

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie (Direktorin: Prof. Dr. med. Agnes Flöel)
der Universitätsmedizin der Universität Greifswald

**Thema: „Zusammenhang zwischen Biomarkern und dem Auftreten und Verlauf des
postoperativen Delirs sowie den postoperativen kognitiven Leistungen“**

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des akademischen

Grades

Doktor der Medizin

(Dr. med.)

der

Universitätsmedizin

der

Universität Greifswald

2024

vorgelegt von:

Sarah Strack

geb. am: 06.06.1997

in: Dortmund

Dekan/in:	Prof. Dr. med. Karlhans Endlich
1. Gutachter/in:	Frau PD Dr. rer. nat. Dr. rer. med. habil. Antje Vogelgesang
2. Gutachter/in:	Herr PD Dr. Thomas Saller
Ort, Raum:	Universitätsmedizin Greifswald, Seminarraum der Neurologie D-0.30
Tag der Disputation:	16.06.2025

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Delir	1
1.1.1 Inzidenz	3
1.1.4 Mögliche Folgen des postoperativen Delirs	4
1.1.4.2	5
1.1.4 Management	6
1.2 Pathogenese des (postoperativen) Delirs	8
1.2.1 Acetylcholinmangel	8
1.3 Funktion und Bedeutung der untersuchten Biomarker S100β, IL-6, IL-1β, Gasdermin D, BDNF, sTREM2 und CRP	17
1.4 Verbindung von Biomarkern zum postoperativen Delir und POCD	24
1.5 Zielsetzung	27
2. Probanden und Methoden	29
2.1 Studientyp	29
2.2 Auswahl der Probanden	29
2.3 Versuchsablauf	30
2.4 Methoden der Datenerhebung	32
2.5 Biomarkerbestimmung	38
2.6 Statistische Methoden	39
2.7 Beschreibung der Versuchsgruppe	40
3. Ergebnisse	45
3.1 Einfluss soziodemografischer Merkmale und der Operationsdauer auf Delir-Inzidenz und - Schwere	45
3.2 Gasdermin D als Prädiktor für das postoperative Delir	46
3.3 Zusammenhang zwischen Konzentrationsänderungen von Inflammationsmarkern (IL-6, IL-1β, Gasdermin D, sTREM2, CRP) und der Delir-Inzidenz	47
3.4 Konzentrationsunterschiede zwischen Delir- und Nicht-Delir-Gruppe	64
3.5 Konzentrationsänderungen der untersuchten Biomarker in der Delir-Gruppe	65

3.6 Postoperative Konzentrationsänderungen von S100 β , IL-6, IL-1 β und CRP im Zusammenhang mit der Delir-Schwere	66
3.7 Untersuchung der kognitiven Leistungen.....	69
3.7.2 Präoperative CERAD-Testergebnisunterschiede zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe.....	70
3.7.3 Postoperative CERAD-Testergebnisunterschiede zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe.....	71
4. Diskussion	77
4.1 Bedeutung soziodemografischer Merkmale für die Entwicklung eines postoperativen Delirs.....	78
4.2 Einfluss der Operationsdauer auf die Delir-Inzidenz.....	78
4.3 Gasdermin D und sTREM2 als Prädiktoren und Verlaufsparemeter für das Auftreten eines Delirs.....	79
4.4 Zusammenhang der Baselinekonzentrationen und der Konzentrationsänderungen der Biomarker mit der Delir-Inzidenz	82
4.5 Biomarkerverlauf und Biomarker-Konzentrationsunterschiede bei Vorliegen eines POD.....	82
4.6 Zusammenhang der Konzentrationsänderungen von S100 β , IL-6, IL-1 β und CRP mit der Delir-Schwere	87
4.7 Prä- und postoperative kognitive Leistungsunterschiede zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe.....	89
4.8 Zusammenhang zwischen Inflammation im unmittelbaren Anschluss an die Operation und langfristigen kognitiven Leistungen.....	90
4.9 Vor- und Nachteile der CONFESS-Studie	91
5. Zusammenfassung.....	94
6. Literaturverzeichnis	95
7. Tabellenverzeichnis	106
8. Abbildungsverzeichnis	107
9. Anhang.....	109
9.1 Materialien.....	109
9.2 Tabellenverzeichnis Anhang	111
9.2.1 Mittelwerte und Standardabweichungen	112

9.2.2 Biomarker als Prädiktoren	113
9.2.3 Einfluss der Baselinekonzentration und der Konzentrationsänderungen auf die Delir-Inzidenz.....	114
9.2.4 Unterschiede der Baselinekonzentrationen und der Konzentrationsunterschiede zwischen Delir- und gematchter Kontrollgruppe	115
9.2.5 Konzentrationsänderungen in der Delirgruppe	116
9.2.6 Zusammenhang des Biomarkerkonzentrationsänderung mit der Delirschwere	117
9.2.7 Unterschiede zwischen prä- und postoperativen CERAD-Testergebnissen	118
9.2.8 Unterschiede der präoperative CERAD-Testergebnisse zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe.....	119
9.2.9 Unterschiede der postoperativen CERAD-Testergebnisse zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe	119
9.2.10 Zusammenhang zwischen akuter Inflammation und langfristiger Kognition	120
9.2.11 Umrechnung der S100 β -Konzentration.....	122
9.3 CAM – Confusion Assessment Method	123
Eidesstattliche Erklärung	124
Danksagung	125

Abkürzungsverzeichnis

BHS.....	Blut-Hirn-Schranke
BNT	2. Boston Naming Test
Ca ²⁺	Calcium
CAM	Confusion Assessment Method
CD68.....	Cluster of Differentiation 68
CDE.....	Common Data Elements
CERAD	Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease
CHS.....	Cardiovascular Health Study Cohort
CONFESS	Cognitive Impairment Following Elective Spine Surgery
CRP	C-reaktives Protein
CSF1R	colony stimulating factor 1 receptor
CSFs.....	colony stimulating factors
DAMP's	danger-associated molecular patterns
DSM	Diagnostic and Statistical Manual
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in der 5. Auflage
ECLIA	Elektorchemilumineszenz-Immunoassay
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay
HELP	Hospital Elder Life Program
HRP	horseradish peroxidase
IADL.....	instrumental activities of daily living
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
IFNs	Interferone
IL	interleukin
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
ILs.....	Interleukine
iNOS	inducible nitric oxide synthase
MCP-1	monocyte chemoattractant protein-1
MDAS	Memorial Delirium Assessment Scale
MMS.....	Mini Mental Status

