

Aus der
Neurologischen Universitätsklinik
Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen

**Delir - eine retrospektive Analyse klinischer und
elektrophysiologischer Parameter**

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

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

**vorgelegt von
Schneider, Pauline Jana**

2026

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. A. Mengel

2. Berichterstatter: Professor Dr. G. Eschweiler

Tag der Disputation: 22.12.2025

Inhaltsverzeichnis	
I. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	4
II. Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	8
1.1. Delir	8
1.1.1 Definition und motorische Subtypen	8
1.1.2 Ätiologie	10
1.1.3 Epidemiologie	12
1.1.4 Diagnostik und Differentialdiagnosen	12
1.1.5 Folgen, Prävention und Behandlung	14
1.2 Elektroenzephalografie	16
1.2.1 Allgemeines	16
1.2.2 Normales EEG	17
1.2.3 Pathologische EEG-Veränderungen	18
1.2.4 EEG und Delir	19
1.2.5 EEG-Parameter	20
1.3 MRT-Aufnahmen	21
1.4 (Entzündungs-)Parameter im Blut	22
1.5 Fragestellung und Zielsetzung	23
2 Material und Methoden	25
2.1 Studiendesign, ethische Genehmigung und Datenschutz	25
2.2 Datenerfassung	25
2.2.1 Tübingen	25
2.2.2 Greifswald	31
2.2.3 Utrecht	31
2.3 Verarbeitung der Blutwerte	32
2.4 Verarbeitung der MRT- Daten	32
2.5 Verarbeitung der EEG-Daten	32
2.6 Datenverarbeitung und Statistik	34
2.6.1 Subgruppenanalyse Tübingen	34

2.6.2	Multizentrische Analyse	34
3	Ergebnisse	37
3.1	Subgruppenanalyse Tübingen	37
3.1.1	Allgemeine Patientendaten	37
3.1.2	Blutwerte: maximales CRP	39
3.1.3	MRT-Befunde: Fazekas-Score	41
3.1.4	Zusammenfassung der Risikofaktoren	47
3.1.5	EEG-Auswertungen	48
3.2	Multizentrische Auswertung	53
3.2.1	Allgemeine Patientendaten	53
3.2.2	EEG Daten: Erste Analysen	54
3.2.3	Auswirkungen von Kontextfaktoren auf EEG-Merkmale im Zusammenhang mit Delirium	56
3.2.4	EEG Daten: Fokus AECc	58
3.2.5	EEG Daten: Fokus Peak frequency	60
3.2.6	EEG Daten: Fokus Spectral power	62
3.2.7	EEG Daten: Fokus Phase lag index	64
3.2.8	Heterogenität zwischen Patienten im Delirium und Patienten ohne Delirium	66
3.2.9	Auswirkung des Alters	67
4	Diskussion	69
4.1	Subgruppenanalyse zu möglichen Risikofaktoren	69
4.1.1	Alter	69
4.1.2	MRT Befunde: Fazekas Score	69
4.1.3	CRP	71
4.2	Analyse der EEG-Daten	72
4.3	Limitationen	75
4.4	Ausblick	76
5	Zusammenfassung	77
III.	Literaturverzeichnis	79
IV.	Erklärung zum Eigenanteil	96

V.	Veröffentlichungen	97
VI.	Danksagung	98

I. Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Tabellenverzeichnis:

<i>Tabelle 1: Vergleich der Kriterien zur Diagnostik eines Delirs zwischen DSM-5 und ICD-10 (Kalish et al., 2014; Pajonk et al., 2019)</i>	9
<i>Tabelle 2: Ausgewählte prädisponierende und auslösende Faktoren des Delirs. Vgl. mit (Ormseth et al., 2023)</i>	11
<i>Tabelle 3: Symptome des ICDSC Score (F. Radtke et al., 2009)</i>	28
<i>Tabelle 4: RASS-Score (Sessler et al., 2002)</i>	29
<i>Tabelle 5: Mittelwert mit Standardabweichung, Spannweite, Minimum und Maximum des Alters der Patienten des Studienstandorts Tübingen, insgesamt und innerhalb der Delir- und Kontroll-Gruppen</i>	37
<i>Tabelle 6: Geschlechterverteilung der Patienten des Studienstandorts Tübingen, insgesamt und innerhalb der Delir- und Kontroll-Gruppen</i>	38
<i>Tabelle 7: Übersicht der maximalen CRP-Werte in mg/dl, gezeigt sind N= Anzahl, Spannweite, Minimum, Maximum und der Mittelwert mit der Standardabweichung</i>	40
<i>Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit normwertigen und erhöhtem CRP Werten in der Delir- und Kontroll-Gruppe</i>	41
<i>Tabelle 9: Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen der PVWM-Werte insgesamt und getrennt betrachtet für die Delir- und Kontroll-Gruppe</i>	44
<i>Tabelle 10: Altersmittelwerte in Bezug auf den Fazekas Score (PVWM)</i>	44
<i>Tabelle 11: Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen der DWM-Werte insgesamt und getrennt betrachtet für die Del+ und Del- Gruppe</i>	46
<i>Tabelle 12: Altersmittelwerte in Bezug auf den Fazekas Score (DWM)</i>	46
<i>Tabelle 13: Zusammenfassung der Risikofaktoren maximaler CRP-Wert, Fazekas Score und Alter mit den Mittelwerten aller Patienten und den Gruppen Del+ und Del- und dem entsprechenden p-Wert zwischen den beiden Gruppen</i>	48
<i>Tabelle 14: Mittelwerte der beiden Gruppen mit der dazugehörigen Standardabweichung und die mittlere Differenz zwischen beiden Gruppen mit dem 95%-KI Intervall</i>	50
<i>Tabelle 15: Beschreibung und Vergleich von Patienten mit und ohne Delirium. Modifiziert nach (Fleischmann et al., 2025; Van der A et al., 2025)</i>	54
<i>Tabelle 16: Mittelwertunterschiede der EEG-Merkmale in Abhängigkeit vom Deliriumstatus und gruppiert nach Kontextfaktoren, Modifiziert nach (Fleischmann, persönliche Mitteilung)</i>	57
<i>Tabelle 17: Vergleich der AEEc-Werte bei Patienten im Delirium zwischen den verschiedenen Deliriumtypen. Modifiziert nach (Fleischmann et al., 2025)</i>	60
<i>Tabelle 18: I2-Statistik berechnet nach EEG-Merkmalen für Patienten mit und ohne Delirium getrennt (Van der A et al., 2025)</i>	67

Abbildungsverzeichnis:

Abbildung 1: Schema der Erhebung der Daten in Tübingen	27
Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten aus Tübingen, auf der linken Seite (blau) sind die nicht deliranten Patienten (N=70) abgebildet, auf der rechten Seite (rot) sind die deliranten Patienten (N=70) abgebildet	38
Abbildung 3: Verteilung der verschiedenen Motortypen des Delirs der Patienten aus Tübingen. Gelb= hypoaktives Delir, orange= hyperaktives Delir, grün= gemischter Motortyp	39
Abbildung 4: Verteilung der max. CRP-Werte der Patienten aus dem Studienstandort Tübingen blau=kein Delir, rot= Delir	40
Abbildung 5: MRT Bild eines in die Studie eingeschlossenen Patienten in T2 Flair, Beurteilung der Fazekas Scala: PVVM (periventriculäre weiße Substanz): 1, DWM (tiefe weiße Substanz): 0	42
Abbildung 6: MRT Bild eines in die Studie eingeschlossenen Patienten in T2 Flair, Beurteilung der Fazekas Scala: PVVM (periventriculäre weiße Substanz): 2, DWM (tiefe weiße Substanz): 2	42
Abbildung 7: MRT Bild eines in die Studie eingeschlossenen Patienten in T2 Flair, Beurteilung der Fazekas Scala: PVVM (periventriculäre weiße Substanz): 3, DWM (tiefe weiße Substanz): 3	43
Abbildung 8: PVVM Verteilung: blau= kein Delir, rot= Delir	45
Abbildung 9: DWM Verteilung blau= kein Delir, rot= Delir	47
Abbildung 10: EEG-Aufnahme eines Patienten ohne Delir, Programm Neurofile, Montage: Längshelm	49
Abbildung 11: EEG-Aufnahme eines Patienten mit Delir, Programm Neurofile, Montage: Längshelm	49
Abbildung 12: EEG-Aufnahme eines Patienten mit Delir, Programm Neurofile, Montage: Längsreihe	50
Abbildung 13: Boxplot-Diagramm, gezeigt sind die AECc Werte der delta, theta, alpha und beta Frequenz, blau= Patienten ohne Delir, rot= Patienten mit Delir	51
Abbildung 14: Boxplot-Diagramm, gezeigt sind die PLI Werte der delta, theta, alpha und beta Frequenz, blau= Patienten ohne Delir, rot= Patienten mit Delir	52
Abbildung 15: Boxplot-Diagramm, gezeigt sind die Power Werte der delta, theta, alpha und beta Frequenz, blau= Patienten ohne Delir, rot= Patienten mit Delir	52
Abbildung 16: Unterschiede der Konnektivitätsmaße in Abhängigkeit vom Deliriumstatus (Fleischmann, persönliche Mitteilung)	55
Abbildung 17: Unterschiede in der spektralen Leistung in Abhängigkeit vom Deliriumstatus (Fleischmann, persönliche Mitteilung)	56
Abbildung 18: Gruppenunterschiede bei der Amplitudenhüllkurvenkorrelation in Abhängigkeit vom Deliriumstatus für jedes der untersuchten Frequenzbänder dargestellt und zwischen Patienten im Delirium und Patienten ohne Delirium verglichen (Fleischmann et al., 2025)	59
Abbildung 19: Forest-Plot der standardisierten Effektgrößen (g) der Spitzenfrequenz bei Patienten mit und ohne Delirium. (Van der A et al., 2025)	61

Abbildung 20: Violinen-Plot mit der Verteilung der Peak Frequency für Patienten mit und ohne Delirium (insgesamt) und nach verschiedenen zugrunde liegenden Ätiologien (Van der A et al., 2025)	61
Abbildung 21: Forest-Plot der standardisierten Effektgrößen (g) der relativen Leistung pro Frequenzband (Delta, Theta, Alpha, Beta) bei Patienten mit und ohne Delirium. (Van der A et al., 2025)	63
Abbildung 22: Violinen-Plot mit Angabe der relativen Leistung pro Frequenzband (Delta, Theta, Alpha, Beta) für Patienten mit und ohne Delirium (insgesamt) und für verschiedene zugrunde liegende Ätiologien.(Van der A et al., 2025)	64
Abbildung 23: Forest-Plot der standardisierten Effektgrößen (g) des Phasenverzögerungsindex (PLI) pro Frequenzband (Delta, Theta, Alpha, Beta) bei Patienten mit und ohne Delirium. (Van der A et al., 2025)	65
Abbildung 24: Violinen-Plot mit Verteilungen des Phasenverzögerungsindex (PLI) pro Frequenzband (Delta, Theta, Alpha, Beta) für Patienten mit und ohne Delirium mit unterschiedlicher Ätiologie (Van der A et al., 2025)	66

II. Abkürzungsverzeichnis

AEC:	Amplitude envelope correlation
AECc:	Corrected amplitude envelope correlation
CAM-ICU:	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CRP:	C-reaktives Protein
DSM-5:	Fünfte Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DWM:	Deep white matter lesions
EEG:	Elektroenzephalografie
ICD-10:	International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics
ICDSC:	Intensive Care Delirium Screening Checklist
MED:	Medizinisches Delir
MRT:	Magnetresonanztomographie
Nu-DESC:	Nursing Delirium Screening Scale
PLI:	Phase leg index
POD:	Postoperatives Delir
PSD:	Post-Stroke (Schlaganfall) Delir
PVWM:	Periventricular white matter lesions
qEEG:	Quantitative EEG-Merkmale
RASS:	Richmond Agitation Sedation Scale
WMH :	White matter hyperintensity

1 Einleitung

1.1. Delir

1.1.1 Definition und motorische Subtypen

Das Delir ist eine akute Dysfunktion des Gehirns mit plötzlichem Beginn. Es wird definiert durch das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) als eine Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins, die sich über einen kurzen Zeitraum entwickelt, im Verlauf schwankt und von Änderungen kognitiver Funktionen begleitet wird. Die Symptomatik ist unter anderem durch die Aufhebung des Tag-Nacht-Rhythmus gekennzeichnet, hierbei kommt es häufig in der Nacht zu einer Symptomzunahme (Inouye, 2006). Zudem kommt es zu einer ausgeprägten Orientierungsstörung (Guenther et al., 2022).

Neben der Definition durch das DSM-5 existiert auch eine Definition durch die International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics (ICD-10). Die Symptome, welche zur Diagnose eines Delirs vorhanden sein müssen, unterscheiden sich bei den beiden Klassifikationssystemen in manchen Punkten. Ein Vergleich ist in Tabelle 1 zu sehen.

Tabelle 1: Vergleich der Kriterien zur Diagnostik eines Delirs zwischen DSM-5 und ICD-10 (Kalish et al., 2014; Pajonk et al., 2019)

DSM-5	ICD-10
Störungen von Bewusstsein und Aufmerksamkeit	Störungen von Bewusstsein und Aufmerksamkeit
Zusätzliche Beeinträchtigung kognitiver Fähigkeiten (z.B. Gedächtnis, Desorientierung, Sprachgebrauch, visuell-räumliche Fähigkeiten, Wahrnehmung)	Störung der Wahrnehmung und des Gedächtnisses und der Orientierung
Entwicklung innerhalb eines kurzen Zeitraums (meist Stunden oder Tage), Veränderung des ursprünglichen Aufmerksamkeits- und Bewusstseinszustandes, Fluktuationen im Tagesverlauf	Störung der Emotionalität, Psychomotorik und des Schlaf-Wach-Rhythmus
O.g. Störungen können nicht besser durch eine andere vorbestehende oder neu aufgetretene neurokognitive Störung erklärt werden und treten nicht während einer verminderten Wachheit wie beispielsweise einem Koma auf	O.g. Symptome können nicht besser durch eine vorbestehende oder neu aufgetretene neurologische oder psychiatrische Störung, typische Substanzintoxikation oder Substanzentzug (wobei es bei solchen als Komplikation auftreten kann)
Anamnese, Untersuchung und Laborbefunde weisen auf eine medizinische Ursache, Substanzintoxikation, Substanzentzug oder Folge einer Exposition gegenüber einem Toxin bzw. eine multiple Ätiologie hin	Ursache sind direkte physiologische Auswirkungen eines medizinischen Zustandes (ausgeschlossen sind psychische Störungen, Verhaltensstörungen, neurologische Entwicklungsstörungen)

Man kann bei einem Delir zwischen zwei verschiedenen motorischen Ausprägungen unterscheiden: Zum einem dem hyperaktiven Delir und zum anderem dem hypoaktiven Delir. Bei der hyperaktiven Form sind die Patienten häufig sehr unruhig und können aggressiv sein. Sie präsentieren sich teilweise mit einer Wahnsymptomatik und Halluzinationen. Bei einem hypoaktiven Delir kommt es im Gegensatz dazu oft zu einem vermindertem Bewegungs- und häufig auch deutlich verminderten Rededrang (Inouye, 2006). Häufig liegen Mischformen zwischen hyperaktivem und hypoaktivem Delir vor (Pajonk et al., 2019).

Zu den Auftretenswahrscheinlichkeiten der verschiedenen motorischen Ausprägungen gibt es unterschiedliche Zahlen aus verschiedenen Studien. Ein veröffentlichter Review zeigt beispielsweise eine 25% Verteilung jeweils für das hypoaktive und das hyperaktive Delirium, während die anderen 50% der Patienten eine Mischform aufgewiesen haben (Rabinowitz, 2002). Andere Studien zeigen, dass das hyperaktive Delir mit 5% deutlich seltener auftritt als das hypoaktive Delir mit 30% (Zoremba & Coburn, 2019).

1.1.2 Ätiologie

Für die Ätiologie des Delirs gibt es ein multifaktorielles Modell, welches weithin akzeptiert und validiert ist (Inouye & Charpentier, 1996). Vor allem bei älteren Personen tritt das Delir vermehrt durch multifaktorielle Ursachen auf (Inouye et al., 2014). In der Literatur wird häufig eine Einteilung in prädisponierende Faktoren („predisposing factors“) und auslösende Faktoren („precipating factors“) gewählt (Inouye et al., 2014). Zu den möglichen prädisponierenden Faktoren gehören unter anderem neurodegenerative Erkrankungen wie Demenz, aber auch weitere Faktoren wie Schmerzen, Unterernährung und auch das steigende Alter (Ormseth et al., 2023). Zu den auslösenden Faktoren gehören neben operativen Eingriffen, Dehydratation, Infektionen und vielen weiteren Erkrankungen auch Verletzungen des Gehirns, wie beispielsweise durch einen Schlaganfall (Ormseth et al., 2023). Man kann demnach unter anderem zwischen einem postoperativen Delir, einem post-stroke Delir und einem Fieberdelir unterscheiden. Wenn bereits prädisponierende Faktoren vorliegen, werden meist weniger auslösende Faktoren benötigt, um ein Delir auszulösen, ähnlich einem Schwellenmodell (Inouye, 1996).

Eine Übersicht ausgewählter prädisponierenden und auslösenden Faktoren ist in Tabelle 2 dargestellt.

Tabelle 2: Ausgewählte prädisponierende und auslösende Faktoren des Delirs. Vgl. mit (Ormseth et al., 2023)

Ausgewählte Faktoren, welche mit dem Delir assoziiert werden	
Prädisponierende Faktoren (engl. Predisposing factors)	Auslösende Faktoren (engl. Precipating factors)
Fortgeschrittenes Alter	Operationen
Demenz oder andere kognitive Einschränkungen	Schlaganfälle, andere neurologische Verletzungen
Geringeres Bildungsniveau	Metabolische Störungen
Alkohol und Tabak Konsum	Fieber und Hypothermie
Schmerzen	Schmerzen
Schlechte Schlafqualität	Infektionen
Hörminderung	Medikamente und Drogen
Multimorbidität	Dehydratation
Sehminderung	Organversagen
Zustand nach Delir	Blasenkatheter
Männliches Geschlecht	Fremde wechselnde Umgebung

Die genaue Pathophysiologie des Delirs ist noch nicht sicher festgestellt (MacLulich et al., 2008). Aktuell gibt es mehrere Theorien, welche versuchen, das Auftreten zu erklären. Diskutiert werden diesbezüglich zum einen die Folgen einer direkten Schädigung des Gehirns, welche beispielsweise durch Hypoxie, bei metabolischen Störungen oder auch durch einen Schlaganfall entsteht (MacLulich et al., 2008). Ein weiterer Erklärungsversuch ist die Stresshypothese, nach welcher es zu einer übermäßigen Stressreaktion des Körpers nach dem Auftreten von Stressoren, wie beispielsweise Infektionen oder operativen Eingriffen, kommt, welche dann bei einem vulnerablen Gehirn zu entsprechenden Reaktionen führen kann (MacLulich et al., 2008; Savaskan, 2020; Spies et al., 2019). Dies kann entweder durch eine abnorme Reaktion des Organismus auf normale Stress- und Entzündungssignale ausgelöst werden, oder es findet tatsächlich eine überschießende Freisetzung von Stoffen wie Corticosteroiden statt (MacLulich et al., 2008). Außerdem gibt es die Entzündungshypothese. Hierbei führen die bei Entzündungen entstehenden Stoffe und Hormone zu einer akuten Verschlechterung von kognitiven und

motorischen Symptomen einer Erkrankung (Cunningham et al., 2009; Savaskan, 2020).

Des Weiteren gibt es die Netzwerkhypothese. Hierbei wird davon ausgegangen, dass das Delir und seine Risikofaktoren mit konsistenten Veränderungen der Gehirnnetzwerke verbunden sind, sowohl auf struktureller Ebene, wie auch auf funktioneller Ebene (van Montfort et al., 2019). Nachfolgend geht man davon aus, dass ein weniger verbundenes und weniger integriertes Hirnnetzwerk ein gemeinsamer Mechanismus in der Pathophysiologie des Delirs ist (van Montfort et al., 2019).

1.1.3 Epidemiologie

Die Prävalenz für ein Delir liegt in der Allgemeinbevölkerung bei 1 bis 2% (Siddiqi et al., 2006). Hiervon sind 70% der Betroffenen älter als 65 Jahre (Pajonk et al., 2019; Siddiqi et al., 2006). Im Krankenhaus steigt diese Prävalenz stark an, so liegt die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives Delir zwischen 5% und 39% (Aitken et al., 2017). Hierbei haben andere Studien gezeigt, dass die Art der Operation durchaus einen Einfluss auf die Auftretenswahrscheinlichkeit hat. So haben Patienten nach kleineren operativen Eingriffen lediglich eine Delir-Inzidenz von 5,1%, während diese bei großen Operationen wie beispielsweise der Aortenchirurgie bei über 50% liegt (Zoremba & Coburn, 2019). Auf Intensivstationen sind die Zahlen noch einmal deutlich höher. Studien zeigten, dass dort die Inzidenzen zwischen 15% und 90% liegen (Zaal & Slooter, 2012).

Schätzungen der Häufigkeit eines Delirs nach einem Schlaganfall (PSD) schwanken in der Literatur zwischen 10 und 48% (Oldenbeuving et al., 2011; Shi et al., 2012).

1.1.4 Diagnostik und Differentialdiagnosen

Die Diagnose eines Delirs ist nicht immer einfach zu stellen. In bis zu 84% der Fälle wird das Delir entweder gar nicht oder erst sehr spät erkannt (F. M. Radtke et al., 2009). Die Fehldiagnoserate liegt bei bis zu 76% (Fleischmann et al., 2019).

Als wichtige Differentialdiagnose des Delirs ist hierbei oft die Demenz abzugrenzen (Spies et al., 2019). Bei einer Demenz ist der Verlauf, verglichen mit dem eines Delirs, meistens weniger akut und schwächer undulierend (Spies et al., 2019). Auch andere neurologische und psychologische Störungen können mit einem Delir verwechselt werden, es bedarf also einer differenzierten Diagnostik.

Aktuell wird das Delir anhand klinischer Merkmale diagnostiziert. Laborparameter oder andere objektive Messungen spielen hierbei bislang keine entscheidende Rolle.

Studien haben ergeben, dass bei rein klinischer Einschätzung etwa nur jedes dritte Delir erkannt wird (van Eijk et al., 2009). Daher wurden verschiedene Screening-Tools entwickelt, welches zumindest das Screening auf ein Delir und die Diagnosestellung im klinischen Alltag erleichtern sollen.

Eines dieser Tools ist die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). Hierbei werden der akute Beginn, die Aufmerksamkeit, das Bewusstsein und das strukturierte Denken beurteilt. Die Durchführung ist innerhalb von wenigen Minuten und auch von unterschiedlichen Personen durchführbar. Eine Studie hierzu hat zeigt, dass mit Hilfe dieses Screening Tools etwa 65% der Delirien erfasst werden können (van Eijk et al., 2009). Weitere Screening Möglichkeiten sind der Nu-DESC (Nursing Delirium Screening Scale) oder auch der ISDSC (Intensive Care Delirium Screening Checklist). Beim ISDSC Screening Tool werden Bewusstsein, Aufmerksamkeit, Orientierung, Auftreten von Halluzinationen, Schlaf, Verlauf, Psychomotorik und Sprache beurteilt.

All diese Screeningmethoden hängen unterschiedlich stark vom Sprachvermögen des Patienten ab, welches bei Kindern, aber auch bei aphasischen Patienten nach einem Schlaganfall, stark eingeschränkt sein kann. Daher wurde zum Beispiel der ICDSC auch für aphasische Schlaganfallpatienten evaluiert und angepasst (Boßelmann et al., 2019).

1.1.5 Folgen, Prävention und Behandlung

Lange Zeit ging man davon aus, dass das Delir immer vollständig reversibel ist. Mittlerweile gibt es einige Studien, welche zeigen, dass das Delir auch über einen längeren Zeitraum persistieren und dabei auch zu bleibenden kognitiven Defiziten führen kann (Marcantonio, 2017). In der Literatur wird angegeben, dass bis zu 25% der Patienten kognitive Funktionsstörungen behalten (Zoremba & Coburn, 2019). Es entsteht im Verlauf außerdem ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Demenz (Davis et al., 2012), mit welcher auch die Pflegebedürftigkeit der Betroffenen steigt.

Weitere Folgen des Delirs sind untersucht. So führt es zu einer verlängerten Aufenthaltsdauer im Krankenhaus (Aitken et al., 2017), erhöhten Therapiekosten, erhöhter Sekundärinfektionsrate, vermehrtem Auftreten von Dekubiti und auch zu einer erhöhten Mortalität (Schwenk et al., 2017).

Die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie „Delir und Verwirrheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir“ hat die wichtigsten Punkte zur Prävention und Therapie des Delirs zusammengefasst (Maschke M. et al, 2020).

Vor allem die nicht-medikamentöse Therapie und die Prävention überschneiden sich in einigen Punkten.

Zu nicht-medikamentösen Therapieansätzen des Delirs, welche gleichzeitig auch der Delirprophylaxe entsprechen, zählen Maßnahmen wie reorientierende Interventionen, beispielweise durch Bereitstellen von Kalendern und Uhren, frühe Mobilisation, enterale Ernährung und das frühzeitige Entfernen von Drainagen, sowie die Behebung von Sinnesbeeinträchtigungen, beispielsweise durch Verwendung von Sehhilfen und Hörgeräten (Roiter, 2021). Auch hat sich gezeigt, dass ein fester Tag-Nacht-Rhythmus und geregelter Schlaf eine große Rolle spielen, welche gegebenenfalls medikamentös unterstützt werden sollten (Maschke M. et al, 2020). Hierzu konnte eine Studie zeigen, dass Patienten, welche innerhalb von 24 Stunden nach einem akuten Schlaganfall prophylaktisch mit Melatonin behandelt wurden, eine geringere Auftretenswahrscheinlichkeit für

ein Delir gezeigt haben als Patienten, welche diese Behandlung nicht erhalten haben (Mengel et al., 2021).

Zudem sollten gemäß der Leitlinie delirogene Medikamente und weitere akut nicht benötigte Arzneimittel abgesetzt werden. Dies dient zum einen bereits der Prävention, aber auch der Therapie, wenn bereits ein Delir eingetreten ist (Maschke M. et al, 2020). Zu den delirogenen Medikamenten zählen vor allem anticholinerge Medikamente. Die präoperative Einnahme solcher Medikamente zeigte eine Assoziation zu einem postoperativ auftretendem Delir und sollte, wenn möglich, auch schon vor elektiven Operationen abgesetzt werden, um das Risiko eines Delirs zu verringern (Herrmann et al., 2022).

