

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Subsyndromales Delir bei Kindern – Evaluation mittels der Schweregrad-Skala der Confusion  
Assessment Method für die pädiatrische Intensivstation (sspCAM-ICU)**

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von  
Judith Müller  
aus Erlangen

Datum der Promotion: 4. März 2022

## Inhaltsverzeichnis

ABBILDUNGS- UND TABELLENVERZEICHNIS.....	- 3 -
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	- 4 -
0. ABSTRACT .....	- 5 -
1. EINLEITUNG .....	- 9 -
1.1 DEFINITION UND KLASSIFIKATION DES SUBSYNDROMALEN DELIRS .....	- 9 -
1.2 PRÄVALENZ UND AUSWIRKUNGEN DES SUBSYNDROMALEN DELIRS.....	- 9 -
1.3 KLINISCHE RELEVANZ DER DETEKTION DES PÄDIATRISCHEN SUBSYNDROMALEN DELIRS.....	- 10 -
1.4 ZIELSETZUNG .....	- 11 -
2. METHODIK .....	- 12 -
2.1 STUDIENPROTOKOLL.....	- 12 -
2.2 PATIENTENCHARAKTERISTIKA.....	- 12 -
2.3 ZUSÄTZLICHE DATENERFASSUNGEN .....	- 13 -
2.4 DIE SCHWEREGRAD-SKALA DER CONFUSION ASSESSMENT METHOD FÜR DIE PÄDIATRISCHE INTENSIVSTATION (SSPCAM-ICU) .....	- 13 -
2.5 STUDIENABLAUF .....	- 15 -
2.6 STATISTISCHE ANALYSE .....	- 16 -
3. ERGEBNISSE .....	- 18 -
3.1 BASISPATIENTENCHARAKTERISTIKA UND PRÄVALENZ .....	- 18 -
3.2 PROGRESS ZWISCHEN DEN GRUPPEN .....	- 20 -
3.3 PATIENTENCHARAKTERISTIKA UND GRUPPENANALYSE: KEIN DELIR – SSD.....	- 21 -
3.4 SSPCAM-ICU-MERKMALE.....	- 22 -
3.5 ADJUSTIERTER EFFEKT DES SUBSYNDROMALEN DELIRS.....	- 23 -
4. DISKUSSION .....	- 25 -
4.1 DAS SUBSYNDROMALE DELIR MIT DER SSPCAM-ICU: PRÄVALENZ, CHARAKTERISTIKA UND OUTCOME .....	- 25 -
4.2 DIE SSPCAM-ICU ALS SSD-MESSINSTRUMENT.....	- 26 -
4.3 LIMITATIONEN.....	- 28 -
4.4 AUSBLICK .....	- 29 -
5. ZUSAMMENFASSUNG.....	- 29 -
6. ANHANG .....	- 31 -
6.1 PEDIATRIC RISK OF MORTALITY SCORE III (PRISM-III-SCORE) .....	- 31 -
6.2 RICHMOND AGITATION SEDATION SCALE (RASS) .....	- 32 -
6.3 NUMERIC RATING SCALE (NRS) .....	- 32 -
6.4 FACES PAIN SCALE (FPS) .....	- 32 -
6.5 COMFORT BEHAVIOUR SCALE (COMFORT-B).....	- 33 -
6.6 PCAM-ICU ABLAUSCHEMA UND ARBEITSBLATT.....	- 34 -
6.7 DSM-IV-TR-KRITERIEN.....	- 35 -
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	- 36 -
8. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	- 41 -
9. ANTEILSERKLÄRUNG .....	- 42 -
10. LEBENSLAUF .....	- 43 -
11. PUBLIKATIONSLISTE .....	- 43 -
12. DANKSAGUNG.....	- 45 -

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Assessment Instructions der sspCAM-ICU	- 15 -
<b>Abbildung 2:</b>	Ablaufschema der täglichen Delirmessungen	- 16 -
<b>Abbildung 3:</b>	Consort Diagramm	- 19 -
<b>Abbildung 4:</b>	Progress zwischen den Gruppen	- 20 -
<b>Abbildung 5:</b>	Gruppenvergleich der Verteilung für die sspCAM-Merkmale	- 22 -
<b>Tabelle 1:</b>	Basispatientencharakteristika	- 18 -
<b>Tabelle 2:</b>	Patientencharakteristika: Kein Delir – SSD	- 21 -
<b>Tabelle 3:</b>	Lineare Regression Krankenhausbehandlungsdauer	- 24 -

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Erklärung</b>
CAP-D	Cornell Assessment of Pediatric Delirium
Comfort-B	Comfort behaviour scale, Comfort Behaviour Skala
DRS	Delirium Rating Scale
DSM	Diagnostisches und Statistisches Manual Psychischer Störungen
DSM-5	DSM-V, Fünfte Auflage des DSM
DSM-IV-TR	Textrevison der vierten Auflage des DSM
DSM-IIIIR	Revision der dritten Auflage des DSM
FSP	Faces Pain Scale
GCS	Glasgow Coma Scale
ICD-10	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checkliste
NRS	Numeric Rating scale, Numerische Rating Skala
PAED	Pediatric anesthesia emergence delirium scale, Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Skala
pCAM-ICU	Confusion Assessment Method für die Pädiatrische Intensivstation
PRISM- III-Score	Pediatric Risk of Mortality Score III
psCAM-ICU	Preschool Confusion Assessment Method
OR	Odds Ratio
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
SSD	Subsyndromales Delir
SOS-PD	Sophia Observation withdrawal Symptoms Pediatric Delirium scale
sspCAM-ICU	Schweregrad-Skala der Confusion Assessment Method für die Pädiatrische Intensivstation
KI	Konfidenzintervall

## 0. Abstract

### **Subsyndromales Delir bei Kindern – Evaluation mittels der Schweregrad-Skala der Confusion Assessment Method für die pädiatrische Intensivstation (sspCAM-ICU)**

#### Zielsetzung

Das subsyndromale Delir (SSD) als Stadium zwischen Delir und keinem Delir war bisher unter Kindern kaum beachtet. Die Prävalenz des pädiatrischen SSD reicht in den Studien von 5,5% bis 38,8%. Das primäre Ziel dieser Arbeit war es, die Prävalenz zu ermitteln. Sekundär sollten zur Beurteilung der Relevanz Unterschiede zwischen Nicht-Delir- und SSD-Patienten sowie Zusammenhänge zwischen SSD und klinisch relevanten Outcomes, wie Behandlungsdauer, -verlauf, invasive Beatmung, Progress zum Delir und Mortalität unter kritisch kranken Kindern und Jugendlichen evaluiert werden.

#### Methodik

Die prospektive Observierungsstudie für die Validierung der Confusion Assessment Method für die pädiatrische Intensivstation (pCAM-ICU) und der Pediatric anesthesia emergence delirium scale (PAED) wurde von der Ethikkommission der Charité Universitätsmedizin Berlin (Nr. EA2/073/11) genehmigt. Kinder im Alter von 5 bis 17 Jahren wurden in die prospektive Analyse aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten, deren Behandlungsdauer auf der Intensivstation weniger als 24 Stunden betrug, nicht deutschsprachige und Patienten mit einer Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) kleiner minus zwei. Bis zum 21. intensivstationären Behandlungstag wurden einmal täglich die Patientencharakteristika erhoben und die Delirmessungen verblindet durchgeführt. Die erhobenen Daten wurden sekundär hinsichtlich des SSD analysiert. Hierzu wurde die sspCAM-ICU bestimmt und das SSD durch diese definiert. Ausgeschlossen wurden demnach alle Patienten, die jemals ein Delir nach der sspCAM-ICU hatten.

#### Ergebnisse

Analysiert wurden die Daten von 49 Patienten. Es ergab sich eine SSD-Prävalenz von 36,7% (N = 18) für alle Messungen. Zwischen den Nicht-Delir- und den SSD-Patienten fielen signifikante Unterschiede bezüglich der Behandlungsdauer auf Intensivstation ( $p = 0,013$ ) und im Krankenhaus ( $p = 0,040$ ) auf. Patienten mit SSD wurden im Mittel 6 Tage länger im Krankenhaus behandelt. Der pädiatrische Mortalitätsrisiko-Score (PRISM-III-Score) und das hieraus errechnete

Mortalitätsrisiko differierten für SSD-Patienten signifikant ( $p = 0,020$  und  $p = 0,032$ ). Patienten mit subsyndromalem Delir wiesen eine signifikant niedrigere RASS ( $p = 0,002$ ) beziehungsweise höhere Comfort Behaviour Scale ( $p = 0,002$ ) und auch einen höheren Schmerzscore [Faces Pain Scale ( $p = 0,025$ ), Numeric Rating Scale ( $p = 0,039$ )] als die Nicht-Delirpatienten auf.

#### Schlussfolgerung

Die in dieser Arbeit ermittelte Prävalenzrate bestätigt die Häufigkeit des subsyndromalen Delirs unter Kindern und Jugendlichen. Für die pädiatrischen SSD-Patienten konnten bezüglich der Behandlungsdauer, des Mortalitätsrisikos (PRISM-III-Score) und für einige Schmerzbeziehungsweise Sedierungsscores die genannten signifikanten Unterschiede gezeigt werden. Nachfolgende prospektive (Multicenter-)Studien stehen aus, um den Effekt des pädiatrischen subsyndromalen Delirs auf den kurz- und langfristigen Heilsverlauf weiter zu ergründen.

## **Pediatric subsyndromal delirium – Evaluation with the severity scale for the Pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care-Unit (sspCAM-ICU)**

### Introduction

Subsyndromal delirium (SSD) an intermediate stage between delirium and no delirium is barely noticed among children. The prevalence of pediatric SSD ranges from 5.5% to 38.8% in studies. The primary objective of this work was to determine prevalence. Secondly, to assess relevance, differences between non-delirious and SSD patients and associations between SSD and clinically relevant outcomes, such as length of stay, course, invasive ventilation, progression to delirium, and mortality among critically ill children have been evaluated.

### Methods

A prospective observational study for the validation of the Pediatric Confusion Assessment Method for the intensive care unit (pCAM-ICU) and the Pediatric anesthesia emergence delirium scale (PAED) was approved by the institutional review board of Charité Universitätsmedizin Berlin (No. EA2/073/11). Children aged 5 to 17 years were included. Patients admitted for under 24 hours, not being able to speak German or patients with a Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) less than or equal to minus three were excluded. Patient characteristics were captured once a day until the 21st day of ICU treatment. Delirium measurements were performed blinded. SspCAM-ICU was determined secondarily for the data analysis regarding to SSD and SSD was defined by it. All patients who ever had delirium after sspCAM-ICU were excluded.

### Results

Data from 49 patients were analyzed. There was an SSD prevalence of 36.7% (n = 18) for all measurements. Differences were significant between the non-SSD and SSD groups in ICU (p = 0.013) and hospital (p = 0.040) length of stay. SSD patients were hospitalized for a mean of 6 days longer. The pediatric risk of mortality score (PRISM-III score) and its calculated risk differed significantly for SSD (p = 0.020 and p = 0.032, respectively). Patients with subsyndromal delirium had significantly lower RASS (p = 0.002) and higher Comfort Behavior Scale (p = 0.002), respectively, and a higher scoring system for pain (Faces Pain Scale (p = 0.025), Numeric Rating Scale (p = 0.039)) than the non-delirious patients.

## Conclusions

The prevalence determined in this work confirms the frequency of SSD among children and adolescents. For the pediatric SSD patients, the mentioned significant differences could be shown regarding length of stay, mortality risk (PRISM-III score) and for some pain and sedation scores. Further prospective (multicenter) studies are needed to elucidate outcome in short- and long-term of pediatric SSD.

## 1. Einleitung

### 1.1 Definition und Klassifikation des subsyndromalen Delirs

Zu den häufigsten und schwerwiegenden neuropsychiatrischen Komplikationen unter erwachsenen und pädiatrischen Intensivpatienten zählt das Delir. Klassifiziert ist es durch vier Hauptmerkmale, die im Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen, Fünfte Edition (DSM-5), definiert sind und auch zur Diagnosestellung erfüllt sein müssen. Hierzu zählt die Störung des Bewusstseins und der Kognition, die Entwicklung des Krankheitsbildes innerhalb von Stunden oder Tagen und das Bestehen eines medizinischen Krankheitsfaktors (1-3). Eine weitere Klassifikation ist die der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme 10. Revision (ICD-10), welche zusätzlich zur Störung des Bewusstseins und der Kognition psychomotorische, affektive sowie Schlaf-Wach-Störungen verlangt, um die Diagnose eines Delirs stellen zu können (4).

Neben den Delirpatienten besteht unter den Intensivpatienten eine Gruppe, die ebenfalls eine akute zerebrale Dysfunktion präsentiert. Jedoch erfüllt diese die Diagnosekriterien eines Delirs nicht in Gänze (5). Dieses nicht vollständig entwickelte Delir wird in den aktuellen DSM-5-Kriterien als abgeschwächtes Delir-Syndrom bezeichnet. Allerdings wird es nicht in den einzelnen Punkten definiert. Aufgrund der uneinheitlichen und nicht standardisierten Definition wird darüber diskutiert, ob dieses abgeschwächte Delir-Syndrom eine Vorstufe zum Delir oder eine eigene Entität darstellt (6). Bisher wird es als mildere Form des Delirs gehandhabt (7, 8). Das abgeschwächte Delir-Syndrom, auch subsyndromales Delir (SSD) genannt, erfüllt ein oder mehrere Symptome des Delirs (9-11). Für die subsyndromale Delir-Diagnostik bei Kindern stehen derzeit die Klassifikation der DSM-5, die Confusion Assessment Method für die pädiatrische Intensivstation (pCAM-ICU) und das Cornell Assessment of Pediatric Delirium (CAP-D) zur Verfügung (12-15). In den jeweiligen Validierungsstudien der Delirtests konnten Prävalenzraten zum subsyndromalen Delir unter Kindern und Jugendlichen ermittelt werden. Weitere Analysen oder Prospektive Studien zur Pathophysiologie und Epidemiologie des SSD existieren nicht. Daher wird in der folgenden Arbeit auf Studien und Daten von adulten Patienten mit subsyndromalen Delir Bezug genommen.

### 1.2 Prävalenz und Auswirkungen des subsyndromalen Delirs

Die ermittelte Prävalenz für das subsyndromale Delir unter intensivpflichtigen Erwachsenen liegt in den vorhandenen Studien zwischen 12% und 52% (16-20). Dabei finden sich für die Subgruppe

der geriatrischen und invasiv beatmeten Patienten mit 57% bzw. 60,9% und 35% die höheren Prävalenzen (7, 21-23). Für das SSD unter Kindern werden Prävalenzraten mit 5,5%, 32,2% und 38,8% angegeben (11, 12, 14). Daten zu den Auswirkungen des SSD auf den Heilsverlauf von pädiatrischen Patienten existieren bislang nicht.