MWT-A..... Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Version A
NfL..... neurofilament ligth chain
NF-κB..... nuclear factor-k-light-chain-enhancer of activated B-cells, nuclear factor-kappa B
NIA National Institute on Aging
NINDS..... National Institute of Neurological Disorders and Stroke
NK-Zellen..... natürliche Killerzellen
NO Stickstoffmonoxid
NSE..... neuronenspezifische Enolase
Nu-DESC Skala.....Nursing Delirium Screening Scale
OROdds-Ratio
PAMP's..... pathogen-associated molecular patterns
POD Postoperatives Delir
PRRs Pattern Recognition Receptors
ROS..... reaktive Sauerstoffspezies
sTREM2 soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2
TGFs transforming growth factors
TLR4 toll-like Rezeptoren 4
TMB..... Trimethylbenzidin
TMT-A Trial Making Test A
TMT-B..... Trail Making Test B
TNF..... tumor necrosis factor
TNFs Tumornekrosefaktoren
TNFα..... Tumornekrosefaktor alpha
Treg..... T-regulatorische Zelle(n)
TREM2..... triggering receptor expressed on myeloid cells 2
TrkB..... tropomyocin receptor kinase B
XAMPs.....Xenobiotic-associated molecular patterns
ZNS..... zentrales Nervensystem

1. Einleitung

Das postoperative Delir ist eine der häufigsten medizinischen Komplikationen (Inzidenz je nach chirurgischem Eingriff: 11 – 51 Prozent (Kirfel et al. 2022; Oh und Park 2019)) und gewann in den vergangenen Jahren im klinischen Alltag weiter zunehmende Relevanz. Diese Tatsache lässt sich unter anderem dadurch begründen, dass das Durchschnittsalter der Bevölkerung seit mindestens 60 Jahren kontinuierlich ansteigt. Damit hat auch die Anzahl an Operationen an älteren Menschen, welche ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines postoperativen Delirs mit sich bringen, zugenommen. Zudem sind vor allem ältere Menschen für eine (langfristige) Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen prädisponiert (Suraarunsumrit et al. 2022; United Nations; Daiello et al. 2019; Kotekar et al. 2018).

Zur Prävention dieser postoperativen Komplikationen ist insbesondere die (präoperative) Früherkennung entscheidend. Dazu könnten vor allem Biomarker dienen, von denen bisher allerdings nur wenige zur validen Diagnostik verfügbar sind, da die Studienlage diesbezüglich noch nicht weit ausgelegt ist. Es gibt zwar viele Studien, die sich bereits mit der Thematik befassen, jedoch wurden oft keine Biomarker identifiziert, die Messmethoden unterschieden sich von Studie zu Studie zu sehr, die Untersuchung der Biomarker wurde nur in geringer Breite aufgerollt und außerdem beanspruchen die Untersuchungen einen hohen Zeit- und Kostenaufwand (Kirfel et al. 2022; Ryan et al. 2013; Kong et al. 2022; Liu et al. 2018).

1.1 Delir

Das Delir wird von der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10) (Krollner und Krollner 2022) als ein „ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom, charakterisiert durch gleichzeitig bestehende Störungen des Bewusstseins einerseits und mindestens zwei [weiteren] Störungen andererseits“ definiert (Krollner und Krollner 2022). Zu den weiteren Störungen zählen Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeit und der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, der Emotionalität oder der Schlaf-Wach-Rhythmik (Krollner und Krollner 2022). Die Dauer der einzelnen Symptome und des Delirs insgesamt ist individuell sehr unterschiedlich und kann von leicht bis sehr schwer ausfallen (Krollner und Krollner 2022).

Mit dem Diagnostic and Statistical Manual (DSM) durch die American Psychiatric Association wurden Kriterien zur Feststellung eines Delirs aufgestellt. Im Mai 2013 ist zuletzt die fünfte

Auflage des diagnostischen Tools erschienen (Oh et al. 2017; Ehret und Berking 2013). Zur Feststellung eines Delirs nach DSM-V müssen fünf Kriterien erfüllt sein:

- a) Das Vorliegen einer Aufmerksamkeitsstörung (d.h. verminderte Fähigkeit, die Aufmerksamkeit zu richten, zu fokussieren, zu verlagern oder aufrecht zu erhalten)
- b) Die Störung entwickelt sich innerhalb einer kurzen Zeitperiode (meist Stunden bis wenige Tage), repräsentiert eine akute Veränderung der Baseline-Aufmerksamkeit und des Bewusstseins und fluktuiert in seiner Schwere im Tagesverlauf
- c) Das Vorliegen einer zusätzlichen kognitiven Störung (z.B. Gedächtnisdefizite, Desorientiertheit, Sprache, visuokonstruktive Fähigkeiten oder Wahrnehmung)
- d) Die unter a) und c) genannten Störungen können nicht besser durch präexistente, bereits bekannte oder sich entwickelnde neurokognitive Beeinträchtigungen erklärt werden und treten auch nicht im Kontext einer schweren Bewusstseinsbeeinträchtigung wie z.B. dem Koma auf
- e) Durch die Vorgeschichte, physische Untersuchungen und Laborwerte bestehen Hinweise, dass die Störungen durch direkte physiologische Einwirkungen einer allgemeinen medizinischen Vorbedingung begründet sind oder Intoxikation, Entzug (d.h. aufgrund Drogenabusus oder Medikamentenentzug), Toxinexposition oder mehrere Ursachen haben (Oh et al. 2017; European Delirium Association und American Delirium Society 2014)

Ein postoperatives Delir (POD) entwickelt sich früh (Stunden bis wenige Tage) nach einer Operation und kann bis zum fünften postoperativen Tag andauern (Oh und Park 2019; Steiner 2011). Bei länger andauernden, nicht reversiblen Symptomen bis zu drei bis sechs Monate nach Symptombeginn, spricht man von einem chronischen Zustand bzw. einer permanenten Spätkomplikation nach einer medizinischen Intervention. Circa 20 Prozent der Patienten mit POD sind von diesem Zustand betroffen (Fong et al. 2009; Cunningham und Maclulich 2013).

1.1.1 Inzidenz

Insbesondere Patienten ab dem 65. Lebensjahr sind für ein POD anfällig, allerdings ist die Inzidenz mitunter abhängig von den zu Hilfe genommenen Diagnosekriterien, dem Untersucher und der untersuchten Population sowie vom operativem Verfahren (Schenning und Deiner 2015; Kong et al. 2022; Kotekar et al. 2018). In 17 bis 61 Prozent der gängigsten Operationsverfahren (v.a. am Bewegungsapparat, am Verdauungstrakt und bei herzchirurgischen Operationen) tritt ein postoperatives Delir auf (Janssen et al. 2019).

1.1.2 Subtypen

Je nach Erscheinungsbild und psychomotorischen Verhalten wird das Delir in drei Subtypen – hypoaktiv, hyperaktiv und gemischt – unterteilt.