Zur medikamentösen Therapie gibt die Leitlinie einige Handlungsempfehlungen. Die Behandlung des Alkoholentzugsdelir unterscheidet sich hierbei von der sonstigen Behandlung, wird in dieser Arbeit allerdings nicht näher betrachtet.

Die medikamentöse Therapie des Delirs ist symptomorientiert und sollte immer zeitlich begrenzt sein. Insbesondere bei der Behandlung der hyperaktiven und der motorischen Mischform des Delirs werden häufig Medikamente eingesetzt, um eine Sedierung des Patienten zu erreichen. Zudem sollten die Medikamente antipsychotisch wirksam sein und möglichst keine Nebenwirkungen zeigen. Es können Wirkstoffkombinationen dafür eingesetzt werden (Maschke M. et al, 2020). Grundsätzlich sollte die Notwendigkeit aller Medikamente regelmäßig überprüft werden (Pajonk et al., 2019).

Aufgrund der erhöhten Sturzgefahr sollte vor allem bei älteren Patienten auf Benzodiazepine verzichtet werden. Ansonsten kommen in der Behandlung unter anderem Neuroleptika wie Melperon und Pipamperon, Quetiapin, Risperidon und Clozapin zum Einsatz (Maschke M. et al, 2020).

Zu den Medikamenten Haloperidol und Ziprasidon gibt es Studien, die zeigen, dass der Einsatz bei Delirpatienten die Dauer des Deliriums nicht signifikant verkürzen kann (Girard et al., 2018). Auch bei vielen anderen Medikamenten konnten keine Belege für einen Unterschied zwischen Placebo und Medikament,

beispielsweise in Bezug auf deliriumfreie Tage oder auch langfristige kognitive Ergebnisse, gezeigt werden (Burry et al., 2019).

Zur Behandlung müssen teilweise auch freiheitsbeschränkende Maßnahmen wie die Fixation angewendet werden, um eine Eigen- und Fremdgefährdung zu verringern. Diese sollten allerdings, wann immer möglich, vermieden werden und nur in absoluten Ausnahmeständen in Betracht gezogen werden. Die Fixierungszeiträume sollten nur überwacht erfolgen und auf ein Minimum beschränkt werden (Maschke M. et al, 2020).

1.2 **Elektroenzephalografie**

1.2.1 Allgemeines

Die Elektroenzephalografie (EEG) ist eine Untersuchungsmethode, mit welcher elektrische Aktivitäten des Gehirns aufgezeichnet werden können. Die grundlegenden Arbeiten zum EEG wurden 1929 von Hans Berger, einem deutschen Neurologen und Psychiater, veröffentlicht (Berger, 1929). Somit ist das EEG ein bereits seit Jahrzehnten genutztes neurologisches Diagnostikverfahren.

Grundlage für das EEG ist die bioelektrische Aktivität der einzelnen Nervenzellen, der Neuronen. Die Anzahl der in einem menschlichen Gehirn vorkommenden Neuronen wird auf etwa 100 Milliarden geschätzt. Hierbei hat jedes einzelne Neuron schätzungsweise 10.000 Verbindungen mit anderen Neuronen (Müller-Putz, 2020). Die Aktivität dieser riesigen Masse an Neuronen, welche alle durch Ionenströme elektrisch aktiv sind, können zu Neuronenverbänden oder auch Teilnetzen zusammengefasst werden und mithilfe des EEGs aufgezeichnet werden (Müller-Putz, 2020).

Die elektrische Aktivität dieser Neuronenverbände kann dann mithilfe von Oberflächenelektroden an der Kopfhaut abgeleitet werden. Von großer Bedeutung ist hierbei die Elektrodenposition. Hierbei wird häufig das 10-20 System genutzt, welches die Positionen und Abstände der insgesamt meist 21 Elektroden genau definiert (Müller-Putz, 2020). Erst durch diese Normierung wird eine Vergleichbarkeit der Messungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten bei

einem Patienten oder auch zwischen verschiedenen Patienten erreicht. Je nach verwendeten Elektroden muss teilweise eine leitfähige Flüssigkeit oder Paste unter den Elektroden auf der Kopfhaut aufgebracht werden, um eine bessere Ableitbarkeit zu erzielen.

Beim EEG handelt es sich um eine Untersuchung mit sehr geringer Invasivität. Im Normalfall müssen die Patienten für die EEG-Aufzeichnung nicht sediert werden und empfinden keine Schmerzen hierbei. Die Dauer der Aufzeichnung beträgt häufig nur wenige Minuten, kann sich aber bei Bedarf auch über mehrere Tage erstrecken. EEG-Geräte sind weit verbreitet und verfügbar.

Ein weiterer Vorteil des EEGs ist, dass es eine hohe zeitliche Auflösung hat und die Möglichkeit besteht, Artefakte sowohl während der Aufzeichnung als auch nach Abschluss der Aufzeichnung zu korrigieren (Fleischmann et al., 2019).

1.2.2 Normales EEG

Zunächst erfolgt meist die Bestimmung der Grundaktivität bzw. des Grundmusters. Diese sind abhängig vom Aktivitätsniveau, so sind bei schlafenden Patienten andere Rhythmen zu erwarten als bei wachen Patienten. Es werden mithilfe der Frequenzen verschiedene Wellentypen unterschieden. Im Allgemeinen kann man sagen, dass Alphawellen, welche eine Frequenz von 8 bis 13 Hz haben, häufig bei wachen Personen mit geschlossenen Augen vorkommen. Durch Augenöffnen oder starke Konzentration kommt es hierbei zu einer Alphablockade und der Rhythmus geht in Betawellen über. Diese haben eine Frequenz von 14-30 Hz. Verstärkt sich die Konzentration weiter, kann es zu Gammawellen kommen (>30Hz) (Kaiser et al., 2021).

Beim schlafenden Patienten treten hauptsächlich andere Wellentypen auf. Im traumlosen Tiefschlaf sind vor allem Deltawellen mit einer langsamen Frequenz von 1-3Hz zu erkennen, während bei Schläfrigkeit, sowie auch leichteren Schlafstadien, Thetawellen mit 4 bis 7Hz in den Vordergrund treten (Rappelsberger & Milnik, 2008).

Es können immer wieder Artefakte auftreten. Diese sind Schwankungen des Potentials im EEG, welche nicht von Aktivitäten im Gehirn ausgehen, sondern

aufgrund von technischen oder auch biologischen Einwirkungen entstehen. Technische Artefakte können durch schlechtsitzende Elektroden oder auch verschmutzte Elektroden auftreten. Biologische Artefakte kommen vor allem durch Muskelbewegungen, beispielsweise des Herzens, der Augen oder auch des gesamten Körpers, zustande. Diese Artefakte sind von einem geübten Betrachter leicht durch ihre typischen Formen zu erkennen. Bei sehr unruhigen Patienten kann durch ruhige Ableitungsbedingungen und Geduld eine bessere Ableitung möglich werden (Zschocke & Hansen, 2023).

1.2.3 Pathologische EEG-Veränderungen

Veränderungen zu normalen Mustern können im EEG generalisiert, also in allen Ableitungen, oder auch nur fokal, in einzelnen Ableitungen, auftreten. Zudem kann sich die Art der Veränderung stark unterscheiden. So kann es beispielsweise zu einer allgemeinen Verlangsamung der Aktivität kommen oder auch zu sehr steilen und spitzen Wellen (Segmiller & Pogarell, 2017). Die EEG-Untersuchung kann in Kombination mit klinischer Untersuchung und bildgebenden Verfahren bei der Diagnosestellung einiger Krankheiten helfen. Im Folgenden sollen ein paar beispielhafte Veränderungen genannt werden.

Bei fokalen Hirnläsionen, welche beispielsweise durch Ischämien oder Tumoren verursacht werden, kann oft eine intermittierende oder auch allgemeine langsame Aktivität festgestellt werden. Diese ist meist in einzelnen Ableitungen erkennbar (Segmiller & Pogarell, 2017).

Bei diffusen Enzephalopathien, welche beispielsweise durch metabolische Entgleisungen oder Intoxikationen auftreten können, werden diese Verlangsamungen meist über alle Ableitungen hinweg abgebildet (Segmiller & Pogarell, 2017).

Bei der Epilepsie, deren Diagnostik eines der Haupteinsatzgebiete des EEGs ist, werden verschiedene pathologische Muster unterschieden, wie beispielsweise „Spikes“ und „Sharp waves“ und „Spikes und waves“. Diese gelten als epilepsietypische Merkmale. Zudem kann eine Eingrenzung dahingehend erfolgen, aus welcher Region die Potentiale stammen (Chen & Koubeissi, 2019)

Es sollte auch immer bedacht werden, dass es einige Psychopharmaka gibt, welche bereits in ihrer therapeutischen Dosierung zu erheblichen EEG-Veränderungen führen können (Segmiller & Pogarell, 2017).

1.2.4 EEG und Delir

Zuletzt durchgeführte EEG-Studien haben mehrfach gezeigt, dass es sich beim Delir um ein Diskonnektionssyndrom handelt (Bai et al., 2023; Sanders, 2011; van Dellen et al., 2014). Die Messung der Konnektivität von Hirnnetzwerken, wie beispielsweise mit einem EEG, ist daher ein direkter Ansatz, um den dem Delirium zugrunde liegenden Mechanismus zu untersuchen (Bai et al., 2023).

Während eines Delirs bei Erwachsenen scheint es offensichtlich zu einer Verlangsamung des EEGs und zu einer verminderten funktionellen Konnektivität zu kommen (Boord et al., 2021). Es wurde bislang vor allem ein Verlust der Alpha-Band-Konnektivität und eine erhöhte Theta- und Delta-Band-Konnektivität in den Untersuchungen gefunden (Boord et al., 2021; Fleischmann et al., 2019; van Dellen et al., 2014).

Bei deliranten Kindern zeigte sich ein gegensätzliches Muster, hier kam es zu einer kortikalen Übererregbarkeit (Boord et al., 2021).

Es wurden auch einige EEG-Studien durchgeführt welche sich mit der Frage befassen haben, ob man bereits vor einem Delir, beispielsweise während der Narkose, schon Risikofaktoren für ein Delir entdecken kann und dadurch das Risiko eines postoperativen Delirs verringern kann (Pollak et al., 2024; F. M. Radtke et al., 2013).

Studien zeigten bislang, dass durch ein EEG-gestütztes Neuromonitoring während Operationen die Auftretenswahrscheinlichkeit eines postoperativen Delirs um 22,9 % gesenkt werden kann. Während der Operation wird mithilfe des EEGs die Narkosetiefe durch den Anästhesisten überwacht und präzise angepasst (F. M. Radtke et al., 2013).

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2024 zeigt Ergebnisse, die darauf hindeuten, dass es Elektroenzephalogramm-Marker gibt, welche als Biomarker zur frühzeitigen Identifizierung von Patienten mit dem erhöhten Risiko der

Entwicklung eines postoperativen Delirs dienen könnten. Hierfür müsste ein EEG während des Bewusstseinsverlusts bei der Anästhesieeinleitung gewonnen werden (Pollak et al., 2024).

Auch bei anderen neurokognitiven Störungen, wie Demenzen oder im Rahmen einer Parkinsonerkrankung, wurde eine allgemeine Verlangsamung des EEGs gefunden. Auch hier wird überlegt, ob ein EEG-Screening zur frühzeitigen Diagnostik der Erkrankungen in Zukunft von Nutzen sein könnte (Benz et al., 2014; Choi et al., 2023; Hamilton et al., 2021).

Zurzeit wird das EEG allerdings noch nicht zum routinemäßigen Screening oder zur Diagnostik eines Delirs verwendet sondern dient primär dem Ausschluss wichtiger Differentialdiagnosen (z.B. einem non-convulsiven Status epilepticus).

1.2.5 EEG-Parameter

Es gibt quantitative EEG-Parameter, welche zur genaueren Analyse eines EEGs herangezogen werden können. Dazu gehören beispielsweise die spektrale Leistungsverteilung, die Spitzenfrequenz, sowie funktionelle Konnektivitätsmaße wie der Phasenverschiebungsindex (PLI) (Van der A et al., 2025).

Die Spitzenfrequenz (peak frequency), auch dominante Frequenz genannt, ist eine Messung, die die Wellenfrequenz mit der stärksten Aktivität widerspiegelt und in HZ gemessen wird (Zhou et al., 2023).

Der Phasenverschiebungsindex (phase lag index) ist ein Maß für die Asymmetrie der Verteilung der Phasendifferenzen zwischen zwei Signalen und erkennt Synchronisationsveränderungen (Stam et al., 2007).

Die Amplitudenkopplung (AC) zeigt eine Korrelation in der Amplitude der Leistung, bei der Hirnareale gemeinsam aktivieren oder ähnlich reagieren. Die Amplituden-Hüllkurven-Korrelation (AEC) könnte die funktionelle Konnektivität auf einer zeitlichen und räumlichen Skala widerspiegeln (Fleischmann et al., 2025).

1.3 MRT-Aufnahmen

Bei der Magnetresonanztomografie handelt es sich um ein bildgebendes Verfahren, das auf dem Prinzip der Kernspinresonanz beruht. Mithilfe eines starken Magnetfelds und magnetischer Wechselfelder werden Atomkerne zu Schwingungen angeregt. Dadurch wird ein elektrisches Signal messbar. Es werden eine Vielzahl an Schnittbildern erzeugt, welche dann als Gesamtes die Beurteilung von Organen und anderen Strukturen im Körper zulassen.

Die Bilder können hierbei unterschiedlich gewichtet werden. Je nachdem erscheinen verschiedene Anteile im Bild hyperintens (hell). Bei der T1 Wichtung wird vor allem Fettgewebe hell dargestellt, während bei der T2 Wichtung Wasser hyperintens erscheint. Die T2 Flair Darstellung ist ähnlich der T2 Wichtung, nur wird hierbei zusätzlich Liquor dunkel dargestellt.

Das MRT bietet gegenüber dem CT (Computertomogramm) den Vorteil, dass es zu keiner Strahlenbelastung kommt. Eine MRT-Untersuchung ist schmerzfrei, sie kann allerdings für Menschen, welche sich bei Enge unwohl fühlen, trotzdem sehr unangenehm sein. Zu den Kontraindikationen gehören neben Implantaten aus Metall wie beispielsweise Schrauben auch Herzschrittmacher (solche, die nicht ausdrücklich MR geeignet sind). Besonders bei Weichteilen, wie auch einigen Organen, bietet das MRT deutlich genauere Ergebnisse als eine CT-Aufnahme.

In der Notfalldiagnostik wird bis heute immer noch häufiger das CT eingesetzt, da es oft besser verfügbar ist und eine CT-Aufnahme meist nur einige Sekunden benötigt, während ein MRT einige Minuten braucht.

Schädel-MRTs werden bei vielen Erkrankungen zur Diagnostik eingesetzt. Krankheiten, welche mithilfe eines Schädel-MRTs diagnostiziert werden können sind beispielsweise Tumoren und Zysten, Blutungen und Ischämien, degenerative Erkrankungen und Entzündungen.

In Bezug auf das Delir wurde untersucht, ob bildgebende Verfahren wie das MRT bei der Delirdetektion helfen können. Aktuell wird das MRT beispielsweise dafür genutzt, die Ursache für ein Delir herauszufinden oder andere Diagnosen auszuschließen.

Es ist auch Gegenstand der Forschung zu untersuchen, ob bestimmte MRT-Veränderungen als Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs ermittelt werden können, oder natürlich auch, ob man ein Delir durch eine MRT-Aufnahme diagnostizieren kann. Hierfür wurden bereits verschiedene Größen und Auffälligkeiten in MRT-Bildern untersucht, wie beispielsweise das Gesamthirnvolumen und Läsionen in der weißen Substanz in Bezug auf deren Form und Größe (Kant et al., 2021).

1.4 (Entzündungs-)Parameter im Blut

Mithilfe der Untersuchung einer Blutprobe können verschiedene Werte ermittelt werden, welche auf das Vorhandensein einer Entzündung hinweisen können. Neben der Leukozytenzahl, welche über ein einfaches Blutbild erhoben werden kann, gibt es weitere Entzündungsmarker, die in der klinischen Routine häufig genutzt werden.

Ein sehr häufig untersuchter Wert ist das C-reaktive Protein (CRP). Dieses Protein wird bei einer Vielzahl von Stressreaktionen im Körper in der Leber produziert und ausgeschüttet. Die Bildung des CRPs wird durch das Zytokin Interleukin-6 geregelt (Ehler et al., 2022).

Geringe Mengen des CRPs sind bei vielen Menschen zu finden. Erhöhte CRP-Werte kommen bei Infektionen (viral und bakteriell), Autoimmunerkrankungen, Tumoren und anderen bösartigen Erkrankungen, Verbrennungen und auch nach größeren Operationen regelhaft vor. Es gibt viele weitere Faktoren, welche zu einem erhöhten CRP-Wert führen können (Ehler et al., 2022).

Die verschiedenen Entzündungswerte, wie beispielsweise das CRP und das Interleukin-6 wurden in den letzten Jahren darauf hin untersucht, ob sie als mögliche Biomarker für das Delir genutzt werden können. Ebenso wurde der Frage nachgegangen, ob das Vorhandensein einzelner Entzündungsmarker ein Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs sind (Dunne et al., 2021).

Bei der Verdachtsdiagnose eines Delirs sollten bei einem Patienten eine Reihe von Blutwerten abgenommen und bestimmt werden, um andere Differentialdiagnosen und potenzielle Auslöser eines Delirs auszuschließen,

beziehungsweise auch erkennen zu können. Dabei sollte ein komplettes Blutbild, die Elektrolyte, der Blutzucker, Entzündungsparameter und gegebenenfalls auch weitere Werte bestimmt werden (Marcantonio, 2017; Timäus et al., 2019).

1.5 Fragestellung und Zielsetzung

Wie in der Einleitung bereits gezeigt wurde, ist eine große Schwierigkeit bei der Diagnostik eines Delirs, dass bis heute kein objektiver Biomarker zur Delirdetektion gefunden werden konnten. Zur Diagnose des Delirs kommen neben Blutwerten und bildgebenden Verfahren vor allem auch elektrophysiologische Marker wie beispielsweise spezifische EEG-Veränderungen in Frage. Die vorliegende Arbeit und die darin aufgezeigte Forschung untersuchen, ob die bereits in kleineren Studien beschriebenen Veränderungen in den EEG-Aufnahmen, auch in einer größeren Gruppe von Patienten mit verschiedenen Delirursachen und an unterschiedlichen Standorten behandelt, bestätigt werden können. Ebenso wurde erforscht ob andere, bislang nicht betrachtete, Veränderungen in den EEGs identifiziert werden können. Hierbei wurde auch betrachtet, ob und in welchen Untergruppen je nach Ätiologie des Delirs, die Veränderungen auftreten.

Sollte es erkennbar sein, dass es zuverlässige EEG-Parameter gibt, welche auf das Vorhandensein eines Delirs hinweisen, könnten diese in die Diagnostik des Delirs mit aufgenommen werden. Damit würde das erste sichere objektive Diagnostikverfahren zur Detektion des Delirs zur Verfügung stehen. Das Delir Management könnte deutlich verbessert werden, da ein Großteil der Delirdiagnosen bei Patienten erst durch das EEG gestellt werden könnte. Vom Delir betroffene Patienten, welche bislang durch die subjektive Diagnostik nicht erkannt werden, könnten durch die korrekte Diagnose eine entsprechende Behandlung erhalten. Das könnte das Outcome und die Mortalität vieler Patienten weltweit verbessern.

Des Weiteren wurde untersucht, ob das Vorliegen eines erhöhten CRP-Wertes als Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs angenommen werden kann. Zudem wurde auch untersucht, ob es spezielle MRT-Veränderungen gibt, welche als Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs gewertet werden können.

Zusammengefasst soll diese Arbeit die folgenden drei Fragen untersuchen:

- 1) Können in der Studienkohorte die bereits viel erforschten und anerkannten Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs, wie das steigende Alter und ein erhöhter CRP-Wert, bestätigend nachgewiesen werden?
- 2) Können in der Studienkohorte Zusammenhänge zwischen im MRT erkennbaren Veränderungen und dem Auftreten eines Delirs erkannt werden?
- 3) Können in der Studienkohorte signifikante Unterschiede zwischen der Delir- und der Kontroll-Gruppe in den EEG-Parametern gefunden werden und gibt es hierbei erkennbare Unterschiede zwischen einzelnen Subgruppen?

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign, ethische Genehmigung und Datenschutz

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um die Auswertung einer multizentrischen Arbeit von insgesamt drei Zentren in Deutschland und den Niederlanden. Die Standorte waren hierbei in Deutschland Greifswald und Tübingen, in den Niederlanden Utrecht. Jeder der Standorte hatte die Genehmigung des institutionellen Prüfungsausschusses für die Verwendung der Daten, die während der Behandlungen im Krankenhaus gewonnen wurden.

Alle Daten wurden pseudonymisiert, sodass keine Rückschlüsse zu den Patienten möglich sind. Es wurden auch nur die pseudonymisierten Daten zwischen den Zentren ausgetauscht.

Für die Tübinger Arbeiten liegt ein positives Ethikvotum der Ethikkommission der Universität Tübingen mit der Projektnummer 621/2022BO2 vor.

2.2 Datenerfassung

Für die Studie wurden in allen Standorten Patienten ausgewählt, welche ein Delir zeigten. Das Delir musste dafür durch entsprechende Kriterien wie das ICDSC diagnostiziert und im Anschluss anhand des DSM-5 durch eine qualifizierte Person bestätigt werden. Zudem musste bei den ausgewählten Patienten in einem Zeitraum von maximal fünf Tagen vor oder nach dem Vorliegen des Delirs ein EEG aufgezeichnet worden sein.

Es wurden Kontrollpatienten in die Studie mit aufgenommen, welche kein Delir zeigten, von denen aber aus anderen Gründen EEG-Aufzeichnungen vorlagen.

Die Elektroden wurden bei allen Studienstandorten standardisiert mit dem 10-20 System angebracht, die Aufzeichnungen sind dadurch gut vergleichbar.

2.2.1 Tübingen

In Tübingen war es das Ziel, die klinischen Daten und Befunde von insgesamt 140 Patienten retrospektiv zu erheben, welche zwischen 2010 und 2022 am Universitätsklinikum Tübingen behandelt wurden. Der Großteil der betrachteten

Patienten wurde in der Neurologischen Universitätsklinik mit Schwerpunkt für neurovaskulären Erkrankungen behandelt.

Die Daten wurden unter anderem mithilfe der in der Universitätsklinik Tübingen genutzten Programme SAP, ISH und MEONA erhoben. Es wurden hierbei verschiedene Datenquellen wie Verlaufskurven, Pflegeprotokolle und Arztbriefe genutzt.

Die in dieser Arbeit betrachteten Patienten wurden mithilfe des Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) dreimal täglich gescreent und die Diagnose Delir im Falle eines positiven Screenings mittels DSM-5 überprüft. Im Folgenden wird kurz auf dieses Verfahren eingegangen.

Die Anwendung des ICDSC zeigte in vorliegenden Untersuchungen eine Sensitivität von 99% und eine Spezifität von 64%. Die Interrater-Reliabilität zwischen Pflegekräften und Ärzten liegt hierbei bei über 94% (F. Radtke et al., 2009). Auch ist der ICDSC für die Verwendung bei Schlaganfallpatienten validiert worden (Boßelmann et al., 2019). Der ICDSC umfasst sieben verschiedene Bereiche, welche jeweils mit 0 oder 1 Punkt bewertet werden. Erreicht ein Patient demnach insgesamt 0 Punkte, kann davon ausgegangen werden, dass aktuell bei ihm kein Delir vorliegt. Bei einer erreichten Punktzahl zwischen 1 und 3 Punkten liegt der Verdacht auf ein subsyndromales Delirium vor. Liegt bei einem Patienten eine Punktzahl von mindestens 4 vor, ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Delir zu diagnostizieren. Daher wurden für diese Arbeit Patienten mit einem ICDSD von ≥ 4 gesucht. Eine genaue Auflistung der Kriterien ist in Tabelle 3 zu sehen. Zusätzlich musste die Diagnose anhand des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 (DSM-5) durch eine qualifizierte Person gesichert worden sein. Dadurch konnten andere psychische oder neurogenerative Erkrankungen, wie beispielsweise eine Demenz oder eine Psychose, welche wichtige Differentialdiagnosen des Delirs darstellen und auch zu einem erhöhten ICDSC Wert führen können, ausgeschlossen werden. Eine genaue Aufzählung der im DSM-5 genannten Kriterien wurde bereits in Tabelle 1 gezeigt. Trafen bei einem Patienten diese Bedingungen zu, konnte er potentiell in die Delir-Gruppe (Del(+)-Gruppe) der Studie aufgenommen werden, wenn zusätzlich im

angegebenen Zeitraum eine EEG-Aufnahme vorlag. Ein Schema des Aufnahme Screenings ist in Abbildung 1 zusehen.

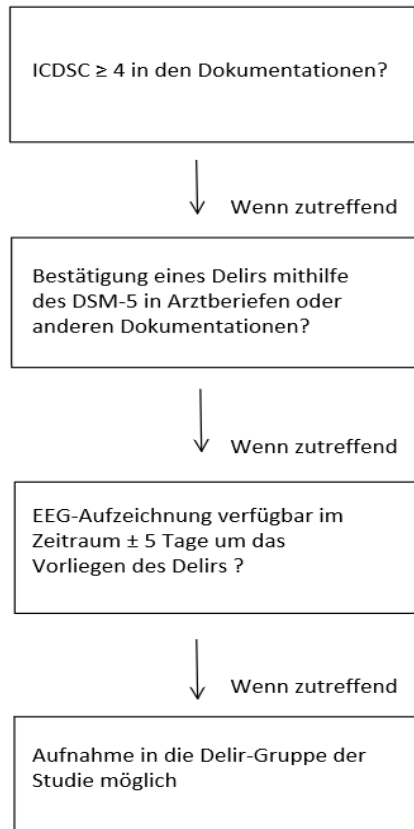


Abbildung 1: Schema der Erhebung der Daten in Tübingen

Tabelle 3: Symptome des ICDSC Score (F. Radtke et al., 2009)

Veränderte Bewusstseinslage	0-1 Punkte
Unaufmerksamkeit	0-1 Punkte
Desorientierung	0-1 Punkte
Halluzinationen, Wahnvorstellungen, Psychose	0-1 Punkte
Psychomotorische Erregungen oder Retardierung	0-1 Punkte
Unangemessene Sprache oder Gemüt	0-1 Punkte
Störungen des Schlaf-/ Wachrhythmus	0-1 Punkte
Fluktuierende Symptomatik	0-1 Punkte

Erhoben wurden als klinische Daten: Das Geschlecht, das Alter zum Zeitpunkt der Behandlung sowie das Ereignis (die Erkrankung) das dem Auftreten des Delirs voran ging (precipitating condition).