Das Delir ist als wichtiger Einflussfaktor auf einen negativen kurz- und langfristigen Heilsverlauf unter jungen und alten kritisch kranken Patienten bekannt (24-29). Es konnte für die pädiatrische Delir-Population eine mit 2,3 bis 2,39 Tagen signifikant längere Krankenhausbehandlungsdauer ermittelt werden (27, 30). Kinder und Jugendliche mit Delir sind ebenfalls im Median 4 Tage länger invasiv beatmet (27). Die invasive Beatmung wiederum stellt einen Risikofaktor für die Erkrankung an einem Delir dar (31). Das Delir ist hierdurch mit einem Anstieg der Kosten für die Kinderintensivstation von 85% assoziiert (32). Mit einer adjustierten Odds Ratio von 4,39 ist das Delir ein starker unabhängiger Mortalitätsprädiktor (27). Nach Entlassung von Intensivstation kann das Delir zu einer Abnahme der kognitiven Leistungen (Odds Ratio, 1,06) oder psychischen Folgeerkrankungen wie dem „Post-Intensive-Care-Syndrom“ führen (29, 33-35). Ebenfalls kann nach der Entlassung aus dem Krankenhaus eine delirinduzierte posttraumatische Belastung verzeichnet werden. (28, 29, 33, 36).

Für die Erwachsenen ist belegt, dass Patienten mit SSD ein höheres Risiko tragen, an einem Delir zu erkranken (5, 24). Die Erkrankung an einem SSD verlängert sowohl die Behandlungsdauer auf Intensivstation und im Krankenhaus als auch die Entwöhnungszeit von der Beatmung (17, 20). In einigen Studien konnte für die SSD-Patienten eine erhöhte Mortalität während der Behandlungszeit nachgewiesen werden (8, 17). Eine kognitive Dysfunktion nach der Entlassung wurde ebenfalls gezeigt (17, 37). Aufgrund der bekannten Auswirkungen eines subsyndromalen Delirs auf den Heilsverlauf von kritisch kranken Erwachsenen werden für Kinder und Jugendliche trotz extrem dünner Datenlage ähnliche Folgen vergleichbar zum pädiatrischen Delir angenommen.

### 1.3 Klinische Relevanz der Detektion des pädiatrischen subsyndromalen Delirs

Die hohe Prävalenz des subsyndromalen Delirs unter pädiatrischen und erwachsenen Intensivpatienten zusammen mit den Auswirkungen auf das Outcome von kritisch-kranken Erwachsenen implizieren ein SSD-Screening unter Kindern und Jugendlichen. Es wird angenommen, dass das SSD aufgrund des mildereren Verlaufs und des variablen klinischen Erscheinungsbildes nicht erkannt und die Häufigkeit unterschätzt wird (20, 38). Patienten mit

subsyndromalem Delir werden von Intensivmedizinern und -pflegekräften zu 37% weniger korrekt eingeschätzt im Vergleich zu Patienten mit Delir (12). Ebenso sind valide Screeninginstrumente unabhkmmlich, um Prävalenzen, Risikofaktoren und -gruppen, den Progress zum Delir und Heilsverläufe bezüglich des subsyndromalen Delirs zu ermitteln, um hierauf basierend Strategien zur Vermeidung der Entstehung zu entwickeln (39, 40). Zur Detektion des subsyndromalen Delirs als Stadium zwischen Delir und keinem Delir werden in den Studien zur Evaluation bei Erwachsenen vorbestehende Delir-Screeninginstrumente verwendet. Es haben sich hierfür Messinstrumente mit einer abgestuften, ordinalen Bewertung im Gegensatz zu dichotomen Tests bewährt (41-43). Da das subsyndromale Delir eine abgeschwächte Form des Delirs darstellt, sollte ein Test zur Detektion die Kernsymptome des Delirs, wie das akute Auftreten bzw. die Fluktuation einer psychischen Veränderung, einer Aufmerksamkeits-, eine Bewusstseinsstörung und eine Beeinträchtigung der Kognition, beinhalten. In der vorliegenden Arbeit wird daher die sspCAM-ICU für die Evaluation eines subsyndromalen Delirs herangezogen, da sie sowohl ein kontinuierliches Messinstrument ist, als auch die Kernsymptome des Delirs aufgreift.

#### 1.4 Zielsetzung

Die Ermittlung der Prävalenz des subsyndromalen Delirs unter Kindern und Jugendlichen war ein primäres Ziel dieser Arbeit. Hierzu wurde die Häufigkeit des SSD, entsprechend der niedrigeren Werte (1 - 5,5 Punkte) der Schweregrad-Skala der Confusion Assessment Method für die pädiatrische Intensivstation (sspCAM-ICU), untersucht. Sekundär sollte ergründet werden, ob Unterschiede zwischen den pädiatrischen Nicht-Delir- und den SSD-Patienten nach sspCAM-ICU bestehen, um dessen Klassifikation zu bestätigen. Hierzu sollten klinisch relevante Outcomes wie Behandlungsdauer, -verlauf, invasive Beatmung, Progress zum Delir und Mortalität evaluiert und gegebenenfalls der Einfluss des SSD auf das Outcome ermittelt werden. All dies geschah vor dem Hintergrund die jungen Patienten bezüglich eines (subsyndromalen) Delirs besser überwachen, gegebenenfalls therapieren sowie vor dem Progress zum Vollbild des Delirs bewahren und somit insgesamt das Outcome verbessern zu können.

Teilergebnisse und Grafiken der vorliegenden Arbeit wurden zuvor unter Luetz A, et al. in „Validity of Different Delirium Assessment Tools for Critically Ill Children: Covariates Matter“ veröffentlicht (44).

## 2. Methodik

### 2.1 Studienprotokoll

Die Studie wurde von der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin (Nummer EA2/073/11) genehmigt. Nach Erhalt der Genehmigung wurde die prospektive Beobachtungsstudie im Zeitraum von Juni bis Dezember 2011 auf der interdisziplinären Kinderintensivstation 25i des Campus Virchow Klinikum Charité - Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Kinderintensivstation umfasst 12 Betten und behandelt Kinder im Alter zwischen vier Wochen und 18 Jahren. Es werden sowohl Kinder mit pädiatrisch-internistischen Erkrankungen betreut als auch Patienten, welche der prä- und postoperativen Intensivmedizin bedürfen sowie polytraumatisierte und brandverletzte Kinder.

Alle Patienten im Alter ab fünf und bis 17 Jahren wurden unabhängig von der Aufnahmediagnose und unabhängig vom aktuellen Vigilanz- und Beatmungszustand in die prospektive Analyse aufgenommen. Ausschlusskriterien für die Analyse im Rahmen der Studie waren eine intensivstationäre Behandlungsdauer von unter 24 Stunden, die Abwesenheit von Station während der Datenerhebung oder eine sprachliche Barriere, aufgrund derer keine Kommunikation in deutscher Sprache möglich war. Sekundär wurden keine Patienten einbezogen, die kognitiv beeinträchtigt, eine fehlende Teilnahmebereitschaft besaßen. Nachträglich wurden Patienten, die während der gesamten intensivstationären Behandlungszeit eine Sedierungstiefe gemäß der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) (45) von kleiner gleich minus drei aufwiesen, aus der Analyse ausgeschlossen. Für die Sekundäranalyse bezüglich des subsyndromalen Delirs wurden Patienten, bei denen während der ersten 21. Behandlungstage auf Intensivstation ein Delir nach der sspCAM-ICU diagnostiziert wurde, ausgeschlossen.

### 2.2 Patientencharakteristika

Innerhalb der ersten 24 Stunden nach Aufnahme auf Intensivstation wurden einmalig die Daten, die zur Berechnung des Pediatric Risk of Mortality score III (PRISM-III-Score) (46) notwendig waren, gesammelt und der PRISM-III-Score berechnet. Dieser dient zur Abschätzung des Mortalitätsrisikos bei Aufnahme für intensivpflichtige Kinder (siehe Anhang: PRISM-III-Score).

Am Ende der stationären Behandlung wurden für jeden Patienten die invasive Beatmungspflichtigkeit, Beatmungstunden, Behandlungstage auf Intensivstation und die Behandlungsdauer im Krankenhaus erfasst.

Demografische Daten wie Alter, Gewicht, Geschlecht, Aufnahmeart sowie das Vorliegen einer kognitiven Funktionseinschränkung wurden am Tag des Studieneinschlusses aus der Patientenakte entnommen.

### 2.3 Zusätzliche Datenerfassungen

Zudem wurden täglich nach der Delirtestung prospektiv weitere klinische Daten und Scores erhoben, um gegebenenfalls Risiko- und Einflussfaktoren zur Entstehung eines subsyndromalen Delirs und Delirs wie Analgosedierung, Schmerzniveau und Krankheitsschweregrad nachträglich in die Analyse miteinbeziehen zu können. Dafür wurde für jeden eingeschlossenen Patienten die kumulative Dosis an Analgetika und Sedativa der letzten 24 Stunden ermittelt. Hierzu zählten die zum Studienzeitpunkt auf der pädiatrischen Intensivstation gängigen Substanzen für Muskelrelaxanzen (Vecuronium),  $\alpha_2$ -Rezeptoragonisten (Clonidin), Opiode (Piritramid, Fentanyl, Sufentanil), Ketamin (S-Ketanest, Ketamin), Benzodiazepine (Midazolam, Lorazepam, Diazepam, Phenobarbital), Neuroleptika (Haloperidol, Levomepromazin) und Chloralhydrat.

Bei jedem Patienten wurde unabhängig von Analgosedierung und Beatmungszustand die Sedierungstiefe mittels RASS (45) und Comfort behaviour scale (Comfort-B) (47) bestimmt. Bei entsprechender Wachheit wurde zur Selbsteinschätzung des Schmerzes ein altersentsprechender Score erhoben. Für die Patienten ab fünf Jahren wurde die Faces Pain Scale (FPS) (48), bei Patienten ab sechs Jahren stattdessen die Numeric Rating Scale (NRS) (49) verwendet. Im Anhang sind alle Sedierungs- und Schmerzskaalen aufgeführt. Eine Darstellung der Charakteristika des Patientenkollektivs folgt im Ergebnisteil (Tabelle 2).

### 2.4 Die Schweregrad-Skala der Confusion Assessment Method für die Pädiatrische Intensivstation (sspCAM-ICU)

Für die Primäranalyse der Studie wurde im Nachgang die sspCAM-ICU entworfen, um Schweregradanalysen und den Einfluss des Sedierungsstatus auf die Validität der pCAM-ICU bewerten zu können. Dafür wurde die binäre pCAM-ICU in eine Schweregrad-Skala umgewandelt, die von 0 (kein Delir) bis zu 19 Punkten (Delir in der Vollform) reicht (siehe Abbildung 1). Das sspCAM-ICU-Delirassessment basiert wie das der pCAM-ICU auf vier Merkmalen, die die Hauptkennzeichen eines Delirs entsprechend der DSM-Kriterien aufgreifen und auf standardisierte Weise interaktiv testen. Hierzu zählen das akute Auftreten bzw. die Fluktuation einer psychischen Veränderung, eine Aufmerksamkeits-, eine Bewusstseinsstörung

und eine Beeinträchtigung der Kognition (44, 50). Für das erste Merkmal wird eine akute Veränderung oder eine Fluktuation des geistigen Zustands des Patienten innerhalb der letzten 24 Stunden ermittelt und bei Zutreffen mit 5 Punkten erfasst. Hierbei wird auf den Zustand vor der Erkrankung oder der Aufnahme ins Krankenhaus Bezug genommen. Für die Bewertung dieses Kriteriums können die im klinischen Alltag dokumentierten Sedierungsscores, wie die RASS oder die Glasgow Coma Scale (GCS) zu Hilfe genommen werden. Auch die Beobachtung des betreuenden Pflegepersonals sowie die der Angehörigen sollten herangezogen werden. Die Testung einer Aufmerksamkeitsstörung (Merkmal zwei) erfolgt anhand des „Vigilanz-A-Test“ oder des „ASE-Bilder-Tests“. Für jeden Fehler werden 0,5 Punkte zum Score addiert. Das im klinischen Alltag aus Zeitgründen häufiger verwendete Merkmal 2 ist der „Vigilanz-A-Tests“ (14, 51). Es folgt das dritte Merkmal, die Quantifizierung der Bewusstseinsstörung, mittels der RASS. Das Sedierungsniveau wird in den entsprechenden Punktwert umgewandelt (RASS +4 = 4 Punkte; RASS +3/- 3 = 3 Punkte; RASS +2/- 2 = 2 Punkte; RASS +1/-1 = 1 Punkt; RASS 0 = 0 Punkte), welcher zum Score hinzugefügt wird. Zuletzt wird das unorganisierte Denken (viertes Merkmal) mit vier Entscheidungsfragen (Set A oder B) und einer Aufforderung getestet. Für jede falsche Antwort beziehungsweise unkorrekte Ausführung der Anweisung wird ein Punkt erfasst. Da die sspCAM-ICU eine Schweregradskala darstellt, bietet sie die Möglichkeit der Diagnostik sowohl eines Delirs als auch eines subsyndromalen Delirs. Für 1 bis 5,5 Punkte wird die Diagnose eines subsyndromalen Delirs gestellt. Ab 6 bis 17 Punkten kann ein Delir im Sinne der sspCAM-ICU diagnostiziert werden. Mit einer Sensitivität von 84,6% und einer Spezifität von 98% ist sie sehr gut validiert (44). Das sspCAM-ICU-Assessment ist aufwändiger als das der pCAM-ICU, da für die Bewertung alle Merkmale durchlaufen werden müssen. In der Diagnostik des subsyndromalen Delirs wird bei den meisten Tests mehr als kein Fehler als pathologisch gewertet. Bei SSD-Messinstrumenten, wie der DSM-5 oder der Intensive Care Delirium Screening Checkliste (ICDSC, (41)), können Merkmale klar abgegrenzt und ein Score größer 0 als pathologisch gewertet werden. Das subsyndromale Delir unter Kinder wird für die DSM-Kriterien als ein Zustand beschrieben, bei dem mehr als ein DSM-Merkmal positiv gewertet werden muss (14, 52). Für ein graduiertes Messinstrument wie der sspCAM-ICU mag jedoch eine gewisse Fehlerquote innerhalb der physiologischen Varianz der pädiatrischen Patienten liegen und nicht zwingend als pathologisch gewertet werden (14, 44).

