

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt
neurovaskuläre Erkrankungen

**Validierung der Intensive Care Delirium Screening Checklist
(ICDSC) zur Prädiktion eines Post Stroke Delirs**

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

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

**vorgelegt von
Zurloh, Jan Frank**

2023

Dekan:

Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter:

Privatdozentin Dr. A. Mengel

2. Berichterstatter:

Privatdozentin Dr. C. Thomas

Tag der Disputation:

09.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	II
Abbildungsverzeichnis.....	V
Tabellenverzeichnis.....	VI
Abkürzungsverzeichnis	VII
1. Einleitung.....	1
1.1 Delir	1
1.1.1 Definition, Inzidenz, motorische Subtypen	1
1.1.2 Ursachen, Risikofaktoren und Folgen eines Delirs.....	2
1.1.3 Therapieoptionen	5
1.2 Diagnostik.....	7
1.2.1 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Version 5 (DSM-V).....	7
1.2.2 Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC).....	8
1.2.3 Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU)	10
1.3 Acute Ischemic Stroke (AIS).....	13
1.3.2 Klassifikation NIHSS	14
1.3.3 Aphasie	17
1.4 Post Stroke Delir (PSD)	18
1.5 Fragestellungen	21
1.5.1 Hypothesen	22
2. Material und Methoden.....	23
2.1 Ethikvotum	23
2.2 Studiendesign	23
2.3 Validierung der ICDSC und Charakterisierung des PSD (Abschnitt 1) ...	26

2.3.1	Einschlusskriterien und Datenerhebung	26
2.3.2	Ausschlusskriterien	27
2.4	Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention (Abschnitt 2)	29
2.4.1	Einschlusskriterien, Kontrollgruppe und Datenerhebung	29
2.4.2	Ausschlusskriterien	30
2.4.3	Primäre und sekundäre Endpunkte	31
2.5	Statistische Analysen	32
2.5.1	Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten	34
2.5.2	Charakterisierung des PSD	36
2.5.3	Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention	37
3.	Ergebnisse	40
3.1	Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten	40
3.1.1	Aphasie vs. keine Aphasie	44
3.1.2	Häufigkeiten der ICDSC Testitems	45
3.1.3	Konkordanzanalyse und Validierung der ICDSC	47
3.2	Charakterisierung des PSD	53
3.2.1	Stichprobeneigenschaften	54
3.2.2	Dependenzanalysen	56
3.3	Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention	60
3.3.1	Stichprobenbeschreibung	60
3.3.2	Propensity Score Matching	65
4.	Diskussion	72
4.1	Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten	72
4.2	Charakterisierung des PSD	76
4.3	Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention	84
4.4	Ausblick	90

5. Zusammenfassung	91
Literaturverzeichnis	A
Anhang	H
Statistik	I
Ethikvotum	M
Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift	N
Danksagung	O
Lebenslauf	P

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Häufigkeiten der ICDSC Items für Patienten mit und ohne Aphasie. ...	46
Abb. 2: Darstellung der Häufigkeiten und Verteilung der motorischen PSD-Subtypen.	62
Abb. 3: Darstellung der PSD-Prävalenzen.	63
Abb. 4: Darstellung der Odds Ratios und der 95% Konfidenzintervalle.....	65
Abb. 5: Darstellung der PSD freien Überlebensverteilung für Patienten mit und ohne Melatoninbehandlung nach dem Propensity Score Matching.....	70

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) im Überblick	10
Tab. 2: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) im Überblick.....	11
Tab. 3: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).....	16
Tab. 4: Statistische Analysen im Überblick	33
Tab. 5: Interpretation des Cohen's Kappa (κ).....	35
Tab. 6: Validierung der ICDSC: Stichprobenbeschreibung und Charakterisierung.....	43
Tab. 7: Häufigkeiten der maximalen Scores im NIHSS Item Aphasie.	44
Tab. 8: Häufigkeiten der ICDSC Items für Patienten mit und ohne Aphasie. ...	45
Tab. 9: Kreuztabelle DSM-V vs. ICDSC ≥ 4 für Aphasie 0-3.....	48
Tab. 10: ICDSC Ergebnisse für verschiedene Cut-off Werte für Patienten mit und ohne Aphasie.	49
Tab. 11: Charakterisierung des PSD: Stichprobeneigenschaften, Vorerkrankungen und Behandlungsdetails.....	53
Tab. 12: Kreuztabellen und Odds Ratios für DSM-V vs. bekannte Vordiagnosen	57
Tab. 13: Prävalenz, Risikofaktoren und klinische Charakterisierung des PSD für Patienten mit AIS.....	61
Tab. 14: Stichprobenbeschreibung und Charakterisierung der Patienten mit Hirnfarkt vor und nach der Propensity Score Matching Analyse für Melatoningaben gegenüber der Kontrollgruppe.	66
Tab. 15: Charakterisierung PSD der Patienten mit Hirnfarkt nach PSM.....	68
Tab. A1: Kreuztabelle DSM-V vs. ICDSC und Aphasie.....	I

Abkürzungsverzeichnis

AIS	Acute Ischemic Stroke, akut ischämischer Schlaganfall
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
CE	Cardiac Embolism, kardiale Embolien
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
DSG	Deutsche Schlaganfallgesellschaft
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 4
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 5
ICB	Intracranial Bleeding, intrakranielle Blutung
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
ICU	Intensive Care Unit, beatmungsfähige Intensivstation
IPS	Idiopathisches Parkinson-Syndrom
IQR	Interquartile Range
κ	Cohen's Kappa (κ)
KI	Konfidenz Intervall
LAA	Large Artery Atherosclerosis, Atherosklerose der großen Arterien
MCA	Arteria cerebri media
MCI	Mild Cognitive Impairment
MoCA	Montreal Cognitive Assessment for Dementia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NINDS	National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NIH	National Institutes of Health
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NPV	Negative Predictive Value
OR	Odds Ratio
PPV	Positive Predictive Value
PSD	Post Stroke Delir
PSM	Propensity Score Matching

RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SD	Standard Deviation
SMD	Standardized Mean Difference
SOP	Standard Operating Procedure
SU	Stroke Unit
SVO	Small Vessel Occlusion, Verschluss kleiner Gefäße
SW	Spannweite
TIA	Transient Ischaemic Attack, (zerebrale) transitorisch ischämische Attacke
TNR	True Negative Rate or Specificity, Spezifität
TPR	True Positive Rate or Sensitivity, Sensitivität
VE	Vorerkrankung

1. Einleitung

1.1 Delir

1.1.1 Definition, Inzidenz, motorische Subtypen

Definition

Bei dem Delir handelt es sich um eine häufige akute psychische Störung, die durch Beeinträchtigung des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und der Wahrnehmung mit einem veränderten Schlaf-Wach-Rhythmus und kognitive Defizite wie Gedächtnisstörungen gekennzeichnet ist. Es kann sowohl mit psychotischen Zügen und emotionalen Störungen einhergehen als auch mit einer akuten Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit. [1, 2] Das Delirium ist das häufigste neuropsychiatrische Syndrom mit dem Kliniker bei der Behandlung älterer Erwachsener und medizinisch Erkrankter konfrontiert werden. [3]

Inzidenz

In einer Metaanalyse zur Inzidenz und Prävalenz von Delir bei Intensive Care Unit (ICU) Patienten, beschreiben *Krewulak et al. 2018* [4] eine Inzidenz von 31% mit einem 95% Konfidenzintervall (KI) von 24 – 41%. *Zoremba et al. 2019* [5] beschreiben in einer Übersichtsarbeit zum Delir, dass dessen Inzidenz je nach untersuchtem Patientenkollektiv stark variiert. Während ein Drittel der internistischen Patienten älter als 70 Jahre ein Delir im Krankenhaus entwickeln, liegt die Inzidenz bei chirurgischen Patienten abhängig vom durchgeführten Eingriff, zwischen 5,1% nach kleineren Eingriffen und 52,2% nach größeren Operationen, wie beispielsweise bei der Aorten Chirurgie. Bei Intensivpatienten tritt in 30 – 80% der Fälle ein Delir auf, abhängig von der Schwere der Erkrankung. [5] Auch in weiteren Daten zum Delir auf der ICU werden ähnliche

Inzidenzen beschrieben. [6-8] Bei Schlaganfallpatienten beschreiben *Mitasova et al. 2012* [9] eine Inzidenz von 42,6% für ein Post Stroke Delir (PSD) nach den Kriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 4 (DSM-IV). In einer Metaanalyse zum Delir bei Acute Ischemic Stroke (AIS) Patienten von *Shi et al. 2012* [10] variieren die in den untersuchten Studien festgestellten Inzidenzen eines PSD zwischen 10 – 48%.

Motorische Subtypen

Abhängig von der Ausprägung der klinischen Symptome unterscheidet man in nahezu allen Studien nach drei motorischen Subtypen mit unterschiedlichen Inzidenzen je untersuchter Patientenkohorte. [11] Für Patienten einer ICU wurden in einer großen Metaanalyse folgende Inzidenzen ermittelt: *hypoaktives Delir* (45%), *hyperaktives Delir* (14%) und *gemischte Delirform* (30%). [4] In einer anderen Übersichtsarbeit zum Delir mit zusätzlichem Einschluss von Patienten außerhalb der ICU konnte die Form vom gemischten Typ (65%) am häufigsten festgestellt werden, gefolgt von der hypoaktiven Delirform (30%) und der hyperaktiven (5%). Zusätzlich zu dieser Aufteilung wurde hier als Extremform des hypoaktiven Delirs die katatone Variante und als Extremform des hyperaktiven Delirs die exzitatorische Variante definiert. [5]

1.1.2 Ursachen, Risikofaktoren und Folgen eines Delirs

Ursachen

In der Literatur werden viele Ursachen für ein Delir diskutiert. *Potter et al. 2006* [12] fassen in ihrer klinischen Leitlinie einige Ursachen zusammen, die mit dem Auslösen eines Delirs in Verbindung gebracht werden können: u.a. *Infektionen* (z.B. Pneumonie oder Harnwegsinfektion), *kardiologische Erkrankungen* (z.B. Herzinfarkt oder Herzinsuffizienz), *lungenassoziierte Erkrankungen* (z.B. Lungenarterienembolie oder Hypoxie), *Elektrolytstörungen* (z.B. Dehydration, Niereninsuffizienz, Hyponatriämie), *endokrine* oder *metabolische Störungen*

(z.B. Kachexie oder Schilddrüsendysfunktion), *Medikamente* (insbesondere mit anticholinergem Effekt wie z.B. trizyklische Antidepressiva oder Antiparkinsonika, Opiate und Analgetika, Steroide), *Drogen* (insbesondere Benzodiazepine und Alkoholentzug), *starke Schmerzen*, *neurologische Erkrankungen* (z.B. Stroke, Epilepsie, Enzephalitis, subdurales Hämatom).

Der genaue pathophysiologische Mechanismus ist dabei weiterhin Gegenstand aktueller Diskussionen und nicht eindeutig geklärt. In den meisten Studien wird eine multifaktorielle Pathogenese des Delirs vermutet. Für ein Delir ursächlich beschrieben wird dabei ein auslösendes Ereignis bei gleichzeitigem Vorliegen einer oder mehrerer identifizierter Risikofaktoren. [13]

Konkret vermuten *MacLulich et al. 2011* [14] eine Dekompensation von zerebralen Funktionen als Antwort auf eine oder mehrere pathophysiologische/n Stressor/en. In einer neueren Veröffentlichung von *Maldonado 2018* [3] beschreibt er seine Hypothese der „Systemintegrationsfehler“, mit der er die häufigsten beschriebenen Theorien zu Ursachen zusammenführen möchte. Ein Delir sei danach ein Zusammenspiel aus mehreren Faktoren wie hohes Alter, neuroinflammatorischer Prozesse, oxidativer Stress, neuroendokriner Dysfunktion, Schlaf-Wach-Rhythmus Veränderungen, veränderten Verhältnissen von Neurotransmittern, gestörte neuronale Netze und gestörte kortikale Verarbeitung von Informationen. Für jede dieser Hypothesen gibt es Belege in der Literatur. [3]

Die einzelnen Theorien bieten das Potenzial für präventive und therapeutische Maßnahmen, wie z.B. Reorientierungsprotokolle, Schlafregulationen und frühe Mobilisation („*Critical Care Delirium*“ *Leitlinie 2013*) [15] oder möglicherweise für medikamentöse Interventionen beispielsweise bei den Neurotransmittern.

Risikofaktoren

Das Risiko ein Delir zu entwickeln ist durch einige beeinflussbare und nicht beeinflussbare Faktoren erhöht. Zu den bekannten nicht beeinflussbaren Risikofaktoren zählen: *höheres Alter*, *Visusminderungen*, *kognitive Beeinträchtigungen wie eine Demenz oder Mild Cognitive Impairment (MCI)*,

Nierenerkrankungen (z.B. Niereninsuffizienz), *Altersschwäche*, *(Poly-)Trauma*, *schwere Grunderkrankungen*, insbesondere mit *invasiver Beatmung* und *Koma*, sowie *psychiatrische Erkrankungen*, insbesondere die *Depression* oder ein *vorausgegangenes Delir*. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen u.a. *Alkoholexzesse*, *Mangelernährung*, aber auch *iatrogene Polymedikationen*. [12, 16, 17] In einer Studie konnten auch der *erniedrigte/erhöhte Kaliumspiegel bei der Aufnahme*, ein *positives Ergebnis des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) Test für Demenz* oder ein *Harnwegsinfekt während des Aufenthalts* als prädiktive Parameter für ein Delir entdeckt werden. [18] Zusätzliche Risikofaktoren für neurologische Patienten mit einem AIS werden im Abschnitt zum PSD besprochen.

Folgen eines Delirs

Übereinstimmend wird in vielen Studien von einer erhöhten Morbidität und Mortalität für Patienten mit einem Delir berichtet. [19] In einem Metareview konnten *Siddiqi et al. 2006* [20] zeigen, dass ein Delir mit einer erhöhten Mortalität während des Aufenthalts und innerhalb der darauffolgenden zwölf Monate einhergeht. Auch in einer großen Metaanalyse von *Aung et al. 2020* [21] zeigten sich hoch signifikante Zusammenhänge zwischen einem Delir und der Sterblichkeit. Für Patienten auf einer Intensivstation war dabei das Risiko während des Aufenthalts zu Versterben in über 446 analysierten Studien für Patienten mit einem Delir am höchsten und etwa doppelt so hoch wie für Patienten ohne ein Delir. Auch konnten, trotz intensiver Forschung zum Delir, keine wesentlichen Fortschritte bei der mit dem Delirium verbundenen Sterblichkeitsrate im Krankenhaus innerhalb der letzten 30 Jahren erreicht werden.

Ebenso wurden ein deutlich längerer stationärer Aufenthalt sowie eine Hospitalisierung der Patienten festgestellt. [22] Weitere Studien konnten einen Anstieg der Inzidenz einer dementiellen Entwicklung für Patienten nach einem stattgehabten Delir zeigen. Ebenso war die Rate von klinischen Komplikationen im stationären Verlauf wie z.B. Stürze oder Dekubiti für diese Patienten deutlich

erhöht. Nach einem Delir wurden die Patienten gegenüber Patienten ohne ein Delir häufiger in die Langzeitpflegetherapie entlassen. [1, 10, 23] Für Patienten einer Intensivstation konnte ein erhöhtes Risiko zur Selbst-Extubation und zu Katheter-Entfernungen bemerkt werden. [16] Der unterschiedliche Einfluss von Risikofaktoren auf das Resultat bezüglich vollständiger Erholung nach einem Delir, konnte in einer Studie von *Camus et al. 2000* [24] gezeigt werden. Für Patienten mit einer *akuten metabolischen Stoffwechselstörung, kardiovaskuläre Erkrankungen* oder *Hyperthermie* als ätiologischen Faktor eines Delirs konnte eine vollständige Genesung innerhalb der dreiwöchigen Nachsorgeuntersuchung bemerkt werden. Während dagegen bei einer wahrscheinlich ursächlichen vorbestehenden *Demenz* lediglich teilweise Genesung oder gar ausbleibende Genesung im Rahmen dieses Follow-Up festgestellt werden konnte. Um diesen Komplikationen und insbesondere der erhöhten Mortalität vorzubeugen, muss das Delir frühzeitig durch validierte Screenings erkannt und nachfolgend rechtzeitig behandelt werden.

1.1.3 Therapieoptionen

In den zuletzt 2019 aktualisierten National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Leitlinien werden die aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen zur Therapie des Delirs festgehalten. [25]

Im ersten Schritt sollten die Ursachen des Delirs im konkreten Fall identifiziert und ausgeschaltet werden. Anschließend sollen eine wirksame Kommunikation und Reorientierung (z.B. mittels Erklärungen zur Person, Ort und Funktion) sowie eine Beruhigung des Patienten angestrebt werden. Dazu sollen Angehörige mit einbezogen werden und eine geeignete Pflegeumgebung geschaffen werden. Insbesondere Patienten mit einem hyperaktiven oder gemischten Delir sind oft beunruhigt und sollten zunächst mittels verbaler und nonverbaler Deeskalationstechniken beruhigt werden.

Erst wenn dies nicht gelingt, empfiehlt die Leitlinie in einem zweiten Schritt eine Kurzzeitbehandlung mit Haloperidol (für einige wenige Tage). Insbesondere bei Patienten mit einem Idiopathischen Parkinson-Syndrom (IPS) oder Lewy-Body-

Demenz ist aufgrund der anticholinergen Effekte besondere Vorsicht gegeben. [26] Sollte sich ein Delir trotz aller nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapieversuchen nicht auflösen können, so wird eine erneute Evaluation der möglichen Ursachen und weitere Diagnostik bezüglich einer möglichen Demenz empfohlen.

Die evidenzbasierten nicht-medikamentösen und medikamentösen Therapieansätze werden bei der Behandlung in vielen Fällen schnell erschöpft. Deshalb stehen insbesondere die Früherkennung und **Prävention**, vor dem Hintergrund der schweren Morbidität und erhöhten Mortalität, im Fokus von Studien zum Delir. *Inouye et al. 1999* [27] konnten bereits mit einer Mehrkomponentenintervention namens „Elder Life Program“ zeigen, dass eine Reduktion der Inzidenz von Delir auf Normalstationen möglich ist. Zu dem Programm gehörten Fachkrankenpflegende für Geriatrie, Ergotherapeuten, Physiotherapeuten und Fachärzte für Geriatrie. Im Rahmen der Studie wurden Interventionen an sechs Risikofaktoren durchgeführt. Darunter die kognitive Beeinträchtigung, Schlafentzug, Immobilität, Visusminderungen, Hörminderungen und Dehydration. Die eingesetzten Methoden waren hier u.a. therapeutische Aktivitäten wie z.B. Kreuzworträtsel, nicht-medikamentöse Schlafprotokolle, Frühmobilisation, Sehhilfen und Korrektur des Visus innerhalb von 48 Stunden nach Aufnahme, Hörgeräte und Früherkennung der Dehydration und Volumenersatz. Mit dieser Intervention konnte ein Delir in 22 von 64 Fällen verhindert werden. [27]

Ebenso wird zu den medikamentösen Therapieansätze bei der Prävention eines Delirs geforscht. Eine randomisierte, Placebo-kontrollierte prophylaktische Therapie mit niedrigdosiertem Haloperidol bei älteren chirurgischen Patienten konnte eine Verringerung der Dauer und Schwere eines Delirs feststellen, jedoch keine Reduktion bei der Inzidenz. [28] In einer von *Al-Aama et al. 2011* [29] durchgeführten randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie für Melatonin bei älteren Patienten einer ICU konnte eine deutliche Reduktion des Risikos für ein Delir nachgewiesen werden. Andere Studien bestätigen diese Ergebnisse, jedoch bleibt zum aktuellen Zeitpunkt die neurobiologische Wirkungsweise von Melatonin bei der Prävention eines Delirs ungeklärt. [30-32] Weitere Studien zu

Melatonin und Delir waren zum Zeitpunkt der Studienkonzeption und Durchführung nicht bekannt.

Neben einer nicht-medikamentösen Prävention sind ebenso Strategien zur Früherkennung eines Delirs erforderlich. Hierzu gibt es eine Reihe diagnostischer Klassifikationen und Screening Methoden, die im klinischen Alltag verwendet werden.

1.2 Diagnostik

1.2.1 Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - Version 5 (DSM-V)

Von verschiedenen Klassifikationen werden unterschiedliche Schwerpunkte in der Diagnostik definiert. Sehr geläufig sind dabei die amerikanischen Diagnosekriterien nach dem Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in der aktuellen Version 5 von 2013 (DSM-5). [33, 34] Nach diesen liegt ein Delir bei Erfüllung aller fünf Kriterien vor:

- A.** Eine Störung der Aufmerksamkeit (d. h. eine verminderte Fähigkeit Aufmerksamkeit lenken, fokussieren, aufrechterhalten oder verlagern zu können.) und des Bewusstseins (eine verminderte Orientierung zur Umwelt).
- B.** Die Aufmerksamkeitsstörung entwickelt sich über einen kurzen Zeitraum (in der Regel einige Stunden bis wenige Tage), weicht von der Ausgangslage ab und neigt dazu, im Laufe eines Tages in der Schwere zu schwanken.
- C.** Eine zusätzliche kognitive Störung (z.B. Gedächtnisschwäche, Desorientierung, Sprache, visuell-räumliche Fähigkeiten oder Wahrnehmung).
- D.** Die Störungen der Kriterien A und C lassen sich nicht besser durch eine bereits bestehende, festgestellte oder sich entwickelnde neurokognitive Störung erklären und treten nicht im Zusammenhang mit einem stark reduzierten Bewusstseinszustand auf (z.B. im Koma).

E. Anamnese, körperliche Untersuchung oder Laborbefunde deuten darauf hin, dass die Störung nicht eine unmittelbare physiologische Folge einer anderen Erkrankung, einer Substanzintoxikation oder eines Substanzentzugs oder einer Exposition gegenüber einem Toxin ist, oder dass sie auf mehrere Ursachen zurückzuführen ist. [35]

Die Kriterien der DSM-V stehen dabei in unmittelbarer Konkurrenz zum Kapitel 5 „Psychische und Verhaltensstörungen“ der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems in der Version 10 (ICD-10) von 2019. Zum 01. Januar 2022 trat eine neuere Version der ICD (Version 11) in Kraft. Im Rahmen der Studie wurden, die zum Zeitpunkt der Durchführung gültigen Kriterien der ICD Version 10 verwendet. Die beiden Klassifikationen eines Delirs nach der DSM-V und der ICD-10 zeigen weitgehende Übereinstimmung bei der Erkennung eines Delirs in verschiedenen Patientenkohorten. Im unmittelbaren Vergleich der beiden Klassifikationssystemen wird in Studien der DSM-V eine geringfügig höhere Sensitivität und Spezifität gegenüber der ICD-10 bei dem Erkennen eines Delirs zugesprochen. [36, 37] Als Goldstandard gelten daher, insbesondere für Forschungsarbeiten, die amerikanischen Diagnosekriterien nach dem DSM-5.

1.2.2 Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)

Für ein routinemäßiges Untersuchen der Patienten am Krankenbett auf Symptome eines Delirs gibt es vor allem zwei häufig genutzte Methoden. Zum einen die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) und zum anderen die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). [38] Basierend auf den Kriterien der DSM-IV entwickelten *Bergeron et al. 2001* [39] eine Checkliste mit 8 Items zum Diagnostizieren eines Delirs bei Patienten, bei denen sie aufgrund derer präklinischen Intubation Probleme bei der Anwendung gängiger Beurteilungsmethoden hinsichtlich eines Delirs hatten. Die ICDSC besteht aus 8 Items und nutzt zur Delirdetektion offene Fragen und passive Beurteilung der Sprachfunktion. Die ersten vier Items verweisen dabei

unmittelbar auf die ersten beiden DSM-IV Kriterien. In **Tabelle 1** sind die Items und ihre deutsche validierte Übersetzung durch *Radtke et al. 2009* [40] dargestellt.

Jedes Item wird einfach gezählt. Für das Fehlen von Symptomen gibt es 0 Punkte und für vorhandene Symptome gibt es 1 Punkt. Anschließend werden die Punkte addiert und mit der Referenz beurteilt. 1-3 Punkte werden als ein Verdacht auf subsyndromales Delir gewertet. Ab einem Grenzwert von ≥ 4 Punkten für die ICDSC wird der Wert als indikativ für ein Delir betrachtet. Ein Cut-off Wert ≥ 4 Punkte spiegelt jedoch nicht die Schwere eines Delirs wider. [39]

Im Vergleich mit der Diagnose eines Delirs durch einen Facharzt der Psychiatrie als Goldstandard zeigt die ICDSC eine Sensitivität von 99%, eine Spezifität von 64% bei einer Interrater-Reliabilität zwischen Pflegekräften und Ärzten von $> 94\%$ bei Patienten auf der Überwachungsstation. [41] Aufgrund der einfachen und schnellen Durchführbarkeit sowie der relativ hohen Interrater-Reliabilität bietet sich die ICDSC für den routinemäßigen Einsatz im klinischen Alltag besonders durch Pflegekräfte an. [41]

Tab. 1: Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) im Überblick

Originalversion von <i>Bergeron et al. 2001</i> [39]	Deutsche Übersetzung von <i>Radtke et al. 2009</i> [40]
Altered level of consciousness	veränderte Bewusstseinslage
Inattention	Unaufmerksamkeit
Disorientation	Desorientierung
Hallucination-delusion-psychosis	Halluzination, Wahnvorstellung, Psychose
Psychomotor agitation or retardation	psychomotorische Erregung oder Retardierung
Inappropriate speech or mood	unangemessene Sprechweise/ Sprache oder Gemütszustand
Sleep/wake cycle disturbance	Störung des Schlaf-/Wachrhythmus
Symptom fluctuation	wechselnde Symptomatik
A cut-off score of ≥ 4 points is indicative of delirium. 1 – 3 points as subsyndromal delirium.	Ein Cut-off Wert ≥ 4 Punkten wird als V.a. ein Delir gewertet. 1 – 3 Punkte als V.a. subsyndromales Delir.

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist.

V.a.: Verdacht auf.

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

Inouye et al. 1990 [42] publizierten die Confusion Assessment Method (CAM) zum bettseitigen Screening von normalstationären Patienten auf Symptome eines Delirs. Durch *Ely et al. 2001* [43] erfolgte die Weiterentwicklung und Validierung zum Delir-Screening von beatmeten Patienten der Intensivstation mittels der Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU). Die CAM-ICU besteht dabei aus vier Items von denen zwei Items zwingend und

mindestens ein weiteres Item oder beide für die Diagnose eines Delirs erfüllt sein müssen. Die Items der CAM-ICU und ihre deutschen Übersetzungen sind in **Tabelle 2** dargestellt.

