., Bürger, C., Keller, F., & Hautzinger, M. (2007). Reliabilität und Validität des revidierten Beck-Depressionsinventars (BDI-II). *Der Nervenarzt*, 78(6), 651–656. <https://doi.org/10.1007/s00115-006-2098-7>
- Ladwig, K.-H., Marten-Mittag, B., Formanek, B., & Dammann, G. (2000). Gender differences of symptom reporting and medical health care utilization in the

- German population. *European Journal of Epidemiology*, 16(6), 511–518. <https://doi.org/10.1023/A:1007629920752>
- Leung, J. lam ming, Leung, V. cheuk wing, Leung, C. ming, & Pan, P. chyou. (2008). Clinical utility and validation of two instruments (the Confusion Assessment Method Algorithm and the Chinese version of Nursing Delirium Screening Scale) to detect delirium in geriatric inpatients. *General Hospital Psychiatry*, 30(2), 171–176. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsych.2007.12.007>
- Litaker, D., Locala, J., Franco, K., Bronson, D. L., & Tannous, Z. (2001). Preoperative risk factors for postoperative delirium. *General Hospital Psychiatry*, 23(2), 84–89. [https://doi.org/10.1016/S0163-8343\(01\)00117-7](https://doi.org/10.1016/S0163-8343(01)00117-7)
- Luetz, A., Heymann, A., Radtke, F. M., Chenitir, C., Neuhaus, U., Nachtigall, I., ... Spies, C. D. (2010). Different assessment tools for intensive care unit delirium: Which score to use?*. *Critical Care Medicine*, 38(2), 409–418. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181cabb42>
- Lütz, A., Radtke, F., Franck, M., Seeling, M., Gaudreau, J.-D., Kleinwächter, R., ... Spies, C. (2008). Die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) - Richtlinienkonforme Übersetzung für den deutschsprachigen Raum. *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 43(2), 98–102. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1060551>
- Maldonado, J. R. (2013). Neuropathogenesis of Delirium: Review of Current Etiologic Theories and Common Pathways. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(12), 1190–1222. <https://doi.org/10.1016/J.JAGP.2013.09.005>
- Maldonado, J. R. (2018). Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 33(11), 1428–1457. <https://doi.org/10.1002/gps.4823>
- Mann, K. (2018). Das Delir — Klinik, Pathogenese, Therapie und Prävention. *InFo Neurologie & Psychiatrie*, 20(5), 38–46. <https://doi.org/10.1007/s15005-018-2372-9>
- McDermott, L. M., & Ebmeier, K. P. (2009, January). A meta-analysis of depression severity and cognitive function. *Journal of Affective Disorders*. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.04.022>
- Meng, X., & D'Arcy, C. (2012). Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. *PLoS ONE*, 7(6), e38268. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>
- Mitchell, A. J., Beaumont, H., Ferguson, D., Yadegarfar, M., & Stubbs, B. (2014). Risk of dementia and mild cognitive impairment in older people with subjective memory complaints: meta-analysis. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 130(6), 439–451. <https://doi.org/10.1111/acps.12336>
- Mohs, R. C., Kim, Y., Johns, C. A., Dunn, D. D., & Davis, K. L. (1986). Assessing