Steps	Assessment Instructions	Score
1	<b>Arousal Assessment (RASS)</b> If RASS is $\geq -3$ then PROCEED to Step 2 Content Assessment (sspCAM-ICU) If RASS is $-4$ or $-5$ then STOP and REASSESS patient later	/
2	<b>Content Assessment (sspCAM-ICU) Features 1 – 4</b> <b>FEATURE 1: Change or fluctuation in Mental Status</b> Is there an acute change from mental status baseline (MSB)? MSB is the patient's pre-hospital mental status. <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no Has there been a fluctuation in mental status over the past 24 hours? May use GCS, sedation scale, PE, or history. <input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no Add 5 points to the score when the answer to either question is 'yes.' <b>FEATURE 2: Inattention → Attention Screening Examination (ASE) with Letters or Memory Pictures</b> It is normal to have some anxiety in "performing" the pCAM-ICU when you start. Do NOT try to memorize what to say when assessing inattention or disorganized thinking. Use the pCAM-ICU card during your evaluation of the patient and read directly from it for feature 2 and feature 4. The verbiage we use is verbatim off the card. <b>Letters (Vigilance A Test)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Place your hand or finger in the palm of the patient's hand.</li> <li>Say, "Squeeze my hand when I say 'A'. Let's practice: A, B. Squeeze only on 'A'.</li> <li>During the practice squeeze on A and B, do not correct the patient's squeeze or lack thereof. For pediatric patients, you are allowing the brain time to process the command twice. Then move on with the letter sequence.</li> <li>Read this 10 letter sequence without stopping: A B A D B A D A A Y</li> <li>Use the card to read off the letter sequence so your attention is on the total number of errors. Do NOT stop and repeat command when child has errors.</li> <li>Errors → No squeeze with 'A' or Squeeze with letter other than 'A'.</li> </ul> <b>Memory pictures</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hold the memory picture stack in front of the patient.</li> <li>Say, "Here are some pictures. You need to remember them."</li> <li>Show the patient the 5 memory pictures. Show each picture for 2-3 seconds.</li> <li>Pause at the blank card following the 5 memory pictures and say, "Here are some more pictures. Tell me 'yes or no' (or nod yes or no) if the picture you see was one you needed to remember."</li> <li>Show the patient 10 pictures (5 memory pictures &amp; 5 'other' pictures). Say the name of each object and show each picture for 2-3 seconds.</li> <li>Errors → 'No' response to a memory picture or 'Yes' response to an 'other' picture</li> </ul> Add 0.5 points for every error the patient demonstrates on either the Vigilance A test OR ASE picture test   <b>ERRORs</b>	
	<b>Feature 3: Altered Level of Consciousness</b> This feature determines the current level of consciousness (LOC) regardless of the patient's baseline mental status. Any validated sedation scale may be used to determine current LOC. Add the respective number of points to the score:   <b>RASS</b> RASS +4 = 4 points; RASS +3/-3 = 3 points; RASS +2/-2 = 2 points; RASS +1/-1 = 1 points; RASS 0 = 0 points.	0 - 4
	<b>Feature 4: Disorganized Brain</b> Say, "I am going to ask you some questions. Say or nod yes or no to answer each question." Ask each question slowly and clearly, giving time for an answer. <b>Set of questions</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Is sugar sweet?</li> <li>Is ice cream hot?</li> <li>Do birds fly?</li> <li>Is an ant bigger than an elephant?</li> <li>Command: Say, "Hold up this many fingers." Demonstrate by holding up 2 fingers. Wait while the patient attempts to complete the command. Then say, "Now do that with the other hand." OR "Add one more finger." With this part of the command, do NOT demonstrate to the patient.</li> </ul> <b>Alternate set of questions</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Is a rock hard?</li> <li>Do rabbits fly?</li> <li>Is ice cream cold?</li> <li>Is a giraffe smaller than a mouse</li> </ul> Errors → Incorrect 'Yes' or 'No' response to questions or inability to complete the 2-step command. (4 points for questions and 1 point for 2-step command = 5 possible points) Add 1 points for every error the patient demonstrates.   <b>ERRORs</b>	0 - 5
	<b>6 - 19 points = Delirium present</b>   <b>TOTAL</b>	<b>0 - 19</b>

Abbildung 1: Assessment Instructions der sspCAM-ICU

Nach sspCAM-ICU Assessment Instructions von Luetz A, et al. (44); Einteilung: 0 - 0,5 Punkte = kein Delir; 1 - 5,5 Punkte = subsyndromales Delir, 6 - 19 Punkte = Delir; Abkürzungen: sspCAM-ICU = Schweregrad-Skala der Confusion Assessment Method für die Pädiatrische Intensivstation, RASS = Richmond Agitation Sedation Scale

## 2.5 Studienablauf

Die Testung der eingeschlossenen Patienten erfolgte einmal täglich von Montag bis Sonntag. Jedes Messinstrument wurde durch einen in der Anwendung des jeweiligen Messinstruments geschulten Untersucher erhoben. Um Ergebnisverzerrungen zu reduzieren, wurden alle Testungen täglich nach dem gleichen Ablauf durchgeführt. Die einzelnen Tester hatten zu keinem Zeitpunkt Kenntnis von den jeweils anderen Testergebnissen des Patienten. Die tägliche Evaluation begann stets mit der Erhebung der pCAM-ICU, gefolgt von der Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Skala (PAED). Abschließend wurden die DSM-IV-TR-Kriterien von einem geschulten Intensivmediziner erhoben. Aufgrund des fluktuierenden Verlaufes des Delirs wurde versucht, für alle Testungen ein Zeitfenster von zwei Stunden einzuhalten. Jeder Patient wurde täglich bis zur Entlassung von der Intensivstation auf das Vorhandenseins eines Delirs untersucht, maximal jedoch bis zum 21. intensivstationären Behandlungstag. Der sspCAM-ICU wurde

nachträglich für jede gültige Messung des pCAM-ICU ermittelt. Für die folgende Abbildung 2 wurde die Struktur der Figure 1. Delirium Assessment protocol der Arbeit von Luetz A, et al. (44) übernommen.

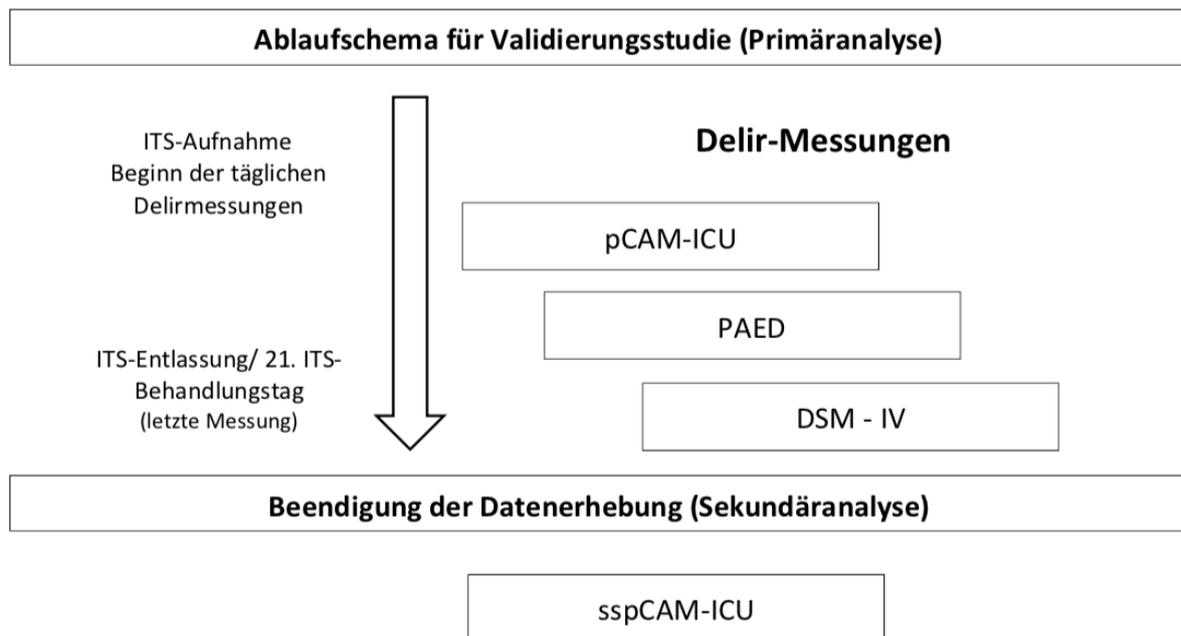


Abbildung 2: Ablaufschema der Delirmessungen

Für die Validierungsstudie (44) Durchführung der täglichen Delirmessungen mit pCAM-ICU, PAED und DSM-IV bis zum 21. ITS-Behandlungstag. Nach Abschluss der Datenerhebung Ermittlung der sspCAM-ICU. Anschließend Sekundäranalyse in dieser Arbeit. Abkürzungen: ITS = Intensivstation, pCAM-ICU = Confusion Assessment Method für die Pädiatrische Intensivstation, PAED = Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Skala, DSM-IV = Textrevision der vierten Auflage des Diagnostischen und Statistischen Manuals Psychischer Störungen, sspCAM-ICU = Schweregradskala der Confusion Assessment Method für die Pädiatrische Intensivstation.

## 2.6 Statistische Analyse

Die statistische Analyse wurde mit dem Statistikprogramm SPSS Version 25 für MAC OS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) durchgeführt. Frau Dipl.-Math. Pohrt aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Charité - Universitätsmedizin Berlin beriet bei statistischen Fragen.

Die nachfolgenden Analysen hinsichtlich eines subsyndromalen Delirs sind rein explorativ, da die für die Studie durchgeführte Fallzahlberechnung für die Validierung der Messinstrumente pCAM-ICU, sspCAM-ICU und PAED für die Delirdiagnostik galt.

Für die Evaluation des subsyndromalen Delirs mittels der sspCAM-ICU wurde die SSD-Gruppe anhand der Patientencharakteristika als auch der Outcomes mit den Delir-Negativen verglichen. Angewandt wurde der Chi<sup>2</sup>-Test (kategoriale Variablen) und der Mann-Whitney-U-Test (kontinuierliche, nicht normalverteilte Variablen). Für die Analyse der Mehrfachmessungen wurde die Testung für longitudinale Daten durchgeführt. Das Potential der sspCAM-ICU das

subsyndromale Delir, entsprechend den Punktwerten von 1 bis 5,5 zu detektieren, wurde anhand von diesen univariaten Analysen mit den Patientencharakteristika untersucht. Kontinuierliche Variablen wurden als Median mit der jeweiligen 25. und 75. Perzentile, kategoriale Variablen als absolute Häufigkeiten und gegebenenfalls prozentuale Anteile in den Kategorien angegeben. Unterschiede mit einem p-Wert von  $<0,05$  wurden als statistisch signifikant bewertet.

Die Analyse des Zusammenhangs zwischen der abhängigen Variable Behandlungsdauer und den unabhängigen (Prädiktor-)Variablen Alter, Geschlecht, PRISM-III-Score und dem Auftreten eines subsyndromalen Delirs erfolgte mittels linearer Regressionsanalyse. Hierfür wurden die Koeffizienten mit jeweiligem 95% Konfidenzintervall (KI) berechnet.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Basispatientencharakteristika und Prävalenz

Innerhalb des Studienzeitraumes wurden 290 Patienten intensivstationär betreut. Ausgeschlossen wurden 222 Patienten, da sie die Alterskriterien nicht erfüllten, weniger als 24 Stunden intensivstationär behandelt wurden, bei den täglichen Delirmessungen nicht anwesend waren (therapeutische Interventionen, Konsile etc.) oder eine kognitive Funktionseinschränkung vorlag. Eingeschlossen wurden somit 68 Patienten, von denen wiederum vier Patienten nachträglich ausgeschlossen werden mussten, da sie einen RASS kleiner minus zwei über die gesamte Behandlungsdauer aufwiesen. Von diesen 64 Patienten erfüllten 15 (23,4%) während der Behandlungsdauer auf Intensivstation die Kriterien eines Delirs nach der sspCAM-ICU. Für die Delirdiagnose wurde die sspCAM-ICU gewählt, da nach dieser ebenfalls das Screening auf ein subsyndromales Delir erfolgte.

Tabelle 1: Basispatientencharakteristika

Charakteristika	N = 49	Häufigkeiten, %
<b>Alter, Jahre</b>	12 (9 – 15) *	
<b>Geschlecht</b>		
männlich	30	61,2
weiblich	19	38,8
<b>Notfallaufnahme</b>	23	46,9
<b>Aufnahmegrund</b>		
Chirurgisch	33	67,3
Internistisch	16	32,7
<b>Invasive Beatmung</b>	9	18,4
<b>Analgosedierung</b>	5	10,2
<b>PRISM-III-Score</b>	3 (2 – 8) *	
<b>Mortalität im Krankenhaus</b>	1	2

Angabe der Basispatientencharakteristika als absolute Häufigkeiten mit prozentualen Anteilen. \*Für das Alter und den PRISM-III-Score Angabe des Medians und der jeweiligen 25. und 75. Perzentile. Abkürzungen: PRISM-III Pediatric Risk of Mortality score.

Die Basischarakteristika der 49 eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 1 veranschaulicht. Das Alter der Studienpopulation betrug im Median 12 Jahre. 61,2% der Patienten waren männlich und 38,8% weiblich. 46,9% wurden als Notfall aufgenommen und mit 67,3% wurde die Mehrzahl chirurgisch behandelt. Während der gesamten Behandlungszeit wurden 18,4% der Patienten invasiv beatmet und 10,2% analgosediert. Der PRISM-III-Score betrug im Median 3, die Mortalität im Krankenhaus 2%.

Es konnten die Daten von 49 Patienten mit insgesamt 180 verblindeten Testungen hinsichtlich eines SSD analysiert werden (siehe Abbildung 3: Consort Diagramm). Mittels der sspCAM-ICU wurde bei 18 Patienten ein SSD im Zeitraum bis zum 21. Tag nach Aufnahme festgestellt. Die Prävalenzrate für ein subsyndromales Delir nach der sspCAM-ICU betrug 36,7% (N = 18).

Die Abbildung 3 ist an das Consort Diagramm der Arbeit von Luetz A, et al. [Figure 2. Consort diagram (44)] angelehnt.

