

Aus der  
Neurologischen Universitätsklinik Tübingen  
Abteilung Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre  
Erkrankungen

**Prädiktion des Post-Stroke- Delirs mit Hilfe des TMS-EEGs**

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

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

**vorgelegt von  
Thönnnes, Catrina Carlotta Marie**

**2025**

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. U. Ziemann

2. Berichterstatter: Professorin Dr. H. Häberle

Tag der Disputation: 28.02.2025

Mit Dank widme ich diese Dissertation meiner Resilienz.

# Inhaltsverzeichnis

Abbildungs- und Tabellenverzeichnis .....	
Abkürzungsverzeichnis .....	
1 Einleitung .....	1
1.1 Post-Stroke-Delir .....	1
1.1.1 Epidemiologie .....	1
1.1.2 Pathomechanismus und Risikofaktoren .....	2
1.1.3 Klinische Symptomatik .....	6
1.1.4 Diagnostik .....	6
1.1.5 Therapie und Prävention .....	8
1.1.6 Outcome .....	9
1.2 Einführung in die Elektroenzephalographie (EEG) .....	11
1.3 Einführung in die Transkranielle Magnetstimulation (TMS) .....	13
1.4 Einführung in das TMS-EEG .....	15
1.5 Zielsetzung und Hypothese .....	18
2 Material und Methoden .....	20
2.1 Studiendesign .....	20
2.2 Probanden, Ein- und Ausschlusskriterien .....	20
2.3 Versuchsvorbereitung .....	20
2.3.1 Bildgebung .....	21
2.3.2 Probandenvorbereitung .....	21
2.4 Versuchsdurchführung .....	23
2.4.1 Ruhe-EEG .....	23
2.4.2 Eignungstest .....	23
2.4.3 Individuelle motorische Ruheschwelle .....	23
2.4.4 TMS-EEG .....	24
2.4.4.1 Neuronavigation .....	24
2.4.4.2 TMS-EEG-Aufnahme .....	27
2.4.5 MOCA-Test .....	27

2.4.6	Delir-Screening .....	28
2.5	Datenanalyse und statistische Auswertung.....	29
2.5.1	TMS-EEG .....	29
2.5.2	Ruhe-EEG und Leistungsspektraldichte .....	30
2.5.3	TMS-evozierte Potenziale (TEPs).....	31
2.5.4	Effektive Konnektivität.....	32
2.5.5	Perturbational Complexity Index (PC1st).....	32
2.5.6	Ereignisbezogene spektrale Störungen (ERSPs) und Eigenfrequenzen.....	33
2.5.7	Läsionskarten.....	34
2.5.8	Ergänzende Statistik.....	35
3	Ergebnisse.....	36
3.1	Entwicklung eines Delirs .....	36
3.2	Leistungsspektraldichte im Ruhe-EEG.....	38
3.3	TMS-evozierte Potenziale (TEPs).....	39
3.4	Effektive Konnektivität.....	42
3.5	Pertubational complexity index (PC1st) .....	43
3.6	Ereignisbezogene spektrale Störungen (ERSPs) und Eigenfrequenzen .....	45
3.7	Zusammenhang zwischen Läsionsgröße, Schlaganfallschwere und der Ausbildung eines PSD .....	47
3.8	Zusammenhang zwischen Schlaganfalllokalisation und der Ausbildung eines PSD .....	49
3.9	Zusammenhang zwischen kortikaler Reaktivität und der Ausbildung eines PSD sowie PSD-Dauer.....	51
3.10	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	53
4	Diskussion .....	54
4.1	Diskussion der Methodik und Limitationen.....	54
4.1.1	Studiendesign und Probandenanzahl .....	54
4.1.2	Versuchsvorbereitung .....	55
4.1.3	Versuchsdurchführung.....	57
4.2	Diskussion der Ergebnisse und Limitationen .....	57
4.2.1	Leistungsspektraldichte im Ruhe-EEG .....	57

4.2.2	TMS-evozierte Potenziale (TEPs) und effektive Konnektivität ....	58
4.2.3	Pertubational Complexity Index (PCIst) .....	59
4.2.4	ERSPs und Eigenfrequenzen .....	60
4.2.5	Korrelation des Läsionsortes, der Läsionsgröße und Schlaganfallschwere .....	61
4.3	Ausblick.....	62
5	Zusammenfassung .....	63
6	Literaturverzeichnis.....	66
7	Erklärung zum Eigenanteil .....	77
8	Veröffentlichungen.....	78
9	Danksagung.....	79

## Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> Prävalenz der PSD .....	2
<b>Abbildung 2:</b> EEG-Frequenzbänder .....	3
<b>Abbildung 3:</b> Organisation des Cortex.....	5
<b>Abbildung 4:</b> Prinzip der EEG-Messung .....	12
<b>Abbildung 5:</b> Modell der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS) .....	14
<b>Abbildung 6:</b> TMS-evozierte EEG-Antwort .....	17
<b>Abbildung 7:</b> Leistungsspektraldichte im Ruhe-EEG .....	38
<b>Abbildung 8:</b> Durchschnittlichen TEPs, getrennt für die jeweiligen Stimulationsorte.....	40
<b>Abbildung 9:</b> Kortikale Reaktivität im DLPFC, M1 und im SPL auf TMS .....	41
<b>Abbildung 10:</b> Effektive Konnektivität nach TMS des DLPFC, M1 und SPL ...	42
<b>Abbildung 11:</b> Pertubational Complexity Index (PCI).....	44
<b>Abbildung 12:</b> Ereignisbezogene spektrale Störungen (ERSPs) und Eigenfrequenzen .....	46
<b>Abbildung 13:</b> Beziehung zwischen Läsionsgröße, Schlaganfallschwere und der Ausbildung eines PSD .....	48
<b>Abbildung 14:</b> Korrelation des Läsionsortes mit der Aufretungswahrscheinlichkeit des PSD .....	50
<b>Abbildung 15:</b> Beziehung zwischen kortikaler Reaktivität und der Ausbildung eines PSD, sowie der PSD-Dauer.....	52
<b>Tabelle 1:</b> Labormarker .....	8
<b>Tabelle 2:</b> Outcome des PSD .....	10
<b>Tabelle 3:</b> Probandenübersicht.....	37

## Abkürzungsverzeichnis

A. cerebri media .....	Arteria cerebri media
ADP .....	Adenosindiphosphat
ANOVA.....	Bayesianische Kovarianzanalyse
AP .....	Aktionspotenzial
ARAS .....	aufsteigende retikuläre Aufmerksamkeitssystem
AUC.....	Fläche unter der Kurve
BF10.....	Bayesianische Faktor
CAM .....	Confusion Assessment Method
CRP .....	C-reaktive-Protein
DLPFC .....	dorsolateraler präfrontaler Cortex
DRS.....	Delirium Rating Scale
DSM .....	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DWI .....	diffusion weighted imaging
EEG.....	Elektroenzephalographie
EMG .....	Elektromyogramm
EPSPS .....	Exzitatorische postsynaptische Potenziale
ERSP .....	event-related spectral pertubation
FDR.....	False Discovery Rate
fMRTs.....	funktionelle Magnetresonanztomographien
GABA .....	$\gamma$ -Aminobuttersäure
GMFP .....	global mean field power
ICA .....	Independent Component Analysis
ICDSC .....	Intensive Care Delirium Screening Checklist
IPSP.....	Inhibitorische postsynaptische Potenziale
LCMV .....	Linear Constrained Minumum Varianz
M1 .....	primär motorische Kortex
MEP .....	Motorisch evoziertes Potenzial
MNI.....	Montreal Neurological Institute ans Hospital
MOCA .....	Montreal Cognitive Assessment
MRT .....	Magnetresonanztomographie

NIHSS ..... National Institutes of Health Stroke Scale  
NLR ..... Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis  
NST ..... number of state transition  
PC1st ..... Pertubational Complexity Index  
PLI ..... Phase-lag-Index  
PSD ..... Post-Stroke-Delir  
RASS ..... Richmond Agitation Sedation Scale  
rmANOVA..... repeated Measures ANOVA  
RMT ..... individuelle motorische Ruheschwelle  
ROIs ..... regions of interest  
SD ..... Standardabweichung  
SNR..... Single Number Rating  
SPL ..... Lobus parietalis superior  
STE ..... symbolic transfer entropy  
TEPs ..... TMS-evozierte Potenziale  
TFRs ..... time-frequency representations  
TMS..... Transkranielle Magnetstimulation

# 1. Einleitung

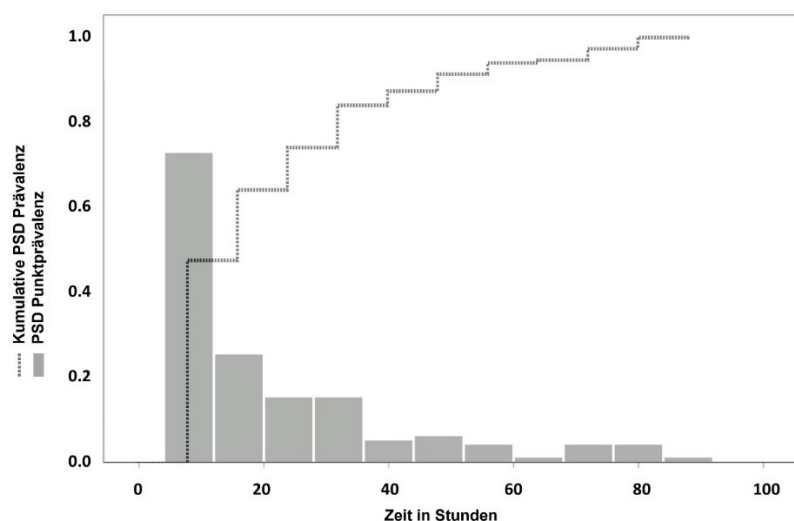
## 1.1 Post-Stroke-Delir

Der Schlaganfall zählt in Deutschland zu den häufigsten akuten Erkrankungen und betrifft jährlich fast 270 000 Menschen (Heuschmann et al., 2010). Aufgrund vielzähliger zertifizierter Stroke-Units ist die Akutbehandlung von Schlaganfallpatienten mittlerweile auf einem sehr hohen Niveau, trotzdem ist der Schlaganfall nach Herz- und Krebserkrankungen mit ungefähr 8 % immer noch die dritthäufigste Todesursache in Deutschland (Heuschmann et al., 2010, Eyding et al., 2020). Das liegt unter anderem an verschiedenen Komplikationen, wie vaskulären Ereignissen, neurologischen Defiziten und Delirien, die im Rahmen eines Schlaganfalls auftreten können (Langhorne et al., 2000, Nydahl et al., 2017). Bis zu 48 % der Patienten mit Schlaganfall entwickeln im Verlauf ein Delir, das sogenannte „Post-Stroke-Delir“ (PSD) (Shi et al., 2012). Dabei handelt es sich um eine akute neuropsychiatrische Komplikation, die zu Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsstörungen in Kombination mit kognitiven Veränderungen, wie Desorientierung oder Gedächtnisverlust führt (von Hofen-Hohloch et al., 2020). Die Symptomatik entwickelt sich über Stunden bis wenige Tage nach dem Schlaganfallereignis und unterliegt hinsichtlich Ausprägung und Verlauf starken Schwankungen (Mengel et al., 2021). Aufgrund der Schwere dieser Komplikation ist die Sterblichkeit erhöht, Krankenhausaufenthalt werden verlängert und das funktionelle Outcome wird beeinträchtigt (Shi et al., 2012, Kutlubaev et al., 2016).

### 1.1.1 Epidemiologie

Je nach Literatur variiert die PSD-Inzidenz zwischen 10 % und 48 % und betrifft Männer und Frauen zu gleichen Teilen (Kotfis et al., 2019a, McManus et al., 2009, McManus et al., 2007, Shi et al., 2012, Gustafson et al., 1991). Fast 80 % der Patienten entwickeln innerhalb von 24 Stunden und beinahe 100 % der Patienten manifestieren spätestens 72 Stunden nach erster Schlaganfallssymptomatik das Vollbild eines PSD (Abbildung 1) (Mengel et al., 2021). Da die Inzidenz des Schlaganfalls mit zunehmendem Alter steigt, nimmt

ebenfalls die PSD-Inzidenz mit dem Alter zu, wobei das Durchschnittsalter etwa  $75,95 \pm 13,49$  Jahre beträgt (American-Psychiatric-Association, 2013, Kotfis et al., 2019a). Die mittlere Dauer des PSD beträgt  $48 \pm 42$  Stunden und steigt mit zunehmendem Alter ebenfalls (Fleischmann et al., 2021, Fleischmann et al., 2022). Aufgrund verschiedener Erregungszustände lässt sich das PSD in drei motorische Subtypen gliedern, dazu zählt das hypoaktive (21,7 % der Fälle), das hyperaktive (10,5 % der Fälle), sowie das gemischt hypo- und hyperaktive (67,8 % der Fälle) Delir (Potter and George, 2006, Mengel et al., 2021). Das hypoaktive Delir ist gekennzeichnet durch Lethargie und Trägheit, während die Patienten im hyperaktiven Delir häufig unruhig sind und die Kooperation mit Ärzten und Pflegepersonal verweigern (American-Psychiatric-Association, 2013).



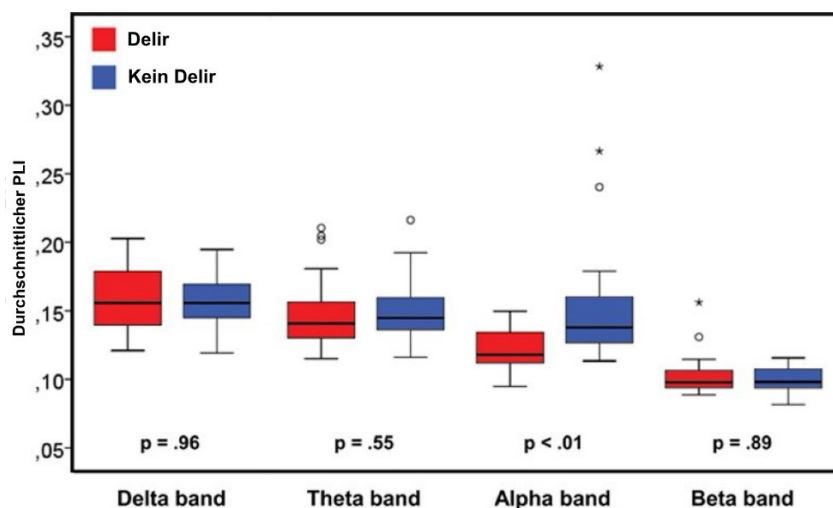
**Abbildung 1: Prävalenz des PSD**

Kumulative Prävalenz (gepunktete Linie) und Punktprävalenz (Balkendiagramm) des Post-Stroke-Delirs (PSD) abhängig von der Zeit nach einem akuten Schlaganfallereignis. Es deutet darauf hin, dass die Mehrzahl der PSD-Fälle innerhalb der ersten 24 Stunden nach dem akuten Schlaganfallereignis auftrat, modifiziert aus Mengel et al. (Mengel et al., 2021).

### **1.1.2 Pathomechanismus und Risikofaktoren**

Die genaue Pathophysiologie, die dem PSD zugrunde liegt, ist bisher nur unzureichend bekannt und deutet gemeinsam mit der großen Anzahl an Risikofaktoren auf einen multifaktoriellen Ursprung hin (Inouye and Charpentier, 1996, Kotfis et al., 2019a). Aus molekularbiologischer Sicht werden

Neuroinflammation, veränderte Neurotransmittersysteme, einschließlich verringerter cholinergischer Aktivität, Überaktivität des dopaminergen Systems, erhöhte serotonerge Effekte und verringerte  $\gamma$ -Aminobuttersäure (GABA)-Rezeptoren mit der Entwicklung eines Delirs in Verbindung gebracht (Maldonado, 2013, van Gool et al., 2010, Trzepacz, 2000, Itil and Fink, 1966, Choudhury et al., 2011, Chan and Brennan, 1999). Aus elektrophysiologischer Sicht wird das Delir mit einer erhöhten Delta- oder verminderten Alpha-Aktivität und Dyskonnektivität im Ruhe-EEG assoziiert, was auf eine weit verbreitete kortikale Dysfunktion hindeutet (Abbildung 2) (Koponen et al., 1989, van Dellen et al., 2014).



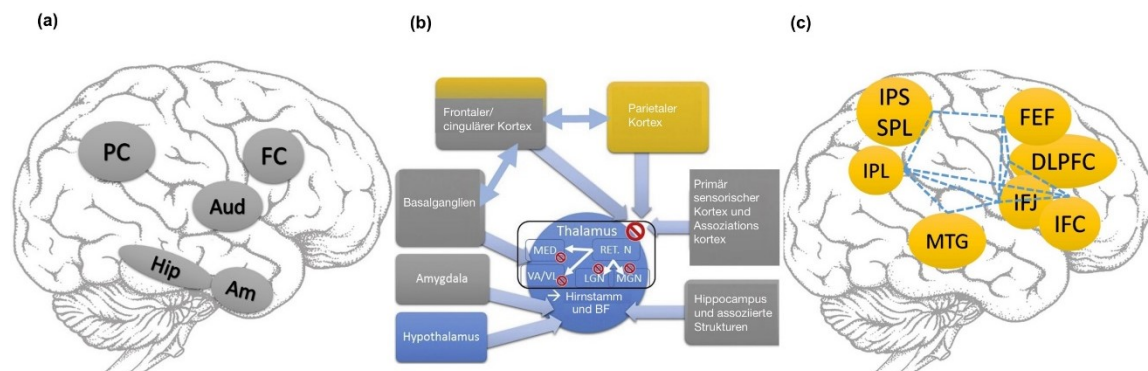
**Abbildung 2: EEG-Frequenzbänder**

Boxplots des durchschnittlichen Phase-lag-index (PLI) für Patienten mit und ohne Delir in den EEG-Frequenzbänder  $\delta$  (0,5-4 Hz),  $\theta$  (4-8 Hz),  $\alpha$  (8-13 Hz) und  $\beta$  (13-20 Hz). Ein signifikanter Unterschied besteht bei deliranten Patienten im  $\alpha$ -Frequenzband (8-13 Hz) ( $P < 0,01$ ), was auf eine geringere funktionelle Konnektivität hinweist, modifiziert aus van Dellen et al. (van Dellen et al., 2014).

Laut Nydahl et al. (Nydahl et al., 2017) gibt es zudem eine Reihe von Risikofaktoren, die die Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung eines PSD erhöhen. Dazu zählen: prädisponierende Faktoren, die Ausprägung des Infarktes, bestimmte Infarktlokalisationen, sowie weitere Komplikationen, die mit dem Schlaganfall in Verbindung stehen. Prädisponierende Faktoren sind unter anderem höheres Alter, Vorerkrankungen, wie Demenz, Vorhofflimmern und

Hemianopsie, sowie ein Delir in der Vorgeschichte (Nydahl et al., 2017, Gustafson et al., 1991, Kotfis et al., 2019a, Fleischmann et al., 2022, Dahl et al., 2010, McManus et al., 2009, Melkas et al., 2012, Oldenbeuving et al., 2011). Auch das Einnehmen verschiedener Medikamente, v.a. Polypharmazie und das Vorliegen einer Aphasie bei der Aufnahme sind mit höheren Risiken für ein PSD verbunden (McManus et al., 2009, McManus et al., 2007, Miu and Yeung, 2013, Mengel et al., 2021). Zu den Medikamenten, die einen Risikofaktor darstellen, zählen v.a. Medikamente, die den Acetylcholin-Haushalt beeinflussen und anticholinerg wirken, darunter Antidepressiva (Amitriptylin, Citalopram, Mirtazapin) und Antipsychotika (Haloperidol, Chlorpromazin oder Melperon) (Caeiro et al., 2004b). Auch die Einnahme von ADP-Inhibitoren und Diuretika sind mit dem Auftreten eines PSD assoziiert (Kotfis et al., 2019a, Gustafson et al., 1991). Hinzugefügt werden muss, dass nicht nur die Einnahme dieser Medikamente vor dem Schlaganfall, sondern auch die Einnahme während des Krankenhausaufenthaltes für ein PSD prädisponieren (Caeiro et al., 2004b). Betrachtet man die Ausprägung des Infarktes wird deutlich, dass schwere Hirninfarkte, v.a. Schlaganfallläsionen von mehr als 2,5 cm häufiger mit dem Auftreten eines PSD verbunden sind (Nydahl et al., 2017, Kotfis et al., 2019a). Typische Infarktlokalisationen sind dabei totale Anteriorinfarkte, Läsionen der weißen Substanz, Infarkte durch Verschluss der A. cerebri media und links-kortikale Infarkte (Qu et al., 2018, Nydahl et al., 2017, Pasinska et al., 2018, Kotfis et al., 2019a). Auch intrazerebrale Blutungen und Infarkte im Bereich der Basalganglien, sowie der Inselregionen sind häufig mit einem PSD assoziiert (Fleischmann et al., 2022, Caeiro et al., 2004a). Boukrina und Barrett (Boukrina and Barrett, 2017) berichten, dass rechtshemisphärische Schlaganfallpatienten mit der Ausbildung eines Neglects besonders anfällig für die Entwicklung eines Delirs sind. Sowohl bei Neglect-, als auch bei deliranten Patienten, sind gleiche Läsionsstellen im frontalen (z.B. dorsolateraler präfrontaler Kortex, DLPFC), temporalen und parietalen Kortex (insbesondere der obere Parietallappen, SPL) aufgefallen, die Aufmerksamkeitsnetzwerke bilden und auf das aufsteigende retikuläre Aufmerksamkeitssystem (ARAS) projizieren bzw. es modulieren (Corbetta and Shulman, 2002, Corbetta and Shulman, 2011, Corbetta et al.,

2005). Strukturelle Läsionen dieser Bereiche führen zu einer abnormalen retikulo-thalamo-kortikalen Konnektivität und prädisponieren für ein Delir (Abbildung 3) (Boukrina and Barrett, 2017). Weitere Komplikationen eines Schlaganfalls, die ebenfalls die Entstehungswahrscheinlichkeit eines PSD fördern, sind: Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Infektionen und Entzündungsprozesse, darunter v.a. Harnwegsinfekte und Pneumonien, sowie das Verwenden von Magensonden, Urinkathetern und intravenösen Zugängen im Rahmen der Behandlung (Fleischmann et al., 2022, Delaney et al., 2015, Kotfis et al., 2019b, Miu and Yeung, 2013, Dostovic et al., 2016, Dahl et al., 2010, Alvarez-Perez and Paiva, 2017).



**Abbildung 3: Organisation des Cortex**

(a) ARAS-assoziierte Bereiche, einschließlich rechtshemiphrischer frontaler (FC) und parietaler Kortex (PC). b) Modulation des ARAS durch kortikale und subkortikale Verbindungen. Frontaler und parietaler Kortex projizieren direkt auf das ARAS. c) kortikale Aufmerksamkeitsnetze.

Abkürzungen: Am- Amygdala, Aud- Primär- und Assoziationskortex, Hip- Hippocampus, SPL- superiorer Parietallappen, IPS- inferiorer Parietallappen, PCU- Praecuneus, BF- basales Vorderhirn, MGN- mediales Corpus geniculatum, RET. N- retikulärer Kern, VA- anterior ventral, VL- ventrolateral, MED- medial, FEF- frontale Augenfelder, MTG- medialer Gyrus temporalis, DLPFC- dorsolateraler präfrontaler Kortex, IFJ- inferiorer frontaler Übergang, IFC- inferior frontaler Kortex, modifiziert aus Boukrina and Barrett und Bartolomeo et al. (Boukrina and Barrett, 2017, Bartolomeo et al., 2012).

### **1.1.3 Klinische Symptomatik**

Laut der aktuellen Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 5 von 2013 (DSM-5) (American-Psychiatric-Association, 2013) zählen zu den wichtigsten Merkmalen des Delirs Störungen der Aufmerksamkeit oder des Bewusstseins, die mit einer Veränderung der kognitiven Ausgangssituation einhergehen und sich nicht durch eine bereits bestehende oder sich entwickelnden neurokognitiven Störung erklären lässt.

- Die Aufmerksamkeitsstörung äußert sich vor allem darin, dass die Patienten Schwierigkeiten haben, ihre Aufmerksamkeit zu fokussieren und aufrechtzuerhalten.
- Die Bewusstseinsstörung stellt sich häufig in einer eingeschränkten räumlichen und zeitlichen Orientierung, sowie in einer unzureichenden Orientierung zu sich selbst dar (Inouye et al., 2014).
- Häufig treten Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus auf, darunter übermäßige Tagesschläfrigkeit, Einschlafprobleme und nächtliche Unruhe.
- Emotionale Störungen, wie Angst, Reizbarkeit, Euphorie und Depression, können auftreten und äußern sich durch lautes Rufen oder Schreien, v.a. in der Nacht, unter Verlust wichtiger Orientierungs- und Umweltreize.
- Weitere Symptome, wie Sprachveränderungen, Gedächtnisdefizite (Inouye et al., 2014) und Verzerrungen der Wahrnehmung, z.B. Halluzinationen, können assoziiert sein (American-Psychiatric-Association, 2013).

### **1.1.4 Diagnostik**

Die Diagnose PSD bleibt aufgrund der schwankenden Symptomatik und der Verwechslungsgefahr mit anderen neuropsychiatrischen Erkrankungen/Syndromen oft unerkannt (Kotfis et al., 2019a). Die Diagnostik mittels Fremdanamnese, kognitiven Screening-Tests, Labordiagnostik, sowie nicht-invasiver Untersuchungsmethodik, ist für die Erkennung des PSD allerdings hilfreich: Die Fremdanamnese ist wichtig, um den kognitiven Zustand des

Patienten vor dem Schlaganfallereignis durch Familienangehörige oder enge Bekannte zu erfassen. Zustandsänderungen nach dem Ereignis, v.a. Änderungen der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins, können auf ein PSD hinweisen und sollten im klinischen Verlauf aufmerksam beobachtet werden (Steis et al., 2012). Daneben gibt es eine Reihe von verschiedenen validierten klinischen Screening-Instrumenten, mit welchen das Delir diagnostiziert werden kann. Darunter die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), die DSM-Kriterien, die Confusion Assessment Method (CAM) oder die Delirium Rating Scale (DRS) (Caeiro et al., 2004a, Hénon et al., 1999, Oldenbeuving et al., 2011, Barr et al., 2013, Kotfis et al., 2018, Melkas et al., 2012, Sheng et al., 2006). Es gibt noch keine Meinung darüber, welches der genannten Screening-Tools am besten geeignet ist, daher wird die Kombination aus Mehreren empfohlen (Caeiro et al., 2004a, Hénon et al., 1999, Oldenbeuving et al., 2011, McManus et al., 2007). Da unter anderem ein entzündlicher Pathomechanismus als Ursache der Delirentwicklung in Frage kommt, kann die Bestimmung verschiedener Laborparameter hinweisend sein (Kotfis et al., 2019b). Im Rahmen eines Delirs werden Biomarker aus der Gruppe der Entzündungsfaktoren diskutiert, darunter vor allem das Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis (NLR), sowie das C-reaktive Protein (CRP), die bei deliranten Patienten erhöht sind (Tabelle 1) (Kotfis et al., 2019b, McManus et al., 2009, Miu and Yeung, 2013, Oldenbeuving et al., 2011). Als weiteres Diagnostik-Instrument kann eine nicht-invasive EEG-Untersuchung durchgeführt werden. Eine prospektive Studie, die EEG-Daten von deliranten Patienten, mit denen einer Kontrollgruppe vergleicht, zeigt, dass Patienten im Zustand eines Delirs eine signifikante Reduktion der Alpha-Aktivität, sowie eine erhöhte Theta- und Delta-Aktivität im EEG aufweisen (Koponen et al., 1989). Zusätzlich berichtet van Dellen et al. (van Dellen et al., 2014) über einen Verlust der funktionellen Konnektivität im Alphaband, sowie einer Störung in der anterior-posterior gerichteten Konnektivität im Deltaband, was darauf hinweist, dass die Richtung des Informationsflusses verändert ist und dadurch das funktionelle Netzwerk des Gehirns während des Delirs weniger verbunden ist. Das EEG kann somit bei der Diagnostik des PSD behilflich sein,

als alleiniges Diagnostik-Instrument ist das EEG jedoch nicht ausreichend sensitiv und spezifisch (American-Psychiatric-Association, 2013).