Bei den Ereignissen oder den Erkrankungen, nach denen ein Delir aufgetreten ist, konnte zwischen den Gruppen unbekannter Auslöser, Herzoperation, Wirbelsäulenoperation, Schlaganfall, andere neurologische Störung, metabolische Störung oder Infektion unterschieden werden. Diese Ereignisse wurden später zur Einordnung verwendet, ob es sich um ein POD (postoperatives Delir), ein PSD (nach einem Schlaganfall auftretendes Delir) oder MED (nach anderen medizinischen Störungen auftretendes Delir) handelt.

Mithilfe des Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) (siehe Tabelle 4), welcher während des Aufenthalts der Patienten bereits dokumentiert worden war, wurde eingeteilt, ob es sich um ein hypo- bzw. hyperaktives Delir handelt. Werte > 0 wurden hierbei als hyperaktives Delir gewertet und Werte < 0 als hypoaktives Delir. Schwankten die Werte stark zwischen positiven und negativen Werten, wurde eine Mischform angenommen. Neben dem RASS wurden Notizen und Verlaufskurven mit in die Beurteilung einbezogen.

Tabelle 4: RASS-Score (Sessler et al., 2002)

Zustand	RASS-Score
Aggressiv	+4
Stark agitiert	+3
Agitiert	+2
Unruhig	+1
Wach und ruhig	0
Schläfrig	-1
Leicht sediert	-2
Mäßig sediert	-3
Stark sediert	-4
Nicht erweckbar	-5

Vom Standort Tübingen wurden in die Studie 70 Patienten aufgenommen, welche ein Delir entwickelten (Delirgruppe) und weitere 70, welche während des Aufenthalts kein Delir zeigten (Kontrollgruppe). Die beiden Gruppen wurden so gewählt, dass in beiden Gruppen möglichst gleich viele Patienten mit einem Schlaganfall als potenziell auslösendes Ereignis für ein Delir waren. Alter und Geschlecht wurden bei jedem Patienten erfasst, allerdings in den beiden Gruppen nicht angepasst.

Neben den klinischen Daten wurden auch MRT Befunde mit in die Analyse mit aufgenommen. Die MRT Aufnahme muss hierbei in einem Zeitraum von +/- drei Wochen zum Auftreten des Delirs bzw. des Ereignisses aufgenommen worden sein. Alle MRT Bilder wurden durchgängig von der gleichen Person ohne weitere Hilfsmittel bewertet. Die MRT Bilder wurden nach der Fazekas Klassifikation eingeteilt, welche das Ausmaß der Leukenzephalopathie klassifiziert und für die einfache Beurteilung von Läsionen der weißen Substanz bei MRT-Untersuchungen des Gehirns genutzt wird. Hierbei wurde zwischen den Periventrikular White Matter Läsionen (PVWM) und Deep White Matter Läsionen (DWM) unterschieden und das Ausmaß jeweils mit einer Zahl zwischen null und drei beurteilt (Fazekas et al., 1987). Die Beurteilung erfolgte immer anhand der

T2 Flair gewichteten Aufnahmen. Das Vorliegen einer MRT Aufnahme war kein obligates Einschlusskriterium für die Delir-Gruppe.

Als Laborparameter wurde der höchste CRP-Wert im Verlauf der Behandlung mit in die Auswertung aufgenommen, sofern dieser vorhanden waren.

Zudem wurden bereits aufgezeichnete EEG Aufnahmen, welche in der klinischen Routine erhoben worden waren, mit in die Analyse aufgenommen. Grund der EEG-Aufzeichnung waren häufig Veränderungen der kognitiven Funktion. In dieser Situation sollte häufig das Vorliegen einer nicht-convulsiven epileptischen Aktivität ausgeschlossen werden. Die Aufnahmen mussten bei Patienten der Delir-Gruppe in einem Zeitraum von +/- fünf Tagen zum Vorliegen des Delirs aufgenommen worden sein.

In Tübingen wurden die EEG Aufnahmen bis 2020 mit dem Programm Neurofile aufgenommen und gespeichert. Spätere Aufnahmen wurden mit dem Programm Neuroworks aufgenommen und gespeichert. Mithilfe dieser Programme wurden aus den meist ca. 20 Minuten langen EEG-Aufnahmen bei jeder Aufnahme drei jeweils mindestens 20 Sekunden lange Abschnitte ausgeschnitten, welche möglichst artefaktfrei waren. Gab es längere artefaktfreie Abschnitte, wurden auch deutlich längere Abschnitte gewählt. Waren bei einem Patienten mehrere EEG-Aufnahmen aus dem geeigneten Zeitraum vorhanden, wurden hier von jeder Aufnahme drei Abschnitte gewählt. Es wurde vermerkt, dass es sich um mehrere Aufnahmen des gleichen Patienten handelt.

Bei der Kontrollgruppe musste die EEG Aufnahme, welche meist zum Ausschluss verschiedener Differentialdiagnosen aufgenommen worden war, im Zusammenhang mit dem Ereignis stehen bzw. während des nachfolgenden Krankenhausaufenthaltes aufgenommen worden sein.

Die Patienten mit Delirium wurden, je nach den Informationen über das Umfeld und die auslösenden Bedingungen, einem der drei Deliriumtypen POD, PSD oder medizinisches Delirium (MED) zugeordnet. MED umfasste Patienten ohne chirurgische Eingriffe und ohne Schlaganfall, deren Delirium auf andere

Ursachen zurückzuführen war, vor allem auf Stoffwechsel- und/oder Infektionskrankheiten.

2.2.2 Greifswald

In der Neurologischen Klinik in Greifswald wurden Patienten der allgemeinen neurologischen Station und der Stroke-Unit in die Studie aufgenommen. Die Patienten wurden hier mithilfe der Confusion assessment method (CAM) auf das Vorliegen eines Delirs gescreent. Dieser Score ist für die Anwendung bei neurologischen Patienten, einschließlich Schlaganfallpatienten, zugelassen und validiert (Fleischmann et al., 2021). Auch hier wurde die Diagnose anschließend mithilfe der DSM-5 Kriterien durch einen erfahrenen Arzt bestätigt. Der Motortyp wurde hierbei, wenn ausreichend Daten vorlagen, durch retrospektive Überprüfung der Krankenakte festgestellt. Lagen keine eindeutigen Informationen vor, wurde der Motortyp als unbestimmt eingestuft. Es wurde eine Kontrollgruppe mit in die Studie aufgenommen, welche auf das Vorliegen einer Epilepsie untersucht worden waren, bei denen sich aber im Verlauf keine neurologische Diagnose zeigte, sondern beispielsweise eine andere Form der Synkope. Zudem wurden Patienten mit Schlaganfall, aber ohne Delir, mit in die Kontrollgruppe einbezogen. Eine Übererfassung der Kontrollpersonen war möglich, da die Patienten prospektiv aufgenommen wurden und der Deliriumstatus zum Zeitpunkt der Aufnahme unklar war (Fleischmann et al., 2025; Van der A et al., 2025).

2.2.3 Utrecht

Die Daten aus Utrecht stammen von Patienten, welche nach einem herzchirurgischen Eingriff ein Delir zeigten. Hier wurden die Patienten bereits vor der Operation rekrutiert und im Anschluss an die Operation, die ersten fünf Tage auf das Auftreten eines Delirs gescreent. Als Screeningtool wurde der CAM-ICU benutzt. Anschließend wurden die Diagnose durch einen Geriater, Neurologen oder Psychiater anhand der DSM-4 Kriterien verifiziert, einer Vorversion der aktuellen DSM-5 Kriterien. Der Subtyp des hypoaktiven Delirs wurde auf der Grundlage eines negativen RASS-Scores bestimmt. Die EEG-Registrierungen wurden mit einem Micromed EEG-System (Treviso, Italien) durchgeführt.

In die Kontrollgruppe wurden Patienten eingeschlossen, welche sich derselben Art von Operation unterzogen hatten, im anschließenden Screening allerdings keine für ein Delir sprechende Veränderung zeigten. (Fleischmann et al., 2025; Van der A et al., 2025)

2.3 Verarbeitung der Blutwerte

Die Werte des C-reaktives Proteins (CRP) liegen lediglich vom Studienstandort Tübingen vor.

Die Werte wurden in der Einheit mg/dl erfasst und es wurde jeweils der maximale Wert gewertet, welcher im betrachteten Krankheitszeitraum der Patienten auftrat.

Die Daten wurden mithilfe des Programms SPSS verarbeitet. Für einige Berechnungen wurden die Werte in ein normwertiges CRP und in ein erhöhtes CRP aufgeteilt. Als normwertiges CRP wurden hierbei alle Werte $< 0,5$ mg/dl betrachtet, alle Werte $\geq 0,5$ mg/dl wurden in der Analyse als ein erhöhtes CRP gewertet.

2.4 Verarbeitung der MRT-Daten

Auch MRT-Bilder und MRT-Befunde liegen lediglich vom Studienstandort Tübingen vor.

Die MRT-Bilder wurden anhand des Fazekas-Score mit einem Wert zwischen 0 und 3 jeweils für die Kategorie PVVM und DWM beurteilt. In der folgenden Analyse wurden diese Kategorien als metrisch angesehen.

2.5 Verarbeitung der EEG-Daten

Die Daten der Studienstandorte Tübingen und Greifswald wurden mit Hilfe des Programms MATLAB weiter für die Analyse vorbereitet, indem weitere Artefakte ausgeschlossen wurden. Hierfür wurde die Fieldtrip-Toolbox genutzt, welche der Visualisierung, Identifizierung und manuellen Ablehnung von Epochen dient (Oostenveld et al., 2011). Am Standort Utrecht wurden Epochen manuell unter Ausschluss von Augenbewegungs- und Muskelartefakten ausgewählt (Fleischmann et al., 2025; Van der A et al., 2025).

Im Anschluss wurden alle EEG-Daten gemeinsam mit dem Programm Brainwave (Version 0.9.165.54, kostenlos verfügbar) analysiert. Hierbei wurden die Daten auf eine durchschnittliche Referenzmontage bezogen. Die Leistungsspektralanalyse wurde mit einer schnellen Fourier-Transformation (englisch: Fast Fourier Transform (FFT)) durchgeführt, wobei diskrete Signale von der Zeitdomäne in die Frequenzdomäne transformiert werden.

Die Analyse wurde für die Frequenzen Delta 0,5 – 4 Hz, Theta 4-8 Hz, Alpha 8-13 Hz und Beta 13-20 Hz durchgeführt. Hierbei wurde ein niedriges Beta gewählt, anstelle des sonst häufig üblichen Beta 13-30 Hz, um Artefakte und Muskelkontraktion möglichst zuverlässig auszuschließen. Aus demselben Grund wurden zusätzlich die Gammafrequenzen ausgeschlossen (Whitham et al., 2007).

Um die Stärke der funktionellen Konnektivität beurteilen zu können, wurde der phase lag index (PLI) mit in die Analyse aufgenommen. Dieser kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen. Er beurteilt, ob die Signale in verschiedenen Hirnanteilen in Verbindung miteinander stehen und ob Erregungen dort synchron oder mit zeitlicher Differenz zueinander ablaufen. Ein Wert von 1 steht hierbei für eine vollständige Phasensynchronisation, während ein Wert von 0 bedeutet, dass es keine Synchronisation und auch keine Gleichheit bei Phasenvorlauf oder Phasenrückstand gibt.

Hierbei wurde für jede Person ein durchschnittlicher PLI-Wert zwischen allen Kanalpaaren für jede Epoche berechnet und anschließend zu einem mittleren PLI-Wert pro Frequenzwert gemittelt.

Als Maß der Amplitudenkoppelung zwischen den Signalen wurde die Amplitudenhüllkurvenkorrelation (englisch: amplitude envelope correlation kurz: AEC) verwendet. Sie misst die Pearson-Korrelation zwischen den Hüllkurven der Amplituden der Signale, die durch die Hilbert-Transformation der Zeitreihen erhalten werden (Bruns et al., 2000). Es wurde die für Volumenleitung und räumliche Leckagen korrigierte Version genutzt (AECc) (Hipp et al., 2012). Die Korrektur für Volumenleitung wird durch paarweise Orthogonalisierung zwischen den Signalen X und Y (in beiden Richtungen X zu Y und Y zu X) vor der

Berechnung des Pearson-Korrelationskoeffizienten erreicht. Der positive Teil des Korrelationskoeffizienten wurde zur Schätzung der Konnektivitätsstärke verwendet, die zwischen 0 und 1 liegt (Fleischmann et al., 2025).

2.6 Datenverarbeitung und Statistik

2.6.1 Subgruppenanalyse Tübingen

Die statistischen Analysen wurden mit SPSS (v29, IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Auch die Diagramme wurden mithilfe des Programms erstellt. Für die Analysen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet.

Der Einfluss einer Variable auf eine andere wurde mithilfe eines einfachen linearen Regressionsmodells untersucht. Die Effektstärke nach Cohens wurde hierbei mit $f^2 = \frac{R^2}{(1-R^2)}$ berechnet. Um die Stärke dieses Effekts zu beurteilen, eignet sich die Einteilung von Cohen (1992). $f^2 = .02$ entspricht einem schwachen Effekt, $f^2 = .15$ entspricht einem mittleren Effekt und $f^2 = .35$ entspricht einem starken Effekt.

2.6.2 Multizentrische Analyse

Zur Untersuchung der Abschnitte „EEG Daten: Erste Analysen“ und „Auswirkungen von Kontextfaktoren auf EEG-Merkmale im Zusammenhang mit Delirium“ wurden zunächst globale Tests durchgeführt, gefolgt von Post-hoc-Tests zur Untersuchung identifizierter und signifikanter globaler Effekte. Globale Tests der Unterschiede zwischen den Gruppen von Patientenmerkmalen wurden mit einer univariaten Varianzanalyse (ANOVA) durchgeführt und die globalen Auswirkungen von Kontextfaktoren auf EEG-Merkmale wurden mit einer multivariaten Varianzanalyse (MANOVA) bewertet. Post-hoc-Tests von kontinuierlichen Daten wurden mit zweiseitigen t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Häufigkeiten wurden mit einem z-Test verglichen. Die deskriptiven Daten im Text werden als Häufigkeiten oder Gruppenmittelwerte \pm Standardabweichung dargestellt. Die aufgezeichneten Daten der Gruppenmittelwerte enthalten 95%-Konfidenzintervalle (95%CI) anstelle der Standardabweichungen, um statistische Unterschiede zwischen den Gruppen zu visualisieren.

Für die multizentrischen Auswertungen mit Schwerpunkt auf die AECc-Werte wurden die statistischen Analysen mit SPSS (v29, IBM, Armonk, NY, USA) durchgeführt. Gruppendaten wurden als Mittelwerte und Standardabweichungen (SD), im Falle von kontinuierlichen Variablen mit Normalverteilung oder als Zahlen mit Prozentsätzen, dargestellt. Gruppendaten mit einer schiefen Verteilung wurden als Mediane und Interquartilsbereiche in eckigen Klammern angegeben. Unterschiede im AECc zwischen Patienten im Delirium und Patienten ohne Delirium wurden in jedem Frequenzband mit Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Die sich daraus ergebenden p-Werte wurden mit der Bonferroni-Methode angepasst, um Fehler vom Typ a I aufgrund von Mehrfachtests zu vermeiden, und über die MATLAB-Funktion multcompare abgerufen. Für jeden p-Wert p_i (wobei i von 1 bis m reicht), wobei m die Anzahl der unabhängigen statistischen Tests ist (hier $m=4$), wurde der Bonferroni-bereinigte p-Wert (p_{adj}) nach der Formel (Bland & Altman, 1995) berechnet:

$$p_{adj}=p_i \times m$$

Darüber hinaus wurden die AECc-Unterschiede zwischen Delirium-Patienten über die verschiedenen Delirium-Typen (POD, PSD, MED) hinweg mit Kruskal-Wallis-Tests (Bonferroni-bereinigte p-Werte; $m=4$) untersucht. Signifikante Unterschiede im Kruskal-Wallis-Test wurden post-hoc mit Mann-Whitney-U-Tests untersucht (Bonferroni-bereinigte p-Werte; $m=3$). Mann-Whitney-Effektgrößen (r) wurden für signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen berechnet und als groß ($r \geq 0,5$), moderat ($0,5 > r \geq 0,3$) oder klein ($r < 0,3$) interpretiert (Fritz et al., 2012). Das Gleiche wurde als explorative Analyse für jeden der Deliriumtypen durchgeführt (Fleischmann et al., 2025).

Die Untersuchungen der multizentrischen Analysen mit Schwerpunkt auf die weiteren quantitativen EEG-Merkmale wie der PLI, Peakfrequenz und Power wurden in der RStudio environment unter Verwendung von R Version 4.2.2 (R Core Team, 2021) durchgeführt. Gruppendaten wurden je nach Datentyp als Mittelwerte mit Standardabweichungen, Mediane mit Interquartilsbereichen oder Häufigkeiten mit Zählungen dargestellt. Klinische und demografische gruppenbezogene Unterschiede zwischen Patienten im Delirium und Patienten

ohne Delirium wurden je nach Art der Daten mit t-Tests für unabhängige Stichproben, Mann-Whitney-U-Tests oder Chi-Quadrat-Tests analysiert.

Die quantitativen EEG-Merkmale (qEEG) wurden zwischen Patienten mit und ohne Delirium bei verschiedenen Ätiologien verglichen. Zur Berücksichtigung von Zentrumseffekten wurden die Analysen für jede Ätiologie und jeden Studienort getrennt durchgeführt, was zu fünf Untergruppen führte.

Für jedes qEEG-Merkmal wurden Mittelwerte und entsprechende 95 %-Konfidenzintervalle (KI) für jede Untergruppe mittels Bootstrapping (1000 Iterationen) berechnet, da die Daten nicht einer Gauß-Verteilung folgten. Um die Größe der Unterschiede zwischen den Untergruppen zu quantifizieren, wurden die standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs) unter Verwendung von Hedges' g berechnet, welches eine verzerrungskorrigierte Schätzung liefert. Die gepoolte SMD wurde als gewichteter Durchschnitt der SMDs der einzelnen Untergruppen berechnet, um sicherzustellen, dass Untergruppen mit größeren Stichprobenumfängen und kleineren Varianzen mehr zur gepoolten Schätzung beitragen.

Gewichte für jede Untergruppe wurden umgekehrt proportional zur Summe der Varianz innerhalb der Studie und der geschätzten Varianz zwischen den Studien (τ^2) festgelegt. Die Varianz zwischen den Studien wurde mit der REML-Methode (Restricted Maximum Likelihood) geschätzt. Die I^2 -Statistik wurde für jedes qEEG-Merkmal und getrennt für Patienten mit und ohne Delirium berechnet, um zu untersuchen, ob die Varianz in den qEEG-Merkmalen primär in beiden Gruppen vorhanden war.

Um den potenziellen Einfluss des Alters auf die primäre Analyse zu bewerten, wurden separate lineare Regressionsanalysen mit jedem qEEG-Merkmal als abhängige Variable, dem Deliriumstatus als unabhängige Variable und dem Alter als Kovariate durchgeführt (Van der A et al., 2025).

3 Ergebnisse

3.1 Subgruppenanalyse Tübingen

3.1.1 Allgemeine Patientendaten

Die folgenden Analysen wurden mit den Daten der Tübinger Patientengruppen durchgeführt. Hierbei wurde bei 70 Patienten in dem untersuchten Zeitraum ein Delir (Del+) festgestellt, während die anderen 70 Patienten kein Delir (Del-) hatten und als Kontrollgruppe herangezogen wurden. Die Alters- und Geschlechtsverteilung ist in Tabelle 5 und Tabelle 6 abgebildet. Die prozentual gleiche Geschlechtsverteilung der beiden Gruppen ist hierbei ungeplant entstanden. Das durchschnittliche Alter lag mit 77,54 Jahren bei den Patienten mit Delir über dem durchschnittlichen Alter der Patienten ohne Delir mit 66,59 Jahren. Der Mittelwert über beide Gruppen hinweg lag bei 72,06 Jahren. Eine grafische Darstellung der Altersverteilung ist in Abbildung 2 gegeben.

Tabelle 5: Mittelwert mit Standardabweichung, Spannweite, Minimum und Maximum des Alters der Patienten des Studienstandorts Tübingen, insgesamt und innerhalb der Delir- und Kontroll-Gruppen

	N	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard-Abweichung
Alter (Insgesamt)	140	76	21	97	72,06	15,543
Alter Delir-Gruppe	70	57	40	97	77,54	11,315
Alter Kontroll-Gruppe	70	72	21	93	66,59	17,256

Tabelle 6: Geschlechterverteilung der Patienten des Studienstandorts Tübingen, insgesamt und innerhalb der Delir- und Kontroll-Gruppen

	Anzahl Männlich (Prozent)	Anzahl Weiblich (Prozent)
Insgesamt	74 (52,9%)	66 (47,1%)
Delir	37 (52,9%)	33 (47,1%)
Kein Delir	37 (52,9%)	33 (47,1%)

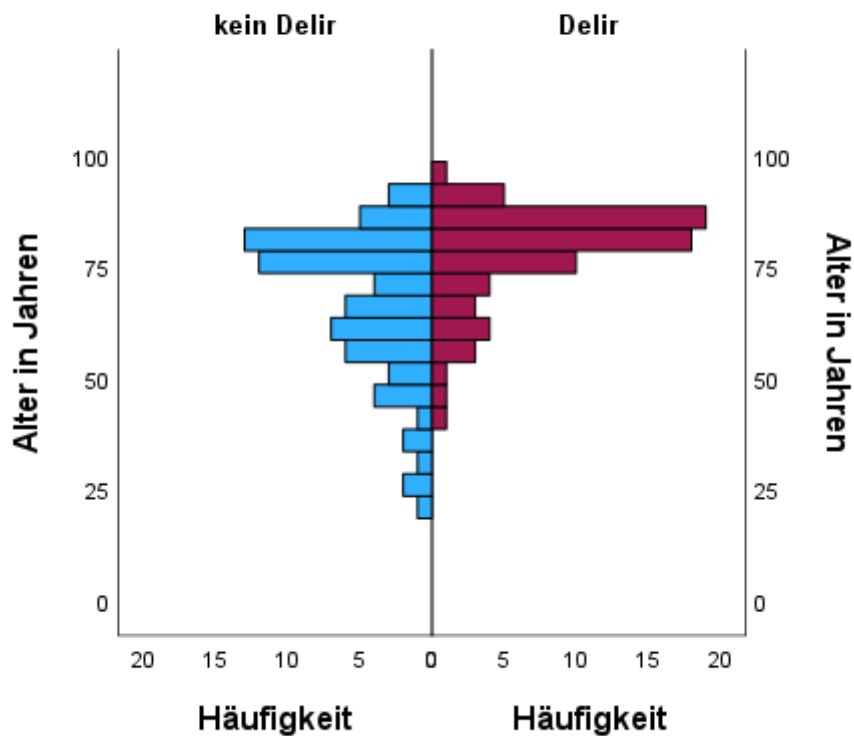


Abbildung 2: Altersverteilung der Patienten aus Tübingen, auf der linken Seite (blau) sind die nicht deliranten Patienten (N=70) abgebildet, auf der rechten Seite (rot) sind die deliranten Patienten (N=70) abgebildet

Innerhalb der Delir-Gruppe wurde, soweit möglich, der Motortyp des Delirs erfasst. Hierbei konnte bei 68 der insgesamt 70 betrachteten Patienten anhand der vorliegenden Daten der Motortyp bestimmt werden.

Bei insgesamt 43 Patienten (63%) lag ein gemischter Motortyp vor. Bei 11 Patienten (16%) wurde ein hypoaktives Delir und bei 14 Patienten (21%) ein hyperaktives Delir festgestellt. Eine grafische Darstellung ist in Abbildung 3 zusehen.

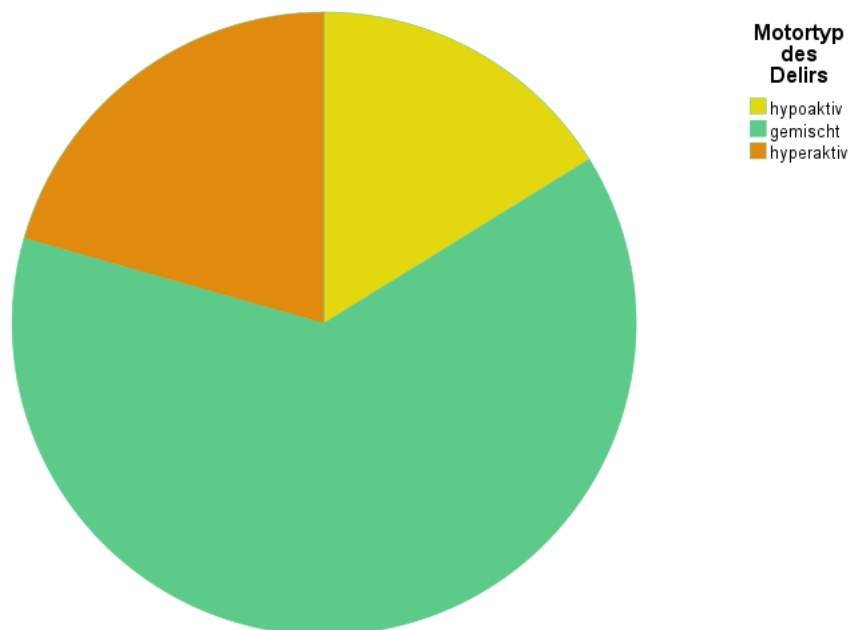


Abbildung 3: Verteilung der verschiedenen Motortypen des Delirs der Patienten aus Tübingen. Gelb= hypoaktives Delir, orange= hyperaktives Delir, grün= gemischter Motortyp

3.1.2 Blutwerte: maximales CRP

Der maximale CRP-Wert konnte bei 139 Patienten erhoben werden (N=69 bei Del+, N=70 bei Del-). Mithilfe des Mann-Whitney-U-Test wurde hierbei die Signifikanz zwischen den beiden Gruppen getestet (Signifikanzniveau ist $p < 0,05$). Das Ergebnis hierbei ist, dass sich die Verteilung der maximalen CRP-Werte innerhalb der beiden Gruppen unterscheidet. Der p-Wert beträgt hierbei $<0,001$. Eine Verteilung der CRP-Werte ist in Abbildung 4 zusehen.