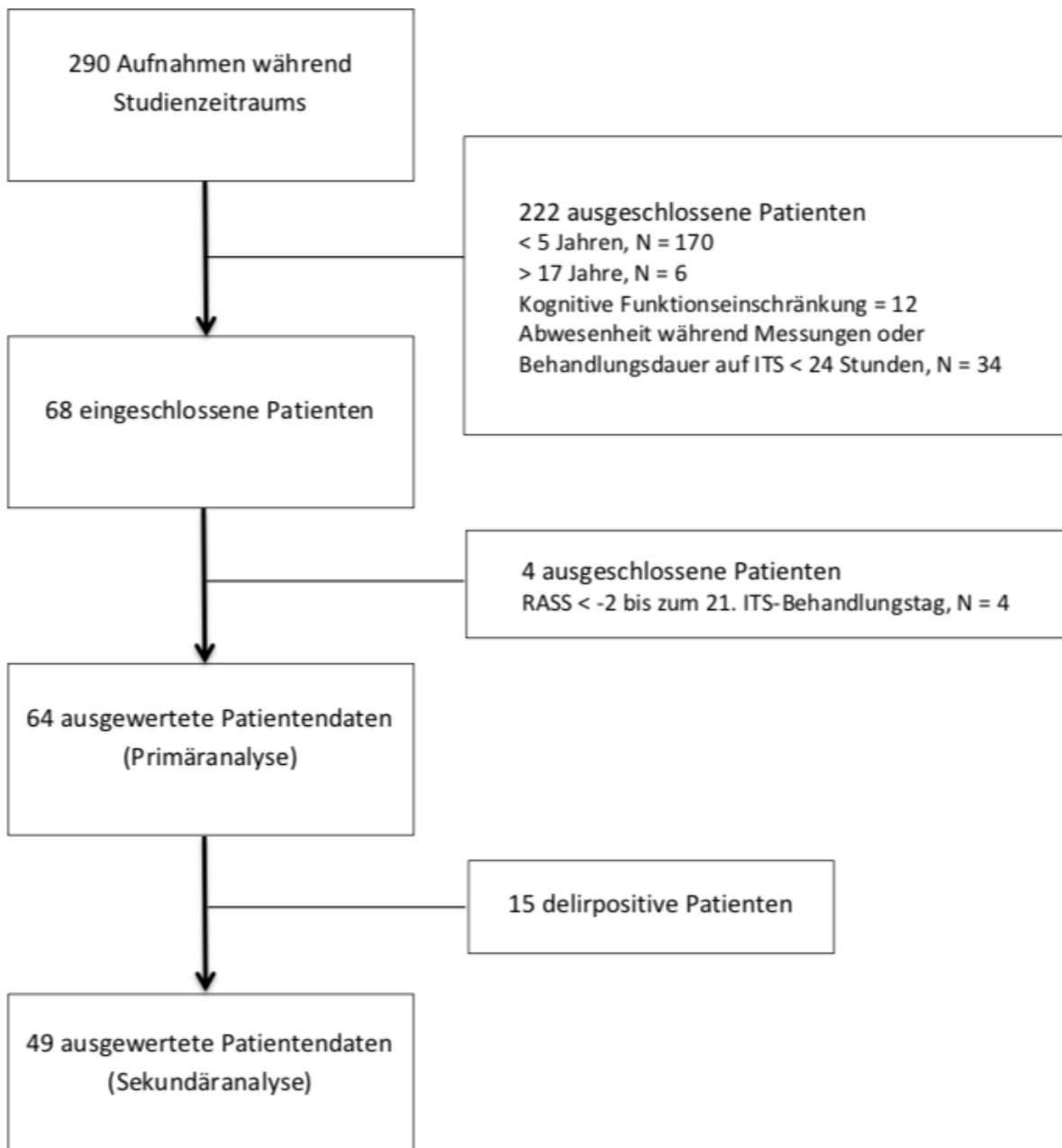


Abbildung 3: Consort Diagramm

Das Consort Diagramm beinhaltet für die Primäranalyse mit 64 Patienten das initiale Screening sowie sekundäre Patientenaus- und einschüsse der Studie (44). Für die Sekundäranalyse erfolgte der Ausschluss der 15 delirpositiven Patienten nach sspCAM-ICU-Diagnose bis zum 21. ITS-Behandlungstag. Abkürzungen: ITS = Intensivstation, RASS = Richmond Agitation Sedation Scale.

### 3.2 Progress zwischen den Gruppen

Dass das subsyndromale Delir ein Risikofaktor für die Erkrankung an dem Vollbild eines Delirs ist, konnte unter adulten Intensivpatienten gezeigt (7). Um diesen Progress zwischen keinem, subsyndromalem und vollständigem Delir ermitteln zu können, wurden die 64 Patienten aus der Primärstudie herangezogen. Die Diagnose des SSD und Delirs wurde mit der sspCAM-ICU gestellt. Unter den 64 Patienten blieben 48,4% während des Messzeitraumes bis zum 21. intensivstationären Behandlungstags delirfrei. Von 16 Patienten, die initial nicht delirant waren, erlitten im Verlauf 12 (18,8%) ein subsyndromales und vier (6,3%) ein Delir in der Vollform. Bereits bei der ersten Messung und für die ganzen Behandlungsdauer zeigten 12,5% der Patienten ein subsyndromales und 6,3% der Patienten ein Delir. Nur zwei Patienten der subsyndromalen Gruppe entwickelten später ein Delir. Alle drei Stufen wurden von drei Patienten durchlaufen. Zusammengefasst konnte man bei 7,8% (N = 5) der Patienten einen Progress vom subsyndromalen Delir zum Delir feststellen.

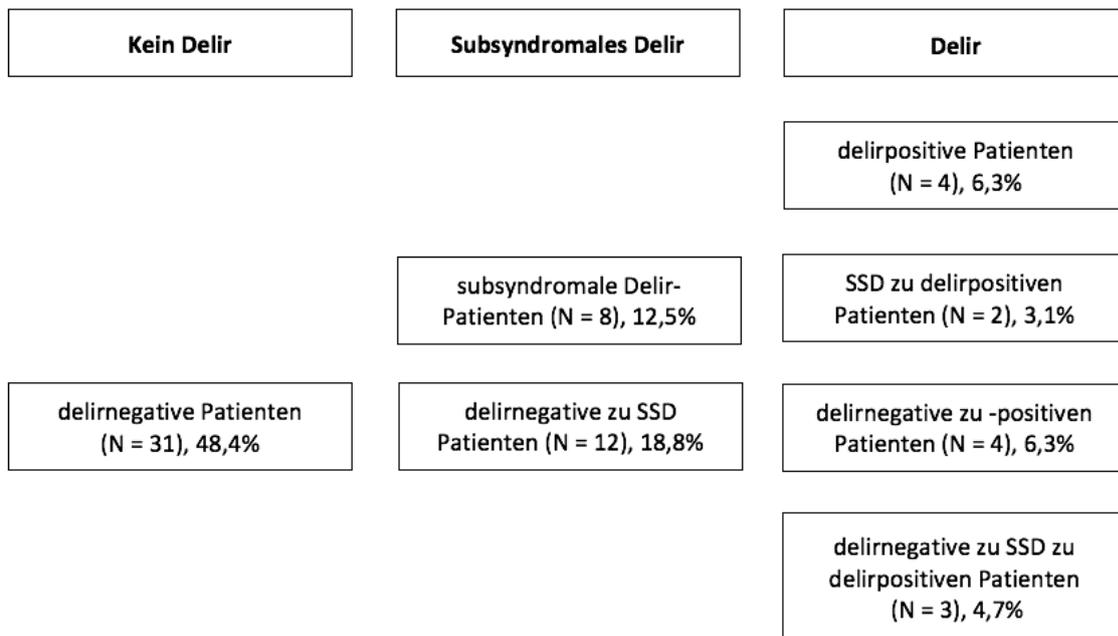


Abbildung 4: Progress zwischen den Gruppen

Darstellung des Progresses zwischen den einzelnen Gruppen Kein Delir – SSD – Delir während des Messzeitraumes bis zum 21. intensivstationären Behandlungstag. Diagnosestellung des Delirs und SSD mit sspCAM-ICU. Abkürzungen: SSD = subsyndromales Delir.

### 3.3 Patientencharakteristika und Gruppenanalyse: Kein Delir – SSD

Die Patientencharakteristika der analysierten 49 Patienten werden in Tabelle 2 demonstriert, deren angewandte Struktur auch in der „Table 1. Basic Characteristics and Outcomes of Patient in the Delirium and Nondelirium Group“ aus der Arbeit Luetz A, et al. zu sehen ist (44).

Tabelle 2: Patientencharakteristika Kein Delir – SSD

	Kein Delir (N = 31)	SSD (N = 18)	p
<b>DEMOGRAPHIE</b>			
<b>Alter</b>			
<i>Jahre</i>	11 (8 – 15)	12 (9 – 15)	0,730 <sup>a</sup>
5-12-Jährige, <i>N</i>	18 (58,1%)	8 (44,4%)	0,357 <sup>b</sup>
13-18-Jährige, <i>N</i>	13 (41,9%)	10 (55,6%)	
<b>Geschlecht</b>			
Weiblich, <i>N</i>	11 (35,5%)	8 (44,4%)	0,535 <sup>b</sup>
Männlich, <i>N</i>	20 (64,5%)	10 (55,6%)	
<b>Gewicht</b>			
<i>kg</i>	48 (25 – 52)	35 (29,5 – 47,3)	0,520 <sup>a</sup>
<b>DIAGNOSEN/AUFNAHMEGRUND</b>			
Internistisch, <i>N</i>	9 (29%)	7 (38,9%)	0,478 <sup>b</sup>
Chirurgisch, <i>N</i>	22 (71%)	11 (61,1%)	
Notfallaufnahme, <i>N</i>	12 (38,7%)	11 (61,1%)	0,130 <sup>b</sup>
<b>STATIONÄRER VERLAUF</b>			
<b>Invasive Beatmung</b>			
<i>N</i>	4 (12,9%)	5 (27,8%)	0,195 <sup>b</sup>
<i>Stunden</i>	0 (0 – 0)	0 (0 – 18)	0,175 <sup>a</sup>
<b>Analgesiedierung</b>			
keine, <i>N</i>	21 (67,7%)	10 (55,6%)	
Analgetikum, <i>N</i>	9 (29%)	4 (22,2%)	
Sedativum, <i>N</i>	1 (3,2%)	0	
≥ Analgetikum/Sedativum, <i>N</i>	1 (3,2%)	4 (22,2%)	0,034 <sup>b</sup>
<b>RASS</b>			
1. Messung	0 (0 – 0)	0 (0 – 0)	0,357 <sup>a</sup>
alle Messungen			0,002 <sup>c</sup>
<b>Comfort B</b>			
1. Messung	12 (12 – 12)	12,5 (12 – 14)	0,002 <sup>a</sup>
alle Messungen			0,087 <sup>c</sup>
<b>FPS</b>			
1. Messung	0 (0 – 2)	4 (0 – 4,5)	0,038 <sup>a</sup>
alle Messungen			0,025 <sup>c</sup>
<b>NRS</b>			
1. Messung	0 (0 – 3)	4 (0 – 5)	0,093 <sup>a</sup>
alle Messungen			0,039 <sup>c</sup>
<b>PRISM-III-Score</b>	2 (0 – 6)	6 (3 – 8,75)	0,020 <sup>a</sup>
<b>PRISM-III-Mortalitätsrisiko, %</b>	0,6 (0,48 – 1,36)	1,45 (0,84 – 2,6)	0,032 <sup>a</sup>
<b>OUTCOMES</b>			
<b>Behandlungsdauer</b>			
Intensivstation, <i>Tage</i>	3 (3 – 4)	5 (3 – 7,5)	0,013 <sup>a</sup>
Krankenhaus, <i>Tage</i>	8 (6 – 11)	16,5 (7 – 22,5)	0,040 <sup>a</sup>
Entlassung nach Hause, <i>N</i>	24 (77,4%)	11 (61,1%)	0,223 <sup>b</sup>
Mortalität im Krankenhaus, <i>N</i>	0	1 (5,6%)	0,185 <sup>b</sup>

Gruppenvergleich mittels <sup>a</sup>Mann-Whitney-U-Test für kontinuierliche Variablen und Darstellung mit Median und der jeweiligen 25. und 75. Perzentile; Vergleich der kategorialen Variablen mittels <sup>b</sup>Chi<sup>2</sup>-Test und Angabe als absolute Häufigkeiten mit prozentualen Anteilen; bei Mehrfachmessungen <sup>c</sup>Testung für longitudinale Daten; p < 0,05 statistisch signifikant.

Bezüglich Alter, Altersgruppe, Gewicht, Geschlecht, Aufnahmeart, Aufnahmeart, Beatmung und Entlassung ergaben sich in den univariaten Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, die während der Behandlungsdauer ein subsyndromales Delir oder denen, die kein Delir entwickelten. Für die Gruppe des subsyndromalen Delirs ging aus der Analyse mit statistisch signifikanten Ergebnissen hervor, dass sich sowohl die intensivstationäre (Median = 3 versus 5 Tage) als auch die Gesamt-Behandlungsdauer (Median = 8 versus 16,5 Tage) wesentlich länger gestaltete. Patienten mit subsyndromalem Delir wiesen eine deutlich niedrigere RASS beziehungsweise höhere Comfort-B und auch einen höheren Schmerzscore (FPS, NRS) als die Nicht-Delirpatienten auf. Die Signifikanz des Unterschiedes bezüglich der Analgosedierung zeigte sich mit  $p = 0,034$ . Zwischen den beiden Gruppen wurde für den Mortalitätsrisiko-Score (PRISM-III-Score) eine Signifikanz mit  $p = 0,02$  festgestellt. Für das aus dem PRISM-III errechnete Mortalitätsrisiko ergab sich ebenfalls ein signifikanter Wert mit  $p = 0,032$ . Zwischen den SSD- und Delirnegativen-Patienten lag für die Sterblichkeit während der Behandlungsdauer im Krankenhaus kein signifikanter Unterschied vor.

### 3.4 sspCAM-ICU-Merkmale

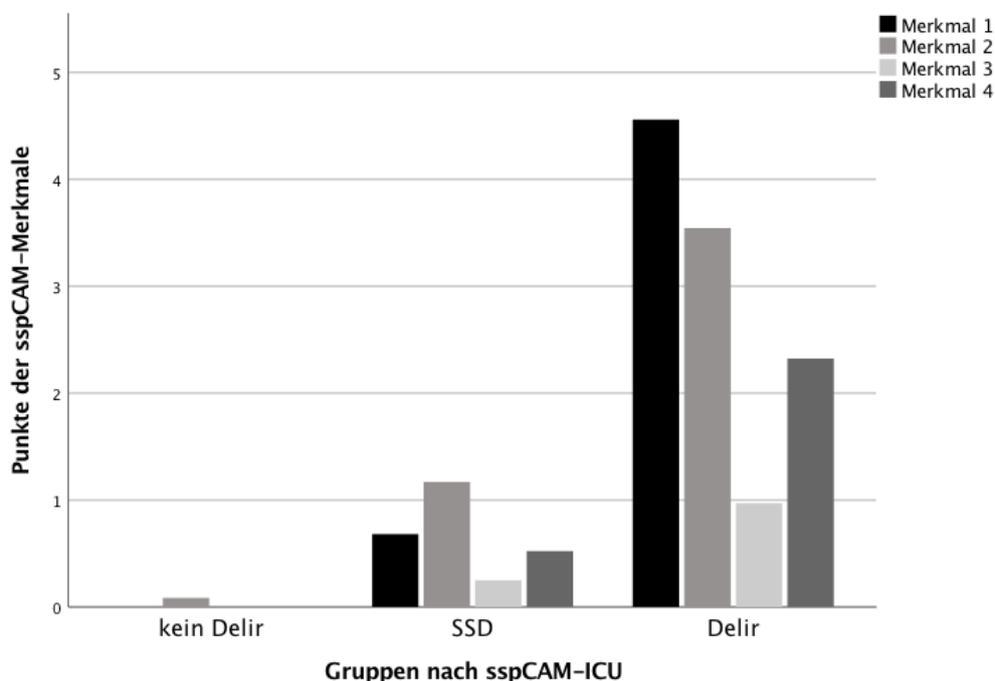


Abbildung 5: Gruppenvergleich der Verteilung für die sspCAM-ICU-Merkmale

Veranschaulichung der Mittelwerte der Punktwerte (0 – 5) für die einzelnen sspCAM-ICU-Merkmale. Ermittlung aus den gesamten Messungen (N = 214) für die Gruppen der delirnegativen, SSD und delirpositiven Patienten.