**Tabelle 1: Labormarker**

Variable	AUC	Youden-Index	Cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität	p-Wert
Leukozyten	0,566	0,13	9,53	0,535	0,592	0,006
Neutrophile	0,590	0,17	7,07	0,512	0,659	< 0,001
Lymphozyten	0,567	0,13	1,23	0,308	0,823	0,008
NLR	0,597	0,16	4,86	0,424	0,739	< 0,001
CRP	0,644	0,22	9,100	0,476	0,746	< 0,001

ROC-Analyse (Receiver Operating Characteristics) für Leukozytenwerte und das CRP) als Labormarker für das PSD.

Abkürzungen: AUC– Fläche unter der Kurve, NLR– Neutrophilen-Lymphozyten-Verhältnis, CRP– C-reaktive Protein, modifiziert aus Kotfis et al. (Kotfis et al., 2019b).

### **1.1.5 Therapie und Prävention**

Da bis heute keine ausreichende Therapie des PSD vorliegt, liegt ein Augenmerk v.a. auf der Vorbeugung, der Prävention des Delirs (Hughes et al., 2012). Die Liste der bisher evaluierten Präventionsmaßnahmen ist lang und umfasst pharmakologische und nicht-pharmakologische Interventionen, die bereits mit der stationären Aufnahme eingeleitet werden können (Hshieh et al., 2015). Zu den medikamentösen Präventionsmaßnahmen zählen zum einen die Einnahme von Dexmedetomidin, einem selektiven Alpha-2-Agonisten, der sympatholytisch und somit sedierend wirkt und wahrscheinlich das Auftreten eines Delirs verringert. Im Vergleich zu in der Standardtherapie eingesetzten Benzodiazepinen, handelt es sich um eine sinnvolle Alternative, da Benzodiazepine den Atemantrieb und den Schlaf beeinflussen und damit die Auftretungswahrscheinlichkeit eines Delirs erhöhen (Burry et al., 2021). Ebenfalls wurde festgestellt, dass ein Konzept zur Minimierung der Sedierung, also eine geringere Verwendung von Sedativa die Entstehung eines Delirs möglicherweise vermindern kann (Burry et al., 2021). Störungen innerhalb des zirkadianen Rhythmus, ebenfalls ein Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs, lassen sich

präventiv mithilfe von Melatonin verhindern. Dabei handelt sich um ein in der Epiphyse gebildetes Hormon (N-Acetyl-5-Methoxytryptamin), das für die Regulierung des Schlaf-Wach-Zyklus verantwortlich ist. Niedrig dosierte, abendliche Einnahmen von Melatonin (Einzeldosis von 2 mg/Tag um 20 Uhr) können als pharmakologische, prophylaktische Intervention die Anfälligkeit für ein PSD verringern (Mengel et al., 2021). Neben den medikamentösen Maßnahmen gibt es auch nicht-medikamentöse Maßnahmen, die zur Prävention des Delirs empfohlen werden. Dazu zählen zum Beispiel Orientierungsübungen, kognitiv stimulierende Aktivitäten, sowie frühzeitige Mobilisation, die allerdings aufgrund der Tatsache, dass es sich um akute Schlaganfallpatienten handelt, oft nur schwer umsetzbar oder sogar unmöglich sind (Mansutti et al., 2019). Ebenfalls die Rolle der Pflegefachkräfte, die engen und ständigen Kontakt zum Patienten haben und sich um die Betreuung kümmern, können Einfluss auf das physische und psychische Wohlergehen des Patienten nehmen, indem sie potenziell negative Einflussfaktoren, wie fehlende kognitive Stimulation und Einsamkeit beseitigen (Mansutti et al., 2019). Viele der bekannten Risikofaktoren, v.a prädisponierende Faktoren, wie das Alter, Vorerkrankungen, oder die Lokalisation und Größe des Infarktgebiets im Gehirn, sind in Bezug auf die Prävention des PSD nicht beeinflussbar, jedoch sind sie zur Früherkennung und Vorhersage des PSD nützlich (Ahmed et al., 2014). Einige auslösende Risikofaktoren lassen sich hingegen einfach beeinflussen oder behandeln, z.B. das Vermeiden von Infektionen oder Entzündungen (Kutlubaev et al., 2016, Oldenbeuving et al., 2011, Kostalova et al., 2012).

#### **1.1.6 Outcome**

Da es sich mit dem PSD um eine Komplikation des Schlaganfalls handelt, ist die Prognose der Patienten, welche im Verlauf ein PSD entwickeln, ungünstiger als bei Patienten, die kein Delir entwickeln (Gustafson et al., 1991, Sheng et al., 2006, McManus et al., 2007). Genesungsprozesse nach akutem Schlaganfall werden aufgrund einer weiteren kognitiven Störung behindert, auch längere Krankenhausaufenthalte und medizinische Komplikationen, wie Herzinfarkte,

Stoffwechselstörungen, Pneumonien oder andere Infektionen sind häufiger bei Patienten mit PSD zu beobachten als bei jenen ohne Delir (Mansutti et al., 2019, Hosoya et al., 2018, Kotfis et al., 2019a, McManus et al., 2009). Am Tag der Entlassung wird bei Patienten mit PSD im Verlauf größere Verluste der Selbstständigkeit, sowie gravierendere körperliche und auch kognitive Einbußen festgestellt und auch die Entwicklung einer Demenz tritt langfristig gesehen häufiger auf (van Rijsbergen et al., 2011). Dementsprechend können diese Patienten häufig nicht nach Hause oder in eine Rehabilitationseinrichtung entlassen werden, sondern müssen kurzfristig, längerfristig oder für immer in einer Pflegeeinrichtung untergebracht werden (Kotfis et al., 2019a, McManus et al., 2009). Im ungünstigsten Fall kann das Delir zu Stupor, Koma und Krampfanfällen fortschreiten, woran bis zu 40 % der Patienten innerhalb eines Jahres versterben (Tabelle 2) (American-Psychiatric-Association, 2013).

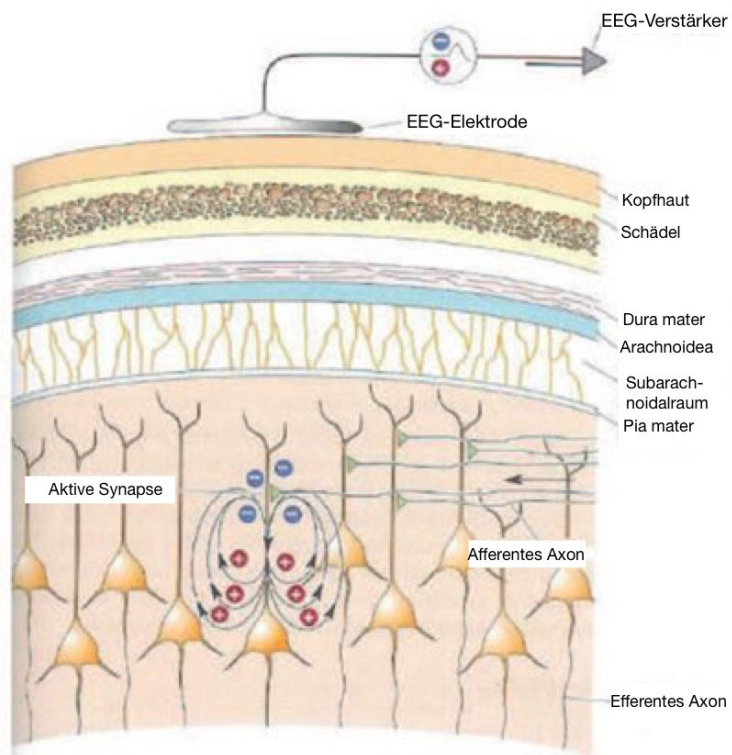
**Tabelle 2: Outcome des PSD**

<b>Outcome</b>	<b>Delir</b>	<b>Kein Delir</b>	<b>p-Wert</b>
Mortalität	30,4%	1,7%	< 0,001
Krankenhausaufenthalt	62,2 Tage	28,9 Tage	< 0,001
Unterbringung	43,7%	5,2%	< 0,001

Outcome für delirante und nicht delirante Patienten im Hinblick auf die Mortalität, die Länge des Krankenhausaufenthaltes sowie der Unterbringung in geeigneten Einrichtungen, modifiziert aus McManus et al. (McManus et al., 2009).

## 1.2 Einführung in die Elektroenzephalographie (EEG)

Die Elektroenzephalographie (EEG) am menschlichen Gehirn wurde erstmals 1923 von Hans Berger durchgeführt und gehört heutzutage im klinischen Alltag der Neurologie, Psychiatrie und vielen weiteren Abteilungen zur Basisdiagnostik (Wellach, 2021, Berger, 1929). Dabei handelt es sich um eine nicht-invasive Methode zur Messung der elektrischen Gehirnaktivität, die bei Erkrankungen und Funktionsstörungen des Gehirns, aber auch bei schlafmedizinischen Fragestellungen angewendet wird (Wellach, 2021). Mittels Elektroden auf der Kopfhaut werden exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potenziale (EPSPs und IPSP) von v.a. radial zur Kopfoberfläche angeordneten Pyramidenzellen gemessen und summiert (Abbildung 4) (Lopes da Silva, 2004). Pyramidenzellen zählen zu den wichtigsten Neuronen des Gehirns, die über ihre Axone und Axonkollaterale komplexe Verbindungen ausbilden und für die Erzeugung, Verarbeitung und Weiterleitung neuronaler Impulse, sowie für eine hohe funktionale Plastizität zuständig sind (Wellach, 2021). Das Ergebnis der Summe aller EPSPs und IPSPs stellt die elektrische Grundaktivität der Hirnrinde dar, die bedarfsabhängig aus tieferliegenden Zentren (Formatio reticularis, ARAS) und über thalamokortikale Afferenzen moduliert werden kann (Kirschstein and Köhling, 2009). Abhängig vom jeweiligen Erregungsniveau sind in der EEG verschiedene Frequenzbänder erkennbar: Alphawellen (8-13 Hz) im Wachzustand bei geschlossenen Augen, Betawellen (14-30 Hz) im wachen, aufmerksamen Zustand bei geöffneten Augen, Gammawellen (>30 Hz) im wachen Zustand bei starker Konzentration, Deltawellen (1-3 Hz) im traumlosen Tiefschlaf, sowie Thetawellen (4-7 Hz) in leichteren Schlafstadien (Babiloni et al., 2004). Durch Analyse dieser Oszillationen kann im Folgenden über die das Signal erfassende Elektrode die Grundaktivität der darunterliegenden Hirnregion bestimmt, nach pathologischen Mustern gesucht und gegebenenfalls der Ort eines pathologischen Musters identifiziert werden.



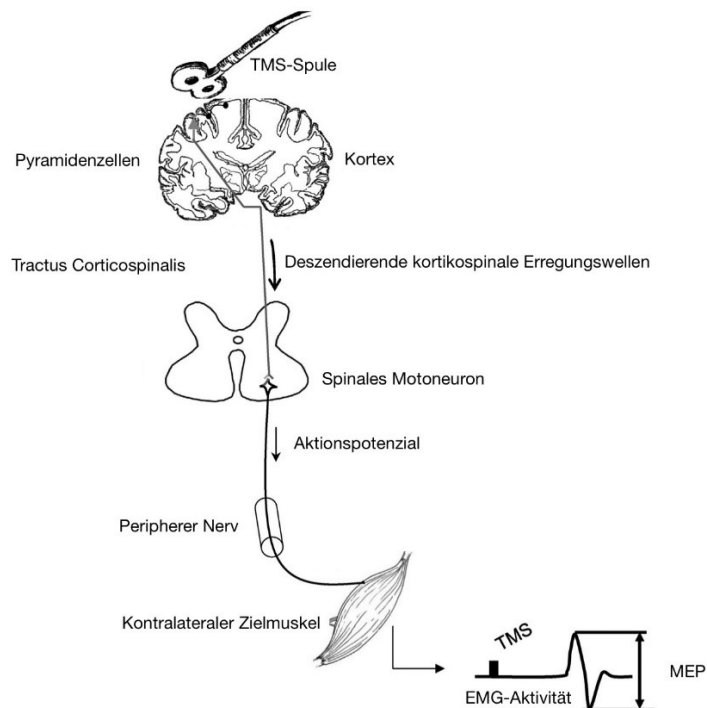
**Abbildung 4: Prinzip der EEG-Messung**

Mittels Elektroden auf der Kopfhaut werden exzitatorische und inhibitorische postsynaptische Potentiale (EPSPS und IPSP) von v.a. radial zur Kopfoberfläche angeordneten Pyramidenzellen gemessen und summiert, modifiziert aus Bear et al. (Bear et al., 2020, S. 648).

### **1.3 Einführung in die Transkranielle Magnetstimulation (TMS)**

Die transkranielle Magnetstimulation (TMS), die erstmals von Barker et al. im Jahre 1985 (Barker et al., 1985) beschrieben wurde, ist eine neuartige Technologie, bei der unterschiedlich starke Magnetfelder auf das Gehirn wirken. Dabei werden bestimmte Gehirnareale stimuliert, während andere gehemmt werden. Dieses nicht-invasive, schmerzfreie und sichere Verfahren ist einfach durchführbar und daher ein nützliches Instrument in der neurologischen Diagnostik (Barker et al., 1985, Groppa et al., 2012a). Die Funktionsweise der TMS basiert laut Yang et al. (Yang et al., 2006) und Siebner & Ziemann (Siebner & Ziemann, 2007) auf kurzen Stromimpulsen, die von einer Reizspule abgegeben werden und ein elektromagnetisches Feld rechtwinklig zur verwendeten Spule erzeugen. Das elektromagnetische Feld passiert problemlos den Schädelknochen und induziert im darunter liegenden Hirngewebe einen elektrischen Stromfluss, welcher bei Überschreitung einer bestimmten Reizschwelle ein Aktionspotenzial (AP) in den Nervenzellen auslöst (Ilmoniemi et al., 1997, Groppa et al., 2012a). Wird der primär-motorische Kortex (M1) transkraniell stimuliert und Pyramidenzellen überschwellig erregt, werden multiple deszendierende kortikospinale Erregungswellen verursacht, die wiederum in spinalen Motoneuronen ein AP auslösen (Groppa et al., 2012b). Das erzeugte AP wird entlang des peripheren motorischen Axons zum Zielmuskel weitergeleitet und kann dort mittels Oberflächenelektroden als motorisch-evoziertes Potenzial (MEP) abgeleitet werden (Abbildung 5) (Rossini and Rossi, 2007). Neben ihrer Funktion in der klinisch-neurophysiologischen Routinediagnostik und therapeutischen Anwendung u.a. von Depression, Schizophrenie und Multipler Sklerose, hat die TMS ebenfalls eine besondere Bedeutung in der Forschung (Fitzgerald et al., 2003, Hoffman et al., 2003, Lefaucheur et al., 2014). In Kombination mit weiteren Untersuchungsmethoden, wie dem MRT oder der EEG, kann die TMS beispielsweise verwendet werden, um neurophysiologische Prozesse, darunter die Erregbarkeit, Inhibition und Plastizität stimulierter Kortexareale zu untersuchen (Daskalakis et al., 2012) (Siebner & Ziemann, 2007).

### Vereinfachtes Modell der Transkraniellen Magnetstimulation



**Abbildung 5: Modell der Transkraniellen Magnetstimulation (TMS)**

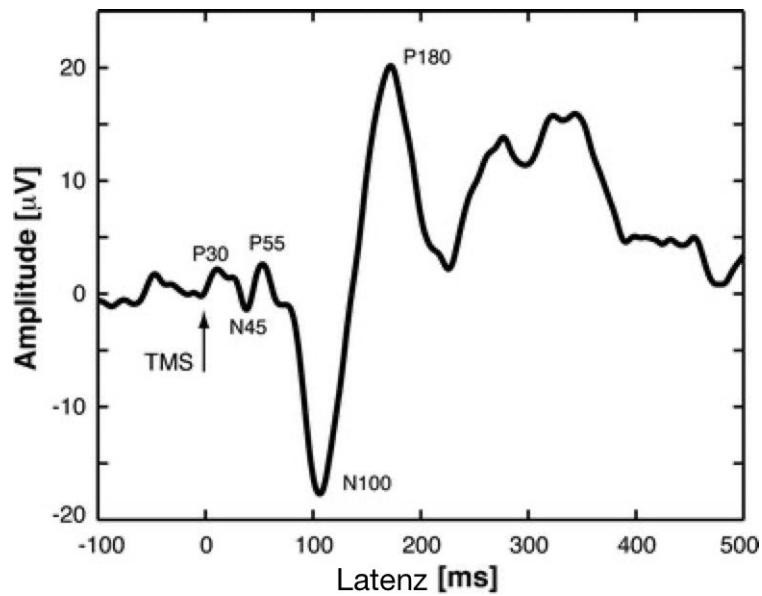
Nach TMS des motorischen Cortex kommt es zur Aktivierung von Pyramidenzellen, die absteigende Salven in den Pyramidenaxonen hervorruft und wiederum ein AP in spinalen Motoneuronen auslösen. Die Aktivierung der Motoneuronen als Reaktion auf die durch TMS induzierten kortikospinalen Stromstöße führt zu einer Kontraktion des Zielmuskels. Über auf dem Muskel angebrachte Elektroden können motorisch evoziertes Potenzial (MEP) abgeleitet werden. Die Amplitude der EMG-Aktivität dient der Einschätzung der Erregbarkeit des kortikospinalen Trakts, modifiziert aus Klomjai et al. (Klomjai et al., 2015).

#### **1.4 Einführung in das TMS-EEG**

Das TMS-EEG, erstmals 1989 von Cracco et al. (Cracco et al., 1989) beschrieben, ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode, bei der TMS und EEG simultan zum Einsatz kommen. Die Kombination von TMS und EEG bietet die einzigartige Möglichkeit, den Momentzustand des Gehirns zu überprüfen und Kenntnisse über die Erregbarkeit verschiedener Kortexareale, sowie deren Konnektivität zu funktionell verbundenen Kortexregionen zu gewinnen (Ilmoniemi and Kicić, 2010). Mithilfe der Aufzeichnung von TMS-evozierten Potenzialen (TEPs) und TMS-induzierter kortikaler Oszillationen ist das TMS-EEG nicht mehr nur auf die Analyse des primär motorischen Kortex beschränkt, sondern ist ebenfalls in der Lage, neurologische Pathologien und kortikale Interaktionen in entfernten, aber miteinander verbundenen Arealen, außerhalb des motorischen Kortex zu bewerten (Daskalakis et al., 2002, Daskalakis et al., 2008). Dazu wird eine beliebige Hirnregion mittels TMS stimuliert und mithilfe von Methoden zur Quellenlokalisierung kann die Ausbreitung der Hirnaktivität, sowie die Hirnantwort in der kontralateralen Hemisphäre oder in anderen ipsilateralen Hirnarealen dargestellt werden. Je nach Ort der Stimulation treten unterschiedliche Aktivitätsmuster auf, die die Konnektivität des stimulierten Hirngebietes darstellen. Daneben kann untersucht werden, ob bestimmte Oszillationen/Frequenzbänder nach TMS verändert sind (Siebner & Ziemann, 2007). Erste Versuche, EEG-Signale während der magnetischen Stimulation abzuleiten, litten unter enormen elektromagnetischen und muskulären Artefakten, die allerdings durch die Entwicklung von TMS-kompatiblen EEG-Systemen zum größten Teil behoben werden konnten (Veniero et al., 2009). Für eine optimale Aufzeichnung empfiehlt Ilmoniemi und Kicić (Ilmoniemi and Kicić, 2010) daher die Verwendung eines TMS-kompatiblen EEG-Verstärkers, das Tragen eines guten Gehörschutzes, das Einsetzen möglichst niedriger TMS-Intensitäten, den Gebrauch kleiner und möglichst vieler Pelletelektroden, sowie die Verwendung runder Spulen mit optimaler Ausrichtung (Roth et al., 1992, Komssi et al., 2004, Veniero et al., 2009, Nikouline et al., 1999, Fox et al., 2004). Außerdem werden verschiedene Methoden, darunter die unabhängige Komponentenanalyse empfohlen, um TMS-induzierte Artefakte, wie

Rauschbildung und Augenzwinkern, aus der EEG-Aufzeichnung zu entfernen (Ilmoniemi and Kicić, 2010). Auch Neuronavigationssysteme zum Aufsuchen kortikaler Ziele, sowie zur Überprüfung der Spulenposition werden befürwortet (Komssi et al., 2002).

Die TMS erzeugt im Normalzustand des Gehirns ein typisches TMS-evoziertes-Potential (TEP) im EEG, das abhängig vom Stimulationsort unterschiedlich konfiguriert ist (Abbildung 6). Bei Stimulation des motorischen Kortex besteht das TEP aus N15 (negativer Ausschlag 15 ms nach dem TMS-Impuls), P30 (positiver Ausschlag 30 ms nach dem TMS-Impuls), N45, P55, N100 und P180, wobei N15 und P30 die kortikale Erregbarkeit repräsentieren (Bonato et al., 2006, Mäki and Ilmoniemi, 2010, Komssi et al., 2002, Komssi et al., 2004, Kicić et al., 2008, Nikouline et al., 1999). Neben Analysen dieser charakteristischen EEG-Ausschläge, die Dyskonnektivität kortikokortikaler Bahnen darstellen können, steht ebenfalls die Berechnung der globalen mittleren Feldstärke (global mean field power, GMFP) zur Verfügung, die von der elektrischen Aktivität der Neuronenpopulationen abhängig ist und damit Rückschlüsse über die kortikale Erregbarkeit machen kann (Esser et al., 2006, Siebner et al., 2009, Lehmann and Skrandies, 1980). Die mittels TMS-EEG gemessene effektive Konnektivität wurde bereits bei Patienten mit schweren Hirnverletzungen eingesetzt und liefert eine individuelle Prognose für Patienten mit Bewusstseinsstörungen (Rosanova et al., 2012, Casarotto et al., 2016). Hier sollen neuronale Marker für die PSD-Vulnerabilität entwickelt werden, die sowohl für die Verfeinerung der neurobiologischen Grundlagen des Deliriums als auch für die Verbesserung der Versorgung und Prognose von Schlaganfallpatienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines PSD von großer Bedeutung sind (Boord et al., 2021).



**Abbildung 6: TMS-evozierte EEG-Antwort**

Typisches TMS-evoziertes Potenzial (P30-N45-P55-N100-P180) bei einem gesunden, jungen Erwachsenen des linken primären motorischen Cortex. Ein überschwelliger TMS-Impuls wurde zum Zeitpunkt von 0 ms verabreicht, modifiziert aus Ilmoniemi and Kicić (Ilmoniemi and Kicić, 2010).

## 1.5 Zielsetzung und Hypothese

Abschließend lässt sich sagen, dass das Delir eine Komplikation ist, die nicht nur im Zusammenhang mit einem akuten Schlaganfall, sondern auch im Kontext vieler anderer Krankheiten auftritt und besonders ältere Personen betrifft. Aufgrund des demographischen Wandels und des kontinuierlich fortschreitenden Alterns unserer Gesellschaft ist anzunehmen, dass die Inzidenz des Delirs allgemein weiter zunehmen wird. Effektives Management, Behandlung und Vorbeugung der PSD kann dazu beitragen, die Sterblichkeitsrate, die Zahl der Behinderungen und die klinische Belastung zu verringern (Maldonado, 2013). Zudem können jährlich geschätzte Kosten in Höhe von 38 bis 152 Milliarden Dollar, die mit der Versorgung deliranter Patienten entstehen, gesenkt werden (Leslie et al., 2008, Maldonado, 2013). Daher ist es dringend notwendig detaillierte Kenntnis über neuronale Mechanismen, die dem PSD zugrunde liegen, zu gewinnen und Marker zur genauen Vorhersage des PSD zu entwickeln. Da bis zum heutigen Tag keine effektive Behandlungsmethode des Delirs bekannt ist, gewinnt die Suche nach möglichen Delir-assoziierten Prädiktoren zunehmend an Bedeutung (McManus et al., 2007). Bei psychischen Erkrankungen, die mit einer eingeschränkten Konnektivität zwischen verschiedenen Kortexarealen assoziiert sind, kann das TMS-EEG von großem klinischem Interesse sein (Siebner & Ziemann, 2007), da es in der Lage ist, sowohl die Reizantwortstärke über dem kortikalen Zielareal zu messen als auch die räumlich-zeitliche Ausbreitungsdynamik stimulierter Areale aufzuzeichnen (Ilmoniemi et al., 1997, Siebner & Ziemann, 2007). Beispielsweise zeigt Massimini et al. (Massimini et al., 2005), dass bei Schizophrenie-Patienten die Ausbreitung der Hirnaktivität nach einem Stimulationsreiz verändert ist und auch Xia et al. (Xia et al., 2019) führen auf, dass Patienten mit Bewusstseins Einschränkungen veränderte Ausbreitungsreaktionen zeigen, womöglich aufgrund eines Zusammenbruchs der effektiven Konnektivität, ähnlich wie bei gesunden Personen während des Schlafens oder im narkotisierten Zustand (Ferrarelli et al., 2010, Massimini et al., 2005). Ebenfalls berichten van Dellen et al. (van Dellen et al., 2014) von veränderten Netzwerkeinstellungen und Dyskonnektivität im Zusammenhang mit dem Delir. Aufgrund der bereits

erworbenen Kenntnis über das PSD und die Anwendungsmöglichkeiten einer TMS-EEG-Untersuchung, stellt sich die Frage, ob das TMS-EEG bereits vor Manifestation des PSD Auskunft über die Auftretungswahrscheinlichkeit eines PSD machen kann. Daher formulieren wir die Hypothese, dass eine frühzeitige TMS-EEG-Beurteilung bei akuten Schlaganfallpatienten innerhalb von 48 Stunden nach Beginn des Schlaganfalls einen prädiktiven Wert für die Vorhersage des Delirrisikos hat. Unser Hauptziel ist es, unser Verständnis über die Pathologie und die neurobiologischen Grundlagen des Delirs zu verfeinern, sowie Risikopatienten für die Entwicklung einer PSD während der Intensivbehandlung nach akutem Schlaganfall frühzeitig zu charakterisieren. Präventions- bzw. Behandlungsmaßnahmen können in Folge frühzeitig eingeleitet werden, um die Entstehung eines Delirs eventuell zu verhindern, bzw. um das Outcome zu verbessern. Dafür führen wir bei Post-Stroke-Patienten möglichst im Zeitraum von 48 Stunden nach dem Auftreten erster Schlaganfallsymptomatik eine TMS-EEG-Untersuchung durch, um die effektive Konnektivität zwischen und innerhalb der frontalen (DLPFC) und parietalen (SPL) Lappen zu testen, die beide eine entscheidende Rolle für die Kommunikation mit dem ARAS spielen (Abbildung 3). Wir wollen Biomarker aus dem TMS-EEG für die Vorhersage eines PSD identifizieren, welche verwendet werden können, um potenzielle neuronale Mechanismen aufzudecken, die dem Beginn des Delirs zugrunde liegen und um ein maschinelles Lernmodell als gültiges Werkzeug für die individuelle Vorhersage des Delirrisikos nach akutem Schlaganfall zu etablieren.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1 Studiendesign**

Bei der DELIRISK-Studie handelt es sich um eine klinische Studie, die prospektiv Patientendaten aus dem Universitätsklinikum Tübingen erfasst und von der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen entworfen, sowie durchgeführt wurde. Nach Genehmigung (Ethiknummer 147/2020BO1) durch die Ethikkommission des Universitätsklinikums Tübingen wurden Patienten nach akutem Schlaganfall mit Hilfe eines mobilen TMS-EEGs im eigenen Patientenzimmer untersucht, um Kenntnisse über die Prädiktion des Post-Stroke-Delirs mittels TMS-EEG zu gewinnen.