Das hyperaktive Delir ist gekennzeichnet durch Rastlosigkeit, Agitiertheit, Hypervigilanz und mögliche Halluzinationen und Wahnvorstellungen (Ali und Cascella 2023). Die hypoaktive Form hingegen präsentiert sich durch Lethargie, Sedierung, verzögerte Reaktionen und verminderte spontane Bewegungen (Ali und Cascella 2023; Oh und Park 2019). Insbesondere bei älteren Patienten ist sie die häufigste Form (über 40 Prozent), wird aber aufgrund der unauffälligen Symptome leicht übersehen oder als mögliche Depression, Demenz, o.a. fehldiagnostiziert (Oh und Park 2019; Kirfel et al. 2022). Vermutlich werden nur 20 bis 50 Prozent des hypoaktiven Delirs tatsächlich erkannt, somit würden 50 bis 80 Prozent der deliranten Patienten völlig unentdeckt bleiben (Oh und Park 2019; Yang et al. 2009; Ryan et al. 2013; Kirfel et al. 2022). Da das hypoaktive Delir die schlechteste Prognose hat, besteht die unabdingbare Notwendigkeit, früher und präziser auf ein mögliches Delir zu screenen (Schenning und Deiner 2015; Yang et al. 2009).

Beim gemischten Subtyp treten sowohl Symptome des hypo- als auch des hyperaktiven Delirs auf (Fong et al. 2009; Ali und Cascella 2023).

1.1.3 Risikofaktoren

So heterogen das Delir erscheinen kann, so heterogen sind auch seine Risikofaktoren. Man unterscheidet prädisponierende Faktoren, die i.d.R. nicht modifizierbar sind, von auslösenden Faktoren, die oft beeinflussbar sind.

Zu den prädisponierenden Risikofaktoren zählen:

- Alter (> 65 Jahre)

- Neuropsychiatrische Vorbelastungen (z.B. Demenz, Depression, Alkoholabusus, etc.)
- Psychomodulatorische Medikamente
- Niedriger physischer Status
- Komorbiditäten (z.B. Herz- oder Nierenerkrankungen, Diabetes mellitus, etc.)

Zu den auslösenden Faktoren zählen:

- Dehydratation, Hyponatriämie, Anticholinergika
- Intraoperativ: Operationsdauer, Blutverlust, Komplexität des operativen Verfahrens, Anästhesie
- Postoperativ: Notwendigkeit einer Intensivpflege, Dauer der künstlichen Beatmung, Komplikationen, körperliche Einschränkungen, Schmerzen, Medikation, etc.

(Schenning und Deiner 2015; Kirfel et al. 2022; Ryan et al. 2013; Wilson et al. 2020).

Die beiden Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines postoperativen Delirs sind ein fortgeschrittenes Alter (> 65 Jahre) und eine bestehende Demenzerkrankung (Cunningham und Maclulich 2013; Ryan et al. 2013; Kirfel et al. 2022; Menzenbach et al. 2021). Die möglichen Hintergründe dafür werden im weiteren Verlauf erläutert (s. 1.3.1 und 1.3.2).

1.1.4 Mögliche Folgen des postoperativen Delirs

Patienten, bei denen es im postoperativen Verlauf zum Delir kommt, haben im weiteren Verlauf ein höheres Risiko an Demenz zu erkranken (sofern diese nicht schon vorbestand). Auch kann es zu einer beschleunigten Verschlechterung der kognitiven Leistungen und einer erhöhten Morbidität und Mortalität kommen (Cerejeira et al. 2014a; Oh und Park 2019; Suraarunsumrit et al. 2022; Kirfel et al. 2022; Kong et al. 2022). Die Betroffenen haben eine längere Verweildauer im Krankenhaus, was bis zur Pflegeabhängigkeit führen kann. Dadurch steigen nicht nur die Kosten für den Patienten und das Gesundheitssystem immens an, die Betroffenen und deren Angehörige können zudem eine mehr oder weniger erhebliche psychische Belastung erleben (Vlisides und Avidan 2019; Kong et al. 2022; Kirfel et al. 2022).

1.1.4.1 Kognitive Leistungen nach postoperativem Delir

Saczynski et al. konnten im ersten Jahr nach einer Herzoperation bei 225 Probanden ≥ 60 Jahren zeigen, dass die Probanden, die ein POD entwickelten (46 %), bereits vor der

Operation schlechter beim Mini Mental State Examination (MMSE) abschnitten als die nicht deliranten Probanden. Außerdem kennzeichnete sich die Delir-Gruppe nach der Operation (zweiter postoperativer Tag) mit einer signifikant stärkeren Abnahme der Testleistung (7,7 Punkte vs. 2,1 Punkte (nicht delirant)). Hingegen konnten sich die Patienten mit POD während des dritten bis fünften Tages kognitiv schneller erholen als die Patienten ohne Delir; von Tag 6 bis 30 verlief die Geschwindigkeit der Erholung ungefähr gleich (Saczynski et al. 2012). Im ersten halben Jahr nach der Operation verbesserte sich die Delir-Gruppe im Schnitt um 1,2 Punkte, das Ergebnis der Kontrollgruppe blieb konstant. Die Durchschnittswerte nach 6 und 12 Monaten waren zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Es stellte sich heraus, dass die Probanden ohne POD einen Monat nach der Operation wieder ungefähr ihr präoperatives MMSE-Ergebnis erreichten, während die Patienten mit POD dieses auch ein Jahr nach der Operation nicht schafften (Saczynski et al. 2012). Außerdem zeigte sich, dass Patienten, die ein POD \geq drei Tage erlitten, einen stärkeren Abfall der kognitiven Leistungen direkt nach der Operation hatten und auch eine langsamere ein-Jahres-Erholung aufwiesen. Da die postoperative kognitive Beeinträchtigung Wochen bis Monate nach Krankenhausentlassung in der Regel nachlässt, ist es unklar, ob das POD mit einer anhaltenden kognitiven Beeinträchtigung assoziiert ist (Saczynski et al. 2012).

1.1.4.2 Postoperative cognitive decline (POCD)

Die anhaltende kognitive Beeinträchtigung kann sich als sog. postoperative kognitive Dysfunktion (postoperative cognitive decline (POCD)) darstellen, eine weit verbreitete Komplikation nach verschiedenen operativen Eingriffen bei Patienten, die 65 Jahre oder älter sind (Liu et al. 2018; Suraarunsumrit et al. 2022). Es hat weder eine klare Definition, noch ist es eine klinische Diagnose, sondern wird nur anhand des prä- und postoperativen Ergebnisvergleiches verschiedener neuropsychologischer Tests (Mini-Mental State Examination (MMSE), Frontal Assessment Battery (FAB), Wechsler Intelligence Scale (WIS) u.a.) festgestellt (Daiello et al. 2019; Liu et al. 2018; Lin et al. 2020). Die Inzidenz liegt bei 8,9 % - 46,1 %. Ein bestehendes POD erhöht das Risiko, im ersten Monat postoperativ eine postoperative kognitive Dysfunktion zu erleiden 14fach (Daiello et al. 2019; Androsova et al. 2015). Circa 32 % der Patienten mit kurzem POD (ein bis zwei Tage) und 55 % der Patienten mit länger andauerndem POD entwickeln ein POCD (Androsova et al. 2015). Das POCD äußert sich unter anderem in Störungen und Beeinträchtigungen der Orientierung, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, des Bewusstseins und des Urteilsvermögens. Insgesamt

können ähnliche Symptome wie bei der Alzheimer-Demenz festgestellt werden (Kotekar et al. 2018). Außerdem ist das POCD mit einer verspäteten Wiederaufnahme der Arbeit, einem vorzeitigen Ruhestand und einer erhöhten Mortalität assoziiert (Daiello et al. 2019; Suraarunsumrit et al. 2022).