Merkmal 1: akute Veränderung oder eine Fluktuation des geistigen Zustands, Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung, Merkmal 3: Bewusstseinsstörung, Merkmal 4: unorganisiertes Denken; Abkürzungen: SSD = subsyndromales Delir, sspCAM-ICU = Schweregradskala der Confusion Assessment Method für die pädiatrische Intensivstation.

Das subsyndromale Delir ist durch das Auftreten von einem oder mehreren Hauptmerkmalen eines Delirs gekennzeichnet, wie dem akuten Auftreten bzw. der Fluktuation einer psychischen Veränderung, einer Aufmerksamkeits-, einer Bewusstseinsstörung und einer Beeinträchtigung der Kognition, deren Überprüfung Kern des sspCAM-ICU-Assessment ist. Es wurden für alle Delirmessungen mit der sspCAM-ICU (N = 214) die Mediane der einzelnen Merkmale für die Gruppen der delirnegativen, SSD und delirpositiven Patienten aufgeschlüsselt (siehe Abbildung 4). Es kann veranschaulicht werden, dass die Mediane der SSD-Gruppe bezüglich aller Merkmale zwischen den anderen beiden Gruppen liegt. Unter den Patienten mit subsyndromalen Delir erreicht das Merkmal der Aufmerksamkeitsstörung die höchsten Mittelwerte.

### 3.5 Adjustierter Effekt des subsyndromalen Delirs

In der Tabelle 2 werden Patientencharakteristika präsentiert, die sich signifikant zwischen der Nicht-Delir Gruppe und der des subsyndromalen Delir unterscheiden. Hierzu zählen RASS und Comfort-B als Sedierungs- sowie FPS und NRS als Schmerzskaalen. Eine Regression wurde für diese nicht erstellt, da das subsyndromale Delir durch seine Definition an sich schon mit ihnen korreliert. Für die intensivstationäre und Krankenhaus-Behandlungsdauer ergaben sich signifikante Unterschiede. Daher wurde mit einem multiplen Modell (lineare Regressionsanalyse) die adjustierten Effekte des subsyndromalen Delirs auf die Behandlungsdauer sowohl auf Intensivstation als auch im Krankenhaus ermittelt. Adjustiert wurden hierbei Alter, Geschlecht und PRISM-III-Score, wobei Alter und Geschlecht zur Bereinigung des Effektes als Störgröße und zur Vermeidung von Verzerrungen des Effekts der anderen Variablen auf die intensivstationäre und Krankenhaus-Behandlungsdauer hinzugezogen wurden. Der PRISM-III-Score, der auch einen Gruppenunterschied aufwies, wurde zuvor in seiner Abhängigkeit geprüft und ebenfalls adjustiert. Die Analysis of Variance der linearen Regression ergab für die intensivstationäre Behandlungsdauer mit einem  $p = 0,107$  kein signifikantes Modell. Die Berechnung der linearen Regression für die Behandlungsdauer im Krankenhaus ergab hingegen ein signifikantes Modell mit  $[F(4, 44) = 3,86, p = 0,009]$ . Die „Goodness of fit“ ist mit einem  $R^2$  von 0,26 gegeben. Hiernach ergibt sich ein  $f^2$  nach Cohen von 0,35 entsprechend eines starken Effekts (53). Die Regressionsanalyse zeigt, dass unabhängig voneinander das subsyndromale Delir und der PRISM-III Score einen signifikanten Einfluss auf die Behandlungsdauer im Krankenhaus haben. Das bedeutet, dass ein Patient, der an einem subsyndromalen Delir erkrankt, im Mittel 6 Tage länger

stationär behandelt wird. Ebenfalls verlängert sich die Behandlungsdauer im Krankenhaus um im Mittel 0,7 Tage pro Punkt im PRISM-III-Score. Die ermittelten Regressionskoeffizienten mit p-Werten sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Lineare Regression Krankenhausbehandlungsdauer

<b>Variable</b>	<b>Koeffizienten (95% KI)</b>	<b>p</b>
<b>Geschlecht</b>	-4,0 (-9,5 – 1,4)	0,144
<b>Alter</b>	0,4 (-0,4 – 1,1)	0,310
<b>Subsyndromales Delir</b>	6,0 (0,5 – 11,5)	0,034
<b>PRISM-III-Score</b>	0,7 (0,6 – 1,3)	0,033

Angabe des Regressionskoeffizienten mit 95% Konfidenzintervall (KI);  $p < 0,05$  statistisch signifikant.

## 4. Diskussion

### 4.1 Das subsyndromale Delir mit der sspCAM-ICU: Prävalenz, Charakteristika und Outcome

Das Auftreten und die Häufigkeit des subsyndromalen Delirs unter pädiatrischen Patienten wird mit dieser Arbeit bestätigt. Die hier ermittelte Prävalenz von 36,7% reiht sich in die bekannten SSD-Prävalenzraten von 5,5% bis 38,8% unter Kindern und von 12 bis 52% unter Erwachsenen ein (11, 12, 14, 20). In den Studien zur Prävalenz werden keine Daten zu den Charakteristika des SSD und den Auswirkungen auf das Outcome von Kindern und Jugendlichen berichtet, daher wird im Folgenden Bezug auf Daten aus Studien zum subsyndromalen Delir unter Erwachsenen genommen. Das SSD unter adulten kritisch Kranken ist ein Risikofaktor für einen schlechteren Heilsverlauf. Zusammengefasst ist die Behandlungsdauer auf Intensivstation und im Krankenhaus sowie die Entwöhnung von der invasiven Beatmung länger, die Mortalität unter Umständen erhöht und eine Entlassung nach Hause beziehungsweise in dem Zustand vor der Erkrankung weniger oft möglich (7, 8, 54, 55). Ebenfalls konnte belegt werden, dass mit der Erkrankung an einem SSD ein höheres Risiko für ein Delir einhergeht, welches sich wiederum auf das Outcome auswirkt (5, 24).

Die Assoziation zwischen dem pädiatrischen Delir und einer verlängerten Krankenhausbehandlungsdauer (um 2,4 Tage) ist nachweisbar (30). Aus der Analyse der vorliegenden Arbeit ging für die Gruppe des subsyndromalen Delirs mit statistisch signifikanten Ergebnissen hervor, dass sich sowohl die intensivstationäre ( $p = 0,013$ ) als auch die gesamte Behandlungsdauer ( $p = 0,040$ ) länger gestaltete. Unter den Erwachsenen, die ein subsyndromales Delir erleiden, sind ebenfalls relevante Unterschiede für die Krankenhaus- und intensivstationäre Behandlungsdauer bekannt (5, 7, 17, 20, 56). So ist diese unter erwachsenen Patienten mit subsyndromalem Delir im Vergleich von 1 bis zu 9,3 Tagen länger als ohne SSD (17, 18, 57, 58). Es konnte in dieser Arbeit ermittelt werden, dass das subsyndromale Delir einen deutlichen Einfluss auf die Behandlungsdauer im Krankenhaus hat. Patienten mit SSD wurden im Mittel 6 Tage länger im Krankenhaus behandelt. Dass eine längere Behandlungsdauer mit dem Progress zum Delir signifikant assoziiert ist, ist für adulte Patienten belegt (24).

Nicht nur die Prävalenz, sondern auch die Identifikation von Risikofaktoren ist für die SSD- und Delirprävention beziehungsweise deren Therapie essentiell. Aufgrund der kleinen Fallzahl und dem auf die Validierung ausgelegtem Studiendesign konnten in dieser Arbeit mittels rein explorativer Analysen keine Prädiktoren oder Risikofaktoren für die Erkrankung an einem subsyndromalen Delir ermittelt werden. Bezüglich einiger Charakteristika und Outcomes

konnten Unterschiede zwischen den Patientengruppen dargestellt werden. Für die Erwachsenen ist bestätigt, dass die subsyndromalen Patienten eine delirgefährdete Gruppe sind (7). Das Delir wiederum beeinflusst ebenfalls den Heilsverlauf negativ (25, 59). In dieser Studie gingen 7,8% der Patienten von einem subsyndromalen zum vollständigen Delir über. Für erwachsene Patienten konnte ein Progress von 9,5% mit SSD beobachtet werden (24).

Patienten mit subsyndromalen Delir wiesen in dieser Arbeit eine signifikant niedrigere RASS ( $p = 0,002$ ; siehe Merkmal 3: Vigilanz, Abbildung 5) beziehungsweise eine höhere Comfort-B ( $p = 0,002$ ) als die Nicht-Delirpatienten auf. Ferner zeigten sich Unterschiede zwischen der Delir- und SSD-Gruppe für die Schmerzscores FPS ( $p = 0,025$ ) und NRS ( $p = 0,039$ ). Diese Auswirkung wird direkt und indirekt durch eine Analgosedierung beeinflusst, für die im Gruppenvergleich ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,034$ ) festgehalten werden konnte. Der Zusammenhang zwischen Analgosedierung und Erkrankung an einem Delir ist für die pädiatrische und erwachsene Population belegt (60-63). Der pädiatrische Mortalitätsrisiko-Score (PRISM-III-Score) und das hieraus errechnete Mortalitätsrisiko sind unter den SSD-Patienten signifikant höher ( $p = 0,020$  und  $p = 0,032$ ) als unter den Delirnegativen. Im Gegensatz zum Delir zeigte sich für das SSD in dieser Arbeit kein Unterschied bezüglich der Mortalität (8). Dies wird ebenfalls durch Ergebnisse von Studien unter Erwachsenen belegt (5, 57). In einigen Studien konnte jedoch für die adulten SSD-Patienten eine erhöhte Mortalität während der Behandlungszeit nachgewiesen werden (8, 17). Dies zeigt, dass die Studienlage bezüglich des SSD teils ungeklärt heterogen ist und auch dieses weiterer Nachforschungen bedarf (7). Folgen und Beeinträchtigungen nach der Erkrankung an einem subsyndromalen Delir sind für erwachsene Patienten nachweisbar und nehmen eine Mittelstellung zwischen den Outcomes der delirnegativen und -positiven Patienten ein (7, 17). Das subsyndromale Delir, dessen Klassifikation in dieser Arbeit nach der sspCAM-ICU erfolgte, liegt somit vergleichbar zu anderen Studien in seiner Schwere zwischen den Delirnegativen und -positiven (43).

#### 4.2 Die sspCAM-ICU als SSD-Messinstrument

Nach der Prüfung der Häufigkeit und Relevanz der Erkrankung sind valide Messinstrumente unabkömmlich, um Risikofaktoren, -gruppen, den Progress zum Delir und Heilsverläufe bezüglich des subsyndromalen Delirs zu ermitteln, um hierauf basierend Strategien zur Vermeidung der Entstehung zu entwickeln (39, 40). Für die Implementierung eines routinemäßigen Monitorings sowohl des SSD als auch des Delirs ist deswegen die Kenntnis unter dem medizinischen

Fachpersonal über das Krankheitsbild inklusive der Risiken und Folgen eine wichtige Voraussetzung (64, 65). Es konnte gezeigt werden, dass dort, wo das Bewusstsein des klinischen Personals für das Krankheitsbild des SSD ausgeprägt ist, das Auftreten des Delirs in seiner vollständigen Form weniger häufig ist (8, 12). Das wachsende Bewusstsein für die in der intensivmedizinischen Routine erforderlichen Delirtestungen und die Empfehlung hierfür in den Leitlinien steigert die Aufnahme in den Stationsalltag und beschleunigt dadurch die Diagnostik (66-68). Es liegen aktuell folgende Delirtests wie die (ss)pCAM-ICU, das CAP-D, die Preschool Confusion Assessment Method for the ICU (psCAM-ICU), die Sophia Observation withdrawal Symptoms Pediatric Delirium scale (SOS-PD), die PAED und die Delirium Rating Scale (DRS) vor (69). Ein standardisiertes Screeninginstrument für das subsyndromale Delir unter Kindern existiert noch nicht (70). Bisher zeigten sich die pCAM-ICU, das CAP-D und jetzt die sspCAM-ICU als geeignet.

Für die Diagnostik des subsyndromalen Delirs haben sich unter den erwachsenen Patienten bisher Messinstrumente mit einer abgestuften Bewertung im Gegensatz zu dichotomen Tests bewährt (41-43). Der Nachteil eines dichotomen Vorgehens liegt darin, dass die milderen, subtileren Symptome, die das SSD ausmachen, nicht detektiert werden und somit die Diagnosestellung anfälliger für Fehler im Sinne von Falsch-negativen ist (8). Die im Vergleich niedrige Prävalenz von 5,5% aus der Studie von Smith, H et al. könnte hiermit erklärt werden (14). Da das subsyndromale Delir eine abgeschwächte Form des Delirs darstellt, sollte ein Test zur Detektion die Kernsymptome des Delirs, wie das akute Auftreten bzw. die Fluktuation einer psychischen Veränderung, einer Aufmerksamkeits-, einer Bewusstseinsstörung und einer Beeinträchtigung der Kognition, beinhalten. Die sspCAM-ICU kann für die Evaluation eines subsyndromalen Delirs herangezogen werden, da sie sowohl ein kontinuierliches Messinstrument ist als auch die Kernsymptome des Delirs aufgreift. Sie detektierte somit in dieser Arbeit Patienten unter den Delirnegativen, die zwar nicht den Kriterien eines Delirs entsprachen, sich jedoch innerhalb dieser Gruppe bezüglich des symptomatischen Zustands der Hirnfunktion unterschieden. Eine Limitation dieser Arbeit ist die fehlende Validierung der sspCAM-ICU mit dem Goldstandard der DSM-IV-Kriterien. Somit wurde der untere Cut-off-Wert der sspCAM-ICU für das subsyndromale Delir anhand von statistischen Analysen ermittelt, indem die Einteilung der Gruppen nach ansteigenden Punktwerten erfolgte und die jeweiligen Patientencharakteristika verglichen wurde. Hier zeigte sich für die Werte von 1 bis 5,5 Punkte die größte Übereinstimmung mit den in den bisherigen Studien beschriebenen Merkmalen und

Outcomes für das SSD. Ein Fehler (entsprechend 0,5 Punkten) mag innerhalb der physiologischen Varianz der pädiatrischen Patienten liegen (44).