Weitere statistische Größen können Tabelle 7 entnommen werden. Eine grafische Abbildung der Verteilung ist in Abbildung 4 gezeigt.

Tabelle 7: Übersicht der maximalen CRP-Werte in mg/dl, gezeigt sind N= Anzahl, Spannweite, Minimum, Maximum und der Mittelwert mit der Standardabweichung

	N	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standardabweichung
Insgesamt	139	24,71	0,01	24,72	4,66	6,17
Del(+)	69	24,62	0,1	24,72	7,59	6,94
Del(-)	70	17,37	0,01	17,38	1,77	3,40

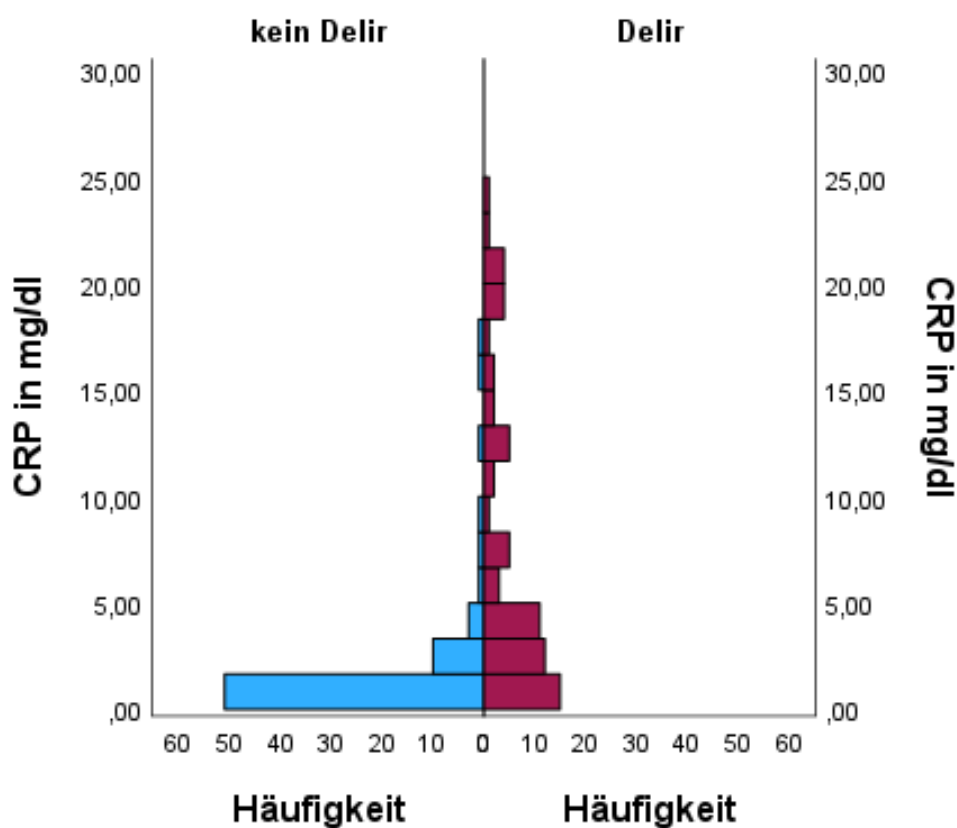


Abbildung 4: Verteilung der max. CRP-Werte der Patienten aus dem Studienstandort Tübingen blau=kein Delir, rot= Delir

Insgesamt zeigten 65 der 69 Patienten aus der Del(+)-Gruppe einen erhöhten CRP-Wert ($CRP \geq 0,5 \text{ mg/dl}$) und nur 4 der Patienten einen normwertigen CRP-Wert ($CRP < 0,5 \text{ mg/dl}$). Bei der Del(-)-Gruppe hatten bei den gleichen

Grenzwerten insgesamt 33 der 70 Patienten einen erhöhten CRP-Wert. Die anderen 37 der Patienten hatten normwertige CRP-Werte (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8: Anzahl der Patienten mit normwertigen und erhöhtem CRP Werten in der Delir- und Kontroll-Gruppe

Gruppe	CRP normwertig	CRP erhöht
Delir	4	65
Kein Delir	37	33

3.1.3 MRT-Befunde: Fazekas-Score

Es lagen bei insgesamt 92 Patienten Schädel-MRT Bilder aus dem passenden Zeitraum vor. Hiervon konnten insgesamt 87 für die Analyse des Fazekas-Scores herangezogen werden. Die anderen 5 MRT Bilder konnten entweder aufgrund von fehlenden Wichtungen, zu starken Artefakten oder zu starker Unschärfe nicht verwendet werden.

47 der verwertbaren Aufnahmen stammten hierbei von Patienten aus der Kontrollgruppe. Die anderen 40 Aufnahmen von Patienten aus der Delirgruppe.

Beispielbilder mit deren Fazekas Score Einteilung sind in Abbildung 5, Abbildung 6 und Abbildung 7 zu sehen.

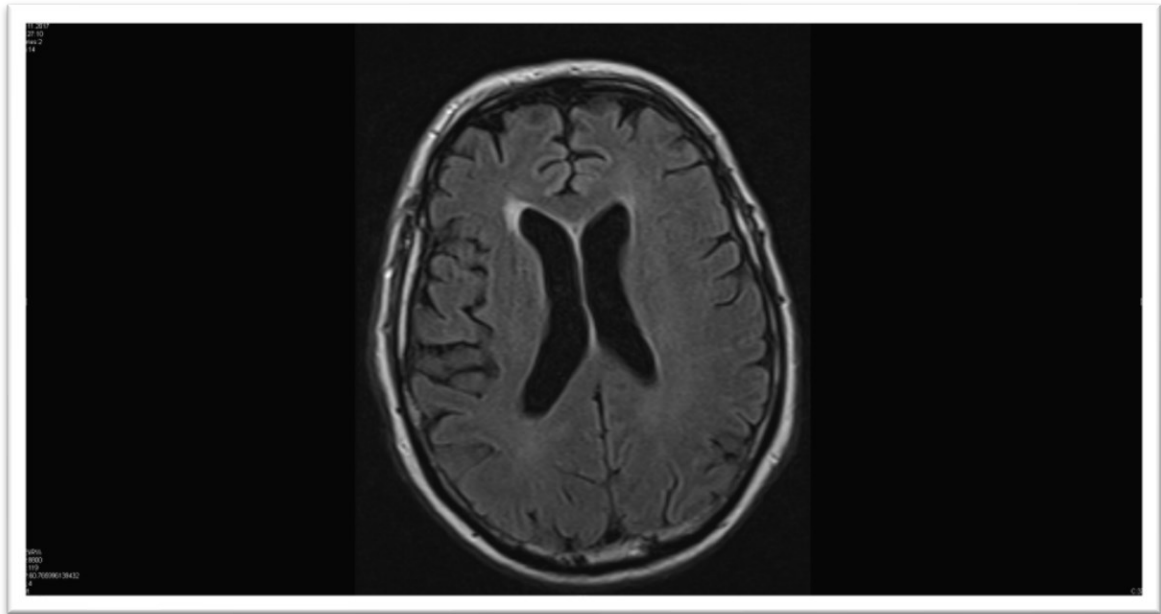


Abbildung 5: MRT Bild eines in die Studie eingeschlossenen Patienten in T2 Flair, Beurteilung der Fazekas Scala: PVVM (periventrikuläre weiße Substanz): 1, DWM (tiefe weiße Substanz): 0

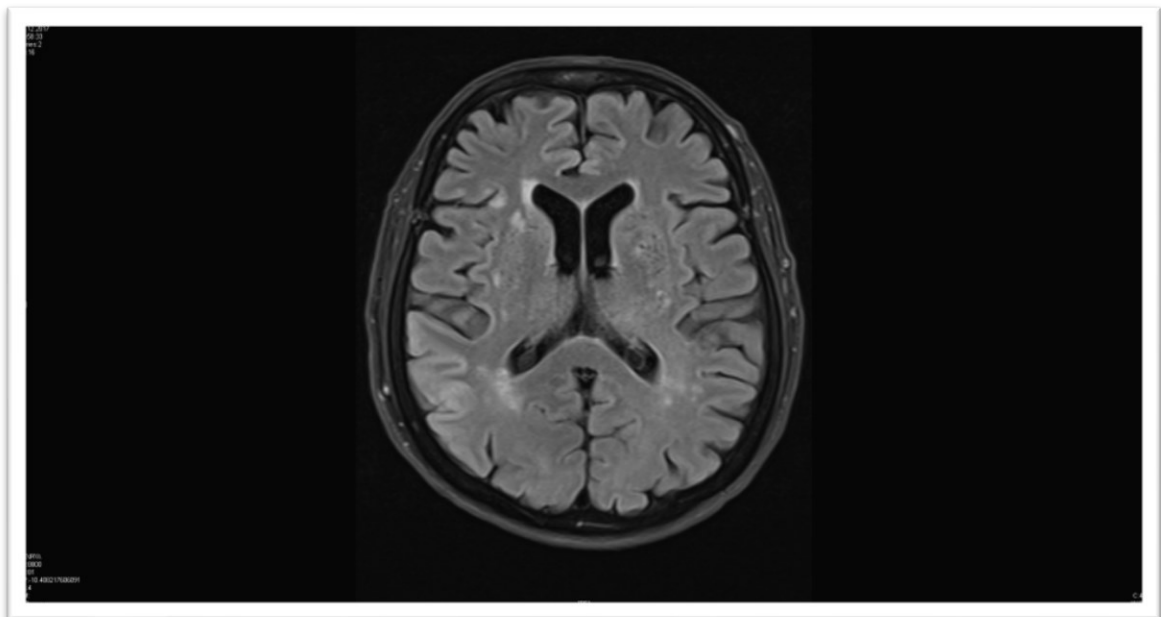


Abbildung 6: MRT Bild eines in die Studie eingeschlossenen Patienten in T2 Flair, Beurteilung der Fazekas Scala: PVVM (periventrikuläre weiße Substanz): 2, DWM (tiefe weiße Substanz): 2

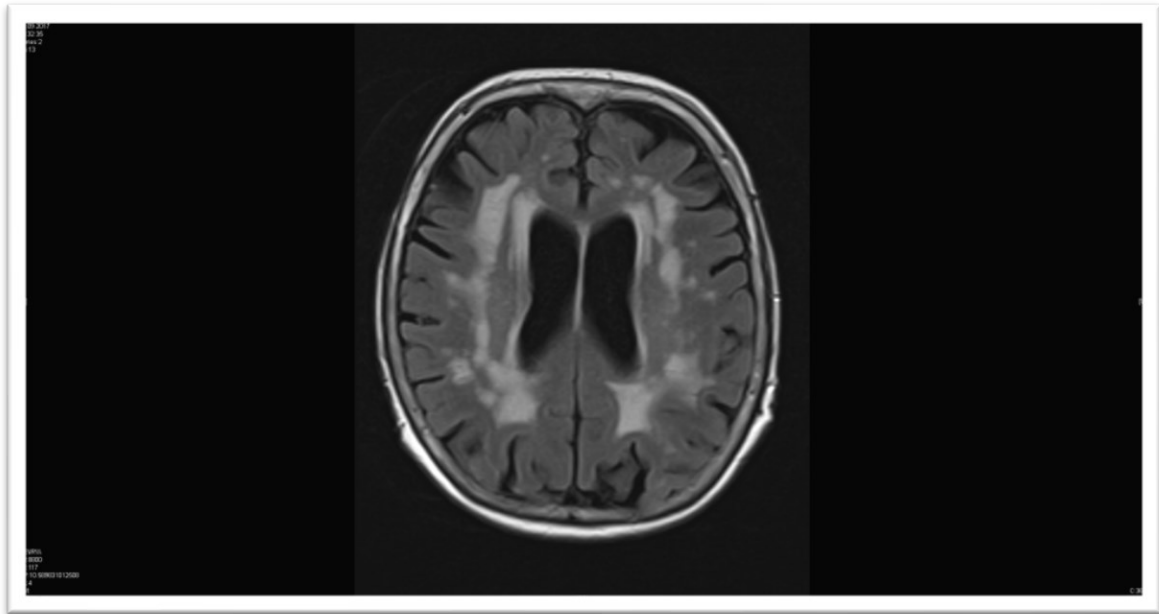


Abbildung 7: MRT Bild eines in die Studie eingeschlossenen Patienten in T2 Flair, Beurteilung der Fazekas Scala: PVWM (periventrikuläre weiße Substanz): 3, DWM (tiefe weiße Substanz): 3

3.1.3.1 PVWM

Bei den Läsionen der periventrikulären weißen Substanz (PVWM) zeigte sich bei den Patienten mit Delir ein höherer Mittelwert des Scores als bei den Patienten ohne Delir. Der Mittelwert bei den Patienten mit Delir betrug 2,15, während er bei den Patienten ohne Delir bei 1,74 lag. Der durchgeführte Mann-Whitney-U-Test zeigte hierbei, dass sich die Verteilung der PVWM-Werte innerhalb der beiden Gruppen signifikant unterscheidet. Der p-Wert lag hierbei bei 0,006.

Es konnte auch gezeigt werden, dass der Mittelwert des Alters bei den Patienten mit höherem Score höher lag als bei niedrigeren Score Werten. Die Bestimmung einer einfachen linearen Regression zeigte aber, ein korrigiertes R-Quadrat von 0,174. Berechnet man hiermit die Effektstärke f^2 nach Cohen kommt man auf einen Wert von 0,21, was für einen mittleren Einfluss des Alters auf den PVWM Wert spricht.

Weitere Werte sind Tabelle 9 und Tabelle 10 zu entnehmen. Eine graphische Verteilung der PVWM Werte ist in Abbildung 8 dargestellt.

Tabelle 9: Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen der PVWM-Werte insgesamt und getrennt betrachtet für die Delir- und Kontroll-Gruppe

	N	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
Insgesamt	87	3	0	3	1,93	0,73
Delir	40	3	0	3	2,15	0,74
Kein Delir	47	3	0	3	1,74	0,68

Tabelle 10: Altersmittelwerte in Bezug auf den Fazekas Score (PVWM)

FAZEKAS SCORE PVWM	Mittelwert Alter	N	Standardabweichung
0	39,5	2	26,163
1	60,9	20	17,435
2	72,09	47	14,212
3	77,28	18	11,140
Insgesamt	69,84	87	16,187

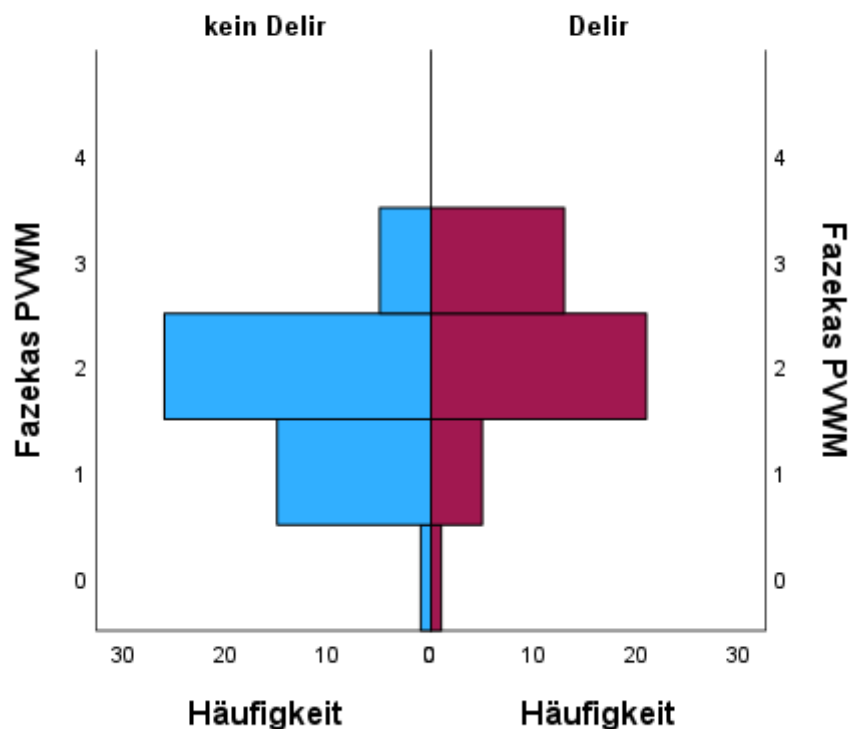


Abbildung 8: PVWM Verteilung: blau= kein Delir, rot= Delir

3.1.3.2 DWM

Auch die Score Werte für die Läsionen der tiefen weißen Substanz (DWM) waren bei der Delir-Gruppe höher als bei der Kontrollgruppe. Der Mittelwert bei Patienten mit Delir lag hierbei bei 1,10, im Vergleich hierzu betrug er bei den Patienten ohne Delir nur 0,83. Die Verteilung der DWM-Werte unterscheidet sich ebenfalls signifikant. Hier lag der p-Wert bei 0,048.

Die Altersmittelwerte stiegen hierbei nicht so deutlich mit einem steigenden Score-Wert. Auch hier wurde im Anschluss eine einfache lineare Regressionsanalyse durchgeführt. Das korrigierte R Quadrat lag hierbei bei 0,138 und die Effektstärke nach Cohen somit bei $f^2 = 0,160$, was ebenfalls einem mittleren Effekt entspricht.

Die genauen Werte sind Tabelle 11 und Tabelle 12 zu entnehmen. Eine grafische Verteilung der DWM Werte ist in Abbildung 9 zu sehen.

Tabelle 11: Mittelwerte mit den entsprechenden Standardabweichungen der DWM-Werte insgesamt und getrennt betrachtet für die Del+ und Del- Gruppe

	N	Spannweite	Minimum	Maximum	Mittelwert	Standard- Abweichung
Insgesamt	87	3	0	3	0,99	0,86
Del(+)	40	3	0	3	1,18	0,84
Del(-)	47	3	0	3	0,83	0,84

Tabelle 12: Altersmittelwerte in Bezug auf den Fazekas Score (DWM)

FASZEKAS SCORE DWM	Mittelwert	N	Standardabweichung
0	57,88	26	19,263
1	74,74	42	11,959
2	74,62	13	12,238
3	77,00	6	7,321
Insgesamt	69,84	87	16,187

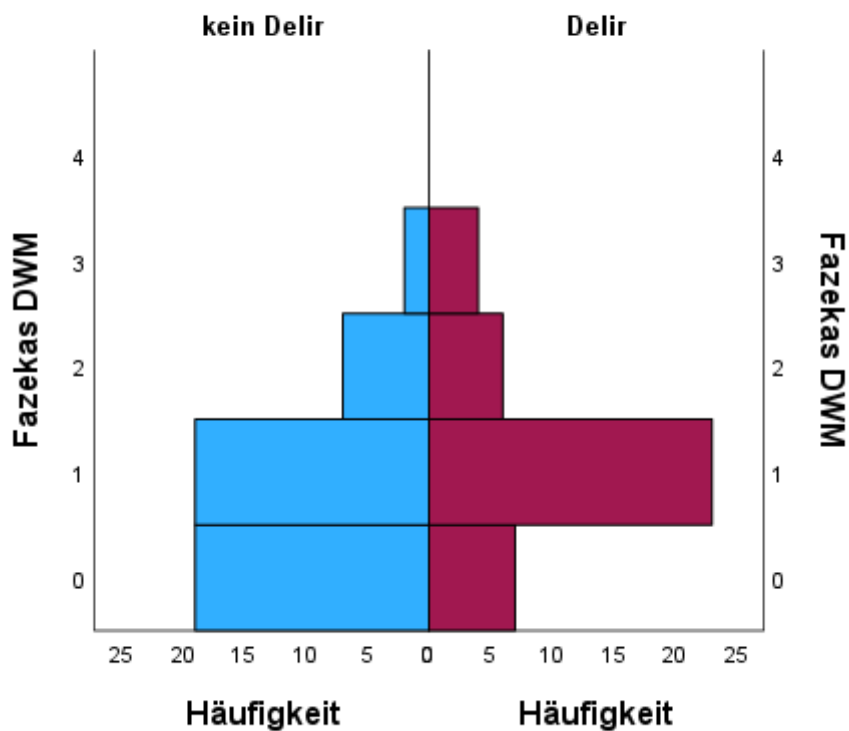


Abbildung 9: DWM Verteilung blau= kein Delir, rot= Delir

3.1.4 Zusammenfassung der Risikofaktoren

In Tabelle 13 sind die Ergebnisse der analysierten potentiellen Risikofaktoren zusammengefasst. Alle betrachteten Parameter zeigten hierbei signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen.

Tabelle 13: Zusammenfassung der Risikofaktoren maximaler CRP-Wert, Fazekas Score und Alter mit den Mittelwerten aller Patienten und den Gruppen Del+ und Del- und dem entsprechenden p-Wert zwischen den beiden Gruppen

	Missing values (Del+/Del-)	Gesamt	Del+	Del-	p-Wert
Max. CRP	1 (1/0)	4,66 (±6,17)	7,59 (±6,94)	1,77 (±3,40)	<0,001
PVWM	53 (30/23)	1,93 (±0,73)	2,15 (±0,74)	1,74 (±0,68)	0,006
DWM	53 (30/23)	0,99 (±0,86)	1,18 (±0,84)	0,83 (±0,84)	0,048
Alter	0 (0/0)	72,06 (±15,54)	77,54 (±11,32)	66,59 (±17,26)	<0,001

3.1.5 EGG-Auswertungen

Zunächst erfolgte die Auswertung der Tübinger Kohorte.

Abbildung 10, Abbildung 11 und Abbildung 12 zeigen beispielhaft die EEG-Aufnahmen dreier in die Studie eingeschlossener Patienten.

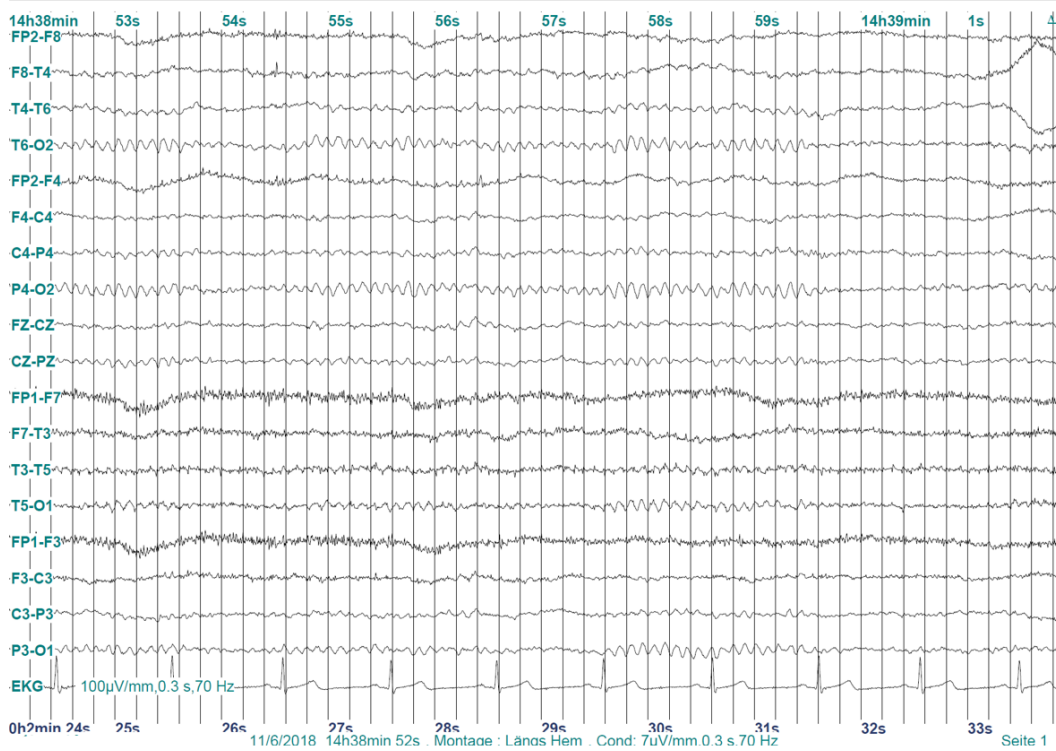


Abbildung 10: EEG-Aufnahme eines Patienten ohne Delir, Programm Neurofile, Montage: Längshelm



Abbildung 11: EEG-Aufnahme eines Patienten mit Delir, Programm Neurofile, Montage: Längshelm

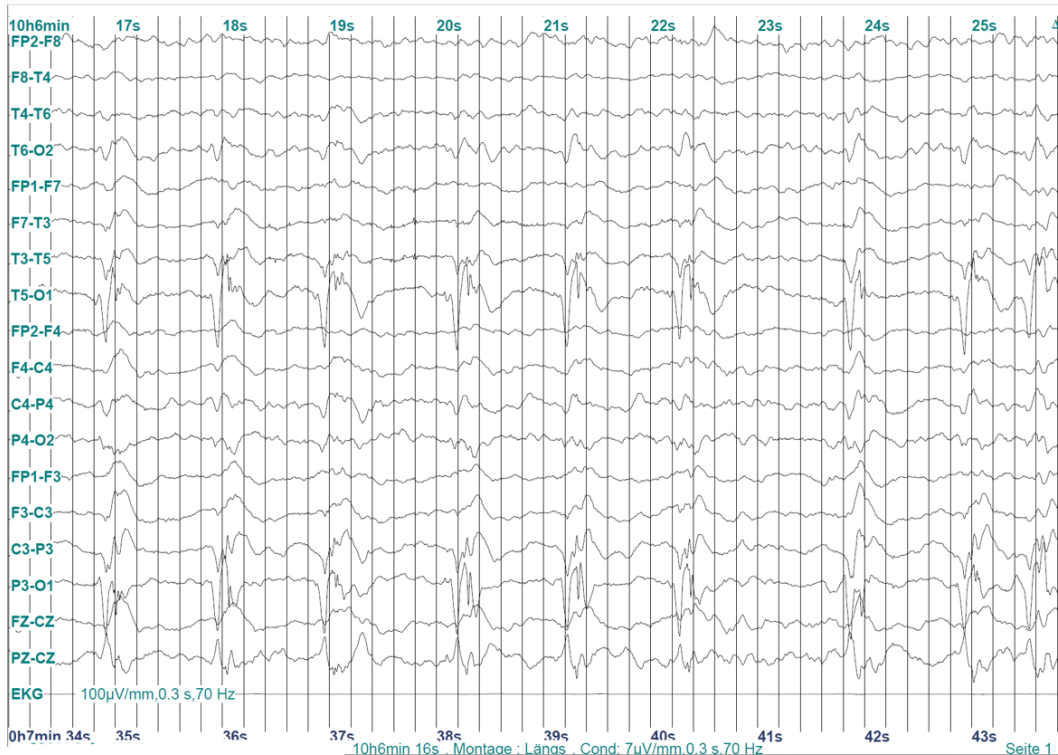


Abbildung 12: EEG-Aufnahme eines Patienten mit Delir, Programm Neurofile, Montage: Längsreihe

Die Auswertung mit Hilfe des Programms Brainwave brachte hierbei unter anderem die folgenden, in Tabelle 14 gezeigten Ergebnisse.