Ätiopathogenese und Risikofaktoren des POCD sind nahezu äquivalent zum POD und lassen sich dort entnehmen (siehe 1.2 und 1.1.3). Ein wichtiger Unterschied zum POD ist jedoch, dass das POCD erst Wochen nach der Operation auftritt und dann über Tage, Monate und Jahre anhalten kann und eine weitere Zustandsverschlechterung im Verlauf nicht auszuschließen ist (Liu et al. 2018; Lin et al. 2020).

1.1.4 Management

Die wichtigste „Behandlungsform“ des Delirs liegt in der Prävention, dem Screening und der frühestmöglichen Therapie (Suraarunsumrit et al. 2022).

1.1.4.1 Prävention

Insbesondere der Prävention kommt mit Entwicklung des Hospital Elder Life Program (HELP) eine wichtige Bedeutung zu, da es die Delir-Inzidenz um bis zu 40 % und die Delir-Dauer um bis zu 35 % senken kann (Schenning und Deiner 2015; Wilson et al. 2020). HELP ist ein multidisziplinäres Programm, welches der Entwicklung kognitiver und funktioneller Beeinträchtigungen bei älteren Patienten mit stationärer Behandlung vorbeugen soll (Vlisides und Avidan 2019). Das Hauptaugenmerk wird dabei auf die Behandlung der kognitiven Beeinträchtigung von Schlafstörungen, Immobilität, visuellen und akustischen Beeinträchtigungen und der Dehydrierung gelegt (Schenning und Deiner 2015; Wilson et al. 2020).

1.1.4.2 Screening/Diagnostik

Für die Früherkennung stehen verschiedene Screening-Tools zur Verfügung, für die ein kognitiver Baseline-Status des Patienten zur aktuellen Beurteilung und Vergleichsherstellung essentiell ist (Schenning und Deiner 2015).

Das geläufigste Tool, das als standardisiertes Hilfsmittel zur Feststellung eines Delirs bei Risikopatienten genutzt wird, ist die Confusion Assessment Method (CAM) (s. Anhang). In modifizierter Form kann diese auch bei Patienten auf Intensivstation angewendet werden (Confusion Assessment method - Intensive Care Unit (CAM-ICU)) (Fong et al. 2009). Die CAM

wurde 1990 publiziert und ist bereits in 19 Sprachen verfügbar. Sie ist ein sehr gängiges Tool (Sensitivität: 94 – 100%, Spezifität: 90 - 95 %) und basiert auf vier Hauptsymptomen:

- a) Akuter Symptombeginn mit Fluktuationen
- b) Unaufmerksamkeit
- c) Unstrukturierte Denkweise
- d) Verändertes Bewusstseinslevel

(Oh et al. 2017; Wilson et al. 2020). Der CAM-Test fällt positiv aus, wenn die Kriterien a) und b) erfüllt sind und zusätzlich Kriterium c) und/oder d) zutreffen bzw. zutrifft (Wilson et al. 2020).

Daneben existieren viele weitere Tools, die es unter anderem ermöglichen, bei Patienten, die nicht sprechen können, ein Delir festzustellen (Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC)). Die Memorial Delirium Assessment Scale (MDAS) kann zur Einschätzung der Delir-Schwere zu Hilfe genommen werden (Fong et al. 2009).

1.1.4.3 Therapie

In der Behandlung spielen in erster Linie nicht-pharmakologische Therapieoptionen eine wichtige Rolle, zusätzlich können pharmakologische Interventionen zum Einsatz kommen (Wilson et al. 2020).

Nicht-pharmakologisch wird vor allem versucht, die Orientierung und das Ausgangsverhalten des Patienten wiederherzustellen. Dazu werden zur Prävention identische Maßnahmen ergriffen, welche eine frühzeitige Mobilisation, die Vermeidung von visuellen und akustischen Beeinträchtigungen, sowie von Stör- und Stressfaktoren, einen kontrollierten und ausgeglichenen Schlaf-Wach-Rhythmus sowie die Herstellung einer ruhigen Umgebungsatmosphäre beinhalten (Fong et al. 2009; Wilson et al. 2020).

Zur pharmakologischen Intervention kommt es i.d.R. nur bei Patienten, die ein sehr schweres Delir mit Gefahr der Selbstgefährdung oder ein hyperaktives Delir entwickeln. Am gängigsten in der Anwendung sind typische Neuroleptika wie Haloperidol, die immer nur in möglichst geringer Dosis über einen möglichst kurzen Zeitraum zur Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen zur Anwendung kommen sollten. Ebenfalls genutzt

werden Cholinesteraseinhibitoren und Serotoninrezeptorantagonisten, die Anwendung dieser Medikamente ist jedoch nicht evidenzbasiert (Fong et al. 2009; Wilson et al. 2020).

Insgesamt betrachtet ist die Prävention der wichtigste Ansatz zur Vermeidung eines POD. Leidet ein Patient an einem POD, stehen keine konkreten Therapiemaßnahmen mit signifikant positivem Effekt zur Verfügung. Es besteht die Annahme, dass 30 bis 40 Prozent der Fälle durch geeignete präventive Maßnahmen vermeidbar sind (Oh und Park 2019; Kirfel et al. 2022; Ryan et al. 2013; Kong et al. 2022).

Durch Zunahme der älteren Bevölkerung ist es dringend notwendig, geeignete präventive Maßnahmen zur Vermeidung des POD zu finden. Dies könnte den Patienten eine bessere postoperative Lebensqualität verschaffen und die jährlichen Therapiekosten und die Krankenhausaufenthaltsdauer erheblich senken (Oh und Park 2019; Yang et al. 2009). Auch eine Entlastung der Angehörigen ließe sich dadurch ermöglichen.