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass es eine neuropsychiatrische Komplikation entsprechend einer abgeschwächten Version des Delirs gibt, die sich zwischen Delir und keinem Delir bewegt, mit der sspCAM-ICU detektierbar und mit einer messbaren Veränderung im Outcome assoziiert ist (12). Verbildlicht wird dies im Gruppenvergleich der Verteilung für die sspCAM-Merkmale (Abbildung 5). Zusätzlich kann man der Abbildung entnehmen, dass die Voraussetzung der Anwesenheit einer Aufmerksamkeitsstörung (Merkmal 2) sowohl für die SSD- als auch Delir-Diagnostik mit der sspCAM-ICU erfüllt ist (16, 51).

Aufgrund der großen Diversität des pädiatrischen Kollektivs sollten bei jeder Evaluation des SSD und Delirs die Altersunterschiede und der kognitive Entwicklungsstand berücksichtigt werden (71), da andernfalls Diagnosen nicht sicher gestellt werden können. Nachteilig ist, dass die sspCAM-ICU durch die Altersgrenze von fünf Jahren beschränkt ist. Gerade unter den Kindern, die jünger als fünf oder gar jünger als zwei Jahre alt sind, liegt die Prävalenzrate für ein Delir höher als im pädiatrischen Durchschnitt. Zusätzlich macht dieses Kollektiv einen Großteil der intensivpflichtigen Kinder aus (39, 51). Da das kalendarische und kognitive Alter bei kognitiv beeinträchtigten Patienten oftmals differiert, wurden diese sekundär bei bestehender Diagnose des Entwicklungsrückstands von der Datenanalyse für diese Arbeit ausgeschlossen (siehe Consort-Diagramm Abbildung 3). Bei entwicklungsretardierten Kindern ist die Beurteilung des kognitiven Zustandes und nachfolgend die Diagnostik für SSD und Delir besonders aufwändig, herausfordernd bis nicht möglich (12, 72). Eine Entwicklungsretardierung ist teils schwer von einem subsyndromalen Delir zu unterscheiden (6, 12, 24). Auch die für erwachsene SSD-Patienten beschriebene Folge der kognitiven Dysfunktion kann hier nicht beurteilt werden (37). Ungeachtet dessen wurden aber auch die übrigen, eingeschlossenen Patienten nicht hinsichtlich vorbestehender kognitiver Defizite getestet. Für den Ausschluss entwicklungsretardierter Kinder wird in dieser Studie kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben. Eine langfristige kognitive Beeinträchtigung konnte bereits für Erwachsene, die ein subsyndromales Delir erlitten, ermittelt werden (37, 57).

#### 4.3 Limitationen

Eine große Limitation ist, dass sich die Fragestellung der vorliegenden Arbeit erst nach dem Design und der Durchführung der Validierungsstudie für die pCAM-ICU und PAED, sowie nach

der Entstehung der sspCAM-ICU ergab. Somit liegt eine Sekundäranalyse vor, die die Daten der Validierungsstudie, welche prospektiv angelegt worden war, rein explorativ nutzt. Die Fallzahlberechnung und das verwendete Studiendesign waren nicht auf die Untersuchung bzw. Detektion von Patienten mit subsyndromalen Delir zugeschnitten. Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist die fehlende Validierung der sspCAM-ICU mit dem Goldstandard der zum Studienzeitpunkt aktuellen DSM-IV-Kriterien, da deren Erhebung bzw. Dokumentation nicht auf die Diagnostik eines SSD ausgelegt war. Aufgrund der Sekundäranalyse und der kleinen Fallzahl ist es möglich, dass die subtilen, aber relevanten Unterschiede der Charakteristika zwischen den SSD- und den Delirpatienten unentdeckt blieben. Ebenfalls konnten keine Prädiktoren oder Risikofaktoren für die Erkrankung an einem subsyndromalen Delir ermittelt werden. Daher ist eine groß angelegte Multicenterstudie zur genaueren Evaluation wünschenswert. Ferner ist diese Studie eine Single-Center-Studie, sodass die Ergebnisse und Prävalenzen von den örtlichen Gegebenheiten abhängig und nicht in Gänze zu verallgemeinern sind.

#### 4.4 Ausblick

Langfristig soll diese Arbeit mit der sspCAM-ICU als Test für das subsyndromale Delir unter Kindern einen Beitrag zur frühzeitigen Erkennung der betroffenen und der von einem Delir gefährdeten Patienten leisten. Die hier ermittelte Häufigkeit bestätigt die Wichtigkeit dessen. Einige Charakteristika des pädiatrischen SSD und Einflüsse auf den Heilsverlauf konnten festgestellt werden. Durch die Möglichkeit die Diagnose eines subsyndromalen Delirs mit der sspCAM-ICU stellen zu können, wird die Anregung zu weiteren Evaluationen in (Multicenter-)Studien zu Prävalenz, Risikofaktoren, Verlauf, Therapie und Outcome gegeben. Um auch die Patienten, die jünger als 5 Jahre sind, auf ein SSD untersuchen zu können, stünde eine Validierungsstudie und die Umwandlung der psCAM-ICU in eine Ordinalskala nach dem Vorbild der sspCAM-ICU aus.

#### 5. Zusammenfassung

Mittels dieser prospektiven Observierungsstudie konnte für das subsyndromale Delir mit der Schweregrad-Skala der Confusion Assessment Method für die pädiatrische Intensivstation eine Prävalenz von 36,7% ermittelt werden. Zudem wurden die Unterschiede zwischen den Nicht-Delir- und den SSD-Patienten analysiert. Es ergaben sich signifikante Unterschiede bezüglich der intensivstationären und Krankenhaus-Behandlungsdauer. Ein adjustierter Effekt des SSD auf die

Krankenhausbehandlungsdauer im Mittel von 6 Tagen konnte nachgewiesen werden. Der pädiatrische Mortalitätsrisiko-Score (PRISM-III-Score) und das hieraus errechnete Mortalitätsrisiko differierten für SSD-Patienten signifikant. Patienten mit subsyndromalem Delir wiesen im Gegensatz zu den Nicht-Delirpatienten während des intensivstationären Verlaufs eine signifikant niedrigere RASS beziehungsweise höhere Comfort Behaviour Scale und auch einen höheren Schmerzscore (FPS, NRS) auf. Die in dieser Arbeit herausgearbeiteten signifikanten Unterschiede zwischen den Nicht-Delir- und SSD-Patienten unter kritisch-kranken Kindern und Jugendliche reihen sich in die aktuelle Literatur bezüglich des subsyndromalen Delirs unter Erwachsenen ein. Für diese konnte bereits belegt werden, dass die Erkrankung an einem SSD sowohl die Behandlungsdauer auf Intensivstation und im Krankenhaus als auch die Entwöhnungszeit von der Beatmung verlängert. Eine erhöhte Mortalität während der Behandlungszeit und eine kognitive Dysfunktion nach der Entlassung konnten nachgewiesen werden.

Die hohe Prävalenz des SSD, welches nach dieser Arbeit jedes dritte Kind über 5 Jahren während der intensivstationären Behandlung betrifft, verlangt nach weiteren Untersuchungen, um die Epidemiologie und Pathophysiologie zu erforschen. Größere, prospektive Studien sind erstrebenswert, um die Relevanz des pädiatrischen subsyndromalen Delirs und die Notwendigkeit beziehungsweise den Nutzen eines standardisierten SSD-Screenings hinsichtlich des Einflusses auf den Heilsverlauf zu belegen und gegebenenfalls Delir-Prävention zu bestätigen.

## 6. Anhang

### 6.1 Pediatric Risk of Mortality Score III (PRISM-III-Score)

Tabelle des Pediatric Risk of Mortality Score III nach Pollack, MM (46).

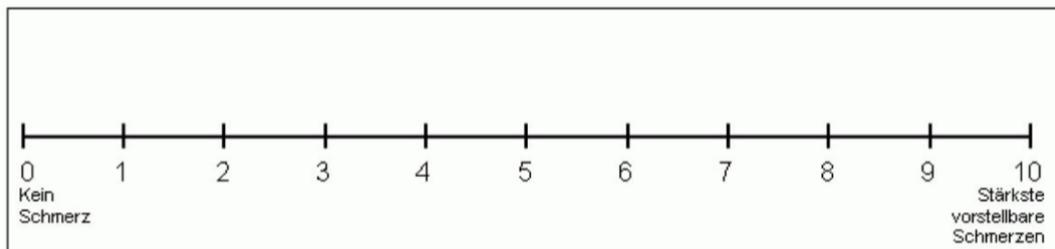
<b>Altersgruppe</b>	Kindheit ( $\geq 12$ Monate - 144 Monate)	Pubertät/Adoleszenz ( $>144$ Monate)	
<b>Blutdruck</b>	55-75 mmHg (3 Punkte) <55 mmHg (7 Punkte)	65-85 mmHg (3 Punkte) <65 mmHg (7 Punkte)	Keine der Antworten trifft zu (0 Punkte)
<b>Körpertemperatur</b>	< 33°C	> 40°C (3Punkte)	
<b>Stupor/ Koma</b>	GCS <8 (5Punkte)		
<b>Herzfrequenz</b>	185-205/min (3 Punkte) >205/min (4 Punkte)	145-155/min (3 Punkte) >155/min (4 Punkte)	Keine der Antworten trifft zu (0 Punkte)
<b>Pupillenreflex</b>	Eine Pupille fixiert, Pupille > 3 mm (7 Punkte)	Beide Pupillen fixiert, Pupillen > 3mm (11 Punkte)	Keine der Antworten trifft zu (0 Punkte)
<b>Azidose/Gesamt-CO2</b>	pH 7,0-7,28 oder Gesamt-CO2 5-16,9 mmol/L (2 Punkte)	pH <7,0 oder Gesamt-CO2 <5 mmol/L (6 Punkte)	Keine der Antworten trifft zu (0 Punkte)
<b>pH</b>	7,48-7,55 (2 Punkte)	>7,55 (3 Punkte)	Keine der Antworten trifft zu (0 Punkte)
<b>pCO2</b>	50,0-75,0 mmHg (1 Punkt)	>75 mmHg (3 Punkte)	Keine der Antworten trifft zu (0 Punkte)
<b>Gesamt-CO2</b>	>34,0 mmol/L (4 Punkte)		
<b>Arterieller paO2</b>	42,0-49,9 mmHg (3 Punkte)	<42,0 mmHg (6 Punkte)	Keine der Antworten trifft zu (0 Punkte)
<b>Blutzuckerspiegel</b>	>11,0 mmol/L (2 Punkte)		
<b>Kalium</b>	>6,9 mmol/L (3 Punkte)		
<b>Kreatinin</b>	>80 $\mu\text{mol/L}$ (2 Punkte)	>115 $\mu\text{mol/L}$	
<b>Harnstoff</b>	>5,4 mmol/L (3 Punkte)		
<b>Leukozyten</b>	<3000 Zellen/mm <sup>3</sup> (4 Punkte)		
<b>aPTT</b>	>57,0 s (3 Punkte)		
<b>Thrombozyten</b>	100.000 - 200.000 / mm <sup>3</sup> (2 Punkte)	50.000 - 99.999 / mm <sup>3</sup> (4 Punkte)	<50.000 / mm <sup>3</sup> (5 Punkte) Keine der Antworten trifft zu (0 Punkte)

## 6.2 Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Tabelle der Richmond Agitation Sedation Scale nach Kerson, AG, et al. (73).

RASS	Bezeichnung	Beschreibung
+4	Streitlustig	Gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Aggressiv, zieht Drainagen und Katheter heraus
+2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegungen, kämpft gegen das Beatmungsgerät
+1	Unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder heftig
0	Aufmerksam, ruhig	
-1	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erweckbar auf Ansprache (Augenöffnen und Augenkontakt $\geq$ 10 Sekunden)
-2	Leichte Sedierung	Kurzes Erwachen, Augenkontakt auf Ansprache $<$ 10 Sekunden
-3	Mäßige Sedierung	Bewegungen oder Augenöffnen auf Ansprache, aber kein Augenkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Ansprache, aber Bewegung oder Augenöffnen durch Berührung
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Ansprache oder Berührung

## 6.3 Numeric Rating Scale (NRS)



NRS 1-4 leichte Schmerzen  
 NRS 5-6 mittelstarke Schmerzen  
 NRS 7-10 starke Schmerzen

**Therapieziel:**  
**NRS  $\leq$  3**

Abbildung der NRS aus der Veröffentlichung von von Baeyer CL, et al. (49).

## 6.4 Faces Pain Scale (FPS)

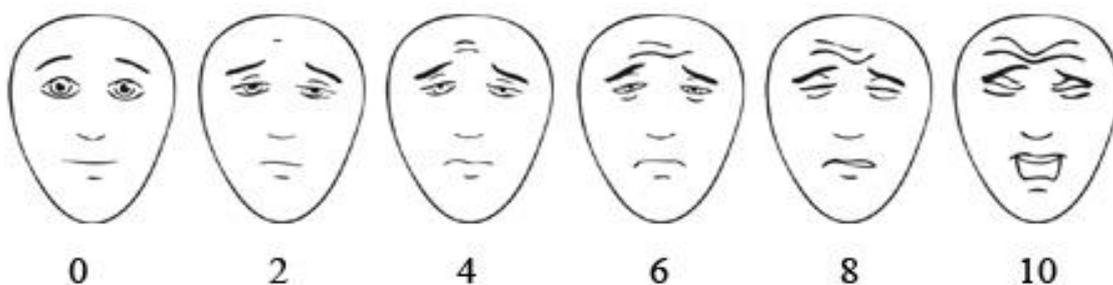


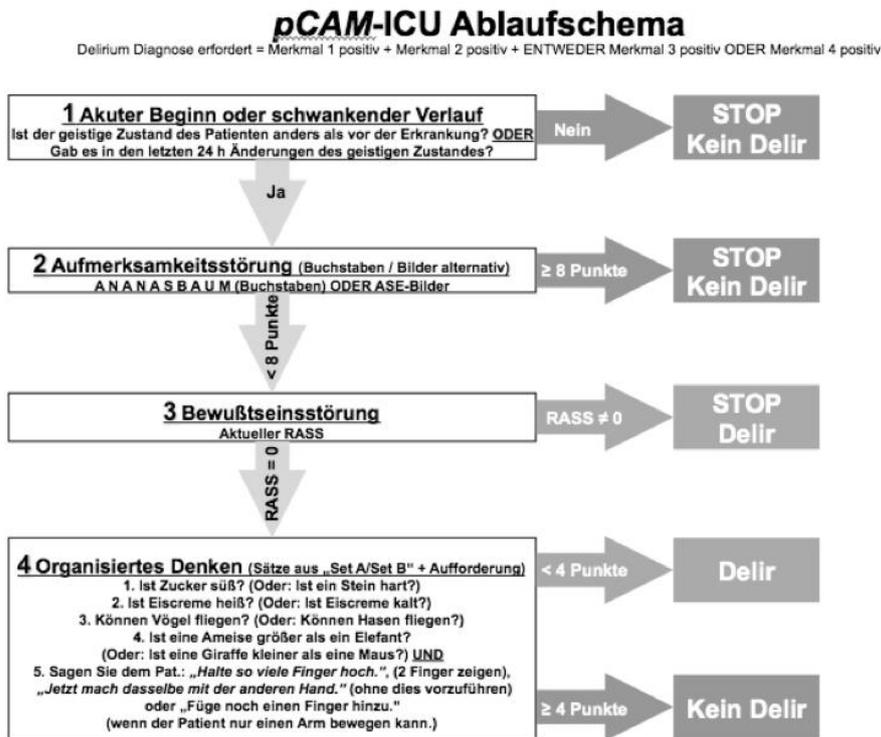
Abbildung der FPS aus der Veröffentlichung von Hicks C. L., et al. (48).