Tabelle 14: Mittelwerte der beiden Gruppen mit der dazugehörigen Standardabweichung und die mittlere Differenz zwischen beiden Gruppen mit dem 95%-KI Intervall

	AECc delta	AECc theta	AECc beta	PLI alpha	PLI beta	Power delta	Power theta	Power beta	Peak frequency
Del+	0,18 (0,07)	0,17 (0,07)	0,11 (0,05)	0,13 (0,02)	0,12 (0,03)	0,69 (0,14)	0,11 (0,05)	0,09 (0,08)	5,96 (1,59)
Del-	0,14 (0,06)	0,14 (0,06)	0,12 (0,05)	0,13 (0,02)	0,15 (0,06)	0,50 (0,17)	0,09 (0,04)	0,27 (0,15)	6,46 (1,48)
Differenz	0,04 (0,02- 0,06)	0,03 (0,00- 0,05)	-0,00 (-0,02- 0,01)	0,00 (-0,01- 0,01)	-0,04 (-0,5(- 0,02))	0,19 [0,14- 0,24]	0,02 [0,00- 0,03]	-0,18 [-0,22-- 0,14]	-0,50 [-1,02-0,02]
Sig. Mit Mann- Whitney U	0,002	0,005	0,840	0,393	<0,001	<0,001	0,009	<0,001	0,004
Sig. Mit ANOVA	0,001	0,017	0,633	0,670	<0,001	<0,001	0,010	<0,001	0,057

Aus den Werten geht unter Berücksichtigung der mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests berechneten Signifikanz hervor, dass die Peakfrequenz, Power beta und

PLI beta in der Delir-Gruppe niedriger waren als in der Kontrollgruppe. Die Werte AECc delta, AECc theta, Power delta und Power theta waren in der Del+ Gruppe höher als in der Del- Gruppe. Bei den Werten AECc beta und PLI alpha gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen. Abbildung 13, Abbildung 14 und Abbildung 15 zeigen grafisch die mithilfe von Boxplots dargestellte Verteilung der Werte, jeweils betrachtet für die Delir- und die Kontrollgruppe.

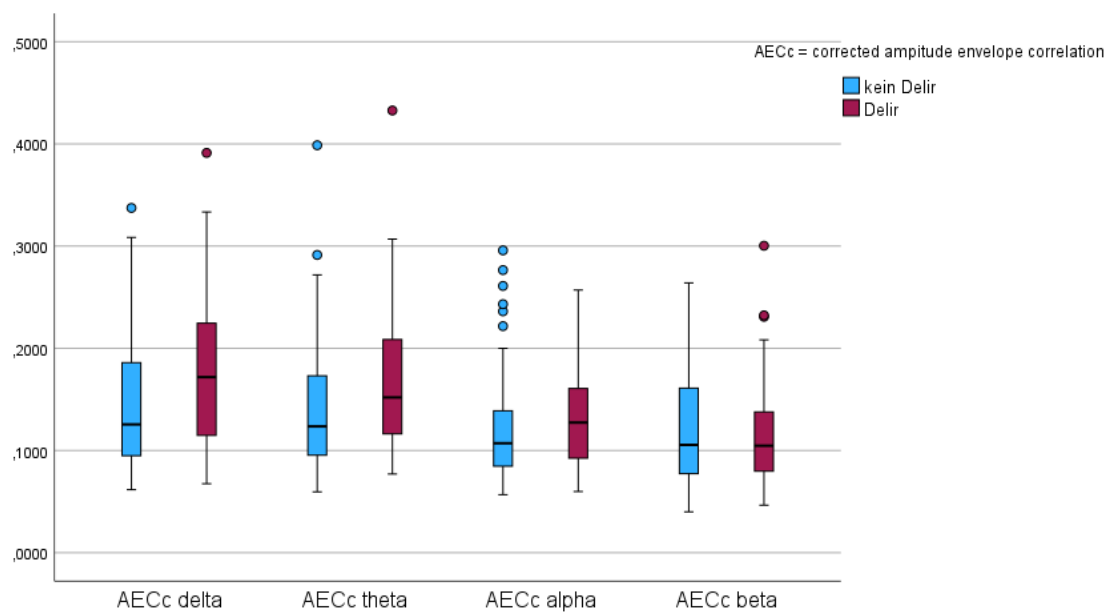


Abbildung 13: Boxplot-Diagramm, gezeigt sind die AECc Werte der delta, theta, alpha und beta Frequenz, blau= Patienten ohne Delir, rot= Patienten mit Delir

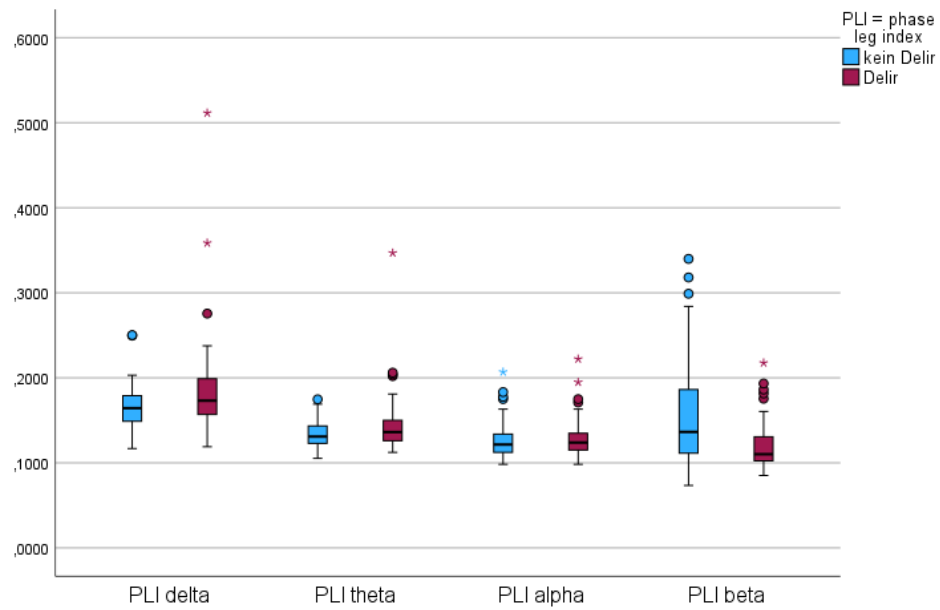


Abbildung 14: Boxplot-Diagramm, gezeigt sind die PLI Werte der delta, theta, alpha und beta Frequenz, blau= Patienten ohne Delir, rot= Patienten mit Delir

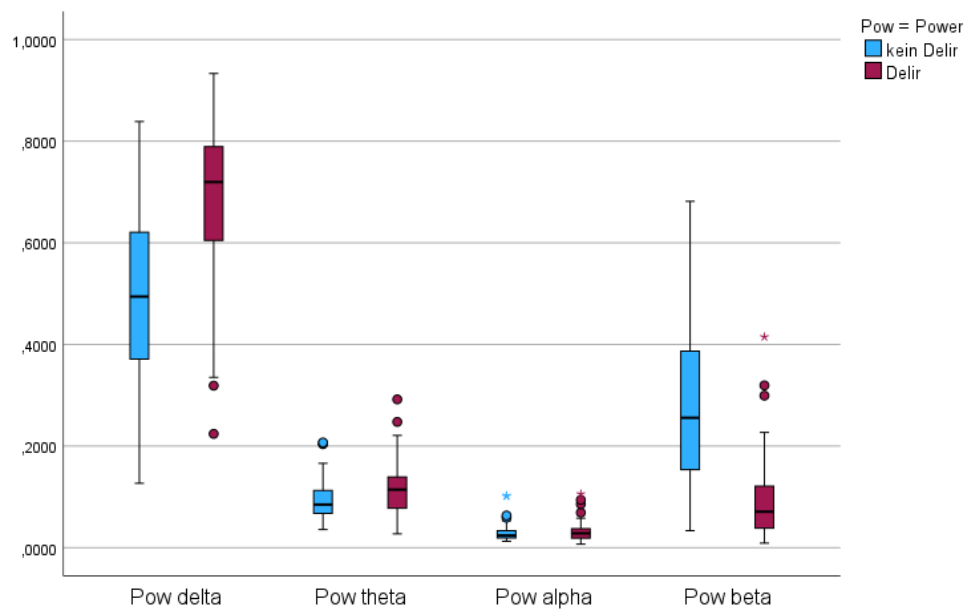


Abbildung 15: Boxplot-Diagramm, gezeigt sind die Power Werte der delta, theta, alpha und beta Frequenz, blau= Patienten ohne Delir, rot= Patienten mit Delir

3.2 Multizentrische Auswertung

3.2.1 Allgemeine Patientendaten

Insgesamt wurden 377 erwachsene Patienten in die Studie miteingeschlossen, davon 171 weiblich (45%). 173 Patienten hatten im Beobachtungszeitraum ein Delir. Die anderen 204 Patienten zeigten während, bzw. kurz vor und kurz nach der Aufnahme des EEGs kein Delir und können daher als Kontrollgruppe herangezogen werden. Das durchschnittliche Alter der Patienten mit Delir lag hierbei bei $78,4 \pm 8,7$ Jahren und unterscheidet sich hierbei signifikant von dem durchschnittlichen Alter der Patienten ohne Delir, welches bei $73,2 \pm 13,2$ Jahren lag. Somit war der Altersdurchschnitt in der Delirgruppe höher ($6,2 \pm 1,2$ Jahren, $p < 0,001$). Bei der Geschlechterverteilung gab es keine signifikanten Unterschiede ($p = 0,84$).

Es wurde unterteilt in das post-stroke-Delir (PSD, N=82) welches überwiegend auf den Stroke Units der Krankenhäuser behandelt wurde, dem postoperativen Delir (POD, N=24), und dem medizinischen Delir (MED, N=67), welches Infektionen und metabolische Störungen miteinschließt. An den Standorten Greifswald und Tübingen lag der Schwerpunkt auf Delirium nach Schlaganfall und medizinischem Delirium, während in Utrecht ausschließlich Patienten nach Herzoperationen erfasst wurden.

Der motorische Subtyp des Delirs war in 39% gemischt (N=55), in 41% konnte ein hypoaktives Delir (N=59) und in 20% ein hyperaktives Delir (N=28) festgestellt werden. Bei insgesamt 31 Patienten wurde der motorische Subtyp des Delirs nicht festgelegt (Fleischmann et al., 2025).

Eine Übersicht über die verschiedenen Standorte ist in Tabelle 15 zusehen.

Tabelle 15: Beschreibung und Vergleich von Patienten mit und ohne Delirium. Modifiziert nach (Fleischmann et al., 2025; Van der A et al., 2025)

		POD		PSD		MED		Gesamtprobe	
		Del+	Del-	Del+	Del-	Del+	Del-	Del+	Del-
Stichproben- größe	N	24	23	82	113	67	68	173	204
Alter	Jahre	75.9 ± 5.7	75.7 ± 6.9	80.8 ± 8.5	73.4 ± 10.8	78.1 ± 10.5	71.2 ± 17.2	79.2 ± 9.2 *	72.9 ± 13.1 *
Geschlecht	männlich/ weiblich	12/12	14/9	41 / 41	67/ 46	40 / 27	32 / 36	93/80	113/91
Studien- standort	GRE	0	0	38	70	41	41	79	111
	TUB	0	0	44	43	26	27	70	70
	UTR	24	23	0	0	0	0	24	23
Motortyp des Delirs	gemischt	0	-	30	-	25	-	55	-
	hypoaktiv	24	-	19	-	16	-	59	-
	hyperaktiv	0	-	13	-	15	-	28	-
	unbestimmt	0	-	20	-	11	-	31	-
POD = postoperatives Delirium, PSD = Post-Schlaganfall-Delirium, MED = medizinisches Delirium, - = nicht anwendbar; * = Del+ und Del- signifikant bei $p < 0,001$, GRE=Greifswald, TUB=Tübingen, UTR=Utrecht									

Das Alter und Geschlecht sind vergleichbar zwischen den verschiedenen Studienstandorten. Da die motorischen Subtypen nicht an allen Standorten ausreichend dokumentiert wurden, sind diesbezügliche Untersuchungen hierbei nicht sinnvoll.

3.2.2 EEG Daten: Erste Analysen

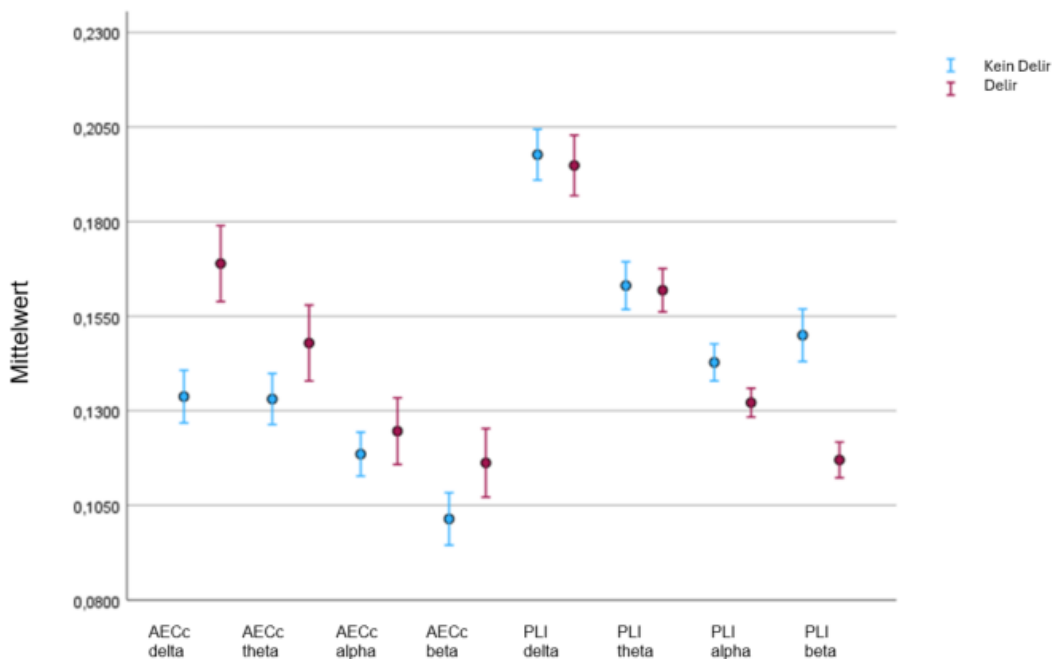
Es wurden alle Patienten mit in die Analysen miteinbezogen, da keiner der Patienten jünger als 18 Jahren alt war. Frühere Studien hatten gezeigt, dass es bei Kindern zu anderen Veränderungen als bei Erwachsenen während eines Delirs kommt.

Die Peak Frequenz war in der Delir-Gruppe niedriger als in der Kontrollgruppe ($p < 0,001$).

Die relative Power im delta (<0,001) und theta Band ($p < 0,001$) waren in der Delir-Gruppe höher, während die relative Power im beta band ($p < 0,001$) in der Kontrollgruppe höher war. Bei der relativen Power im alpha Band zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

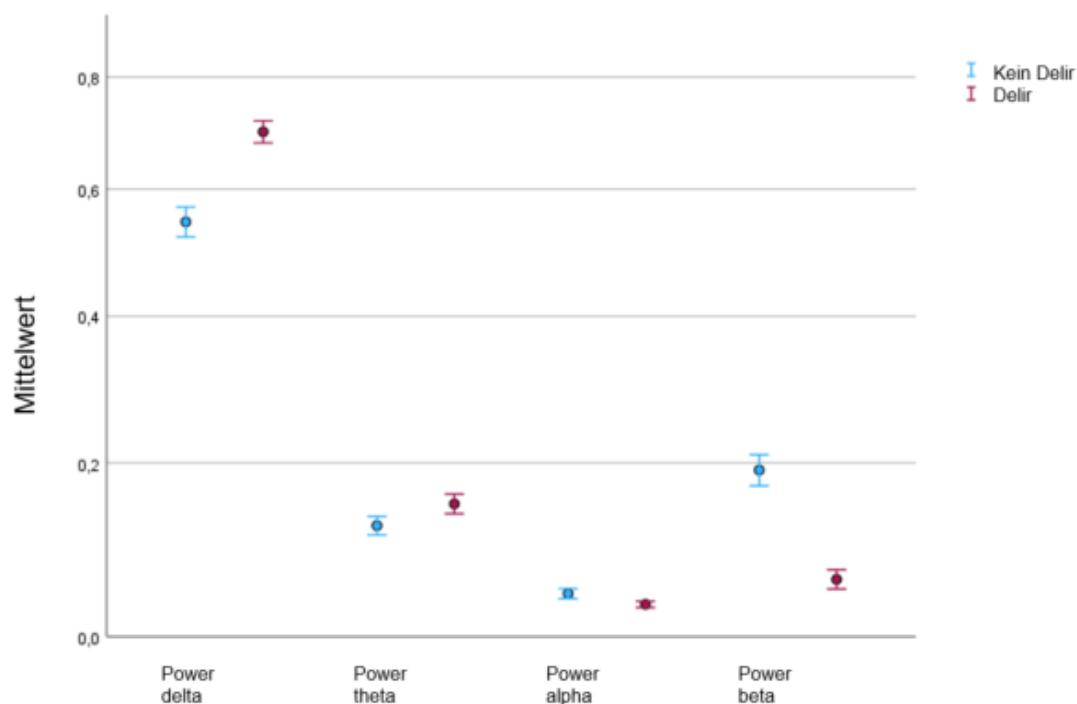
Konnektivitätsanalysen zeigten ein höheres AECc im delta ($p < 0,001$), theta ($p = 0,025$) und beta Band ($p = 0,043$) in der Delir-Gruppe verglichen mit der Kontroll-Gruppe. Dahingegen war der PLI im alpha ($p = 0,007$) und beta Band ($p < 0,001$) in der Delir-Gruppe niedriger als in der Kontroll-Gruppe. Bei den anderen Frequenzen wurden hierbei keine signifikanten Unterschiede gezeigt.

Die Werte sind in Abbildung 16 und Abbildung 17 dargestellt.



Die Gruppenmittelwerte und ihre 95%CI sind für jedes der EEG-Merkmale (AECc, korrigierte Amplitudenhüllkurven-Konnektivität; PLI, Phasenverschiebungsindex) und Frequenzbänder aufgetragen. Eine Nichtüberlappung der 95%CI zeigt die statistische Signifikanz zwischen Del+ und Del- Status an.

Abbildung 16: Unterschiede der Konnektivitätsmaße in Abhängigkeit vom Deliriumstatus (Fleischmann, persönliche Mitteilung)



Die Gruppenmittelwerte und ihr 95%CI sind für den Anteil der EEG-Leistung in einem bestimmten Frequenzband aufgetragen. Eine Nichtüberlappung der 95%CI zeigt die statistische Signifikanz zwischen Del+ und Del- Status an.

Abbildung 17: Unterschiede in der spektralen Leistung in Abhängigkeit vom Deliriumstatus (Fleischmann, persönliche Mitteilung)

3.2.3 Auswirkungen von Kontextfaktoren auf EEG-Merkmale im Zusammenhang mit Delirium

Im Folgenden wurden verschiedene Kontextfaktoren und dadurch gebildete Untergruppen wie beispielsweise die verschiedenen Standorte betrachtet. Kontextspezifische Gruppenvergleiche von EEG-Spektral- und Konnektivitätsmerkmalen zur Unterscheidung von deliranten und nicht deliranten Patienten sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Es ist deutlich zu erkennen, dass bestimmte Merkmale wie AECc und Leistung im Deltaband sowie PLI und Leistung im Betaband eher globale Effekte sind, während andere eher kontextspezifisch sind, z. B. AECc und Leistung im Thetaband.

Tabelle 16: Mittelwertunterschiede der EEG-Merkmale in Abhängigkeit vom Deliriumstatus und gruppiert nach Kontextfaktoren, Modifiziert nach (Fleischmann, persönliche Mitteilung)

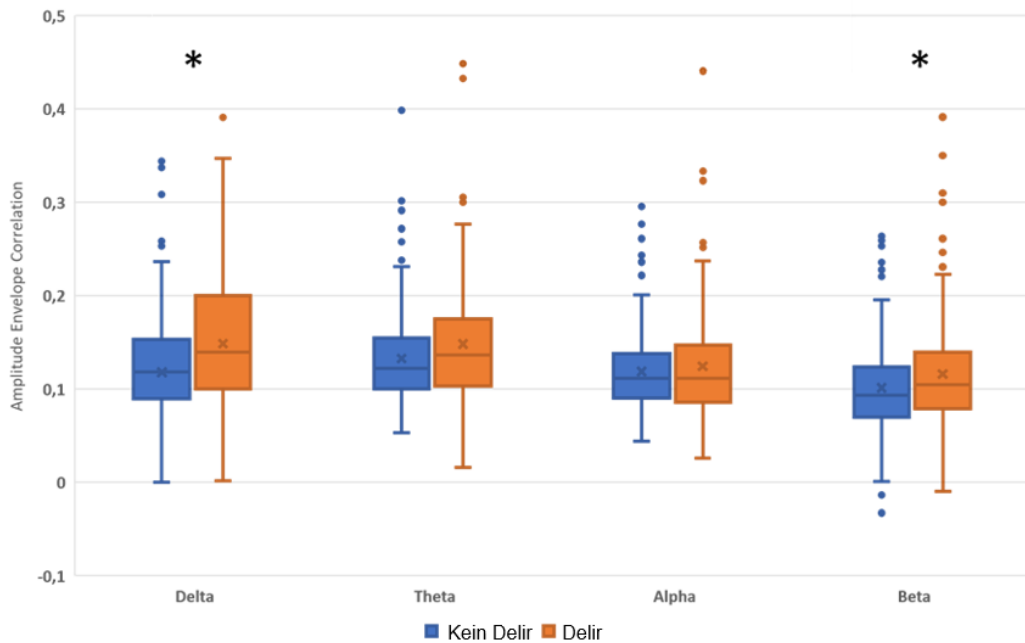
Kontextfaktor		N	Unterschied zwischen Delirium- und Nicht-Delirium-Gruppe (Mittelwert, [95% CI])								
			AECc delta	AECc theta	AECc beta	PLI alpha	PLI beta	Power delta	Power theta	Power beta	Peak frequency
Auslösende Bedingungen	Schlaganfall	83	0.03 # [0.01-0.05]	0.03 # [0.01-0.04]	0.03 # [0.01-0.04]	-0.01 * [-0.02--0.00]	-0.02 * [-0.03-0.01]	0.11 # [0.07-0.15]	0.00 [-0.01-0.02]	-0.09 # [-0.12--0.06]	-0.44 * [-0.76--0.11]
	Neurologie ohne Schlaganfall	12	0.05 * [-0.00-0.09]	-0.01 [-0.05-0.03]	0.00 [-0.04-0.03]	-0.01 [-0.02-0.01]	-0.07 # [-0.10-0.04]	0.20 * [0.05-0.35]	0.05 [-0.02-0.12]	-0.18 # [-0.26-0.11]	-1.13 [-2.52-0.25]
	Herzoperationen	24	0.03 [-0.01-0.07]	0.02 [-0.01-0.06]	0.03 * [0.00-0.06]	-0.03 * [-0.06-0.00]	-0.01 [-0.03-0.01]	0.34 # [0.26-0.41]	-0.01 [-0.08-0.06]	-0.11 # [-0.15--0.06]	-2.21 # [-2.88--1.57]
	Stoffwechselstörung	17	0.04 * [0.01-0.08]	-0.03 [-0.06-0.00]	-0.01 [-0.05-0.04]	0.00 [-0.01-0.02]	-0.06 # [-0.09--0.03]	0.11 * [0.01-0.22]	0.11 # [0.06-0.17]	-0.20 # [-0.28--0.13]	0.12 [-0.67-0.92]
	Infektion	14	0.04 * [0.01-0.08]	-0.01 [-0.04-0.02]	-0.03 [-0.07-0.01]	-0.01 [-0.02-0.01]	-0.08 # [-0.12--0.05]	0.15 * [0.04-0.27]	0.11 # [0.05-0.18]	-0.23 # [-0.30--0.15]	-0.76 [-1.74-0.22]
	Unbestimmt	23	0.04 [-0.01-0.09]	0.01 [-0.04-0.06]	-0.01 [-0.04-0.03]	-0.01 [-0.02-0.00]	-0.05 # [-0.08-0.02]	0.21 # [0.11-0.32]	0.01 [-0.02-0.04]	-0.18 # [-0.25--0.10]	-0.69 [-1.78-0.39]
Studienstandort	GRE	79	0.03 # [0.02-0.04]	0.00 [-0.01-0.02]	0.02 * [0.01-0.04]	-0.01 * [-0.02--0.00]	-0.04 # [-0.05--0.03]	0.10 # [0.06-0.14]	0.05 # [0.02-0.07]	-0.11 # [-0.14--0.09]	-0.53 # [-0.85--0.22]
	UTR	24	0.02 [-0.02-0.07]	0.02 [-0.01-0.06]	0.03 * [0.01-0.06]	-0.03 * [-0.06--0.01]	0.01 [-0.00-0.01]	0.35 # [0.28-0.42]	-0.02 [-0.09-0.05]	-0.09 # [-0.12--0.07]	-2.33 # [-3.00--1.65]
	TUE	70	0.04 # [0.02-0.06]	0.03 * [0.00-0.05]	-0.00 [-0.02-0.01]	0.00 [-0.01-0.01]	-0.04 # [-0.05--0.02]	0.19 # [0.14-0.24]	0.02 * [0.00-0.03]	-0.18 # [-0.22--0.14]	-0.50 [-1.02-0.02]

Die Mittelwertunterschiede der Del+/Del- Gruppen in Abhängigkeit von ihrem Kontext sind einschließlich ihres 95%CI in eckigen Klammern angegeben. Die graue Schattierung dient der einfachen Unterscheidung von nicht signifikanten und signifikanten Befunden. Signifikante Unterschiede zwischen Patienten im Delirium und Patienten ohne Delirium sind wie folgt gekennzeichnet: * p<0,05; # p<0,001, GRE=Greifswald, UTR=Utrecht, TUE= Tübingen

3.2.4 EEG Daten: Fokus AECc

Es gab einen signifikanten Effekt des Delirium-Status auf den AECc im Delta- ($r=0,28$; $p<0,01$) und Beta-Band ($r=0,14$; $p=0,04$). Die Richtung der Effekte war in beiden Frequenzbändern positiv, d.h. der AECc war bei Patienten im Delirium höher als bei Patienten ohne Delirium. Genauer betrug der mittlere AECc-Wert im Deltaband 0,16 (Interquartilsbereich (IQR): 0,11-0,21) bei Patienten im Delirium und 0,12 (IQR: 0,10-0,16) bei Patienten ohne Delirium. In ähnlicher Weise war das Beta-Band AECc bei Patienten im Delirium höher (0,11, IQR: 0,08-0,14) als bei Patienten ohne Delirium (0,09, IQR: 0,07-0,12). Die Effektgröße war wiederum gering ($r=0,14$). Für den AECc im Theta- und Alpha-Band wurden keine Gruppenunterschiede gefunden ($p_{\text{adj}}=0,18$ bzw. $p_{\text{adj}}=0,79$) (Fleischmann et al., 2025).