- changes in Alzheimer's disease: Memory and language. In *Handbook for clinical memory assessment of older adults*. (pp. 149–155). Washington: American Psychological Association. <https://doi.org/10.1037/10057-012>
- Morris, J. C., Heyman, A., Mohs, R. C., Hughes, J. P., van Belle, G., Fillenbaum, G., ... Clark, C. (1989). The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD). Part I. Clinical and neuropsychological assessment of Alzheimer's disease. *Neurology*, *39*(9), 1159–1165. <https://doi.org/10.1212/WNL.39.9.1159>
- Murphy, C., Schubert, C. R., Cruickshanks, K. J., Klein, B. E. K., Klein, R., & Nondahl, D. M. (2002). Prevalence of olfactory impairment in older adults. *Journal of the American Medical Association*, *288*(18), 2307–2312. <https://doi.org/10.1001/jama.288.18.2307>
- Naismith, S. L., Norrie, L. M., Mowszowski, L., & Hickie, I. B. (2012). The neurobiology of depression in later-life: Clinical, neuropsychological, neuroimaging and pathophysiological features. *Progress in Neurobiology*, *98*(1), 99–143. <https://doi.org/10.1016/J.PNEUROBIO.2012.05.009>
- Neumarker, K.-J. (2001). Karl Bonhoeffer and the concept of Symptomatic psychoses. *History of Psychiatry*, *12*(46), 213–226. <https://doi.org/10.1177/0957154X0101204605>
- Noachtar, S., & Eisensehr, I. (2000). Die REM-Schlaf-Verhaltensstörung. *Nervenarzt*, *71*(10), 802–806. <https://doi.org/10.1007/s001150050667>
- Olson, E. J., Boeve, B. F., & Silber, M. H. (2000). Rapid eye movement sleep behaviour disorder: demographic, clinical and laboratory findings in 93 cases. *Brain*, *123*(2), 331–339. <https://doi.org/10.1093/brain/123.2.331>
- Petersen, R. C., Smith, G. E., Waring, S. C., Ivnik, R. J., Tangalos, E. G., & Kokmen, E. (1999). Mild Cognitive Impairment. *Archives of Neurology*, *56*(3), 303. <https://doi.org/10.1001/archneur.56.3.303>
- Peterson, J. F., Pun, B. T., Dittus, R. S., Thomason, J. W. W., Jackson, J. C., Shintani, A. K., & Ely, E. W. (2006). Delirium and Its Motoric Subtypes: A Study of 614 Critically Ill Patients. *Journal of the American Geriatrics Society*, *54*(3), 479–484. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.00621.x>
- Poewe, W., Seppi, K., Tanner, C. M., Halliday, G. M., Brundin, P., Volkman, J., ... Lang, A. E. (2017). Parkinson disease. *Nature Reviews Disease Primers*, *3*, 1–21. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2017.13>
- Ponsen, M. M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B. L. F., Wolters, E. C., & Berendse, H. W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *56*(2), 173–181. <https://doi.org/10.1002/ana.20160>
- Rahkonen, T., Eloniemi-Sulkava, U., Halonen, P., Verkkoniemi, A., Niinistö, L., Notkola, I.-L., & Sulkava, R. (2001). Delirium in the non-demented oldest old in the general population: risk factors and prognosis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *16*(4), 415–421. <https://doi.org/10.1002/gps.356>