### **2.2 Probanden, Ein- und Ausschlusskriterien**

In die Studie wurden 44 Probanden aufgenommen, die sich aufgrund eines akuten Schlaganfalls auf der Stroke-Unit des Universitätsklinikums Tübingen befanden. Darunter waren 20 männliche Patienten und 24 weibliche Patientinnen im Alter von 52- 93 Jahren. Um eine möglichst repräsentative Stichprobe zu rekrutieren, wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt: Alter > 50 Jahre, akuter ischämischer oder hämorrhagischer Schlaganfall, diagnostiziert mittels diffusionsgewichtetem MRT, Stroke-Symptomatik  $\leq$  48 Stunden, schriftliche Einwilligung der Patienten, bzw. ihrer gesetzlichen Vertreter nach ärztlicher Aufklärung. Ausschlusskriterien waren: jegliche Kontraindikationen für ein MRT oder eine TMS, die Einnahme von Medikamenten mit Wirkung auf das zentrale Nervensystem, ein bereits entwickeltes Post-Stroke-Delir, ein Delir in der Vorgeschichte, traumatische Hirnverletzungen oder Krampfanfälle in den letzten drei Monaten, RASS-Werte von  $< -4$  und  $> 3$ , keine nachweisbaren motorisch evozierten Potenziale in den Handmuskeln, selbst bei maximaler Stimulationsleistung der primär motorischen Kortices beider Hemisphären.

### **2.3 Versuchsvorbereitung**

Versuchsaufbau und -vorbereitung waren bei allen Probanden gleich.

### **2.3.1 Bildgebung**

Nach erfolgter schriftlicher Einwilligung wurden für alle Probanden hochauflösende T1-gewichtete (3D MPRAGE, 176 sagittale Schichten, Matrixgröße: 256 256; Voxelgröße: 1 1 1 mm<sup>3</sup>; TR: 1800 ms; TE: 2,5 ms; Dauer: 4 min 18 s) sowie diffusionsgewichtete (DWI) MRT-Bilder (TR = 3900 ms, TE = 95 ms, FOV = 230 mm, 22 axiale Schichten, Voxelgröße = 1.8 2.99 6 mm<sup>3</sup>) des anatomischen Ganzhirnvolumens auf einem Siemens 3 Tesla TimTrio-MRT-Scanner aufgenommen (Bai et al., 2022).

### **2.3.2 Probandenvorbereitung**

Für die Vorbereitung wurde der Proband zunächst aus dem Intensivbett in einen Rehabilitationsstuhl mobilisiert. Da es sich dabei häufig um die erste Mobilisation handelte, war des Öfteren pflegerische oder physiotherapeutische Hilfe notwendig. Nach der Mobilisation wurde dem Probanden eine EEG-Haube (EASYCAP GmbH, Deutschland, 64 Kanäle) mit integrierten Elektroden (TMS-kompatible C-Ring-Schlitz-Ag/AgCl-Stiftelektroden) nach dem international standardisierten 10-20-System aufgesetzt. Dafür wurde der Schädelknochen vom Nasion (Ansatz Nasenwurzel) bis zum Inion (Protuberantia okzipitalis externa), sowie von den präaurikulären Punkten am linken und rechten Ohr vermessen. Beide Streckenwerte wurden halbiert und im Schnittpunkt der beiden Linien bei 50 % der Streckenlängenwerte die Referenzelektrode Cz (Vertex) aufgelegt. Da alle Elektroden fest in der EEG-Haube integriert und somit die Elektrodenabstände bereits vorgegeben waren, wurde nach dem korrekten Aufsetzen der Referenzelektrode, der korrekte Sitz aller anderen Elektroden garantiert. Die an der Kopfoberfläche ankommenden Potenzienschwankungen wiesen i.d.R. eine Spannung von nur wenigen Mikrovolt (5- 200 Mikrovolt) auf, daher war darauf zu achten, den Übergangswiderstand möglichst klein zu halten. Dies gelang, indem die Kopfhaut unter den Elektroden nach dem Platzieren der EEG-Haube zunächst mittels Wattestäbchen und Hauteinigungsemulsion aufgeraut und gereinigt wurde, bevor im Anschluss Elektrodenkontaktgel unter die Elektroden aufgetragen wurde. Die Übergangswiderstände konnten im

Rahmen der Impedanzmessung überprüft werden und sollten einen Wert von 5 k $\Omega$  nicht überschreiten. Wurden höhere Impedanzwerte angezeigt, wurde an der jeweiligen Elektrode erneut Gel aufgetragen, um den Elektrodenkontakt zur Kopfhaut zu verbessern. Sobald die Impedanzwerte aller Elektroden unter 5 k $\Omega$  gehalten werden konnten, wurde die EEG-Haube sowohl mit Plastikfolie als auch mit einem Kopfschnellverband (epo-cap) fixiert, damit sich die Position der Elektroden während der Testung nicht mehr verschieben konnte. Die in der EEG-Haube integrierten Elektroden waren über Kabelverbindungen, jeweils bestehend aus zwei Eingängen, mit einer Elektrodenanschlussbox verbunden, die wiederum über Kabelverbindungen mit einem EEG-Verstärker verbunden war. Der TMS-kompatible EEG-Verstärker, sowie das restliche EEG-System (BrainAmp 64 actiCHamp Plus, BrainProducts GmbH, München, Deutschland) wurden mit einem DC-Hardware-Filter bis 1 kHz sowie einer Abtastrate von 5 kHz eingestellt. Im Folgenden wurde der Gehörgang unter dem Kopfschnellverband mittels Schere freigelegt und mit Ohrenstöpseln versehen, um Störgeräusche aus der Umgebung auszuschalten. Da die Qualität der EEG-Aufnahmen von biologischen (probandenbezogen) und technischen (gerätebezogen) Störfaktoren stark beeinflusst wurde, war generell auf eine störungsfreie Umgebung bzw. auf eine elektromagnetische Abschirmung zu achten. Um motorisch evozierte Potenziale abzuleiten, die mittels TMS erzeugt wurden, wurden dem Probanden auf der linken Hand Oberflächen-EMG Ag-AgCl-Cup Elektroden angebracht. Eine Elektrode wurde auf den relaxierten ersten Musculus interosseus dorsalis der linken Hand geklebt und die andere Elektrode auf den Übergang des Muskels in seine Sehne, d.h. etwa auf Höhe des proximalen Interphalangealgelenkes des Zeigefingers der gleichen Hand. Diese Elektroden waren ebenfalls mit dem EEG-Verstärker verbunden. Vor dem sitzenden Probanden wurde ein verschiebbarer Rollwagen, ausgestattet mit der für die TMS-EEG-Untersuchung notwendige Hardware, platziert. An dieser Stelle war der Proband für die folgende Aufzeichnung vollständig vorbereitet.

## **2.4 Versuchsdurchführung**

### **2.4.1 Ruhe-EEG**

Nachdem der Proband mobilisiert und vorbereitet wurde, wurde zunächst für fünf Minuten ein Ruhe-EEG (64 Kanäle s.o.) aufgenommen. Hierbei war darauf zu achten, dass der Proband ruhig und entspannt mit geöffneten Augen in dem Rehabilitationsstuhl saß. Das EEG wurde mit Hilfe des Brain Vision Recorders aufgezeichnet.

### **2.4.2 Eignungstest**

Nach erfolgtem Ruhe-EEG wurde ein kurzer initialer Test (EMG mittels TMS) durchgeführt, um zu überprüfen, ob motorisch evozierte Potenziale in den Handmuskeln mittels transkranieller Magnetstimulation über dem motorischen Kortex ausgelöst werden konnten. Die TMS-Impulse wurden durch einen MagVenture-Magnetstimulator (MagPro Compact, MagVenture A/S, Dänemark) erzeugt, an dem sich eine Achterspule (C-B60, MagVenture A/S, Dänemark) befand. Die Spule wurde aktiviert und über den motorischen Kortex der rechten Hemisphäre gehalten. Durch einen Knopfdruck an der Spule konnte der Kortex nun magnetisch stimuliert werden und löste im besten Fall bei möglichst geringer Stimulation ein Aktionspotenzial aus, das über die Elektroden an der linken Handmuskulatur abgeleitet und im Brain Vision Rekorder dargestellt werden konnte. Die Probanden, bei denen selbst bei höchster Stimulation kein Aktionspotenzial ausgelöst werden konnte, waren für die folgende TMS-EEG-Untersuchung ungeeignet und die Testung wurde an dieser Stelle abgebrochen.

### **2.4.3 Individuelle motorische Ruheschwelle**

Bei den Probanden, bei denen ein Aktionspotenzial ausgelöst werden konnte, wurde im Anschluss die individuelle motorische Ruheschwelle (resting motor threshold, RMT) durch Aufzeichnung des motorisch evozierten Potenzials (MEP) des entspannten kontralateralen ersten M. interosseus dorsalis bestimmt. Dafür wurde die Spule erneut geladen, an den rechten Hemikortex gehalten und mit

absteigender Stimulationsleistung, von der 100 % Stimulationsintensität aus, so lange stimuliert, bis kein Aktionspotenzial mehr über die Oberflächenelektroden abgeleitet werden konnte. Das EMG-Rohsignal wurde über AUX-Kanäle eines Verstärkers (BrainAmp 64 actiCHamp Plus, BrainProducts GmbH, München, Deutschland) sowie über einen BIP2AUX-Adapter (BrainProducts GmbH, München, Deutschland) verstärkt, bandgefiltert (20 Hz bis 2 kHz) und digitalisiert (A/D-Rate, 10 kHz). Die individuelle RMT wurde somit definiert als die minimale Intensität, die ausreichte, um in mindestens fünf von zehn aufeinanderfolgenden Stimulationen MEPs mit einer Spitze-Spitze-Amplitude von mehr als 50  $\mu$ V auszulösen (Groppa et al., 2012a). Für die folgenden TMS-EEG-Aufzeichnungen wurde mit magnetischen Einzelimpulsen mit einer Intensität von 90 % der individuellen motorischen Ruheschwelle stimuliert.

#### **2.4.4 TMS-EEG**

Die Hardware für die TMS-EEG-Untersuchung bestand aus dem MagVenture-Magnetstimulator (MagPro Compact, MagVenture A/S, Dänemark), an dem eine Achterspule (C-B60, MagVenture A/S, Dänemark) befestigt war, die Einzelimpulse abgeben konnte. Zudem war eine Polaris Spectra P7-Kamera, sowie ein Computer oder Laptop notwendig, auf dem im Vorfeld die Softwares „TMS-Navigator“ und „Brain Vision Recorder“ installiert wurden. Die gesamte Hardware wurde auf einem schiebbaren Wagen verstaut, um die Untersuchung im jeweiligen Probandenzimmer durchzuführen.

##### **2.4.4.1 Neuronavigation**

Da laut Boukrina und Barrett (Boukrina and Barrett, 2017) rechtshemisphärische kortikale Regionen, darunter der dorsolaterale frontale Kortex (DLPFC), der primär motorische Kortex (M1) sowie der Lobus parietalis superior (SPL) in enger Verbindung mit dem PSD stehen, wurden diese Regionen präzise mit der TMS-Spule stimuliert. Um außen am Schädel die drei Stimulationsziele (DLPFC, M1 und SPL) zu finden, wurde ein stereoskopisches Neuronavigationssystem (Localite GmbH, St. Augustin, Deutschland) verwendet, das mittels MRT-

Datensätzen (anatomische 3D T1-gewichtete Bilder) in der Lage war, Stimulationsorte zu finden, sowie die korrekte Patienten- und Spulenposition aufzuzeichnen und zu überwachen. Im ersten Schritt wurde sowohl der Magnetstimulator und der Laptop eingeschaltet, um folgend die MRT-Bilder (DICOM) des Probanden, die nach der Aufnahme von der Radiologie auf einer CD ausgehändigt wurden, auf einem externen Datenträger (USB-Stick) zu speichern. Dieser externe Datenträger wurde nun mit dem Localite-Laptop verbunden und die Software „TMS-Navigator“ geöffnet. Auf der linken Seite des Displays befand sich die Symbolleiste, in der auf den Reiter „Sitzung einrichten“ geklickt wurde. Der TMS-Navigator zeigte nun den Probandenordner an, indem man die DICOMS des jeweiligen Probanden auswählte. Die MRT-Bilder wurden somit in der Software hochgeladen und im nächsten Schritt erfolgte die Gehirnsegmentierung, dessen Reiter sich ebenfalls in der Symbolleiste befand. In dem dargestellten 3D-Bild des Probandengehirns wurde im Folgenden ein beliebiger Punkt in der weißen Substanz markiert und auf „Berechnen“ geklickt. Das Probandengehirn erschien in roter Farbe, was das Auffinden von Strukturen vereinfachte. Im nächsten Schritt wurde unter Datei, Talairach-Definition ein dreidimensionales Koordinatensystem des Probandengehirns erstellt, indem nacheinander die drei Punkte: Commissura anterior, Commissura posterior und Falx cerebri markiert wurden. Es entstand ein Gitterraster, dessen Ränder verschoben werden konnten, um das gesamte Groß- und Kleinhirn einzugrenzen. Auf diese Weise wurde aus dem Probandengehirn ein Koordinatensystem erstellt, in welchem nach Klick auf Datei, MNI-Planung, Zielstrukturen markiert wurden, die im Anschluss stimuliert werden sollten. Bei den drei Zielstrukturen, die im Rahmen der DELIRISK-Studie stimuliert werden sollten, handelte es sich um den primär motorischen Kortex (M1), den dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC) und Lobus parietalis superior (SPL) der rechten Hemisphäre, mit folgenden MNI-Koordinaten: DLPFC:  $x = 38, y = 19, z = 51$ ; M1:  $x = 51, y = 8, z = 44$ ; SPL:  $x = 19, y = 54, z = 64$  (Bai et al., 2022). Auf der rechten Seite des Displays befand sich der Steuerbereich, in dem der Standardplanungsmodus und zusätzlich der Reiter „Ziel“ gewählt wurde. Die Rotation wurde für die Punkte M1 und DLPFC auf 315 Grad und für SPL auf 345 Grad eingestellt. Es entstand für jedes der im

Koordinatensystem definierten Ziele die entsprechenden Punkte auf der Kopfoberfläche. Wichtig war, dass die Stimulationszielorte im Vorfeld jeder TMS-Messung von einem Neurologen mittels DWI-Bildgebung im Hinblick auf die Nähe zur Schlaganfallläsion beurteilt wurden, da Zielort in nahem Abstand zur Läsionsstelle (< 2cm) (M1 bei einem Nicht-PSD- und einem PSD-Patienten, DLPFC bei einem nicht-PSD-Patienten) in der Bewertung nicht beachtet wurden, um die Ergebnisse nicht negativ zu beeinflussen (Sarasso et al., 2020, Gosseries et al., 2015). Im folgenden Schritt erfolgte die Patientenregistrierung durch Auswählen in der Symbolleiste auf der linken Seite des Displays. Die drei Punkte: Nasion, linkes Ohr und rechtes Ohr wurden markiert, um der Software weitere Orientierungspunkte zu geben. An dieser Stelle wurde der Planungsmodus abgeschlossen und es konnte mit der Navigation gestartet werden. Diese war zwingend notwendig, um die im TMS-Navigator markierten Orientierungspunkte und Stimulationsziele auf die reale Kopfoberfläche des Probanden zu projizieren und somit die optimale Position der Stimulationsspule zu garantieren. Der Proband saß im Rehabilitationsstuhl in unmittelbarer Nähe zum Localite-Laptop, sowie der Kamera und bekam einen Referenztracker stirnseitig auf den Kopfschnellverband geklebt. Nach Hinzunahme eines zum Localite-System gehörenden Pointers wurde dessen Spitze nacheinander an die drei in der Patientenregistrierung markierten Punkte (Nasion, linkes Ohr, rechtes Ohr) gehalten. Stimmte die Position des Pointers auf der Kopfoberfläche des Probanden mit den in der Software markierten Orientierungspunkten überein, wurden diese Punkte jeweils über das Bedienen eines blauen Fußpedals fixiert. Um zusätzlich viele weitere Punkte auf der Kopfoberfläche zu registrieren, wurde der Pointer auf den Probandenkopf aufgesetzt, das blaue Fußpedal gedrückt gehalten und mit dem Pointer über die gesamte Kopfoberfläche Linien in mehrere Richtungen gefahren. Im letzten Schritt vor der Stimulation ebenfalls die drei Stimulationsziele (M1, DLPFC, SPL) auf dem Probandenschädel gefunden und mittels Stiftes auf dem Kopfschnellverband markiert werden. An dieser Stelle waren alle notwendigen Einstellungen und Vorbereitungen abgeschlossen und es erfolgte die Stimulation.

#### **2.4.4.2 TMS-EEG-Aufnahme**

Für die TMS-EEG-Aufnahme wurde eine Position rechts neben dem Probandenstuhl eingenommen, sowie die Achterspule in die Hand genommen und eingeschaltet. Als Stimulationsintensitäten wurden 90 % der bereits im Vorfeld bestimmten individuellen motorischen Ruheschwellen an der Spule eingestellt. Diese wurde im Folgenden nacheinander an die drei auf dem Kopfschnellverband markierten Punkte (M1, DLPFC, SPL) gehalten. Die Reihenfolge der Stimulationsorte war pseudo-randomisiert und unter den Patienten ausgeglichen. Nach Aktivierung der EEG-Aufzeichnung in der Software „Brain Vision Recorder“ wurde an jeder Zielstruktur alle zwei Sekunden insgesamt 180 Stimulationen mittels Knopfdruckes an der Spule ausgelöst. Im Anschluss an die Stimulation einer Zielstruktur wurde das EEG gestoppt, die Stimulationszielstruktur durch Verschieben der Spule geändert und das EEG erneut gestartet. Mittels Neuronavigationssystem konnte nach jedem Ortswechsel die optimale Ausrichtung der Stimulationsspule überprüft werden. Mit Hilfe der SimNIBS-Toolbox konnte das durch TMS induzierte intrakranielle elektrische Feld an jedem Stimulationsort jedes Probanden gemessen und berechnet werden (Saturnino et al., 2019). Wurden alle drei Punkte (M1, DLPFC, SPL) stimuliert und die zugehörigen TMS-EEGs aufgezeichnet, galt die Untersuchung als abgeschlossen. Der Proband wurde von allen verwendeten Kabeln, Elektroden, Ohrenstöpseln, sowie der EEG-Haube inklusive Elektrodenkontaktgel befreit.

#### **2.4.5 MOCA-Test**

Im Anschluss an die TMS-EEG-Untersuchung wurde mit jedem Patienten, der von seiner Bewusstseinslage her dazu im Stande war, ein MOCA-Test durchgeführt. Mit Hilfe des Montreal Cognitive Assessment (MOCA) -Testes konnte die jeweilige Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion, Erinnerung und Orientierung getestet und geistige Einbußen, bzw. Beeinträchtigungen der Hirnleistung erkannt werden. Innerhalb jeder Kategorie konnten gewisse Punktzahlen durch Erfüllen von Aufgaben erreicht werden.

Erreichte der Proband in der Summe eine Punktzahl von  $\geq 26/30$  Punkten, wurde von einer normalen Hirnleistung gesprochen. Nach dem Abschließen dieses Testes wurde der Patient mittels pflegerischer oder physiotherapeutischer Hilfe zurück in das Intensivkrankenbett mobilisiert.

#### **2.4.6 Delir-Screening**

Das Delir-Screening der Patienten wurde anhand der Intensive Care Delirium Screening Checkliste (ICDSC) durchgeführt, das bei der Aufnahme und dreimal täglich (Morgen-, Spät- und Nachtschicht) während des gesamten Aufenthalts der Probanden auf der Stroke-Unit von geschulten Pflegekräften erhoben wurde (Bergeron et al., 2001). Bei diesem Verfahren wurden acht klinische Merkmale: Bewusstseinslage, Unaufmerksamkeit, Desorientierung, Halluzination und Wahn, Psychomotorik, Sprache, Schlaf-Wach-Rhythmus und die Fluktuation von Symptomen beobachtet und jeweils eine Punktzahl (0= unzutreffend, 1= zutreffend) zugeteilt. ICDSC-Scores von  $\geq 4$  für nicht-aphasische bzw.  $\geq 5$  für aphasische Patienten wurden als Indiz für eine Post-Stroke-Delir angesehen (Boßelmann et al., 2019). Anschließend wurde bei Übereinstimmung mit dem Diagnostischen und Statistischen Handbuch der Amerikanischen Psychiatric Association (DSM-5) die Diagnose des PSD durch einen unabhängigen Neurologen bestätigt, der für die ICDSC-Scores und TMS-EEG-Ergebnisse verblindet war (Infante et al., 2017). Die Bewertung, inklusive Beginn und Dauer des PSD erfolgte für maximal 15 Tage nach Diagnosesicherung, bis zur Entlassung oder zum Tod der Probanden. Von Seiten des zuständigen ärztlichen Personals wurden im Verlauf regelmäßig NIHSS-Werte erhoben und dokumentiert.

## **2.5 Datenanalyse und statistische Auswertung**

### **2.5.1 TMS-EEG**

Die Datenvorverarbeitung des TMS-EEGs wurde mithilfe maßgeschneiderter Analyseskripte des Softwareprogramms MATLAB (Version 2017b, MathWorks Inc., Natick, USA), sowie der Open-Source-MATLAB Toolbox: EEGLAB 14.1.2b durchgeführt (Delorme and Makeig, 2004). Die kontinuierlichen TMS-EEG-Daten wurden in Zeitintervalle von -1000 ms bis 1000 ms um die TMS segmentiert, wobei Daten von -2 ms vor bis 10 ms nach den TMS-Impulsen aufgrund möglicher TMS-Artefakte ausgeschlossen wurden (Bai et al., 2022). Es wurde eine unabhängige Komponentenanalyse (ICA; Independent Component Analysis) durchgeführt, die für die Vorverarbeitung von TMS-EEG-Daten empfohlen wird (Rogasch et al., 2014). Artefakte wurden visuell inspiziert und entfernt und die Daten mit einem 1- 100 Hz phasenlosen Butterworth-Bandpassfilter (Tiefpassfilter) und einem 48- 52 Hz Kerbfilter gefiltert. Schließlich wurden die artefaktbedingt verworfenen Kanäle mit dem Signal der Nachbarkanäle interpoliert, sowie auf den Durchschnitt bezogen. Da das TMS-EEG auf Kopfhautebene und nicht auf Quellenebene abgeleitet wurde, wurde für die Quellenrekonstruktion eine LCMV- (Linear Constrained Minimum Varianz) Strahlformungsmethode auf Grundlage T1-gewichteten anatomischen 3D-Bilder sowie der MATLAB-FieldTrip-Toolbox und FreeSurfer (Version 6) verwendet. Dafür wurden T1-gewichteten Bilder des gesamten Hirnvolumens in ein 1 mm<sup>3</sup>-Gitter segmentiert. Eine halbautomatische Verarbeitungspipeline auf FreeSurfer wurde verwendet, um die MRT-Bilder in Gehirn (2500 Dipole), Schädel (2000 Dipole) und Kopfhaut (1000 Dipole) aufzuteilen und um daraus individuelle Kopfmodelle zu rekonstruieren. Anschließend wurden dreieckige Kortikalisnetze extrahiert, heruntergerechnet (15684 Dipole) und an die MNI-Koordinaten der Vorlage angepasst, um sie miteinander vergleichen zu können. Die individuelle Leitfeldmatrix wurde auf der Grundlage der ausgerichteten Elektroden des individuellen Netzes und des Kopfmodells berechnet (Bai et al., 2022).

### **2.5.2 Ruhe-EEG und Leistungsspektraldichte**

Die Roh-EEG-Daten im Ruhezustand wurden mit einem Bandpassfilter (1- 40 Hz) gefiltert und in Zeitintervalle von je acht Sekunden, ohne Überlappung segmentiert. Mittels visueller Inspektion wurden erste unreine EEG-Kanäle identifiziert und entfernt. Mit den übrig gebliebenen Daten wurde eine unabhängige Komponentenanalyse durchgeführt, sowie Artefakte, ausgelöst durch Augenblinzeln oder Muskelaktivität entfernt. Die verworfenen EEG-Kanäle wurden mit dem Signal der Nachbarkanäle interpoliert, und die Daten wurden dann auf das durchschnittliche Referenzsignal bezogen (Bai et al., 2022). Die Leistungsspektraldichte innerhalb definierter Frequenzbänder: Delta (1-4 Hz), Theta (4-8 Hz), Alpha (8-13 Hz), Beta (13-30 Hz) und Gamma (30-40 Hz) auf Quellenebene wurde anhand der Ruhe-EEG-Daten mit Hilfe der "Pwelch"-Methode berechnet (Welch, 1967). Um die Leistungsspektraldichte des Ruhe-EEGs in der PSD- und Nicht-PSD-Gruppen zu vergleichen, wurde nach Überprüfung der Normalverteilung aller Daten eine zweifaktorielle rmANOVA (repeated Measures ANOVA) durchgeführt, indem die Frequenzbänder (Delta, Theta, Alpha, Beta und Gamma) in den jeweiligen Gruppen (PSD, Nicht-PSD) untersucht wurden. Im Falle eines signifikanten Effekts werden Post-Hoc-Analysen und zweiseitige t-Tests mit unabhängigen Variablen durchgeführt, um die beiden Gruppen zu vergleichen. Mehrfach berechnete P-Werte wurden mit der Bonferroni-Korrektur und zweiseitigen t-Tests mit FDR-Korrektur ( $p < 0,05$ ) adjustiert, um die Leistungsspektraldichten (Sendeleistung in einem spektralen Frequenzbereich) in jedem Frequenzband zu vergleichen. Die ROC (Receiver-Operating-Characteristic-Curve) und AUC (Area under the curve) der Leistungsspektraldichten in jedem Frequenzband dienten der Klassifizierung von PSD und Nicht-PSD (Bai et al., 2022).