1.2 Pathogenese des (postoperativen) Delirs

Zur Delirpathogenese liegen verschiedene, teils kontrovers diskutierte Theorien vor, die sich überlagern können und sich nicht gegenseitig ausschließen:

- Acetylcholinmangel
- Mikroglia-Priming
- Neuroinflammation

1.2.1 Acetylcholinmangel

Eine Vermutung der POD-Entstehung ist, dass ein Mangel an Acetylcholin an der Entstehung/Begünstigung eines Delirs beteiligt sein könnte. Dies ist darauf zurückzuführen, dass Anticholinergika ein Delir induzieren können und Acetylcholinesteraseinhibitoren eine mögliche pharmakologische Behandlung darstellen (Fong et al. 2009; Wilson et al. 2020; Alam et al. 2018; Jalleh et al. 2012). Acetylcholin schwächt die Synthese proinflammatorischer Zytokine wie TNF, IL-1 β , IL-6 und IL-18 ab. Ein Acetylcholinmangel begünstigt somit proinflammatorische Prozesse sowohl in der Peripherie, als auch im Gehirn (Cerejeira et al. 2014b; Alam et al. 2018). Auf diese Theorie wird im Verlauf nicht weiter eingegangen.

1.2.2 Mikroglia-Priming

Es besteht die Theorie, dass Mikroglia mit steigendem Alter vermehrt ein „Priming“ (Inflammaging) durchlaufen. Sie gelangen auf diese Weise in einen dauerhaft erhöhten Aktivierungsstatus durch gesteigerte Expression proinflammatorischer Mediatoren, verminderte Aktivierungsschwelle und Aktivierungsdauer und gesteigerte inflammatorische Antwort infolge der erhöhten Aktivierungsbereitschaft (DiSabato et al. 2016; Cerejeira et al. 2014b; Lin et al. 2020; Jalleh et al. 2012; Lima et al. 2022). Pro- und antiinflammatorische Mediatoren zählen zu den Zytokinen, welche als zelluläre Botenstoffe und Biomarker bei verschiedenen Erkrankungen dienen (siehe 1.2.4). Durch die übermäßige Aktivierungsbereitschaft der Mikroglia findet auch bei physiologisch ausgeprägten Entzündungsreaktionen eine übermäßige inflammatorische Kaskade im zentralen Nervensystem (ZNS) statt, bei der vor allem die IL-1 β -Sekretion gesteigert ist. Die Mikroglia agieren somit als ZNS-Verstärker der systemischen Inflammation (Cunningham und Maclullich 2013; DiSabato et al. 2016).

Zusätzlich besteht die Annahme, dass Mikroglia mit fortschreitendem Alter weniger sensitiv für antiinflammatorische Mediatoren sind, was den übermäßigen entzündlichen Status weiter begünstigt und die Herstellung einer Homöostase erschwert (Cerejeira et al. 2014b; DiSabato et al. 2016; Lin et al. 2020; Lima et al. 2022).

Die übermäßige Neuroinflammation führt durch einen Überfluss an proinflammatorischen und einen Mangel an antiinflammatorischen Faktoren zu einem Ungleichgewicht im zentralen Nervensystem. Dadurch kann es zu einer gestörten Kontrolle des präfrontalen Kortex über Aufmerksamkeit, Fehlüberwachung, Inhibition nicht benötigter Informationen und emotionaler Regulationen kommen (Cunningham und Maclullich 2013; Arnsten 2009). Die Amygdala wird aktiviert, was eine bessere und schnellere emotionale und instinktive Kontrolle ermöglicht und die Vigilanz steigert. Dies wiederum stimuliert die Basalganglien und den Hypothalamus, was die Zunahme der Noradrenalin- und Dopaminsekretion bewirkt (Cunningham und Maclullich 2013; Arnsten 2009). Diese Monoamine sind dazu in der Lage, im präfrontalen Kortex das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit zu modulieren. Bei zu hoher Besetzung der Rezeptoren für diese Transmitter wird der präfrontale Kortex in seiner Funktion supprimiert, was die exekutiven Funktionen und das Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt (Cunningham und Maclullich 2013; Arnsten 2009). Einschränkungen der

exekutiven Funktionen und des Arbeitsgedächtnisses treten auch beim postoperativen Delir auf, welche möglicherweise durch oben beschriebene Abläufe zustande kommen könnten.