## 6.5 Comfort behaviour Scale (Comfort-B)

Tabelle der Comfort behaviour Scale nach Ambuel, B et al. (47)

Bezeichnung	Punkte	Beschreibung
<b>Wachheit</b>	1	tief schlafend (Augen zu, keine Reaktion auf Umgebungsveränderungen)
	2	leicht schlafend (Augen meistens geschlossen, gelegentliche Reaktion)
	3	schläfrig (Augen sind oft geschlossen, wenig Reaktion auf Umwelt)
	4	wach und aufmerksam (Reaktion auf Umwelt)
	5	wach und hyperaktiv (übertriebene Reaktionen auf Umweltimpulse)
<b>Ruhe/Erregung</b>	1	ruhig (gelassen)
	2	leicht unruhig (etwas ängstlich)
	3	ängstlich (aber beherrscht)
	4	sehr ängstlich (gerade noch beherrscht)
	5	panisch (extreme Angst mit Kontrollverlust)
<b>Atemantwort (bei Beatmung)/ Weinen (bei Spontanatmung)</b>	1	keine Spontanatmung / ruhiges Atmen, kein Weinen
	2	Spontanatmung und künstliche Beatmung / gelegentliches Schluchzen oder Stöhnen
	3	Unruhe oder Widerstand auf Beatmung / Wimmern (monotoner Ton)
	4	aktives Atmen gegen die Beatmung oder regelmäßiges Husten / Weinen
	5	bekämpfen der Beatmung / Schreien, Brüllen
<b>Körperbewegung</b>	1	keine Bewegung
	2	gelegentliche ( $\leq 3$ ) leichte Bewegungen
	3	häufige ( $>3$ ) leichte Bewegungen
	4	starke Bewegungen beschränkt auf die Extremitäten
	5	starke Bewegungen einschl. Kopf und Rumpf
<b>Muskeltonus</b>	1	Muskulatur entspannt, kein Muskeltonus
	2	reduzierter Muskeltonus; weniger Widerstand als normal
	3	normaler Muskeltonus
	4	erhöhter Muskeltonus und Flexion der Finger und Zehen
	5	extreme Muskelsteifheit und Flexion der Finger und Zehen
<b>Gesichtsspannung</b>	1	Gesichtsmuskulatur entspannt
	2	normaler Tonus der Gesichtsmuskulatur
	3	merkliche Spannung in einigen Gesichtsmuskeln (nicht anhaltend)
	4	merkliche Spannung über das ganze Gesicht (anhaltend)
	5	vor Schmerzen verzerrter und verbissener Gesichtsausdruck

## 6.6 pCAM-ICU Ablaufschema und Arbeitsblatt



### Arbeitsblatt für die tägliche Beurteilung eines Delirs mit der pCAM-ICU

+	<b>Merkmal 1: Akuter Beginn oder schwankender Verlauf des geistigen Zustandes</b> A. Gibt es eine akute Veränderung des geistigen Ausgangszustandes? B. Zeigte der Patient in den letzten 24 Stunden Veränderungen seines Geisteszustandes? * z.B. anhand der Richmond-Skala (RASS), Glasgow Coma Scale (GCS) oder vorausgegangener Delir-Evaluation?	<b>Merkmal positiv, wenn entweder A oder B = „JA“</b> JA oder NEIN JA oder NEIN	Wenn eine der Antworten „Ja“ ist, „+“ einkreisen
+	<b>Merkmal 2: Aufmerksamkeitsstörung: Vigilanz „A“ Test ODER ASE-Bilder</b> <b>Vigilanz „A“ Test:</b> Ich fordere den Patienten auf, meine Hand NUR zu drücken, wenn ich den Buchstaben „A“ sage. Ich werde eine Sequenz von 10 Buchstaben mit meiner normalen Stimme vorlesen, jede Sekunde einen Buchstaben. Anweisungen an den Patienten: „Drücke meine Hand wenn ich den Buchstaben 'A' sage. Lass uns das mal ausprobieren: 'A'. A_N_A_N_A_S_B_A_U_M <b>ASE Bilder:</b> Ich werde dem Patienten 5 „Memory Bilder“ zeigen. Der Patient muss diese „5 Bilder“ aus einem „Stapel“ von 10 Bildern wiedererkennen. Anweisung an den Patienten: „Ich werde Dir 5 Bilder zeigen die Du Dir merken sollst.“ (Zeige 1 Bild alle 3 Sekunden und benenne das Objekt). Anweisung für den <i>sprechenden</i> Patienten: „Sag ja wenn du eines dieser 5 Bilder erneut siehst“ (Zeige alle Bilder aus dem „Stapel von 10 Bildern“ und benenne die Objekte). Anweisung für den <i>intubierten Patienten</i> : „Nicke mit dem Kopf wenn Du eines dieser 5 Bilder erneut siehst.“	<b>Merkmal positiv wenn Punktzahl 0-7 im Vigilanz „A“ Test ODER im ASE Bilder Test.</b> <b>Zählweise:</b> Von insgesamt 10 möglichen Punkten ziehe ich immer 1 Punkt ab, wenn der Patient zu einem Bild aus den 5 „Memory Bildern“ nicht nickt oder „ja“ sagt, oder wenn der Patient zu einem der anderen Bilder aus dem „Stapel“ nickt oder „ja“ sagt. Memory Bilder: _____ / 5 Bilder aus dem größerem Stapel: _____ / 5	Wenn der SCORE 0-7 ist, „+“ einkreisen  Wenn der SCORE 0-7 ist, „+“ einkreisen
+	<b>Merkmal 3: Bewusstseinsstörung:</b> Zur Zeit der Beurteilung der Sedierungstiefe war der RASS Score _____	<b>Positiv, wenn der aktuelle RASS ungleich Null ist</b>	Wenn RASS ≠ 0, ist, „+“ einkreisen
+	<b>Merkmal 4: Unorganisiertes Denken</b> <b>Set A</b> 1. Ist Zucker süß? 2. Ist Eiscreme heiß? 3. Können Vögel fliegen? 4. Ist eine Ameise größer als ein Elefant? <b>Set B</b> 1. Ist ein Stein hart? 2. Ist Eiscreme kalt? 3. Können Hasen fliegen? 4. Ist eine Giraffe kleiner als eine Maus? 5. Anweisung für den Patienten (gilt sowohl für „Set A“ als auch „Set B“): „Halte so viele Finger hoch.“ (Untersucher hält 2 Finger hoch). „Jetzt mach dasselbe mit der anderen Hand.“ (ohne das erneut die gewünschte Zahl der Finger gezeigt wird). Anweisung für den Patienten welcher nicht beide Arme bewegen kann: „Füge noch einen Finger hinzu.“ (Finger nicht noch einmal zeigen).	<b>Merkmal positiv, wenn 0-3 Punkte</b> <b>Zählweise:</b> Von insgesamt 5 möglichen Punkten ziehe ich immer 1 Punkt ab, wenn der Patient eine Frage aus „Set A“ oder „Set B“ falsch beantwortet hat, und ebenfalls wenn der Patient einer meiner Aufforderung von „5“ nicht nachkommen kann.	Wenn der SCORE 0-3 ist „+“ einkreisen
-			
+	Merkmal 1 und Merkmal 2 positiv?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
-	Merkmal 3 oder Merkmal 4 positiv?	<input type="checkbox"/> ja	<input type="checkbox"/> nein
+	Wenn beide Fragen anhand der pCAM-ICU Ergebnisse mit „JA“ beantwortet werden können, dann liegt ein Delir vor.		
-			

Abbildungen des pCAM-ICU Ablaufschema und Arbeitsblatt aus der Veröffentlichung von de Grahl, C, et al. (50)

## 6.7 DSM-IV-TR-Kriterien

Tabelle der Comfort behaviour Scale nach der American Psychiatric Association (74).

<b>Kriterium</b>	<b>Beschreibung</b>
<b>A</b>	Bewusstseinsstörung (d.h. reduzierte Klarheit der Umgebungswahrnehmung) mit eingeschränkter Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, aufrechtzuerhalten oder zu verlagern
<b>B</b>	Veränderung kognitiver Funktionen (Störungen des Gedächtnisses, der Orientierung und Sprache) oder Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die nicht besser durch eine bereits bestehende oder sich entwickelnde Demenz erklärt werden kann
<b>C</b>	Entwicklung des Störungsbildes innerhalb einer kurzen Zeitspanne (Stunden oder Tage) und Fluktuation der Symptomatik im Tagesverlauf
<b>D</b>	Verursachung des Störungsbildes durch einen medizinischen Krankheitsfaktor

Die Evaluation der DSM-IV-Kriterien erfolgt durch ein Interview des Patienten und der anwesenden Bezugspersonen. Klinische Daten aus der Patientenkurve und -akte sowie Befragungen des Stationspersonals dienen zur Komplettierung der klinischen Einschätzung.

## 7. Literaturverzeichnis

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5. Arlington VA: American Psychiatric Publishing; 2013.
2. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. The impact of different diagnostic criteria on prevalence rates for delirium. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003;16(3):156-62.
3. The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. *BMC Med*. 2014;12:141.
4. Organization WH. World Health Organization. International statistical classification of diseases and related health problems (11th Revision); <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>. Accessed 10 Apr 2019. 2019.
5. Serafim RB, Soares M, Bozza FA, Lapa ESJR, Dal-Pizzol F, Paulino MC, Povia P, Salluh JIF. Outcomes of subsyndromal delirium in ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2017;21(1):179.
6. Leonard MM, Agar M, Spiller JA, Davis B, Mohamad MM, Meagher DJ, Lawlor PG. Delirium diagnostic and classification challenges in palliative care: subsyndromal delirium, comorbid delirium-dementia, and psychomotor subtypes. *J Pain Symptom Manage*. 2014;48(2):199-214.
7. Cole MG, Ciampi A, Belzile E, Dubuc-Sarrasin M. Subsyndromal delirium in older people: a systematic review of frequency, risk factors, course and outcomes. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013;28(8):771-80.
8. Franco JG, Trzepacz PT, Sepúlveda E, Ocampo MV, Velásquez-Tirado JD, Zaraza DR, Restrepo C, Giraldo AM, Serna PA, Zuluaga A, López C. Delirium diagnostic tool-provisional (DDT-Pro) scores in delirium, subsyndromal delirium and no delirium. *Gen Hosp Psychiatry*. 2020;67:107-14.
9. Kiely DK, Bergmann MA, Murphy KM, Jones RN, Orav EJ, Marcantonio ER. Delirium among newly admitted postacute facility patients: prevalence, symptoms, and severity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2003;58(5):M441-5.
10. Brinkers M, Pfau G, Gerth N, Hachenberg T. [Subsyndromal delirium -- experience in psychiatry -- expectations for postoperative management]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2014;49(7-8):436-41.
11. Paterson RS, Kenardy JA, Dow BL, De Young AC, Pearson K, Aitken LM, Long DA. Accuracy of delirium assessments in critically ill children: A prospective, observational study during routine care. *Australian Critical Care*. 2020.
12. Dill ML, von Haken R, Traube C, Silver G, Meyburg J. Erfassung eines Delirs bei pädiatrischen Intensivpatienten. *Monatsschrift Kinderheilkunde*. 2016;164(4):308-17.
13. Traube C, Silver G, Kearney J, Patel A, Atkinson TM, Yoon MJ, Halpert S, Augenstein J, Sickles LE, Li C. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU. *Crit Care Med*. 2014;42.
14. Smith HA, Boyd J, Fuchs DC, Melvin K, Berry P, Shintani A, Eden SK, Terrell MK, Boswell T, Wolfram K. Diagnosing delirium in critically ill children: validity and reliability of the Pediatric Confusion Assessment Method for the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2011;39.
15. Silver G, Traube C, Kearney J, Kelly D, Yoon MJ, Moyal WN, Gangopadhyay M, Shao HB, Ward MJ. Detecting pediatric delirium: development of a rapid observational assessment tool. *Intens Care Med*. 2012;38.
16. Meagher D, O'Regan N, Ryan D, Connolly W, Boland E, O'Caoimhe R, Clare J, McFarland J, Tighe S, Leonard M, Adamis D, Trzepacz PT, Timmons S. Frequency of delirium and subsyndromal delirium in an adult acute hospital population. *Br J Psychiatry*. 2014;205(6):478-85.