- Ransmayr, G., Wenning, G. K., Seppi, K., Jellinger, K., & Poewe, W. (2000). Demenz mit Lewy-Körperchen. *Der Nervenarzt*, *71*(12), 929–935. <https://doi.org/10.1007/s001150050689>
- Reid, L. M., & MacLulich, A. M. J. (2006). Subjective Memory Complaints and Cognitive Impairment in Older People. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *22*(5–6), 471–485. <https://doi.org/10.1159/000096295>
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, *8*(3), 271–276. <https://doi.org/10.2466/pms.1958.8.3.271>
- Richter, P., Werner, J., Heerlein, A., Kraus, A., & Sauer, H. (1998). On the Validity of the Beck Depression Inventory. *Psychopathology*, *31*(3), 160–168. <https://doi.org/10.1159/000066239>
- Roberts, R. O., Geda, Y. E., Knopman, D. S., Cha, R. H., Shane Pankratz, V., Boeve, B. F., ... Rocca, W. A. (2008). The Mayo Clinic Study of Aging: Design and Sampling, Participation, Baseline Measures and Sample Characteristics. *Neuroepidemiology*, *30*, 58–69. <https://doi.org/10.1159/000115751>
- Rock, P. L., Roiser, J. P., Riedel, W. J., & Blackwell, A. D. (2014). Cognitive impairment in depression: a systematic review and meta-analysis. *Psychological Medicine*, *44*(10), 2029–2040. <https://doi.org/10.1017/S0033291713002535>
- Rockwood, K., Cosway, S., Carver, D., Jarrett, P., Stadnyk, K., & Fisk, J. (1999). The risk of dementia and death after delirium. *Age and Ageing*, *28*(6), 551–556. <https://doi.org/10.1093/ageing/28.6.551>
- Ross, G. W., Petrovitch, H., Abbott, R. D., Tanner, C. M., Popper, J., Masaki, K., ... White, L. R. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, *63*(2), 167–173. <https://doi.org/10.1002/ana.21291>
- Rylander, Melanie, Noggle, C. (2014). *Delirium: From Pathology to Treatment. The Neuropsychology of Cortical Dementias*.
- Saxena, S., & Lawley, D. (2009). Delirium in the elderly: a clinical review. *Postgraduate Medical Journal*, *85*(1006), 405–413. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2008.072025>
- Schenck, C. H., Bundlie, S. R., & Mahowald, M. W. (1996). Delayed emergence of a parkinsonian disorder in 38% of 29 older, men initially diagnosed with idiopathic rapid eye movement sleep behavior disorder. *Neurology*, *46*(2), 388–393. <https://doi.org/10.1212/WNL.46.2.388>
- Schneider, E. (2017). *Diagnostik und Therapie des Morbus Parkinson*. Walter de Gruyter GmbH & Co KG. Retrieved from https://books.google.de/books?hl=de&lr=&id=7XhdDwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PP5&dq=+morbus+parkinson&ots=ptYtX0Fu2n&sig=pVEfLSVF7kRpL7cFqU0-_wTVMtw&redir_esc=y#v=onepage&q=morbus parkinson&f=false

- Schor, J. D., Levkoff, S. E., Lipsitz, L. A., Reilly, C. H., Cleary, P. D., Rowe, J. W., & Evans, D. A. (1992). Risk Factors for Delirium in Hospitalized Elderly. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 267(6), 827. <https://doi.org/10.1001/jama.1992.03480060073033>
- Singler, K., Hafner, M., & Sieber, C. (2010). Pathophysiologie des Deliriums. *Therapeutische Umschau*, 67(2), 63–67. <https://doi.org/10.1024/0040-5930/a000012>
- Smith, P. J., Attix, D. K., Weldon, B. C., Greene, N. H., & Monk, T. G. (2009). Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium. *Anesthesiology*, 110(4), 781–787. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819b5bc2>
- Soyka, M. (2007). Diagnostik und Therapie des Alkoholdelirs. *Psychiatrie Und Psychotherapie Up2date*, 1(6), 393–400. <https://doi.org/10.1055/s-2007-986171>
- Statistisches Bundesamt. (2019). *Statistisches Bundesamt Deutschland - Sterbetafel*. Retrieved from https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/_inhalt.html
- Statistisches Bundesamt. (2019). *Pflegebedürftige in Deutschland*. Retrieved from <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Pflege/Tabellen/pflegebeduerftige-pflegestufe.html>
- Stiasny-Kolster, K., Mayer, G., Schäfer, S., Möller, J. C., Heinzl-Gutenbrunner, M., & Oertel, W. H. (2007). The REM sleep behavior disorder screening questionnaire-A new diagnostic instrument. *Movement Disorders*, 22(16), 2386–2393. <https://doi.org/10.1002/mds.21740>
- Strohner, H. (2013). *Kognitive Systeme: Eine Einführung in die Kognitionswissenschaft*. (Springer Verlag, Ed.). Retrieved from https://books.google.de/books?hl=en&lr=&id=BdmGBwAAQBAJ&oi=fnd&pg=PA1&dq=kognition+definition&ots=nYuforFkWX&sig=zxz6vdmL8iQ83tf64nv4WLuKuE&redir_esc=y#v=onepage&q=kognition+definition&f=false
- Studart, A., Nitrini, R., & Nitrini, R. (2016). Subjective cognitive decline: The first clinical manifestation of Alzheimer's disease? *Dementia & Neuropsychologia*, 10(3), 170–177. <https://doi.org/10.1590/S1980-5764-2016DN1003002>
- Sun, G. H., Raji, C. A., MacEachern, M. P., & Burke, J. F. (2012). Olfactory identification testing as a predictor of the development of Alzheimer's dementia: A systematic review. *The Laryngoscope*, 122(7), 1455–1462. <https://doi.org/10.1002/lary.23365>
- Trzepacz, P. T. (1996). Delirium: Advances in diagnosis, pathophysiology, and treatment. *Psychiatric Clinics of North America*, 19(3), 429–448. [https://doi.org/10.1016/S0193-953X\(05\)70299-9](https://doi.org/10.1016/S0193-953X(05)70299-9)
- Tully, P. J., Baker, R. A., Winefield, H. R., & Turnbull, D. A. (2010). Depression,