### **2.5.3 TMS-evozierte Potenziale (TEPs)**

Bei den TEPs handelt es sich um Potenziale, die durch TMS ausgelöst werden und sowohl die zeitliche als auch die räumliche Summierung erregender und hemmender postsynaptischer Potenziale kortikaler Pyramidenzellen und Interneurone widerspiegeln (Kirschstein and Köhling, 2009). Um die durch TMS ausgelösten neuronalen Antworten abzuleiten, wurden sowohl die Stimulationsausgangspunkte DLPFC, M1 und SPL als auch die von den einzelnen Stimulationsorten ausgehenden Potenziale in den menschlichen Brainnetome Atlas projiziert, der derzeit 246 funktionelle Unterregionen, sogenannte ROIs (regions of interest) in beiden Hemisphären repräsentiert (Bai et al., 2022, Fan et al., 2016). Nach TMS kann die Aktivität für jeden in den ROIs enthaltenen Dipol mit Hilfe der ersten Hauptkomponente aus der Hauptkomponentenanalyse abgeleitet werden. Um die Genauigkeit des Navigationsverfahrens und damit die Markierung der ROIs zu validieren, wurde die Intensitätsverteilung der durch TMS ausgelösten neuronalen Antworten gemessen, indem die TEPs eines jeden Dipols zunächst quellenrekonstruiert, anschließend im Zeitraum von -300 ms bis -20 ms vor dem Stimulus relativ zur Basislinie z-transformiert und über die ersten 100 ms nach Stimulus gemittelt wurden. Die ersten 20 ms nach TMS wurden aufgrund der Interaktion möglicher nicht-neuronaler Aktivitäten (z.B. akustisch evozierte Potenziale) nicht berücksichtigt (Bai et al., 2022). Die Antwortintensität wurde definiert als die Summe absoluter Werte signifikanter kortikaler Antworten zwischen 20 ms und 300 ms (nicht parametrisches bootstrapping;  $p < 0,01$ ) nach TMS (Casali et al., 2013). Mann-Whitney U-Test mit anschließender FDR-Korrektur und  $p < 0,05$  wurden durchgeführt, um zwischen der PSD- und der Nicht-PSD-Gruppen zu unterscheiden (Bai et al., 2022).

#### **2.5.4 Effektive Konnektivität**

Friston (Friston, 1994) definiert effektive Konnektivität im Zusammenhang mit funktioneller Bildgebung als den Einfluss eines neuronalen Systems auf die Aktivität eines anderen Areals. Gemessen wurde die effektive Konnektivität durch Erfassung des durch die TMS ausgelösten gerichteten Informationsflusses (Bai et al., 2022). Die symbolische Transferentropie von TEPs bestimmter ROIs im Zeitraum von 21 bis 400 ms nach Stimulus (symbolic transfer entropy (STE)) wurde unter Verwendung empfohlener Parametereinstellungen (Anzahl der Symbole: 4, Schritintervall: 16 ms, Vorwärtsschritt: 50 ms) berechnet (Ye et al., 2020). Ein Verfahren, das entwickelt wurde, um fehlgerichtete Informationsübertragungen zwischen Hirnarealen zu identifizieren und in der Lage war 1000 Informationsflussmatrizen zu erzeugen, in denen die gesendeten sowie empfangene Informationen jeder einzelnen ROI für jeden Probanden dargestellt werden konnten (Kissler et al., 2020). Nicht-parametrische Permutationstests ( $p < 0,05$ ) wurden durchgeführt, um signifikante Unterschiede der symbolischen Transferentropiewerte zwischen der PSD- und der Nicht-PSD-Gruppe nach TMS der Stimulationszielregionen zu ermitteln. Mittels anschließendem Bootstrapping-Verfahren wurden abweichende Konnektivitäten eines jeden Probanden ausgeschlossen, indem Konnektivitätsstärken auf Null gesetzt wurden, wenn sie nicht mehr als 95 % der Surrogatstärke betrogen. Mann-Whitney-U-Tests mit FDR-Korrektur und  $p < 0,05$  wurden angewandt, um die effektive Konnektivität zwischen der PSD- und der Nicht-PSD-Gruppe zu vergleichen (Bai et al., 2022).

#### **2.5.5 Perturbational Complexity Index (PClSt)**

Der Perturbational Complexity Index (PClSt), ist in der Lage die Komplexität elektroenzephalographischer Reaktionen des gesamten Kortex auf transkranielle Magnetstimulation (TMS) zu messen und dient somit als Indikator für Bewusstsein (Comolatti et al., 2019). Während Gesunde normalerweise im Wachzustand komplexe EEG-Reaktionen zeigen, kann ein verminderter PClSt Hinweis für eine Bewusstseins Einschränkung sein (Dtsch. Ärztebl., 2023). Die

Berechnung des PC1st nach TMS des DLPFC, des M1 und des SPL wurde durchgeführt, indem gemittelte TEPs aller Patienten, getrennt für die TMS-Zielorte (DLPFC, M1 und SPL) extrahiert wurden. Es wurden nur diejenigen TEPs gewählt, die mindestens 99 % der in Form der quadratischen mittleren Feldleistung gemessenen Antwortstärke ausmachen. Komponenten mit niedrigem Signal-Rausch-Verhältnis ( $SNR \leq 1,1$ ) wurden entfernt. Zu jedem Zeitpunkt vor und nach dem Stimulus wurden die Amplitudenabstände gemessen sowie Schwellenwerte (in dieser Studie auf 1,2 gesetzt) für die Zustandsübergänge gebildet. Die durchschnittliche Anzahl an Zustandsübergängen (number of state transitions, NST) vor, sowie nach dem TMS-Stimulus, konnte abgeleitet werden und sollte optimal nach dem Stimulus höher sein als vor dem Stimulus. Die Komplexität wurde folgend definiert als Differenz der NST nach und vor dem Stimulus und zur Berechnung des PC1st wurden alle signifikanten Zustandsübergänge summiert. Da der PC1st auf Quellenebene bisher nicht untersucht wurde, wurde der PC1st mithilfe abgeleiteter TEPs auf Kopfhautenebene berechnet und die Zuverlässigkeit der Ergebnisse mit Hilfe einer PC1st-Analyse auf Quellenebene validiert. Unterschiede der PC1st-Werte zwischen der PSD- und der Nicht-PSD-Gruppe konnten mit Hilfe zweiseitiger t-Tests, bonferroni-korrigiert, gezeigt und im Falle einer Signifikanz mittels zweifaktorieller rmANOVA und Post-hoc-Test bestätigt werden. ROC und AUC der PC1st-Werte konnten der Klassifizierung zwischen PSD und Nicht-PSD beitragen (Bai et al., 2022).

### **2.5.6 Ereignisbezogene spektrale Störungen (ERSPs) und Eigenfrequenzen**

Als Eigenfrequenz wird diejenige Hauptfrequenz bezeichnet, die sich mit höchster Leistung in einer bestimmten kortikalen Region intrinsisch auf evozierte Oszillation einstellt (Basar, 1992, Rosanova et al. 2009). Um die durch TMS induzierte oszillatorische Hirndynamik zu betrachten, wurde eine ereignisbezogene spektrale Störungsanalyse (event-related spectral perturbation (ERSP)) durchgeführt (Bai et al., 2022). Die induzierten neuronalen

Antworten wurden durch Subtraktion des individuellen Mittelwertes nach jedem Stimulus isoliert und die Zeit-Frequenz-Darstellungen (time-frequency representations, TFRs) der TMS-bezogenen Oszillationsleistung wurden separat für jede ROI mittels Hanning-Fenster (Hanning taper windowed fast Fourier transforms) mit einer Fensterlänge (Breite: 3,5 Zyklen pro Zeitfenster, Zeitschritte: 10 ms, Frequenzschritte: 0,25 Hz von 4 bis 45 Hz) berechnet (Cohen and Donner, 2013). Daten im Zeitraum von -1000 ms bis 1000 ms um den TMS-Impuls wurden ausgewählt, um eine ausreichende Zeit- und Frequenzauflösung der ERSPs zu gewährleisten. Einzelversuchs-Korrekturmethode (single-trial normalization) mittels z-Transformation der TFRs sowie Basislinienkorrektur (Subtraktion des Mittelwertes von -300 ms bis -20 ms) wurden nach jedem Stimulus und für jede Frequenz durchgeführt (Premoli et al., 2017). Anschließend wurden für die weitere statistische Analyse ERSPs extrahiert, indem die TFRs während des interessanten Zeitraums (-100 ms bis 400 ms) beobachtet wurden. Die Eigenfrequenz jeder ROI wurde durch Schätzung der Hauptfrequenz der lokalen TMS-induzierten Oszillationen bewertet und die Leistungsspektrenprofile wurden durch Mittelung der oszillatorischen Leistung im Zeitraum von 21 ms und 400 ms der ERSPs an jeder ROI berechnet (Bai et al., 2022). Die Eigenfrequenz wurde abschließend definiert als die maximale Leistungsspitze des Spektrums (Rosanova et al., 2009, Tscherpel et al., 2020). Um statistische Vergleiche bezüglich der Eigenfrequenzen zwischen der PSD- und der Nicht-PSD-Gruppe zu erzielen, wurden zweifaktorielle rmANOVA, Post-hoc-Tests sowie zweiseitige t-Tests mit Bonferroni-Korrektur durchgeführt (Bai et al., 2022).

### **2.5.7 Läsionskarten**

Mithilfe der Software MRICron ([www.nitrc.org/projects/mricron](http://www.nitrc.org/projects/mricron)) konnten Läsionskarten erstellt werden. Dafür wurden DWI-Bilder der Probanden mit akutem Schlaganfall in der Software hochgeladen, sowie die Läsionen auf allen Ebenen farblich markiert. Daraus entstand ein 3D-Bild, in dem das Volumen der Läsion farblich erkennbar gemacht wurde. Die Größe der Läsion wurde anhand

der Anzahl der als Läsion markierten Voxel gemessen. Mittels statistisch parametrischem Mapping (SPM12, [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/)) konnte die Analyse der Läsionskarten unterstützt werden und mögliche Zusammenhänge zwischen bestimmten geschädigten Voxeln und der Entwicklung des PSD dargestellt werden (Bai et al., 2022).

### **2.5.8 Ergänzende Statistik**

Um die Läsionsgröße und die Schlaganfallschwere zwischen der PSD- und der Nicht-PSD-Gruppe zu vergleichen, wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, da die Daten keiner Normalverteilung entsprachen. Mittels Pearson-Korrelationsanalyse konnte ein Zusammenhang zwischen Läsionsgröße, Schlaganfallschwere und der Entwicklung eines PSD untersucht werden. Bayesianische Kovarianzanalysen (ANOVA) wurden angewandt, um die Beziehung zwischen Schlaganfalllokalisierung, PCI-Werten, Eigenfrequenzen und der Ausbildung eines PSD zu untersuchen. Der Bayesianische Faktor stufte dabei die Stärke der Evidenz ein. Zum Vergleich der kortikalen Reaktivität zwischen PSD- und Nicht-PSD-Gruppen, wurden nach Feststellung einer Normalverteilung der Daten, mit Hilfe der Software SPSS (Version 25) zweifaktorielle rmANOVA durchgeführt und auf wiederholt gleiche Ergebnisse geachtet. Im Falle eines signifikanten Effekts wurden Post-hoc-Tests und t-Tests für unabhängige Stichproben, mehrfach Bonferroni-korrigiert, angeschlossen. Eine schrittweise logistische Regressionsanalyse und eine Wald-Statistik wurden durchgeführt, um den stärksten Prädiktor für das Delir-Risiko unter allen neurophysiologischen, bildgebenden und klinischen Markern, einschließlich maximalem PCIst-Wert, maximaler Eigenfrequenz, Läsionsgröße, Schlaganfalllokalisierung und Schlaganfallschwere zu untersuchen. Der Zusammenhang zwischen kortikaler Reaktivität (maximalen PCIst-Werten und Eigenfrequenzen) und der PSD-Dauer wurden mittels einfacher linearer Regressions- und Pearson-Korrelationsanalysen getestet (Bai et al., 2022).

### **3. Ergebnisse**

Von den ursprünglich 44 in die Studie aufgenommenen Probanden, konnte bei 33 Probanden die komplette Untersuchung inklusive Auswertung durchgeführt werden. Gründe für das Ausschließen einzelner Probanden im Laufe der Versuchsdurchführung waren: keine auslösbaren TEPs, MRT-Bilder von zu schlechter Qualität, Abbruch der TMS-EEG-Untersuchung bei Incompliance. Unter den 33 an der kompletten Untersuchung teilgenommenen Probanden waren 16 männliche Patienten und 17 weibliche Patientinnen im Alter von 52- 93 Jahren, die sich aufgrund eines akuten Schlaganfalls auf der Stroke-Unit des Universitätsklinikums Tübingen befanden.

#### **3.1 Entwicklung eines Delirs**

14 Probanden (acht Männer, sechs Frauen; mittleres Alter 81 Jahre) entwickelten im Zeitraum von 8- 156 Stunden nach der TMS-EEG-Messung ein PSD und wurden als PSD-Gruppe (DSM-V) definiert. Die Dauer des Delirs betrug 1- 15 Tage, wobei nach Tag 15 kein Delir-Screening mehr durchgeführt wurde. 19 Probanden (acht Männer, elf Frauen; mittleres Alter 77 Jahre) entwickelten bis Tag 15 nach der TMS-EEG-Messung kein PSD und wurden als Nicht-PSD-Gruppe definiert. Details über die einzelnen Probanden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Läsionsort und -größe, das Vorhandensein einer Aphasie, NIHSS-Werte, MOCA-Ergebnisse, die motorische Ruheschwelle, Zeitpunkt des Beginns deliranter Symptomatik, sowie deren Dauer und ICDSC-Werte wurden in Tabelle 3 zusammengefasst. Die verwendeten Daten wurden aus der digitalen Patientenakte (SAP, ICCA JCC), sowie aus Arztbriefen des Universitätsklinikums Tübingen extrahiert.

**Tabelle 3: Probandenübersicht**

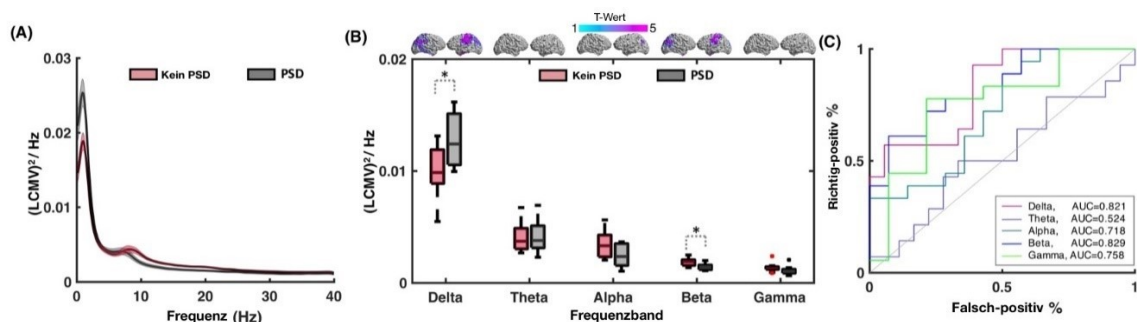
Patient	Alter/ Geschlecht	Lokalisation der Läsion	Kortikale/subkortikale Regionen betroffen		Läsionsgröße (cm3)	Aphasie		NIHSS nach 24h	Motorische Ruheschwelle (%)		Zeit bis Beginn des PSD nach TMS (h)	ICDSC	MOCA (max. 30 Punkte)	Dauer PSD (Tage)	Gruppe (DSM-5)
			R/Insula, Capsula interna	R/Insula, Capsula interna		Nein	Ja		63	65					
1	62/M	R/Insula, Capsula interna	Ja/Ja	Ja/Ja	4,6	Nein	2	2	63	/	/	/	/	/	kein PSD
2	52/M	L/Insula	Ja/Nein	Ja/Nein	34,9	Ja	5	4	65	/	/	/	/	/	kein PSD
3	90/M	R/parietal, N. caudatus	Ja/Ja	Ja/Ja	142,6	Nein	4	5	66	24	6	/	/	2	PSD
4	57/M	R/Thalamus	Nein/Ja	Nein/Ja	0,5	Nein	3	3	55	Nein	/	/	29	/	kein PSD
5	89/W	R/Insula, Capsula interna	Ja/Ja	Ja/Ja	13,7	Nein	6	6	55	156	6	20	1	/	PSD
6	76/W	R/Insula	Nein/Ja	Nein/Ja	5,7	Nein	0	0	48	Nein	/	/	24	/	kein PSD
7	80/M	L/parietal	Ja/Nein	Ja/Nein	35,3	Nein	1	1	55	/	/	/	14	/	kein PSD
8	83/M	L/A.cerebri posterior, Thalamus	Ja/Ja	Ja/Ja	61,3	Nein	6	6	50	24	6	2	15	/	PSD
9	83/M	L/parietal, Capsula	Ja/Ja	Ja/Ja	134	Ja	20	20	56	16	5	0	6	/	PSD
10	80/W	R/Insula	Ja/Nein	Ja/Nein	1,4	Nein	12	12	65	/	/	/	28	/	kein PSD
11	68/W	L/Basalganglien	Nein/Ja	Nein/Ja	1	Nein	1	1	55	/	/	/	/	/	kein PSD
12	75/W	R/temporal, Capsula interna	Ja/Ja	Ja/Ja	42,7	Nein	8	8	67	24	5	/	/	8	PSD
13	85/M	L/parietal	Ja/Nein	Ja/Nein	0,5	Nein	0	0	57	/	/	/	27	/	kein PSD
14	89/W	R/parietal	Ja/Ja	Ja/Ja	2,2	Nein	1	1	55	/	/	/	22	/	kein PSD
15	85/W	R/Insula	Ja/Ja	Ja/Ja	24,5	Nein	4	4	50	/	/	/	20	/	kein PSD
16	72/M	R/parietal	Ja/Ja	Ja/Ja	34,6	Nein	0	0	45	/	/	/	25	/	kein PSD
17	80/W	L/Insula	Ja/Nein	Ja/Nein	72,4	Ja	7	7	75	/	/	/	15	/	kein PSD
18	83/M	R/parietal, L/Insula	Ja/Ja	Ja/Ja	13,5	Nein	3	3	57	32	7	11	15	/	PSD
19	93/W	R/Insula, Capsula	Ja/Ja	Ja/Ja	40,1	Nein	3	3	44	/	/	/	21	/	kein PSD
20	58/M	R/frontal, N. caudatus	Ja/Ja	Ja/Ja	94,2	Nein	5	5	60/L	24	5	18	2	/	PSD
21	84/W	R/N. caudatus, Gyrus temporalis superior	Nein/Ja	Nein/Ja	9,7	Nein	9	9	56	8	4	13	2	/	PSD
22	87/W	R/parietal	Ja/Nein	Ja/Nein	16,3	Nein	12	12	48	/	/	/	17	/	kein PSD
23	69/W	R/Gyrus posterior	Ja/Nein	Ja/Nein	14,8	Nein	3	3	56	/	/	/	/	/	kein PSD
24	83/M	L/Capsula interna, N. caudatus	Ja/Ja	Ja/Ja	45,7	Ja	15	15	44	8	4	0	2	/	PSD
25	90/W	L/parietal, Motorcortex	Ja/Nein	Ja/Nein	30,9	Ja	18	18	60	16	4	6	3	/	PSD
26	69/M	R/Gyrus posterior	Ja/Ja	Ja/Ja	31,9	Nein	8	8	55	8	5	0	4	/	PSD
27	76/M	L/parietal, frontal, Capsula	Ja/Ja	Ja/Ja	47,2	Ja	17	17	48	8	5	0	2	/	PSD
28	83/W	L/Capsula	Nein/Ja	Nein/Ja	19,1	Ja	18	18	49	24	5	0	2	/	PSD
29	87/W	L/Fasciculus longitudinalis	Ja/Ja	Ja/Ja	0,1	Nein	0	0	45	/	/	/	7	/	kein PSD
30	70/M	R/Gyrus temporalis, Capsula	Ja/Ja	Ja/Ja	42,9	Nein	12	12	60	/	/	/	19	/	kein PSD
31	83/M	L/Insula, Capsula	Ja/Ja	Ja/Ja	20,5	Ja	3	3	45	/	/	/	17	/	kein PSD
32	89/W	R/parietal	Ja/Nein	Ja/Nein	19,6	Nein	5	5	55/L	/	/	/	8	/	kein PSD
33	89/W	R/parietal	Ja/Ja	Ja/Ja	2,8	Nein	4	4	50/L	16	5	0	3	/	PSD

Alter, Geschlecht, Läsionsort und -größe, das Vorhandensein einer Aphasie, NIHSS-Werte, die motorische Ruheschwelle, Zeitpunkt des Beginns deliranter Symptomatik, sowie deren Dauer, MOCA-Ergebnisse und der ICDSC jedes Probanden modifiziert aus Bai et al. (Bai et al., 2022).

Abkürzungen: M- männlich, W- weiblich, R- rechts, L- links, h- Stunden.

### 3.2 Leistungsspektraldichte im Ruhe-EEG

Die Auswertung des Ruhe-EEGs sowie der Leistungsspektraldichte ergab, dass in der PSD-Gruppe höhere Leistungen in niedrigen Frequenzbändern sowie niedrigere Leistungen in höheren Frequenzen aufgefallen sind (Abbildung 7A). Eine zweifaktorielle rmANOVA und Post-Hoc-Tests ergaben signifikant höhere Delta- (1- 4 Hz,  $p < 0,001$ ) und niedrigerer Beta-Leistung (13- 30 Hz,  $p < 0,001$ ) in der PSD-Gruppe, im Vergleich zur Nicht-PSD-Gruppe (Abbildung 7B). Die Signifikanz (zweiseitige t-Tests, FDR-Korrektur mit  $p < 0,05$ ) der unterschiedlichen spektralen Leistungsdichten in den Delta- und Betabändern betraf vor allem eine große Anzahl von Ableitungen sensomotorischer und parietaler Regionen (Abbildung 7B). In den ROC-Kurven zeigten die Leistungsspektraldichte im Betaband (AUC = 0,829) und im Deltaband (AUC = 0,821) eine bessere Klassifizierungsgenauigkeit in Bezug auf das PSD als die restlichen Frequenzbänder (Abbildung 7C) (Bai et al., 2022).

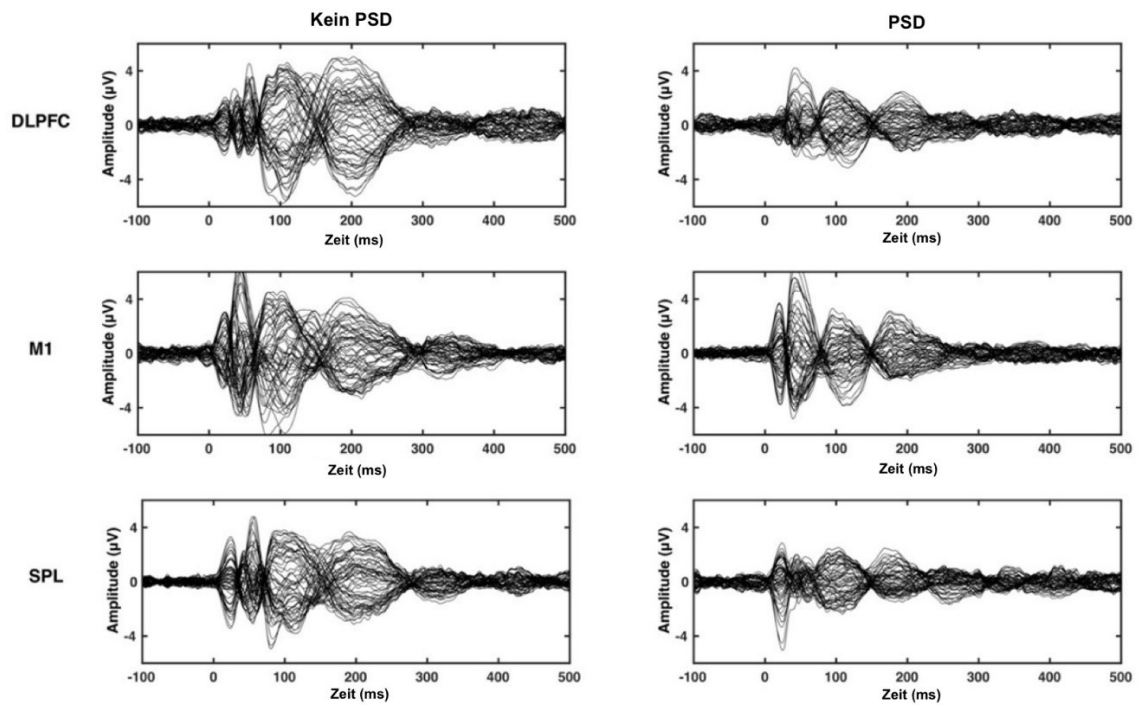


**Abbildung 7: Leistungsspektraldichte im Ruhe-EEG**

(A) Das Koordinatensystem zeigt die gemittelten Leistungsspektraldichten (Mittelwert  $\pm$  1SD) über allen Hirnregionen in der Nicht-PSD- (rot) und der PSD-Gruppe (grau). (B) Boxplots der spektralen Leistungsdichte in definierten Frequenzbändern: Delta (1-4 Hz), Theta (4-8 Hz), Alpha (8-13 Hz), Beta (13-30 Hz) und Gamma (30-40 Hz) der Nicht-PSD (rot) vs. PSD- (grau) Gruppe. \* bedeutet einen signifikanten Unterschied zwischen PSD und Nicht-PSD (nach Bonferroni-Korrektur, alle  $p < 0,001$ ; zweifaktorielle rmANOVA mit Post-Hoc-Tests). Die Großhirnabbildungen zeigen kortikale Ableitungsregionen mit signifikantem Unterschied der Leistungsspektraldichten in jedem Frequenzband zwischen der PSD- (grau) und der Nicht-PSD-Gruppe (rot) (zweiseitige t-Tests, FDR-Korrektur mit  $p < 0,05$ ). In Farbe (blau bis rosa) sind die dazugehörigen t-Werte dargestellt. (C) Die ROC-AUC-Werte der Leistungsspektraldichten in jedem Frequenzband dienen der Klassifizierung zwischen PSD- und Nicht-PSD, modifiziert aus Bai et al. (Bai et al., 2022).