Für die Testung des zweiten Items „*der Aufmerksamkeit*“ wird der Patient gebeten die Hand des Untersuchers zu drücken, wenn er den Buchstaben „A“ in dem ihm vorbuchstabilen Wort „Ananasbaum“ hört. Hierfür werden intaktes Sprachverständnis und ein gewisses Level an Bewusstsein vorausgesetzt. Zur Prüfung einer *Bewusstseinsveränderung* wird hier die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) verwendet. Die RASS bewertet Patienten auf einer Skala von -5 bis +4 Punkten, wobei 0 Punkte für einen wachen, aufmerksamen und ruhigen Patienten vergeben werden. -5 Punkte bedeutet tiefe Sedierung mit ausbleibender Reaktion auf eine Stimme oder körperlichen Reiz und mit +4 Punkten wird ein gewalttätiger, agitierter Patient, mit unmittelbarer Gefahr für das Personal bewertet. [44, 45]

Tab. 2: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) im Überblick	
Originalversion von <i>Ely et al. 2001 [43]</i>	Deutsche Übersetzung von <i>Günther et al. 2009 [46]</i>
<p>1. Acute Onset or Changes or Fluctuations in the Course of Mental Status</p> <p>2. Inattention</p> <p>3. Disorganized Thinking</p> <p>4. Altered Level of Consciousness</p>	<p>1. Psychische Veränderung? „Akuter Beginn? Ändert sich das Verhalten im Tagesverlauf?“</p> <p>2. Aufmerksamkeitsstörung „Ananasbaum“</p> <p>3. Bewusstseinsveränderung „RASS ≠ 0“</p> <p>4. unorganisiertes Denken „Ja-/Nein-Fragen & verbale Kommandos“</p>
<p>The diagnosis of delirium requires the presence of acute onset of changes or fluctuations in the course of mental status, and inattention, and either disorganized thinking or an altered level of consciousness.</p>	<p>Ein Delir liegt vor, wenn die Kriterien 1, 2 und 3 oder 1, 2 und 4 erfüllt sind.</p>
<p>CAM-ICU: Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit. RASS: Richmond Agitation Sedation Scale.</p>	

Für das vierte Item „*unorganisiertes Denken*“ werden mehrere Ja-/ Nein- Fragen verwendet wie beispielsweise „Schwimmt ein Stein auf dem Wasser?“ und verbale Kommandos wie beispielsweise „Halten Sie so viele Finger hoch, wie der Untersucher zeigt“. Dagegen nutzt die ICDSC offene Fragen und passive Sprachbeurteilung. [47] Im Vergleich mit der Diagnose eines Delirs nach den Kriterien der DSM-IV zeigte sich für die CAM-ICU in Metaanalysen eine gute Sensitivität von 80% bei einer hohen Spezifität von 95,9%. [48]

Vergleich der beiden Untersuchungsmethoden

Beide Scores eignen sich hervorragend zum Screening eines Delirs bei kritisch kranken Patienten, die CAM-ICU insbesondere bei intubierten ICU Patienten, da Item 3 „*Bewusstseinsveränderung*“ direkt mittels der RASS bestimmt werden kann. [48] Die CAM-ICU beinhaltet jedoch u.a. Buchstaben-Aufmerksamkeitstests, Ja-/ Nein- Fragen und verbale Kommandos, weshalb Patienten mit einer Aphasie hier schwierig zu beurteilen sind. Die ICDSC hingegen beinhaltet offene Items wie die *Desorientierung* oder passive Beurteilung der Sprache mittels des Items *unangemessene Sprechweise/ Sprache oder Gemütszustand*. In einer kleinen Kohorte von neurochirurgischen Patienten mit ICB konnte bereits die Überlegenheit der ICDSC gegenüber der CAM-ICU aufgrund der zusätzlichen Berücksichtigung von nonverbalen Items gezeigt werden. [49]

Haenggi et al. 2013 [50] konnten in einer Studie zeigen, dass Patienten mit einer Sedierung, RASS Level von -2 und -3, falsch positive Ergebnisse für ein Delir nach den Kriterien der ICDSC oder CAM-ICU hatten. Angeführt werden hierfür die Items *veränderte Bewusstseinslage* und *Bewusstseinsveränderung*, da diese durch eine Sedierung nicht interpretiert werden können. Von den 51% positiven ICDSC Beurteilungen waren nach Ausschluss der Patienten mit einem RASS Level von -2 und -3 lediglich 29% positiv für ein Delir. Ebenso waren die Kriterien der CAM-ICU nur noch bei 31% der Patienten, von vormals 53%, erfüllt. Vor diesem Hintergrund empfehlen sie zusätzlich zu jeder Untersuchung mit der

ICDSC oder CAM-ICU, den Grad der Sedierung mittels der RASS zu erheben und zu interpretieren.

1.3 Acute Ischemic Stroke (AIS)

Unter einem Acute Ischemic Stroke (AIS) versteht man ein plötzlich einsetzendes neurologisches Defizit, das durch Gefäßanomalien ausgelöst wird und nachfolgend von Symptomen aufgrund einer Sauerstoffunterversorgung einzelner Hirnareale gekennzeichnet ist. [51, 52] Der Schlaganfall kann dabei in zwei Kategorien unterteilt werden:

1. Bei dem ischämischen Hirninfarkt (AIS) kommt es aufgrund einer Gefäßverengung oder eines Gefäßverschlusses zur nachfolgenden Sauerstoffunterversorgung in einem Bereich des Gehirns. Abhängig von den betroffenen Gefäßgebieten, Mechanismen und Ursachen lassen sich daher weitere Subtypen unterscheiden. Die vaskuläre Blutversorgung unterteilt sich im Wesentlichen in einen anterioren und posterioren Kreislauf. Bei einem Vorhofflimmern ist ein arterieller Thrombus im vorderen Kreislauf häufiger, während intrakranielle Blutungen nach intravenöser Thrombolyse deutlich seltener beim posterioren ischämischen Infarkt auftreten. [53, 54] Die drei häufigsten Ursachen für einen ischämischen Infarkt sind in 60-80% eine Arteriosklerose in den großen extrakraniellen Gefäßen (Large Artery Atherosclerosis, LAA), ein Vorhofflimmern mit kardialen Embolien (Cardiac Embolism, CE) oder der Verschluss kleiner Gefäße (Small Vessel Occlusion, SVO). [51, 52]

2. Bei der intrakraniellen Blutung (Intracranial Bleeding, ICB) kommt es aufgrund eines gerissenen Blutgefäßes zu einer Hämorrhagie im Gehirn. Bei Kaukasiern und Nordamerikanern ist ein ischämischer Hirninfarkt (70%) häufiger als eine Blutung (30%). In anderen Regionen wie Asien oder Südamerika werden höhere Inzidenzen für Blutungen beschrieben. Am häufigsten werden ursächlich für die Blutung eine akute hypertensive Krise oder chronische hypertensive Vaskulopathien beschrieben. Aber auch beispielsweise Amyloid Angiopathien,

vaskuläre Malformationen, intrakranielle Tumore oder ein Trauma können eine Blutung auslösen. [51]

Der Schlaganfall verursacht weltweit 9 % aller Todesfälle und ist nach der ischämischen Herzkrankheit die zweithäufigste Todesursache. [55, 56] Die Behandlung beinhaltet zunächst die Diagnosesicherung und den Ausschluss einer Blutung mittels geeigneter Bildgebung. Anschließend werden beim ischämischen Schlaganfall leitliniengerecht rekanalisierende Maßnahmen ergriffen. Ziel ist eine zügige Reperfusion der Penumbra mittels einer Thrombolysen oder mechanischen Thrombektomie. [57]

Transitorisch ischämische Attacke (TIA)

In einigen Fällen besteht eine fokale Ischämie des Gehirns mit teils klassischen Symptomen eines Schlaganfalls wie z.B. Sprachstörungen, eine halbseitige motorische Lähmung einer Extremität oder schlaffe Lähmung einer Gesichtshälfte nur vorübergehend. Dauern die Symptome nur einige wenige Minuten bis Stunden und können in der Bildgebung keine Läsionen nachgewiesen werden, so bezeichnet man dies als eine transitorisch ischämische Attacke (TIA). [58] Jedoch ist das 90-Tage-Risiko für ein Schlaganfall nach einer TIA deutlich erhöht (10%). Insbesondere innerhalb der nächsten zwei Tage treten die Hälfte aller Schlaganfälle nach TIA auf. [59, 60]

1.3.2 Klassifikation NIHSS

Zur prognostischen Abschätzung, Objektivierung der Symptome und Verlaufsbeurteilung findet eine regelmäßige Testung der Patienten für verschiedene neurologische Funktionsbereiche anhand von 11 Items mittels der National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS) statt. [61, 62] Für die in **Tabelle 3** dargestellten Items werden Punkte vergeben und die Summe der vergebenen Punkte interpretiert. Minimal können 0 Punkte und maximal 42 Punkte vergeben werden. Mit der NIHSS kann das Outcome der Patienten vorhergesagt werden. Je höher die Punktzahl, desto schwerer der Schlaganfall und desto schlechter

der Outcome. [63] Im Durchschnitt sinkt die Chance auf eine vollständige Erholung mit jedem zusätzlichen Punkt um 17%. [64]

Tab. 3: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS).

Modifiziert nach *National Institutes of Neurological Disorders and Stroke NIHSS 2019* [61, 62]

NIHSS nach <i>NINDS und NIH</i> [62]		Deutsche Übersetzung von <i>Berger et al. 1999</i> [65]		Punkte
1. Level of Consciousness	A) Responsiveness	1. Bewusstseinslage	A) <i>nicht übersetzt</i>	0-3
	B) Questions		B) Fragen zum Bewusstseinszustand	0-2
	C) Commands		C) Aufforderungen zur Ermittlung des Bewusstseinszustandes	0-2
2. Horizontal Eye Movement		2. Blickbewegungen		0-2
3. Visual field test		3. Gesichtsfeld		0-3
4. Facial Palsy		4. Fazialisparese		0-3
5. Motor Arm		5. Motorik der Arme		0-4 (je Arm)
6. Motor Leg		6. Motorik der Beine		0-4 (je Bein)
7. Limb Ataxia		7. Extremitäten Ataxie		0-2
8. Sensory		8. Sensibilität		0-2
9. Language		9. Sprache		0-3
10. Speech		10. Dysarthrie		0-2
11. Extinction and Inattention		11. Auslöschung und Nichtbeachtung (Neglect)		0-2

Minimal 0 Punkte. Maximal 42 Punkte. Je höher die Punktzahl, desto schwerer der Schlaganfall und desto schlechter der Outcome.

NINDS: National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

NIH: National Institutes of Health.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

Die NIHSS Items repräsentieren funktionell insbesondere die kortikalen Strukturen des Gehirns. Bei den meisten Menschen ist die Sprachfunktion und Verarbeitung linkshemisphärisch lokalisiert. Aufgrund der Items 9 „Language“ und 10 „Speech“ ist die NIHSS besser zur Vorhersage des Outcomes bei Patienten mit Schlaganfällen der linken Hemisphäre geeignet. [66]

1.3.3 Aphasie

Patienten mit einem Stroke haben in 30% der Fälle eine Aphasie. [67] Aus neurowissenschaftlichen Studien mit funktionalem MRT weiß man, dass für das Sprachverständnis und die Sprachproduktion unterschiedliche Bereiche der Großhirnrinde zuständig sind. Abhängig von der Lokalisation des Schlaganfalls ergeben sich jedoch verschiedene Inzidenzen für eine Aphasie bei einem Stroke. In einer Metaanalyse von *Flowers et al. 2016* [68] war Aphasie am wenigsten bei Patienten mit einer akuten subarachnoidalen Blutung (9%) und am häufigsten bei Patienten mit einem AIS innerhalb der ersten drei Stunden (62%) präsent.

Mit dem **Item 9** der NIHSS „Language“ wird insbesondere das Sprachverständnis getestet. Zur Beurteilung wird der Patient oder die Patientin gebeten, ein gezeigtes Szenario zu beschreiben, eine Reihe einfacher Sätze vorzulesen und Gegenstände in einem Bild zu benennen. Unterteilt wird abhängig der vergebenen Punkte in 3 Grade. 1 Punkt: Milde Aphasie, 2 Punkte: schwere Aphasie und 3 Punkte: globale Aphasie. Patienten mit 0 Punkten haben ein normales Sprachverständnis und damit keine Wernicke-Aphasie. Für die Untersuchung von Patienten mit Seheinschränkung, Intubation oder im Koma ergeben sich Einschränkungen bei der Beurteilung der Sprachfunktion. Patienten mit Seheinschränkung sollten Gegenstände ertasten und Sätze nachsprechen. Intubierte Patienten sollen ihre Antworten verschriftlichen und Patienten im Koma bekommen 3 Punkte für das 9. Item der NIHSS. Zur Beurteilung der Sedierung eines Patienten ist die Verwendung der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) sinnvoll. [69]

Mit dem Item 10 „Speech“ wird die Sprachproduktion beurteilt. Vergeben werden 0 bis 2 Punkte. 0 Punkte gibt es für normale und klare Sprache. Somit liegt bei

uneingeschränkter Sprachproduktion keine Broca-Aphasie vor. Ein Punkt wird für leicht undeutliche Sprache und zwei Punkte werden für schwere Dysarthrie vergeben. Liegt sowohl eine Einschränkung des Sprachverständnis als auch der Sprachproduktion vor, so spricht man von einer globalen Aphasie. In einer Studie von *Saur et al. 2009* [70] konnte die Reorganisation des Sprachsystems bei 14 Patienten mittels funktioneller MRT gezeigt werden. Alle in dieser Studie untersuchten Patienten mit einer Aphasie hatten ein linkshemisphärisch dominantes Sprachzentrum. Dabei zeigte sich insbesondere 2 Wochen (subakute Phase) nach einem AIS eine Aktivierung der rechten Hemisphäre, zeitlich übereinstimmend mit den klinischen Fortschritten in der Neurorehabilitation der Sprachfunktion. Die festgestellten Areale umfassten dabei sowohl die homologen Bezirke der Sprachproduktion als auch die kontralateralen Areale des Sprachverständnisses. [70] Daher erscheint eine gemeinsame Betrachtung der Areale der Sprachfunktion sinnvoll.

1.4 Post Stroke Delir (PSD)

Post Stroke Delir (PSD) stellt einen Status akuter Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins dar. Die Symptome entwickeln sich innerhalb kurzer Zeit, fluktuieren im zeitlichen Verlauf und beinhalten eine veränderte Wahrnehmung. Circa 30 – 40 % der Patienten mit einem AIS entwickeln ein PSD. Die Symptome eines PSD treten dabei meistens innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn eines Strokes auf. [71] Die Symptome eines PSD nach den Kriterien der DSM-V werden dabei definitionsgemäß nicht durch den neurologischen Funktionsausfall im Rahmen des AIS erklärt. [72]

Das Delir wurde lange Zeit unterschätzt und im medizinischen Sprachgebrauch als „Durchgangssyndrom“ bezeichnet. Dies suggerierte ein vollständig reversibles und folgenloses Ausheilen der zerebralen Organdysfunktion. [5]

Patienten mit einem PSD haben eine längere Aufenthaltsdauer mit einer höheren Rate an Komplikationen und eine signifikant erhöhte Mortalität während des Aufenthalts und innerhalb der nächsten 12 Monate. In Untersuchungen wurde

gezeigt, dass Patienten mit einem PSD nicht zu ihrer früheren Lebensqualität und Teilhabe am Leben unabhängig der Schwere des AIS zurückkehren konnten. [10, 23, 73] Dabei wird das Delir von einigen Autoren als „modifizierbarer Risikofaktor“ während des Aufenthalts beschrieben. [73] Für die Entwicklung und Dauer eines PSD konnten *Mengel et al. 2022* [72] weitere Risikofaktoren beschreiben. Höheres Lebensalter, ein schwerer Schlaganfall (hoher NIHSS Wert) oder schlaganfallbedingte Aphasie erhöhen das Risiko und die Dauer für ein PSD signifikant. Auch für eine Infektion, Schmerzen oder Patienten mit einem Blasenkatheter konnte ein höheres PSD-Risiko und längere PSD-Dauer festgestellt werden. Zusätzlich konnte für behandlungsassoziierte Faktoren wie den intravenösen Zugang eine längere PSD-Dauer nachgewiesen werden.

Prinzipiell kommen auch beim PSD alle drei motorischen Subtypen eines Delirs vor. In verschiedenen Studien werden widersprüchliche Ergebnisse zur Verteilung der motorischen Subtypen bei Patienten mit PSD gemacht. Die gemischte Form scheint die häufigste Delirform (40 – 67%) bei Patienten mit AIS zu sein. Hypoaktive Varianten werden jedoch oft nicht erkannt, sind für das Outcome aber nicht weniger relevant. [18, 72, 74]

Aufgrund des schlechteren Outcomes von Patienten mit PSD werden valide Tools zum regelmäßigen Delir-Screening benötigt, um Patienten schnellstmöglich therapieren zu können. Alle etablierten Methoden benötigen mindestens ein ausreichendes Sprachverständnis und meist eine ausreichende Sprachproduktion. Dies stellt eine Herausforderung des Delir-Screenings dar. Für das Delir-Screening sind sowohl die ICDSC als auch die CAM-ICU etabliert und sollten einmal täglich durch das interprofessionelle Team angewendet werden. [72] Für das Screening von Patienten mit einem PSD und einer Aphasie fehlten zum Zeitpunkt der Studienkonzeption validierte Tools. [75] Zum gegenwärtigen Zeitpunkt bleibt die genaue Ätiologie eines Delirs unbekannt. Es konnten keine Biomarker für ein Delir gefunden und etabliert werden. Dies limitiert die standardisierte Diagnosestellung und Erfassung therapeutischer Effekte sowohl im klinischen Alltag als auch im Studienkontext sehr. [72, 76]

Auch in Bemühungen aus klinischer Bildgebung prädisponierende oder auslösende Faktoren eines Delirs zu finden, konnten lediglich Leukoaraiosis und globale Atrophie als Biomarker hinsichtlich des Verdachts auf ein Delir entdeckt werden. Einen wichtigen Stellenwert hat die klinische Bildgebung bei der Beurteilung von für ein PSD bekannte prädisponierende und auslösende Faktoren, wie z.B. *neurodegenerativer Erkrankungen und Alter*, sowie wie *Infekt und Schlaganfall*. [72]

Für die Prävention und Therapie des PSD gab es zum Zeitpunkt der Studie keine einheitlichen Behandlungsempfehlungen. Für die Behandlung eines Delirs im Zeitraum dieser Studie besaß lediglich die Leitlinie *Delirium: prevention, diagnosis and management 2019* [25] des National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Gültigkeit. Ein besonderer Fokus liegt dabei auf der nicht-medikamentösen Prävention eines Delirs beispielsweise mittels Seh- und Orientierungshilfen, therapeutischen Aktivitäten wie einer Frühmobilisation, Schlafregulation und Erkennen und Behandeln von Dehydratationen.

Mit der im Jahr 2021 veröffentlichten S2e Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) e.V. und der Deutschen Schlaganfallgesellschaft (DSG) zur „*Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*“ [57] findet das PSD nun erstmals Berücksichtigung bei der evidenzbasierten Therapie des AIS. [77] Hier werden die oben beschriebenen evidenzbasierten, präventiven und therapeutischen Maßnahmen zusammengeführt. Es wird dabei empfohlen Patienten mit einem AIS regelmäßig und sehr frühzeitig mittels validierter Screening Tools hinsichtlich Symptomen eines PSD zu untersuchen. Des Weiteren sollen alle Patienten nichtpharmakologische Delirpräventionsmaßnahmen erhalten. Dazu gezählt werden Maßnahmen im Tagesverlauf wie z.B. *frühe Mobilisation, Reorientierung mittels Sehhilfen, Hörgeräten, Kommunikation und Tageslicht*. Zur Nacht sollen die Patienten schlaffördernde Maßnahmen erhalten, wie beispielsweise *Licht- und Lärmreduktion, Angebot von Ohrstöpseln und Schlafbrillen*.

Erst wenn diese nicht-medikamentösen Maßnahmen erschöpft sind, wird für die Therapie von produktiven psychotischen Symptomen der zeitlich begrenzte Einsatz von Antipsychotika empfohlen. Eine medikamentöse Behandlung des

Delirs kann ebenfalls mit niedrig dosiertem Haloperidol, Risperidon, Olanzapin oder Quetiapin erfolgen. [57] Eine medikamentöse Delirprophylaxe wird in der aktuellen S2e Leitlinie 2021 nicht empfohlen.

Insbesondere bei der Schlafregulation kann, neben der Optimierung der Schlafumgebung mittels Lärm- und Lichtreduktion, auch der pharmakologischen Prävention besondere Bedeutung zukommen. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten und monozentrischen Studie konnte eine Reduktion der Inzidenz und Dauer eines Delirs für die Patienten, welche mit dem Melatoninrezeptoragonisten Ramelteon behandelt wurden, gezeigt werden. [78] Weitere Studien zu diesem Ansatz erscheinen daher vor dem Hintergrund des schlechteren Outcomes, der Morbidität und Mortalität von Patienten mit einem PSD sinnvoll.

1.5 Fragestellungen

Aus der Einleitung ergeben sich zwei konkrete Fragestellungen. Zum einen besteht ein großer Bedarf für ein validiertes und routinemäßig anwendbares Tool zum Früherkennen eines Delirs bei akut neurologischen Patienten der Stroke Unit (SU), insbesondere bei Stroke Patienten mit einer Aphasie. Da alle vorhandenen Screening Methoden zu einem gewissen Anteil die sprachliche Funktion beurteilen, stellt dies eine Herausforderung dar. Bis zu dieser Studie ist nicht bekannt, dass Screening Methoden wie die ICDSC bei aphasischen Patienten valide sind. Dabei sollen im Rahmen einer Charakterisierung des PSD weitere mögliche Risikofaktoren untersucht werden.

Zum anderen stehen bis zum heutigen Zeitpunkt keine medikamentösen Therapieoptionen bei einem Delir zur Verfügung. Insbesondere vor dem Hintergrund der noch nicht ausreichend verstandenen neurobiologischen Ursachen eines Delirs konnten jedoch in einigen Studien eindruckliche Erfolge bezüglich einer Delirprävention mittels täglich verabreichten Melatonins für Patienten einer chirurgischen ICU gezeigt werden. Ebenfalls konnten in einem Case-Report positive Effekte für Melatonin bei AIS-Patienten demonstriert

werden. [29-32] Daher ergibt sich die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen zum Effekt einer Delirprävention mittels Melatonins bei AIS-Patienten.

1.5.1 Hypothesen

Die erste Hypothese lautet daher: Die ICDSC kann gleichermaßen für AIS-Patienten mit Aphasie auf einer SU wie für AIS-Patienten ohne Aphasie angewendet werden. [75]

Die zweite Hypothese: Eine Behandlung mit Melatonin hat keinen oder keinen positiven Effekt auf den Outcome der behandelten AIS-Patienten bezüglich der Dauer, Häufigkeit und des Auftretens eines PSD. [79]

2. Material und Methoden

2.1 Ethikvotum

Die Studien zum Thema „Post Stroke Delir – eine retrospektive Analyse“ wurden nach positivem Votum der Ethikkommission der Universität Tübingen unter der Ethiknummer 752/2018BO2 und in Einklang mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.2 Studiendesign

Die „Post Stroke Delir Studie – eine retrospektive Analyse“ ist eine dreiteilige single-center Kohortenstudie zur Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten, zur Charakterisierung des PSD, sowie eine Untersuchung zur Prävention eines PSD im Rahmen eines AIS mit Melatonin.

Die Studie wurde im Universitätsklinikum Tübingen von der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen entworfen und durchgeführt. Die gesamte Studiendauer erstreckte sich von Juli 2017 bis Dezember 2018. Die Studie teilt sich chronologisch in zwei Abschnitte auf. Im ersten Abschnitt von Juli 2017 bis Juli 2018 wurden die prospektiven Daten zur Charakterisierung des PSD und zur Validierung der ICDSC erhoben. Im zweiten Studienabschnitt von August 2018 bis Dezember 2018 fanden die Untersuchungen zur PSD-Prävention mittels prophylaktischer Melatoningaben statt.

Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten (Abschnitt 1)

Zur Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten und zur Charakterisierung des PSD wurden prospektiv über den Zeitraum vom 01. Juli 2017 bis 31. Juli 2018 alle erwachsenen Patienten auf der SU des Universitätsklinikum Tübingen mittels

der ICDSC gescreent. Bei der Station handelt es sich um eine überregionale SU zur Überwachung der stationär aufgenommenen, akut neurologisch vaskulär erkrankten Patienten ohne Beatmung.

Die Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten erfolgte im Vergleich mit den DSM-V Kriterien (Goldstandard) für ein Delir. Dazu wurden die Vorhersagewahrscheinlichkeit und der Grad der diagnostischen Übereinstimmung mittels Cohen's Kappa (κ) bestimmt.

Charakterisierung des PSD (Abschnitt 1)

Im Rahmen der Fragestellung der Charakterisierung des PSD wurden pseudonymisiert und prospektiv für den gleichen Zeitraum, Juli 2017 bis August 2018, weitere klinische Parameter der Patientenkohorte erhoben. Es wurden bekannte Vordiagnosen, Telemetriedaten, klinische Laborparameter, Verabreichungen von Medikamenten im Verlauf und bei Aufnahme, sowie die ärztliche und pflegerische Verlaufsdokumentation miterfasst. Zur Charakterisierung des PSD erfolgten Kreuztabellen und Odds-Ratio Berechnungen für die einzelnen erhobenen Parameter.

Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention (Abschnitt 2)

Für die Untersuchung zur PSD-Prävention mittels prophylaktischer Melatoningaben im Rahmen eines AIS wurden allen Patienten der SU ≥ 55 Jahren im Zeitraum vom 1. August 2018 bis 31. Dezember 2018 innerhalb von 24 Stunden nach Aufnahme Melatonin verabreicht. Nach hausinterner Standard Operating Procedure (SOP) wurden 2mg/d um 20 Uhr (GMT+1) bis zum Zeitpunkt der Entlassung von der SU verabreicht. Die SOP zur PSD-Prävention wurde am 1. August 2018 um die Melatoningabe erweitert.

Kontrollgruppe bildeten AIS-Patienten des Zeitraums vom 1. August 2017 bis 31. Dezember 2017, welche nach früherem SOP Schema ohne Melatonin behandelt wurden.

Zum Einschätzen des Effekts der Melatoninbehandlung als präventive Maßnahme wurde eine Propensity Score Matching (PSM) Analyse durchgeführt. Dabei handelt es sich um eine automatisierte Datenbankabfrage, welche die Kontrollgruppe durch Bildung von möglichst identischen Paaren aus der Interventionsgruppe mit der Kontrollkohorte bildet. Die somit nachträglich erzeugte Randomisierung soll Stichprobenverzerrungen reduzieren.

2.3 Validierung der ICDSC und Charakterisierung des PSD (Abschnitt 1)

2.3.1 Einschlusskriterien und Datenerhebung

In dem ersten Studienabschnitt wurden alle volljährigen Patienten, die im Zeitraum 01. Juli 2017 bis 31. Dezember 2018 in der SU mit den akut neurologischen Verdachtsdiagnosen eines Schlaganfalls (Stroke, ICD-10 I63), einer transitorisch ischämischen Attacke (TIA) (ICD-10 G45.9) oder einer intrazerebralen Blutung (ICB) nicht-traumatischer Ätiologie (ICD-10 I62.9) aufgenommen und behandelt wurden, eingeschlossen.

Alle Patienten im oben genannten Zeitraum wurden zum Aufnahmezeitpunkt und für alle weiteren acht Stunden während ihrer gesamten Aufenthaltsdauer auf der SU mittels der ICDSC getestet. Die Erhebung fand dabei einmal pro Dienstschicht (Früh-, Spät- und Nachtschicht) am Patientenbett durch geschulte examinierte Intensivfachkrankenpflegende statt. In anderen Studien konnte bereits sehr gute Urteilsübereinstimmung (Interrater-Reliabilität) zwischen Ärzten und Pflegenden in der ICDSC Erhebung gezeigt werden. [41, 80, 81]

Die Beurteilung innerhalb der acht einzelnen ICDSC Testitems wurde zu jedem Zeitpunkt einzeln dokumentiert, sodass nachvollziehbar ist, für welches Item ein Punkt vergeben wurde und wie sich die Ergebnissumme der ICDSC zusammensetzt.