Eine graphische Darstellung ist in Abbildung 18 zu sehen.



Boxplots enthalten Kästchen mit einer Linie, die den Median darstellt, „x“, das den Mittelwert angibt, sowie obere und untere Ränder, die das erste und dritte Quartil der Daten darstellen. Die Querstriche zeigen die oberen und unteren Ränder der Daten an, die keine Ausreißer waren. Punkte stellen Ausreißer dar ($>1,5x$ über dem dritten oder unter dem ersten Quartil). * = Signifikante Unterschiede zwischen Patienten im Delirium und Patienten ohne Delirium

Abbildung 18: Gruppenunterschiede bei der Amplitudenhüllkurvenkorrelation in Abhängigkeit vom Deliriumstatus für jedes der untersuchten Frequenzbänder dargestellt und zwischen Patienten im Delirium und Patienten ohne Delirium verglichen (Fleischmann et al., 2025)

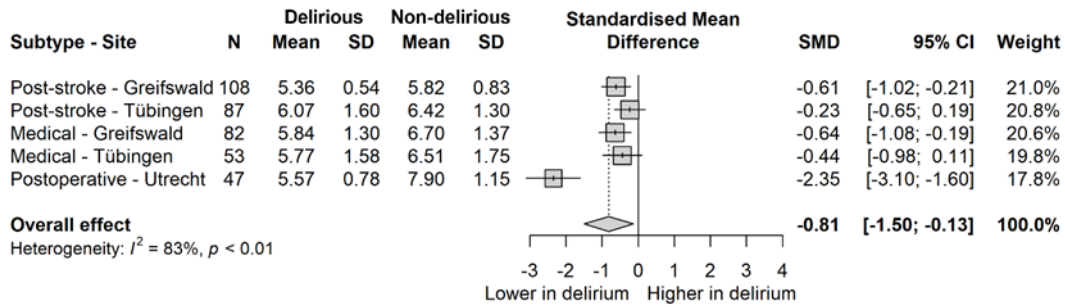
Die Unterschiede der AECc Werten bei Patienten mit Delirium verschiedener Ätiologie wurden mit einem globalen Test bewertet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 17 zusammengefasst. Im Delta-, Theta- und Beta-Band (alle $p>0,05$) gab keinen signifikanten Unterschied. Post-hoc-Analysen ergaben, dass der globale Effekt im Alpha-Band auf einen signifikanten Unterschied zwischen Delirium-Patienten in der PSD- und MED-Gruppe zurückzuführen war ($r=0,23$, $p=0,06$). Die Sensitivitätsanalyse ergab eine marginale Effektgröße von 0,18, basierend auf den Testcharakteristika. (Fleischmann et al., 2025)

Tabelle 17: Vergleich der AECc-Werte bei Patienten im Delirium zwischen den verschiedenen Deliriumtypen. Modifiziert nach (Fleischmann et al., 2025)

	Frequenzband	POD	PSD	MED	Globaler Test (p _{adj} -value)	Gesamtprobe
Amplitudenhüllkurvenkorrelation	Delta	0.17 [0.14-0.23]	0.14 [0.11-0.20]	0.17 [0.12-0.23]	0.34	0.16 [0.12-0.22]
	Theta	0.11 [0.09-0.16]	0.15 [0.11-0.19]	0.12 [0.10-0.16]	0.22	0.13 [0.10-0.17]
	Alpha	0.10 [0.08-0.13]	0.13 * [0.09-0.16]	0.10 * [0.08-0.13]	0.02	0.11 [0.08-0.14]
	Beta	0.09 [0.07-0.13]	0.11 [0.09-0.15]	0.10 [0.07-0.13]	0.06	0.10 [0.08-0.14]
Dargestellt sind die Mediane und Interquartilsbereiche der Gruppen. POD = Postoperatives Delirium, PSD = Post-Schlaganfall-Delirium, MED = Medizinisches Delirium. * - signifikant unterschiedlich bei p _{adj} =0,03						

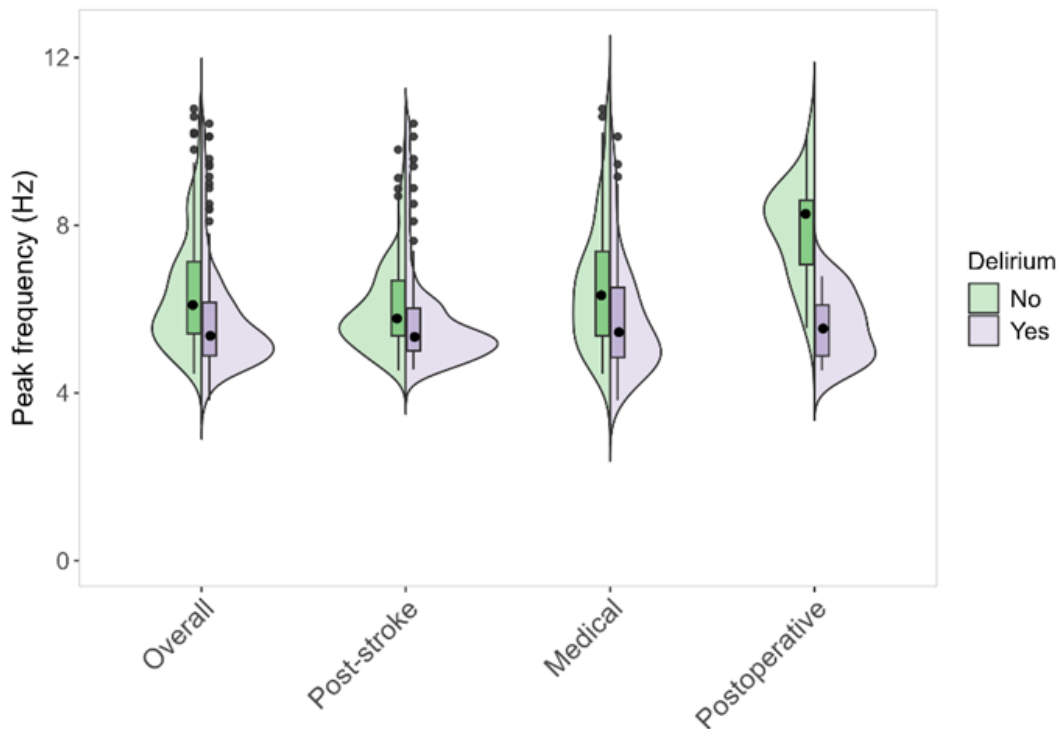
3.2.5 EEG Daten: Fokus Peak frequency

Die Peak frequency war über alle Subgruppen hinweg in der Delir-Gruppe niedriger, verglichen mit der Kontrollgruppe. Die gepoolte SMD der zufälligen Effekte von -0,81 (95% CI: -1,50 bis -0,13) deutet auf eine signifikante mittlere bis große Wirkung hin. Der größte Effekt wurde in der POD-Untergruppe beobachtet (SMD = -2,35, 95% CI: -3,10 bis -1,60). Die große Heterogenität zwischen den Untergruppen ($I^2 = 83\%$, $p < 0,01$) deutet auf eine erhebliche Variabilität in der Größe dieses Effekts zwischen den Untergruppen hin (Van der A et al., 2025). Die detaillierten Ergebnisse sind in Abbildung 19 und Abbildung 20 zu sehen.



Angabe der gesamten standardisierten mittleren Differenz mit 95%-Konfidenzintervall, Gewicht und Heterogenität. SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall

Abbildung 19: Forest-Plot der standardisierten Effektgrößen (g) der Spitzenfrequenz bei Patienten mit und ohne Delirium. (Van der A et al., 2025)

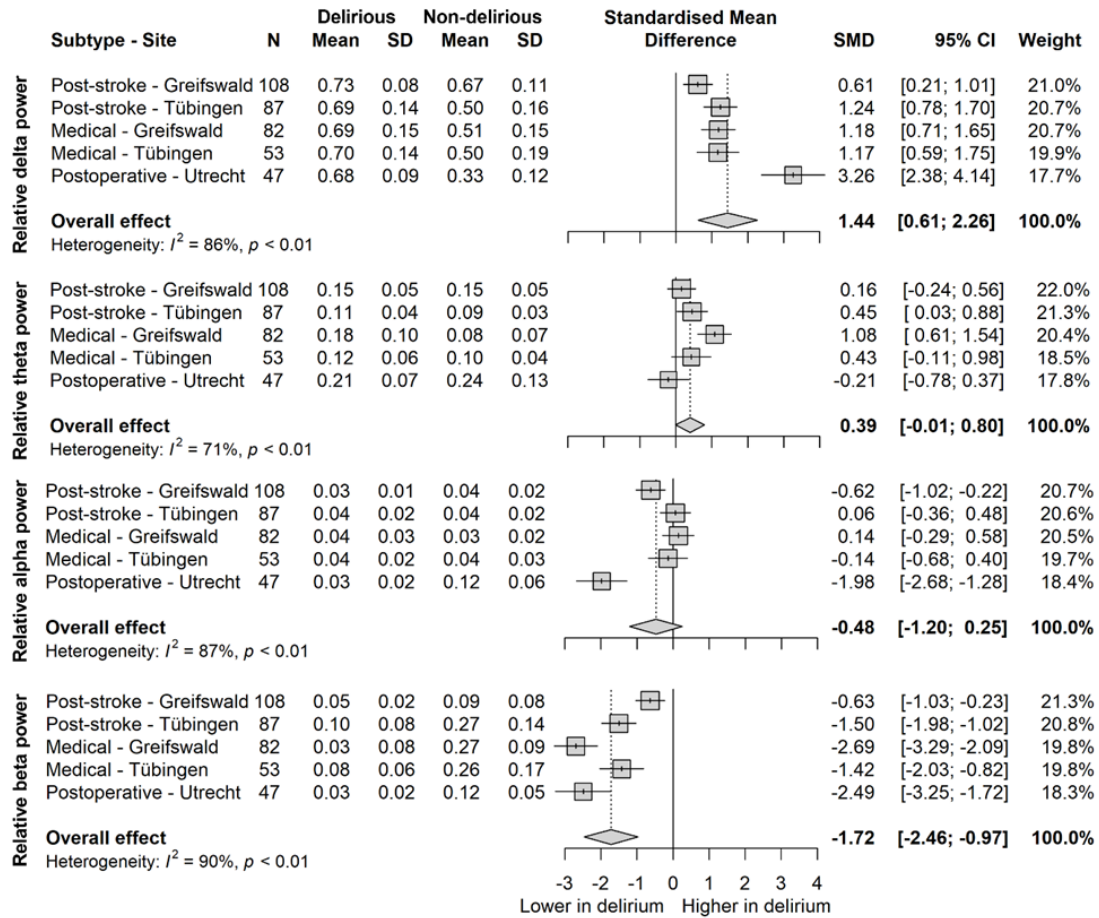


Post stroke=nach Schlaganfall, medical=medizinisch, postoperative=postoperativ. Die Violinplots zeigen die Verteilung der Spitzenhäufigkeiten (Peak frequency), wobei die Boxplots den Median und die Interquartilsbereiche angeben. Grün steht für Patienten ohne Delirium, lila für solche mit Delirium. Hz = Hertz.

Abbildung 20: Violinen-Plot mit der Verteilung der Peak Frequency für Patienten mit und ohne Delirium (insgesamt) und nach verschiedenen zugrunde liegenden Ätiologien (Van der A et al., 2025)

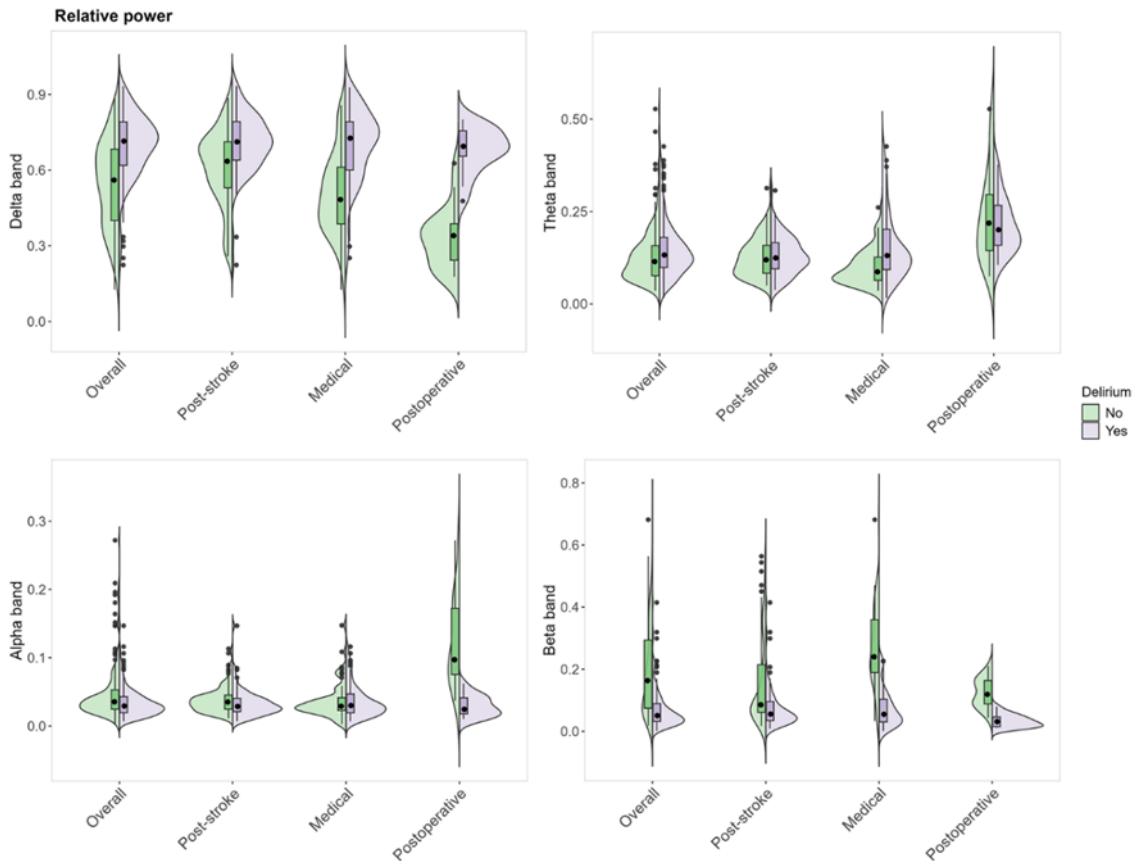
3.2.6 EEG Daten: Fokus Spectral power

Die relative Deltaleistung war bei Patienten im Delirium durchweg höher als bei Patienten ohne Delirium, sowohl insgesamt als auch in allen Untergruppen, mit einem großen Gesamteffekt (SMD = 1,44, 95% CI: 0,61 bis 2,26). Am ausgeprägtesten war dieser Effekt bei POD (SMD = 3,26, 95% CI: 2,38 bis 4,14). Die relative Theta-Power war in den meisten Untergruppen bei Patienten im Delirium höher als bei Patienten ohne Delirium. Das führte zu einem kleineren Gesamteffekt (SMD = 0,39, 95% CI: -0,01 bis 0,80). Die relative Alpha-Leistung war bei Patienten im Delirium tendenziell niedriger, aber der Gesamteffekt war statistisch nicht signifikant (SMD = -0,48, 95% CI: -1,20 bis 0,25). Die relative Beta-Leistung nahm bei Patienten im Delirium am stärksten und konsistentesten ab (SMD = -1,72, 95% CI: -2,46 bis -0,97). Alle Deliriumtypen wiesen eine verringerte Betaleistung im Vergleich zu nicht deliranten Kontrollen auf, wobei die MED-Patienten aus Greifswald den stärksten Rückgang zeigten (SMD = -2,69, 95% CI: -3,29 bis -2,09). Über alle Frequenzbänder hinweg wurde eine hohe Heterogenität beobachtet (I^2 zwischen 71 % und 90 %, alle $p < 0,01$) (Van der A et al., 2025). Graphische Abbildungen in Form eines Forest- und eines Violinen-Plots sind in Abbildung 21 und Abbildung 22 zu sehen.



Angabe der gesamten standardisierten mittleren Differenz mit 95%-Konfidenzintervall, Gewicht und Heterogenität. SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall

Abbildung 21: Forest-Plot der standardisierten Effektgrößen (g) der relativen Leistung pro Frequenzband (Delta, Theta, Alpha, Beta) bei Patienten mit und ohne Delirium. (Van der A et al., 2025)



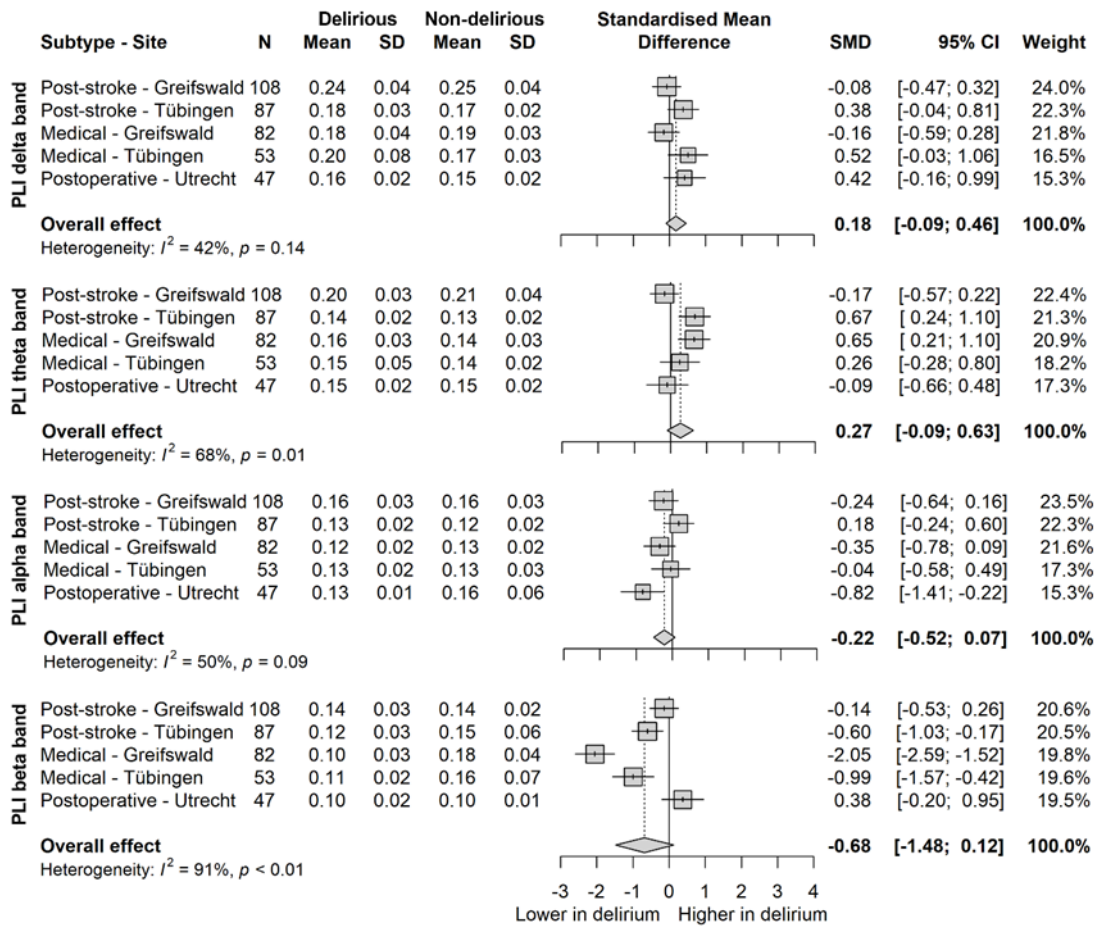
Post stroke=nach Schlaganfall, medical=medizinisch, postoperative=postoperativ. Die Violinplots zeigen die Verteilung der relativen Leistung (relative power) wobei die Boxplots den Median und die Interquartilsbereiche angeben. Grün steht für Patienten ohne Delirium, lila für solche mit Delirium

Abbildung 22: Violinen-Plot mit Angabe der relativen Leistung pro Frequenzband (Delta, Theta, Alpha, Beta) für Patienten mit und ohne Delirium (insgesamt) und für verschiedene zugrunde liegende Ätiologien. (Van der A et al., 2025)

3.2.7 EEG Daten: Fokus Phase leg index

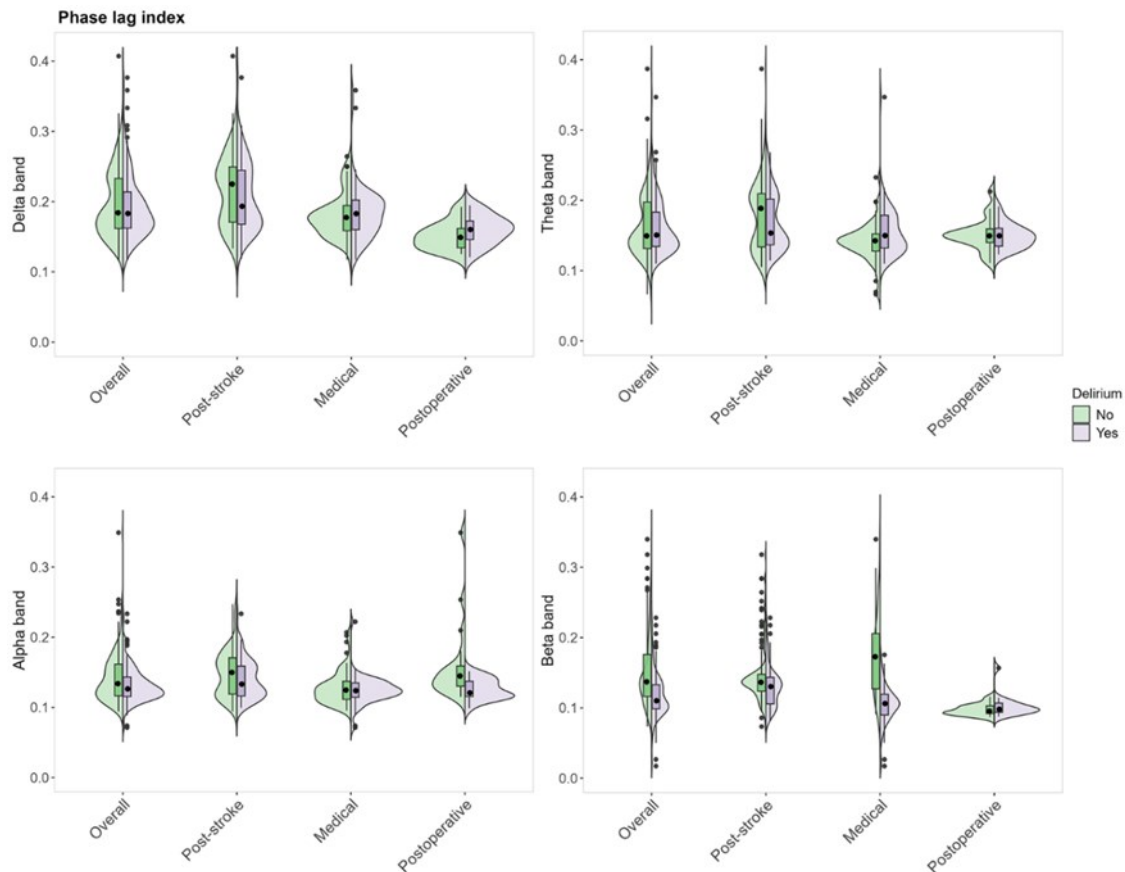
Bei Patienten mit und ohne Delirium wurden keine signifikanten Unterschiede im PLI zwischen den Frequenzbändern festgestellt. Es gab jedoch einen Trend zu einem erhöhten PLI im Delta- (SMD = 0,18, 95% CI: -0,09 bis 0,46) und Theta-Band (SMD = 0,27, 95% CI: -0,09 bis 0,63) und einen Trend zu einem verringerten PLI im Alpha- (SMD = -0,22, 95% CI: -0,52 bis 0,07) und Beta-Band (SMD = -0,68, 95% CI: -1,48 bis 0,12) bei Patienten im Delirium. Die Heterogenität war beim Delta- und Alpha-Band-PLI mäßig ($I^2 = 42\%$, $p = 0,14$; $I^2 = 50\%$, $p = 0,09$), was auf eine gewisse Konsistenz der geringen Effektgröße in den Untergruppen hindeutet, während der PLI im Theta- und Beta-Frequenzband eine erhebliche ($I^2 = 68\%$, $p = 0,01$) bzw. hohe Heterogenität (I^2

= 91 %, $p < 0,01$) zeigte (Van der A et al., 2025). Abbildung 23 und Abbildung 24 zeigen hierbei die genauen Werte.



Angabe der gesamten standardisierten mittleren Differenz mit 95%-Konfidenzintervall, Gewicht und Heterogenität. SD = Standardabweichung, CI = Konfidenzintervall

Abbildung 23: Forest-Plot der standardisierten Effektgrößen (g) des Phasenverzögerungsindex (PLI) pro Frequenzband (Delta, Theta, Alpha, Beta) bei Patienten mit und ohne Delirium. (Van der A et al., 2025)



Post stroke=nach Schlaganfall, medical=medizinisch, postoperative=postoperativ. Die Violinplots zeigen die Verteilung der relativen Leistung (relative power) wobei die Boxplots den Median und die Interquartilsbereiche angeben. Grün steht für Patienten ohne Delirium, lila für solche mit Delirium.