Mikroglia-priming

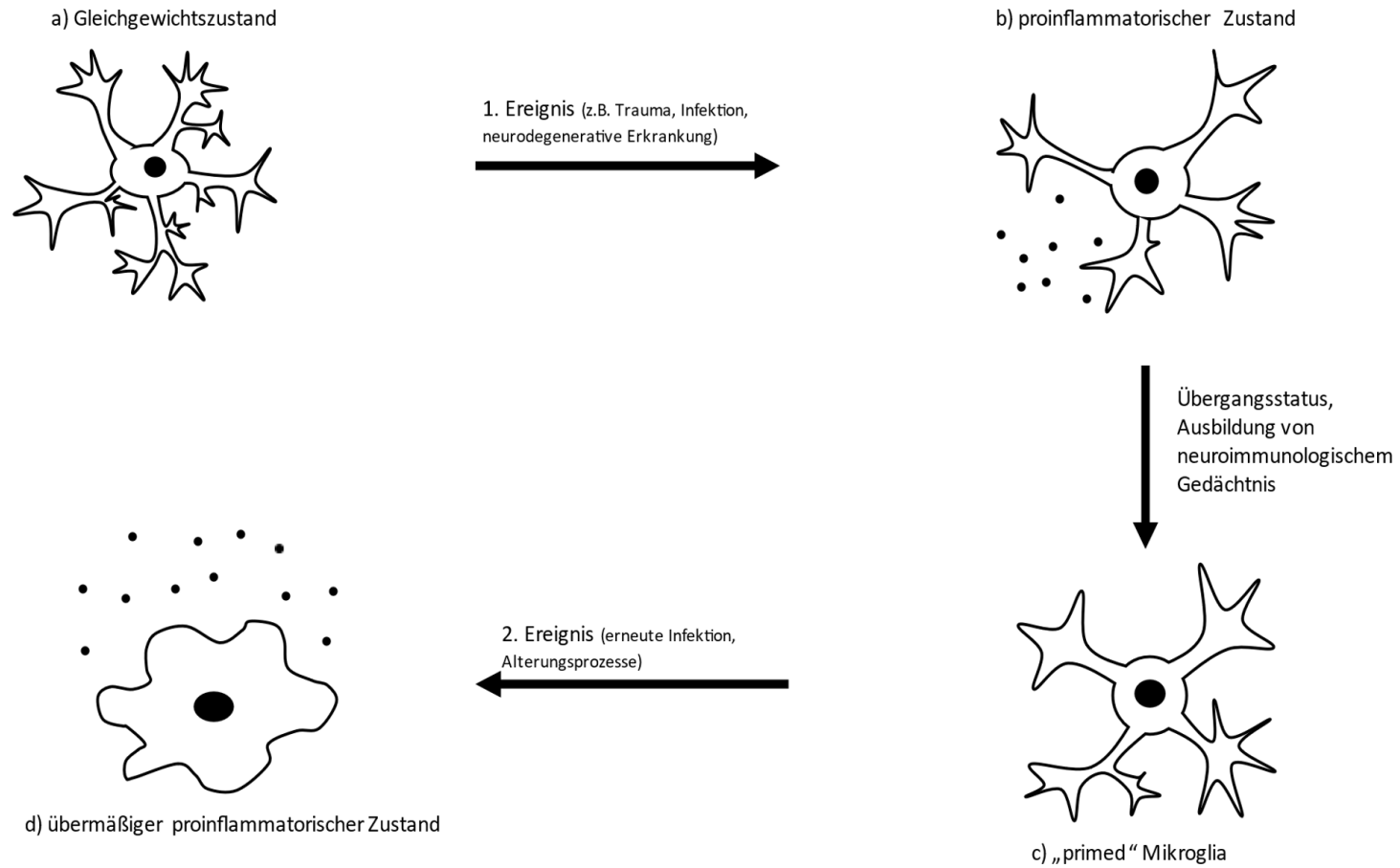


Abbildung 1: **Vereinfachte Darstellung des Mikrogliaprimings**; a) Physiologisch befinden sich die Mikroglia im ZNS im sog. Gleichgewichtszustand. Dank ihrer hochgradigen Beweglichkeit interagieren sie mit Neuronen, Astrozyten und Blutgefäßen. Sie dienen der immunologischen Überwachung des ZNS, produzieren neurotrophische Faktoren, wirken mit bei der Aussprossung von Synapsen und eliminieren u.a. Amyloid- β -Peptid und abnormale tau-Proteine zum Schutz vor neurodegenerativen Erkrankungen; 1. Ereignis: bei Verletzungen des ZNS wie z.B. Infektionen (bakteriell, viral, parasitär), Traumata oder neurodegenerativen Erkrankungen gehen Mikroglia durch funktionelle und morphologische Veränderungen vom Gleichgewichts- in den proinflammatorischen Zustand über; b) Im proinflammatorischen Zustand werden verschiedene Moleküle, die an der Oberfläche der Mikroglia exprimiert werden hochreguliert. Die Aktivierungsbereitschaft der Mikroglia ist erhöht und sie produzieren und sezernieren mehr Botenstoffe zur Unterhaltung der Entzündungsreaktion (z.B. ROS (reaktive Sauerstoffspezies), IL-1 β , IL-6, TNF α , NO $_2$, akute Phase Proteine). Zudem sind die Mikroglia vermehrt phagozytotisch aktiv, insbesondere in der Nähe von beschädigten Neuronen und neurotoxischen Aggregaten. Bei chronischer Stimulation nimmt die phagozytotische Kapazität ab, neurotoxische Substanzen werden weniger eliminiert, sodass es zu vermehrten neurodegenerativen Prozessen kommt; ausgehend vom proinflammatorischen Zustand können Mikroglia ein Gedächtnis für inflammatorische und infektiöse Ereignisse erlangen, sie sind „geprimed“ (c). In diesem Zustand sind sie sensitiver bei bereits milden Stimuli und resistenter ggü. negativen/regulatorischen Feedback-Reaktionen; bei erneutem Ereignis (z.B. Infektion, Alterungsprozesse), wechseln die primed Mikroglia in einen übermäßigen proinflammatorischen Zustand; d) Im übermäßigen proinflammatorischen Zustand kommt es zur übermäßigen Immunreaktion im ZNS mit Beeinträchtigung der homöostatischen Funktionen und Schäden des ZNS wie z.B. Beeinträchtigung der neuronalen Plastizität und zur Neurodegeneration durch Proteinaggregation, Zellschäden und Neuronenuntergang (Lima et al. 2022; Lin et al. 2020; DiSabato et al. 2016). Eigene Darstellung in Anlehnung an Lima et al. 2022.

1.2.3 Neuroinflammation

Ein weiterer möglicher Entstehungsmechanismus basiert auf induzierter oder bereits vorbestehender Neuroinflammation. Induziert werden kann diese zum Beispiel durch operativ ausgelöste Zellschäden oder durch während der Anästhesie verwendete Medikamente. Das oben erklärte Mikroglia-Priming könnte eine Erklärung für vorbestehende Inflammation sein (Yang et al. 2020; Alam et al. 2018; Shafi et al. 2017). Nach einem operativen Trauma wird zunächst das angeborene Immunsystem aktiviert, dessen Zellen (wie z.B. Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, natürliche Killerzellen (NK-Zellen), etc.) unter anderem Tumornekrosefaktor alpha (TNF α) (fungierend als danger associated molecular patterns (DAMPs)) freisetzen. TNF α induziert in Immunzellen über einen TNF α -Rezeptor eine Signalkaskade, die zur Aktivierung des nuclear factor-k-light-chain-enhancer of activated B-cells (NF- κ B) führt. NF- κ B ist ein Transkriptionsfaktor, der im Zellkern die Expression proinflammatorischer Gene (IL-1, IL-6, IL-8, TNF α) reguliert und deren Synthese und Sezernierung fördert. Die proinflammatorischen Zytokine erhöhen die Durchlässigkeit der BHS (Blut-Hirn-Schranke) durch Zerstörung von tight junctions (Zellkontakte, die Endo-/Epithelzellen aneinanderheften, essentieller Bestandteil der BHS) und stimulieren Endothelzellen zur Produktion von Prostaglandin E₂, welches zur Vasodilatation führt. So können die Zytokine ins ZNS einwandern und Mikroglia aktivieren (Alam et al. 2018; Cerejeira et al. 2014b; Lin et al. 2020; Yang et al. 2009; Yang et al. 2020). Zytokine gelangen außerdem über afferente Nerven sowie Kommunikation mit den zirkumventrikulären Organen, welche keine BHS besitzen, ins ZNS. Insbesondere Mikroglia reagieren auf die eingedrungenen Zytokine (Cerejeira et al. 2014). Sie steigern die Expression von Rezeptoren für Immunmediatoren durch deren Stimulation sie vermehrt proinflammatorische Zytokine wie Interleukin-1 β , Interleukin-6 (IL-1 β , IL-6) und TNF- α synthetisieren und sezernieren und somit die Entzündungsreaktion unterhalten (Cerejeira et al. 2014b; Lin et al. 2020; DiSabato et al. 2016; Lima et al. 2022). Mikroglia bilden auch Chemokine wie monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), die zur Migration von weiteren Immunzellen führen (Cerejeira et al. 2014b). MCP-1 wird auch von Astrozyten nach operativen Eingriffen sezerniert und führt zur Mikroglia-Aktivierung. Diese Interaktion zwischen Astrozyten und Mikroglia begünstigt den inflammatorischen Zustand (Alam et al. 2018). Gleichzeitig kommt es zu einer gestörten Astrozyten-Aktivierung durch die übermäßige Zytokinkonzentration,

die den Glutamat-abhängigen Calcium-Einstrom in die Astrozyten hemmt und eine irreversible synaptische Dysfunktion zur Folge hat (Alam et al. 2018; Lin et al. 2020; Cerejeira et al. 2014b).