Als Referenz für das Vorliegen eines Delirs wurden die diagnostischen Kriterien nach dem DSM-V auf die Patientengruppe angewandt. Hierzu wurden für die Bewertung weitere anamnestische Informationen berücksichtigt: Darunter fallen u.a. die Anamnese zur medizinischen Vorgeschichte, Informationen Angehöriger zum Patientenverhalten und vorheriger Beobachtungen im häuslichen Umfeld, sowie eine präklinische Anamnese des kognitiven Status, soweit Daten vorhanden waren.

Die Erhebung der Diagnose Delir nach DSM-V erfolgte im Anschluss durch einen, zu den ICDSC Werten verblindeten, Neurologen. Zusätzlich wurde die Dauer des Delirs in Tagen und der Beginn erhoben. Dabei wurde vermerkt, ob die Kriterien für ein Delir bereits bei Aufnahme auf die SU oder erst zu einem späteren Zeitpunkt in Tagen ab dem Aufnahmedatum erfüllt waren.

Durch die betreuenden Stations- und Fachärzte wurde alle sechs Stunden die RASS und die NIHSS alle sechs Stunden ebenfalls ab Aufnahmezeitpunkt und für die gesamte Aufenthaltsdauer erhoben. Als Teil des NIHSS erfolgte die Beurteilung der Sprachfunktion durch einen Neurologen und wurde separat dokumentiert. Darüber hinaus erfolgte das Erstellen von pflegerischen und ärztlichen Verlaufseinträgen, in denen Auffälligkeiten und Besonderheiten im Behandlungsverlauf, wie z.B. veränderte Patientenkommunikation oder Medikamentengaben dokumentiert wurden.

Für die Patienten, bei denen im Abschnitt 1 eine vollständige Datenerhebung nach den unten genannten Ausschlusskriterien vorlag, wurde zur Charakterisierung des PSD nachträglich eine Reihe weiterer Informationen aus den dokumentierten Anamnesen ergänzt. Darunter wurden Taubheit oder Presbyakusis, Visusminderungen, bekannte Demenz oder MCI, ein vorheriger Stroke oder eine frühere ICB, bekannte Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz anhand der klinischen Aufzeichnungen erfasst. Mit erfasste Behandlungsdetails wurden in Medikamentenkategorien unterteilt nach Antibiotikagaben, Benzodiazepingaben, Antipsychotika, Steroiden, Antidepressiva und α 2- Agonisten.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien für die Einbeziehung in die Auswertung waren: 1.) eine Aufenthaltsdauer von unter 24h auf der SU; 2.) ein RASS Level von -5 oder -4 für mehr als 50% der Aufenthaltsdauer; 3.) Patienten unter mechanischer

Beatmung oder im Schock; 4.) Patienten mit einer Vordiagnose Delir oder bereits Benzodiazepingaben bei Aufnahme auf der SU; 5.) Patienten mit unvollständiger Aufzeichnung des NIHSS, RASS oder der ICDSC während des Aufenthaltszeitraums.

2.4 Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention (Abschnitt 2)

2.4.1 Einschlusskriterien, Kontrollgruppe und Datenerhebung

Für den zweiten Studienabschnitt wurden alle volljährigen Patienten, die im Zeitraum Juli 2017 bis Dezember 2018 in der SU mit den akut neurologischen Verdachtsdiagnosen eines Schlaganfalls (Stroke, ICD-10 I63) oder einer TIA (ICD-10 G45.9) aufgenommen und behandelt wurden, eingeschlossen.

Da sich im ersten Studienabschnitt eine hohe PSD-Rate (33,2%) auf der SU zeigte und in empirischen Studien insbesondere die frühzeitige Melatoningabe in der Delirprävention effektiv beschrieben wird, wurde die Standardbehandlung für den zweiten Studienabschnitt angepasst. Hierzu wurden die in der Literatur beschriebenen positiven Effekte auf die Häufigkeit und Dauer eines Delirs gegenüber den möglichen Nebenwirkungen eines, seit mehr als 50 Jahren getesteten und frei verkäuflichen, Medikaments sorgfältig abgeschätzt und für tragbar befunden. [29, 32, 82, 83]

Anschließend wurden alle Patienten ≥ 55 Jahre, die zwischen dem 01. August 2018 und dem 31. Dezember 2018 auf der SU mit den gleichen Verdachtsdiagnosen aufgenommen wurden, zusätzlich zur bisherigen Standard Operating Procedure (SOP) ab dem Aufnahmetag um jeweils 20 Uhr abends bis zu ihrer Entlassung täglich mit einer Einzeldosis Melatonin von 2 mg zur PSD-Prävention behandelt. Dazu wurde die SOP ab dem 01. August 2018 um die PSD-Prävention Melatoningaben für Patienten ≥ 55 Jahre ergänzt. Die Melatoningabe erfolgte als orale Tablette oder bei Schluckstörungen über einen nasogastrale Sonde.

Die Kontrollgruppe wurde durch eine automatische elektronische Datenbankabfrage gebildet, welche Patienten für den gleichen Jahreszeitraum 01. August bis 31. Dezember aus dem Jahr 2017 auswählte. Dabei wurde bewusst der gleiche Jahreszeitraum gewählt, da das Auftreten eines Delirs

saisonalen Schwankungen unterliegt. *Balan et al. 2001* [84] führen hier unterschiedliche Tageslängen im Verlauf eines Jahres mit Beeinflussung der zirkadianen Rhythmik an. Diese Patienten erfüllten die gleichen Einschlusskriterien, erhielten allerdings kein Melatonin. Dokumentierte Melatoningaben in dieser Gruppe führten zum Ausschluss.

Im Rahmen des zweiten Studienabschnitts wurden dieselben Studienparameter wie im vorherigen Studienabschnitt erhoben. Die Erhebung der Diagnose Delir in der Patientengruppe mit Melatonin PSD-Prävention, sowie in der Kontrollgruppe ohne Melatoningaben, erfolgte mittels der validierten und modifizierten ICDSC für Patienten mit Aphasie. [75] Die RASS und die NIHSS Erhebungen erfolgten alle sechs Stunden durch die behandelnden Ärzte der Station. Aphasie wurde im Rahmen der NIHSS Erhebung bewertet und als Variable zusätzlich notiert.

2.4.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien des zweiten Studienabschnitts waren: 1.) Eine Aufenthaltsdauer von weniger als 24 Stunden auf der SU; 2.) Dokumentierte Gaben von Antipsychotika, α 2-Rezeptor-Agonisten oder Benzodiazepinen bei Aufnahme auf die SU; 3.) Ein RASS-Level von -5 oder -4 für mehr als 50% der Aufenthaltsdauer; 4.) Fehlende NIHSS, RASS oder ICDSC Werte für > 50% der Aufenthaltsdauer; 5.) Patienten, die beatmet werden mussten; 6.) Patienten im Schock oder mit schwerer Leberinsuffizienz oder mit schwerer Niereninsuffizienz; 7.) Patienten < 55 Jahren. Für die Kontrollgruppe im Zeitraum 2017 führten dokumentierte Melatoningaben während des Aufenthalts auf der SU zum Ausschluss.

2.4.3 Primäre und sekundäre Endpunkte

Primäre Endpunkte waren die Häufigkeit des Delirs, das Auftreten von Risikofaktoren und die Charakterisierung des PSD in akut vaskulär neurologisch erkrankten Patienten. Weitere Endpunkte stellten das Risiko für ein PSD und PSD freies Überleben bei Schlaganfallpatienten mit Melatoninbehandlung verglichen mit den Patienten der Kontrollgruppe, welche die Standardbehandlung erhielten, dar.

Sekundäre Endpunkte waren die Beurteilung des Zeitpunkts des Delirauftretens und die Dauer des Delirs in der Gruppe von Schlaganfallpatienten mit Delir. Weitere sekundäre Endpunkte stellten Sicherheitsereignisse in Bezug auf die Behandlung mit Melatonin, welche anhand der Durchsicht der klinischen Aufzeichnungen bewertet wurden, dar.

2.5 Statistische Analysen

Die Datenerfassung und die statistischen Analysen erfolgten mit den Softwares Microsoft 365 Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und IBM SPSS® Statistics Version 26 (IBM Corporation, Amonk, NY, USA). **Tabelle 4** zeigt das statistische Vorgehen in der Übersicht.

Das **Signifikanzniveau p** wurde für alle statistischen Verfahren auf **$p = 0.05$** festgelegt. Prüfungen der Voraussetzungen für parametrische Tests wurden, wo nötig, durchgeführt.

Tab. 4: Statistische Analysen im Überblick

1. Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten

Deskriptive Statistik, univariate Analyse

- **Häufigkeitsverteilungen** (Gruppenunterschiede)
- **Kreuztabellen** und **Pearson Chi-Quadrat-Test** (kategorial)
- **Student's t-Test** (stetig)

Konkordanzanalyse und Validierung der ICDSC

- **Cohen's Kappa (κ)** (Übereinstimmung)

2. Charakterisierung des PSD

Deskriptive Statistik, univariate Analyse

- **Häufigkeitsverteilungen** (Gruppenunterschiede)
- **Kreuztabellen** und **Pearson Chi-Quadrat-Test** (kategorial)
- **Student's t-Test** (stetig)

Dependenzanalysen

- **Odds Ratio** (Assoziationsmaß)

3. Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention

Deskriptive Statistik, univariate Analyse

- **Häufigkeitsverteilungen** (Gruppenunterschiede)
- **Kreuztabellen** und **Pearson Chi-Quadrat-Test** (kategorial)
- **Student's t-Test** und **Mann-Whitney-U-Test** (stetig)
- **Kaplan-Meier-Überlebenskurven**

Statistik zur Schätzung von Kausaleffekten

- **Propensity Score Matching** (Bestimmung des Effekts der Melatoningaben)

Dependenzanalysen

- **Log-rank-Test** (Vergleich von Kaplan-Meier-Überlebenskurven)
- **Logistische Regressionsanalyse** (Melatonin als Einflussfaktor auf PSD-Beginn und Dauer)

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist.
PSD: Post Stroke Delir.

2.5.1 Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten

Deskriptive Statistik

Zunächst erfolgten deskriptive statistische Analysen zur Beurteilung von Gruppenunterschieden zwischen den Patienten mit Aphasie und den Patienten ohne Aphasie. Dazu wurden für die beiden Patientengruppen die absolute Anzahl und der prozentuale Anteil bestimmt. Zur Beschreibung der grundlegenden Gruppeneigenschaften und möglichen Unterschieden wurden diese **Häufigkeitsverteilungen** mittels einer Tabelle für die Parameter Alter, Geschlecht, Aufenthaltsdauer, RASS-, NIHSS- und ICDSC- Score, sowie den Diagnosen einer TIA, AIS oder intrakranielle Blutung zur übersichtlichen Darstellung erstellt.

Anschließend erfolgte die Prüfung der Unterschiede zwischen den Gruppen auf Signifikanz mit festgelegtem $p > 0.05$. Die Gruppenunterschiede für die stetigen Parameter Alter, Aufenthaltsdauer in Tagen, RASS-, NIHSS- und ICDSC- Score wurden mittels des **Student's t-Test** auf signifikante Unterschiede zwischen der Patientengruppe mit Aphasie und derer ohne Aphasie geprüft.

Für die kategorialen Parameter: Geschlecht, Diagnose TIA, Stroke oder intrakranielle Blutung; erfolgte eine Prüfung hinsichtlich signifikanter Gruppenunterschiede mittels **Pearson Chi-Quadrat-Test**.

Zur Beschreibung der ICDSC für die beiden Patientengruppen mit und ohne Aphasie erfolgte die Darstellung der **Häufigkeiten** der acht einzelnen Testitems. Es erfolgte die Prüfung auf signifikante Unterschiede in der Häufigkeit einzelner ICDSC Items zwischen den beiden Patientengruppen. Die Darstellung der Häufigkeiten erfolgte mittels eines Balkendiagramms.

Konkordanzanalyse

In einem zweiten Analyseschritt erfolgte der Vergleich der Diagnosen eines Delirs nach den Goldstandardkriterien der DSM-V mit den Diagnosevorschlägen nach der ICDSC anhand von **Kreuztabellen**. Die Unterteilung erfolgte dabei in die

kategorialen Variablen Delir oder kein Delir, abhängig des festgelegten ICDSC Cut-off Wertes.

Hierzu erfolgte die Bildung von Kreuztabellen für verschiedene ICDSC Cut-off Werte. Zusätzlich wurden in einer Subgruppenanalyse weitere Kreuztabellen für jeweils verschiedene Aphasie Scores nach der NIHSS erstellt.

Für die beiden kategorialen Variablen Delir nach DSM-V und Delir nach ICDSC \geq Cut-off-Wert erfolgte anschließend jeweils die Berechnung von Sensitivität, Spezifität, sowie der positive und negative Prädiktionswert.

Abschließend wurde für jede Kreuztabelle das Maß der diagnostischen Übereinstimmung zwischen dem Goldstandard Delir nach den DSM-V Kriterien und der Bewertung eines Delirs nach den ICDSC Cut-off Werten mittels **Cohen's Kappa (κ)** im Rahmen einer Konkordanzanalyse berechnet. [85] Nach der Berechnung κ - Koeffizienten und den zugehörigen 95%- Konfidenzintervallen erfolgte die Interpretation des Grads der diagnostischen Übereinstimmung nach den von *Landis und Koch 1977* [86] vorgeschlagenen Richtwerten. Die modifizierten Richtwerte sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Tab. 5: Interpretation des Cohen's Kappa (κ).

Modifiziert nach *Landis und Koch 1977* [86]

κ- Koeffizient	Grad der Übereinstimmung
< 0.00	Schlecht (poor)
0.00 – 0.20	Wenig (slight)
0.21 – 0.40	Leicht (fair)
0.41 – 0.60	Moderat (moderate)
0.61 – 0.80	Substanziell (substantial)
0.81 – 1.00	Fast perfekt (almost perfect)

2.5.2 Charakterisierung des PSD

Deskriptive Statistik

Im Rahmen der Validierung der ICDSC wurden bei 346 zufällig ausgewählten Patienten nachträglich weitere Informationen über deren bekannte Vorerkrankungen und mögliche Risikofaktoren aus den Anamnesen und klinischen Verlaufsdokumentationen erhoben. Diese Informationen wurden in den nachfolgenden kategorialen Parametern für Vorerkrankungen kodiert: Taubheit oder Presbyakusis, Visusminderungen, bekannte Demenz oder Mild Cognitive Impairment, ein vorheriger Stroke oder eine frühere ICB, bekannte Leberinsuffizienz, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz.

Zunächst erfolgten deskriptive statistische Analysen zur Beurteilung von Gruppenunterschieden zwischen den Patienten mit Delirentwicklung und den Patienten ohne Entwicklung eines Delirs während ihres Aufenthalts auf der SU. Dazu durchgeführte deskriptive Analysen umfassten die Darstellung und den Vergleich der Kategorien Geschlecht sowie der Aufnahme- und Behandlungsdiagnosen AIS, TIA oder ICB. Außerdem wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen für die stetigen Parameter Alter in ganzen Jahren und Aufenthaltsdauer auf der SU in ganzen Tagen verglichen. Anschließend erfolgte die Auswertung der kategorialen klinischen Parameter für Vorerkrankungen und mögliche Risikofaktoren.

Des Weiteren wurden für alle ausgewerteten Patienten die Medikamentengaben kategorisiert dokumentiert. Die Medikamentenkategorien wurden unterteilt in Antibiotika, Benzodiazepine, Antipsychotika, Steroide, Antidepressiva und α 2-Agonisten. Auch für die Medikamentengruppen wurden deskriptive Analysen zwischen den beiden Gruppen mit und ohne PSD-Entwicklung durchgeführt.

Dependenzanalysen

Im Anschluss daran erfolgten Dependenzanalysen für alle zusätzlich kategorial erhobenen Vorerkrankungen. Dazu wurde das **Odds Ratio** (OR) mittels einer binären logistischen Regressionsanalyse ermittelt und die Signifikanz dieser statistischen Maßzahlen überprüft. Anschließend erfolgte die Interpretation des OR als Assoziationsmaß im Hinblick auf einen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines PSD bei Vorliegen einer Vorerkrankung.

Ein $OR = 1$ bedeutet dabei, dass es keinen Unterschied in der Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines PSD zwischen den beiden Gruppen mit und ohne diese Vorerkrankung gibt.

Ein $OR > 1$ favorisiert die Chancen für ein PSD in der Gruppe mit der Vorerkrankung. Das bedeutet, dass ein Patient ohne die Vorerkrankung eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine PSD-Entwicklung hat als ein Patient aus der Gruppe mit der Vorerkrankung.

Ein $OR < 1$ kann bedeuten, dass entweder die Wahrscheinlichkeit in der Gruppe ohne die Ausprägung der Vorerkrankung ein PSD zu entwickeln höher ist, oder dass das Vorhandensein einer Vorerkrankung eine protektive Wirkung auf die Entwicklung eines PSD haben könnte.

2.5.3 Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention

Deskriptive Statistiken

In diesem ersten Abschnitt der Analyse wurden alle Patienten und Beobachtungen eingeschlossen. Zunächst wurden Gruppenunterschiede und klinische Parameter für alle Patienten, für Patienten mit einem PSD und für die Patienten ohne PSD als **Häufigkeitsverteilung** mittels einer Tabelle dargestellt. Anschließend wurden die drei gebildeten Gruppen auf statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich ihrer grundlegenden Eigenschaften und Verteilungen untersucht.

Für die kategorialen Parameter Geschlecht, Art des Schlaganfalls und Aphasie erfolgte die Prüfung hierzu mittels **Pearson Chi-Quadrat-Test** und für die stetigen Parameter Alter und medianer NIHSS mit dem zweiseitigen unabhängigen **Mann-Whitney-U-Test**. [87]

Statistik zur Schätzung von Kausaleffekten

Im zweiten Analyseabschnitt erfolgten die statistischen Untersuchungen zur PSD-Prävention mittels Melatoningaben. Hierzu wurden aus der Patientengruppe mit Acute Ischemic Stroke mittels **Propensity Score Matching (PSM)** eine Kontrollgruppe zur Melatonin Interventionsgruppe gebildet. In der Literatur werden unter anderem die Faktoren *NIHSS* und *Aphasie* als PSD beeinflussend beschrieben. [88] Daher ist es wichtig diese Faktoren für die Bildung der Kontrollgruppe zum Abschätzen des Interventionseffekts auszugleichen. Die Patienten wurden daher nach ihren Scores bei Aufnahme für die NIHSS und Aphasie eins zu eins gematched. Ebenso wurden Unterschiede, wie Alter, Vorerkrankungen oder Geschlecht, zwischen den Patientengruppen mit und ohne Melatoninbehandlung berücksichtigt und ausgeglichen.

Dazu wurden Propensity Scores mittels einer logistischen Regressionsanalyse für die grundlegenden Unterschiede ermittelt. Anschließend wurden die mit Melatonin behandelten und unbehandelten Patienten eins zu eins mittels der „Nächste Nachbarn“ Methode gematched. Die erlaubte Matching Toleranz wurde auf 0.01% festgelegt. Es wurden die Standardabweichungen berechnet, um die Patienteneigenschaften vor und nach dem PSM miteinander zu vergleichen. Unausgewogenheit wurde als ein absoluter Wert größer als 0.10 (small effect size) definiert. [89]

Dependenzanalysen

Im Anschluss an den Matching Prozess mittels PSM erfolgte die Darstellung des PSD freien Überlebens für die Melatonin- und die Kontrollgruppe mittels **Kaplan-Meier-Überlebenskurven**. Gruppenunterschiede wurden mit dem **Log-rank-Test** verglichen und bewertet.

Für den dritten Analyseabschnitt erfolgte die Untersuchung auf Unterschiede hinsichtlich der sekundären Endpunkte: *Zeitpunkt des Beginns* und die *Dauer des Delirs*. Diese Analyse erfolgte für die Patienten mit CI in den beiden Subgruppen Melatonin Intervention und Kontrollgruppe mit PSD-Entwicklungen im Verlauf des Aufenthaltes.

Hierzu wurde eine **logistische Regressionsanalyse** durchgeführt. Aufgrund der Rechtsschiefe der Standardverteilung der abhängigen Variablen, *Beginn des PSD* und *Dauer des PSD*, wurden diese zunächst logarithmisch transformiert, bevor eine lineare Regressionsanalyse mit der Melatoninbehandlung als Prädiktor für die abhängigen Variablen untersucht wurde.

3. Ergebnisse

3.1 Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten

In die Analysen zur Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten konnten 346 Patienten mit vollständiger Dokumentation eingeschlossen werden. Davon waren 115 Patienten ohne eine Aphasie und 231 aphasisch.

In der **Tabelle 6** sind die Details zur Stichprobenbeschreibung wie das Alter, Geschlecht und die Aufenthaltsdauer in Tagen, Mittelwerte, Standardabweichungen und Minimal- sowie Maximalwerte der RASS-, NIHSS- und ICDSC-Scores, sowie die Anzahl und Verteilung der Diagnosegründe für die Aufnahme auf der SU für die Patientengruppen mit und ohne Aphasie dargestellt.

Demographische Daten

Der Vergleich der beiden Gruppen zeigt keine signifikanten Unterschiede für den Altersdurchschnitt in Jahren (74,2 Jahre vs. 76,4 Jahre), ($p = 0.203$). Die Standardabweichungen betragen 15,3 und 12,9 Jahre. Auch für eine unterschiedliche Verteilung zwischen den beiden Gruppen für das Geschlecht gibt es keinen Hinweis ($p = 0.602$).

In der durchschnittlichen Aufenthaltsdauer, gemessen in ganzen Tagen, ergibt sich ein Mittelwert für Patienten ohne Aphasie von 1,6 Tagen auf der SU, mit einer Standardabweichung von 0,8 Tagen. Für die Patienten mit Aphasie wurde ein Mittelwert von 4,6 Tagen mit einer Standardabweichung von 4,0 Tagen errechnet. Die großen Unterschiede in den Standardabweichungen zeigen sich auch in der Spannweite bei der maximalen Aufenthaltsdauer auf der SU von bis zu 5 Tagen für Patienten ohne Aphasie und bis zu 27 Tagen für Patienten mit Aphasie. Im Vergleich der beiden Mittelwerte für die Aufenthaltsdauer mittels des Student's t-Test für unabhängige Stichproben zeigen sich sehr signifikante Unterschiede zwischen den beiden Varianzen ($p < 0.0001$).

Die Ergebnisse der Variablen *Alter in Jahren* und *Aufenthaltsdauer in Tagen* werden aufgrund der erhobenen Messniveaus in ganzen Jahren und ganzen Tagen für lediglich eine Nachkommastelle gerundet angegeben.

Vergleich der RASS, NIHSS und ICDSC Scores

Die Patienten ohne Aphasie hatten im Durchschnitt einen maximalen Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) Score von -0,1 mit einer Standardabweichung von 1,1. Für die Patienten mit Aphasie ergab sich ein mittlerer RASS Score von -0,3 mit einer Standardabweichung von 1,9. Bei beiden Patientengruppen kamen alle Sedierungsstufen der RASS von -5 bis 4 Punkten vor. Für die beiden Patientengruppen mit und ohne Aphasie zeigen sich für die Sedierungstiefe, gemessen mit der RASS, mit einem $p = 0.297$ keine signifikanten Unterschiede. Patienten ohne eine Aphasie hatten im Durchschnitt 3,6 Punkte auf der National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) mit einer Standardabweichung von 4,4 und einer Spannweite von 0 – 21 Punkten. Für die Patienten mit einer Aphasie lag der Durchschnitt bei 12,3 Punkten mit einer Standardabweichung von 7,0 und einer Spannweite von 1 – 34 Punkten. Im Vergleich der beiden Patientengruppen zeigen sich hoch signifikante Unterschiede ($p < 0.0001$).

Für die ICDSC hatten Patienten ohne Aphasie im Mittel 2,9 Punkte mit einer Standardabweichung von 2,5 Punkten. In dieser Patientengruppe kamen in der Spannweite alle Werte der ICDSC von 0 – 8 vor. Für die Patientengruppe mit einer Aphasie lag der Mittelwert in der ICDSC bei 4,4 Punkten mit einer Standardabweichung von 2,1 Punkten. Hier hatten alle Patienten mit Aphasie mindestens einen Punkt in der ICDSC und maximal ebenfalls die vollen 8 Punkte. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen ist für die ICDSC hoch signifikant ($p < 0.0001$).

Die Mittelwerte und Standardabweichungen der Scores wurden, aufgrund der ursprünglichen Eigenschaften der Scores in ganzen Punkten zu messen, lediglich auf eine Nachkommastelle gerundet angegeben.

Behandlungsdiagnosen

Zwischen den beiden Patientengruppen ergibt sich für die Aufnahmegründe auf die SU folgendes Bild (**Tabelle 6**). Der Aufnahmegrund AIS war mit insgesamt 251 Fällen der häufigste Aufnahmegrund auf der SU sowohl für 77 Patienten ohne Aphasie (67,0% der Patienten ohne Aphasie) als auch für 174 Patienten mit Aphasie (75,3% der Patienten mit Aphasie). Einen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Aphasie und der Behandlungsdiagnose AIS zeigt sich nicht ($p = 0.100$).

Die Diagnose TIA zeigte sich bei 27 Patienten (23,4%) in der Gruppe ohne Aphasie und 8 Patienten (3,5%) in der Gruppe mit Aphasie. Hier zeigt sich ein sehr signifikanter Unterschied für die Gruppe mit und die Gruppe ohne Aphasie, bezüglich der Diagnose TIA ($p < 0.0001$).

Ebenfalls zeigt sich bei der Diagnose ICB für die 7 Patienten (6,1%) ohne Aphasie gegenüber den 41 Patienten (17,7%) mit Aphasie ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen ($p = 0.003$).

Die Diagnose TIA lag statistisch signifikant häufiger in der Gruppe ohne Aphasie vor, während die Diagnose einer ICB häufiger in der Gruppe mit Aphasie präsent war.

Tab. 6: Validierung der ICDSC: Stichprobenbeschreibung und Charakterisierung.

Modifiziert nach *Boßelmann et al. Delirium Screening in Aphasic Patients. 2019 [75]*

	Patienten ohne Aphasie (n = 115) 33,2%	Patienten mit Aphasie (n = 231) 66,8%	p - Wert
Alter	74,2 (SW 20–94; SD 15,3)	76,4 (SW 26–100; SD 12,9)	0.203 ^a
Geschlecht	Weiblich: 61 (53,0%) Männlich: 54 (47,0%)	Weiblich: 116 (50,2%) Männlich: 115 (49,8%)	0.602 ^b
Aufenthaltsdauer (d)	1,6 (SW 1–5; SD 0,8)	4,6 (SW 1–27; SD 3,9)	<0.0001^a
RASS Score	- 0,1 (SW – 5–4; SD 1,1)	- 0,3 (SW – 5–4; SD 1,9)	0.297 ^a
NIHSS Score	3,6 (SW 0–21; SD 4,4)	12,3 (SW 1–34; SD 7,0)	<0.0001^a
ICDSC Score	2,9 (SW 0–8; SD 2,5)	4,4 (SW 1–8; SD 2,1)	<0.0001^a
Diagnose AIS	77 (67,0%)	174 (75,3%)	0.100 ^b
Diagnose TIA	27 (23,4%)	8 (3,5%)	<0.0001^b
Diagnose ICB	7 (6,1%)	41 (17,7%)	0.003^b

^aStudent's t- Test.

^bPearson Chi-Quadrat-Test.