Abbildung 24: Violinen-Plot mit Verteilungen des Phasenverzögerungsindex (PLI) pro Frequenzband (Delta, Theta, Alpha, Beta) für Patienten mit und ohne Delirium mit unterschiedlicher Ätiologie (Van der A et al., 2025)

3.2.8 Heterogenität zwischen Patienten im Delirium und Patienten ohne Delirium

Eine anschließend durchgeführte Heterogenitätsanalyse mit Hilfe der I^2 -Statistik ergab unterschiedliche Muster zwischen Patienten mit und ohne Delirium hinsichtlich verschiedener qEEG-Merkmale.

Bei Patienten ohne Delirium zeigte sich durchweg eine hohe Heterogenität ($I^2 > 0,90$, $p < 0,001$) für alle qEEG-Merkmale. Im Gegensatz dazu variierte die Heterogenität bei Patienten mit Delirium hinsichtlich verschiedener qEEG-Merkmale. Spitzenfrequenz, relative Delta- und Alpha-Leistung wiesen bei Patienten im Delirium eine geringere Heterogenität auf ($I^2 = 0,656$, $p = 0,020$; $I^2 = 0,345$, $p = 0,191$; $I^2 = 0,360$, $p = 0,181$) als bei Patienten ohne Delirium. Dies deutet auf

konsistentere qEEG-Muster bei Patienten im Delirium im Vergleich zur Kontrollgruppe hin (Van der A et al., 2025).

Die genauen Werte der Analyse können Tabelle 18 entnommen werden.

Tabelle 18: I2-Statistik berechnet nach EEG-Merkmalen für Patienten mit und ohne Delirium getrennt (Van der A et al., 2025)

	Delir		Kein Delir	
	I ²	p-Wert	I ²	p-Wert
Peak frequency	0.656	0.020*	0.945	< 0.001*
Relative delta power	0.345	0.191	0.976	< 0.001*
Relative theta power	0.926	< 0.001*	0.950	< 0.001*
Relative alpha power	0.360	0.181	0.908	< 0.001*
Relative beta power	0.889	< 0.001*	0.976	< 0.001*
PLI delta	0.962	< 0.001*	0.986	< 0.001*
PLI theta	0.959	< 0.001*	0.982	< 0.001*
PLI alpha	0.917	< 0.001*	0.956	< 0.001*
PLI beta	0.920	< 0.001*	0.986	< 0.001*
PLI = Phasenverschiebungsindex, * Signifikant bei p < 0,05				

3.2.9 Auswirkung des Alters

Bei beiden gezeigten Arbeiten, also sowohl der Analyse der AECc Werte, wie auch bei der Analyse der weiteren EEG Parameter, wurden angesichts des signifikanten Altersunterschieds zwischen Patienten im Delirium und Patienten ohne Delirium die Auswirkungen des Alters in den Berechnungen berücksichtigt.

Bei der Arbeit bezüglich der AECc Werte zeigte sich nach Analysen mit altersbereinigten AECc Werten, dass es auch hier ausschließlich im Delta- (p_{adj}<0,01) und Beta-Bereich (p_{adj}<0,01) einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen gab. Die Effektgröße des Unterschieds blieb im Delta-Bereich vergleichbar (r=0,27), während sie im Beta-Bereich leicht zunahm (r=0,16) (Fleischmann et al., 2025).

In Hinblick auf die qEEG-Merkmalen Phase leg index, Spectral power und Peakfrequenz wurde eine Sensitivitätsanalyse durchgeführt, um den möglichen Einfluss des Alters auf die primäre Analyse zu bewerten. Regressionsmodelle mit qEEG-Merkmalen als abhängige Variable, dem Deliriumstatus als unabhängige Variable und dem Alter als Kovariante zeigten hierbei , dass das Alter in keinem der Modelle ein signifikanter Störfaktor war (alle $p > 0,05$) (Van der A et al., 2025).

4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden am Studienstandort Tübingen mögliche Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs untersucht. Hierzu zählen das Alter, Blutwerte und der ermittelte Fazekas Score anhand von MRT-Bildern.

Zusätzlich lagen von allen drei Studienstandorten EEG-Daten vor, welche gemeinsam analysiert wurden.

Die Ergebnisse werden in den folgenden Abschnitten diskutiert.

4.1 Subgruppenanalyse zu möglichen Risikofaktoren

Die Ergebnisse aus Tübingen zeigen, dass sowohl ein höheres Alter, ein erhöhter CRP-Wert und auch höhere Fazekas Scores in Zusammenhang mit dem vermehrten Auftreten eines Delirs verbunden sind.

4.1.1 Alter

Ein höheres Alter ist schon lange als Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs bekannt. Mittlerweile geht man davon aus, dass die Prävalenzrate nahezu linear mit dem Alter ansteigt (Rabinowitz, 2002). Bei der vorliegenden Arbeit lag der Mittelwert des Alters bei Patienten mit Delir bei 77,54 und somit um mehr als 10 Jahre höher als bei der Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse decken sich somit sehr gut mit den bisherigen Ergebnissen aus anderen Studien.

4.1.2 MRT Befunde: Fazekas Score

Beim Fazekas Score hatten die im Rahmen dieser Arbeit betrachteten Patienten mit Delir insgesamt höhere Fazekas Scores als Patienten ohne Delir. Das bedeutet, dass die Patienten mit Delir häufiger bzw. ausgeprägtere Läsionen in der weißen Substanz hatten. Die Unterschiede waren beim PVWM Wert ausgeprägter als bei DWM Wert.

Beim PVWM Wert zeigte sich auch, dass das mittlere Alter der Patienten mit zunehmenden Score Wert anstieg. Beim DWM Wert zeigte sich dieser Trend auch, allerdings unterschieden sich hier die Altersmittelwerte bei den Score Werten 1 und 2 kaum, und auch bei Score Wert 3 lag der Mittelwert des Alters nur leicht höher. Es konnte gezeigt werden, dass das Alter auf beide Werte des Fazekas Scores einen mittleren Effekt hatte. Ähnliche Ergebnisse zeigten sich

auch in einer anderen Arbeit, bei welchen eine zunehmende Hyperintensität der weißen Läsionen auch signifikant mit dem steigenden Alter verbunden war (Root et al., 2013). Dass dieser Trend besonders bei den PVWM Werten in dieser Arbeit erkennbar war, passt gut zu bisherigen Forschungsergebnissen die zeigen, dass vor allem die periventrikulären Läsionen mit Alterungsprozessen korrelieren (Knopke et al., 2021).

Es gibt bereits einige Studien, welche den Einfluss der Hyperintensität der weißen Substanz (white matter hyperintensity, WMH) auf die Auftretenswahrscheinlichkeit des Delirs untersuchen. Das WMH Volumen korreliert hierbei, wie zu erwarten, mit dem Fazekas Score (Cavallari et al., 2015), weshalb die Ergebnisse aus dieser Arbeit gut mit den bereits bestehenden Studien verglichen werden können. Einige Studien konnten hierbei einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten WMH Last und der Auftretenswahrscheinlichkeit eines postoperativ auftretenden Delir zeigen (Hatano et al., 2013; Root et al., 2013). Eine größere Studie aus dem Jahr 2015 und auch eine weitere aktuelle Studie aus dem Jahr 2025 kamen bei den Untersuchungen zum Ergebnis, dass es keine signifikanten Unterschiede der WMH Last und auch den DWM Werten zwischen Patienten, welche ein Delir bekamen und denen, welche im Verlauf kein Delir bekamen, gibt (Cavallari et al., 2015; Hahn et al., 2025).

In der vorliegenden Arbeit waren die Unterschiede beim DWM Wert mit einem p-Wert von 0,048 gerade noch signifikant.

Speziell zu den PVWM Werten gibt es wenig Literatur in Bezug auf das Auftreten eines Delirs. Die Unterschiede waren hierbei mit einem p-Wert von 0,006 allerdings eindeutig.

Aufgrund des mittleren Effektes, welchen das Alter auf die Fazekas-Scores in dieser Arbeit hat, sollten in späteren Studien altersangepasste Delir- und Kontroll-Gruppen herangezogen werden, um den Einfluss des Alters auf die Ergebnisse zu kontrollieren.

4.1.3 CRP

Auch die Unterschiede zwischen den in dieser Arbeit betrachteten Gruppen waren in Bezug auf den maximalen CRP Wert mit einem p-Wert von $< 0,001$ klar signifikant. Der Mittelwert lag mit 7,59 mg/dl in der Delir-Gruppe um 5,82 mg/dl höher als in der Kontrollgruppe. Überhaupt hatten nur vier Patienten aus der Delir-Gruppe ein normwertiges CRP. Delirschwere und Delirdauer wurden in dieser Studie nicht betrachtet. Die Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit anderen Forschungsergebnissen (Pol et al., 2014; Ritchie et al., 2014; Vasunilashorn et al., 2017).

Eine Studie mit insgesamt 560 eingeschlossenen Patienten zeigt hierbei, dass erhöhte CRP Werte, unabhängig ob prä- oder postoperativ, mit einer steigenden Inzidenz des postoperativen Delirs, der Schwere des Delirs und der Dauer des Delirs einhergehen (Vasunilashorn et al., 2017). Diese Ergebnisse würden für die Hypothese sprechen, dass ein Delir durch inflammatorische Zytokine, welche die Bluthirnschranke überwinden, begünstigt werden kann. Somit wären Patienten, welche zu einer ausgeprägten inflammatorischen Immunreaktion neigen, stärker gefährdet, ein Delir zu entwickeln (Vasunilashorn et al., 2017).

Bei einer Studie von Pol et al. wurden die CRP- Werte bei Patienten mit elektiver Gefäßoperation untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass das Risiko für die Entstehung eines Delirs bei einem CRP-Wert von 50 mg/l um etwa 35% erhöht ist und bei einem Wert von 100mg/l sogar um etwa 90% erhöht ist, im Vergleich zu dem Risiko bei einem CRP-Wert von 5 mg/l (Pol et al., 2014).

Da das CRP allerdings auch bei vielen anderen Erkrankungen wie beispielsweise Tumorerkrankungen oder einliegenden Katheter-System erhöht sein kann, halten manche Experten den CRP-Wert trotzdem nicht für den geeigneten Biomarker zum Delir-Monitoring (Quabach, 2018).

Zusammenfassend kann man zur Analyse der Blutwerte in der hier vorliegenden Arbeit sagen, dass sie in Übereinstimmung mit vorherigen Arbeiten liegt und damit zeigt, dass ein erhöhter CRP-Wert ein Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs ist. Die Fragestellung, ob eine sichere Delir-Diagnostik anhand des CRP-Wertes möglich ist, wurde in dieser Arbeit nicht untersucht.

4.2 Analyse der EEG-Daten

Der Schwerpunkt dieser Arbeit lag auf der Auswertung der EEG-Aufnahmen während eines Delirs und der Frage, ob es diesbezüglich feststellbare Veränderungen gibt.

Zusammenfassend kann hier bereits gesagt werden, dass die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit gezeigt haben, dass es im EEG deutliche Hinweise auf Unterschiede zwischen Patienten mit Delir und ohne Delir gibt.

Schon seit einigen Jahren wird immer wieder die Hirnaktivität im Hinblick auf mögliche Veränderungen während eines Delirs untersucht und analysiert, ob es hierbei klare und reproduzierbare Unterschiede zwischen den EEG-Aufnahmen eines Patienten mit und ohne Delir gibt.

Ein Review aus dem Jahr 2021 fasst die aktuellen Forschungsergebnisse zusammen (Boord et al., 2021). In den Arbeiten, welche in den Review von Boord et al. mit aufgenommen wurden, wurden sowohl die EEG-Veränderungen vor, wie auch während und nach einem Delir untersucht. Bei den Veränderungen während eines Delirs konnten insgesamt 18 Studien, welche zwischen 1987 und 2019 veröffentlicht wurden, mit beachtet werden (Boord et al., 2021). Auch in der vorliegenden Arbeit wurden die Veränderungen während eines Delirs untersucht.

Die wichtigsten Ergebnisse aus der Arbeit von Boord et al., welche sich in einigen der dort im Review genannten Arbeiten fanden, sind eine EEG-Verlangsamung durch eine erhöhte Delta und Theta Leistung (power) (Boord et al., 2021). Diese Veränderungen konnten so auch in der vorliegenden Arbeit bei den Patienten in Tübingen gezeigt werden. Hierbei waren sowohl die Delta power $p < 0,001$ wie auch die Theta power $p = 0,01$ signifikant höher bei den Patienten mit Delir.

Auch in der multizentrischen Untersuchung dieser Arbeit könnten die Veränderungen in der relativen Delta power gezeigt werden (Van der A et al., 2025). Zusätzlich konnte in der Analyse eine Abnahme der relativen Beta-Leistung nachgewiesen werden.

Desweiteren wurde in der multizentrischen Analyse zu den bereits genannten Veränderungen eine Abnahme der Spitzenfrequenz festgestellt. In der PLI

Analyse konnten keine konsistenten Unterschiede in den verschiedenen Frequenzbändern zwischen der Delir-Gruppe und der Kontrollgruppe gefunden werden (Van der A et al., 2025), auch wenn bei einzelnen Untergruppen (z.B. Standort) ein signifikanter Unterschied zu erkennen war.

Es konnte darüber hinaus beobachtet werden, dass es eine größere Heterogenität in Bezug auf verschiedene qEEG-Merkmale bei nicht deliranten Patienten im Vergleich zu deliranten Patienten gab (Van der A et al., 2025).

Für diese Heterogenität innerhalb der Kontrollgruppe könnte unter anderem verantwortlich sein, dass es innerhalb der Kontrollgruppen Patienten mit einem subsyndromalen Delir gab, was klinisch noch nicht zu detektieren war, es allerdings bereits Veränderungen im EEG gab (Ditzel et al., 2022; Van der A et al., 2025). Zudem besteht die Möglichkeit, dass es, aufgrund der hohen Prävalenz eines nicht diagnostizierten Delirs, einige Patienten mit Delir in der Kontrollgruppe gab (Lange et al., 2019; Van der A et al., 2025).

Die Übereinstimmung der spektralen EEG-Charakteristika bei verschiedenen Delirium-Typen (PSD; POD; MED) war in der multizentrischen Analyse bemerkenswert. Hervorzuheben sind hierbei die Ergebnisse beim post-stroke Delir. Es wurde bereits in vorherigen Studien gezeigt, dass es nach einem Schlaganfall zu Veränderungen des Gleichgewichts der inhibitorischen und exzitatorischen neuronalen Aktivität kommt (Van der A et al., 2025), die unter anderem durch eine reduzierte alpha Stärke und eine verstärkte delta und theta Band Stärke charakterisiert sind (Bentes et al., 2018; Finnigan et al., 2016).

In der hier vorliegenden Arbeit konnte allerdings gezeigt werden, dass es bei Patienten mit Schlaganfall und Delir zu einem zusätzlichen Verlangsamungseffekt kommt, verglichen mit den Patienten, welche nur einen Schlaganfall, aber kein Delir zeigten (Van der A et al., 2025). Diese Ergebnisse decken sich gut mit Ergebnissen aus einer anderen Studie, bei der gezeigt werden konnte, dass Schlaganfallpatienten an Tagen mit Delir eine stärkere EEG-Verlangsamung zeigten als an Tagen ohne Delir (Mintz et al., 2024).

Das deutet auf ein gemeinsames neurophysiologisches Muster der globalen EEG-Verlangsamung hin, das dem Delirium unabhängig von seiner auslösenden Ursache zugrunde liegt (Van der A et al., 2025).

Zudem werden in der vorliegenden Arbeit die Ergebnisse der multizentrischen Analyse bezüglich der AECc Werte aufgezeigt, welche 2025 von Fleischmann et al. publiziert wurden. Diese ist nach aktuellem Kenntnisstand die erste Studie, die die Amplituden-Amplituden-Kopplung im Delirium untersucht. Die Ergebnisse deuten hierbei darauf hin, dass das Delirium durch eine erhöhte AECc in den Delta- und Betabändern gekennzeichnet sein könnte (Fleischmann et al., 2025).

Bei den AECc Werten gab es, wie auch bei der Arbeit von van der A et al. gezeigten Ergebnissen, wenig Unterschiede zwischen den verschiedenen Delirtypen, was auch hier darauf hindeuten könnte, dass es sich um mögliche gemeinsame Merkmale handelt, unabhängig von der Ätiologie (Fleischmann et al., 2025).

Als mögliche Ursachen für die erhöhten AECc in den Deltafrequenzen diskutiert Fleischmann et al. hierbei sowohl kortikale wie auch thalamische Pathologien. Aktuell ist bereits bekannt, dass eine übermäßige Synchronisation der Delta-Aktivität eine hemmende Wirkung haben kann und dadurch die dynamische Kopplung funktioneller Netzwerke beeinflusst werden kann, was wiederum die globale Aufgabenbewältigung negativ beeinflusst (Fleischmann et al., 2025; Harmony, 2013).

Mögliche Ursachen bzw. Erklärungen für die gezeigten Erhöhungen der AECc Werte im Betaband wurden in Bezug auf kognitive Bereiche höherer Ordnung bislang wenig diskutiert. Fleischmann et al. diskutiert hierbei allerdings, dass eine verstärkte Amplitudenkopplung im Betaband mit einer beeinträchtigten funktionellen Konnektivität von Ruhezustandsnetzwerken und kognitiver Verarbeitung über Domänen hinweg verbunden sein könnte (Fleischmann et al., 2025). Im motorischen Bereich scheint eine solche Veränderung bei Patienten mit Parkinson aufzutreten und hierbei mit einer schlechten motorischen Funktion in Verbindung zu stehen (Fleischmann et al., 2025; Geraedts et al., 2018).

Zusammenfassend zeigen die multizentrischen Analysen der EEG-Daten aus Tübingen und den anderen Studienstandorten, dass die allgemeine Verlangsamung der Hirnaktivität bei Patienten mit Delir bestätigt werden kann. Selbst bei Patienten mit Schlaganfall, welche bereits aufgrund dieser Diagnose häufig Veränderungen im EEG zeigen, konnten diese globalen Veränderungen zwischen Delir- und Kontrollgruppe gefunden werden. Zudem wurde gezeigt, dass diese Veränderungen unabhängig von der Ätiologie nachweisbar sind und somit auf eine gemeinsame Pathophysiologie der Delirentstehung hindeuten.

4.3 Limitationen

Die Daten in Tübingen wurden retrospektiv erhoben, somit ist ein Großteil der Arbeit abhängig von der vorliegenden Dokumentation der Patienteninformationen.

Die Datenerhebung der multizentrischen Studien wurde an den verschiedenen Standorten teilweise unterschiedlich durchgeführt. So wurden unter anderem verschiedene Screening-Verfahren genutzt und verschiedene weitere Merkmale mit in der Datenerhebung mit aufgenommen. Künftige multizentrische Studien mit prospektiven Studiendesign sollten hierbei auf eine stärkere Harmonisierung der Datenerhebung bereits in der Projektplanung achten, um später alle Daten nutzen zu können und nicht nur solche, welche an allen Standorten gleich erfasst wurden. Beispielsweise wäre es hierbei auch interessant, weitere Daten wie die Delirschwere und -dauer zu erfassen (Van der A et al., 2025).

Auch wenn bei den Analysen gezeigt wurde, dass das Alter keinen signifikanten Einfluss auf die EEG-Parameter hatte, könnte man für künftige Studien versuchen, den Altersdurchschnitt in der Delir- und Kontrollgruppe doch besser anzupassen, um mögliche Störfaktoren besser auszuschließen. Auch wurden Vorerkrankungen wie beispielsweise eine Demenz und mögliche EEG-Veränderungen durch diese vorbestehenden Erkrankungen, nicht berücksichtigt. (Fleischmann et al., 2025; Van der A et al., 2025).

Weiterhin kann nicht ausgeschlossen werden, dass es einen unerwünschten Einfluss auf die erfassten Daten durch den Einfluss von Medikamenten gab. Auf einzelne Medikamente wie Benzodiazepine wurde bei unserer Datenerhebung

geachtet. Allerdings gibt es weitere Medikamente, welche einen Einfluss auf die EEG-Daten haben könnten, aber im Rahmen dieser Arbeit nicht erfasst wurden. Hierzu zählen beispielsweise Antipsychotika, welche die beta Aktivität steigern können (Merlotti et al., 2007), während Dexmedetomidin, Clonidin und Melatonin sie verringern können (Cruz-Aguilar et al., 2021; Gabriel et al., 1995).

4.4 Ausblick

Für weiterführende Studien wäre es sehr interessant, longitudinale EEG-Aufzeichnungen durchzuführen, also über mehrere Tage verteilt, immer wieder unter den möglichst gleichen Bedingungen. Interessant wäre es, bei Patienten bereits ab dem ersten Tag, welchen sie im Krankenhaus verbringen, täglich ein EEG aufzuzeichnen. Sollten diese Patienten später delirant werden, wäre so gut feststellbar, in welchem Zeitraum die EEG Veränderungen auftreten und ob diese beispielsweise auch über das klinische Auftreten eines Delirs hinweg bestehen bleiben. Sollten die EEG-Veränderungen beispielsweise bereits vor dem klinischen Auftreten des Delirs sicher feststellbar sein, könnte man durch gezielte präventive Maßnahmen die Patienten bereits unterstützen.

Die vorgelegte Arbeit zeigt, dass das EEG als objektiver Marker zur Delirdetektion weiterhin sehr viel versprechend ist. Sollten sich die gefundenen signifikanten Unterschiede der EEG-Merkmale in weiteren, möglichst prospektiven Studien so bestätigen lassen, wäre die Möglichkeit für einen standardisierten Algorithmus und Netzwerkanalysen in den EEG Untersuchungen zur Delirdetektion gegeben, und zwar unabhängig von der Ätiologie des Delirs.

Mithilfe solch neuer Methoden könnten viele Delirdiagnosen bei Patienten, bei denen aktuell die Diagnose nicht oder deutlich verspätet gestellt wird, zuverlässig und frühzeitig gestellt werden und die Patienten dadurch adäquat versorgt und behandelt werden. Das könnte sich langfristig sehr vorteilhaft auf die Morbidität und Mortalität sehr vieler Patienten weltweit auswirken.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Frage, ob es im EEG signifikante Unterschiede zwischen Patienten, welche ein Delir zeigen, und Patienten, welche kein Delir zeigen, gibt. Zudem wurden einzelne Blutparameter und MRT-Befunde analysiert, um mögliche Risikofaktoren für ein Delir zu detektieren.

Zur Analyse der EEG-Parameter wurden in einer multizentrischen Analyse insgesamt 377 Patienten von drei verschiedenen Standorten und mit verschiedenen Delirtypen (PSD, POD, MED) untersucht. Die EEG-Daten wurden hierbei mithilfe des Systems Brainwave analysiert.

Es zeigte sich hierbei, dass es über die verschiedenen Delirtypen hinweg, einheitliche Unterschiede der EEG-Parameter zwischen der Delir- und der Kontrollgruppe gibt.

So konnte gezeigt werden, dass die AECc Werte bei Delir-Patienten (N=173, Alter $79,2 \pm 9,3$ Jahre, 46% weiblich) im Vergleich zu Nicht-Delirium-Patienten (N=204, Alter $72,9 \pm 13,1$ Jahre, 45% weiblich) im Delta- (Median, Effektgröße der Differenz: 0,16 vs. 0,12, $r=0,28$, $p<0,01$) und Beta-Band (0,11 vs. 0,09, $r=0,14$, $p=0,04$) signifikant erhöht waren. Diese Veränderungen unterschieden sich nicht zwischen den verschiedenen Deliriumtypen ($p>0,05$). Des Weiteren zeigte sich eine konsistente Abnahme der Spitzenfrequenz (SMD= -0,81, CI: -1,50 bis -0,13), eine Zunahme der relativen Delta-Leistung (SMD=1,44, CI: 0,61 bis 2,26) und eine Abnahme der relativen Beta-Leistung (SMD=-1,72, CI: -2,46 bis -0,97) bei allen Delirium-Subtypen. Die Effektgrößen der PLI-Unterschiede zwischen deliranten und nicht deliranten Kontrollen waren gering und nicht konsistent über die Subtypen hinweg. Die Heterogenität der qEEG-Merkmale war bei Patienten im Delirium geringer als bei Patienten ohne Delirium. (Fleischmann et al., 2025; Van der A et al., 2025).

Bei der Subgruppenanalyse der Patienten aus Tübingen (N=140) wurden verschiedene Risikofaktoren für das Auftreten eines Delirs betrachtet. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Delir signifikant älter waren, höhere CRP-Werte und auch höhere Fazekas-Scores zeigten als die Kontrollgruppe. Das Alter hatte einen mittleren Effekt auf den Fazekas-Score.

Zusammenfassend wurde festgestellt, dass es signifikante Unterschiede zwischen den EEG-Aufnahmen von Patienten mit und ohne Delir gab, welche auch über verschiedene Delirtypen hinweg konsistent waren. Das spricht für eine gemeinsame neurophysiologische Grundlage der globalen EEG-Verlangsamung im Delirium, unabhängig von der Ätiologie. Sollten sich diese Ergebnisse in weiteren prospektiven Studien bestätigen, könnten zukünftig die entsprechenden, durch das EEG erhobenen, Parameter objektive Marker bei der Delirdetektion sein.

III. Literaturverzeichnis

- Aitken, S. J., Blyth, F. M., & Naganathan, V. (2017). Incidence, prognostic factors and impact of postoperative delirium after major vascular surgery: A meta-analysis and systematic review. *Vascular Medicine (London, England)*, 22(5), 387–397. <https://doi.org/10.1177/1358863X17721639>
- Bai, Y., Belardinelli, P., Thoennes, C., Blum, C., Baur, D., Laichinger, K., Lindig, T., Ziemann, U., & Mengel, A. (2023). Cortical reactivity to transcranial magnetic stimulation predicts risk of post-stroke delirium. *Clinical Neurophysiology*, 148, 97–108. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2022.11.017>
- Bentes, C., Peralta, A. R., Viana, P., Martins, H., Morgado, C., Casimiro, C., Franco, A. C., Fonseca, A. C., Geraldés, R., Canhã, P., Pinho E Melo, T., Paiva, T., & Ferro, J. M. (2018). Quantitative EEG and functional outcome following acute ischemic stroke. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 129(8), 1680–1687. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.05.021>
- Benz, N., Hatz, F., Bousleiman, H., Ehrensperger, M. M., Gschwandtner, U., Hardmeier, M., Ruegg, S., Schindler, C., Zimmermann, R., Monsch, A. U., & Fuhr, P. (2014). Slowing of EEG Background Activity in Parkinson's and Alzheimer's Disease with Early Cognitive Dysfunction. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 6, 314. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00314>

Berger, H. (1929). Über das Elektrenkephalogramm des Menschen. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*, 87(1), 527–570.