- anxiety disorders and Type D personality as risk factors for delirium after cardiac surgery. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 44(11), 1005–1011. <https://doi.org/10.3109/00048674.2010.495053>
- United Kingdom National Clinical Guideline Centre. (2010). *Delirium: Diagnosis, Prevention and Management*. Royal College of Physicians (UK). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22319805>
- van der Mast, R. C., van den Broek, W. W., Fekkes, D., Pepplinkhuizen, L., & Habbema, J. D. F. (2000). Is Delirium After Cardiac Surgery Related to Plasma Amino Acids and Physical Condition? *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(1), 57–63. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.1.57>
- van Gool, W. A., van de Beek, D., & Eikelenboom, P. (2010). Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *The Lancet*, 375(9716), 773–775. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61158-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61158-2)
- Vann Jones, S. A., & O'Brien, J. T. (2014). The prevalence and incidence of dementia with Lewy bodies: A systematic review of population and clinical studies. *Psychological Medicine*. <https://doi.org/10.1017/S0033291713000494>
- Veiga, D., Luis, C., Parente, D., Fernandes, V., Botelho, M., Santos, P., & Abelha, F. (2012). Delirium pós-operatório em pacientes críticos: fatores de risco e resultados. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 62(4), 476–483. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942012000400001>
- Watson, P. L., Ceriana, P., & Fanfulla, F. (2012). Delirium: Is sleep important? *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. Bailliere Tindall Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2012.08.005>
- Zaal, I. J., Devlin, J. W., Peelen, L. M., & Slooter, A. J. C. (2015). A Systematic Review of Risk Factors for Delirium in the ICU*. *Critical Care Medicine*, 43(1), 40–47. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000000625>

8 Anhang



TREND-ID 1234

Fragen zum Delir bzw. Durchgangssyndrom

Bei einem Delir oder auch Durchgangssyndrom handelt es sich um eine vorübergehende Erkrankung, die nach größeren medizinischen Eingriffen in Narkose oder Sedierung (z.B. bei einer Darmspiegelung) auftreten kann, aber auch bei Infektionen, Fieber oder einer Entgleisung des Wasser- und Mineralstoffhaushalts. Seltener kommen auch ein Alkohol- oder Schlafmittelentzug als Ursache infrage. Typisch für ein Delir sind folgende vorübergehende Symptome:

Verwirrheitszustände, Desorientierung, Trugwahrnehmungen, unpassendes Verhalten, starke Schlafstörung sowie Gedächtnisstörungen. Diese Symptome können während eines der o.g. Ereignisse oder Krankheitsbilder, aber auch wenige Stunden bis einige Tage danach häufiger abends und nachts auftreten.

1. Sind bei Ihnen **irgendwann im Laufe Ihres Lebens** im Zusammenhang mit einer Erkrankung/ einem oben geschilderten Eingriff **eines oder mehrere der folgenden vorübergehenden Symptome** aufgetreten?