Über die Aktivierung des TNF-1-Rezeptors auf Neuronen kann durch Tumornekrosefaktoren über eine Signalkaskade der neuronale Zelltod gefördert werden, erhöhte zentrale TNF α -Konzentrationen korrelieren mit erhöhtem hippocampalen Nervenzelluntergang (Alam et al. 2018).

Xenobiotic-associated molecular patterns (XAMPs) sind Substanzen, die üblicherweise nicht im menschlichen Gewebe vorkommen. Zu ihnen zählen Arzneimittel (z.B. Anästhetika) sowie Toxine aus der Umwelt, die ebenfalls die toll-like Rezeptoren 4 (TLR4) auf Mikroglia nach BHS-Passage aktivieren können (Jalleh et al. 2012; Steiner 2011).

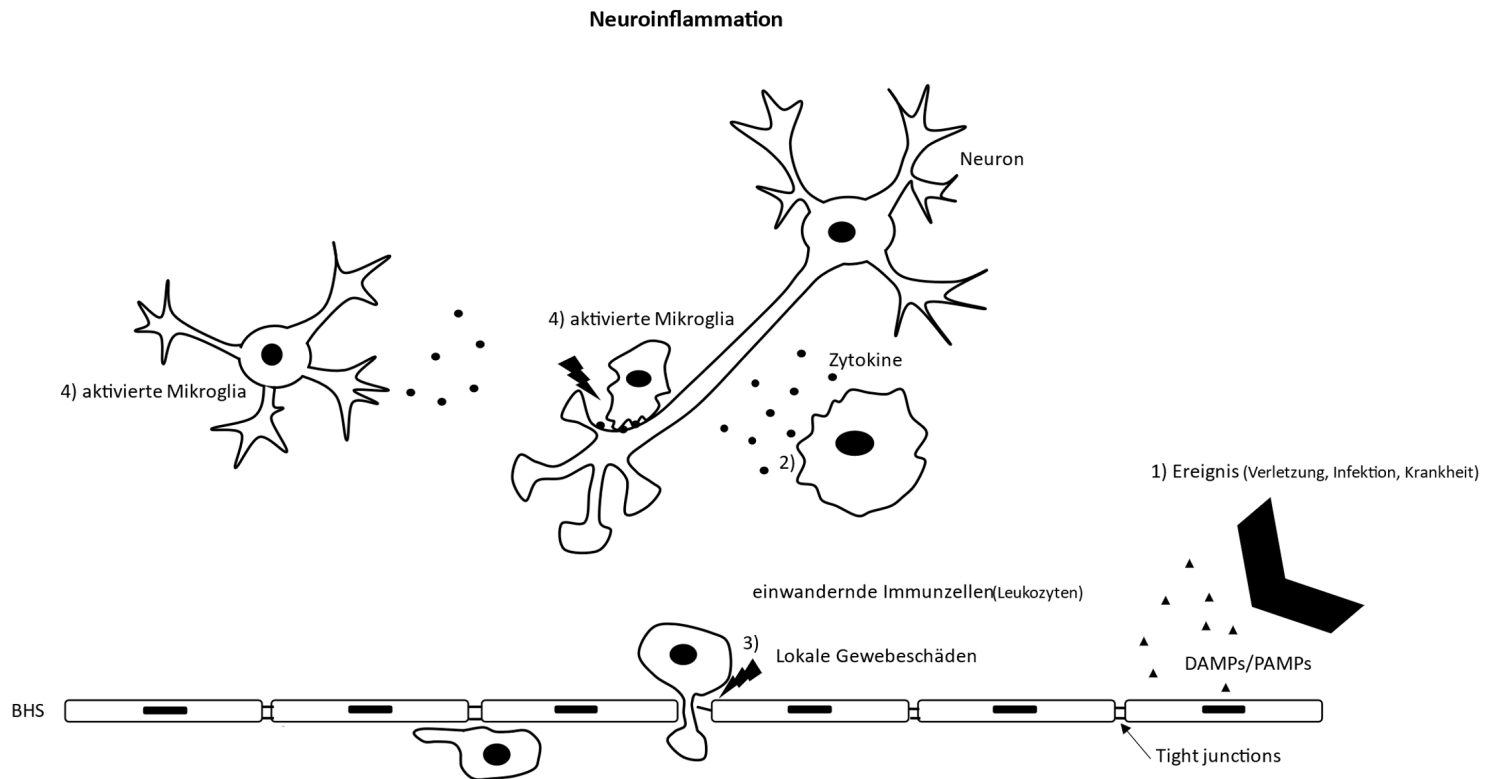


Abbildung 2: **Vereinfachte Darstellung der Neuroinflammation;** 1) Durch ein bestimmtes Ereignis wie z.B. eine Verletzung, Infektion oder Krankheit, kommt es zur Freisetzung von PAMPs und/oder DAMPs (*pathogen-/danger associated molecular patterns*). 2) Es kommt zur Aktivierung von innate Immunzellen (u.a. Neutrophile, Makrophagen), welche proinflammatorische Botenstoffe wie TNF α sezernieren. Diese können zur Störung der BHS führen. 3) Des Weiteren spielen operative und anästhesistische Eingriffe eine Rolle beim Abbau von Proteinen, die die tight junctions der BHS bilden. Es kommt an der BHS zur endothelialen Dysfunktion, Kapillarlecks und Vasodilatation. So können periphere Immunzellen in das Hirnparenchym einwandern und die Inflammation zentral unterhalten. 4) Es kommt zur Aktivierung von Mikroglia (erstes oder zweites Ereignis des Mikrogliaprimings), welche proinflammatorische Zytokine wie z.B. TNF α , IL-1 β oder auch ROS freisetzen. Aktivierte Mikroglia und proinflammatorische Mediatoren führen zu weiteren Schäden an der BHS, zum Untergang von Synapsen und Neuronen, zu neuronaler Dysfunktion und beeinträchtigter Neurogenese (Yang et al. 2020; Alam et al. 2018; Cerejeira et al. 2014b; Yang et al. 2009; Lima et al. 2022; DiSabato et al. 2016; Shafi et al. 2017; Lin et al. 2020). Eigene Darstellung in Anlehnung an Alam et al. 2018; Woodburn et al. 2021 .

1.2.4 Zytokine

Nachdem die Zytokine in der Erläuterung der Pathogenesetheorien des (postoperativen) Delirs bereits kurz angesprochen wurden, folgt nun eine genauere Erklärung.