SD: Standardabweichung.

SW: Spannweite.

AIS: Acute Ischemic Stroke.

ICB: Intrazerebrale Blutung.

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

RASS: Richmond Agitation Sedation Scale.

TIA: transitorisch ischämische Attacke.

Signifikante p-Werte für das 95% Konfidenzintervall werden deutlich markiert dargestellt.

3.1.1 Aphasie vs. keine Aphasie

In der **Tabelle 7** erfolgt die Darstellung der Häufigkeiten der einzelnen maximalen NIHSS Aphasie Scores für die 346 in die Auswertung eingeschlossenen Patienten. Bei 115 Patienten (33,2%) lag ein maximaler NIHSS Aphasie Score von 0 Punkten vor und somit keine Aphasie. Bei 68 Patienten (19,7%) ein maximaler Score von 1 Punkt. 55 Patienten (15,9%) hatten bis zu 2 Punkte und 108 Patienten (31,2%) hatten die maximalen 3 Punkte des NIHSS Aphasie Items. Patienten mit einem maximalen Punktwert von 1 bis 3 Punkten hatten zu mindestens einem Zeitpunkt eine festgestellte Aphasie.

Von den 346 in die Studie zur Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten auf der SU eingeschlossenen Patienten hatten somit 231 Patienten (66,8%) eine Aphasie. Bei 115 Patienten (33,2%) wurde während des Aufenthalts auf der SU keine Aphasie mittels der NIHSS festgestellt.

Tab. 7: Häufigkeiten der maximalen Scores im NIHSS Item Aphasie.

Maximaler NIHSS Aphasie Score	Häufigkeit	Absolute %	Kumulierte %
0	115	33,2	33,2
1	68	19,7	52,9
2	55	15,9	68,8
3	108	31,2	100,0
gesamt	346	100,0	

0 Punkte: keine Aphasie

1-3 Punkte: Aphasie

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

3.1.2 Häufigkeiten der ICDSC Testitems

Für die 346 Patienten erfolgte die Analyse der Häufigkeiten der einzelnen ICDSC Items zu jedem Messzeitpunkt während ihres Aufenthalts auf der SU.

In der **Tabelle 6** zeigte sich dabei bereits ein signifikant höherer ICDSC Mittelwert für die Patienten mit Aphasie (4,4 Punkte, SD 2,1) gegenüber den Patienten ohne Aphasie (2,9 Punkte, SD 2,5). **Tabelle 8** stellt die Häufigkeiten der ICDSC Items in Prozent und Signifikanz im Überblick für die beiden Patientengruppen mit und ohne Aphasie dar.

Tab. 8: Häufigkeiten der ICDSC Items für Patienten mit und ohne Aphasie.

ICDSC Item	% mit Aphasie	% ohne Aphasie	p - Wert
Veränderungen des Bewusstseinslevel	74,0	34,8	p < 0.0001^a
Unaufmerksamkeit	85,3	49,6	p < 0.0001^a
Desorientierung	70,1	54,8	p = 0.003^a
Halluzination oder Psychosen	30,3	18,3	p = 0.017^a
Psychomotorische Agitation oder Verlangsamung	67,5	46,1	p = 0.0001^a
Unangemessene Sprache oder Stimmung	55,0	28,7	p < 0.0001^a
Schlaf-/Wach-Rhythmus-Störungen	77,5	45,2	p < 0.0001^a
Symptomfluktuationen	72,7	50,4	p < 0.0001^a

^aStudent's t- Test.

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist.

Signifikante p-Werte für das 95% Konfidenzintervall werden deutlich markiert dargestellt.

Die Häufigkeiten der einzelnen ICDSC Items für Patienten mit Aphasie und ohne Aphasie sind in **Abbildung 1** dargestellt.

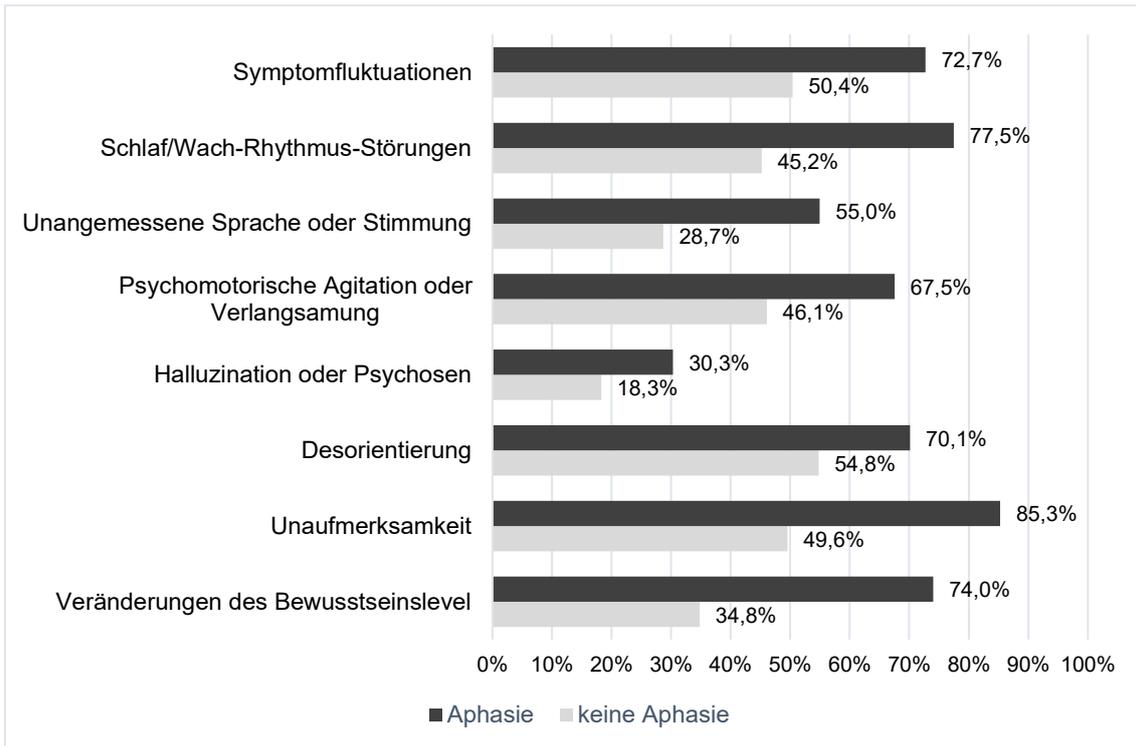


Abb. 1: Häufigkeiten der ICDSC Items für Patienten mit und ohne Aphasie.

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist

Modifiziert nach *Boßelmann et al. Delirium Screening in Aphasic Patients. 2019 [75]*.

In der Analyse zu den Häufigkeiten der einzelnen Items der ICDSC zeigt sich bei Patienten mit einer Aphasie in der **Abbildung 1** ein signifikant häufigeres Vorliegen für jedes Item der ICDSC. Insbesondere für die Items „*Veränderungen des Bewusstseinslevel*“ und „*Unangemessene Sprache oder Stimmung*“ zeigen sich hier besonders große Unterschiede.

Das Item „*Veränderungen des Bewusstseinslevel*“ war hier bei 74,0% der Patienten mit einer Aphasie erfüllt, während lediglich 34,8% der Patienten ohne eine Aphasie diese Symptome aufwiesen. Dieser Unterschied ist hoch signifikant ($p < 0.0001$). „*Unangemessene Sprache oder Stimmung*“ war mit 55,0% zu 28,7% bei Patienten mit einer Aphasie ebenfalls signifikant häufiger ($p < 0.0001$). Für das Item „*Unaufmerksamkeit*“ erfüllten 85,3% der Patienten mit einer Aphasie die Kriterien und lediglich 49,6% der Patienten ohne eine Aphasie ($p < 0.0001$).

Auch die Unterschiede für eine „*Desorientierung*“ waren mit 70,1% zu 54,8% bei den Patienten mit einer Aphasie häufiger signifikant (**p = 0.003**). Das Auftreten von „*Halluzination oder Psychosen*“ war in der Patientengruppe mit einer Aphasie mit 30,3% zu 18,3% signifikant häufiger (**p = 0.017**).

„*Psychomotorische Agitation oder Verlangsamung*“ wurden mit 67,5% zu 46,1% ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten mit einer Aphasie festgestellt (**p = 0.0001**). „*Störungen des Schlaf-/Wach-Rhythmus*“ waren ebenfalls häufiger bei Patienten mit einer Aphasie (77,5% zu 45,2%). Auch das Item „*Symptomfluktuationen*“ war mit 72,7% zu 50,4% bei Patienten mit einer Aphasie signifikant häufiger erfüllt (**p < 0.0001**).

3.1.3 Konkordanzanalyse und Validierung der ICDSC

Mittels der dargestellten exemplarischen Kreuztabelle (**Tabelle 9**) erfolgte der Vergleich der Goldstandardkriterien für ein Delir nach DSM-V mit den Cut-off Werten nach der ICDSC für verschiedene angenommene Cut-off Werte. Dies erfolgte jeweils für verschiedene Subgruppen, unterteilt in eine Patientengruppe ohne Aphasie und eine Patientengruppe mit Aphasie, bestehend aus den Patienten mit einem maximalen NIHSS Score für das Aphasie Item von 1 bis 3 Punkten. Zusätzlich wurden Subgruppenanalysen für die einzelnen Aphasie Scores nach der NIHSS durchgeführt.

Tab. 9: Kreuztabelle DSM-V vs. ICDSC ≥ 4 für Aphasie 0-3.

Modifiziert nach *Boßelmann et al. Delirium Screening in Aphasic Patients. 2019 [75]*

NIHSS Aphasie 0-3		ICDSC ≥ 4			PPV	57%
		+	-		NPV	99%
DSM-V	+	113	2	115	TPR	98%
	-	84	147	231	TNR	64%
		197	149	346	κ	0.53

PPV: Positiver prädiktiver Wert.

NPV: Negativer prädiktiver Wert.

TPR: Wahrer positiver Wert oder Sensitivität.

TNR: Wahrer negativer Wert oder Spezifität.

κ : Cohen's Kappa (κ).

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist.

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 5.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

Die vollständigen Kreuztabellen und dazugehörigen statistischen Kennzeichen, sowie das berechnete κ dazu finden sich im statistischen Anhang in **Tabelle A1** wieder.

Aus Gründen der Lesbarkeit erfolgt in der **Tabelle 10** die Darstellung der wesentlichen Informationen aus den einzelnen statistischen Tests zusammengefasst für die beiden Gruppen mit und ohne Aphasie und für verschiedene ICDSC Cut-off Werte. Ebenfalls werden jeweils der positive prädiktive Wert, der negative prädiktive Wert sowie die Sensitivität und Spezifität und ihre jeweiligen 95% Konfidenzintervalle dargestellt. Als statistische Maßzahl zum Vergleich der Interrater-Reliabilität der beiden Untersuchungen DSM-V und ICDSC wurde jeweils das κ in der letzten Spalte errechnet. Deutlich markiert wurden die von *Boßelmann et al. 2019 [75]* postulierten Cut-off Werte für die ICDSC abhängig von der Aphasie.

Tab. 10: ICDSC Ergebnisse für verschiedene Cut-off Werte für Patienten mit und ohne Aphasie.

Modifiziert nach *Boßelmann et al. Delirium Screening in Aphasic Patients. 2019. [75].*

		DSM-V		PPV	NPV	TPR Sensitivität	TNR Spezifität	κ
		+	-					
Aphasie (n=231)	ICDSC	+ 81	66	55%	98%	98%	55%	0.45
	≥ 4	- 2	82	[50,6-59,6]	[91,2-99,4]	[91,6-99,7]	[47,0-63,6]	
	ICDSC	+ 75	37	67%	93%	90%	75%	0.61
	≥ 5	- 8	111	[60,3-72,9]	[87,7-96,4]	[81,9-95,8]	[67,2-81,8]	
	ICDSC	+ 62	18	78%	86%	75%	88%	0.63
	≥ 6	- 21	130	[68,7-84,4]	[81,0-90,0]	[63,9-83,6]	[81,5-93,6]	
keine Aphasie (n=115)	ICDSC	+ 32	29	53%	100%	100%	65%	0.51
	≥ 3	- 0	54	[45,1-59,7]		[89,1-100]	[53,8-75,2]	
	ICDSC	+ 32	18	64%	100%	100%	78%	0.67
	≥ 4	- 0	65	[54,2-72,8]		[89,1-100]	[67,9-86,6]	
	ICDSC	+ 26	7	79%	93%	81%	92%	0.72
	≥ 5	- 6	76	[64,2-88,5]	[86,0-96,3]	[63,6-92,8]	[83,4-96,5]	
ICDSC	+ 17	3	85%	84%	53%	96%	0.56	
≥ 6	- 15	80	[64,0-94,8]	[78,6-88,6]	[34,7-70,9]	[89,8-99,3]		

PPV: Positiver prädiktiver Wert.

NPV: Negativer prädiktiver Wert.

TPR: Wahrer positiver Wert oder Sensitivität.

TNR: Wahrer negativer Wert oder Spezifität.

κ: Cohen's Kappa (κ).

95% Konfidenzintervalle in eckigen Klammern.

Deutlich markierte Werte zeigen die nach *Boßelmann et. al 2019 [75]* empfohlenen ICDSC Cut-off Werte an.

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist.

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 5.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

Patienten mit und ohne Aphasie (gesamtes Patientenkollektiv)

Untersucht man alle Patienten, unabhängig der Aphasie, mittels der ICDSC auf ein Delir mit einem Cut-off Wert von ≥ 4 Punkten, so ergibt sich im Vergleich mit den DSM-V Ergebnissen ein positiv prädiktiver Wert von 57%, ein negativer prädiktiver Wert von 99%, eine Sensitivität von 98% bei einer Spezifität von 64%.

Dies ergibt ein κ von 0.52, das nach den Kriterien von *Landis und Koch 1977* [86] eine „*moderate*“ Übereinstimmung zwischen den beiden Tests ergibt. Die zusammenfassenden Ergebnisse sind in **Tabelle 10** und die Subgruppenanalysen sind im statistischen Anhang in **Tabelle A1** dargestellt.

Patienten ohne Aphasie

Unterteilt man die Analyse für die beiden Gruppen mit Aphasie und ohne Aphasie, so ergibt sich für die Gruppe ohne Aphasie bei einem Cut-off Wert von ≥ 3 Punkten in der ICDSC eine Sensitivität von 100% [89,1 – 100%; 95% KI] bei einer Spezifität von 65% [53,8 – 75,2%; 95% KI]. Das Cohen's Kappa ergibt für diesen Cut-off Wert mit $\kappa = 0.51$ eine „*moderate*“ Übereinstimmung mit den DSM-V Kriterien.

Für einen Cut-off Wert von ≥ 4 Punkten in der ICDSC bei Patienten ohne Aphasie ergibt sich ebenfalls eine Sensitivität von 100% [89,1 – 100%; 95% KI] bei einer Spezifität von nun 78% [67,9 – 86,6%; 95% KI]. Mit einem $\kappa = 0.67$ ist hier der Grad der Übereinstimmung erstmals „*substanziell*“.

Erhöht man den Cut-off Wert auf ≥ 5 Punkten für die ICDSC bei Patienten ohne Aphasie, so sinkt die Sensitivität auf 81% [63,6 – 92,8%; 95% KI] und die Spezifität steigt auf 92% [83,4 – 96,5%; 95% KI]. Hier erhöht sich der Grad der Übereinstimmung mit der DSM-V mit einem $\kappa = 0.72$ nur leicht, die zu bezeichnende Kategorie nach *Landis und Koch* bleibt aber mit „*substanziell*“ gleich. Bei weiterer Erhöhung des Cut-off Scores auf ≥ 6 Punkte für die ICDSC sinkt die Sensitivität auf 53% [34,7 – 70,9%; 95% KI] mit einem Anstieg der Spezifität auf 96% [89,8 – 99,3%; 95% KI]. Das Kappa für den Vergleich mit den DSM-V Kriterien sinkt auf $\kappa = 0.56$ und der Grad der Übereinstimmung ist somit lediglich als „*moderat*“ zu bezeichnen.

Patienten mit Aphasie

Für Patienten mit Aphasie nach dem NIHSS Item 9 „*best language*“ Aphasie > 0 Punkten ergibt sich im Vergleich verschiedener ICDSC Cut-off Werte mit dem Goldstandard nach DSM-V für die Diagnose Delir folgendes Bild.

Bei einem gewählten Standard Cut-off von ≥ 4 Punkten in der ICDSC, ergibt sich für Patienten mit einer Aphasie eine Sensitivität von 98% [91,6 – 99,7%; 95% KI] bei einer Spezifität von 55% [47,02 – 63,6%; 95% KI]. Das Cohen's Kappa mit $\kappa = 0.45$ ergibt hier eine als lediglich „*moderat*“ zu bezeichnende Interrater-Reliabilität zwischen der ICDSC und den DSM-V Kriterien.

Wählt man den Cut-off Wert auf ≥ 5 Punkten für die ICDSC bei Patienten mit Aphasie, so sinkt die Sensitivität leicht auf 90% [81,9 – 95,8%; 95% KI] bei einer deutlich steigenden Spezifität von 75% [67,2 – 81,8%; 95% KI]. Das Cohen's Kappa mit $\kappa = 0.61$ ergibt hier eine als nun „*substanziell*“ zu bezeichnende Interrater-Reliabilität zwischen der ICDSC und den DSM-V Kriterien. Der positive prädiktive Wert steigt dabei deutlich von 55% [50,6 – 59,6%; 95% KI] für ICDSC ≥ 4 auf 67% [60,3 – 72,9%; 95% KI] für ICDSC ≥ 5 , was eine Verbesserung der positiven Vorhersagewahrscheinlichkeit bedeutet. Der negative prädiktive Wert sinkt dabei nur leicht von 98% [91,2 – 99,4%; 95% KI] auf 93% [87,7 – 96,4%; 95% KI]. Hierbei wurden acht aphasische Patienten mit einem Delir von insgesamt 83 aphasischen Patienten mit Delir (9,6%) durch die ICDSC bei einem Cut-off Wert von ≥ 5 nicht entdeckt. In der retrospektiven Durchsicht der nicht erfassten deliranten Patienten hatten drei davon schwere Schlaganfälle mit einem NIHSS ≥ 20 Punkten im Gebiet der linken mittleren Zerebralarterie (MCA). [75]

Für eine weitere Erhöhung des Cut-off Werts auf ≥ 6 Punkten bei Patienten mit einer Aphasie ergibt sich eine stark sinkende Sensitivität von 75% [63,9 – 83,6%; 95% KI] bei einer Spezifität von 88% [81,5 – 93,6%; 95% KI]. Mit einem $\kappa = 0.63$ ist hier der Grad der Übereinstimmung weiterhin „*substanziell*“. In die Nähe des Labels „*almost perfect*“ mit $\kappa \geq 0.81$ kommt die Interrater-Reliabilität allerdings

nicht. Auch der negative prädiktive Wert sinkt nun auf 86% [81,0 – 90,0%; 95% KI], was eine Verkennung des Vorliegens eines Delirs mittels eines Cut-off Werts bei ≥ 6 Punkten bei immerhin 14% der deliranten Patienten bedeutet.

3.2 Charakterisierung des PSD

Tab. 11: Charakterisierung des PSD: Stichprobeneigenschaften, Vorerkrankungen und Behandlungsdetails.

	Delir nach DSM-V (n = 115) 33,2%	kein Delir nach DSM-V (n = 231) 66,8%	p – Wert
Alter	79,5 (SW 47–97; SD 10,5)	73,8 (SW 20–100; SD 14,8)	< 0.001^a
Geschlecht	Weiblich: 55 (47,8%) Männlich: 60 (52,2%)	Weiblich: 122 (52,8%) Männlich: 109 (47,2%)	0.382 ^b
Aufenthaltsdauer (d)	4,62 (SW 1–27; SD 3,9)	3,0 (SW 1–26; SD 3,3)	< 0.001^a
Diagnose AIS	85 (73,9%)	166 (71,9%)	0.687 ^b
Diagnose TIA	5 (4,3%)	30 (13,0%)	0.012^b
Diagnose ICB	23 (20,0%)	25 (10,8%)	0.020^b
Hörminderung	12 (10,5%)	16 (6,9%)	0.260 ^b
Visusminderungen	3 (2,6%)	6 (2,6%)	0.995 ^b
Demenz oder MCI	27 (23,5%)	23 (10,0%)	< 0.001^b
VE: Stroke	17 (14,8%)	46 (19,9%)	0.244 ^b
Herzinsuffizienz	11 (9,6%)	22 (9,5%)	0.990 ^b
Niereninsuffizienz	27 (23,5%)	24 (10,4%)	0.001^b
Leberinsuffizienz	0 (0%)	2 (0,9%)	0.317 ^b
Antibiotika	34 (29,6%)	39 (16,9%)	0.006^b
Benzodiazepine	55 (47,8%)	26 (11,3%)	< 0.001^b
Antipsychotika	41 (35,7%)	9 (3,9%)	< 0.001^b
Steroide	14 (12,2%)	22 (9,5%)	0.447 ^b
Antidepressiva	14 (12,2%)	21 (9,1%)	0.370 ^b
α2- Agonist	6 (5,2%)	9 (3,9%)	0.570 ^b

^aStudent's t-Test.

^bPearson Chi-Quadrat-Test.

SD: Standardabweichung.

SW: Spannweite.

(%): Anteil in der Gruppe mit oder ohne Delir nach DSM-V.

AIS: Acute Ischemic Stroke.

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 5.

ICB: Intrazerebrale Blutung.

MCI: Mild cognitive impairment.

TIA: Transitorisch ischämische Attacke.

VE: Vorerkrankung.

Signifikante p-Werte für das 95% Konfidenzintervall werden deutlich markiert dargestellt.

In der **Tabelle 11** sind für die Patientengruppen mit und ohne Delir nach den DSM-V Kriterien die jeweiligen Stichprobeneigenschaften, Vorerkrankungen und Behandlungsdetails dargestellt.

3.2.1 Stichprobeneigenschaften

Zwischen den Patienten mit einem Delir und den Patienten ohne Delir nach den DSM-V Kriterien ergibt sich ein signifikanter Altersunterschied ($p < 0.001$). Patienten mit einem Delir sind dabei im Mittel 79,5 Jahre alt. Der Altersdurchschnitt in der Kohorte ohne Delir beträgt 73,8 Jahre. Die Patienten mit Entwicklung eines Delirs sind somit im Durchschnitt 5,7 Jahre älter als die Patienten ohne Entwicklung eines Delirs.

Auch in der Aufenthaltsdauer in ganzen Tagen ergeben sich signifikante Unterschiede für die beiden Patientengruppen ($p < 0.001$). Patienten ohne Delir verbrachten durchschnittlich 3,0 Tage [SW 1–26; SD 3,3] auf der SU, während Patienten mit einem Delir 4,62 Tage [SW 1–27; SD 3,9] intensivmedizinisch behandelt werden mussten. Für eine unterschiedliche Häufung des Delirs für ein bestimmtes Geschlecht gibt es keinen Hinweis in dieser Patientenkohorte ($p = 0.382$).

Die Diagnose eines AIS lag mit 71,9% bei den Patienten ohne Delir und mit 73,9% bei den Patienten mit einem Delir ähnlich häufig vor. Mit dem Person Chi-Quadrat Test lassen sich keine signifikanten Unterschiede für die Verteilung der Diagnose AIS feststellen ($p = 0,687$).

Die Diagnose einer TIA lag mit 30 Fällen (13,0%) bei den Patienten ohne Delir signifikant häufiger vor als bei 5 Fällen (4,3%) der Patienten mit einem Delir ($p < 0.012$).

Die Diagnose einer ICB ohne traumatische Ursache war jedoch bei den Patienten mit einem Delir mit 23 Fällen (20,0%) deutlich häufiger als bei den 25 Patienten (10,8%) ohne Delir ($p < 0.020$).

Vorerkrankungen

Bei der Untersuchung der Vorerkrankungen lag eine dokumentierte Hörminderung in 12 Fällen (10,5%) der deliranten Patienten und in 16 Fällen (6,9%) der Patienten ohne ein Delir vor. Dies stellt keinen statistisch signifikanten Unterschied dar ($p = 0.260$). Visusminderungen konnten in 3 Fällen (2,6%) der Patienten mit einem Delir und in 6 Fällen (ebenfalls 2,6%) der Patienten ohne ein Delir festgestellt werden. Hier lässt sich kein Unterschied feststellen ($p = 0.995$). Für die zusammengefasste Dokumentation einer diagnostizierten Demenz oder Hinweisen für eine MCI ergaben sich 27 Fälle (23,5%) in dem Patientenkollektiv mit Entwicklung eines PSD und lediglich 23 Fälle (10,0%) bei den Patienten ohne Delir. Dieser Unterschied ist statistisch sehr signifikant ($p < 0.001$).

Ein Stroke in der Vorgeschichte hatten bereits 17 (14,8%) Patienten mit PSD und 46 (19,9%) Patienten ohne Delirentwicklung. Dieser leichte Unterschied ist statistisch nicht signifikant ($p = 0.244$). Auch für unterschiedliche Häufungen bei dem Vorliegen einer Herzinsuffizienz bereits bei Aufnahme gibt es mit 11 Fällen (9,6%) mit PSD und 22 Fällen (9,5%) ohne PSD keinen Hinweis ($p = 0.990$).

Bei den Patienten mit PSD gab es 27 Fälle (23,5%) mit einer vorbekannten Niereninsuffizienz und lediglich 24 Fälle (10,4%) bei den Patienten ohne Delir. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0.001$). Für Unterschiede beim Vorliegen einer Leberinsuffizienz gibt es bei lediglich 2 Fällen (0,9%) in der Patientengruppe ohne Delir und keinem Fall bei den Patienten mit PSD keinen Hinweis ($p = 0.317$).

Behandlungsdetails

In der Patientengruppe mit Entwicklung eines PSD erhielten 34 Patienten (29,6%) und 39 Patienten ohne Delir (16,9%) mindestens ein Antibiotikum im Verlauf ihres SU Aufenthalts. Dieser Unterschied ist statistisch signifikant ($p = 0.006$).

Benzodiazepine erhielten auf der SU 55 Patienten mit PSD (47,8%) und lediglich 26 Patienten ohne ein Delir (11,3%). Dieser hoch signifikante Unterschied

spiegelt die aktuellen Therapieoptionen eines Delirs wider ($p < 0.001$). Ähnliches zeigt sich auch bei den Antipsychotika, die 41 Patienten mit einem Delir (35,7%) und 9 Patienten ohne Delir (3,9%) erhielten. Dieser Unterschied ist ebenfalls hoch signifikant ($p < 0.001$).

Steroide erhielten 14 Patienten mit PSD (12,2%) und 22 ohne Delir (9,5%). Dieser Unterschied ist nicht signifikant ($p = 0.447$). Für Antidepressiva kann mit 14 Fällen bei Patienten mit PSD (12,2%) und 21 Patienten ohne ein Delir (9,1%) ebenfalls kein signifikanter medikamentöser Behandlungsunterschied zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden ($p = 0.370$). Gleiches gilt auch für α 2-Agonisten. Hiermit wurden 6 Patienten mit einem PSD (5,2%) behandelt und 9 Patienten ohne ein Delir (3,9%). Dies stellt keinen signifikanten Behandlungsunterschied dar ($p = 0.570$).

3.2.2 Dependenzanalysen

Bei den 346 für die Validierung der ICDSC analysierten Patienten wurden insbesondere weitere Informationen aus den Anamnesen und der klinischen Verlaufsdokumentation zu ihrem Aufenthalt auf der SU und den Vorerkrankungen gewonnen.