Desorientierung	nein	ja
Zeitliche Desorientierung (<i>Sie wussten nicht mehr, welche Tageszeit oder welches Datum gerade ist</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Örtliche Desorientierung (<i>Sie wussten nicht mehr, wo Sie sich gerade aufhalten</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Nicht-Erkennen der umgebenden Personen (<i>Personen, die Ihnen eigentlich bekannt sein müssten</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Halluzinationen/Trugwahrnehmungen	nein	ja
Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verkennen von Dingen oder Personen (<i>z.B. Mantel an Garderobe wird als Person verkannt</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unpassendes Verhalten	nein	ja
eigenständiges Ziehen von Zugängen (z.B. Infusionsschläuche) und Kathetern	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
unverständliche oder unpassende Gesprächsführung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
unverständliches aggressives Verhalten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schlafstörung	nein	ja
Versuche aus dem Bett zu steigen, entgegen vorgegebener Anweisung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
ein Festbinden am Bett war erforderlich	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
starke Schlafstörung bis zur Umkehr des Tag-Nacht-Rhythmus	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Plötzliche Gedächtnis-/Konzentrationsstörung	nein	ja
Erinnerungslücken in dieser Zeit	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aufmerksamkeitsschwankungen über einen Zeitraum (<i>z.B. nachmittags übliche Aufmerksamkeit, dann abends starke Konzentrationsstörung</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verlangsamte Reaktion bei Ansprechen oder „Anstupsen“	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bitte geben Sie an, ob Folgendes zutreffend ist:	nein	ja
Angehörige und/oder das medizinische Personal berichteten Ihnen später über eines der oben genannten Verhaltensweisen/Symptome (<i>auch wenn Sie selbst sich nicht an diese Symptome erinnern können</i>)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ein Arzt hat die Diagnose „Delir“ oder „Durchgangssyndrom“ gestellt.	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abbildung 16: Fragebogen zur Delir-Anamnese, Seite 1

2. Geben Sie bitte an, **wann** diese/s Symptom/e auftrat/en und **in welchem Zusammenhang** (z.B. nach Hüftoperation, nach einer Darmspiegelung, bei einem fieberhaften Infekt):

Jahr: _____ (falls Sie es nicht mehr genau wissen, schätzen Sie bitte)

Im Zusammenhang mit:

- einer Operation (z.B. Hüftoperation)
- einem Eingriff in Sedierung (z.B. Darmspiegelung)
- einem fieberhaften Infekt
- einem Alkohol- oder Schlafmittelentzug
- sonstigem: _____
- Ich hatte keines der oben unter 1. genannten Symptome.

3. Geben Sie bitte an, **mit welchem zeitlichen Abstand zu oben genanntem Krankheitsbild** die Symptome **erstmalig** auftraten (falls Sie sich nicht sicher sind, schätzen Sie bitte):

- während eines bestimmten Krankheitsbilds (z.B. während Infekt oder Alkoholentzug)
- direkt nach oder bis 3 Stunden nach einem Eingriff oder Krankheitsbild
- 3 Stunden bis 6 Tage nach einem Eingriff oder Krankheitsbild
- Eine Woche oder mehr nach einem Eingriff oder einem Krankheitsbild
- Ich hatte keines der oben unter 1. genannten Symptome

4. Geben Sie bitte an, **wie lange die oben genannten Symptome angehalten haben** (falls Sie sich nicht sicher sind, schätzen Sie bitte):

- wenige Stunden
- mehrere Stunden bis einige Tage
- einige Tage bis Wochen
- Einige Stunden / Tage verteilt auf mehrere Zeitintervalle
- Ich hatte keines der oben unter 1. genannten Symptome

Falls Sie eine oder mehrere der oberen Fragen (siehe 1.) mit „ja“ beantwortet haben, wäre es für uns sehr hilfreich ggf. mit Angehörigen sprechen zu dürfen, mit welchen Sie in besagtem Zeitraum Kontakt hatten.