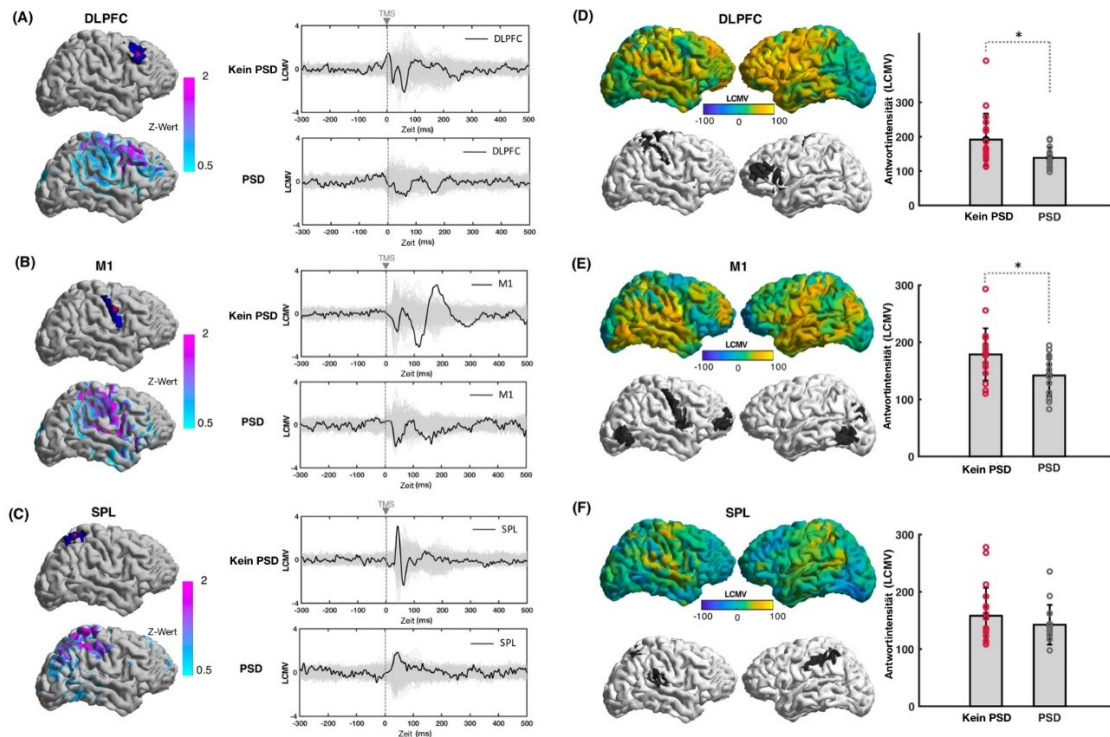
### 3.3 TMS-evozierte Potenziale (TEPs)

Abbildung 9 zeigt, dass die durch TMS evozierten kortikalen EEG-Antworten (absolute Z-Werte zur Basislinie, gemittelt über alle Probanden, in einem Fenster von 21- 100 ms nach der Stimulation) vor allem in den beabsichtigten TMS-Stimulationszielregionen abgeleitet werden konnten. Die dunkelblau markierten Bereiche stellen die anatomischen Zielregionen (DLPFC, M1 und SPL) entsprechend des Brainnetome Atlas dar, während die roten Punkte die neuronavigierten TMS-Zielregionen (DLPFC, M1 und SPL) zeigen. Da die dunkelblau und rot markierten Regionen nahezu übereinander liegen, wird bestätigt, dass die beabsichtigten TMS-Stimulationszielregionen stimuliert wurden. Die transkranielle Magnetstimulation löste sowohl in der PSD- als auch in der Nicht-PSD-Gruppe kortikale Antworten mit positiven und negativen Ausschlägen in den Zielregionen DLPFC (Abbildung 9A), M1 (Abbildung 9B) und SPL (Abbildung 9C) aus, wobei sich die Erregungsmuster zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich räumlicher und zeitlicher TEP-Eigenschaften unterschied. In der PSD-Gruppe evozierte die TMS stark verminderte kortikale Antwortintensitäten (absolute Summe der signifikanten Antworten 20- 300 ms nach der TMS, nicht parametrisches Bootstrapping mit 1000 Iterationen) sowohl in den stimulierten als auch in weiter entfernten kortikalen Regionen (nicht parametrischer Mann-Whitney U-Test, FDR-korrigiert,  $p < 0,05$ ) (Abbildung 9D-F). Es handelte sich vor allem um kurzlebige (bis zu 200 ms nach dem Stimulus) Antworten mit niedrigeren Amplituden. In der Nicht-PSD-Gruppe wurden nach TMS komplexere Antworten mit deutlich positiven und negativen Ausschlägen ausgelöst, die bis zu 300 ms nach dem Stimulus andauerten (Abbildungen 8). Im Vergleich zeigte die Nicht-PSD-Gruppe zudem eine signifikant höhere durchschnittliche kortikale Reaktivität. Dies vor allem auf TMS im DLPFC ( $p = 0,020$ ; Mann-Whitney U-Test) (Abbildungen 9D) und M1 ( $p = 0,011$ ; Mann-Whitney U-Test) (Abbildung 9E) (Bai et al., 2022).



**Abbildung 8: Durchschnittlichen TEPs, getrennt für die jeweiligen Stimulationsorte**

Durchschnitt der durch transkranielle Magnetstimulation (TMS) evozierten EEG-Potenziale (TEPs) nach Stimulation des rechtshemisphärischen dorsolateralen präfrontalen Kortex (DLPFC), des primären motorischen Kortex (M1) und des oberen parietalen Lobulus (SPL). Die linken Diagramme repräsentieren die Nicht-PSD- Gruppe, die rechten Diagramme die PSD-Gruppe. Jede feine schwarze Linie stellt das EEG-Signal einer Ableitung dar, modifiziert aus Bai et. al. (Bai et al., 2022).

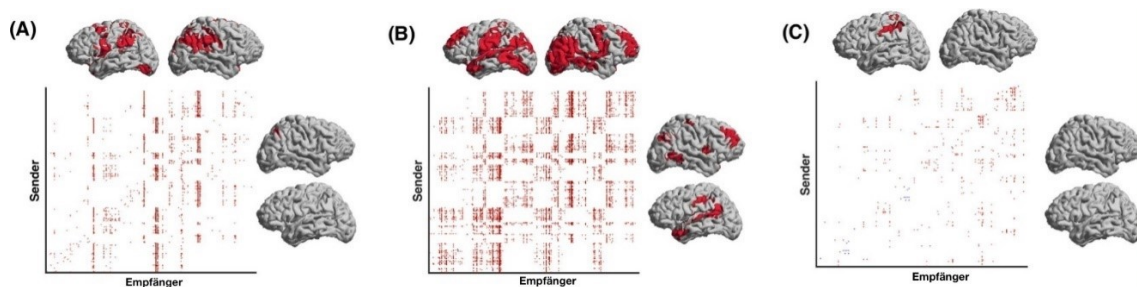


**Abbildung 9: Kortikale Reaktivität im DLPFC, M1 und im SPL auf TMS**

(A-C) links in den Großhirnabbildungen sind die TMS-Zielregionen im Brainnetome Atlas (dunkelblau) sowie die neuronavigierten TMS-Stimulationszielorte (rote Punkte) des DLPFC (A), des M1(B) und des SPL(C) markiert. Darunter ist in hellblau- bis rosafarbenen Verteilungsmuster die durchschnittliche kortikale Reaktivität aller Probanden in den ersten 100 ms nach dem TMS-Puls dargestellt. Koordinatensysteme in der mittleren Spalte zeigen die gruppendurchschnittliche kortikale Reaktivität (linearly constrained minimum variance (LCMV)-Werte) 300 ms vor bis 500 ms nach TMS (TMS zum Zeitpunkt 0 ms) des DLPFC (A), des M1 (B) und des SPL (C) sowohl in der Nicht-PSD (obere Diagramme) als auch in der PSD-Gruppe (untere Diagramme). Die schwarzen Linien zeigen die TMS-evozierte Antwort. Die Antwortintensität wurde definiert als die Summe absoluter Werte signifikanter kortikaler Antworten zwischen 20 ms und 300 ms (nicht parametrisches bootstrapping;  $p < 0,01$ ). Jede graue Linie zeigt TMS-evozierte Antworten aus einzelnen Hirnregionen. Rechts in den Großhirnabbildungen werden Unterschiede in der Intensität kortikaler Antworten in der Nicht-PSD- und der PSD-Gruppen gezeigt, die durch TMS im DLPFC (D), im M1 (E) und im SPL (F) hervorgerufen wurden. Gelbe Farben zeigen höhere Werte in der Nicht-PSD-Gruppe. Schwarze Farben in den darunterliegenden Großhirnabbildungen zeigen kortikale Regionen mit signifikanten Reaktionsintensitätsunterschieden (Mann-Whitney U-Test, FDR-Korrektur mit  $p < 0,05$ ) zwischen der Nicht-PSD- und der PSD-Gruppen, modifiziert aus Bai et al. (Bai et al., 2022).

### 3.4 Effektive Konnektivität

Abbildung 10 stellt dar, dass die durch TMS evozierte effektive Konnektivität in der PSD-Gruppe im Vergleich zur Nicht-PSD-Gruppe signifikant verringert war (nichtparametrische Permutationstests,  $p < 0,05$ ) und zwar insbesondere dann, wenn der DLPFC oder der M1 stimuliert wurden (Abb. 10A-C). Ursache der Abnahme der EEG-Antworten in vom Stimulationsort entfernten kortikalen Hirnregionen (Mann-Whitney U-Test, FDR-Korrektur mit  $p < 0,05$ ) war somit nicht die Abnahme sendender Informationen, sondern die Abnahme der effektiven Konnektivität zwischen den einzelnen Hirnregionen (Abb. 10A-C) (Bai et al., 2022).

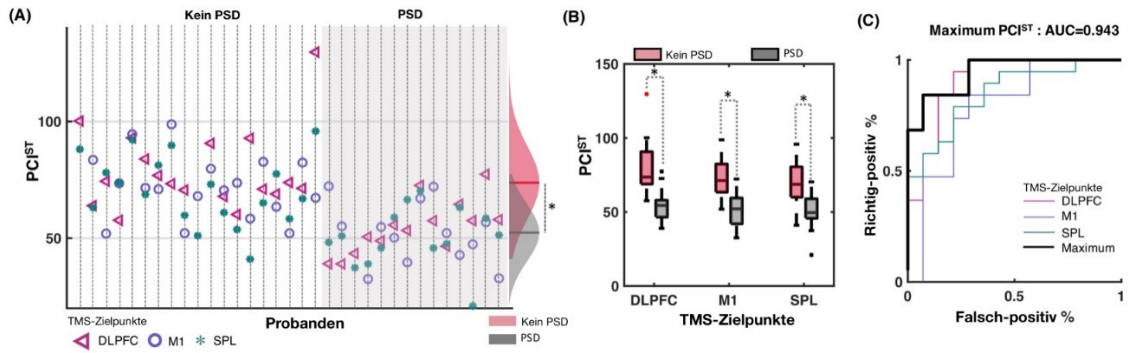


**Abbildung 10: Effektive Konnektivität nach TMS des DLPFC, M1 und SPL**

(A-C) TMS-evozierte Informationsflussmatrix mit signifikanten Unterschieden der symbolischen Transferentropiewerten zwischen der PSD- und der Nicht-PSD-Gruppe (Permutationstests,  $p < 0,05$ ) nach TMS des DLPFC (A), des M1 (B) und des SPL (C). Rot bedeutet einen niedrigeren Transferentropiewert in der PSD-Gruppe während blau auf einen höheren Transferentropiewert in der PSD-Gruppe hindeutet. Die Großhirnabbildungen repräsentieren die kortikalen Regionen, die Informationen senden (rechts von der Matrix) und empfangen (oberhalb der Matrix) und zeigen, dass in der PSD-Gruppe die effektive Konnektivität, v.a. nach Stimulation des DLPFC und des M1 signifikant geringer war (Mann-Whitney U-Test, FDR-Korrektur mit  $p < 0,05$ ), modifiziert aus Bai et al. (Bai et al., 2022).

### 3.5 Pertubational complexity index (PClst)

Die PClst-Werte wurden bei allen 33 Schlaganfallpatienten nach Stimulation des DLPFC, M1 und SPL berechnet, wobei drei PClst-Werte verworfen wurden (einer am DLPFC von einem Nicht-PSD-Probanden, zwei an M1 von einem Nicht-PSD- und einem PSD-Probanden). Die PClst-Werte der PSD-Gruppe (einschließlich der Daten aller drei TMS-Ziele) waren an allen drei Stimulationsorten (Mittelwert  $\pm$  1 SD:  $73,7 \pm 15,5$ ) signifikant niedriger (nach Bonferroni-Korrektur:  $p < 0,001$  und zweiseitiger t-Test mit unabhängiger Stichprobe:  $t = 7,3$ ) als die PClst-Werte der PSD-Gruppe (Mittelwert  $\pm$  1 SD:  $52,3 \pm 12,3$ ) (Abbildung 11A). Dieses Ergebnis zeigten sowohl die zweifaktorielle rmANOVA (Haupteffekt der Gruppe:  $F(1,90) = 54,4$ ,  $p < 0,001$ ) als auch der Post-hoc-Test (Mittelwert  $\pm$ 1SD von PSD vs. Nicht-PSD beim DLPFC:  $52,3 \pm 12,3$  vs.  $78,9 \pm 17,3$ ; bei M1:  $52,0 \pm 13,2$  vs.  $72,0 \pm 13,6$ ; bei SPL:  $50,3 \pm 13,0$  vs.  $70,4 \pm 14,9$ ) (alle  $p < 0,001$ ) (Abbildung 11B). Abbildung 12C zeigt, dass die nach TMS berechneten PClst-Werte vom DLPFC (AUC = 0,910), von M1 (AUC = 0,790) oder vom SPL (AUC = 0,850) effektiv zwischen PSD und Nicht-PSD unterscheiden konnten (Abbildung 11C). Bei Betrachten des maximalen PClst-Wertes, der Summe der PClst-Werte aller drei Stimulationsziele bei jedem Probanden, wurde ein AUC-Wert von 0,909 auf Kopfhautenebene erreicht, der etwas niedriger war als der PClst-Wert auf Quellenebene (AUC = 0,943, Abbildung 11C). Diese auf Quellenebene analysierten PClst-Daten wurden durch eine PClst-Analyse auf Kopfhautenebene berechnet und lieferten identische Ergebnisse (Bai et al., 2022).

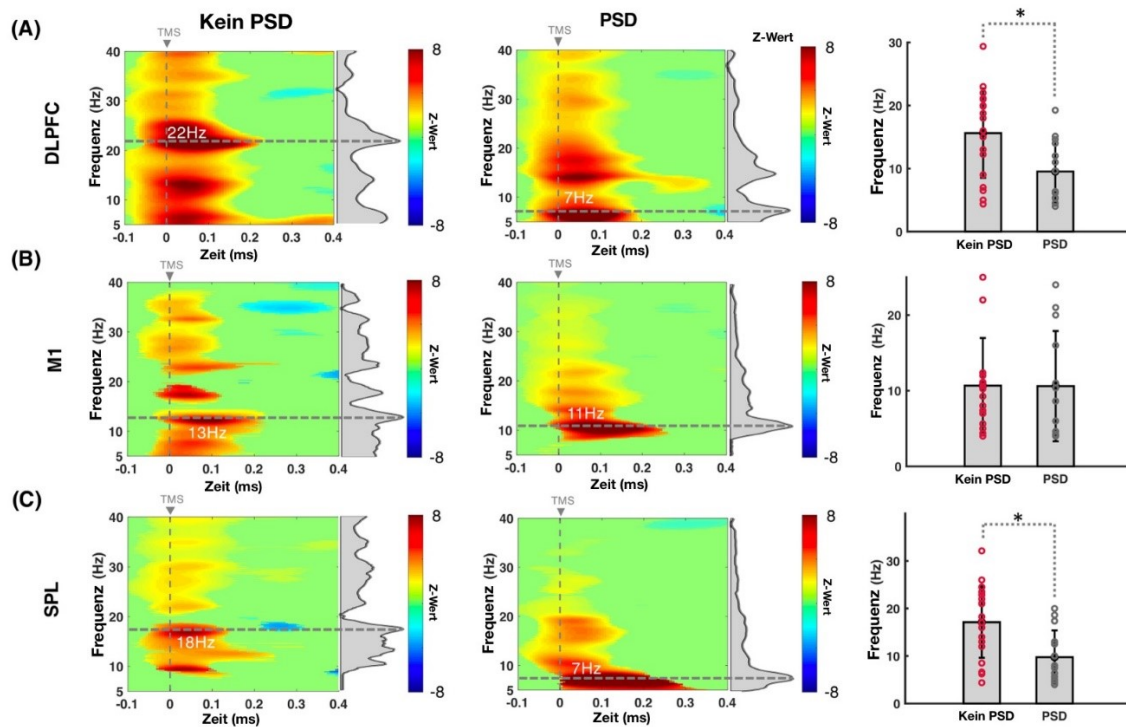


**Abbildung 11: Pertubational Complexity Index (PC1st)**

(A) Streudiagramm der individuellen PC1st-Werte nach Stimulation des DLPFC (rosa Dreiecke), des M1 (lila Kreise) und des SPL (grüne Sternchen). Der weiße Bereich repräsentiert die Nicht-PSD-Gruppe und der graue Bereich die PSD-Gruppe. Jede vertikale gepunktete Linie repräsentiert einen Probanden. Der rechte Teil in Abbildung A zeigt die Gauß-Verteilungen und Statistiken (unabhängiger t-Test bei zwei Stichproben,  $* p < 0,001$ ) der PC1st-Werte in der Nicht-PSD-Gruppe (rot) und der PSD-Gruppe (grau), wobei die horizontalen Linien die Mittelwerte der Gruppen darstellen. (B) Boxplots der PC1st-Werte nach Stimulation des DLPFC, M1 und des SPL, aufgeteilt in Nicht-PSD- (rot) und PSD- (grau) Gruppe. \* zeigt die Signifikanz nach Bonferroni-Korrektur, alle  $p < 0,001$ ; zweifaktorielle rmANOVA und Post-hoc-Test. (C) ROC der PC1st-Werte nach Stimulation des DLPFC, M1 und des SPL, sowie der maximale PC1st-Wert über allen drei Stimulationsorten zur Klassifizierung der Nicht-PSD- und der PSD-Gruppen. Die Fläche unter der Kurve (AUC) des maximalen PC1st-Wertes ist angegeben, modifiziert aus Bai et al. (Bai et al., 2022).

### **3.6 Ereignisbezogene spektrale Störungen (ERSPs) und Eigenfrequenzen**

Beim Betrachten der oszillatorischen Hirndynamik nach TMS des DLPFC, des M1 sowie des SPL fielen in den verschiedenen Probanden-Gruppen unterschiedliche Frequenzbänder auf. Im Vergleich zur Nicht-PSD-Gruppe konnten mittels zweifaktorieller rmANOVA in der PSD-Gruppe nach Stimulation signifikant niedrigere Eigenfrequenzen festgestellt werden (Mittelwert  $\pm 1$ SD von PSD vs. Nicht-PSD:  $9,9 \pm 5,8$  Hz vs.  $14,5 \pm 7,4$  Hz;  $p=0,001$ ). Auch Post-hoc-Tests und zweiseitige t-Tests, mehrfach Bonferroni-korrigiert, konnten dieses Ergebnis nach Stimulation des DLPFC (Mittelwert  $\pm 1$ SD von PSD vs. Nicht-PSD:  $9,5 \pm 4,8$  Hz vs.  $15,6 \pm 7,1$  Hz) (Abbildung 12A) und des SPL (Mittelwert  $\pm 1$ SD von PSD vs. Nicht-PSD:  $9,8 \pm 5,6$  Hz vs.  $17,1 \pm 7,5$  Hz) (Abbildung 12C) bestätigen. Nach Stimulation des M1 konnten keine signifikanten Unterschiede in den Eigenfrequenzen der verschiedenen Gruppen festgestellt werden (Mittelwert  $\pm 1$ SD von Nicht-PSD vs. PSD:  $10,7 \pm 6,3$  vs.  $10,5 \pm 7,3$  Hz) (Abbildung 12B) (Bai et al., 2022).

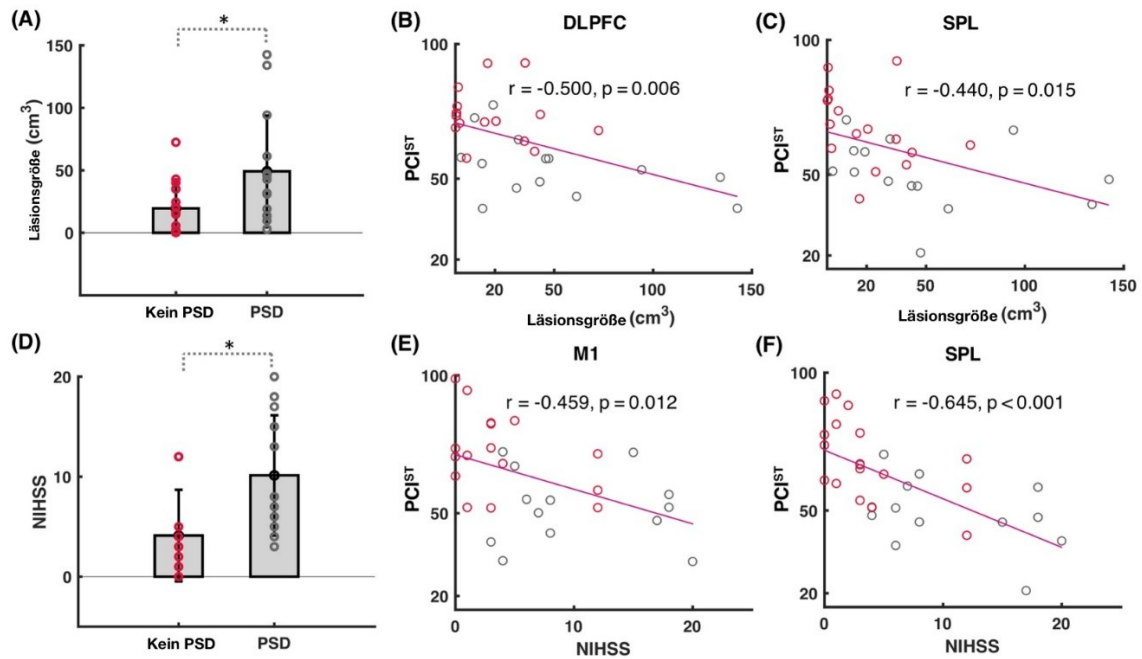


**Abbildung 12: Ereignisbezogene spektrale Störungen (ERSPs) und Eigenfrequenzen**

Die Zeit-Frequenz-Diagramme zeigen die ERSPs, die nach Stimulation des DLPFC (A), des M1 (B) und des SPL (C) eines repräsentativen Probanden der Nicht-PSD-Gruppe (linke Spalte) und eines Probanden der PSD-Gruppe (mittlere Spalte) extrahiert wurden. Der graue Bereich auf der rechten Seite jeder Zeit-Frequenz-Darstellung zeigt das Leistungsspektrenprofil das während der ersten 400 ms nach der transkraniellen Magnetstimulation (TMS) abgeleitet werden konnte. Die horizontalen gestrichelten Linien markieren die maximale Leistung, die der Eigenfrequenz entspricht (auch in den Zeit-/Frequenzdiagrammen in Hz angegeben). Die Balkendiagramme in der rechten Spalte vergleichen die Eigenfrequenzen der Nicht-PSD-Gruppe (links, rote Kreise) und der PSD-Gruppe (rechts, graue Kreise) im DLPFC, M1 und SPL (Mittelwerte  $\pm$  1SD). \* zeigen statistische Signifikanzen an (zweifaktorielle rmANOVA, Post-hoc-Test, t-Test für 2 unabhängige Stichproben, mehrfach Bonferroni-korrigiert), modifiziert aus Bai et al. (Bai et al., 2022).

### **3.7 Zusammenhang zwischen Läsionsgröße, Schlaganfallschwere und der Ausbildung eines PSD**

Wird die Schlaganfallläsionsgröße in der Nicht-PSD-Gruppe und der PSD-Gruppe betrachtet, fällt auf, dass die Läsionsgröße in der PSD-Gruppe (Mittelwert  $\pm$  1SD:  $49,2 \pm 44,7$  cm<sup>3</sup>) signifikant größer war ( $U = 59$ ,  $p = 0,028$ , Mann-Whitney-U-Test) als in der Nicht-PSD-Gruppe (Mittelwert  $\pm$  1SD:  $19,6 \pm 20,9$  cm<sup>3</sup>) (Abbildung 13A). Die Pearson-Korrelation zeigte, dass die Läsionsgröße eine signifikant umgekehrte Korrelation mit den PC1st-Werten nach TMS des DLPFC ( $r = -0,50$ ,  $p = 0,006$ ) und des SPL ( $r = -0,440$ ,  $p = 0,015$ ) (Abbildungen 13B-C) aufwies. Nach Stimulation des M1 konnte keine inverse Korrelation zwischen Läsionsgröße und PC1st-Werten festgestellt werden. Der NIHSS-Score zum Zeitpunkt der TMS-EEG-Messung, der als Index der Schlaganfallschwere gewertet werden kann, war in der PSD-Gruppe (Mittelwert  $\pm$  1SD:  $9,9 \pm 6,2$ ) signifikant höher ( $p < 0,001$ ) als in der Nicht-PSD-Gruppe (Mittelwert  $\pm$  1SD:  $3,6 \pm 4,3$ ) (Abbildung 13D). Insgesamt jedoch führen der NIHSS-Score oder die Läsionsgröße allein nicht zu einer besseren Klassifizierung ( $AUC = 0,852$ ) zwischen PSD-Gruppe und Nicht-PSD-Gruppe. Pearson-Korrelationsanalysen zeigten, dass die NIHSS-Scores mit den PC1st-Werten nach TMS von M1 ( $r = -0,459$ ,  $p = 0,012$ ) und SPL ( $r = -0,645$ ,  $p < 0,001$ ) signifikant umgekehrt korreliert waren (Abbildungen 13E-F). Diese umgekehrte Korrelation kann für die PC1st-Werte nach Stimulation des DLPFC allerdings nicht festgestellt werden. Somit konnte nach TMS des M1 sowie des SPL die Verwendung des NIHSS-Scores als Kovariate für die Vorhersage eines Delirs herangezogen werden (Bai et al., 2022).

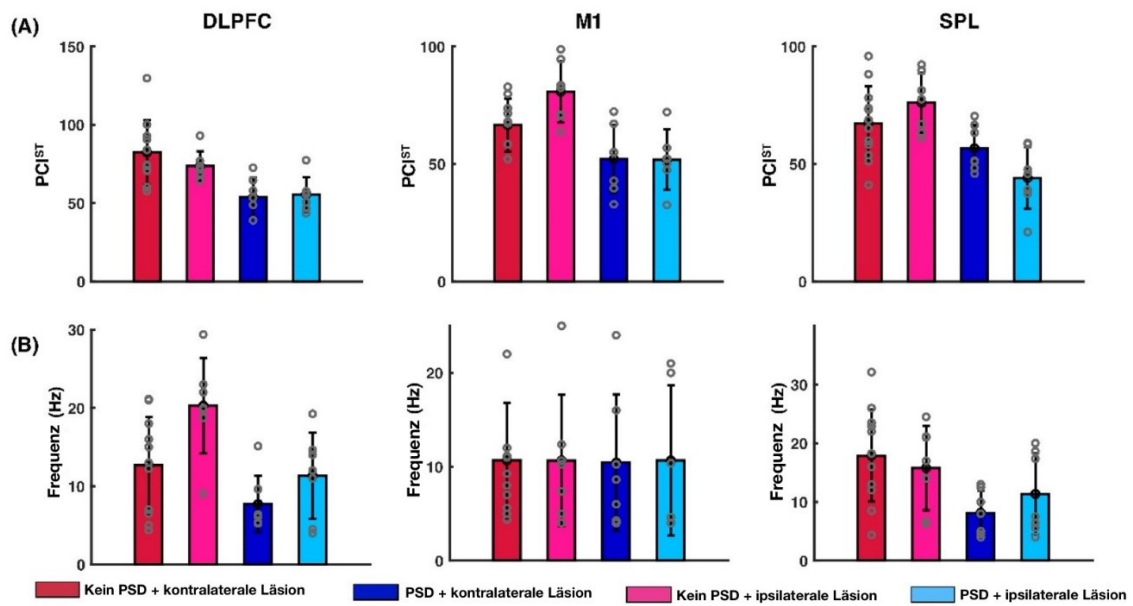


**Abbildung 13: Beziehung zwischen Läsionsgröße, Schlaganfallschwere und der Ausbildung eines PSD**

(A) Individuelle Läsionsgröße (Mittelwerte  $\pm$  1 SD) in der Nicht-PSD-Gruppe (rote Kreise) im Vergleich zur PSD-Gruppe (graue Kreise) (\* bedeutet  $p < 0,05$ , Mann-Whitney-U-Test). (B-C) Beziehung zwischen PCIST-Werten und Läsionsgröße nach TMS des DLPFC (B) und des SPL (C). Mit Zunahme der Läsionsgröße nehmen die PCIST-Werte ab. (D) NIHSS-Score (National Institutes of Health Schlaganfall-Score) als Index der Schlaganfallschwere zum Zeitpunkt der Messungen (Mittelwerte  $\pm$  1 SD) in der Nicht-PSD-Gruppe (rote Kreise) im Vergleich zur PSD-Gruppe (graue Kreise) (\* bedeutet  $p < 0,001$ , Mann-Whitney-U-Test). (E-F) Diagramme des Zusammenhanges zwischen PCIST-Werte und NIHSS-Score nach TMS des M1 (E) und des SPL (F). Rote Kreise zeigen Nicht-PSD-Probanden und graue Kreise PSD-Probanden. Regressionslinien und Pearson-Korrelationen mit Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) und  $p$ -Werten wurden angegeben, modifiziert aus Bai et al. (Bai et al., 2022).