Die Ergebnisse dieser Analysen sind im Überblick in **Tabelle 12** für die einzelnen Parameter dargestellt. Untersucht wurden die Parameter Hörminderung, Visusstörungen, Demenz oder Mild Cognitive Impairment, ein Stroke in der Vergangenheit, eine bekannte Herzinsuffizienz, bekannte Niereninsuffizienz und eine bekannte Leberinsuffizienz.

Tab. 12: Kreuztabellen und Odds Ratios für DSM-V vs. bekannte Vordiagnosen

Hörminderung		Hörminderung			p - Wert	0.260 ^a
		+	-			
DSM-V	+	12	103	115	Odds Ratio	1.566
	-	16	215	231	95% KI	
		28	318	346	Untere	0.714
					Obere	3.430

Visusstörungen		Visusstörungen			p - Wert	0.995 ^a
		+	-			
DSM-V	+	3	112	115	Odds Ratio	1.004
	-	6	225	231	95% KI	
		9	337	346	Untere	0.247
					Obere	4.091

Demenz/MCI		Demenz/MCI			p - Wert	0.001^a
		+	-			
DSM-V	+	27	88	115	Odds Ratio	2.775
	-	23	208	231	95% KI	
		50	296	346	Untere	1.508
					Obere	5.104

VE: Stroke		VE: Stroke			p - Wert	0.244 ^a
		+	-			
DSM-V	+	17	98	115	Odds Ratio	0.698
	-	46	185	231	95% KI	
		63	283	346	Untere	0.38
					Obere	1.281

Herzinsuffizienz		Herzinsuffizienz			p - Wert	0.990 ^a
		+	-			
DSM-V	+	11	104	115	Odds Ratio	1.005
	-	22	209	231	95% KI	
		33	313	346	Untere	0.469
					Obere	2.151

Niereninsuffizienz		Niereninsuffizienz			p - Wert	0.001^a
		+	-			
DSM-V	+	27	88	115	Odds Ratio	2.646
	-	24	207	231	95% KI	
		51	295	346	Untere	1.447
					Obere	4.840

Leberinsuffizienz		Leberinsuffizienz			p - Wert	0.317 ^a
		+	-			
DSM-V	+	0	115	115	Odds Ratio	Sinnvolle Berechnung nicht möglich, da kein Fall von Leberinsuffizienz und Delir
	-	2	229	231	95% KI	
		2	344	346	Untere Obere	

^aPearson Chi-Quadrat-Test.

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 5.

MCI: Mild cognitive impairment.

VE: Vorerkrankung.

Signifikante p-Werte für das 95% Konfidenzintervall werden deutlich markiert dargestellt.

Für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines Delirs und einer Hörminderung als dafür begünstigenden Faktor gibt es keinen signifikanten Hinweis OR = 1.566 [0.714 – 3.430; 95% KI; p = 0.260]. Auch für das Vorbestehen einer Visusstörung und dem häufigeren Auftreten eines PSDs gibt es keinen Hinweis OR = 1.004 [0.247 – 4.091; 95% KI; p = 0.995].

Bei bereits diagnostizierter Demenz oder einer MCI gibt es sehr signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Entwicklung eines PSD **OR = 2.775** [1.508 – 5.104; 95% KI; **p = 0.001**].

Für das Auftreten eines PSD gibt es bezüglich der Vorerkrankung Stroke in der Vorgeschichte keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen und mit einem OR = 0.698 [0.38 – 1.281; 95% KI; p = 0.244], einen möglicherweise leicht präventiven Faktor bezüglich der PSD Entwicklung nach einem erneuten Stroke.

Beim Betrachten der Herzinsuffizienz als prädiktiven oder protektiven Faktor für eine PSD Entwicklung lässt sich auch hier zwischen den beiden PSD Gruppen kein signifikanter Unterschied feststellen OR = 1.005 [0.469 – 2.151; 95% KI; p = 0.990].

Für eine vorbekannte Niereninsuffizienz berechnet sich bezüglich einer PSD Entwicklung eine Zusammenhangswahrscheinlichkeit von **OR = 2.646** [1.447 – 4.840; 95% KI; **p = 0.001**] bei einem signifikanten Gruppenunterschied.

Für die Leberinsuffizienz lassen sich aufgrund nur weniger Fälle keine sinnvollen Daten berechnen. Hier gibt es aufgrund der Datenlage von lediglich 2 Fällen mit einer Leberinsuffizienz keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0.317$).

3.3 Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention

3.3.1 Stichprobenbeschreibung

Im Zeitraum des zweiten Studienabschnitts wurden 573 Patienten auf der SU wegen eines AIS untersucht und behandelt. Dabei wurde bei 465 (81,2%) Patienten die Diagnose AIS bestätigt. Für 108 (18,8%) Patienten wurde jedoch eine TIA diagnostiziert. Von den 573 Patienten entwickelten 152 (26,5%) Patienten ein PSD. In **Tabelle 13** werden die grundlegenden Eigenschaften und Charakterisierung der Patientengruppen dargestellt.

Für Patienten mit Entwicklung eines PSD betrug der Altersdurchschnitt 80 Jahre mit einer Standardabweichung von 10 Jahren. Patienten ohne Delirentwicklung waren im Durchschnitt 72 Jahre alt mit einer Standardabweichung von 15 Jahren. Dieser Altersdurchschnittsunterschied ist signifikant ($p < 0,001$). Für die Kategorie Geschlecht gibt es, wie in der **Tabelle 13** dargestellt, keine signifikanten Unterschiede in der Verteilung zwischen den Patienten mit und ohne Delirentwicklung ($p = 0,70$).

Patienten, die in ihrem stationären Aufenthalt ein PSD entwickelten, hatten bereits bei Aufnahme einen erhöhten NIHSS (6 vs. 2 mit $p < 0,001$) und waren ebenso bei Aufnahme häufiger von einer Aphasie (42,1% gegenüber 21,4% mit $p < 0,001$) betroffen.

Tab. 13: Prävalenz, Risikofaktoren und klinische Charakterisierung des PSD für Patienten mit AIS.

Modifiziert nach Mengel *et al.* *Delirium REDuction after Administration of Melatonin in acute ischemic Stroke (DREAMS): A propensity score – matched analysis.* 2021 [79]

	Alle Patienten (n = 573) 100%	Patienten mit PSD (n = 152) 26,5%	Patienten ohne PSD (n = 421) 73,5%	p - Wert
Alter	74 (SD 14)	80 (SD 10)	72 (SD 15)	<0.001^a
Geschlecht	Weiblich: 264 (46,1%) Männlich: 309 (53,9%)	Weiblich: 68 (44,7%) Männlich: 84 (55,2%)	Weiblich: 196 (46,6%) Männlich: 225 (53,4%)	0.70 ^b
Acute Ischemic Stroke	465 (81,2%)	137 (90,1%)	328 (77,9%)	0.001^b
TIA	108 (18,8%)	-	-	-
NIHSS bei Aufnahme Median	3 (IQR 1–8)	6 (IQR 3–13)	2 (IQR 0–6)	<0.001^a
Aphasie bei Aufnahme	154 (26,9%)	64 (42,1%)	90 (21,4%)	<0.001^b

^aMann-Whitney-U Test.

^bPearson Chi-Quadrat-Test.

IQR: Interquartile Range.

SD: Standardabweichung.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

PSD: Post Stroke Delir.

TIA: transitorisch ischämische Attacke.

Signifikante p-Werte für das 95% Konfidenzintervall werden deutlich markiert dargestellt.

Sicherheitsaspekte der Behandlung mit Melatonin

Von den 573 AIS-Patienten wurden 300 (52,4%) Patienten mit Melatonin behandelt. 273 Patienten (47,6%) bildeten die Kontrollgruppe ohne Melatoninbehandlung. Kein Patient unterbrach die Melatoninbehandlung während der Studie. Ebenso gab es keinen Fall von dokumentierter anaphylaktischer Reaktion auf Melatoningaben. Als Infektionsmarker wurde die

Rate von Antibiotikagaben herangezogen. Hier zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventionsgruppe (13,0%) zur Kontrollgruppe (17,9%) ($p = 0.101$).

Motorische PSD-Subtypen

In **Abbildung 2** sind die Häufigkeiten und Verteilung der motorischen Subtypen für das PSD dargestellt. Von den 152 Patienten mit Entwicklung eines PSD hatten 33 (21,7%) ein *hypoaktives* Delir, 16 (10,5%) ein *hyperaktives* Delir und 103 (67,8%) die *gemischte* Form.

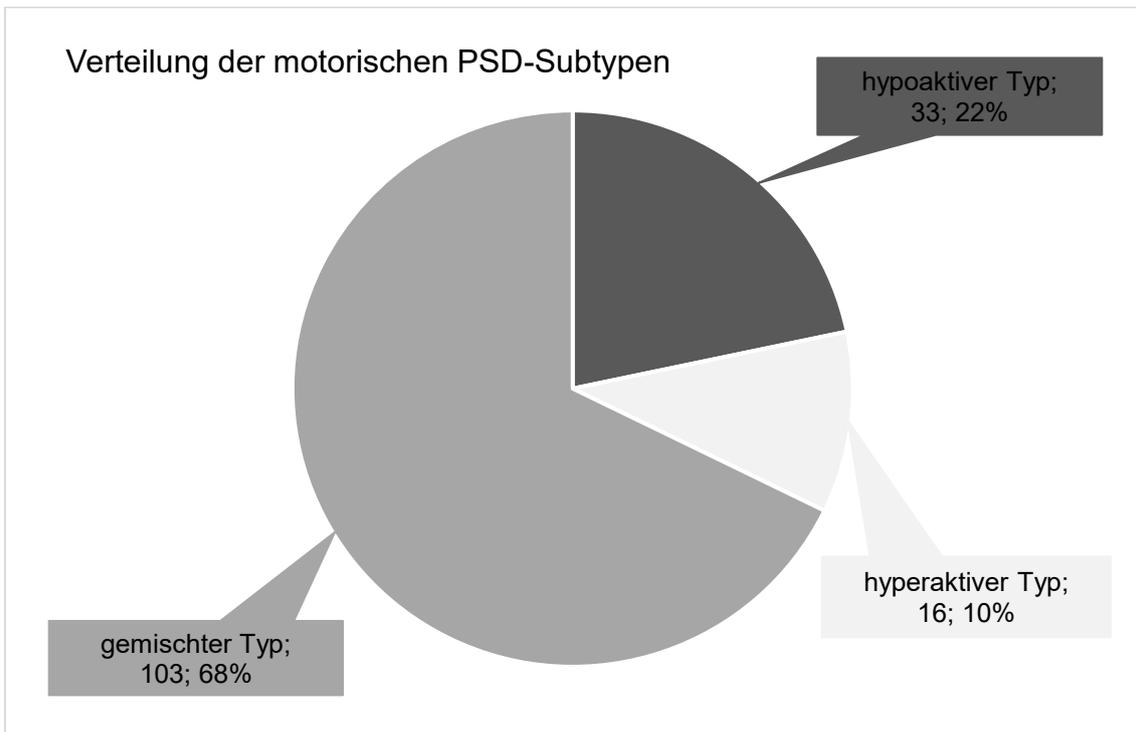


Abb. 2: Darstellung der Häufigkeiten und Verteilung der motorischen PSD-Subtypen.

PSD: Post Stroke Delir.

PSD-Prävalenzen

In **Abbildung 3** ist die kumulative PSD-Prävalenz (*Punkte*) und punktuelle Prävalenz (*Balken*) in einer gemeinsamen Abbildung über die Zeit in Stunden dargestellt.

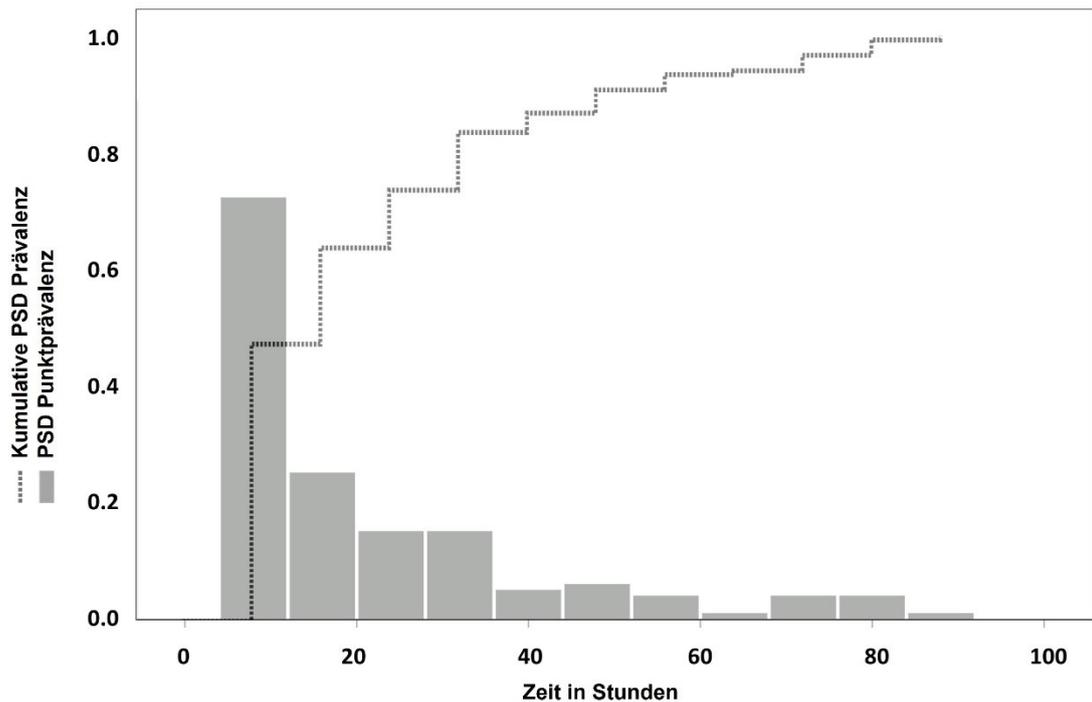


Abb. 3: Darstellung der PSD-Prävalenzen.

Darstellung der kumulative PSD-Prävalenz (Punktdiagramm) und punktuelle Prävalenz (Balkendiagramm) in einer gemeinsamen Abbildung über die Zeit in Stunden dargestellt.

PSD: Post Stroke Delir.

Modifiziert nach Mengel et al. *Delirium REduction after Administration of Melatonin in acute ischemic Stroke (DREAMS): A propensity score – matched analysis.* 2021 [79]

Von den 152 Patienten mit Entwicklung eines PSD, entwickelten 112 Patienten (73,7%) innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme die Symptome eines Delirs. Innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme entwickelten 147

Patienten (96,7%) ein Delir. Dabei war der mediane Zeitpunkt der Delirentwicklung nach 16 Stunden mit einem IQR von 8 – 32 Stunden und die mediane Dauer betrug 24 Stunden mit einem IQR von 8 – 40 Stunden.

Univariate Analyse zu Risikofaktoren

Für die Parameter Alter, Geschlecht, Hirninfarkt, NIHSS bei Aufnahme sowie Aphasie bei Aufnahme erfolgte mittels univariaten logistischen Regressionsanalysen die Berechnung der Chancenverhältnisse als OR. Die Ergebnisse sind in **Abbildung 4** dargestellt.

Die Analysen ergeben mit einem OR = 1.055 [1.036 – 1.074; 95% KI; **p < 0.001**] für den Parameter Alter eine Zusammenhangswahrscheinlichkeit zwischen steigendem Alter und höherem Risiko für eine PSD-Entwicklung.

Ein erhöhtes Risiko ein PSD zu entwickeln, gilt für Patienten mit der Diagnose eines Hirninfarkt mit OR = 2.590 [1.449 – 4.628; 95% KI; **p < 0.001**] sowie Patienten mit einem höheren NIHSS bei Aufnahme mit OR = 1.102 [1.069 – 1.136; 95% KI; **p < 0.001**] als auch Patienten, die bereits bei Aufnahme eine Aphasie haben, mit OR = 2.675 [1.798 – 3.980; 95% KI; **p < 0.001**].

Für die Kategorie weibliches Geschlecht gibt es mit einem OR = 0.929 [0.640 – 1.349; 95% KI; p = 0.70] keinen Zusammenhang mit dem Risiko für eine PSD-Entwicklung.

Odds Ratios mit 95% Konfidenzintervallen

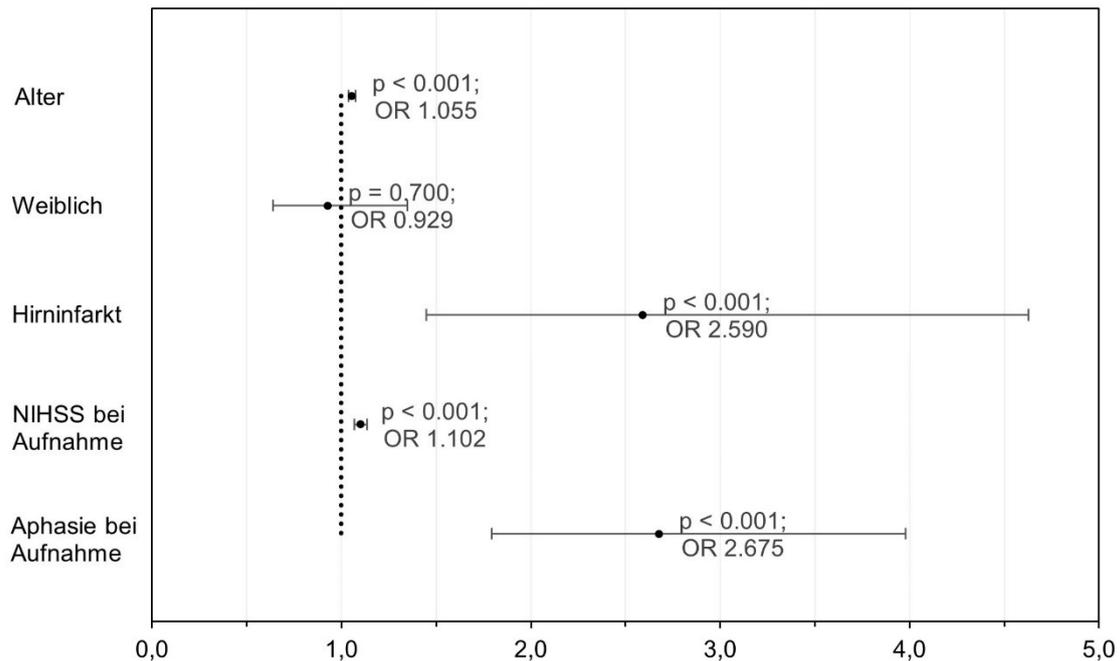


Abb. 4: Darstellung der Odds Ratios und der 95% Konfidenzintervalle.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

OR: Odds Ratio.

Modifiziert nach Mengel et al. *Delirium REduction after Administration of Melatonin in acute ischemic Stroke (DREAMS): A propensity score – matched analysis*. 2021 [79]

3.3.2 Propensity Score Matching

Statistik zur Schätzung von Kausaleffekten

In **Tabelle 14** werden die Eigenschaften und Charakterisierungen der Patienten dargestellt, die im Rahmen der Propensity Score Matching (PSM) Analyse gematched wurden. Matching Kriterien für die beiden Gruppen waren dabei zum Zeitpunkt der Aufnahme, mit dem Verhältnis eins zu eins, die NIHSS und die Aphasie.

Tab. 14: Stichprobenbeschreibung und Charakterisierung der Patienten mit Hirninfarkt vor und nach der Propensity Score Matching Analyse für Melatoningaben gegenüber der Kontrollgruppe.

Modifiziert nach Mengel et al. *Delirium REduction after Administration of Melatonin in acute ischemic Stroke (DREAMS): A propensity score – matched analysis. 2021 [16]*

	Vergleich vor dem Propensity Score Matching					Vergleich nach dem Propensity Score Matching				
	Alle, n = 465	Kontrollgruppe, n = 235	Interventionsgruppe, n = 230	p - Wert	SMD	Alle, n = 328	Kontrollgruppe, n = 164	Interventionsgruppe, n = 164	p - Wert	SMD
Alter, MW (SD)	74 (14)	74 (15)	73 (14)	0,175 ^a	0,07	74 (14)	73 (15)	74 (13)	0,871 ^a	0,068
<i>Geschlecht</i>										
Weibliches Geschlecht, n (%)	207 (44,5)	115 (48,9)	92 (40,0)	0,053 ^b	0,09	142 (43,3)	74 (45,1)	68 (41,5)	0,504 ^b	0,037
<i>Parameter</i>										
NIHSS b. A., Median (IQR)	4 (1, 10)	6 (2, 12)	3 (1, 6)	<0,001 ^a	0,45	4 (1, 9)	4 (1, 9)	4 (1, 9)	1,0 ^a	0
Aphasie b. A., n (%)	148 (31,8)	93 (39,6)	55 (23,9)	<0,001 ^b	0,17	45 (27,4)	45 (27,4)	45 (27,4)	1,0 ^b	0

^aMann-Whitney-U Test.

^bPearson Chi-Quadrat-Test.

IQR: Interquartile Range.

SD: Standardabweichung.

SMD: Bezieht sich auf Cohen's d und Cramer's V für kontinuierliche bzw. kategoriale Variablen.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

Signifikante p-Werte für das 95% Konfidenzintervall werden deutlich markiert dargestellt.

In diese Analyse konnten 328 Patienten eingeschlossen werden. Davon wurden 164 Patienten (50%) mit Melatonin behandelt und ebenfalls 164 Patienten (50%) bildeten die Kontrollgruppe. Nach der PSM-Analyse konnten keine signifikanten klinischen oder demographischen Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden.

Dependenzanalysen

In **Tabelle 15** sind die Patienten mit einem Hirninfarkt und anschließender PSD-Entwicklung nach der PSM-Analyse dargestellt. Zusätzlich zu den demographischen Daten werden auch die klinischen Scores NIHSS und Aphasie sowie die erfolgte medikamentöse Behandlung der Patienten für verschiedene Medikamentengruppen dargestellt.

In der Patientengruppe mit Melatoninbehandlung entwickelten 42 Patienten (25,6%) ein PSD. In der Gruppe ohne Melatoninbehandlung entwickelten 60 Patienten (36,6%) ein PSD. Alle Patienten mit PSD-Entwicklung in der Interventionsgruppe erhielten mindestens die erste Melatoningabe vor Entwicklung des Delirs. Die Berechnung des OR für die Melatoninbehandlung gegenüber der PSD-Entwicklung ergibt ein **OR = 0.597** [0.372 – 0.958; 95% KI; **p = 0.032**] und damit einen statistisch signifikanten Zusammenhang.

Tab. 15: Charakterisierung PSD der Patienten mit Hirninfarkt nach PSM.

Modifiziert nach Mengel *et al.* *Delirium REduction after Administration of Melatonin in acute ischemic Stroke (DREAMS): A propensity score – matched analysis.* 2021 [16]

	Alle n = 102	Kontrollgruppe n = 60 (36,6%)	Melatonin Gruppe n = 42 (25,6%)	p - Wert
Alter, MW (SD)	79 (11)	79 (11)	80 (11)	0.563 ^a
weibliches Geschlecht, n (%)	38 (37,3)	22 (36,7)	16 (38,1)	0.883 ^b
NIHSS b.A., Median (IQR)	6 (3, 12)	6 (3, 11)	7 (4, 13)	0.152 ^a
Aphasie b.A., n (%)	43 (42,2)	24 (40)	19 (45,2)	0.598 ^b
<i>Therapie nach PSD-Diagnose</i>				
Hochpotente Antipsychotika, n (%)	15 (14,7)	7 (11,7)	8 (19,0)	0.201 ^b
Niedrigpotente Antipsychotika, n (%)	9 (8,8)	5 (8,3)	4 (9,5)	0.154 ^b
Benzodiazepine, n (%)	35 (34,3)	24 (40)	11 (26,2)	0.832 ^b
α2-Agonisten, n (%)	3 (2,9)	1 (1,7)	2 (4,8)	0.363 ^b
Antibiotika, n (%)	28 (27,5)	16 (26,7)	12 (28,6)	0.148 ^b

^aMann-Whitney-U Test.

^bPearson Chi-Quadrat-Test.

IQR: Interquartile Range.

SD: Standardabweichung.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

PSD: Post Stroke Delir.

PSM: Propensity Score Matching.

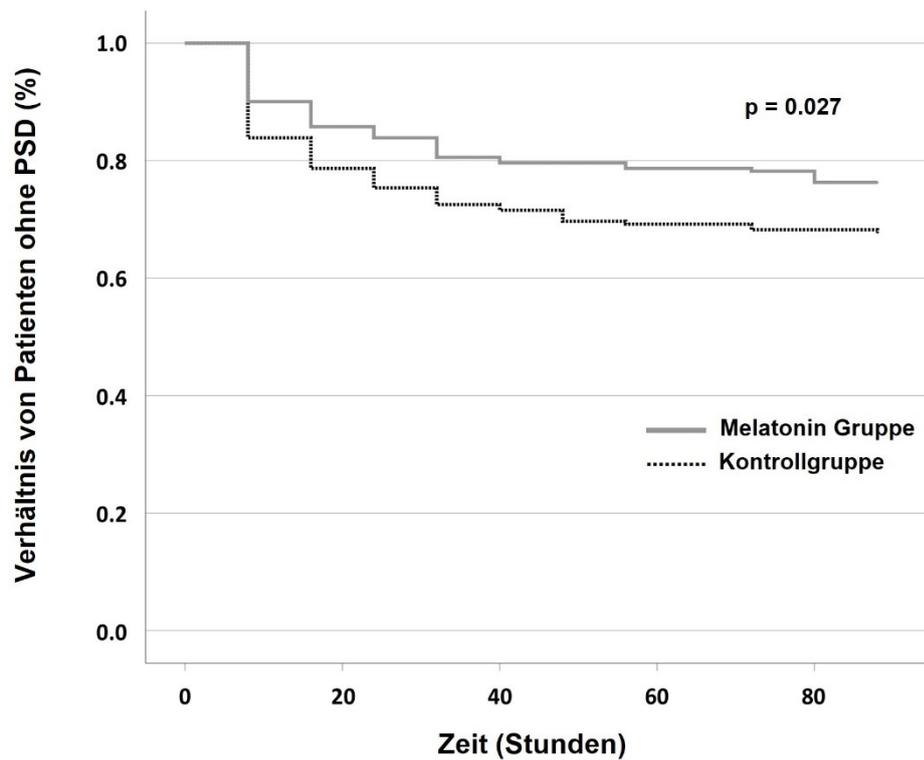
Signifikante p-Werte für das 95% Konfidenzintervall werden deutlich markiert dargestellt.

Log-rank-Test (Vergleich von Kaplan-Meier-Überlebenskurven)

In **Abbildung 5** sind die PSD freien Überlebensverteilungen für die beiden Patientengruppen aus der PSM-Analyse als Kaplan-Meier-Überlebenskurven dargestellt. Ebenso ist die absolute Anzahl der Patienten ohne ein PSD zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt dargestellt. Dies wird als Anzahl der Patienten mit einem potenziellen Risiko für PSD-Entwicklung für die Interventionsgruppe und Kontrollgruppe bezeichnet.

Im Log-rank-Test zeigt sich mit $\chi^2[1] = 4.915$; **p = 0.027** ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit präventiver Melatoninbehandlung und der Kontrollgruppe.