- Ich bin damit einverstanden, dass Sie mit folgendem Angehörigen Kontakt aufnehmen:

Kontaktdaten des Angehörigen (Name, Adresse, Telefonnummer):

Dieser Angehörige steht zu mir in folgendem Verhältnis:
(z.B. Ehefrau/-mann, Tochter/Sohn)

- Ich bin nicht damit einverstanden, dass Angehörige kontaktiert werden.
- Ich habe keine Angehörigen.

Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde im Geriatrischen Zentrum (Verbund von Medizinischer Universitätsklinik, Neurologischer Universitätsklinik; Universitätsklinik für Psychiatrie und Psychotherapie) unter Betreuung von Professor Dr. Gerhard Eschweiler durchgeführt. Die Konzeption der TREND Studie erfolgte als longitudinale Studie bereits 2009/2010 durch Prof. Dr. Daniela Berg in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Gerhard Eschweiler.

Im Rahmen der Dissertation führte ich während des 4.Follow-Ups der Studie (im September 2017 bis Dezember 2018, nach Einarbeitung durch Diplom-Psychologen Christian Mychailiw, bei etwa der Hälfte der Probanden die neuropsychologische Testung mit dem CERAD durch. Die Testung fand unter Supervision durch das TREND-Studienteam, Ärztin Ulrike Sünkel und Dr. Anna-Katharina von Thaler statt. Zudem erfolgten die Erstellung und Versand eines ausführlichen Fragebogens zur behandelten Thematik durch mich. Anrufe zur Klärung unklarer Angaben zum Delir machte ich persönlich. Die Dateneingabe erfolgte durch das TREND-Studienteam.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch das Institut für Biometrie der Universität Tübingen (Mitarbeiterin Frau Inka Rösel), Ulrike Sünkel und Christian Mychailiw, eigenständig durch mich, Katharina Brand. Ich versichere, das Manuskript selbständig (nach Anleitung durch Christian Mychailiw) verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Stuttgart, den 19.05.2020

Danksagung

Nach so langer Zeit und vielen Stunden Spaßiger aber auch intensiver Arbeit ist diese Dissertation nun fertig zu Papier gebracht. Deshalb liegt es nun an mir, mich bei den Menschen, die mich in dieser herausfordernden Phase unterstützt haben, ganz herzlich zu bedanken.

Zunächst geht mein besonderer Dank an meinen Doktorvater Herrn Professor Gerhard Eschweiler für die Möglichkeit der Promotion an der Fakultät sowie die zahlreichen wissenschaftlichen Ratschläge.

Ebenso danke ich meinem Betreuer, Diplompsychologe Christian Mychajliw, dessen Anregungen diese Arbeit immer wieder in neue Bahnen gelenkt haben, und der nicht müde wurde jedes Treffen mit einem positiven und motivierenden Beitrag abzuschließen.

Den Kolleginnen und Kollegen der TREND-Studie danke ich auch, vor allem Ulrike Sünkel und Dr. rer. nat. Anna-Katharina von Thaler, die für mich das Herz der Studie bildeten, und natürlich allen anderen zahlreichen mitwirkenden Helfern. Ohne Sie alle wäre diese Arbeit nie zustande gekommen.

Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer der TREND-Studie bilden natürlich das Fundament der Studie mit ihrer Lebenserfahrung, aber auch mit ihren Krankheiten und Leiden, und dieses wertvolle Geschenk an die Forschung möchte ich an dieser Stelle nicht unerwähnt lassen. Es ist nicht selbstverständlich, sich im Rahmen einer freiwilligen Studie mit, vor allem im höheren Alter, so belastenden Themen auseinander zu setzen. Ihnen gebührt mein großer Respekt und besonderer Dank.

Eine herausragende Stellung in jeglicher Hinsicht nimmt meine Familie ein. Ohne Ihre liebevolle Fürsorge und manchmal auch einen Stups in Richtung Schreibtisch wäre diese Arbeit nicht geworden, was sie letztendlich ist. Vielen Dank, dass Ihr alle für mich da wart und mich unterstützt habt.