### **3.8 Zusammenhang zwischen Schlaganfalllokalisation und der Ausbildung eines PSD**

Eine Bayesianische Kovarianzanalyse (ANOVA) ergab in der Beziehung zwischen Schlaganfalllokalisation, PC1st-Werten, Eigenfrequenzen und der Ausbildung eines PSD, keine Beweise, dass die vom Schlaganfall betroffene Hemisphäre als signifikanter Faktor für die Vorhersage des PSD verwendet werden konnte (Abbildung 14). Dabei waren PC1st-Werte und Eigenfrequenzen abhängige Variablen, die Probanden wurden zufällig integriert und die vom Schlaganfall betroffene Hemisphäre (ipsilateral vs. kontralateral zur TMS) wurde als Kovariate einbezogen. Der Bayesianische Faktor (BF10) sollte helfen, die Stärke der Evidenz als anekdotisch (BF10 = 1-3), moderat (BF10 = 3-10), stark (BF10 = 10-30) oder sehr stark (BF10 > 30) einzustufen. Bei Betrachtung der PC1st-Werte im DLPFC (BF10 = 0,38), M1 (BF10 = 0,74) und SPL (BF10 = 0,33), oder bei Verwendung der Eigenfrequenzen in M1 (BF10 = 0,34) und SPL (BF10 = 0,34) ließen sich keine Evidenzen in Bezug auf die Abhängigkeit zwischen Schlaganfalllokalisation und Ausbildung eines PSD feststellen. Lediglich eine moderate Evidenz zur Vorhersage des PSD bei Einbeziehung der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre sowie der Eigenfrequenz im DLPFC (BF10 = 8,19) konnten beobachtet werden (Bai et al., 2022).

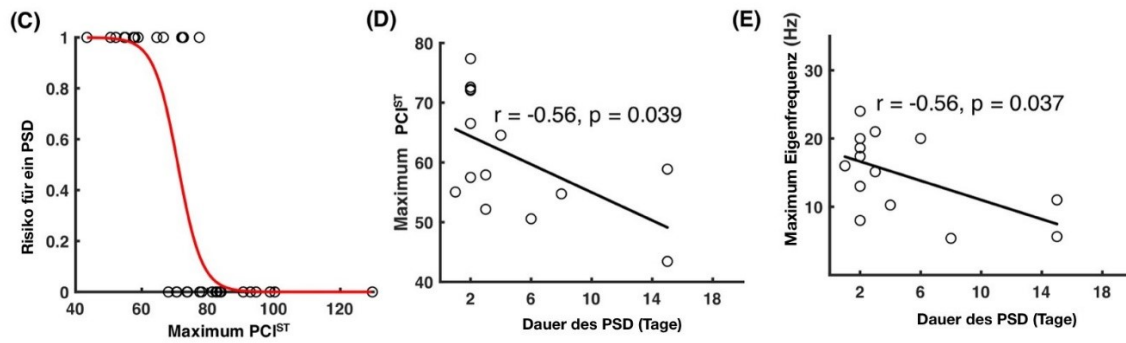


**Abbildung 14: Korrelation des Läsionsortes mit der Auftretungswahrscheinlichkeit des PSD**

PCIst-Werte (A) und Eigenfrequenzen (B) nach TMS des rechtshemisphärischen DLPFC (linke Diagramme), des M1 (mittige Diagramme) und des SPL (rechte Diagramme) in Abhängigkeit der betroffenen Hemisphäre (ipsilateral vs. kontralateral zur TMS) in der PSD- und der Nicht-PSD-Gruppe. Balken und Fehlerbalken zeigen den Mittelwert  $\pm$  1SD der PCIst-Werte (A) und der Eigenfrequenzen (B). Die rote Farbe steht für Nicht-PSD-Probanden mit kontralateralem Schlaganfall; die rosa Farbe für Nicht-PSD-Probanden mit ipsilateralem Schlaganfall; dunkelblau für PSD-Probanden mit kontralateralem Schlaganfall; hellblau für PSD-Probanden mit ipsilateralem Schlaganfall. Die Kreise entsprechen jeweils einem Schlaganfall-Probanden, modifiziert aus Bai et al. (Bai et al., 2022).

### **3.9 Zusammenhang zwischen kortikaler Reaktivität und der Ausbildung eines PSD sowie PSD-Dauer**

Eine schrittweise logistische Regressionsanalyse zeigte, dass der maximale PC1st-Wert als stärkste Prädiktor ( $\text{Chi}^2\text{Stat} = 26,08$ ,  $p < 0,001$ ) für die Auftretenswahrscheinlichkeit des PSD verwendet werden konnte. Je niedriger der maximale PC1st-Wert, desto höher war das Risiko ein PSD zu entwickeln. Bestätigt wurde diese prädiktive Wirkung des PC1st-Wertes anhand einer Wald-Statistik (Wald-Statistik = 6,16,  $p = 0,013$ ) (Abbildung 15C), die außerdem zeigte, dass nur der NIHSS-Score (Waldstatistik = 4,13,  $p = 0,042$ ) potenziell zum Vorhersagemodell des maximalen PC1st geeignet war. Um im Falle eines PSD eine Aussage über die wahrscheinliche Dauer des Delirs zu tätigen, konnte sowohl der maximale PC1st-Wert als auch die maximale Eigenfrequenz betrachtet werden. Nach Stimulation der drei TMS-Zielorte (DLPFC, M1 und SPL) korrelierten sowohl der maximale PC1st-Wert ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,039$ ) (Abbildung 15D) als auch die maximale Eigenfrequenz ( $r = 0,56$ ,  $p = 0,037$ ) (Abbildung 15E) signifikant invers mit der Delirdauer. Die kortikale Reaktivität stand somit in Zusammenhang mit der PSD-Dauer und Ergebnisse zeigten, dass höhere maximale PC1st-Werte und Eigenfrequenzen eine kürzere Verweildauer im PSD vorhersagten. Die mittlere PSD-Dauer betrug 4,8 Tage (Bereich 1-15 Tage) (Bai et al., 2022).



**Abbildung 15: Beziehung zwischen kortikaler Reaktivität und der Ausbildung eines PSD, sowie der PSD-Dauer**

(C) Auftretenswahrscheinlich des PSD in Abhängigkeit vom maximalen PC1st-Wert. Jeder Kreis entspricht einem Probanden und zeigt die Entwicklung eines PSD an (PSD:  $y = 1$ ; Nicht-PSD:  $y = 0$ ). Die rote Linie stellt die geschätzte logistische Regressionskurve zwischen dem PSD-Risiko und den maximalen PC1st-Werten dar. Streudiagramme und Pearson-Korrelationen der maximalen PC1st-Werte (D) und der maximalen Eigenfrequenz (E) in Bezug auf die PSD-Dauer. Jeder Kreis repräsentiert einen Probanden, Regressionslinien und Pearson-Korrelationen mit Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) und  $p$ -Werten sind angegeben, modifiziert aus Bai et al. (Bai et al., 2022).

### **3.10 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass in der DELIRISK-Studie von 33 Probanden 14 Probanden (mittleres Alter 81 Jahre) im Zeitraum von 8- 156 Stunden nach TMS ein PSD entwickelten und als PSD-Gruppe definiert wurden. Bereits im Ruhe-EEG vor der TMS fiel auf, dass die PSD-Gruppe vor allem in sensomotorischen und parietalen Hirnregionen höhere Leistungen in niedrigeren Frequenzbändern (höhere Deltaleistungen, 1-4 Hz) sowie niedrigere Leistungen in höheren Frequenzen (niedrigere Betaleistungen, 13-30 Hz) aufwies. Bei Betrachtung der TEPs nach TMS zeigte sich, dass sich die TEP-Eigenschaften in der PSD-Gruppe von denen der Nicht-PSD-Gruppe unterschieden. Die kortikale Antwort auf TMS war in der PSD-Gruppe von stark verminderter Intensität. Die TEPs waren kurzlebiger und von geringerer Amplitude und das nicht nur in den stimulierten Regionen, sondern auch in weiter entfernten kortikalen Hirnregionen. Neben der verminderten Antwortintensität war nach TMS ebenfalls die effektive Konnektivität in der PSD-Gruppe signifikant verringert und dies besonders nach Stimulation des DLPFC und des M1. Somit wurden im Zustand des PSD nicht weniger Informationen versendet, aufgrund einer verschlechterten Vernetzung zwischen einzelnen Hirnregionen gingen die gesendeten Informationen verloren. Zudem sind nach TMS des DLPFC und des SPL die Eigenfrequenzen geringer ausgefallen und auch der PC1st-Wert, ein Indikator für das Bewusstsein, war in der PSD-Gruppe an allen drei Stimulationsorte signifikant niedriger. Vor allem der maximale PC1st-Wert über allen drei Stimulationszielen zeigte eine hohe Klassifizierungsgenauigkeit zwischen PSD und Nicht-PSD und kristallisierte sich als stärksten Prädiktor in der Vorhersage des PSD heraus. Die Läsionsgröße und auch die Schlaganfallschwere zeigen z.T. eine umgekehrte Korrelation mit den PC1st-Werten, allerdings führten diese Eigenschaften allein nicht zu einer besseren Klassifizierung zwischen PSD und Nicht-PSD und konnten lediglich als Kovariate für die Vorhersage eines PSD herangezogen werden. Gleiches gilt für die betroffene Hemisphäre, die alleine keinen signifikanten Prädiktor für das PSD darstellte (Bai et al., 2022).

## **4. Diskussion**

In dieser TMS-EEG-Studie wurde durch Stimulation drei unterschiedlicher Kortexareale (DLPFC, M1, SPL) untersucht, inwiefern das TMS-EEG als Prädiktor für die Vorhersage des Delirrisikos nach akutem Schlaganfallereignis fungierte. Die Ergebnisse nach Auswertung der EEG- und EMG-Daten zeigten, dass bereits vor der Entwicklung eines PSD neurophysiologische Veränderungen vorlagen, darunter veränderte TEP-Eigenschaften, sowie veränderte Leistungsspektraldichten und auch bei Betrachtung der effektiven Konnektivität, des PC1st und der Eigenfrequenzen konnten Unterschiede mittels TMS-EEG festgestellt werden.

### **4.1 Diskussion der Methodik und Limitationen**

#### ***4.1.1 Studiendesign und Probandenanzahl***

Bei der DELIRISK-Studie handelt es sich um eine klinische Studie, die prospektiv Patientendaten aus dem Universitätsklinikum Tübingen erfasst und von der Abteilung für Neurologie mit Schwerpunkt neurovaskuläre Erkrankungen entworfen, sowie durchgeführt wurde. Akute Schlaganfallpatienten wurden mit Hilfe eines mobilen TMS-EEGs im eigenen Patientenzimmer untersucht, um Kenntnisse über die Prädiktion des Post-Stroke-Delirs mittels TMS-EEG zu gewinnen. Uns ist es gelungen in einem Zeitraum von circa einem Jahr 44 Patienten für diese Studie zu rekrutieren, wovon elf Patienten nachträglich ausgeschlossen werden mussten. Unsere Ergebnisse stützen sich somit auf eine Gruppengröße von 33 Probanden, was vor allem durch einige Herausforderungen, die mit unserem gewählten Studiendesign einhergingen, begründet werden können. Zum einen unsere Ein- und Ausschlusskriterien: akute Schlaganfallpatienten mussten sich innerhalb von 48 Stunden nach dem Auftreten erster Schlaganfallsymptome in dem Universitätsklinikum Tübingen vorstellen und von Ihrem Zustand her in der Lage sein, an einer insgesamt dreistündigen Testung teilzunehmen. Außerdem durften sie zum Zeitpunkt der Aufnahme keine prädisponierenden Risikofaktoren für die Entstehung eines Delirs vorweisen, darunter beispielsweise die Einnahme von Medikamenten mit

Wirkung auf das zentrale Nervensystem, Krampfanfälle, traumatische Hirnverletzungen, sowie ein Delir in der Vorgeschichte. Auch hyperaktive Patienten (RASS > 3) wurden aufgrund von Schwierigkeiten bei der präzisen Navigation der TMS-Spule und der Gewinnung von TMS-EEG-Daten von ausreichender Qualität, ausgeschlossen. Ebenfalls Patienten ohne ausreichend nachweisbare MEPs. Aufgrund einer verzögerten Klinikvorstellung, eines eingeschränkten Allgemeinzustandes, dem vorliegen prädisponierender Risikofaktoren oder Kontraindikationen für eine MRT (z.B. Herzschrittmacher), konnten bereits im Vorfeld viele Schlaganfallpatienten nicht für die Studie rekrutiert werden. Die zahlreichen Ein- und Ausschlusskriterien sind allerdings notwendig gewesen, um möglichst aussagekräftige Ergebnisse in dieser Studie zu erzielen. Eine weitere Herausforderung war zudem die Komplexität und Organisation unserer durchgeführten TMS-EEG-Untersuchung: im Rahmen dieser klinischen Studie arbeiteten Ärzte, Forschende, Pflegekräfte und Studierende zusammen, wovon jede einzelne Person mit ihrer jeweiligen Aufgabenstellung vertraut war. War es für die gesamte Arbeitsgruppe aus organisatorischen Gründen nicht möglich den 48 Stunden-Zeitraum bis zur TMS-EEG-Untersuchung einzuhalten, konnte der Patient für die Studie nicht rekrutiert werden. Insgesamt war es mit Hilfe unseres komplexen Studiendesigns möglich, signifikante Ergebnisse in der Prädiktion des PSD mittels TMS-EEG zu erzielen, aufgrund der kleinen Probandenanzahl müssen die Ergebnisse in einer größeren Stichprobe validiert werden. Daher werden weiterhin Post-Stroke-Patienten in die Studie aufgenommen (Bai et al., 2022).

#### **4.1.2 Versuchsvorbereitung**

Wir führten eine Kombination von TMS und EEG bei akuten Schlaganfallpatienten durch, eine einzigartige Möglichkeit, den Momentzustand des Gehirns zu überprüfen und Kenntnisse über die kortikale Reaktivität verschiedener Kortexareale, sowie deren effektive Konnektivität zu funktionell verbundenen Kortexregionen zu gewinnen (Ilmoniemi and Kicić, 2010). Da akute Schlaganfallpatienten häufig einen reduzierten Allgemeinzustand aufweisen und

das TMS-EEG daher für dieses Patienten Klientel besonders anstrengend ist, führten wir erstmals TMS-EEG-Untersuchungen im jeweiligen Probandenzimmer durch, indem wir die notwendige Hardware auf einem mobilen Wagen verstauten. Für die Verwendung eines solchen mobilen TMS-EEGs wird mittlerweile plädiert, um die Durchführbarkeit dieser aufwendigen und komplexen Untersuchung für Intensivpatienten machbarer zu machen (Edlow et al., 2023). Auf diese Weise konnte außerdem die Untersuchungszeit möglichst kurzgehalten werden und die Patienten mussten ihrem Umfeld nicht entrissen werden. In der Versuchsvorbereitung mobilisierten wir die Probanden in einen Rehabilitationsstuhl und versetzten ihre Gehörgänge mit Ohrstöpsel. Diese Maßnahmen waren notwendig, um Störfaktoren aus der Umgebung zu minimieren und damit die Qualität der EEG-Aufnahmen zu verbessern. Die Mobilisierung führten wir durch, um die Beeinflussung der EEG-Aufnahmen durch elektrische Geräte, wie das Krankenbett und Überwachungsmonitore möglichst gering zu halten. Da wir die Untersuchung allerdings auf der neurologischen Intensivstation durchführten, war eine komplette elektronische Abschirmung, wie empfohlen, unmöglich (Hernandez-Pavon et al., 2023). Bezüglich der Geräuscherdrückung entschieden wir uns absichtlich gegen eine vollkommene Geräuschemaskierung, da bereits bekannt ist, dass dies eine Veränderung der Konnektivität des Gehirns hervorrufen kann, was wiederum für ein Delir prädisponiert (Pellegrino et al., 2022). Außerdem können Störgeräusche, wie das Spulenklicken, über Knochenleitung die Qualität der EEG-Daten weiterhin beeinflussen (ter Braack et al., 2015, Nikouline et al., 1999). Als Lösungsansätze werden bereits eine Schaumstoffpolsterung zwischen Spule und Kopfhaut, sowie die Entwicklung leiserer Spulen diskutiert (Casali et al., 2010, Ross et al., 2022, Koponen et al., 2021, Koponen et al., 2018). Im Rahmen eines Eignungstestes sind sowohl hyperaktive Probanden als auch diejenigen Probanden aus unserer Studie ausgeschlossen worden, bei denen selbst bei höchster Stimulation keine MEPs ausgelöst werden konnten. In zukünftigen Studien mit fortgeschrittener Technik und Neuronavigation könnte gegebenenfalls eine Rekrutierung dieser Probanden ermöglicht werden (Sarasso et al., 2020).

### **4.1.3 Versuchsdurchführung**

In der Versuchsdurchführung stimulierten wir präzise den rechtshemisphärischen DLPFC, M1 und SPL mit Hilfe einer Achterspule, da bereits in früheren Studien eine enge Beziehung zwischen diesen Regionen und der Ausbildung eines PSD festgestellt wurde (Boukrina and Barrett, 2017). In einer Übersichtsarbeit von Hernandez-Pavon et al. (Hernandez-Pavon et al., 2023) wird erwähnt, dass es derzeit viele verschiedene Arten von TMS-Spulen gibt und dass die Achterspule die am häufigsten verwendete Spule ist. Allerdings gibt es noch keine Studien über die Auswirkung dieser TMS-Spule auf erhaltende TMS-EEG-Daten (Ilmoniemi et al., 1997, Rossi et al., 2021). Unter Verwendung eines Neuronavigationssystems ist es uns gelungen, die zu stimulierenden kortikalen Regionen aufzufinden und die exakte Spulenposition zu überprüfen. Andere TMS-EEG-Studien führten Roboter-navigierte TMS-EEG-Untersuchungen durch, um kortikale Zielregionen präzise und in einer angemessenen Zeit anzuvisieren. Die Elektronik des Roboters hatte allerdings negative Auswirkung auf die Qualität der EEG-Daten (Hernandez-Pavon et al., 2023). Zur Aufrechterhaltung der exakten Spulenposition behielten wir die Spule in der Hand, eine Technik, die durch kleinste Bewegungen störanfällig ist. Möglicherweise könnte in zukünftigen Studien die Position der Spule zusätzlich unter Verwendung eines Spulen-Ständers fixiert werden.

## **4.2 Diskussion der Ergebnisse und Limitationen**

### **4.2.1 Leistungsspektraldichte im Ruhe-EEG**

Die Auswertung des Ruhe-EEGs sowie der Leistungsspektraldichte ergab, dass in der PSD-Gruppe signifikant höhere Delta- und niedrigerer Beta-Leistung aufgefallen sind, vor allem in Ableitungen sensomotorischer und parietaler Gehirnregionen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Kenntnissen einer früheren Studie, die einen Anstieg der relativen Deltaleistung zentraler Hirnregionen im Ruhe-EEG deliranter Probanden feststellen konnte (van Dellen et al., 2014). Eine Querschnittsstudie, die Biomarker für postoperative Beeinträchtigungen bei älteren Menschen entwickelt, konnte hingegen keine Zunahme der Deltaleistung

deliranter Probanden bestätigen. Somit erscheinen Ruhe-EEG-Daten inkonsistent in der Prädisposition eines Delirs und sollten in weiteren Studien validiert bzw. bis dahin nicht zur alleinigen Vorhersage des PSD-Risikos verwendet werden (van Montfort et al., 2020).

#### **4.2.2 TMS-evozierte Potenziale (TEPs) und effektive Konnektivität**

EEG- und funktionelle MRT-Untersuchungen bestätigen bereits, dass es sich mit dem Delir um ein Dyskonnektivitätssyndrom, also einen Zusammenbruch der Konnektivität zwischen verschiedenen Gehirnregionen, handelt (Sanders, 2011, van Dellen et al., 2014). Daher wird die Messung der effektiven Konnektivität zu einem bedeutenden Ansatz, um gegebenenfalls zugrundeliegende Mechanismen des Delirs aufzudecken und möglicherweise das Delir vor seinem Beginn vorherzusagen (Shafi et al., 2017). Mittels TMS-EEG ist es uns gelungen, die Messung der effektiven Konnektivität zu ermöglichen und die Ergebnisse früherer Studien zu validieren. Unsere Ergebnisse zeigten, dass TMS in der PSD-Gruppe eine stark verminderte kortikale Antwortintensität evozierte, und zwar nicht nur lokal in den stimulierten Regionen, sondern ebenfalls in bihemisphärischen Regionen, weit von den stimulierten Stellen entfernt. Besonders nach Stimulation des DLPFC und des M1 könnte bei PSD-Probanden eine signifikant verringerte effektive Konnektivität mit niedrigeren Transferentropiewerten festgestellt werden. Dies liefert Hinweise auf eine unterdrückte Ausbreitung der neuronalen Antworten auf andere Bereiche des Gehirns bzw. auf eine verminderte effektive Konnektivität, was die Entwicklung eines Delirs begünstigt (Bai et al., 2022, Shafi et al., 2017). Bereits in früher durchgeführten TMS-EEG-Studien wurde eine abnehmende effektive Konnektivität mit Zustandsänderungen, wie dem Übergang von Wachheit zu Schlaf, verbunden (Massimini et al., 2005). Neben der verminderten kortikalen Reaktivität zeigten sich bei PSD-Probanden außerdem abnormale TEP-Morphologien. Kurzlebige TEPs mit verringerter Amplitude, wie in unserer Studie nachgewiesen, können als Maß für die neuronale Dysfunktion vor dem Einsetzen eines PSD gewertet werden, wenn berücksichtigt wird, dass die TEP-

Amplitude Informationen über die Erregbarkeit des zugrundeliegenden lokalen kortikalen Netzwerkes widerspiegelt und empfindlich auf Zustandsänderungen reagiert (Massimini et al., 2005). Diese Ergebnisse decken sich mit Ergebnissen einer anderen Studie, die abnorme TEPs mit schweren psychiatrischen oder neurologischen Störungen in Verbindung bringen (Tremblay et al., 2019).

#### **4.2.3 Pertubational Complexity Index (PClst)**

Der PClst ist in der Lage die Reaktionen des gesamten Kortex auf transkranielle Magnetstimulation (TMS) zu messen. Er dient als Indikator für Bewusstsein und verminderte PClst-Werte können auf eine Bewusstseinsbeschränkung hinweisen (Comolatti et al., 2019). Auch Koch et al. (Koch, 2017) bezeichnet die aus TMS-EEG gewonnenen Daten als ersten Bewusstseinsdetektor (Edlow et al., 2023). Neben der symbolischen Transferentropie von TEPs bestimmter ROIs, berechneten wir den PClst, um fehlgerichtete Informationsübertragungen zwischen Hirnarealen zu identifizieren und die Reaktionen des Kortex auf TMS zu untersuchen (Kissler et al., 2020, Comolatti et al., 2019). Der signifikant verringerte Informationsfluss und die erniedrigten PClst-Werte an allen drei Stimulationszielorten der PSD-Probanden deuten auf eine verringerte Integration und Differenzierung TMS-evozierter Antworten hin. Vor allem der maximale PClst, also die Summe der PClst-Werten über den drei Stimulationsorten, konnte erstmals als stärkster Prädiktor gewertet werden und korreliert umgekehrt mit der Entwicklung eines Delirs. Daneben korreliert der maximale PClst außerdem invers mit der Dauer des Delirs (Bai et al., 2022). Damit spiegeln sowohl die unterdrückte Ausbreitung TMS-evozierter Antworten, der blockierte Informationsfluss und der niedrige PClst eine gestörte effektive Netzwerkkonnektivität mit vermindertem Bewusstsein bei PSD-Probanden wider und stimmen mit funktionellen und strukturellen Befunden, die für ein Delir prädisponieren, überein (van Montfort et al., 2019, Sanders, 2011). Auch Chennu et al. (Chennu et al., 2017) berichten von Störungen in der Organisation des Gehirnnetzwerkes, die Kernsymptome des Delirs, wie beispielsweise kognitive Defizite sowie Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsänderungen zur Folge haben.