17. Ouimet S, Riker R, Bergeron N, Cossette M, Kavanagh B, Skrobik Y. Subsyndromal delirium in the ICU: evidence for a disease spectrum. *Intensive Care Med.* 2007;33(6):1007-13.
18. Breu A, Stransky M, Metterlein T, Werner T, Trabold B. Subsyndromal delirium after cardiac surgery. *Scand Cardiovasc J.* 2015;49(4):207-12.
19. Skrobik Y, Ahern S, Leblanc M, Marquis F, Awissi DK, Kavanagh BP. Protocolized intensive care unit management of analgesia, sedation, and delirium improves analgesia and subsyndromal delirium rates. *Anesth Analg.* 2010;111(2):451-63.
20. Serafim RB, Paulino MC, Pova P. What every intensivist needs to know about subsyndromal delirium in the intensive care unit. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2020;32(1):14-6.
21. Al-Qadheeb NS, Skrobik Y, Schumaker G, Pacheco MN, Roberts RJ, Ruthazer RR, Devlin JW. Preventing ICU Subsyndromal Delirium Conversion to Delirium With Low-Dose IV Haloperidol: A Double-Blind, Placebo-Controlled Pilot Study. *Crit Care Med.* 2016;44(3):583-91.
22. Hakim SM, Othman AI, Naoum DO. Early treatment with risperidone for subsyndromal delirium after on-pump cardiac surgery in the elderly: a randomized trial. *Anesthesiology.* 2012;116(5):987-97.
23. Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(6):754-60.
24. Yamada C, Iwawaki Y, Harada K, Fukui M, Morimoto M, Yamanaka R. Frequency and risk factors for subsyndromal delirium in an intensive care unit. *Intensive Crit Care Nurs.* 2018;47:15-22.
25. Salluh JI, Wang H, Schneider EB, Nagaraja N, Yenokyan G, Damluji A, Serafim RB, Stevens RD. Outcome of delirium in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Bmj.* 2015;350:h2538.
26. Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, Morandi A, Thompson JL, Pun BT, Brummel NE, Hughes CG, Vasilevskis EE, Shintani AK. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med.* 2013;369.
27. Traube C, Silver G, Gerber LM, Kaur S, Mauer EA, Kerson A, Joyce C, Greenwald BM. Delirium and mortality in critically ill children: epidemiology and outcomes of pediatric delirium. *Crit Care Med.* 2017;45.
28. Dervan LA, Di Gennaro JL, Farris RWD, Watson RS. Delirium in a Tertiary PICU: Risk Factors and Outcomes. *Pediatr Crit Care Med.* 2020;21(1):21-32.
29. Watson RS, Choong K, Colville G, Crow S, Dervan LA, Hopkins RO, Knoester H, Pollack MM, Rennick J, Curley MAQ. Life after Critical Illness in Children-Toward an Understanding of Pediatric Post-intensive Care Syndrome. *J Pediatr.* 2018;198:16-24.
30. Smeets IA, Tan EY, Vossen HG, Leroy PL, Lousberg RH, van Os J, Schieveld JN. Prolonged stay at the paediatric intensive care unit associated with paediatric delirium. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2010;19.
31. Kudchadkar SR, Yaster M, Punjabi NM. Sedation, sleep promotion, and delirium screening practices in the care of mechanically ventilated children: a wake-up call for the pediatric critical care community. *Crit Care Med.* 2014;42.
32. Traube C, Mauer EA, Gerber LM, Kaur S, Joyce C, Kerson A, Carlo C, Notterman D, Worgall S, Silver G. Cost associated with pediatric delirium in the ICU. *Crit Care Med.* 2016;44.
33. Colville G, Kerry S, Pierce C. Children's factual and delusional memories of intensive care. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177(9):976-82.
34. Svenningsen H, Tønnesen EK, Videbech P, Frydenberg M, Christensen D, Egerod I. Intensive care delirium - effect on memories and health-related quality of life - a follow-up study. *J Clin Nurs.* 2014;23(5-6):634-44.

35. Manning JC, Pinto NP, Rennick JE, Colville G, Curley MAQ. Conceptualizing Post Intensive Care Syndrome in Children-The PICS-p Framework. *Pediatr Crit Care Med*. 2018;19(4):298-300.
36. Colville G, Pierce C. Patterns of post-traumatic stress symptoms in families after paediatric intensive care. *Intensive Care Medicine*. 2012;38(9):1523-31.
37. Khan BA, Perkins AJ, Gao S, Hui SL, Campbell NL, Farber MO, Chlan LL, Boustani MA. The Confusion Assessment Method for the ICU-7 Delirium Severity Scale: A Novel Delirium Severity Instrument for Use in the ICU. *Crit Care Med*. 2017;45(5):851-7.
38. Duggan MC, Van J, Ely EW. Delirium Assessment in Critically Ill Older Adults: Considerations During the COVID-19 Pandemic. *Crit Care Clin*. 2021;37(1):175-90.
39. Schievelde JN, Leroy PL, van Os J, Nicolai J, Vos GD, Leentjens AF. Pediatric delirium in critical illness: phenomenology, clinical correlates and treatment response in 40 cases in the pediatric intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2007;33.
40. Simonsen BY, Lisby M, Traube C, Skovby P. The Cornell Assessment of Pediatric Delirium: Translation and inter-rater reliability in a Danish pediatric intensive care unit. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019;63(7):900-4.
41. Bergeron N, Dubois MJ, Dumont M, Dial S, Skrobik Y. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*. 2001;27(5):859-64.
42. Franco JG, Ocampo MV, Velásquez-Tirado JD, Zaraza DR, Giraldo AM, Serna PA, López C, Zuluaga A, Sepúlveda E, Kean J, Trzepacz PT. Validation of the Delirium Diagnostic Tool-Provisional (DDT-Pro) With Medical Inpatients and Comparison With the Confusion Assessment Method Algorithm. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2020;32(3):213-26.
43. Trzepacz PT, Franco JG, Meagher DJ, Lee Y, Kim JL, Kishi Y, Furlanetto LM, Negreiros D, Huang MC, Chen CH, Kean J, Leonard M. Phenotype of subsyndromal delirium using pooled multicultural Delirium Rating Scale--Revised-98 data. *J Psychosom Res*. 2012;73(1):10-7.
44. Luetz A, Gensel D, Müller J, Weiss B, Martiny V, Heinz A, Wernecke KD, Spies C. Validity of Different Delirium Assessment Tools for Critically Ill Children: Covariates Matter. *Crit Care Med*. 2016;44(11):2060-9.
45. Sessler Curtis N, Gosnell Mark S, Grap Mary Jo, Brophy Gretchen M, O'Neal Pam V, Keane Kimberly A, Tesoro Eljim P, Elswick RK. The Richmond Agitation--Sedation Scale. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;166.
46. Pollack MM, Patel KM, Ruttimann UE. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. *Crit Care Med*. 1996;24(5):743-52.
47. Ambuel B, Hamlett KW, Marx CM, Blumer JL. Assessing distress in pediatric intensive care environments: the COMFORT scale. *J Pediatr Psychol*. 1992;17(1):95-109.
48. Hicks CL, von Baeyer CL, Spafford PA, van Korlaar I, Goodenough B. The Faces Pain Scale-Revised: toward a common metric in pediatric pain measurement. *Pain*. 2001;93(2):173-83.
49. von Baeyer CL, Spagrud LJ, McCormick JC, Choo E, Neville K, Connelly MA. Three new datasets supporting use of the Numerical Rating Scale (NRS-11) for children's self-reports of pain intensity. *Pain*. 2009;143(3):223-7.
50. de Grahl C, Luetz A, Gratopp A, Gensel D, Mueller J, Smith H, Ely EW, Krude H, Spies C. The paediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (pCAM-ICU): translation and cognitive debriefing for the German-speaking area. *Ger Med Sci*. 2012;10:Doc07.
51. Smith HA, Gangopadhyay M, Goben CM, Jacobowski NL, Chestnut MH, Savage S, Rutherford MT, Denton D, Thompson JL, Chandrasekhar R. The Preschool Confusion Assessment Method for the ICU: valid and reliable delirium monitoring for critically ill infants and children. *Crit Care Med*. 2016;44.

52. Levkoff SE, Yang, F. M., & Liptzin, B. Delirium: The importance of subsyndromal states. *Primary Psychiatry*, 11(11), 40-44. 2004.
53. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2nd ed: Hillsdale, N.J. : L. Erlbaum Associates; 1988.
54. Shim J, DePalma G, Sands LP, Leung JM. Prognostic Significance of Postoperative Subsyndromal Delirium. *Psychosomatics*. 2015;56(6):644-51.
55. Klimiec-Moskal E, Lis A, Pera J, Slowik A, Dziedzic T. Subsyndromal delirium is associated with poor functional outcome after ischaemic stroke. *Eur J Neurol*. 2019;26(6):927-34.
56. Brummel NE, Boehm LM, Girard TD, Pandharipande PP, Jackson JC, Hughes CG, Patel MB, Han JH, Vasilevskis EE, Thompson JL, Chandrasekhar R, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW. Subsyndromal Delirium and Institutionalization Among Patients With Critical Illness. *Am J Crit Care*. 2017;26(6):447-55.
57. Bastos AS, Beccaria LM, Silva DCD, Barbosa TP. Identification of delirium and subsyndromal delirium in intensive care patients. *Rev Bras Enferm*. 2019;72(2):463-7.
58. Li HC, Chen YS, Chiu MJ, Fu MC, Huang GH, Chen CC. Delirium, subsyndromal delirium, and cognitive changes in individuals undergoing elective coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiovasc Nurs*. 2015;30(4):340-5.
59. Ouimet S, Kavanagh BP, Gottfried SB, Skrobik Y. Incidence, risk factors and consequences of ICU delirium. *Intensive Care Med*. 2007;33.
60. Mody K, Kaur S, Mauer EA, Gerber LM, Greenwald BM, Silver G, Traube C. Benzodiazepines and Development of Delirium in Critically Ill Children: Estimating the Causal Effect. *Crit Care Med*. 2018;46(9):1486-91.
61. Garpestad E, Devlin JW. Polypharmacy and Delirium in Critically Ill Older Adults: Recognition and Prevention. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(2):189-203.
62. Smith HAB, Gangopadhyay M, Goben CM, Jacobowski NL, Chestnut MH, Thompson JL, Chandrasekhar R, Williams SR, Griffith K, Ely EW, Fuchs DC, Pandharipande PP. Delirium and Benzodiazepines Associated With Prolonged ICU Stay in Critically Ill Infants and Young Children. *Crit Care Med*. 2017;45(9):1427-35.
63. Khemani RG, Markovitz BP, Curley MAQ. Characteristics of children intubated and mechanically ventilated in 16 PICUs. *Chest*. 2009;136(3):765-71.
64. Flaigle MC, Ascenzi J, Kudchadkar SR. Identifying Barriers to Delirium Screening and Prevention in the Pediatric ICU: Evaluation of PICU Staff Knowledge. *J Pediatr Nurs*. 2016;31(1):81-4.
65. Norman SL, Taha AA. Delirium Knowledge, Self-Confidence, and Attitude in Pediatric Intensive Care Nurses. *J Pediatr Nurs*. 2019;46:6-11.
66. Luetz A, Balzer F, Radtke FM, Jones C, Citerio G, Walder B, Weiss B, Wernecke KD, Spies C. Delirium, sedation and analgesia in the intensive care unit: a multinational, two-part survey among intensivists. *PLoS One*. 2014;9(11):e110935.
67. Norman S, Taha AA, Turner HN. Delirium in the Critically Ill Child. *Clin Nurse Spec*. 2017;31(5):276-84.
68. Siegel EJ, Traube C. Pediatric delirium: epidemiology and outcomes. *Curr Opin Pediatr*. 2020;32(6):743-9.
69. Calandriello A, Tylka JC, Patwari PP. Sleep and Delirium in Pediatric Critical Illness: What Is the Relationship? *Med Sci (Basel)*. 2018;6(4):90.
70. Smith HA, Han JH, Ely EW. Meeting the challenges of delirium assessment across the aging spectrum. *Crit Care Med*. 2016;44.

71. Janssen NJ, Tan EY, Staal M, Janssen EP, Leroy PL, Lousberg R, van Os J, Schieveld JN. On the utility of diagnostic instruments for pediatric delirium in critical illness: an evaluation of the Pediatric Anesthesia Emergence Delirium Scale, the Delirium Rating Scale 88, and the Delirium Rating Scale-Revised R-98. *Intensive Care Med.* 2011;37.
72. Silver G, Traube C, Gerber LM, Sun XM, Kearney J, Patel A, Greenwald B. Pediatric Delirium and Associated Risk Factors: a single-center prospective observational study. *Pediatr Crit Care Me.* 2015;16.
73. Kerson AG, DeMaria R, Mauer E, Joyce C, Gerber LM, Greenwald BM, Silver G, Traube C. Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children. *J Intensive Care.* 2016;4.
74. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000.

## 8. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Judith Müller, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Subsyndromales Delir bei Kindern – Evaluation mittels der Schweregrad-Skala der Confusion Assessment Method für die pädiatrische Intensivstation (sspCAM-ICU), selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift (J. Müller)

## 9. Anteilserklärung

Judith Müller hatte folgenden Anteil an folgender Veröffentlichung:

Luetz A, Gensel D, Müller J, Weiss B, Martiny V, Heinz A, Wernecke KD, Spies C. Validity of Different Delirium Assessment Tools for Critically Ill Children: Covariates Matter. Crit Care Med. 2016 Nov; 44(11):2060-2069.

Beitrag im Einzelnen:

Der Beitrag an der Veröffentlichung umfasste die Koautorenschaft an oben genannter Veröffentlichung. Hierzu zählten in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Alawi Lütz eine Beteiligung an der Planung und Ausarbeitung der Datenerhebung sowie einen Hauptanteil an der Erhebung der Studiendaten in Form von Patientenrekrutierung, täglichen Delir-Messungen, Ermittlung von Patientencharakteristika und Dokumentation dieser Werte in die Datenbank. Nachfolgend bestand ein weiterer Part in der Aufarbeitung, Strukturierung und Auswertung der erhobenen Daten mit Identifikation der relevanten Aussagen der Studie einschließlich ihrer Limitationen. Ergänzend war die Mitwirkung an dem zur Publikation führenden Manuskript gemeinsam mit Prof. Dr. med. Alawi Lütz.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers Prof. Dr. A. Lütz

---

Unterschrift der Doktorandin J. Müller

## 10. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht

## 11. Publikationsliste

The pediatric Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (pCAM-ICU): translation and cognitive debriefing for the German-speaking area. de Grahl C, Luetz A, Gratopp A, Gensel D, Mueller J, Smith H, Ely EW, Krude H, Spies C.; Ger Med Sci. 2012

Validity of Different Delirium Assessment Tools for Critically Ill Children: Covariates Matter. Luetz A, Gensel D, Müller J, Weiss B, Martiny V, Heinz A, Wernecke KD, Spies C.; Crit Care Med. 2016

## 12. Danksagung

All den Menschen, die mich während des Promotionsweges unterstützt haben, danke ich.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Alawi Lütz bedanke ich mich sowohl für die Aufnahme als Doktorandin und Studentin in das kleine Team der DIPI-ICU-Studie als auch für die Unterstützung als Ärztin bei der Erstellung dieses Manuskripts.

Ebenso danke ich Frau Prof. Dr. med. Claudia Spies für die kurzfristige Überlassung des Themas, die Betreuung in der Entstehungsphase dieser Arbeit und für die gesammelten Erfahrungen während all dieser Prozesse.

Frau Dipl.-Math. Anne Pohrt aus dem Institut für Medizinische Biometrie der Charité Universitätsmedizin Berlin danke ich für ihre Bereitschaft, mich bei den statistischen Berechnungen zu beraten, mich von der Statistik zu begeistern und zu motivieren.

Dem Personal der Kinderintensivstation 25i, besonders Dr. med. Alexander Gratopp, danke ich für die wohlwollende Aufnahme, die Hilfe bei der Rekrutierung der Patienten sowie für den reibungslosen Ablauf trotz des intensivstationären Klinikalltags.

Weiterhin möchte ich mich ganz besonders bei allen jungen Patienten und deren Eltern bedanken, die sich trotz der jeweils außerordentlichen Umstände so zahlreich zur Teilnahme an der Studie bereit erklärt haben.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für den stetigen Glauben an die Fertigstellung dieser Arbeit.

In Gedenken und mit dem größten Dank an Dr. med. Clemens de Grahl, der meine Begeisterung für die pädiatrische Intensivmedizin teilte.