Dabei zeigen sich 20 Stunden nach der Aufnahme in der Interventionsgruppe 139 von 164 Patienten ohne PSD. Dagegen zeigen sich in der Gruppe ohne Melatoningaben lediglich 123 von 164 Patienten PSD frei.



Anzahl mit Risiko					
Melatonin Gruppe	164	139	129	126	125
Kontrollgruppe	164	123	112	106	105

Abb. 5: Darstellung der PSD freien Überlebensverteilung für Patienten mit und ohne Melatoninbehandlung nach dem Propensity Score Matching.

Die gewählte Darstellung entspricht nicht den tatsächlichen Überlebenskurven. Es sind keine Mortalitätsdaten verfügbar. In dieser Abbildung führte das Auftreten eines PSD zur Zählung.

Modifiziert nach Mengel et al. *Delirium REDuction after Administration of Melatonin in acute ischemic Stroke (DREAMS): A propensity score – matched analysis.* 2021 [79]

Regressionsanalysen

Weiterhin wurde untersucht, ob es einen Zusammenhang zwischen einer präventiven Behandlung mit Melatonin und verzögertem PSD-Beginn oder kürzerer PSD-Dauer gibt. Hierzu wurde eine **Regressionsanalyse** durchgeführt. Diese zeigt für den Beginn des PSD $F [1,100] = 1.177$; $p = 0.28$ und für die Dauer

des PSD $F [1,100] = 0.002$; $p = 0.97$ keine signifikanten Zusammenhänge, welche die Annahmen der Fragestellung unterstützen.

Der mediane Zeitpunkt für den Beginn eines Delirs in der Gruppe mit Melatoningaben war nach 16 Stunden (IQR 8 – 32 Stunden) und für die Gruppe ohne Melatoninbehandlungen nach 8 Stunden (IQR 8 – 24 Stunden). Die mediane Dauer eines PSD in der Gruppe mit Melatonin war 24 Stunden (IQR 14 – 40 Stunden) und für die Kontrollgruppe 20 Stunden (IQR 8 – 40 Stunden).

Bei der medikamentösen Behandlung des PSD gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Zu den hochpotenten Antipsychotika (11,7% Kontrollgruppe vs. 19,0% Interventionsgruppe; $p = 0.201$) zählten dabei Haloperidol sowie Risperidon und zu den niedrigpotenten Antipsychotika (8,3% vs. 9,5%; $p = 0.154$) zählten Melperon, Quetiapin und Promethazin. Auch für die medikamentöse Behandlung mit Benzodiazepinen (40% vs. 26,2%; $p = 0.832$) und $\alpha 2$ - Agonisten (1,7% vs. 4,8%; $p = 0.363$) können keine signifikanten Differenzen festgestellt werden. Die Rate der Behandlung mit Antibiotika war für beide Gruppen nahezu gleich (26,7% vs. 28,6%; $p = 0.148$).

4. Diskussion

In dem ersten Abschnitt der Studie wurde die ICDSC auf das Erkennen eines PSDs bei aphasischen Stroke Patienten geprüft. Es zeigte sich, dass die ICDSC zum Diagnostizieren eines Delirs bei aphasischen Patienten mit dem gängigen Cut-off Wert von ≥ 4 Punkten, im Vergleich mit dem Goldstandard der DSM-V Kriterien, lediglich eine „moderate“ Interrater Reliabilität aufwies ($\kappa = 0.45$). Durch Erhöhen des Cut-off Wertes der ICDSC für aphasische Patienten auf ≥ 5 Punkte, konnte eine „*substanzielle*“ Interrater-Reliabilität erreicht werden ($\kappa = 0.61$).

Im zweiten Abschnitt konnten signifikante Unterschiede zwischen den Patienten mit einem PSD und ohne PSD festgestellt werden und als Risikofaktoren für ein PSD identifiziert werden. Dazu zählten die Vorerkrankungen Demenz oder MCI und bekannte Niereninsuffizienz.

Im dritten Abschnitt konnte gezeigt werden, dass eine niedrige Dosis Melatonin das PSD-Risiko senkt und somit möglicherweise eine präventive Behandlung darstellen könnte (OR = 0.597).

4.1 Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten

Die Sprachfunktion kann sowohl durch den Schlaganfall selbst mit der Folge einer Aphasie als auch durch ein PSD beeinflusst werden. Das Delir kennzeichnet sich weiterhin durch Beeinträchtigung vieler kognitiv höheren Funktionen wie z.B. das Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit, aber auch visuospatiale Fähigkeiten. Viele dieser Faktoren werden bei der Beurteilung der Patienten mittels der ICDSC durch verbale Interaktion erfasst. In allen wichtigen Klassifikationen zum Delir wird die Sprachfunktion als ein eigenständiger Punkt berücksichtigt. Zu diesen Klassifikationen zählen beispielsweise das DSM-II, DSM-V oder auch die ICD-10. Bisher ist uns wenig Literatur bekannt, die eine Beeinträchtigung der Sprache durch das Delir untersucht hat. [90, 91]

Das Screening auf ein Delir gestaltet sich bei eingeschränkter Sprachproduktion oder -verständnis im klinischen Alltag schwierig. Zahlreiche Umfragen unter

medizinischem Personal auf einer SU zeigen, dass die meisten Personen Schwierigkeiten bei der Anwendung von Delir-Screening Methoden bei aphasischen Patienten haben. [92] Ebenso wurden Patienten mit Aphasie in den meisten bisherigen Studien zum PSD ausgeschlossen, was zu einem Bias geführt haben könnte. [93]

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass der etablierte Cut-off Wert von ICDSC ≥ 4 für das Delir-Screening bei Patienten mit einer Aphasie nicht geeignet war, da die Spezifität auf 55% sank. Weiterhin wurde demonstriert, dass Patienten mit einer Aphasie einen höheren Durchschnitts-ICDSC Wert hatten (4,4 vs. 2,9 bei Patienten ohne Aphasie) und jedes Item der ICDSC häufiger erfüllt wurde. Insbesondere die Items „*Unangemessene Sprache oder Stimmung*“ (55,0% zu 28,7%) und „*Veränderungen des Bewusstseinslevels*“ (74,0% zu 34,8%) waren hier signifikant häufiger erfüllt. Um diese Veränderungen beim Delir-Screening von aphasischen Patienten zu berücksichtigen, empfiehlt es sich den Cut-off Wert der ICDSC auf ≥ 5 Punkten zu erhöhen, da somit die Spezifität auf 75% steigt und die Sensitivität weiterhin mit 90% sehr gut ist. Im Vergleich mit dem Goldstandard der Diagnostik eines Delirs nach den Kriterien der DSM-V errechnet sich ein Cohen's Kappa von $\kappa = 0.61$. Die Urteilsübereinstimmung zwischen der modifizierten ICDSC und den DSM-V Kriterien ist somit nach den Bezeichnungen von *Landis und Koch 1977* [86] als „*substanziell*“ zu interpretieren. Eine Empfehlung für Patienten mit einer Aphasie den Cut-off für die ICDSC auf ≥ 5 Punkte zu erhöhen, wurde mit diesen Daten erstmals durch *Boßelmann et al.* [75] veröffentlicht.

Der Grad der Übereinstimmung mit den DSM-V Kriterien ist zwar für Patienten ohne eine Aphasie mit der Festlegung eines generellen ICDSC Cut-offs ≥ 5 Punkten ebenso als „*substanziell*“ zu bezeichnen. Ein generelles Erhöhen des ICDSC Grenzwert für AIS-Patienten unabhängig der Aphasie empfehlen wir dennoch nicht, da in diesem Fall die Sensitivität und Spezifität der ICDSC für Patienten ohne eine Aphasie auf 81% respektive 92% fällt und somit einige Patienten nicht als delirant erkannt werden.

Da in bisherigen Studien zur Früherkennung eines Delirs Patienten mit einer Aphasie ausgeschlossen wurden und aufgrund der Tatsache, dass AIS-Patienten häufig sowohl eine Aphasie haben als auch an einem Delir erkranken, war die Validierung der ICDSC für diese Patientengruppe sehr wichtig. Erstmals steht somit mit der modifizierten ICDSC eine validierte Methode zum Delir-Screening bei aphasischen Patienten zur Verfügung.

Limitationen

Für die Studie ergeben sich einige Limitationen. Zum einen wurde die Studie lediglich auf der SU der neurologischen Universitätsklinik Tübingen durchgeführt. Aphasie trat in der untersuchten Patientengruppe deutlich häufiger auf als in vorangegangenen Studien und Metaanalysen (66,8% gegenüber 21 – 38 % in der Literatur). [10, 94]

Darüber hinaus können aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien Stichprobenfehler entstanden sein. Patienten mit unvollständigen Werten wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen. Wenn Patienten nicht delirant waren, könnte es zu unvollständiger Aufzeichnung der Scores gekommen sein, was insbesondere Patienten ohne Delir und mit weniger Aphasie betreffen könnte.

Die Beurteilung der Aphasie erfolgte mittels des neunten Items der NIHSS „*language/aphasia*“. Wenn für das Item ≥ 1 Punkt gilt, dann wurden die Patienten als aphasisch gewertet. Dabei wurde jedoch nicht zwischen den maximal drei möglichen Punkten unterschieden.

Die Referenzdiagnose eines Delirs nach den Kriterien der DSM-V wurde durch einen für die Ergebnisse der ICDSC verblindeten Neurologen und nicht durch einen Psychiater erhoben. Im Rahmen der Validierungsstudie erfolgte keine Erhebung der motorischen Subtypen des Delirs. Eine Unterteilung der Analysen für ein hyperaktives Delir, hypoaktives Delir oder gemischtes Delir ist somit nicht möglich. Auch wurde keine Klassifikation zur Unterteilung des Delirs nach Schweregraden erhoben.

Nach den Ergebnissen dieser Studie sollte man bei der Beurteilung von Patienten mit einem schweren Schlaganfall (NIHSS > 20) im Gebiet der linken MCA oder

bei globaler Aphasie vorsichtig evaluieren. Hier kam es in insgesamt acht Fällen zu mangelndem Erkennen eines Delirs mittels der ICDSC unabhängig von der Aphasie. [75]

4.2 Charakterisierung des PSD

Das Ziel dieses Studienabschnitts war es weitere PSD auslösende oder disponierende Faktoren zu entdecken oder zu bestätigen und die Patientenkohorte der Schlaganfallpatienten mit einem Delir gegenüber den Patienten ohne Delir zu charakterisieren. Das Risiko für ein Delir und ein PSD steigt durch eine Vielzahl von prädisponierenden Faktoren und kann durch weitere Umstände ausgelöst werden. In der Literatur wird häufig unterteilt zwischen Risikofaktoren und prädisponierende Faktoren für ein Delir. [12]

Als prädisponierende und nicht beeinflussbare Faktoren sind u.a. ein hohes Alter, Visusminderungen, kognitive Beeinträchtigungen wie eine Demenz oder MCI, Niereninsuffizienz, Altersschwäche, allgemein schwere Grunderkrankungen und psychiatrische Erkrankungen, insbesondere Depression beschrieben. Zu den beeinflussbaren prädisponierenden Faktoren zählen u.a. Alkoholexzesse, Mangelernährung, aber auch z.B. iatrogene Polymedikationen. Als auslösende Faktoren werden häufig Infektionen, einige psychoaktive Medikamente (insbesondere Benzodiazepine und Anticholinergika) oder Elektrolytstörungen und Dehydration angeführt. [12]

Die Rolle des AIS beim Auftreten eines Delirs ist dabei nicht in jedem Fall sicher geklärt. Bestimmte Schlaganfalltypen werden eher mit dem direkten Auslösen eines Delirs in Verbindung gebracht. In einer früheren Studie konnte ein linksseitiger Schlaganfall als ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs nachgewiesen werden. [6] Weitere Studien dazu fanden heraus, dass Delirien häufiger bei hemisphärischen Schlaganfällen und nach intrazerebralen Blutungen auftraten. [95] Dagegen attribuierten andere Veröffentlichungen kardioembolischen Schlaganfällen oder totalen anterioren Kreislaufinfarkten (TACI) ein höheres Risiko für ein Delir. [19]

In manchen Studien wird die auslösende Ursache für ein Delir aufgrund medizinischer Komplikationen, wie beispielsweise durch Infektionen im Rahmen eines Schlaganfalls, vermutet. [13] Im Grunde können große Schlaganfälle mit größerer Wahrscheinlichkeit ein Delir verursachen, aber auch mit größerer

Wahrscheinlichkeit zu medizinischen Komplikationen führen, welche dann ihrerseits ein Delir auslösen können. Der primäre Auslöser für das Auftreten eines Delirs kann somit von Fall zu Fall unterschiedlich sein. [13]

In der vorliegenden Studie zeigt ein direkter Vergleich zwischen den beiden Patientengruppen mit und ohne Delirentwicklung nach den DSM-V Kriterien für den Faktor Alter einen signifikanten Unterschied mit einem höheren Alter bei Patienten mit PSD im Vergleich zu ohne PSD. Dies repliziert Ergebnisse aus vorangegangenen Studien. [12]

In dem deskriptiven Vergleich der beiden Kohorten konnte, übereinstimmend mit den Resultaten anderer Studien, keine signifikant höhere Inzidenz von PSD weder für das eine noch das andere Geschlecht gefunden werden. [96] Darüber hinaus konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, dass Patienten mit einem PSD einen längeren stationären Aufenthalt aufgrund höherer Morbidität haben. Dies spiegelt Daten der Ergebnisse zahlreicher vorangegangener Studien wider. [7]

Übereinstimmend mit den oben benannten Veröffentlichungen zu Inzidenzen, Lokus und Typus des Strokes findet sich ein Delir in unserer Patientenkohorte ebenfalls signifikant häufiger bei Patienten mit einer ICB. Dagegen hatten Patienten mit einer TIA signifikant häufiger kein Delir. Es ergaben sich 30 TIA Patienten ohne Delir vs. 5 TIA Patienten mit Delir. Allerdings stimmt dies mit den Ergebnissen von Studien überein, die einen Zusammenhang zwischen dem Typ des Schlaganfalls und der Inzidenz von Delir zeigen konnten. [19]

Vorerkrankungen

Eine bekannte Demenz oder MCI lag signifikant häufiger in der Gruppe mit PSD-Entwicklung vor. Die Inzidenz betrug bei Patienten mit einem PSD 23,5% gegenüber lediglich 10% der Patienten ohne ein PSD. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit anderen Daten in der Literatur. So konnte u.a. für allgemeine ICU Patienten [17] und für Stroke Patienten [97] in systematischen Reviews die Demenz und MCI als ein sehr relevanter Risikofaktor bezüglich einer

Delirentwicklung nachgewiesen werden. Die untersuchten Studien aus der Metaanalyse zu Stroke Patienten wiesen zusammengefasst für Kaukasier mit AIS ein OR = 3.73 [2.73 – 5.11; 95% KI; $p < 0.001$] nach. Im Tübinger SU Patientenkollektiv wurde ein **OR = 2.775** für AIS-Patienten festgestellt, was übereinstimmend mit der Literatur eine bekannte Demenz oder MCI als starken Risikofaktor für ein PSD darstellt.

Für vorbekannte Hörminderungen lassen sich keine signifikanten Unterschiede in der Häufigkeitsverteilung zwischen Patienten mit und ohne PSD feststellen. In der Literaturrecherche konnten keine weiteren Studien zur Hörminderung und den Inzidenzen eines Delirs gefunden werden.

In einer publizierten Arbeit über die Gründe des Delirs beim akuten Schlaganfall konnten *McManus et al. 2009* [8] Visusminderungen als ein Risikofaktor für die PSD-Entwicklung feststellen. In den Ergebnissen der Patientenkohorte der SU Tübingen konnte eine Visusminderung bei jeweils 2,6% der Patienten mit und ohne PSD festgestellt werden. Absolut waren dies lediglich 3 vs. 6 Patientenfälle. Es konnte kein signifikanter Unterschied bezüglich einer Visusminderung als Risikofaktor für eine Delirentwicklung festgestellt werden. Als Visusminderung wurden bekannte Augenerkrankungen bis zur Amaurose, sowie das Verwenden von Sehhilfen gewertet. [8]

In dieser Studie wurden ebenfalls dokumentierte Sehhilfen oder Einträge in der Patientenakte bezüglich Augenerkrankungen mit Blindheit als Visusminderungen gewertet. Die Inzidenz einer Visusminderung betrug lediglich 3 von 115 deliranten Patienten und 6 von 231 Patienten ohne Delir. Der Altersdurchschnitt für die Patienten mit und ohne Delir betrug 79,5 vs. 73,8 Jahren. In einem Metareview von *Fricke et al. 2018* [98] werden Prävalenzen von Presbyopie im Querschnitt für westeuropäische Patienten mit bis zu 38% angegeben. Eine Prävalenz von 2,6% für den Parameter Visusminderung, wie in unserer Patientenkohorte, lassen vor diesem Hintergrund die Erhebung oder Dokumentation fehlerhaft erscheinen.

Einige Studien zeigen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen vorausgegangenen Schlaganfällen als Risikofaktor und der Entwicklung eines Delirs. Demzufolge kann ein vorausgegangener Schlaganfall sowohl als ein bekannter prädisponierender als auch auslösender Faktor für ein Delir gewertet werden. [13] Interessanterweise konnte in der Tübinger Patientenkohorte eine leicht höhere Anzahl an Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte, aber ohne aktuelle PSD-Entwicklung, festgestellt werden. Bei den Patienten mit PSD hatten 14,8% einen Stroke in der Vorgeschichte, gegenüber den Patienten ohne PSD mit 19,9%. Dieser Unterschied ist allerdings als nicht signifikant zu bewerten. Mit einem OR = 0.698 wäre ein Stroke in der Vergangenheit in diesem Setting als protektiven Faktor für ein Delir während eines erneuten akuten Strokes zu interpretieren. Das Wissen, um die Rolle eines Strokes in der Vorgeschichte bezüglich des individuellen Risikos ein Delir zu entwickeln, könnte in multifaktoriellen Modellen zur Vorhersage und Schätzung des individuellen Delirrisikos künftiger Stroke Patienten unterstützen. Einen Ansatz in der Prävention oder Therapie eines Delirs ergibt sich hieraus allerdings zum aktuellen Zeitpunkt noch nicht.

Bei Vorerkrankungen am Herzen gibt es in der vorgestellten Metaanalyse keine eindeutigen Evidenzen dafür, dass diese einen möglichen Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs darstellen. [17] Die vorliegende Studie beschränkte sich zur Charakterisierung des PSD im Zusammenhang mit Herzerkrankungen auf diagnostizierte Herzinsuffizienzen. Da sich hierbei kein Unterschied zwischen Patienten mit PSD und ohne PSD zeigte, kann das Vorliegen einer Herzinsuffizienz nicht als Risikofaktor für eine PSD-Entwicklung gewertet werden.

In einer multivariaten Analyse konnte eine Niereninsuffizienz bei Aufnahme mittels des bestimmten Kreatinins als ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf eine ICU nachgewiesen werden. [99] Für eine Kreatininkonzentration > 2 mg/dl, als ein Parameter der Niereninsuffizienz, publizierten *Pisani et al. 2007* [99] ein OR von

2.1. In unserer Patientenkohorte mit PSD gab es signifikant häufiger eine vorbekannte Niereninsuffizienz gegenüber den Patienten ohne PSD ($p < 0.001$). Das in den Ergebnissen dieser Arbeit errechnete **OR = 2.646** ergibt ebenfalls einen starken Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer Niereninsuffizienz und dem Risiko ein PSD zu entwickeln. Dagegen konnte in einer Übersichtsarbeit keine eindeutige Evidenz für ein Nierenversagen oder eine Niereninsuffizienz als Risikofaktor für ein Delir belegt werden. [17] Auch in weiteren Studien konnte mittels univariabler Analysen nicht festgestellt werden, dass eine Nierenerkrankung die Entwicklung eines Delirs begünstigt [16, 100]. Im Vergleich zur Stroke Population der Tübinger SU waren die Patientenkohorten der beiden genannten Studien jedoch deutlich jünger und enthielten nur wenige Fälle mit einer Nierenerkrankung. In der Studie von *Dubois et al. 2001* [16] waren nicht delirante Patienten im Durchschnitt 66,3 Jahre (SD 13,4) und delirante Patienten 63,2 Jahre (SD 13,9). Die von *Heymann et al. 2007* [100] untersuchten Patienten mit einem hyperaktiven Delir waren im Mittel 64 Jahre (SD 22) und Patienten ohne ein hyperaktives Delir 60 Jahre (SD 23) alt. Beide Studien rekrutierten ihre Patienten in allgemeinen oder anästhesiologisch geführten Intensivstationen. Unter Berücksichtigung der Niereninsuffizienz als eine Erkrankung, deren Inzidenz u.a. mit dem Alter und Komorbiditäten steigt, könnte es zu einer Verknennung des Delirrisikos für den Parameter Niereninsuffizienz in diesen univariaten Analysen gekommen sein. [101] Explizite Veröffentlichungen zur Niereninsuffizienz oder Nierenerkrankung und Patienten mit einem AIS konnten zu diesem Zeitpunkt nicht gefunden werden.

Da lediglich zwei Patienten ohne PSD eine Leberinsuffizienz in der Anamnese hatten, sind die Fallzahlen für statistisch signifikante Aussagen zu Risikofaktoren und Charakterisierung des PSD zu gering. In der Literatur findet man zur Leberinsuffizienz vielfältige Unterteilungen nach einzelnen Laborparametern, an welchen die Leberfunktion gemessen wird. Beispielsweise konnte in der Metaanalyse von *Zaal et al. 2015* [17] starke Evidenz für ein erhöhtes Delirrisiko bei einer vorliegenden metabolischen Azidose als indirekten Funktionsparameter festgestellt werden. Für das Bilirubin als direkten Leberfunktionsparameter gibt

es jedoch widersprüchliche Ergebnisse und somit keine eindeutige Evidenz für eine eingeschränkte Leberfunktion als einen Risikofaktor für ein Delir. [17]

Behandlungsdetails

Darüber hinaus kann ein Delir durch Infektionen ausgelöst werden. [12] PSD-Patienten der Tübinger SU erhielten signifikant häufiger Antibiotika als die Patienten ohne ein Delir. Die frühzeitige Gabe von Antibiotika bei einer diagnostizierten Infektion stellt somit möglicherweise auch eine wichtige medikamentöse Therapie zur Risikoreduktion eines Delirs auf der SU dar.

Für die Behandlung mit Benzodiazepinen ließ sich ein hoch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen PSD und kein PSD feststellen. Ebenfalls signifikant war der Unterschied für die Gabe von Antipsychotika. Benzodiazepine und Antipsychotika werden häufig zur Symptombehandlung bei Delir eingesetzt. In einer Metaanalyse konnte jedoch festgestellt werden, dass sich in Placebo-kontrollierten Studien von verabreichten Antipsychotika keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Dauer, Inzidenz und Mortalität eines Delirs ergaben. [102]

Für Steroide, Antidepressiva und α 2-Agonisten konnte sowohl in der Literaturrecherche, mangels Publikationen zu diesen Themen, als auch bei der Behandlung der Patienten in der vorliegenden Studie kein Unterschied zwischen der Gruppe mit PSD und ohne festgestellt werden.

Da das PSD eine häufige und teils sehr schwer verlaufende Erkrankung bei Patienten mit AIS ist, war es wichtig die Patientenkohorte mit einem Delir weiter zu charakterisieren, um möglicherweise für das PSD spezifische Risikofaktoren, wie die Niereninsuffizienz, zu finden oder allgemeine Risikofaktoren für ein Delir, wie Demenz oder MCI, zu bestätigen.

Limitationen

Aufgrund der retrospektiven Ergänzung der Daten zu den Vorerkrankungen auf Grundlage klinischer Verlaufsdokumentation und Anamnesen waren möglicherweise nicht in allen Fällen Vorerkrankungen ausreichend dokumentiert. Dies könnte zu einem Bias geführt haben, dass insbesondere erst bei längerer Aufenthaltsdauer die Anamnesen und Verlaufseinträge ausführlicher dokumentiert wurden und somit detailliertere Informationen zu den Vorerkrankungen verfügbar waren.

Der gewählte Ansatz, eine Visusminderung über dokumentierte Sehhilfen und Anamnesen zu erheben, wie bereits in der Literatur beschrieben, stellt eine sinnvolle Methode dar. [8] Allerdings wurde das Personal der SU nicht im Vorfeld informiert Sehhilfen ausführlich zu dokumentieren, sodass es hier ebenfalls zu Dokumentationslücken gekommen sein könnte. Für zukünftige Studien zum Delir empfiehlt es sich das Studienprotokoll prospektiv um einen kurzen Anamnesebogen mit den wichtigsten Vorerkrankungen und Patientendaten zu ergänzen.

Eine Aufteilung zu den Untersuchungen der unterschiedlichen Risikofaktoren zwischen den Patientengruppen mit und ohne eine Aphasie ist aufgrund der dann resultierenden zu geringen Fallzahlen nicht möglich. Hier könnte das Vorliegen einer Aphasie zu einem Bias in der Beurteilung des Delirs geführt haben.

Ebenfalls wurde im Rahmen der Charakterisierung des PSD und bei der Suche der Risikofaktoren keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen motorischen Subtypen des Delirs vorgenommen. Hier wäre eine weitere Studie mit einer Unterscheidung zwischen den motorischen Subtypen sehr interessant, um eine Charakterisierung der einzelnen Subtypen sowie mögliche Risikofaktoren herauszuarbeiten. In einer ersten prospektiven Studie konnte dazu bei AIS-Patienten mit gemischtem und hypoaktivem PSD-Subtyp ein signifikant schlechteres Ergebnis bezüglich der Mortalität und funktionellen Abhängigkeit für die drei drauffolgenden Monate gezeigt werden. [103] Zukünftige Studien, die einen Zusammenhang zwischen den motorischen

Subtypen eines Delirs und dem funktionellen Outcome bei AIS-Patienten untersuchen, erscheinen sinnvoll.

4.3 Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention

In der vorliegenden Studie wurde eine niedrige Dosis Melatonin zur potenziellen präventiven Behandlung eines PSD im Rahmen einer klinischen Studie geprüft. Es konnte gezeigt werden, dass eine abendliche Gabe von Melatonin (2 mg um 20 Uhr) eine Reduktion des PSD-Risikos bewirkt (**OR = 0.597**). Dies wurde anhand der Unterschiede in der PSD-Prävalenz und des PSD freien Überlebens zwischen den Schlaganfallpatienten mit und ohne Melatoninbehandlung festgestellt.

In der von *Mengel et al. 2021* [79] veröffentlichten „*DREAMS*“ Studie konnten erste Hinweise für eine Verringerung des Auftretens eines PSD durch pharmakologische Intervention gefunden werden. Eine sichere Kausalität, bezüglich des Zusammenhangs zwischen Melatoningaben und Auftreten eines PSD, kann aus den Ergebnissen nicht abgeleitet werden. Allerdings lässt der Nachweis eines verringerten PSD-Risikos bei Patienten mit Melatoninbehandlung, gegenüber den Patienten mit der klassischen SOP Behandlung, ein therapeutisches Potenzial von Melatonin hinsichtlich einer PSD-Prävention vermuten.

In anderen randomisierten, Placebo-kontrollierten Studien mit Melatonin bzw. Ramelteon konnte ein OR = 0.19 für ein Delir bei älteren nicht-intensivmedizinisch behandelten Patienten [29] und ein OR = 0.09 bei Patienten einer allgemeinen ICU [31] festgestellt werden. Der in der „*DREAMS*“ Studie festgestellte Zusammenhang zur Wirksamkeit von Melatonin in der Prävention eines Delirs steht im Einklang mit den Ergebnissen dieser beiden Studien. [79] Aktuell gibt es keine weiteren bekannten Studien zu Melatoningaben als Prävention für ein Delir bei Schlaganfallpatienten.