#### **4.2.4 ERSPs und Eigenfrequenzen**

Als Eigenfrequenz wird diejenige Hauptfrequenz bezeichnet, die sich mit höchster Leistung in einer bestimmten kortikalen Region intrinsisch auf evozierte Oszillation einstellt und vermutlich durch kortikale-subkortikale Netzwerke vermittelt wird (Rosanova et al., 2009). Im Gegensatz zum PC1st sind die TMS-induzierten Eigenfrequenzen ein Index für die Spezifität der lokalen Gehirnregion, da jede Region mit ihrer eigenen charakteristischen Frequenz auf TMS reagiert (Rosanova et al., 2009, Vallesi et al., 2021). Durch Schädigungen der grauen Substanz sowie der kortikal-subkortikalen Netzwerke, beispielsweise durch einen Schlaganfall, kann es zur Reduktion der lokalen Eigenfrequenz kommen (Sarasso et al., 2020). Unsere Studie berichtet innerhalb der PSD-Gruppe von Abnahmen der Eigenfrequenzen, vor allem nach Stimulation des DLPFC und des SPL. Diese reduzierten TMS-induzierten Oszillationsfrequenzen sind konsistent mit Befunden subakuter Schlaganfallpatienten einer früheren Studie (Tscherpel et al., 2020) und auch Ferrarelli et al. (Ferrarelli et al., 2008, Ferrarelli et al., 2012) berichten über eine Verringerung der Eigenfrequenz im frontalen Kortex schizophrener Patienten, die wie delirante Patienten Wahnvorstellungen und Halluzinationen erleben (Massimini, 2023). Funktionelle Hirnbildgebungen liefern bereits Hinweise, dass der präfrontale Kortex und der parietale Kortex mit der Entwicklung eines Delirs korrelieren (Committeri et al., 2007, van Montfort et al., 2019). Der präfrontale Kortex übernimmt wichtige Aufgaben für die Informationsverarbeitung und hat Auswirkungen auf Verhalten und Kognition. Er ist weitreichend mit kortikalen Assoziationsbereichen, dem limbischen Kortex und dem Hirnstamm vernetzt, daher scheint es nicht überraschend, dass ein dysfunktionaler präfrontaler Kortex, gekennzeichnet durch eine Verringerung der Eigenfrequenz, als Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs gewertet werden kann (Bai et al., 2022). Neben den frontalen Regionen spielt auch der parietale Kortex eine wichtige Rolle, da dieser in Verbindung mit dem aufsteigenden retikulären Aktivierungssystem (ARAS) stehen (Corbetta and Shulman, 2011). Ein System, das Wachsein und Erregung initiiert und aufrechterhält (Boukrina and Barrett, 2017). Laut Boukrina und Barrett (Boukrina and Barrett, 2017) sind Störungen im ARAS mit einem Delir assoziiert und auch Choi et al. (Choi et al.,

2012) berichten über akute reversible Störung der Konnektivität im ARAS deliranter Probanden, die sich nach Aufhebung des Delirs wieder normalisierte. Somit können die Verringerung der Eigenfrequenz des DLPFC und SPL nach TMS-EEG, v.a. in Kombination mit einer verminderten Beta-Leistung im Ruhe-EEG, einen prädisponierenden Hirnzustand für ein Delir anzeigen. In Bezug auf die Dauer des Delirs zeigen unsere Ergebnisse außerdem, dass langsamere TMS-induzierte Oszillationen mit einer längeren Verweildauer des PSD verbunden waren (Bai et al., 2022).

#### **4.2.5 Korrelation des Läsionsortes, der Läsionsgröße und Schlaganfallschwere**

Eine retrospektive Studie, die die Prädiktion des Delirrisikos anhand der Lokalisation und Größe einer rechtsseitigen traumatischen Gehirnläsion untersuchte, konnte feststellen, dass vor allem Probanden mit Verletzungen im rechtsseitigen frontalen und temporalen Lappen ein Delir entwickelten. Die Läsionsgröße war unter den deliranten Probanden größer, allerdings nicht signifikant (Han et al., 2023). Die Ergebnisse unserer Studie zeigen hingegen keine Beweise dafür, dass die vom Schlaganfall betroffene Hemisphäre für die Vorhersage des PSD verwendet werden kann. Lediglich eine moderate Evidenz zur Vorhersage des PSD unter Einbeziehung der vom Schlaganfall betroffenen Hemisphäre, sowie der Eigenfrequenz im DLPFC konnte beobachtet werden. Im Hinblick auf die Korrelation zwischen Schlaganfallgröße und PSD konnten wir herausfinden, dass die Schlaganfallgröße eine inverse Korrelation mit den PC1st-Werten des DLPFC und des SPL aufwies. Ähnlich wie der NIHSS-Wert, als Index der Schlaganfallschwere, der umgekehrt mit den PC1st-Werten des M1 und des SPL korrelierte. Schlaganfallgröße, -schwere und der Läsionsort können somit nicht allein für die Klassifizierung verwendet werden. Sie dienen lediglich als Kovariaten in der Vorhersage des PSD und sollten in weiteren Studien validiert werden (Bai et al., 2022).

### 4.3 Ausblick

Ziel der Studie war es, einen neuen Ansatz zur Vorhersage des Delirrisikos bei akuten Schlaganfallpatienten zu finden. Bisher durchgeführte Ruhe-EEGs und fMRTs konnten die Hirnaktivität passiv aufzeichnen und waren daher nur begrenzt in der Lage, Rückschlüsse auf die Gehirnfunktion zu ziehen. In Kombination mit TMS-EEG ist ein leistungsfähiges Mittel zur direkten Messung der kortikalen Reaktivität auf einen Stimulus entstanden. Bislang wurde jedoch keine TMS-EEG-Studie in der Delirforschung eingesetzt, wahrscheinlich, weil die Technik komplex und am Krankenbett schwierig zu handhaben ist (Bai et al., 2022). Trotz kleiner Stichprobengröße hat sich das TMS-EEG als eine potenziell nützliche Technik zur Identifizierung neurophysiologischer Veränderungen bei Schlaganfallpatienten herausgestellt, da es uns mittels mobilem TMS-EEG gelungen ist, natürliche Frequenzen, sowie eine reduzierte Erregbarkeit und verminderte effektiver Konnektivität bei akuten Schlaganfallpatienten aufzudecken, die mit der Entwicklung eines Post-Stroke-Delirs einhergehen (Tscherpel et al., 2020, Casula et al., 2021, Gray et al., 2017, Pellicciari et al., 2018). Speziell die Schlaganfall-Probanden, die einen niedrigen maximalen PC1st aufwiesen, hatten ein hohes Risiko für die Entwicklung eines PSD. Damit geben unsere Ergebnisse neue Einblicke in die Pathophysiologie von Hirnzuständen vor Entwicklung eines Delirs und können in Zukunft einen Angriffspunkt für gezielte wirksame Strategien zur Vorbeugung eines PSD bei Patienten mit hohem Risiko bilden. Wir liefern zwar Belege dafür, dass aus TMS-EEG-Daten Vorhersagen über das Delirrisiko gemacht werden können, allerdings gibt es immer noch Einschränkungen, die eine allgemeine Schlussfolgerung für alle akuten Schlaganfallpatienten verhindern. Das TMS-EEG ist bislang komplex in der Durchführung, die Untersuchung ist zeitaufwändig und für akute Schlaganfallpatienten anstrengend. Wir erhielten trotz kleiner Probandenzahl signifikante Ergebnisse und erhoffen uns, dass das klinische Interesse an TMS-EEG zukünftig steigt und somit die technische Entwicklung und Vereinfachung vorantreiben wird, um diese wichtige Technologie bald breiter verfügbar zu machen (Bai et al., 2022).

## 5. Zusammenfassung

Das PSD ist ein ernstzunehmendes Krankheitsbild, das zu Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsstörungen in Kombination mit kognitiven Veränderungen, wie Desorientierung oder Gedächtnisverlust führen kann (American-Psychiatric-Association, 2013). Als akute neuropsychiatrische Komplikation betrifft es bis zu 48 % der Schlaganfallpatienten und geht mit einer verschlechterten Prognose sowie längeren Krankenhausaufenthalten und weiteren medizinischen Komplikationen einher (Klimiec et al., 2016, Gustafson et al., 1991, Sheng et al., 2006, McManus et al., 2007, McManus et al., 2009, Mansutti et al., 2019, Kotfis et al., 2019a, Shi et al., 2012). Der genaue Pathomechanismus des PSD ist noch nicht vollständig verstanden, aber es wird diskutiert, dass ein Zusammenbruch der effektiven Konnektivität zwischen verschiedenen Hirnregionen eine Rolle spielen könnte (van Dellen et al., 2014, Xia et al., 2019, Inouye and Charpentier, 1996). Aufgrund dieser bereits erworbenen Kenntnis bezüglich des PSD, stellt sich in dieser Dissertation die Frage, ob eine innerhalb von 48 Stunden nach Beginn erster Schlaganfallsymptome durchgeführte TMS-EEG-Untersuchung einen prädiktiven Wert für die Vorhersage des Delirrisikos hat. Dafür wurde akuten Schlaganfallpatienten unmittelbar nach Aufnahme auf die Stroke-Unit ein Ruhe-EEG geschrieben, sowie eine transkranielle Magnetstimulation, simultan zu einer EEG-Aufzeichnung, an drei festgelegten Stimulationszielen durchgeführt. Mithilfe dieser Untersuchungsmethode sollten neurologische Veränderungen bereits vor der Entstehung eines Delirs erkannt werden, um folglich präventiv oder mit möglichst frühzeitiger Therapie zu beginnen. Analysiert wurden neuronavigierte, durch transkranielle Magnetstimulation entstandenen EEG-Daten, wobei es sich um eine etablierte Untersuchungsmethode in den Neurowissenschaften handelt (Siebner & Ziemann, 2007). In unserer Studie haben 14 von 33 Probanden im Zeitraum von 8- 156 Stunden nach der TMS-EEG-Messung ein PSD entwickelten, während 19 Probanden dies nicht taten. Im Vergleich zu der Nicht-PSD-Gruppe waren in der PSD-Gruppe im Ruhe-EEG höhere Leistungen in niedrigeren Frequenzbändern (höhere Deltaleistungen, 1-4 Hz) sowie niedrigere Leistungen in höheren Frequenzen (niedrigere Betaleistungen, 13- 30 Hz) aufgefallen und bei Betrachtung der TEPs nach TMS

wurden neben abnormen TEP-Morphologien, kortikale Antworten mit stark verminderter Intensität sowohl in den stimulierten als auch in weiter entfernten kortikalen Hirnregionen festgestellt. Neben der verminderten kortikalen Reaktivität war nach TMS ebenfalls die effektive Konnektivität sowie die Eigenfrequenzen in der PSD-Gruppe signifikant verringert. Vor allem der maximale PC1st-Wert über allen drei Stimulationszielen, ein Indikator für das Bewusstsein, zeigte eine hohe Klassifizierungsgenauigkeit zwischen der PSD und der Nicht-PSD-Gruppe. Die Läsionsgröße und auch die Schlaganfallschwere zeigten z.T. eine umgekehrte Korrelation mit den PC1st-Werten, konnten aber lediglich als Kovariate für die Vorhersage eines PSD herangezogen werden. Gleiches galt für die betroffene Hemisphäre, die allein keinen signifikanten Prädiktor für das PSD darstellte (Bai et al., 2022). Unter Berücksichtigung der wenigen bisher durchgeführten Studien in der Delirforschung, sind wir die erste Studie, die belegen konnte, dass vor allem der maximale PC1st-Wert für die Prädiktion des PSD verwendet werden kann (Bai et al., 2022). Andere unserer erlangten Ergebnisse stehen im Einklang mit Ergebnissen früherer Studien, darunter unter anderem höhere Deltaleistungen im Ruhe-EEG deliranter Probanden (van Dellen et al., 2014) sowie verminderte Eigenfrequenzen subakuter Schlaganfallpatienten nach TMS (Tscherpel et al., 2020). In früheren Studien konnten ebenfalls abnehmende effektive Konnektivitäten und abnorme TEPs festgestellt werden, nicht bei deliranten Patienten, aber im Rahmen schwerer psychiatrischer bzw. neurologischer Störungen oder bei Zustandsänderungen, wie dem Übergangszustand zwischen Wachheit und Schlaf (Tremblay et al., 2019, Massimini et al., 2005). Abschließend lässt sich sagen, dass unsere Studie unseres Wissens zum ersten Mal zeigt, dass das mobile TMS-EEG in Akutsituationen durchführbar ist und zur Vorhersage der Auftretenswahrscheinlichkeit eines PSD verwendet werden kann. Die kortikale Reaktivität des Gehirns auf TMS-EEG kann Zustände reduzierter Erregbarkeit, effektiver Konnektivität, PC1st und Eigenfrequenz aufdecken, die bei akuten Schlaganfallpatienten mit hohem Risiko für die Entwicklung eines Delirs korrelieren. Allgemein betrachtet ist das TMS-EEG eine potenziell nützliche Technik, um neurophysiologische Netzwerkveränderungen zu detektieren

(Casula et al., 2021, Gray et al., 2017, Pellicciari et al., 2018, Tscherpel et al., 2020). Trotzdem weist unsere Studie Einschränkungen, wie eine geringe Stichprobenzahl auf, die eine Schlussfolgerung für alle akuten Schlaganfallpatienten verhindert. Wir erhoffen uns, dass zukünftige Studien mit größerer Stichprobengroße durchgeführt werden, um unsere Ergebnisse zu validieren und auf die breite Masse zu übertragen.

## 6. Literaturverzeichnis

- <American-Psychiatric-Association-Diagnostic-and-statistical-manual-of-mental-disorders-\_-DSM-5-American-Psychiatric-Association-2013.pdf>  
<delirium in adults.pdf>
- AHMED, S., LEURENT, B. & SAMPSON, E. L. 2014. Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis. *Age Ageing*, 43, 326-33.
- ALVAREZ-PEREZ, F. J. & PAIVA, F. 2017. Prevalence and Risk Factors for Delirium in Acute Stroke Patients. A Retrospective 5-Years Clinical Series. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 26, 567-573.
- BABILONI, C., BINETTI, G., CASSETTA, E., CERBONESCHI, D., DAL FORNO, G., DEL PERCIO, C., FERRERI, F., FERRI, R., LANUZZA, B., MINIUSI, C., MORETTI, D. V., NOBILI, F., PASCUAL-MARQUI, R. D., RODRIGUEZ, G., ROMANI, G. L., SALINARI, S., TECCHIO, F., VITALI, P., ZANETTI, O., ZAPPASODI, F. & ROSSINI, P. M. 2004. Mapping distributed sources of cortical rhythms in mild Alzheimer's disease. A multicentric EEG study. *Neuroimage*, 22, 57-67.
- BAI, Y., BELARDINELLI, P., THOENNES, C., BLUM, C., BAUR, D., LAICHINGER, K., LINDIG, T., ZIEMANN, U. & MENGEL, A. 2022. Cortical reactivity to transcranial magnetic stimulation predicts risk of post-stroke delirium. *Clin Neurophysiol*.
- BARKER, A. T., JALINOUS, R. & FREESTON, I. L. 1985. Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, 1, 1106-7.
- BARR, J., FRASER, G. L., PUNTILLO, K., ELY, E. W., GÉLINAS, C., DASTA, J. F., DAVIDSON, J. E., DEVLIN, J. W., KRESS, J. P., JOFFE, A. M., COURSI, D. B., HERR, D. L., TUNG, A., ROBINSON, B. R., FONTAINE, D. K., RAMSAY, M. A., RIKER, R. R., SESSLER, C. N., PUN, B., SKROBIK, Y. & JAESCHKE, R. 2013. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit. *Crit Care Med*, 41, 263-306.
- BARTOLOMEO, P., THIEBAUT DE SCHOTTEN, M. & CHICA, A. B. 2012. Brain networks of visuospatial attention and their disruption in visual neglect. *Front Hum Neurosci*, 6, 110.
- BERGERON, N., DUBOIS, M. J., DUMONT, M., DIAL, S. & SKROBIK, Y. 2001. Intensive Care Delirium Screening Checklist: evaluation of a new screening tool. *Intensive Care Med*, 27, 859-64.
- BONATO, C., MINIUSI, C. & ROSSINI, P. M. 2006. Transcranial magnetic stimulation and cortical evoked potentials: a TMS/EEG co-registration study. *Clin Neurophysiol*, 117, 1699-707.
- BOORD, M. S., MOEZZI, B., DAVIS, D., ROSS, T. J., COUSSENS, S., PSALTIS, P. J., BOURKE, A. & KEAGE, H. A. D. 2021. Investigating how electroencephalogram measures associate with delirium: A systematic review. *Clin Neurophysiol*, 132, 246-257.
- BOßELMANN, C., ZURLOH, J., STEFANO, M. I., STADLER, V., WEBER, Y., LERCHE, H., POLI, S., ZIEMANN, U. & MENGEL, A. 2019. Delirium Screening in Aphasic Patients With the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC): A Prospective Cohort Study. *Front Neurol*, 10, 1198.
- BOUKRINA, O. & BARRETT, A. M. 2017. Disruption of the ascending arousal system and cortical attention networks in post-stroke delirium and spatial neglect. *Neurosci Biobehav Rev*, 83, 1-10.
- BURRY, L. D., CHENG, W., WILLIAMSON, D. R., ADHIKARI, N. K., EGEROD, I., KANJI, S., MARTIN, C. M., HUTTON, B. & ROSE, L. 2021. Pharmacological and non-

- pharmacological interventions to prevent delirium in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med*, 47, 943-960.
- CAEIRO, L., FERRO, J. M., ALBUQUERQUE, R. & FIGUEIRA, M. L. 2004a. Delirium in the first days of acute stroke. *J Neurol*, 251, 171-8.
- CAEIRO, L., FERRO, J. M., CLARO, M. I., COELHO, J., ALBUQUERQUE, R. & FIGUEIRA, M. L. 2004b. Delirium in acute stroke: a preliminary study of the role of anticholinergic medications. *Eur J Neurol*, 11, 699-704.
- CASALI, A. G., CASAROTTO, S., ROSANOVA, M., MARIOTTI, M. & MASSIMINI, M. 2010. General indices to characterize the electrical response of the cerebral cortex to TMS. *Neuroimage*, 49, 1459-68.
- CASALI, A. G., GOSSERIES, O., ROSANOVA, M., BOLY, M., SARASSO, S., CASALI, K. R., CASAROTTO, S., BRUNO, M. A., LAUREYS, S., TONONI, G. & MASSIMINI, M. 2013. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med*, 5, 198ra105.
- CASAROTTO, S., COMANDUCCI, A., ROSANOVA, M., SARASSO, S., FECCHIO, M., NAPOLITANI, M., PIGORINI, A., A, G. C., TRIMARCHI, P. D., BOLY, M., GOSSERIES, O., BODART, O., CURTO, F., LANDI, C., MARIOTTI, M., DEVALLE, G., LAUREYS, S., TONONI, G. & MASSIMINI, M. 2016. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol*, 80, 718-729.
- CASULA, E. P., PELLICCIARI, M. C., BONNÌ, S., SPANÒ, B., PONZO, V., SALSANO, I., GIULIETTI, G., MARTINO CINNERA, A., MAIELLA, M., BORGHI, I., ROCCHI, L., BOZZALI, M., SALLUSTIO, F., CALTAGIRONE, C. & KOCH, G. 2021. Evidence for interhemispheric imbalance in stroke patients as revealed by combining transcranial magnetic stimulation and electroencephalography. *Hum Brain Mapp*, 42, 1343-1358.
- CHAN, D. & BRENNAN, N. J. 1999. Delirium: making the diagnosis, improving the prognosis. *Geriatrics*, 54, 28-30, 36, 39-42.
- CHENNU, S., ANNEN, J., WANNEZ, S., THIBAUT, A., CHATELLE, C., CASSOL, H., MARTENS, G., SCHNAKERS, C., GOSSERIES, O., MENON, D. & LAUREYS, S. 2017. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain*, 140, 2120-2132.
- CHOI, S. H., LEE, H., CHUNG, T. S., PARK, K. M., JUNG, Y. C., KIM, S. I. & KIM, J. J. 2012. Neural network functional connectivity during and after an episode of delirium. *Am J Psychiatry*, 169, 498-507.
- CHOUDHURY, M., HOTE, M. P. & VERMA, Y. 2011. Serotonin syndrome in a postoperative patient. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 27, 233-5.
- COHEN, M. X. & DONNER, T. H. 2013. Midfrontal conflict-related theta-band power reflects neural oscillations that predict behavior. *J Neurophysiol*, 110, 2752-63.
- COMMITTERI, G., PITZALIS, S., GALATI, G., PATRIA, F., PELLE, G., SABATINI, U., CASTRIOTA-SCANDERBEG, A., PICCARDI, L., GUARIGLIA, C. & PIZZAMIGLIO, L. 2007. Neural bases of personal and extrapersonal neglect in humans. *Brain*, 130, 431-41.
- COMOLATTI, R., PIGORINI, A., CASAROTTO, S., FECCHIO, M., FARIA, G., SARASSO, S., ROSANOVA, M., GOSSERIES, O., BOLY, M., BODART, O., LEDOUX, D., BRICHANT, J. F., NOBILI, L., LAUREYS, S., TONONI, G., MASSIMINI, M. & CASALI, A. G. 2019. A fast and general method to empirically estimate the complexity of brain responses to transcranial and intracranial stimulations. *Brain Stimul*, 12, 1280-1289.
- CORBETTA, M., KINCADE, M. J., LEWIS, C., SNYDER, A. Z. & SAPIR, A. 2005. Neural basis and recovery of spatial attention deficits in spatial neglect. *Nat Neurosci*, 8, 1603-10.

- CORBETTA, M. & SHULMAN, G. L. 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci*, 3, 201-15.
- CORBETTA, M. & SHULMAN, G. L. 2011. Spatial neglect and attention networks. *Annu Rev Neurosci*, 34, 569-99.
- CRACCO, R. Q., AMASSIAN, V. E., MACCABEE, P. J. & CRACCO, J. B. 1989. Comparison of human transcallosal responses evoked by magnetic coil and electrical stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 74, 417-24.
- DAHL, M. H., RØNNING, O. M. & THOMMESSEN, B. 2010. Delirium in acute stroke--prevalence and risk factors. *Acta Neurol Scand Suppl*, 39-43.
- DASKALAKIS, Z. J., CHRISTENSEN, B. K., CHEN, R., FITZGERALD, P. B., ZIPURSKY, R. B. & KAPUR, S. 2002. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry*, 59, 347-54.
- DASKALAKIS, Z. J., FARZAN, F., BARR, M. S., MALLER, J. J., CHEN, R. & FITZGERALD, P. B. 2008. Long-interval cortical inhibition from the dorsolateral prefrontal cortex: a TMS-EEG study. *Neuropsychopharmacology*, 33, 2860-9.
- DASKALAKIS, Z. J., FARZAN, F., RADHU, N. & FITZGERALD, P. B. 2012. Combined transcranial magnetic stimulation and electroencephalography: its past, present and future. *Brain Res*, 1463, 93-107.
- DELANEY, L. J., VAN HAREN, F. & LOPEZ, V. 2015. Sleeping on a problem: the impact of sleep disturbance on intensive care patients - a clinical review. *Ann Intensive Care*, 5, 3.
- DELORME, A. & MAKEIG, S. 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods*, 134, 9-21.
- DOSTOVIC, Z., DOSTOVIC, E., SMAJLOVIC, D., IBRAHIMAGIC, O. C., AVDIC, L. & BECIROVIC, E. 2016. PREDICTORS FOR POST- STROKE DELIRIUM OUTCOME. *Mater Sociomed*, 28, 382-386.
- EDLOW, B. L., FECCHIO, M., BODIEN, Y. G., COMANDUCCI, A., ROSANOVA, M., CASAROTTO, S., YOUNG, M. J., LI, J., DOUGHERTY, D. D., KOCH, C., TONONI, G., MASSIMINI, M. & BOLY, M. 2023. Measuring Consciousness in the Intensive Care Unit. *Neurocrit Care*, 38, 584-590.
- ESSER, S. K., HUBER, R., MASSIMINI, M., PETERSON, M. J., FERRARELLI, F. & TONONI, G. 2006. A direct demonstration of cortical LTP in humans: a combined TMS/EEG study. *Brain Res Bull*, 69, 86-94.
- EYDING, J., KROGIAS, C. & WEBER, R. 2020. [Treatment reality of stroke in Germany]. *Nervenarzt*, 91, 875-876.
- FAN, L., LI, H., ZHUO, J., ZHANG, Y., WANG, J., CHEN, L., YANG, Z., CHU, C., XIE, S., LAIRD, A. R., FOX, P. T., EICKHOFF, S. B., YU, C. & JIANG, T. 2016. The Human Brainnetome Atlas: A New Brain Atlas Based on Connectional Architecture. *Cereb Cortex*, 26, 3508-26.
- FERRARELLI, F., MASSIMINI, M., PETERSON, M. J., RIEDNER, B. A., LAZAR, M., MURPHY, M. J., HUBER, R., ROSANOVA, M., ALEXANDER, A. L., KALIN, N. & TONONI, G. 2008. Reduced evoked gamma oscillations in the frontal cortex in schizophrenia patients: a TMS/EEG study. *Am J Psychiatry*, 165, 996-1005.
- FERRARELLI, F., MASSIMINI, M., SARASSO, S., CASALI, A., RIEDNER, B. A., ANGELINI, G., TONONI, G. & PEARCE, R. A. 2010. Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107, 2681-6.
- FERRARELLI, F., SARASSO, S., GULLER, Y., RIEDNER, B. A., PETERSON, M. J., BELLESI, M., MASSIMINI, M., POSTLE, B. R. & TONONI, G. 2012. Reduced natural oscillatory frequency of frontal thalamocortical circuits in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 69, 766-74.

- FITZGERALD, P. B., BROWN, T. L., MARSTON, N. A., DASKALAKIS, Z. J., DE CASTELLA, A. & KULKARNI, J. 2003. Transcranial magnetic stimulation in the treatment of depression: a double-blind, placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 1002-8.
- FLEISCHMANN, R., ANDRASCH, T., WARWAS, S., KUNZ, R., GROSS, S., WITT, C., RUHNAU, J., VOGELGESANG, A., ULM, L., MENGEL, A. & VON SARNOWSKI, B. 2022. Predictors of post-stroke delirium incidence and duration: Results of a prospective observational study using high-frequency delirium screening. *Int J Stroke*, 17474930221109353.
- FLEISCHMANN, R., WARWAS, S., ANDRASCH, T., KUNZ, R., WITT, C., MENGEL, A. & VON SARNOWSKI, B. 2021. Course and Recognition of Poststroke Delirium: A Prospective Noninferiority Trial of Delirium Screening Tools. *Stroke*, 52, 471-478.
- FOX, P. T., NARAYANA, S., TANDON, N., SANDOVAL, H., FOX, S. P., KOCHUNOV, P. & LANCASTER, J. L. 2004. Column-based model of electric field excitation of cerebral cortex. *Hum Brain Mapp*, 22, 1-14.
- FRISTON, K. J. 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Human Brain Mapping*, 2, 56-78.
- GOSSERIES, O., SARASSO, S., CASAROTTO, S., BOLY, M., SCHNAKERS, C., NAPOLITANI, M., BRUNO, M. A., LEDOUX, D., TSHIBANDA, J. F., MASSIMINI, M., LAUREYS, S. & ROSANOVA, M. 2015. On the cerebral origin of EEG responses to TMS: insights from severe cortical lesions. *Brain Stimul*, 8, 142-9.
- GRAY, W. A., PALMER, J. A., WOLF, S. L. & BORICH, M. R. 2017. Abnormal EEG Responses to TMS During the Cortical Silent Period Are Associated With Hand Function in Chronic Stroke. *Neurorehabil Neural Repair*, 31, 666-676.
- GROPPA, S., OLIVIERO, A., EISEN, A., QUARTARONE, A., COHEN, L. G., MALL, V., KAELIN-LANG, A., MIMA, T., ROSSI, S., THICKBROOM, G. W., ROSSINI, P. M., ZIEMANN, U., VALLS-SOLÉ, J. & SIEBNER, H. R. 2012a. A practical guide to diagnostic transcranial magnetic stimulation: report of an IFCN committee. *Clin Neurophysiol*, 123, 858-82.
- GROPPA, S., SCHLAACK, B. H., MÜNCHAU, A., WERNER-PETROLL, N., DÜNNWEBER, J., BÄUMER, T., VAN NUENEN, B. F. & SIEBNER, H. R. 2012b. The human dorsal premotor cortex facilitates the excitability of ipsilateral primary motor cortex via a short latency cortico-cortical route. *Hum Brain Mapp*, 33, 419-30.
- GUSTAFSON, Y., OLSSON, T., ERIKSSON, S., ASPLUND, K. & BUCHT, G. 1991. Acute Confusional States (Delirium) in Stroke Patients. *Cerebrovascular Diseases*, 1, 257-264.
- HAN, S. J., SUH, J. H., LEE, J. Y. & KIM, S. J. 2023. Delirium After Traumatic Brain Injury: Prediction by Location and Size of Brain Lesion. *Ann Rehabil Med*, 47, 214-221.
- HÉNON, H., LEBERT, F., DURIEU, I., GODEFROY, O., LUCAS, C., PASQUIER, F. & LEYS, D. 1999. Confusional state in stroke: relation to preexisting dementia, patient characteristics, and outcome. *Stroke*, 30, 773-9.
- HERNANDEZ-PAVON, J. C., VENIERO, D., BERGMANN, T. O., BELARDINELLI, P., BORTOLETTO, M., CASAROTTO, S., CASULA, E. P., FARZAN, F., FECCHIO, M., JULKUNEN, P., KALLIONIEMI, E., LIOUMIS, P., METSOMAA, J., MINIUSSI, C., MUTANEN, T. P., ROCCHI, L., ROGASCH, N. C., SHAFI, M. M., SIEBNER, H. R., THUT, G., ZRENNER, C., ZIEMANN, U. & ILMONIEMI, R. J. 2023. TMS combined with EEG: Recommendations and open issues for data collection and analysis. *Brain Stimul*, 16, 567-593.
- HEUSCHMANN, P., BUSSE, O., WAGNER, M., ENDRES, M., VILLRINGER, A., RÖTHER, J., KOLOMINSKY-RABAS, P. & BERGER, K. 2010.