<https://doi.org/10.1007/BF01797193>

Bland, J. M., & Altman, D. G. (1995). Calculating correlation coefficients with repeated observations: Part 2--Correlation between subjects. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 310(6980), 633.

<https://doi.org/10.1136/bmj.310.6980.633>

Boord, M. S., Moezzi, B., Davis, D., Ross, T. J., Coussens, S., Psaltis, P. J., Bourke, A., & Keage, H. A. D. (2021). Investigating how electroencephalogram measures associate with delirium: A systematic review. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 132(1), 246–257.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2020.09.009>

Boßelmann, C., Zurloh, J., Stefanou, M.-I., Stadler, V., Weber, Y., Lerche, H., Poli, S., Ziemann, U., & Mengel, A. (2019). Delirium Screening in Aphasic Patients With the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC): A Prospective Cohort Study. *Frontiers in Neurology*, 10, 1198.

<https://doi.org/10.3389/fneur.2019.01198>

Bruns, A., Eckhorn, R., Jokeit, H., & Ebner, A. (2000). Amplitude envelope correlation detects coupling among incoherent brain signals. *NeuroReport*, 11(7), 1509.

https://journals.lww.com/neuroreport/abstract/2000/05150/amplitude_env_lope_correlation_detects_coupling.29.aspx

- Burry, L., Hutton, B., Williamson, D. R., Mehta, S., Adhikari, N. K., Cheng, W., Ely, E. W., Egerod, I., Fergusson, D. A., & Rose, L. (2019). Pharmacological interventions for the treatment of delirium in critically ill adults. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9(9), CD011749. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011749.pub2>
- Cavallari, M., Hshieh, T. T., Guttman, C. R. G., Ngo, L. H., Meier, D. S., Schmitt, E. M., Marcantonio, E. R., Jones, R. N., Kosar, C. M., Fong, T. G., Press, D., Inouye, S. K., & Alsop, D. C. (2015). Brain atrophy and white-matter hyperintensities are not significantly associated with incidence and severity of postoperative delirium in older persons without dementia. *Neurobiology of Aging*, 36(6), 2122–2129. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.02.024>
- Chen, H., & Koubeissi, M. Z. (2019). Electroencephalography in Epilepsy Evaluation. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(2), 431–453. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000705>
- Choi, J., Ku, B., Doan, D. N. T., Park, J., Cha, W., Kim, J. U., & Lee, K. H. (2023). Prefrontal EEG slowing, synchronization, and ERP peak latency in association with predementia stages of Alzheimer's disease. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 15, 1131857. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2023.1131857>
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological Bulletin*, 112(1), 155–159. <https://doi.org/10.1037//0033-2909.112.1.155>
- Cruz-Aguilar, M. A., Ramírez-Salado, I., Hernández-González, M., Guevara, M. A., & Del Río, J. M. (2021). Melatonin effects on EEG activity during non-

rapid eye movement sleep in mild-to-moderate Alzheimer's disease: A pilot study. *The International Journal of Neuroscience*, 131(6), 580–590.
<https://doi.org/10.1080/00207454.2020.1750392>

Cunningham, C., Campion, S., Lunnon, K., Murray, C. L., Woods, J. F. C., Deacon, R. M. J., Rawlins, J. N. P., & Perry, V. H. (2009). Systemic inflammation induces acute behavioral and cognitive changes and accelerates neurodegenerative disease. *Biological Psychiatry*, 65(4), 304–312. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2008.07.024>

Davis, D. H. J., Muniz Terrera, G., Keage, H., Rahkonen, T., Oinas, M., Matthews, F. E., Cunningham, C., Polvikoski, T., Sulkava, R., MacLulich, A. M. J., & Brayne, C. (2012). Delirium is a strong risk factor for dementia in the oldest-old: A population-based cohort study. *Brain: A Journal of Neurology*, 135(Pt 9), 2809–2816. <https://doi.org/10.1093/brain/aws190>

Ditzel, F. L., Hut, S. C., Dijkstra-Kersten, S. M., Numan, T., Leijten, F. S., van den Boogaard, M., & Slooter, A. J. (2022). An automated electroencephalography algorithm to detect polymorphic delta activity in acute encephalopathy presenting as postoperative delirium. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 76(12), 676–678.
<https://doi.org/10.1111/pcn.13478>

Dunne, S. S., Coffey, J. C., Konje, S., Gasior, S., Clancy, C. C., Gulati, G., Meagher, D., & Dunne, C. P. (2021). Biomarkers in delirium: A systematic review. *Journal of Psychosomatic Research*, 147, 110530.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110530>

- Ehler, J., Busjahn, C., & Schürholz, T. (2022). Welche Biomarker zu Diagnosestellung und Steuerung der antiinfektiven Therapie bei Sepsis? *Der Anaesthesist*, 71(1), 3–11. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-01067-7>
- Fazekas, F., Chawluk, J. B., Alavi, A., Hurtig, H. I., & Zimmerman, R. A. (1987). MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging. *AJR. American Journal of Roentgenology*, 149(2), 351–356. <https://doi.org/10.2214/ajr.149.2.351>
- Finnigan, S., Wong, A., & Read, S. (2016). Defining abnormal slow EEG activity in acute ischaemic stroke: Delta/alpha ratio as an optimal QEEG index. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 127(2), 1452–1459. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.07.014>
- Fleischmann, R., Mengel, A., Stam, C. J., Leroy, S., Schneider, P., Slooter, A. J. C., Ehler, J., & van Dellen, E. (2025). Amplitude coupling is altered in delirium of various etiologies: Results from a retrospective multi-center case-control EEG study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 173, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2025.02.266>
- Fleischmann, R., Traenkner, S., Kraft, A., Schmidt, S., Schreiber, S. J., & Brandt, S. A. (2019). Delirium is associated with frequency band specific dysconnectivity in intrinsic connectivity networks: Preliminary evidence from a large retrospective pilot case-control study. *Pilot and Feasibility Studies*, 5, 2. <https://doi.org/10.1186/s40814-018-0388-z>

- Fleischmann, R., Warwas, S., Andrasch, T., Kunz, R., Witt, C., Mengel, A., & von Sarnowski, B. (2021). Course and Recognition of Poststroke Delirium. *Stroke*, *52*(2), 471–478.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.031019>
- Fritz, C. O., Morris, P. E., & Richler, J. J. (2012). Effect size estimates: Current use, calculations, and interpretation. *Journal of Experimental Psychology. General*, *141*(1), 2–18. <https://doi.org/10.1037/a0024338>
- Gabriel, A. H., Faryniak, B., Sojka, G., Czech, T., Freye, E., & Spiss, C. K. (1995). Clonidine: An adjunct in isoflurane N2O/O2 relaxant anaesthesia. Effects on EEG power spectra, somatosensory and auditory evoked potentials. *Anaesthesia*, *50*(4), 290–296. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.1995.tb04601.x>
- Geraedts, V. J., Boon, L. I., Marinus, J., Gouw, A. A., van Hilten, J. J., Stam, C. J., Tannemaat, M. R., & Contarino, M. F. (2018). Clinical correlates of quantitative EEG in Parkinson disease. *Neurology*, *91*(19), 871–883.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006473>
- Girard, T. D., Exline, M. C., Carson, S. S., Hough, C. L., Rock, P., Gong, M. N., Douglas, I. S., Malhotra, A., Owens, R. L., Feinstein, D. J., Khan, B., Pisani, M. A., Hyzy, R. C., Schmidt, G. A., Schweickert, W. D., Hite, R. D., Bowton, D. L., Masica, A. L., Thompson, J. L., ... MIND-USA Investigators. (2018). Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *The New England Journal of Medicine*, *379*(26), 2506–2516. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1808217>

- Guenther, U., Wolke, M., Hansen, H.-C., Feldmann, N., Diers, A., Dewald, O., Ely, E. W., & Weyland, A. (2022). Bedeutung der Desorientierung bei der Delireinschätzung. *Medizinische Klinik, Intensivmedizin Und Notfallmedizin*, 117(6), 419–427. <https://doi.org/10.1007/s00063-021-00850-z>
- Hahn, M., Brockstedt, L., Gröschel, S., Geschke, K., Grauhan, N. F., Brockmann, M. A., Othman, A. E., Gröschel, K., & Uphaus, T. (2025). Delirium following mechanical thrombectomy for ischemic stroke – individuals at risk, imaging biomarkers and prognosis. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2025.1486726>
- Hamilton, C. A., Schumacher, J., Matthews, F., Taylor, J.-P., Allan, L., Barnett, N., Cromarty, R. A., Donaghy, P. C., Durcan, R., Firbank, M., Lawley, S., O'Brien, J. T., Roberts, G., & Thomas, A. J. (2021). Slowing on quantitative EEG is associated with transition to dementia in mild cognitive impairment. *International Psychogeriatrics*, 33(12), 1321–1325. <https://doi.org/10.1017/S1041610221001083>
- Harmony, T. (2013). The functional significance of delta oscillations in cognitive processing. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 7, 83. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00083>
- Hatano, Y., Narumoto, J., Shibata, K., Matsuoka, T., Taniguchi, S., Hata, Y., Yamada, K., Yaku, H., & Fukui, K. (2013). White-Matter Hyperintensities Predict Delirium After Cardiac Surgery. *The American Journal of Geriatric Psychiatry*, 21(10), 938–945. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2013.01.061>

- Herrmann, M. L., Boden, C., Maurer, C., Kentischer, F., Mennig, E., Wagner, S., Conzelmann, L. O., Förstner, B. R., Rapp, M. A., von Arnim, C. A. F., Denkinger, M., Eschweiler, G. W., & Thomas, C. (2022). Anticholinergic Drug Exposure Increases the Risk of Delirium in Older Patients Undergoing Elective Surgery. *Frontiers in Medicine*, 9. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.871229>
- Hipp, J. F., Hawellek, D. J., Corbetta, M., Siegel, M., & Engel, A. K. (2012). Large-scale cortical correlation structure of spontaneous oscillatory activity. *Nature Neuroscience*, 15(6), 884–890. <https://doi.org/10.1038/nn.3101>
- Inouye, S. K. (2006). Delirium in older persons. *The New England Journal of Medicine*, 354(11), 1157–1165. <https://doi.org/10.1056/NEJMra052321>
- Inouye, S. K., & Charpentier, P. A. (1996). Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA*, 275(11), 852–857.
- Inouye, S. K., Westendorp, R. G. J., & Saczynski, J. S. (2014). Delirium in elderly people. *Lancet*, 383(9920), 911–922. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60688-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60688-1)
- Kaiser, H. A., Knapp, J., Sleight, J., Avidan, M. S., Stüber, F., & Hight, D. (2021). Das quantifizierte EEG im elektroenzephalogrammbasierten Monitoring während Allgemeinanästhesie. *Der Anaesthetist*, 70(6), 531–547. <https://doi.org/10.1007/s00101-021-00960-5>

- Kalish, V. B., Gillham, J. E., & Unwin, B. K. (2014). Delirium in Older Persons: Evaluation and Management. *American Family Physician*, *90*(3), 150–158. <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2014/0801/p150.html>
- Kant, I. M. J., de Bresser, J., van Montfort, S. J. T., Mutsaerts, H. J. M. M., Witkamp, T. D., Buijsrogge, M., Spies, C., Hendrikse, J., & Slooter, A. J. C. (2021). Preoperative brain MRI features and occurrence of postoperative delirium. *Journal of Psychosomatic Research*, *140*, 110301. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2020.110301>
- Knopke, S., Bauknecht, H.-C., Gräbel, S., Häußler, S. M., Szczepek, A. J., & Olze, H. (2021). White Matter Lesions as Possible Predictors of Audiological Performance in Adults after Cochlear Implantation. *Brain Sciences*, *11*(5), Article 5. <https://doi.org/10.3390/brainsci11050600>
- Lange, P. W., Lamanna, M., Watson, R., & Maier, A. B. (2019). Undiagnosed delirium is frequent and difficult to predict: Results from a prevalence survey of a tertiary hospital. *Journal of Clinical Nursing*, *28*(13–14), 2537–2542. <https://doi.org/10.1111/jocn.14833>
- MacLulich, A. M., Ferguson, K. J., Miller, T., de Rooij, S. E., & Cunningham, C. (2008). Unravelling the pathophysiology of delirium: A focus on the role of aberrant stress responses. *Journal of Psychosomatic Research*, *65*(3), 229–238. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.019>
- Marcantonio, E. R. (2017). Delirium in Hospitalized Older Adults. *New England Journal of Medicine*, *377*(15), 1456–1466. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1605501>

- Maschke M. et al. (2020). *Delir und Verwirrheitszustände inklusive Alkoholentzugsdelir, S1-Leitlinie*. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.
- Mengel, A., Zurloh, J., Boßelmann, C., Brendel, B., Stadler, V., Sartor-Pfeiffer, J., Meisel, A., Fleischmann, R., Ziemann, U., Poli, S., & Stefanou, M.-I. (2021). Delirium REduction after administration of melatonin in acute ischemic stroke (DREAMS): A propensity score-matched analysis. *European Journal of Neurology*, 28(6), 1958–1966.
<https://doi.org/10.1111/ene.14792>
- Merlotti, E., Mucci, A., Bucci, P., Volpe, U., Montefusco, V., Galderisi, S., & Maj, M. (2007). Topographic and tomographic EEG changes after a single oral dose of antipsychotic drugs in healthy young subjects. *European Psychiatry*, 22(S1), S160–S161.
<https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2007.01.521>
- Mintz, N. B., Andrews, N., Pan, K., Bessette, E., Asaad, W. F., Sherif, M., Rubinos, C., Mahta, A., Girard, T. D., & Reznik, M. E. (2024). Prevalence of clinical electroencephalography findings in stroke patients with delirium. *Clinical Neurophysiology*, 162, 229–234.
<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2024.03.004>
- Müller-Putz, G. R. (2020). Chapter 18—Electroencephalography. In N. F. Ramsey & J. del R. Millán (Eds.), *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 168, pp. 249–262). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63934-9.00018-4>

- Oldenbeuving, A. W., de Kort, P. L. M., Jansen, B. P. W., Algra, A., Kappelle, L. J., & Roks, G. (2011). Delirium in the acute phase after stroke. *Neurology*, *76*(11), 993–999. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318210411f>
- Oostenveld, R., Fries, P., Maris, E., & Schoffelen, J.-M. (2011). FieldTrip: Open source software for advanced analysis of MEG, EEG, and invasive electrophysiological data. *Computational Intelligence and Neuroscience*, *2011*, 156869. <https://doi.org/10.1155/2011/156869>
- Ormseth, C. H., LaHue, S. C., Oldham, M. A., Josephson, S. A., Whitaker, E., & Douglas, V. C. (2023). Predisposing and Precipitating Factors Associated With Delirium: A Systematic Review. *JAMA Network Open*, *6*(1), e2249950. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2022.49950>
- Pajonk, F.-G. B., Messer, . Thomas, & Berzewski, . Horst. (2019). *Sk2-Leitlinie Notfallpsychiatrie 20190506*. https://register.awmf.org/assets/guidelines/038-023l_S2k_Notfallpsychiatrie_2019-05_1-abgelaufen.pdf
- Pol, R. A., van Leeuwen, B. L., Izaks, G. J., Reijnen, M. M. P. J., Visser, L., Tielliu, I. F. J., & Zeebregts, C. J. (2014). C-reactive protein predicts postoperative delirium following vascular surgery. *Annals of Vascular Surgery*, *28*(8), 1923–1930. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2014.07.004>
- Pollak, M., Leroy, S., Röhr, V., Brown, E. N., Spies, C., & Koch, S. (2024). Electroencephalogram Biomarkers from Anesthesia Induction to Identify Vulnerable Patients at Risk for Postoperative Delirium. *Anesthesiology*, *140*(5), 979–989. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000004929>

- Quabach, R. (2018). Intensivmedizin: Ist ein hohes CRP ein geeigneter Prädiktor für ein postoperatives Delir? *AINS - Anästhesiologie · Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 53(05), 324–327. <https://doi.org/10.1055/a-0607-6157>
- Rabinowitz, T. (2002). Delirium: An important (but often unrecognized) clinical syndrome. *Current Psychiatry Reports*, 4(3), 202–208. <https://doi.org/10.1007/s11920-002-0030-9>
- Radtke, F., Franck, M., Oppermann, S., Luetz, A., Seeling, M., Heymann, A., Kleinwächter, R., Kork, F., Skrobik, Y., & Spies, C. (2009). The Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)-translation and validation of intensive care delirium checklist in accordance with guidelines. *Anästhesiologie, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie : AINS*, 44, 80–86. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1202647>
- Radtke, F. M., Franck, M., Lendner, J., Krüger, S., Wernecke, K. D., & Spies, C. D. (2013). Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia*, 110 Suppl 1, i98-105. <https://doi.org/10.1093/bja/aet055>
- Radtke, F. M., Franck, M., Oppermann, S., Lütz, A., Seeling, M., Heymann, A., Kleinwächter, R., Kork, F., Skrobik, Y., & Spies, C. D. (2009). Die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) – Richtlinienkonforme Übersetzung und Validierung einer intensivmedizinischen Delirium–Checkliste. *AINS - Anästhesiologie ·*

- Intensivmedizin · Notfallmedizin · Schmerztherapie*, 44(02), 80–86.
<https://doi.org/10.1055/s-0029-1202647>
- Rappelsberger, P., & Milnik, V. (2008). Das Schlaf-EEG. *Das Neurophysiologie-Labor*, 29(4), 165–188. <https://doi.org/10.1016/j.neulab.2008.04.001>
- Ritchie, C. W., Newman, T. H., Leurent, B., & Sampson, E. L. (2014). The association between C-reactive protein and delirium in 710 acute elderly hospital admissions. *International Psychogeriatrics*, 26(5), 717–724.
<https://doi.org/10.1017/S1041610213002433>
- Roiter, S. (2021). *Nicht-pharmakologische Behandlung des Delirs*. 1–2, April 2021, 30–35.
https://www.akdae.de/fileadmin/user_upload/akdae/Arzneimitteltherapie/AVP/Ausgaben/ab2015/2021-1-2.pdf
- Root, J. C., Pryor, K. O., Downey, R., Alici, Y., Davis, M. L., Holodny, A., Korc-Grodzicki, B., & Ahles, T. (2013). Association of pre-operative brain pathology with post-operative delirium in a cohort of non-small cell lung cancer patients undergoing surgical resection. *Psycho-Oncology*, 22(9), 2087–2094. <https://doi.org/10.1002/pon.3262>
- Sanders, R. D. (2011). Hypothesis for the pathophysiology of delirium: Role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Medical Hypotheses*, 77(1), 140–143.
<https://doi.org/10.1016/j.mehy.2011.03.048>
- Savaskan, E. (2020, September 24). Die Pathophysiologie des Delirs. *Rosenfluh Publikationen AG*. <https://www.rosenfluh.ch/psychiatrie-neurologie-2020-04/die-pathophysiologie-des-delirs>

- Schwenk, W., Freys, S. M., & Kalff, J. C. (2017). Perioperative Medizin. In *Perioperative Medizin* (1. Auflage). Thieme Verlag.
<https://doi.org/10.1055/b-0037-144071>
- Segmiller, F., & Pogarell, O. (2017). EEG bei akutem Verwirrheitszustand und Delir. *Das Neurophysiologie-Labor*, 39(3), 103–109.
<https://doi.org/10.1016/j.neulab.2017.06.007>
- Sessler, C. N., Gosnell, M. S., Grap, M. J., Brophy, G. M., O'Neal, P. V., Keane, K. A., Tesoro, E. P., & Elswick, R. K. (2002). The Richmond Agitation–Sedation Scale. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 166(10), 1338–1344. <https://doi.org/10.1164/rccm.2107138>
- Shi, Q., Presutti, R., Selchen, D., & Saposnik, G. (2012). Delirium in Acute Stroke. *Stroke*, 43(3), 645–649.
<https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.111.643726>
- Siddiqi, N., House, A. O., & Holmes, J. D. (2006). Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: A systematic literature review. *Age and Ageing*, 35(4), 350–364. <https://doi.org/10.1093/ageing/afl005>
- Spies, M., Frey, R., Friedrich, M.-E., Kasper, S., & Baldinger-Melich, P. (2019). Delir – ein evidenzbasierter Überblick. *Wiener klinische Wochenschrift Education*, 14(1), 1–17. <https://doi.org/10.1007/s11812-019-00093-1>
- Stam, C. J., Nolte, G., & Daffertshofer, A. (2007). Phase lag index: Assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Human Brain Mapping*, 28(11), 1178–1193. <https://doi.org/10.1002/hbm.20346>

- Timäus, C.-A., Folsche, T., & Wedekind, D. (2019). SOP Somatische Diagnostik bei Delir. *PSYCH up2date*, *13*, 454–458. <https://doi.org/10.1055/a-0884-5896>
- van Dellen, E., van der Kooij, A. W., Numan, T., Koek, H. L., Klijn, F. A. M., Buijsrogge, M. P., Stam, C. J., & Slooter, A. J. C. (2014). Decreased functional connectivity and disturbed directionality of information flow in the electroencephalography of intensive care unit patients with delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology*, *121*(2), 328–335. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000329>
- van der A, J., Fleischmann, R., Mengel, A., Vernooij, L., Stam, C., Leroy, S., Schneider, P., Ehler, J., Slooter, A., & van Dellen, E. (2025). Quantitative electroencephalography characteristics in delirium with various etiologies: A multicenter study. *NeuroImage. Clinical*, *48*, 103871. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2025.103871>
- van Eijk, M. M. J., van Marum, R. J., Klijn, I. A. M., de Wit, N., Kesecioglu, J., & Slooter, A. J. C. (2009). Comparison of delirium assessment tools in a mixed intensive care unit. *Critical Care Medicine*, *37*(6), 1881–1885. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00118>
- van Montfort, S. J. T., van Dellen, E., Stam, C. J., Ahmad, A. H., Mentink, L. J., Kraan, C. W., Zalesky, A., & Slooter, A. J. C. (2019). Brain network disintegration as a final common pathway for delirium: A systematic review and qualitative meta-analysis. *NeuroImage. Clinical*, *23*, 101809. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101809>

Vasunilashorn, S. M., Dillon, S. T., Inouye, S. K., Ngo, L. H., Fong, T. G., Jones, R. N., Trivison, T. G., Schmitt, E. M., Alsop, D. C., Freedman, S. D., Arnold, S. E., Metzger, E. D., Libermann, T. A., & Marcantonio, E. R. (2017). High C-reactive Protein Predicts Delirium Incidence, Duration, and Feature Severity after Major Non-cardiac Surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*, 65(8), e109–e116.

<https://doi.org/10.1111/jgs.14913>

Whitham, E. M., Pope, K. J., Fitzgibbon, S. P., Lewis, T., Clark, C. R., Loveless, S., Broberg, M., Wallace, A., DeLosAngeles, D., Lillie, P., Hardy, A., Fronsko, R., Pulbrook, A., & Willoughby, J. O. (2007). Scalp electrical recording during paralysis: Quantitative evidence that EEG frequencies above 20 Hz are contaminated by EMG. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 118(8), 1877–1888.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.04.027>

Zaal, I. J., & Slooter, A. J. C. (2012). Delirium in critically ill patients: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and management. *Drugs*, 72(11), 1457–1471. <https://doi.org/10.2165/11635520-000000000-00000>

Zhou, P., Wu, Q., Zhan, L., Guo, Z., Wang, C., Wang, S., Yang, Q., Lin, J., Zhang, F., Liu, L., Lin, D., Fu, W., & Wu, X. (2023). Alpha peak activity in resting-state EEG is associated with depressive score. *Frontiers in Neuroscience*, 17. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1057908>

Zoremba, N., & Coburn, M. (2019). Acute Confusional States in Hospital.

Deutsches Ärzteblatt International.

<https://doi.org/10.3238/arztebl.2019.0101>

Zschocke, S., & Hansen, H.-C. (2023). Artefakte im EEG. In S. Zschocke & H.-

C. Hansen (Eds.), *Klinische Elektroenzephalographie* (pp. 517–541).

Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-662-63267-3_21

IV. Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Neurologischen Universitätsklinik Tübingen, Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt Neurovaskuläre Erkrankungen, unter Betreuung von Frau PD Dr. med. Annerose Mengel durchgeführt. Sie war Betreuerin und Doktormutter der Arbeit.

Die Datenerhebung, das Sichten und Schneiden der EEG-Aufzeichnungen und das Bewerten der MRT-Aufnahmen wurden nach Einarbeitung durch Frau PD Dr. med. Annerose Mengel eigenständig durchgeführt.

Die anschließende Analyse der Daten mit dem Programm Brainwave wurde selbstständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Subgruppenanalyse aus Tübingen fand nach Anleitung durch PD Dr. med. Annerose Mengel eigenständig statt.

Die statistischen Auswertungen der multizentrischen Ergebnisse wurden über die Standorte gemeinsam von den Standort PIs Fleischmann, Mengel, van Dellen durchgeführt.

Ich versichere, die Doktorarbeit selbstständig nach Anleitung durch Frau PD Dr. med. Annerose Mengel verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Die Ergebnisse des Abschnitts „Multizentrische Analyse“ liegen mittlerweile in den Arbeiten von Fleischmann et al. 2025 und Van der A et al. 2025 veröffentlicht vor.

Tübingen, den

V. Veröffentlichungen

- Fleischmann, R., Mengel, A., Stam, C. J., Leroy, S., Schneider, P., Slooter, A. J. C., Ehler, J., & van Dellen, E. (2025). Amplitude coupling is altered in delirium of various etiologies: Results from a retrospective multi-center case-control EEG study. *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*, 173, 132–137. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2025.02.266>
- van der A, J., Fleischmann, R., Mengel, A., Vernooij, L., Stam, C., Leroy, S., Schneider, P., Ehler, J., Slooter, A., & van Dellen, E. (2025). Quantitative electroencephalography characteristics in delirium with various etiologies: A multicenter study. *NeuroImage. Clinical*, 48, 103871. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2025.103871>

VI. Danksagung

Mein großer Dank gilt meiner Doktormutter und Betreuerin Frau PD Dr. Annerose Mengel, welche mich über die gesamte Zeit immer hervorragend betreut und unterstützt hat und mir diesen spannenden Einblick in die Forschung ermöglicht hat.

Selbstverständlich danke ich auch allen weiteren Personen, welche an dieser Arbeit mitbeteiligt waren, insbesondere Herrn PD Dr. Fleischmann vom Standort Greifswald.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für ihre Unterstützung seit Beginn meines Studiums und nun auch in der Zeit während meiner Promotion.