Weiter gibt es im Tiermodell Belege für die neuroprotektive Wirkung von Melatonin bei experimentellen Schlaganfällen. [104] Die antioxidativen Eigenschaften von Melatonin werden hier als ein möglicher Grund aufgeführt. Melatonin ist ein potenter Absorber von freien Sauerstoffradikalen. [105] Bei Experimenten mit Mäusen konnte unter Melatoninbehandlung ein deutlich

vermindertes Anschwellen der betroffenen Hirnareale durch die Induktion eines Infarkts gezeigt werden. Auch in der Phase der Reperfusion konnte unter Behandlung mit Melatonin ein deutlich gesteigerter Blutfluss festgestellt werden. [106] Es gibt in der Literatur somit einige Belege für die neuroprotektive Wirkung von Melatonin bei experimentellen Schlaganfällen, die das therapeutische Potenzial von Melatonin bei AIS unterstützen. In einer anderen Studie konnten beim Menschen im Gegensatz zum Tiermodell jedoch keine Veränderungen an der zerebralen Durchblutung festgestellt werden. [107] Inwiefern dabei die Ergebnisse aus dem Tiermodell auf den Menschen übertragbar sind, muss noch in weiteren Studien untersucht werden. Daher sind aktuell weitere Forschungen erforderlich, um das volle Potenzial der neurobiologischen Wirkung von Melatonin beim AIS und die Auswirkungen einer Behandlung beim Menschen zu verstehen. Einen Hinweis für eine verminderte Durchblutung bei Patienten mit AIS unter der Behandlung mit Melatonin ist uns in keiner Literatur bekannt.

Vergleicht man die Analysen zu den Prädiktoren für die Entwicklung eines PSD, zeigt sich eine sehr gute Übereinstimmung mit bereits veröffentlichter Literatur. [23, 108] Die signifikanten Delirprädiktoren hierfür sind: ein höheres Alter, der tatsächlicher Hirninfarkt anstelle einer TIA, ein höherer Wert auf der NIHSS bei Aufnahme und das Vorliegen einer Aphasie bei Aufnahme. Die beobachtete PSD-Prävalenz von 26,5% bei Patienten mit einem AIS steht im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien in der Literatur. Auch die PSD-Dauer mit einem Median von 24 Stunden (IQR: 8; 40) sowie das Verhältnis der Befunde zwischen den überwiegend gemischten (67,8%) und den hypoaktiven (21,7%) motorischen PSD-Subtypen stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer Studien. [31-34]

Vergleicht man die Datenlage in der Literatur mit den Ergebnissen hinsichtlich des zeitlichen Beginns und der Dauer des Delirs, so ergeben sich hier übereinstimmende Resultate. [8, 108] In der untersuchten Patientengruppe zeigte sich, dass das PSD bei den meisten Patienten bereits in den ersten Stunden nach der Aufnahme nachgewiesen werden kann. So wurde bei 73,3% der Patienten mit Delirentwicklung nach Schlaganfall innerhalb der ersten 24

Stunden nach der Aufnahme erstmals ein Delir mittels der ICDSC festgestellt. Die überwiegende Mehrheit (96,7%) aller PSD-Patienten wurde innerhalb der ersten 72 Stunden nach Aufnahme positiv auf ein Delir gescreent. Untersuchungen von *Fleischmann et al. 2022* [71] zeigen ähnliche Resultate. Leichte zeitlichen Unterschiede zwischen einzelnen Studien können durch verschiedene Frequenzen in dem verwendeten Delir-Screening erklärt werden. Für die Untersuchungen in der Tübinger SU wurde ein sehr hochfrequentes Screening (alle acht Stunden) gewählt. Auch im Rahmen des ersten Studienabschnitts zur Validierung der ICDSC für die Patienten der SU wurde dieses regelmäßige Screening-Intervall gewählt. [75] Diese Ergebnisse demonstrieren die Bedeutung eines frühzeitigen PSD-Screenings. Weiterhin weisen unsere Daten darauf hin, dass möglicherweise nur frühzeitige Interventionen nach einem AIS eine wirksame PSD-Prävention darstellen können. [79] Zusätzlich zeigte sich in den Ergebnissen der Studie kein Zusammenhang zwischen einer prophylaktischen Melatoninbehandlung und dem Auftreten eines PSDs als sekundäres Ergebnis. Ebenfalls konnten die Aspekte der Sicherheit und guten Verträglichkeit von Melatonin in dieser Studienpopulation reproduziert werden. Kein Patient benannte Beschwerden oder musste die Melatonin-Supplementierung während des Studienzeitraums beenden. [79] Die in anderen Studien nachgewiesene, hervorragende Wirksamkeit von präventiven Methoden gegenüber Behandlungsansätzen bei einem PSD zeigte sich auch in dieser Studienpopulation. [27, 29, 30, 109] Aufgrund der linksschiefen Verteilung des Auftretens eines PSDs wird ein sehr kurzes Zeitfenster für die therapeutische Wirkung von Melatonin vermutet. Dies stellt ein weiteres Argument für das therapeutische Potenzial der Melatonin-Supplementierung als präventive Behandlung gegenüber einer Ad-hoc-Behandlung des PSDs dar. [79]

Aufgrund von Einschränkungen im aktuellen Studiendesign, wie dem Fehlen einer strukturierten Überwachung von unerwünschten Ereignissen und möglichen Verzerrungen bei der Berichterstattung, den Einschränkungen bei der Abgrenzung von Nebenwirkungen der Melatoninbehandlung, inklusive

Tagesschläfrigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel oder anderer schlafbezogener unerwünschter Ereignisse von AIS- und PSD-Symptomen ist die Durchführung einer prospektiven, randomisierten und Kontroll-Interventionsstudie (RCT Studie) zu den Risiken von Melatonin bei AIS-Patienten als PSD-Prophylaxe sehr wünschenswert. [110] Die Ergebnisse einer prospektiven RCT sollten hinsichtlich der unerwünschten Nebenwirkungen von Melatonin kritisch hinterfragt werden. [79]

Dennoch stehen die vorliegenden Ergebnisse im Einklang mit früheren Untersuchungen, die für Melatonin ein besonders sicheres pharmakologisches Profil attestieren. Dies gilt selbst bei älteren Menschen und Patienten mit multiplen Komorbiditäten. [29, 30, 79, 83, 111, 112] Im Vergleich zu anderen Therapieansätzen bei der Delirprävention, wie beispielsweise Antipsychotika, weist Melatonin ein günstigeres Nebenwirkungsprofil sowie geringere Kosten auf, was es zu einem besonders attraktiven Medikament für die PSD-Prävention macht. [28, 29]

Darüber hinaus sind gerade vor dem Hintergrund der Coronapandemie Überlegungen zu Therapieansätzen und Prävention von Delir dringlicher denn je. In ersten Studien zeigte sich bereits 2020 ein signifikanter Zusammenhang zwischen Delir und dem sich ausbreitenden Coronavirus (Covid-19-Infektion). [113, 114] Bei Patienten mit einer Covid-19-Infektion werden Inzidenzen von Delir von 11 - 80% publiziert. [113, 115] Dies unterstreicht die Bedeutung der Forschung zum Delir. Derzeit ist uns keine Literatur mit Beschreibung einer Covid-19-Infektion als Risikofaktor für ein Delir bekannt. Da die Covid-19-Infektion sehr unterschiedliche Verläufe aufweist, ist ein Zusammenhang mit der Entwicklung eines Delirs denkbar. [116] Hierzu stellen neurobiologische Pathomechanismen den Gegenstand aktueller Diskussionen dar. *Fotuhi et al. 2020* [117] stellen die Hypothese auf, dass ein durch SARS-Cov2 ausgelöster Zytokinsturm die Blut-Hirn-Schranke zerstört und es in der Folge zu einer Entzündung und Enzephalopathie aufgrund von Blut und Viruspartikeln kommt. In der darauffolgenden Anschwellung und Verletzung des Gehirns wird der Auslöser eines Delirs von den Autoren vermutet. *Butler et al. 2022* [118] vermuten

bei vorerkrankten Patienten Zytokin-induzierte cholinerge Neurotransmitter-Defizite als Auslöser eines Delirs. Einigkeit besteht bei beiden Autorengruppen in der Wahrscheinlichkeit einer multifaktoriellen Genese eines Delirs.

Erstmals konnte mit dieser Studie eine Risikoreduktion für ein PSD mittels präventiver Melatoningaben bei AIS-Patienten demonstriert werden. Weitere Untersuchungen und randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien sind für den definitiven Nachweis des festgestellten Effekts in der PSD-Prävention erforderlich.

Limitationen

Es gelten einige Einschränkungen, die im Folgenden diskutiert werden. Unterschiede in der Ausgangssituation, einschließlich der höheren NIHSS-Scores bei Aufnahme und der höheren Aphasierate in der Kontrollgruppe im Vergleich zur Melatonin-Kohorte, können die Ergebnisse beeinträchtigt haben. [79] Zum Approximieren der Unterschiede in der Ausgangssituation wurden diese Differenzen bereits beim Matchen der Gruppen und noch vor den Analysen zu den grundlegenden Charakteristiken berücksichtigt.

Jedoch gibt es eine Vielzahl weiterer Faktoren, die eine Prädisposition für ein Delir darstellen, wie beispielsweise *höheres Alter, kognitive Beeinträchtigung* und *Demenz*, oder die ein Delir auslösen können, wie z.B. *Infektionen, Medikamente* oder *Elektrolytstörungen*. Nicht alle Parameter konnten für das PSM herangezogen werden, sodass auch nach dem PSM die Vergleichbarkeit der beiden Kohorten beeinträchtigt sein könnte. Die Ergebnisse der Studie zur medikamentösen Prophylaxe eines Delirs mittels Melatonins bedarf daher der Validierung in einer prospektiven, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie, welche die Unterschiede in den Patientenpopulationen sowie Verzerrungen bei der Behandlungszuweisung zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse berücksichtigt. [79]

Da die Studien auf der Grundlage eines automatisierten Abrufs elektronischer Aufzeichnungen von Patientendaten durchgeführt wurden und die Patienten zum

Zeitpunkt der Studie bereits von der SU entlassen worden waren, gibt es keine Daten zu Sterblichkeitsraten. In den Kaplan-Meier-Kurven sind daher lediglich die zeitlichen Intervalle über den stationären Verlauf bezüglich der Diagnose Delir dargestellt. Auch gibt es keine Überlebensdaten oder Erhebungen zu den klinischen Längsschnittergebnissen nach der Entlassung. [79]

Aufgrund der geringen Anzahl an Fällen für die jeweils drei verschiedenen motorischen Subtypen des Delirs (hypoaktiver, hyperaktiver und gemischter Typ) wurden alle PSD-Subtypen in den Ergebnissen und Analysen gemeinsam berücksichtigt. Möglicherweise gelten unterschiedliche neurobiologische Wirkmechanismen für Melatonin-Effekte bei den verschiedenen motorischen PSD-Subtypen. [119] Daher sollten die Ergebnisse in weiteren Studien mit größeren Fallzahlen getrennt voneinander für die verschiedenen PSD-Subtypen bewertet werden.

Zum Ausgleich von beschriebenen saisonalen Schwankungen bei der Inzidenz von Delirien wurde für diese Studie bereits der gleiche monatliche Zeitrahmen unterschiedlicher Jahre für die Bildung der Kontroll- und Interventionsgruppe gewählt. [84]

Vor dem Hintergrund von bekannten hohen Inzidenzen für das Delir bei stationären und insbesondere intensivmedizinischen Patienten sind Strategien des effektiven Screenings, eine risikoarme Prävention und erfolgreiche Therapieansätze sehr bedeutend. Mit den beiden Studienabschnitten konnten hier erfolgreiche Ansätze im Bereich des Screenings und der Prävention gezeigt werden. [75, 79]

4.4 Ausblick

Weitere Analysen zu Risikofaktoren eines PSD, wie z.B. die Rolle eines Strokes in der Vorgeschichte bezüglich des individuellen Risikos ein Delir zu entwickeln, wären interessant mittels größerer standardisierter Datenbanken, mehr Patientenfällen und im Vergleich mit Ergebnissen anderer Stroke Units zu analysieren. Aufgrund der möglichen Verzerrungen sind insbesondere zu den Faktoren *Visusminderung* und *Herzinsuffizienz* weitere Untersuchungen mittels prospektiver Studienansätze wünschenswert. Zur Abschätzung der Relevanz der *Niereninsuffizienz* als einen Risikofaktor für ein Delir im Allgemeinen und für ein PSD im Speziellen sind ebenso weitere Studien sinnvoll.

Um die festgestellten präventiven Ergebnisse der Studie zur medikamentösen Prophylaxe eines Delirs mittels Melatonins zu verifizieren, bedarf es einer prospektiven, randomisierten und Placebo-kontrollierten Studie mit AIS-Patienten. *Martinez et al. 2017* [120] stellten für australische *Patienten allgemeiner ICU* ein multizentrisches Studienprotokoll mit Placebo-kontrollierten Melatoningaben vor und befanden sich zum Zeitpunkt unserer Studiendurchführung in der Patientenrekrutierung. Mittlerweile konnten *Wibrow et al. 2022* [112] die Ergebnisse ihrer Untersuchung publizieren. Für eine mehrtägige enterale Melatoningabe (4mg, 21 Uhr) mit Beginn innerhalb der ersten 48 Stunden nach Aufnahme auf die allgemeine ICU konnte keine Reduktion der Prävalenz im Vergleich mit der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. In ihrer Studie stellt sich ebenfalls das risikoarme Nebenwirkungsprofil von Melatonin heraus. Da für das PSD bereits innerhalb der ersten Stunden nach AIS sehr hohe Inzidenzen beschrieben werden, ist es fraglich, inwieweit sich die Ergebnisse der australischen Placebo-kontrollierten Studie auf das PSD übertragen lassen und ob eine frühzeitigere Prophylaxe mittels Melatonin notwendig sein könnte. [71] Dazu bedarf es weiterer Studien zu Melatonin und PSD.

5. Zusammenfassung

Das PSD ist eine schwere akute Störung der Aufmerksamkeit, Wahrnehmung und des Bewusstseins. Innerhalb kurzer Zeit entwickeln sich die Symptome und fluktuieren im zeitlichen Verlauf. Circa 30 – 40 % der Patienten mit einem AIS entwickeln ein Delir. Die Symptome eines PSD treten dabei meistens innerhalb der ersten 72 Stunden nach Beginn eines Strokes auf. [71]

Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten

Zusammengefasst ist das PSD ein sehr häufiger Risikofaktor für einen verlängerten stationären Aufenthalt mit erhöhter Morbidität, Mortalität und schlechterem funktionellem Ergebnis für die Patienten mit AIS. Patienten mit einem AIS haben in 30% eine Aphasie. [67] Delir-Screening bei aphasischen Patienten stellt eine besondere Herausforderung dar, da die gängigen Methoden wie z.B. ICDSC oder CAM-ICU zu unterschiedlichen Anteilen Sprachverständnis und Sprachproduktion beurteilen. In dem Studienabschnitt zur Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten konnten wir erstmals zeigen, dass für ein effektives Delir-Screening mittels der ICDSC im Vergleich mit dem diagnostischen Goldstandard nach den DSM-V Delirkriterien für aphasische Patienten eine Anhebung des ICDSC Cut-off Wert auf ≥ 5 Punkte nötig ist. [75] Nach unseren Ergebnissen liegt ein Delir für nicht-aphasische Patienten bei einem ICDSC Cut-off Wert ≥ 4 Punkten vor. Bei aphasischen Patienten liegt ein Delir bei einem ICDSC Cut-off Wert ≥ 5 Punkten vor. Eine Aphasie wurde in unserer Studie mittels des NIHSS Item 9 „Language“ ≥ 1 Punkt definiert.

Die Resultate dieser Studie finden bereits in der aktuellen S2e Leitlinie der DGN und der DSG zur „Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls“ im Abschnitt PSD besondere Berücksichtigung. Es wird nun erstmals ein regelmäßiges gezieltes Screening aller AIS-Patienten auf Delirsymptome mittels einer validen und reliablen Methode wie der ICDSC oder CAM-ICU unter Berücksichtigung der Aphasie bei Verwendung der ICDSC empfohlen. [57] Nach unserer Kenntnis ist dies die erste Studie zur Untersuchung von Delir-Screening Möglichkeiten bei

aphasischen Patienten. In weiteren Studien wurde anschließend das PSD charakterisiert und eine medikamentöse Prophylaxe mittels Melatonins untersucht.

Charakterisierung des PSD

Im Rahmen der Charakterisierung des PSD wurden Vorerkrankungen in der Tübinger SU Patientenkohorte identifiziert und bezüglich des Zusammenhangs ein Delir nach AIS zu entwickeln untersucht. In der Literatur werden viele verschiedene Risikofaktoren für die Entwicklung eines Delirs bei Intensivpatienten beschrieben. Zu den bekannten nicht beeinflussbaren Faktoren zählen beispielsweise *hohes Alter* und *allgemein schwere Grunderkrankungen*. Zu den beeinflussbaren Risikofaktoren zählen z.B. *Alkoholexzesse* und *Mangelernährung*. [12] Mengel et al. 2022 [72] konnten für das PSD ein *höheres Lebensalter*, einen *schweren Schlaganfall* (hohe NIHSS Werte) und *schlaganfallbedingte Aphasie* als weitere Risikofaktoren des PSD identifizieren. Ebenso konnte ein erhöhtes PSD-Risiko für einige Details im Behandlungsverlauf auf der SU gefunden werden. Dazu zählen Patienten mit einem *Blasenkatheter*, einer *Infektion* oder *Schmerzen*. Eine Verlängerung der PSD-Dauer konnte für alle identifizierten Risikofaktoren und zusätzlich für Patienten mit einem *intravenösen Venenkatheter* festgestellt werden.

In dieser Untersuchung zur Charakterisierung des PSD konnte insbesondere ein stark erhöhtes Risiko für eine vordiagnostizierte Demenz oder MCI im Einklang mit der Literatur gezeigt werden. [97] Weiterhin konnte erstmals eine vorbekannte Niereninsuffizienz als ein Risikofaktor für ein PSD identifiziert werden. Dieses Ergebnis steht dabei im Einklang mit anderen Arbeiten zum Delir bei ICU Patienten, jedoch konnte dieser Zusammenhang bisher nicht für ein PSD nachgewiesen werden. [99] Daher empfehlen wir weitere Studien zur Charakterisierung des PSD.

Prophylaktische Melatoningaben zur PSD-Prävention

Für die Prävention eines PSD stehen nicht-medikamentöse Maßnahmen, wie z.B. frühzeitige Mobilisation, Reorientierung und die Therapie möglicher auslösender Faktoren (*Infektionen* oder *Schmerzen*) im Vordergrund. [72, 121]

Für die leitliniengerechte Therapie eines PSD sollten zunächst alle nicht-medikamentösen Ansätze erschöpft werden. Dazu zählen stimulierende Maßnahmen tagsüber, wie z.B. frühe Mobilisation und Reorientierung mittels Sehhilfen, Hörgeräten, Kommunikation und Tageslicht, aber auch schlaffördernde Maßnahmen zur Nacht, wie z.B. Licht- und Lärmreduktion, Angebot von Ohrstöpseln und Schlafbrillen. Erst danach sollte eine möglichst kurze und niedrigdosierte medikamentöse Therapie (z.B. mit Antipsychotika) durchgeführt werden. [57]

Für eine medikamentöse Prävention eines PSD gab es zum Zeitpunkt der Studienkonzeption, keine ausreichenden Untersuchungen. Mit dieser Studie zur PSD-Prävention mittels prophylaktischer Melatoningaben konnte erstmals ein geringeres Delirrisiko für AIS-Patienten in der Interventionsgruppe demonstriert werden. Weitere Untersuchungen und randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien sind zur Validierung des festgestellten Effekts erforderlich. [79] Nach einer prospektiven Validierung der Ergebnisse können diese praktische Auswirkung auf die klinischen Leitlinien zur AIS-Therapie haben. Die Demonstration hoher Prävalenzen von frühem PSD innerhalb der ersten 24 Stunden nach AIS unterstreicht die Bedeutung eines frühzeitigen Delirs Screening mittels validierter, etablierter Verfahren wie beispielsweise der nun auch für aphasische Patienten validierten ICDSC oder vergleichbaren Verfahren. [57, 75]

Da es keine Assoziation zwischen der Melatonin-Supplementierung und dem Beginn oder der Dauer des PSD gab, lässt dies ein therapeutisches Potenzial von Melatonin als präventiven Behandlungsansatz vermuten. Weniger geeignet scheinen Melatoningaben für die akute Therapie eines bereits aufgetretenen PSD. Verschiedene randomisierte und Placebo-kontrollierte Studien (RCT) zu Melatonin und Delir bei ICU Patienten stellten jedoch unterschiedliche

Ergebnisse fest. *Al-Ama et al. 2011* [29] konnten einen präventiven Effekt für die Inzidenz und Dauer eines Delirs feststellen. *Wibrow et al. 2022* [112] konnten in ihrer Studie keinen Effekt auf die Inzidenz und Dauer bei ICU Patienten feststellen. Vor diesem Hintergrund erscheinen zusätzliche prospektive RCTs zur Validierung und Bewertung des in unserer Studie festgestellten präventiven Effekts von Melatonin bei einem PSD notwendig. [79]

Literaturverzeichnis

1. von Hofen-Hohloch, J., et al., *Delirium Screening in Neurocritical Care and Stroke Unit Patients: A Pilot Study on the Influence of Neurological Deficits on CAM-ICU and ICDSC Outcome*. Neurocrit Care, 2020.
2. Inouye, S.K., R.G.J. Westendorp, and J.S. Saczynski, *Delirium in elderly people*. The Lancet, 2014. **383**(9920): p. 911-922.
3. Maldonado, J.R., *Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure*. Int J Geriatr Psychiatry, 2018. **33**(11): p. 1428-1457.
4. Krewulak, K.D., et al., *Incidence and Prevalence of Delirium Subtypes in an Adult ICU: A Systematic Review and Meta-Analysis*. Crit Care Med, 2018. **46**(12): p. 2029-2035.
5. Zoremba, M. and M. Coburn, *Delir im Krankenhaus*. Deutsches Ärzteblatt International, 2019.
6. Gustafson, Y., et al., *Acute Confusional States (Delirium) in Stroke Patients*. Cerebrovascular Diseases, 1991. **1**(5): p. 257-264.
7. Henon, H., et al., *Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome*. Stroke, 1999. **30**(4): p. 773-9.
8. McManus, J., et al., *The course of delirium in acute stroke*. Age Ageing, 2009. **38**(4): p. 385-9.
9. Mitasova, A., et al., *Poststroke delirium incidence and outcomes: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU)*. Crit Care Med, 2012. **40**(2): p. 484-90.
10. Shi, Q., et al., *Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis*. Stroke, 2012. **43**(3): p. 645-9.
11. O'Keefe, S.T., *Clinical subtypes of delirium in the elderly*. Dement Geriatr Cogn Disord, 1999. **10**(5): p. 380-5.
12. Potter, J., J. George, and G. Guideline Development, *The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines*. Clin Med (Lond), 2006. **6**(3): p. 303-8.
13. McManus, J., et al., *Delirium post-stroke*. Age Ageing, 2007. **36**(6): p. 613-8.
14. MacLulich, A.M. and R.J. Hall, *Who understands delirium?* Age Ageing, 2011. **40**(4): p. 412-4.
15. Barr, J., et al., *Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the Intensive Care Unit: executive summary*. Am J Health Syst Pharm, 2013. **70**(1): p. 53-8.
16. Dubois, M.J., et al., *Delirium in an intensive care unit: a study of risk factors*. Intensive Care Med, 2001. **27**(8): p. 1297-304.
17. Zaal, I.J., et al., *A systematic review of risk factors for delirium in the ICU*. Crit Care Med, 2015. **43**(1): p. 40-7.
18. Pasinska, P., et al., *Frequency and predictors of post-stroke delirium in PROspective Observational POLish Study (PROPOLIS)*. J Neurol, 2018. **265**(4): p. 863-870.
19. Sheng, A.Z., et al., *Delirium within three days of stroke in a cohort of elderly patients*. J Am Geriatr Soc, 2006. **54**(8): p. 1192-8.
20. Siddiqi, N., A.O. House, and J.D. Holmes, *Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review*. Age Ageing, 2006. **35**(4): p. 350-64.