- Schlaganfallhäufigkeit und Versorgung von Schlaganfallpatienten in Deutschland. *Aktuelle Neurologie*, 37, 333-340.
- HOFFMAN, R. E., HAWKINS, K. A., GUEORGUIEVA, R., BOUTROS, N. N., RACHID, F., CARROLL, K. & KRYSTAL, J. H. 2003. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex and medication-resistant auditory hallucinations. *Arch Gen Psychiatry*, 60, 49-56.
- HOSOYA, R., SATO, Y., ISHIDA, E., SHIBAMOTO, H., HINO, S., YOKOTE, H. & KAMATA, T. 2018. Association between Delirium and Prehospitalization Medication in Poststroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27, 1914-1920.
- HSHIEH, T. T., YUE, J., OH, E., PUELLE, M., DOWAL, S., TRAVISON, T. & INOUE, S. K. 2015. Effectiveness of multicomponent nonpharmacological delirium interventions: a meta-analysis. *JAMA Intern Med*, 175, 512-20.
- HUGHES, C. G., BRUMMEL, N. E., VASILEVSKIS, E. E., GIRARD, T. D. & PANDHARIPANDE, P. P. 2012. Future directions of delirium research and management. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 26, 395-405.
- ILMONIEMI, R. J. & KICIC, D. 2010. Methodology for combined TMS and EEG. *Brain Topogr*, 22, 233-48.
- ILMONIEMI, R. J., VIRTANEN, J., RUOHONEN, J., KARHU, J., ARONEN, H. J., NÄÄTÄNEN, R. & KATILA, T. 1997. Neuronal responses to magnetic stimulation reveal cortical reactivity and connectivity. *Neuroreport*, 8, 3537-40.
- INFANTE, M. T., PARDINI, M., BALESTRINO, M., FINOCCHI, C., MALFATTO, L., BELLELLI, G., MANCARDI, G. L., GANDOLFO, C. & SERRATI, C. 2017. Delirium in the acute phase after stroke: comparison between methods of detection. *Neurol Sci*, 38, 1101-1104.
- INOUE, S. K. & CHARPENTIER, P. A. 1996. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *Jama*, 275, 852-7.
- INOUE, S. K., WESTENDORP, R. G. & SACZYNSKI, J. S. 2014. Delirium in elderly people. *Lancet*, 383, 911-22.
- ITIL, T. & FINK, M. 1966. Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *J Nerv Ment Dis*, 143, 492-507.
- KICIC, D., LIOUMIS, P., ILMONIEMI, R. J. & NIKULIN, V. V. 2008. Bilateral changes in excitability of sensorimotor cortices during unilateral movement: combined electroencephalographic and transcranial magnetic stimulation study. *Neuroscience*, 152, 1119-29.
- KIRSCHSTEIN, T. & KÖHLING, R. 2009. What is the source of the EEG? *Clin EEG Neurosci*, 40, 146-9.
- KISSELER, S. M., VIBOUD, C., GRENFELL, B. T. & GOG, J. R. 2020. Symbolic transfer entropy reveals the age structure of pandemic influenza transmission from high-volume influenza-like illness data. *Journal of The Royal Society Interface*, 17, 20190628.
- KLIMIEC, E., DZIEDZIC, T., KOWALSKA, K., SLOWIK, A. & KLIMKOWICZ-MROWIEC, A. 2016. Knowns and Unknowns About Delirium in Stroke: A Review. *Cogn Behav Neurol*, 29, 174-189.
- KLOMJAI, W., KATZ, R. & LACKMY-VALLÉE, A. 2015. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). *Ann Phys Rehabil Med*, 58, 208-213.
- KOCH, C. 2017. How to Make a Consciousness Meter. *Sci Am*, 317, 28-33.
- KOMSSI, S., ARONEN, H. J., HUTTUNEN, J., KESÄNIEMI, M., SOINNE, L., NIKOULINE, V. V., OLLIKAINEN, M., ROINE, R. O., KARHU, J., SAVOLAINEN, S. & ILMONIEMI, R. J. 2002. Ipsi- and contralateral EEG reactions to transcranial magnetic stimulation. *Clin Neurophysiol*, 113, 175-84.

- KOMSSI, S., KÄHKÖNEN, S. & ILMONIEMI, R. J. 2004. The effect of stimulus intensity on brain responses evoked by transcranial magnetic stimulation. *Hum Brain Mapp*, 21, 154-64.
- KOPONEN, H., PARTANEN, J., PÄÄKKÖNEN, A., MATTILA, E. & RIEKKINEN, P. J. 1989. EEG spectral analysis in delirium. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 52, 980-5.
- KOPONEN, L. M., GOETZ, S. M. & PETERCHEV, A. V. 2021. Double-Containment Coil With Enhanced Winding Mounting for Transcranial Magnetic Stimulation With Reduced Acoustic Noise. *IEEE Trans Biomed Eng*, 68, 2233-2240.
- KOPONEN, L. M., NIEMINEN, J. O. & ILMONIEMI, R. J. 2018. Multi-locus transcranial magnetic stimulation-theory and implementation. *Brain Stimul*, 11, 849-855.
- KOSTALOVA, M., BEDNARIK, J., MITASOVA, A., DUŠEK, L., MICHALCAKOVA, R., KERKOVSKY, M., KASPAREK, T., JEZKOVA, M., BALABANOVA, P. & VOHANKA, S. 2012. Towards a predictive model for post-stroke delirium. *Brain Inj*, 26, 962-71.
- KOTFIS, K., BOTT-OLEJNIK, M., SZYLIŃSKA, A., LISTEWNIAK, M. & ROTTER, I. 2019a. Characteristics, Risk Factors And Outcome Of Early-Onset Delirium In Elderly Patients With First Ever Acute Ischemic Stroke - A Prospective Observational Cohort Study. *Clin Interv Aging*, 14, 1771-1782.
- KOTFIS, K., BOTT-OLEJNIK, M., SZYLIŃSKA, A. & ROTTER, I. 2019b. Could Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio (NLR) Serve as a Potential Marker for Delirium Prediction in Patients with Acute Ischemic Stroke? A Prospective Observational Study. *J Clin Med*, 8.
- KOTFIS, K., MARRA, A. & ELY, E. W. 2018. ICU delirium - a diagnostic and therapeutic challenge in the intensive care unit. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 50, 160-167.
- KUTLUBAEV, M. A., BIKBULATOVA, L. F. & AKHMADEEVA, L. R. 2016. Early diagnosis of delirium in elderly patients with acute stroke. *Advances in Gerontology*, 6, 60-66.
- LANGHORNE, P., STOTT, D. J., ROBERTSON, L., MACDONALD, J., JONES, L., MCALPINE, C., DICK, F., TAYLOR, G. S. & MURRAY, G. 2000. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*, 31, 1223-9.
- LEFAUCHEUR, J. P., ANDRÉ-OBADIA, N., ANTAL, A., AYACHE, S. S., BAEKEN, C., BENNINGER, D. H., CANTELLO, R. M., CINCOTTA, M., DE CARVALHO, M., DE RIDDER, D., DEVANNE, H., DI LAZZARO, V., FILIPOVIĆ, S. R., HUMMEL, F. C., JÄÄSKELÄINEN, S. K., KIMISKIDIS, V. K., KOCH, G., LANGGUTH, B., NYFFELER, T., OLIVIERO, A., PADBERG, F., POULET, E., ROSSI, S., ROSSINI, P. M., ROTHWELL, J. C., SCHÖNFELDT-LECUONA, C., SIEBNER, H. R., SLOTEMA, C. W., STAGG, C. J., VALLS-SOLE, J., ZIEMANN, U., PAULUS, W. & GARCIA-LARREA, L. 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol*, 125, 2150-2206.
- LEHMANN, D. & SKRANDIES, W. 1980. Reference-free identification of components of checkerboard-evoked multichannel potential fields. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 48, 609-21.
- LESLIE, D. L., MARCANTONIO, E. R., ZHANG, Y., LEO-SUMMERS, L. & INOUE, S. K. 2008. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*, 168, 27-32.
- LOPES DA SILVA, F. 2004. Functional localization of brain sources using EEG and/or MEG data: volume conductor and source models. *Magn Reson Imaging*, 22, 1533-8.
- MÄKI, H. & ILMONIEMI, R. J. 2010. The relationship between peripheral and early cortical activation induced by transcranial magnetic stimulation. *Neurosci Lett*, 478, 24-8.

- MALDONADO, J. R. 2013. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*, 21, 1190-222.
- MANSUTTI, I., SAIANI, L. & PALESE, A. 2019. Delirium in patients with ischaemic and haemorrhagic stroke: findings from a scoping review. *Eur J Cardiovasc Nurs*, 18, 435-448.
- MASSIMINI, M. 2023. Perturb to predict: Brain complexity and post-stroke delirium. *Clin Neurophysiol*, 148, 95-96.
- MASSIMINI, M., FERRARELLI, F., HUBER, R., ESSER, S. K., SINGH, H. & TONONI, G. 2005. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 309, 2228-32.
- MCMANUS, J., PATHANSALI, R., HASSAN, H., OULDRED, E., COOPER, D., STEWART, R., MACDONALD, A. & JACKSON, S. 2009. The course of delirium in acute stroke. *Age Ageing*, 38, 385-9.
- MCMANUS, J., PATHANSALI, R., STEWART, R., MACDONALD, A. & JACKSON, S. 2007. Delirium post-stroke. *Age Ageing*, 36, 613-8.
- MELKAS, S., LAURILA, J. V., VATAJA, R., OKSALA, N., JOKINEN, H., POHJASVAARA, T., LEPPÄVUORI, A., KASTE, M., KARHUNEN, P. J. & ERKINJUNTTI, T. 2012. Post-stroke delirium in relation to dementia and long-term mortality. *Int J Geriatr Psychiatry*, 27, 401-8.
- MENGEL, A., ZURLOH, J., BOßELMANN, C., BRENDEL, B., STADLER, V., SARTOR-PFEIFFER, J., MEISEL, A., FLEISCHMANN, R., ZIEMANN, U., POLI, S. & STEFANO, M. I. 2021. Delirium REduction after administration of melatonin in acute ischemic stroke (DREAMS): A propensity score-matched analysis. *Eur J Neurol*, 28, 1958-1966.
- MIU, D. K. & YEUNG, J. C. 2013. Incidence of post-stroke delirium and 1-year outcome. *Geriatr Gerontol Int*, 13, 123-9.
- NIKOULINE, V., RUOHONEN, J. & ILMONIEMI, R. J. 1999. The role of the coil click in TMS assessed with simultaneous EEG. *Clin Neurophysiol*, 110, 1325-8.
- NYDAHL, P., MARGRAF, N. G. & EWERS, A. 2017. [Delirium in stroke patients : Critical analysis of statistical procedures for the identification of risk factors]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 112, 258-264.
- OLDENBEUVING, A. W., DE KORT, P. L., JANSEN, B. P., ALGRA, A., KAPPELLE, L. J. & ROKS, G. 2011. Delirium in the acute phase after stroke: incidence, risk factors, and outcome. *Neurology*, 76, 993-9.
- PASINSKA, P., KOWALSKA, K., KLIMIEC, E., SZYPER-MACIEJOWSKA, A., WILK, A. & KLIMKOWICZ-MROWIEC, A. 2018. Frequency and predictors of post-stroke delirium in PRospective Observational POLish Study (PROPOLIS). *J Neurol*, 265, 863-870.
- PELLEGRINO, G., SCHULER, A. L., ARCARA, G., DI PINO, G., PICCIONE, F. & KOBAYASHI, E. 2022. Resting state network connectivity is attenuated by fMRI acoustic noise. *Neuroimage*, 247, 118791.
- PELLICCIARI, M. C., BONNÌ, S., PONZO, V., CINNERA, A. M., MANCINI, M., CASULA, E. P., SALLUSTIO, F., PAOLUCCI, S., CALTAGIRONE, C. & KOCH, G. 2018. Dynamic reorganization of TMS-evoked activity in subcortical stroke patients. *Neuroimage*, 175, 365-378.
- PREMOLI, I., BERGMANN, T. O., FECCHIO, M., ROSANOVA, M., BIONDI, A., BELARDINELLI, P. & ZIEMANN, U. 2017. The impact of GABAergic drugs on TMS-induced brain oscillations in human motor cortex. *Neuroimage*, 163, 1-12.
- QU, J., CHEN, Y., LUO, G., ZHONG, H., XIAO, W. & YIN, H. 2018. Delirium in the Acute Phase of Ischemic Stroke: Incidence, Risk Factors, and Effects on Functional Outcome. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 27, 2641-2647.
- ROGASCH, N. C., THOMSON, R. H., FARZAN, F., FITZGIBBON, B. M., BAILEY, N. W., HERNANDEZ-PAVON, J. C., DASKALAKIS, Z. J. & FITZGERALD, P. B. 2014.

- Removing artefacts from TMS-EEG recordings using independent component analysis: importance for assessing prefrontal and motor cortex network properties. *Neuroimage*, 101, 425-39.
- ROSANOVA, M., CASALI, A., BELLINA, V., RESTA, F., MARIOTTI, M. & MASSIMINI, M. 2009. Natural frequencies of human corticothalamic circuits. *J Neurosci*, 29, 7679-85.
- ROSANOVA, M., GOSSERIES, O., CASAROTTO, S., BOLY, M., CASALI, A. G., BRUNO, M. A., MARIOTTI, M., BOVEROUX, P., TONONI, G., LAUREYS, S. & MASSIMINI, M. 2012. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain*, 135, 1308-20.
- ROSS, J. M., SARKAR, M. & KELLER, C. J. 2022. Experimental suppression of transcranial magnetic stimulation-electroencephalography sensory potentials. *Hum Brain Mapp*, 43, 5141-5153.
- ROSSI, S., ANTAL, A., BESTMANN, S., BIKSON, M., BREWER, C., BROCKMÖLLER, J., CARPENTER, L. L., CINCOTTA, M., CHEN, R., DASKALAKIS, J. D., DI LAZZARO, V., FOX, M. D., GEORGE, M. S., GILBERT, D., KIMISKIDIS, V. K., KOCH, G., ILMONIEMI, R. J., LEFAUCHEUR, J. P., LEOCANI, L., LISANBY, S. H., MINIUSSI, C., PADBERG, F., PASCUAL-LEONE, A., PAULUS, W., PETERCHEV, A. V., QUARTARONE, A., ROTENBERG, A., ROTHWELL, J., ROSSINI, P. M., SANTARNECCHI, E., SHAFI, M. M., SIEBNER, H. R., UGAWA, Y., WASSERMANN, E. M., ZANGEN, A., ZIEMANN, U. & HALLETT, M. 2021. Safety and recommendations for TMS use in healthy subjects and patient populations, with updates on training, ethical and regulatory issues: Expert Guidelines. *Clin Neurophysiol*, 132, 269-306.
- ROSSINI, P. M. & ROSSI, S. 2007. Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*, 68, 484-8.
- ROTH, B. J., PASCUAL-LEONE, A., COHEN, L. G. & HALLETT, M. 1992. The heating of metal electrodes during rapid-rate magnetic stimulation: a possible safety hazard. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 85, 116-23.
- SANDERS, R. D. 2011. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Med Hypotheses*, 77, 140-3.
- SARASSO, S., D'AMBROSIO, S., FECCHIO, M., CASAROTTO, S., VIGANÒ, A., LANDI, C., MATTAVELLI, G., GOSSERIES, O., QUARENGHI, M., LAUREYS, S., DEVALLE, G., ROSANOVA, M. & MASSIMINI, M. 2020. Local sleep-like cortical reactivity in the awake brain after focal injury. *Brain*, 143, 3672-3684.
- SATURNINO, G. B., PUONTI, O., NIELSEN, J. D., ANTONENKO, D., MADSEN, K. H. & THIELSCHER, A. 2019. SimNIBS 2.1: A Comprehensive Pipeline for Individualized Electric Field Modelling for Transcranial Brain Stimulation. In: MAKAROV, S., HORNER, M. & NOETSCHER, G. (eds.) *Brain and Human Body Modeling: Computational Human Modeling at EMBC 2018*. Cham (CH): Springer
- Copyright 2019, The Author(s).
- SHAFI, M. M., SANTARNECCHI, E., FONG, T. G., JONES, R. N., MARCANTONIO, E. R., PASCUAL-LEONE, A. & INOUE, S. K. 2017. Advancing the Neurophysiological Understanding of Delirium. *J Am Geriatr Soc*, 65, 1114-1118.
- SHENG, A. Z., SHEN, Q., CORDATO, D., ZHANG, Y. Y. & YIN CHAN, D. K. 2006. Delirium within three days of stroke in a cohort of elderly patients. *J Am Geriatr Soc*, 54, 1192-8.
- SHI, Q., PRESUTTI, R., SELCHEN, D. & SAPOSNIK, G. 2012. Delirium in acute stroke: a systematic review and meta-analysis. *Stroke*, 43, 645-9.
- SIEBNER, H. R., BERGMANN, T. O., BESTMANN, S., MASSIMINI, M., JOHANSEN-BERG, H., MOCHIZUKI, H., BOHNING, D. E., BOORMAN, E. D., GROPPA, S.,

- MINIUSSI, C., PASCUAL-LEONE, A., HUBER, R., TAYLOR, P. C., ILMONIEMI, R. J., DE GENNARO, L., STRAFELLA, A. P., KÄHKÖNEN, S., KLÖPPEL, S., FRISONI, G. B., GEORGE, M. S., HALLETT, M., BRANDT, S. A., RUSHWORTH, M. F., ZIEMANN, U., ROTHWELL, J. C., WARD, N., COHEN, L. G., BAUDEWIG, J., PAUS, T., UGAWA, Y. & ROSSINI, P. M. 2009. Consensus paper: combining transcranial stimulation with neuroimaging. *Brain Stimul*, 2, 58-80.
- STEIS, M. R., EVANS, L., HIRSCHMAN, K. B., HANLON, A., FICK, D. M., FLANAGAN, N. & INOUE, S. K. 2012. Screening for delirium using family caregivers: convergent validity of the Family Confusion Assessment Method and interviewer-rated Confusion Assessment Method. *J Am Geriatr Soc*, 60, 2121-6.
- TER BRAACK, E. M., DE VOS, C. C. & VAN PUTTEN, M. J. 2015. Masking the Auditory Evoked Potential in TMS-EEG: A Comparison of Various Methods. *Brain Topogr*, 28, 520-8.
- TREMBLAY, S., ROGASCH, N. C., PREMOLI, I., BLUMBERGER, D. M., CASAROTTO, S., CHEN, R., DI LAZZARO, V., FARZAN, F., FERRARELLI, F., FITZGERALD, P. B., HUI, J., ILMONIEMI, R. J., KIMISKIDIS, V. K., KUGIUMTZIS, D., LIOUMIS, P., PASCUAL-LEONE, A., PELLICCIARI, M. C., RAJJI, T., THUT, G., ZOMORRODI, R., ZIEMANN, U. & DASKALAKIS, Z. J. 2019. Clinical utility and prospective of TMS-EEG. *Clin Neurophysiol*, 130, 802-844.
- TRZEPACZ, P. T. 2000. Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 5, 132-48.
- TSCHERPEL, C., DERN, S., HENSEL, L., ZIEMANN, U., FINK, G. R. & GREFKES, C. 2020. Brain responsiveness provides an individual readout for motor recovery after stroke. *Brain*, 143, 1873-1888.
- VALLESI, A., DEL FELICE, A., CAPIZZI, M., TAFURO, A., FORMAGGIO, E., BISIACCHI, P., MASIERO, S. & AMBROSINI, E. 2021. Natural oscillation frequencies in the two lateral prefrontal cortices induced by Transcranial Magnetic Stimulation. *Neuroimage*, 227, 117655.
- VAN DELLEN, E., VAN DER KOOI, A. W., NUMAN, T., KOEK, H. L., KLIJN, F. A., BUIJSROGGE, M. P., STAM, C. J. & SLOOTER, A. J. 2014. Decreased functional connectivity and disturbed directionality of information flow in the electroencephalography of intensive care unit patients with delirium after cardiac surgery. *Anesthesiology*, 121, 328-35.
- VAN GOOL, W. A., VAN DE BEEK, D. & EIKELBOOM, P. 2010. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet*, 375, 773-5.
- VAN MONTFORT, S. J. T., VAN DELLEN, E., STAM, C. J., AHMAD, A. H., MENTINK, L. J., KRAAN, C. W., ZALESKY, A. & SLOOTER, A. J. C. 2019. Brain network disintegration as a final common pathway for delirium: a systematic review and qualitative meta-analysis. *Neuroimage Clin*, 23, 101809.
- VAN MONTFORT, S. J. T., VAN DELLEN, E., WATTEL, L. L., KANT, I. M. J., NUMAN, T., STAM, C. J. & SLOOTER, A. J. C. 2020. Predisposition for delirium and EEG characteristics. *Clin Neurophysiol*, 131, 1051-1058.
- VAN RIJSBERGEN, M. W., OLDENBEUVING, A. W., NIEUWENHUIS-MARK, R. E., NYS, G. M., LAS, S. G., ROKS, G. & DE KORT, P. L. 2011. Delirium in acute stroke: a predictor of subsequent cognitive impairment? A two-year follow-up study. *J Neurol Sci*, 306, 138-42.
- VENIERO, D., BORTOLETTO, M. & MINIUSSI, C. 2009. TMS-EEG co-registration: on TMS-induced artifact. *Clin Neurophysiol*, 120, 1392-9.
- VON HOFEN-HOHLOCH, J., AWISSUS, C., FISCHER, M. M., MICHALSKI, D., RUMPF, J. J. & CLASSEN, J. 2020. Delirium Screening in Neurocritical Care and Stroke Unit Patients: A Pilot Study on the Influence of Neurological Deficits on CAM-ICU and ICDS Outcome. *Neurocrit Care*, 33, 708-717.

- P. Welch, "The use of fast Fourier transform for the estimation of power spectra: A method based on time averaging over short, modified periodograms," in *IEEE Transactions on Audio and Electroacoustics*, vol. 15, no. 2, pp. 70-73, June 1967, doi: 10.1109/TAU.1967.1161901.
- XIA, X., WANG, Y., LI, C., LI, X., HE, J. & BAI, Y. 2019. Transcranial magnetic stimulation-evoked connectivity reveals modulation effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on patients with disorders of consciousness. *Neuroreport*, 30, 1307-1315.
- YANG, S., XU, G., WANG, L., CHEN, Y., WU, H., LI, Y. & YANG, Q. 2006. 3D realistic head model simulation based on transcranial magnetic stimulation. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, Suppl, 6469-72.
- YE, S., KITAJO, K. & KITANO, K. 2020. Information-theoretic approach to detect directional information flow in EEG signals induced by TMS. *Neurosci Res*, 156, 197-205.

## Bücher/Zeitschriften:

1. Praxisbuch EEG, Ingmar Wellach, 3. überarbeitete Auflage 2021, Thieme Verlag (Wellach, 2021).
2. Das TMS-Buch: Handbuch der transkraniellen Magnetstimulation, Springer Berlin Heidelberg. Siebner, H. R., & Ziemann, U., 2007 (Siebner & Ziemann, 2007)
3. Bear, M., Connors, B., & Paradiso, M. A. (2020). Neuroscience: Exploring the Brain, Enhanced Edition: Jones & Bartlett Learning, LLC (Bear et al., 2020)
4. Grefkes, C., Eickhoff, S., Fink, G.R. (2013). Konnektivität. In: Schneider, F., Fink, G.R. (eds) Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie. Springer, Berlin, Heidelberg. [https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4\\_28](https://doi.org/10.1007/978-3-642-29800-4_28) (Gefkes et al., 2013)
5. Başar, E. (1992). Brain Natural Frequencies are Causal Factors for Resonances and Induced Rhythms. In: Başar, E., Bullock, T.H. (eds) Induced Rhythms in the Brain. Brain Dynamics. Birkhäuser, Boston, MA. [https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1281-0\\_24](https://doi.org/10.1007/978-1-4757-1281-0_24) (Basar, 1992)
6. Deutsches Ärzteblatt, 1. März 2023, Transkranielle Magnetstimulation: Schlaganfalltherapie individualisieren, (Dtsch. Ärztebl., 2023)

## **7. Erklärung zum Eigenanteil**

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

Die Konzeption und Idee der Studie erfolgten durch Frau PD Dr. med. Annerose Mengel. Sie verfasste den Ethikantrag, reichte denselben bei der Ethikkommission ein und war Supervisorin des Projektes. Sie war verantwortlich für die Patientenrekrutierung und veranlasste die notwendige Bildgebung. Zudem oblag ihr die Betreuung der durchgeführten Arbeit.

Die Versuchsvorbereitung und Versuchsdurchführung wurden nach Einarbeitung durch Herrn Dr. Yang Bai von mir, Catrina Thönnnes, mit Unterstützung durch Herrn Dr. Yang Bai durchgeführt. Mir, Catrina Thönnnes, oblag zudem die MOCA-Testung, die Dokumentation einschließlich dem Zusammentragen aller probandenrelevanter Daten, sowie das Erstellen der Läsionskarten im Rahmen der Auswertung.

Die statistische Auswertung erfolgte durch Herrn Dr. Yang Bai und Frau PD Dr. med. Annerose Mengel.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben. Ein Paper der DELIRISK-Studie wurde zwischenzeitlich durch Bai et al. (Bai et al., 2022) publiziert.

## **8. Veröffentlichungen**

Im Jahr 2023 ist es uns gelungen, das Paper: Cortical reactivity to transcranial magnetic stimulation predicts risk of post-stroke-delirium, Accession Number: 36526534 DOI: 10.1016/j.clinph.2022.11.017 im Clinical Neurophysiology, Volume 148, April 2023, Seiten 97- 108 zu publizieren.

## **9. Danksagung**

Ich danke meiner Familie für die mentale Unterstützung und PD Dr. med. Annerose Mengel für die gute Betreuung.