21. Aung Thein, M.Z., et al., *A call to action for delirium research: Meta-analysis and regression of delirium associated mortality*. BMC Geriatr, 2020. **20**(1): p. 325.
22. Young, J. and S.K. Inouye, *Delirium in older people*. BMJ, 2007. **334**(7598): p. 842-6.
23. Qu, J., et al., *Delirium in the Acute Phase of Ischemic Stroke: Incidence, Risk Factors, and Effects on Functional Outcome*. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018. **27**(10): p. 2641-2647.
24. Camus, V., et al., *Etiologic and outcome profiles in hypoactive and hyperactive subtypes of delirium*. J Geriatr Psychiatry Neurol, 2000. **13**(1): p. 38-42.
25. NICE, *Delirium: prevention, diagnosis and management*, in *Delirium: prevention, diagnosis and management*. 2019: London.
26. Young, J., et al., *Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance*. BMJ, 2010. **341**: p. c3704.
27. Inouye, S.K., et al., *A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients*. N Engl J Med, 1999. **340**(9): p. 669-76.
28. Kalisvaart, K.J., et al., *Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study*. J Am Geriatr Soc, 2005. **53**(10): p. 1658-66.
29. Al-Aama, T., et al., *Melatonin decreases delirium in elderly patients: a randomized, placebo-controlled trial*. Int J Geriatr Psychiatry, 2011. **26**(7): p. 687-94.
30. Hatta, K., et al., *Preventive effects of ramelteon on delirium: a randomized placebo-controlled trial*. JAMA Psychiatry, 2014. **71**(4): p. 397-403.
31. Fan, Y., et al., *The effect of melatonin on early postoperative cognitive decline in elderly patients undergoing hip arthroplasty: A randomized controlled trial*. J Clin Anesth, 2017. **39**: p. 77-81.
32. de Jonghe, A., et al., *Effect of melatonin on incidence of delirium among patients with hip fracture: a multicentre, double-blind randomized controlled trial*. CMAJ, 2014. **186**(14): p. E547-56.
33. *American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. Arlington, VA, American Psychiatric Association, 2013.
34. European Delirium, A. and S. American Delirium, *The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer*. BMC Med, 2014. **12**: p. 141.
35. Meagher, D.J., et al., *Concordance between DSM-IV and DSM-5 criteria for delirium diagnosis in a pooled database of 768 prospectively evaluated patients using the delirium rating scale-revised-98*. BMC Med, 2014. **12**: p. 164.
36. Sepulveda, E., et al., *Delirium diagnosis defined by cluster analysis of symptoms versus diagnosis by DSM and ICD criteria: diagnostic accuracy study*. BMC Psychiatry, 2016. **16**: p. 167.
37. Trzepacz, P.T., D.J. Meagher, and J.G. Franco, *Comparison of diagnostic classification systems for delirium with new research criteria that incorporate the three core domains*. J Psychosom Res, 2016. **84**: p. 60-68.
38. Gusmao-Flores, D., et al., *The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies*. Crit Care, 2012. **16**(4): p. R115.
39. Bergeron N, D.M., Dumont M, Dial S, Skrobik Y., *Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool*. Intensive Care Med., 2001.
40. Radtke, F.M., et al., *[The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)-translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance*

- with guidelines]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2009. **44**(2): p. 80-6.
41. Gesin, G., et al., *Impact of a delirium screening tool and multifaceted education on nurses' knowledge of delirium and ability to evaluate it correctly*. *Am J Crit Care*, 2012. **21**(1): p. e1-11.
 42. Inouye, S.K., et al., *Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium*. *Ann Intern Med*, 1990. **113**(12): p. 941-8.
 43. Ely, E.W., et al., *Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU)*. *JAMA*, 2001. **286**(21): p. 2703-10.
 44. Ely, E.W., et al., *Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS)*. *JAMA*, 2003. **289**(22): p. 2983-91.
 45. Sessler, C.N., M.J. Grap, and G.M. Brophy, *Multidisciplinary management of sedation and analgesia in critical care*. *Semin Respir Crit Care Med*, 2001. **22**(2): p. 211-26.
 46. Guenther, U., et al., *Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit zur routinemäßigen Kontrolle des Delirs auf Intensivstation*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 2009. **50**: p. 592-600.
 47. Bergeron, N., et al., *Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool*. *Intensive Care Med*, 2001. **27**(5): p. 859-64.
 48. Gusmao-Flores, D., et al., *The confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) and intensive care delirium screening checklist (ICDSC) for the diagnosis of delirium: a systematic review and meta-analysis of clinical studies*. *Critical Care*, 2012. **16**(4): p. R115.
 49. Reznik, M.E., et al., *Deconstructing Poststroke Delirium in a Prospective Cohort of Patients With Intracerebral Hemorrhage*. *Crit Care Med*, 2020. **48**(1): p. 111-118.
 50. Haenggi, M., et al., *Effect of sedation level on the prevalence of delirium when assessed with CAM-ICU and ICDSC*. *Intensive Care Medicine*, 2013. **39**(12): p. 2171-2179.
 51. Chung, C.P., *Chapter 77 - Types of Stroke and Their Differential Diagnosis*, in *Primer on Cerebrovascular Diseases (Second Edition)*, L.R. Caplan, et al., Editors. 2017, Academic Press: San Diego. p. 372-376.
 52. Knight-Greenfield, A., J.J.Q. Nario, and A. Gupta, *Causes of Acute Stroke: A Patterned Approach*. *Radiol Clin North Am*, 2019. **57**(6): p. 1093-1108.
 53. De Marchis, G.M., et al., *Posterior versus anterior circulation strokes: comparison of clinical, radiological and outcome characteristics*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011. **82**(1): p. 33-7.
 54. Sarikaya, H., et al., *Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke*. *Stroke*, 2011. **42**(9): p. 2498-502.
 55. Murray, C.J. and A.D. Lopez, *Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study*. *Lancet*, 1997. **349**(9061): p. 1269-76.
 56. WHO, *Global Health Estimates Technical Paper WHO/DDI/DNA/GHE/2020.2*. 2020.
 57. Ringleb, P.A. and M. Köhrmann, *S2e-Leitlinie: Akuttherapie des ischämischen Schlaganfalls*. *DGNeurologie*, 2022: p. 1-20.
 58. Easton, J.D., et al., *Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease*. *The American Academy of Neurology*

- affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists.* Stroke, 2009. **40**(6): p. 2276-93.
59. Johnston, S.C., et al., *Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA.* JAMA, 2000. **284**(22): p. 2901-6.
 60. Johnston, S.C., et al., *Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack.* The Lancet, 2007. **369**(9558): p. 283-292.
 61. Brott, T., et al., *Measurements of acute cerebral infarction: a clinical examination scale.* Stroke, 1989. **20**(7): p. 864-870.
 62. Stroke, N.N.I.o.N.D.a., NIHSS. 2019.
 63. Kazi, S.A., M. Siddiqui, and S. Majid, *Stroke Outcome Prediction Using Admission Nihss In Anterior And Posterior Circulation Stroke.* J Ayub Med Coll Abbottabad, 2021. **33**(2): p. 274-278.
 64. Adams, H.P., et al., *Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke. A report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST),* 1999. **53**(1): p. 126-126.
 65. Berger, K., et al., *Untersuchung zur Reliabilität von Schlaganfallskalen.* Fortschritte der Neurologie· Psychiatrie, 1999. **67**(02): p. 81-86.
 66. Fink, J.N., et al., *Is the Association of National Institutes of Health Stroke Scale Scores and Acute Magnetic Resonance Imaging Stroke Volume Equal for Patients With Right- and Left-Hemisphere Ischemic Stroke?* Stroke, 2002. **33**(4): p. 954-958.
 67. Grönberg, A., et al., *Incidence of aphasia in ischemic stroke.* Neuroepidemiology, 2022.
 68. Flowers, H.L., et al., *Poststroke Aphasia Frequency, Recovery, and Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis.* Archives of Physical Medicine and Rehabilitation, 2016. **97**(12): p. 2188-2201.e8.
 69. Sessler, C.N., et al., *The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients.* Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(10): p. 1338-44.
 70. Saur, D. and C. Weiller, *Bildgebung der Reorganisation im Sprachsystem nach Schlaganfall.* Klinische Neurophysiologie, 2009. **40**(04): p. 248-254.
 71. Fleischmann, R., et al., *Course and Recognition of Poststroke Delirium: A Prospective Noninferiority Trial of Delirium Screening Tools.* Stroke, 2021. **52**(2): p. 471-478.
 72. Mengel, A. and R. Fleischmann, *Delir nach Schlaganfall.* InFo Neurologie + Psychiatrie, 2022. **24**(3): p. 30-39.
 73. Jackson, J.C., et al., *Depression, post-traumatic stress disorder, and functional disability in survivors of critical illness in the BRAIN-ICU study: a longitudinal cohort study.* Lancet Respir Med, 2014. **2**(5): p. 369-79.
 74. Ojagbemi, A., et al., *Stroke severity predicts poststroke delirium and its association with dementia: Longitudinal observation from a low income setting.* Journal of the Neurological Sciences, 2017. **375**: p. 376-381.
 75. Bosselmann, C., et al., *Delirium Screening in Aphasic Patients With the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC): A Prospective Cohort Study.* Front Neurol, 2019. **10**: p. 1198.
 76. Mahanna-Gabrielli, E., et al., *State of the clinical science of perioperative brain health: report from the American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative Summit 2018.* Br J Anaesth, 2019. **123**(4): p. 464-478.
 77. Stürenburg, H.-J., *Endlich da: die neue Leitlinie zur Akuttherapie des Schlaganfalls.* DNP - Der Neurologe & Psychiater, 2021. **22**(6): p. 3-3.
 78. Nishikimi, M., et al., *Effect of Administration of Ramelteon, a Melatonin Receptor Agonist, on the Duration of Stay in the ICU: A Single-Center*

- Randomized Placebo-Controlled Trial*. Crit Care Med, 2018. **46**(7): p. 1099-1105.
79. Mengel, A., et al., *Delirium REduction after Administration of Melatonin in acute ischemic Stroke (DREAMS): A Propensity Score Matched Analysis*. Eur J Neurol, 2021.
 80. Neziraj, M., N. Sarac Kart, and K. Samuelson, *The intensive care delirium screening checklist: translation and reliability testing in a Swedish ICU*. Acta Anaesthesiol Scand, 2011. **55**(7): p. 819-26.
 81. Barman, A., et al., *Diagnostic accuracy of delirium assessment methods in critical care patients*. J Crit Care, 2018. **44**: p. 82-86.
 82. Artemiou, P., et al., *Melatonin treatment in the prevention of postoperative delirium in cardiac surgery patients*. Kardiochir Torakochirurgia Pol, 2015. **12**(2): p. 126-33.
 83. Singer, C., et al., *A multicenter, placebo-controlled trial of melatonin for sleep disturbance in Alzheimer's disease*. Sleep, 2003. **26**(7): p. 893-901.
 84. Balan, S., et al., *Seasonal variation in the incidence of delirium among the patients of a geriatric hospital*. Arch Gerontol Geriatr, 2001. **33**(3): p. 287-93.
 85. Cohen, J., *A Coefficient of Agreement for Nominal Scales*. Educational and Psychological Measurement, 1960. **20**(1): p. 37-46.
 86. Landis, J.R. and G.G. Koch, *The measurement of observer agreement for categorical data*. Biometrics, 1977. **33**(1): p. 159-74.
 87. Gibbons, J.D. and S. Chakraborti, *Comparisons of the Mann-Whitney, Student's t, and Alternate t Tests for Means of Normal Distributions*. The Journal of Experimental Education, 1991. **59**(3): p. 258-267.
 88. Siokas, V., et al., *The Role of Vascular Risk Factors in Post-Stroke Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Clin Med, 2022. **11**(19).
 89. Austin, P.C., *An Introduction to Propensity Score Methods for Reducing the Effects of Confounding in Observational Studies*. Multivariate Behav Res, 2011. **46**(3): p. 399-424.
 90. Tieges, Z., et al., *The neuropsychology of delirium: advancing the science of delirium assessment*. Int J Geriatr Psychiatry, 2018. **33**(11): p. 1501-1511.
 91. Green, S., et al., *Investigating speech and language impairments in delirium: A preliminary case-control study*. PLoS One, 2018. **13**(11): p. e0207527.
 92. Carin-Levy, G., et al., *Delirium in Acute Stroke: A Survey of Screening and Diagnostic Practice in Scotland*. ISRN Stroke, 2013. **2013**.
 93. Carin-Levy, G., et al., *Delirium in acute stroke: screening tools, incidence rates and predictors: a systematic review*. J Neurol, 2012. **259**(8): p. 1590-9.
 94. Pedersen, P.M., et al., *Aphasia in acute stroke: incidence, determinants, and recovery*. Ann Neurol, 1995. **38**(4): p. 659-66.
 95. Caeiro, L., et al., *Delirium in the first days of acute stroke*. J Neurol, 2004. **251**(2): p. 171-8.
 96. Trzepacz, P.T., et al., *Delirium Phenotype by Age and Sex in a Pooled Data Set of Adult Patients*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2018. **30**(4): p. 294-301.
 97. Ding G, H.S., Chen J, Yang S, Xie R. , *Does cognitive decline/dementia increase Delirium risk after stroke?* Psychogeriatrics., 2021. **21**: p. 605-611.
 98. Fricke, T.R., et al., *Global Prevalence of Presbyopia and Vision Impairment from Uncorrected Presbyopia: Systematic Review, Meta-analysis, and Modelling*. Ophthalmology, 2018. **125**(10): p. 1492-1499.
 99. Pisani, M.A., et al., *Characteristics associated with delirium in older patients in a medical intensive care unit*. Arch Intern Med, 2007. **167**(15): p. 1629-34.
 100. Heymann, A., et al., *Hyperactive delirium and blood glucose control in critically ill patients*. J Int Med Res, 2007. **35**(5): p. 666-77.

101. Jha, V., et al., *Chronic kidney disease: global dimension and perspectives*. Lancet, 2013. **382**(9888): p. 260-72.
102. Neufeld, K.J., et al., *Antipsychotic Medication for Prevention and Treatment of Delirium in Hospitalized Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis*. J Am Geriatr Soc, 2016. **64**(4): p. 705-14.
103. Fialho Silva, I.T., et al., *Impact of Delirium and Its Motor Subtypes on Stroke Outcomes*. Stroke, 2021. **52**(4): p. 1322-1329.
104. Lin, H.W. and E.J. Lee, *Effects of melatonin in experimental stroke models in acute, sub-acute, and chronic stages*. Neuropsychiatr Dis Treat, 2009. **5**: p. 157-62.
105. Galano, A., D.X. Tan, and R.J. Reiter, *Melatonin as a natural ally against oxidative stress: a physicochemical examination*. J Pineal Res, 2011. **51**(1): p. 1-16.
106. Beker, M.C., et al., *Effects of normobaric oxygen and melatonin on reperfusion injury: role of cerebral microcirculation*. Oncotarget, 2015. **6**(31): p. 30604-14.
107. Cook, J.S., C.L. Sauder, and C.A. Ray, *Melatonin differentially affects vascular blood flow in humans*. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2011. **300**(2): p. H670-4.
108. Oldenbeuving, A.W., et al., *Delirium in the acute phase after stroke: incidence, risk factors, and outcome*. Neurology, 2011. **76**(11): p. 993-9.
109. Serafim, R.B., et al., *Pharmacologic prevention and treatment of delirium in intensive care patients: A systematic review*. J Crit Care, 2015. **30**(4): p. 799-807.
110. Besag, F.M.C., et al., *Adverse Events Associated with Melatonin for the Treatment of Primary or Secondary Sleep Disorders: A Systematic Review*. CNS Drugs, 2019. **33**(12): p. 1167-1186.
111. Baskett, J.J., et al., *Melatonin in older people with age-related sleep maintenance problems: a comparison with age matched normal sleepers*. Sleep, 2001. **24**(4): p. 418-24.
112. Wibrow, B., et al., *Prophylactic melatonin for delirium in intensive care (Pro-MEDIC): a randomized controlled trial*. Intensive Care Medicine, 2022. **48**(4): p. 414-425.
113. Kennedy, M., et al., *Delirium in Older Patients With COVID-19 Presenting to the Emergency Department*. JAMA Netw Open, 2020. **3**(11): p. e2029540.
114. Mattace-Raso, F., et al., *Delirium: A Frequent Manifestation in COVID-19 Older Patients*. Clin Interv Aging, 2020. **15**: p. 2245-2247.
115. Ticinesi, A., et al., *Delirium in COVID-19: epidemiology and clinical correlations in a large group of patients admitted to an academic hospital*. Aging Clin Exp Res, 2020. **32**(10): p. 2159-2166.
116. Zhu, J., et al., *Clinical characteristics of 3062 COVID-19 patients: A meta-analysis*. J Med Virol, 2020. **92**(10): p. 1902-1914.
117. Fotuhi, M., et al., *Neurobiology of COVID-19*. J Alzheimers Dis, 2020. **76**(1): p. 3-19.
118. Butler, M., et al., *Emerging Knowledge of the Neurobiology of COVID-19*. Psychiatr Clin North Am, 2022. **45**(1): p. 29-43.
119. Balan, S., et al., *The relation between the clinical subtypes of delirium and the urinary level of 6-SMT*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci, 2003. **15**(3): p. 363-6.
120. Martinez, F.E., et al., *Prophylactic Melatonin for Delirium in Intensive Care (Pro-MEDIC): study protocol for a randomised controlled trial*. Trials, 2017. **18**(1): p. 4.
121. Maschke, *Delir und Verwirrheitszustände*. AWMF DGN, 2020.

Anhang

Statistik

Ethikvotum

Erklärung zum Eigenanteil

Danksagung

Lebenslauf

Statistik

Tabellen zur Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten

Tab. A1: Kreuztabelle DSM-V vs. ICDSC und Aphasie.

Modifiziert nach *Boßelmann et al. Delirium Screening in Aphasic Patients. 2019 [75]*

NIHSS Aphasie 0-3		ICDSC ≥ 3			PPV	48%
		+	-			
DSM-V	+	114	1	115	NPV	99%
	-	125	106	231	TPR	99%
		239	107	346	TNR	46%
					Cohen's κ	0,35

NIHSS Aphasie 0-3		ICDSC ≥ 4			PPV	57%
		+	-			
DSM-V	+	113	2	115	NPV	99%
	-	84	147	231	TPR	98%
		197	149	346	TNR	64%
					Cohen's κ	0,52

NIHSS Aphasie 0-3		ICDSC ≥ 5			PPV	72%
		+	-			
DSM-V	+	101	14	115	NPV	93%
	-	44	187	231	TPR	97%
		145	201	346	TNR	81%
					Cohen's κ	0,70

NIHSS Aphasie 0-3		ICDSC ≥ 6			PPV	79%
		+	-			
DSM-V	+	79	36	115	NPV	85%
	-	21	210	231	TPR	69%
		100	246	346	TNR	91%
					Cohen's κ	0,62

NIHSS Aphasie 1-3		ICDSC ≥ 4			PPV	55%
		+	-			
DSM-V	+	81	2	83	NPV	98%
	-	66	82	148	TPR	98%
		147	84	231	TNR	55%
					Cohen's κ	0,45

NIHSS Aphasie 1-3	ICDSC ≥ 5			PPV	67%
	+	-		NPV	93%
DSM-V	+		83	TPR	90%
	-		148	TNR	75%
			231	Cohen's κ	0,61

NIHSS Aphasie 1-3	ICDSC ≥ 6			PPV	78%
	+	-		NPV	86%
DSM-V	+		83	TPR	75%
	-		148	TNR	88%
			231	Cohen's κ	0,63

NIHSS Aphasie 0	ICDSC ≥ 3			PPV	52%
	+	-		NPV	100%
DSM-V	+		32	TPR	100%
	-		83	TNR	65%
			115	Cohen's κ	0,51

NIHSS Aphasie 0	ICDSC ≥ 4			PPV	64%
	+	-		NPV	100%
DSM-V	+		32	TPR	100%
	-		83	TNR	78%
			115	Cohen's κ	0,67

NIHSS Aphasie 0	ICDSC ≥ 5			PPV	79%
	+	-		NPV	93%
DSM-V	+		32	TPR	81%
	-		83	TNR	92%
			115	Cohen's κ	0,72

NIHSS Aphasie 0	ICDSC ≥ 6			PPV	85%
	+	-		NPV	84%
DSM-V	+		32	TPR	53%
	-		83	TNR	96%
			115	Cohen's κ	0,56

NIHSS Aphasie 1		ICDSC ≥ 4			PPV	56%
		+	-		NPV	97%
DSM-V	+	20	1	21	TPR	95%
	-	16	31	47	TNR	66%
		36	32	68	Cohen's κ	0,50

NIHSS Aphasie 1		ICDSC ≥ 5			PPV	68%
		+	-		NPV	95%
DSM-V	+	19	2	21	TPR	90%
	-	9	38	47	TNR	81%
		28	40	68	Cohen's κ	0,64

NIHSS Aphasie 1		ICDSC ≥ 6			PPV	70%
		+	-		NPV	85%
DSM-V	+	14	7	21	TPR	67%
	-	6	41	47	TNR	87%
		20	48	68	Cohen's κ	0,54

NIHSS Aphasie 2		ICDSC ≥ 4			PPV	60%
		+	-		NPV	100%
DSM-V	+	21	0	21	TPR	100%
	-	14	20	34	TNR	59%
		35	20	55	Cohen's κ	0,52

NIHSS Aphasie 2		ICDSC ≥ 5			PPV	70%
		+	-		NPV	100%
DSM-V	+	21	0	21	TPR	100%
	-	9	25	34	TNR	74%
		30	25	55	Cohen's κ	0,68

NIHSS Aphasie 2		ICDSC ≥ 6			PPV	76%
		+	-		NPV	93%
DSM-V	+	19	2	21	TPR	90%
	-	6	28	34	TNR	82%
		25	30	55	Cohen's κ	0,70

NIHSS Aphasie 3		ICDSC ≥ 4			PPV	53%
		+	-			
DSM-V	+	40	1	41	NPV	97%
	-	36	31	67	TPR	98%
		76	32	108	TNR	46%
					Cohen's κ	0,38

NIHSS Aphasie 3		ICDSC ≥ 5			PPV	65%
		+	-			
DSM-V	+	35	6	41	NPV	89%
	-	19	48	67	TPR	85%
		54	54	108	TNR	72%
					Cohen's κ	0,54

NIHSS Aphasie 3		ICDSC ≥ 6			PPV	85%
		+	-			
DSM-V	+	29	12	41	NPV	84%
	-	6	61	67	TPR	71%
		35	73	108	TNR	91%
					Cohen's κ	0,64

PPV: Positive prädiktiver Wert.

NPV: Negativer prädiktiver Wert.

TPR: Wahrer positiver Wert oder Sensitivität.

TNR: Wahrer negativer Wert oder Spezifität.

κ : Cohen's Kappa (κ).

ICDSC: Intensive Care Delirium Screening Checklist.

DSM-V: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 5.

NIHSS: National Institutes of Health Stroke Scale.

Ethikvotum

EBERHARD KARLS
UNIVERSITÄT
TÜBINGEN



UNIVERSITÄTS
KLINIKUM
TÜBINGEN

Medizinische Fakultät

Ethik-Kommission

Prof. Dr. med. Karl Jaschonek
Vorsitzender

Telefon: +49 7141 29-77661

Telefax: +49 7141 29-5965

E-Mail:

ethik.kommission@med.uni-tuebingen.de

Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität
und am Universitätsklinikum Tübingen, Gallienstraße 47, 72074 Tübingen

Frau
OÄ Dr. med. Annerose Mengel
Neurologische Klinik
Zentrum für Neurologie
Hoppe-Seyler-Straße 3
72076 Tübingen

nachrichtlich:
Herrn Prof. Dr. med. Ulf Ziemann
752/2018BO2
Unsere Projekt-Nummer

19.09.2018 und 26.09.2018
eingegangen am

19.10.2018
Datum

Post stroke delir - eine retrospektive Analyse.

Anschreiben vom 18.09.2018, Prüfplan datiert am 18.09.2018, Anschreiben mit ergänzender
Information vom 24.09.2018

Sehr geehrte Frau Kollegin,

die Unterlagen zu der von Ihnen geplanten Studie haben der Ethik-Kommission zur Beratung
vorgelegen.

Danach bestehen gegen die Durchführung dieser Studie seitens der Kommission keine Beden-
ken, da die Voraussetzungen von § 13(1) LDSG-Anpassungsgesetz (Landesdatenschutz-
Anpassungsgesetz) in Verbindung mit Art. 5, 6, 9, 89 der Verordnung (EU) 2016/ 679 - Daten-
schutz-Grundverordnung erfüllt sind.

Für die Durchführung Ihres Studienvorhabens wünschen wir viel Erfolg.

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Karl Jaschonek
Vorsitzender der Ethik-Kommission

ALLGEMEINE HINWEISE:

Mitglieder der Ethik-Kommission: Prof. Dr. med. Henner Giedke - Psychiatrie, Prof. Dr. med. Jürgen Honegger -
Neurochirurgie, Prof. Dr. med. Karl Jaschonek - Innere Medizin, Prof. Dr. med. dent. Bernd Koos - Zahnheilkunde,
Prof. Dr. med. Holger Lerche - Neurologie, Prof. Dr. med. Dieter Luft - Innere Medizin, Prof. Dr. med. Klaus Mörke -
Klinische Pharmakologie, Prof. Dr. med. Christian F. Poets - Kinderheilkunde, Ulrike Röhlcke - Laie, Prof. Dr. iur. Dr.
h.c. Georg Sandberger - Rechtswissenschaft, Prof. Dr. med. Dr. phil. Urban Wessing - Medizinische Ethik

Die Ethik-Kommission an der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität und am Universitätsklinikum
Tübingen verfährt entsprechend den ICH-GCP-Richtlinien, der Deklaration von Helsinki in der jeweils gültigen Fas-
sung sowie den gesetzlichen Bestimmungen. Die Ethik-Kommission ist gemäß § 41a Arzneimittelgesetz, Geschäfts-
zeichen 2017-385-15954, gemäß § 20 Abs. 7 MPG, Aktenzeichen: Z14-A1871-14924/97, gemäß § 92 Strahlen-

Universitätsklinikum Tübingen
Ansicht der öffentlichen Rechts
Stiftung Tübingen
Gallienweg 3 • 72074 Tübingen
Tel. 07141 29-0
www.medizin.uni-tuebingen.de
Steuernummer: 38156/99402
IBAN: DE 44 95 999 674

Aus dienstl.
Ulrich Steinbach (Vorsitzender)
Wolfsrad
Prof. Dr. Michael Bamberg (Vorsitzender)
Gehobler-Raumler (Stellv. Vorsitzender)
Prof. Dr. Karl Ulrich Barth-Schmidt
Prof. Dr. Inga B. Antonsson
Klaus Theobald

Bader Württembergische Bank Stuttgart
BLZ 630 101 01 Konto-Nr. 7477 6037 63
IBAN: DE 41 8605 0101 0427 6037 63
BIC (SWIFT Code): SOLADEST333
Kreissparkasse Tübingen
BLZ 641 100 20 Konto-Nr. 14 144
IBAN: DE 75 5415 0620 2005 0141 44
BIC (SWIFT Code): SOLADES1TUB

Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Arbeit und Konzeption der Studie wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurovaskuläre Erkrankungen unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Annerose Mengel durchgeführt. Sie verfasste den Ethikantrag, reichte denselben bei der Ethikkommission ein und übernahm formelle Angelegenheiten. Ebenfalls oblag ihr die Betreuung der Arbeit.

Die Untersuchungen, Behandlungen und Dokumentationen erfolgten im Routinebetrieb durch das medizinische Fachpersonal der Tübinger Stroke Unit, Hoppe-Seyler-Straße 6, 72076 Tübingen. Mir, Jan Frank Zurloh, oblag die klinische Recherche zu den Vorerkrankungen der Patienten, die im Rahmen der Validierung und Charakterisierung eines PSD untersucht und behandelt wurden. Ebenso oblag mir das Zusammenführen der Befunde nach DSM-V und ICDSC für delirante Patienten und das Zusammenführen und Aufbereiten der Datensätze anhand der klinischen Dokumentationen für die weiteren statistischen Analysen des Studienzeitraums.

Die statistische Auswertung für den Abschnitt zur Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten erfolgte durch Frau PD Dr. med. Annerose Mengel und Herrn Dr. med. Christian Boßelmann. Die statistische Auswertung für den Abschnitt zur Charakterisierung des PSD erfolgte eigenständig. Die statistischen Auswertungen für den Abschnitt zur Studie „DREAMS“ erfolgten nach statistischer Beratung durch das Institut für Biometrie und nach Anleitung von Frau Dr. Bettina Brendel durch Frau Dr. Bettina Brendel, Frau PD Dr. med. Annerose Mengel, Fr. Dr. med. Maria-Ioanna Stefanou und mich.

Ich versichere das Manuskript dieser Arbeit selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Die Ergebnisse des Studienabschnitts zur Validierung der ICDSC bei aphasischen Patienten und dem Abschnitt „DREAMS“ zur Delirprophylaxe mittels Melatoningaben wurden zwischenzeitlich durch *Boßelmann et al. 2019* und *Mengel et al. 2021* publiziert.

Tübingen, den 15.02.2023

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen Beteiligten danken, die mich bei der vorliegenden Arbeit unterstützt haben.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin PD Dr. med. Annerose Mengel für die freundliche Überlassung des Themas und die außergewöhnlich engagierte, kompetente, zuverlässige und hervorragende Betreuung und Zusammenarbeit während meiner gesamten Zeit als Doktorand. Ein großes Dankeschön geht auch an die gesamte Arbeitsgruppe für die sehr angenehmen Gespräche, das Feedback und Anregungen im Rahmen von Meetings, Vorträgen und zu den beiden Veröffentlichungen, insbesondere auch an Dr. med. Christian Boßelmann.

Bedanken möchte ich mich ebenso beim gesamten Team der Stroke Unit der neurologischen Universitätsklinik Tübingen, durch deren hervorragende tägliche Arbeit und großes Interesse an validen Diagnose- und Präventionsmöglichkeiten für ein PSD diese Arbeit möglich geworden ist.

Zudem bedanke ich mich bei Frau Dr. Bettina Brendel für die ausführliche statistische Beratung und Unterstützung bei der Auswertung.

Ein besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und Freunden für die großartige Unterstützung, Ermutigung und Anregungen während der Durchführung der gesamten vorliegenden Arbeit und meines Studiums. Dankeschön.

Lebenslauf

Nur in der gedruckten Version veröffentlicht.