Zytokine sind zelluläre Botenstoffe, die als solche auch im Rahmen von Erkrankungen als Biomarker dienen können. Zytokine werden in unterschiedliche Kategorien unterteilt - Tumornekrosefaktoren (TNFs), Interleukine (ILs), Lymphokine, Monokine, Interferone (IFNs), colony stimulating factors (CSFs) und transforming growth factors (TGFs) (Cohen und Cohen 1996; Borish und Steinke 2003; Liu et al. 2021). Des Weiteren können sie nach Art der produzierenden Zellen oder anhand der Wirkung in pro- und antiinflammatorisch unterteilt werden. Aufgrund ihrer großen Vielfalt haben sie ein weites Wirkungsspektrum und eine Vielzahl von Zielzellen. Sie dienen unter anderem als Mediatoren von Inflammation und Immunreaktionen (wie innate Immunität, Antigenpräsentation, Knochenmarkdifferenzierung, Zellrekrutierung und -aktivierung, Exprimierung von Adhäsionsmolekülen), aber auch als Botenmoleküle für Zellwachstum und -differenzierung. Auch beeinflussen sie ihre Wege gegenseitig (Cohen und Cohen 1996; Heinrich et al. 2014; Borish und Steinke 2003; Liu et al. 2021).

Messungen der Zytokinkonzentrationen können ein Indikator zur Beurteilung klinischer Beeinträchtigungen sein und Einblicke in physiologische und pathologische Prozesse bieten, die zur Diagnostik und Behandlung verschiedener Erkrankungen zu Hilfe genommen werden können (Liu et al. 2021).

Eine übermäßige Stressantwort nach einer Operation führt zu einer Freisetzung proinflammatorischer Zytokine und erhöht die Leukozytenzahl. Dieser Prozess scheint direkt mit der Entwicklung eines postoperativen Delirs verbunden zu sein (Noah et al. 2021). Eine systemische Inflammation scheint die treibende Kraft für ein POD zu sein, da Zytokine wie oben bereits erklärt, durch Zerstörung und Passage der BHS, Aktivierung von Mikroglia oder über afferente Nerven und zirkumventrikuläre Organe das ZNS beeinflussen können und dadurch eine sekundäre inflammatorische Reaktion auslösen, die die kognitiven Funktionen beeinflussen und damit ein POD begünstigen (Huang et al. 2022; Noah et al. 2021; Cerejeira et al. 2014).

Bisherige Studien legen nahe, dass eine gesteigerte Expression von proinflammatorischen Zytokinen (wie z.B. CRP, IL-6, TNF α) mit der Entwicklung eines POD assoziiert ist. Darum ist

es wichtig, die Zytokine, die das Auftreten eines POD fördern, sicher zu identifizieren und zu erkennen (Huang et al. 2022).

Im Rahmen dieser Arbeit soll untersucht werden, ob es Zytokine gibt, die als Biomarker, also als Indikator für das Auftreten eines postoperativen Delirs, dienen. Es gilt zu klären, inwieweit diese als diagnostische, prognostische oder prädiktive Biomarker genutzt werden können.

1.3 Funktion und Bedeutung der untersuchten Biomarker S100 β , IL-6, IL-1 β , Gasdermin D, BDNF, sTREM2 und CRP

1.3.1 S100 β

S100 β stammt aus der Familie der Calcium- (Ca^{2+}) bindenden Proteine und wird vor allem von Astrozyten, aber auch anderen Gliazellen, insbesondere bei pathologischen Prozessen des Nervensystems (wie akute Hirnverletzungen, neurodegenerative Erkrankungen, psychiatrische Störungen) exprimiert (van Munster et al. 2009; Michetti et al. 2019). Es besteht aus einer α - und einer β - Untereinheit, die β -Untereinheit ist hochspezifisch für das Gehirn (Grandi et al. 2011). Dem Protein selbst werden viele Funktionen zugeordnet, wie beispielsweise Beteiligung an Zellproliferation, -überleben und -differenzierung, Regulation der zellulären Ca^{2+} -Homöostase und Enzymaktivität und es scheint mit dem Zytoskelett in Interaktion zu treten (Michetti et al. 2019; Grandi et al. 2011). S100 β ist ein wichtiger Biomarker, sowohl im Liquor als auch im Serum, der auf Zellschäden im Nervensystem und/oder eine Funktionsstörung der Blut-Hirn-Schranke hinweisen kann (van Munster et al. 2009; Zhang et al. 2020; Grandi et al. 2011). Er wird bei verschiedenen Pathologien verstärkt ausgeschüttet, z.B. akuten Hirnschädigungen, neurodegenerativen Erkrankungen, angeborenen oder psychiatrischen Störungen, wobei die Bestimmung der Konzentration einen Hinweis auf die jeweilige Diagnose geben kann (Michetti et al. 2019; Grandi et al. 2011). In nanomolaren Konzentrationen scheint S100 β protektive Funktionen wie Unterstützung der Neuritenausbreitung, Modulation der Langzeitpotenzierung, Schutz von Neuronen und einige weitere zu haben (Michetti et al. 2019). In mikromolaren Konzentrationen hingegen wird u.a. die inducible nitric oxide synthase (iNOS) aktiviert, was zur Stickstoffmonoxid (NO)-Freisetzung und damit verbundenem Neuronen- und Gliazelltod führt. Auch wird der Glutamat-induzierte Zelluntergang stimuliert und die Bildung reaktiver

Sauerstoffspezies und die Oligodendrogenese gestört. Dies sind alles Prozesse, die den neuronalen Zelluntergang fördern (Michetti et al. 2019).

Van Munster et al. konnten an Patienten nach Hüftfraktur und -operation aufführen, dass diejenigen mit Delir in 81 % der Fälle höhere S100 β -Werte im Vergleich zum „Normalwert“ hatten, während diese bei Patienten ohne Delir nur in 50 % der Fälle erhöht waren (van Munster et al. 2009). Die S100 β -Konzentration ist bei deliranten Patienten insgesamt im Schnitt höher (0,16 $\mu\text{g/l}$) als bei nicht deliranten Patienten (0,1 $\mu\text{g/l}$) und erreicht den Höchstwert während des akuten Delirstadiums (van Munster et al. 2009). Zudem kann eine signifikante Korrelation der S100 β -Konzentrationen mit denen von IL-6 und IL-8 dargestellt werden, was vermuten lässt, dass Neuroinflammation zusammenhängend mit cerebralem Schaden zum Delir führen könnte (van Munster et al. 2009). Daraus lässt sich allerdings nicht erschließen, ob die neuronalen Schäden auf das Delir zurückzuführen oder die Ursache für ein Delir sind. Jedoch entwickelten Patienten, die bereits vor der Operation bestehende kognitive und funktionelle Beeinträchtigungen vorwiesen, eher ein Delir, als diesbezüglich gesunde Probanden (van Munster et al. 2009).

In einem Tierversuch, bei dem experimentell ein traumatischer Hirnschaden herbeigeführt und dann systemisch ein Anti-S100 β -Antikörper appliziert wurde, kam es zu einer verbesserten kognitiven Leistung sowie einer weniger groß ausgeprägten Läsion im Gehirn, einer höheren Überlebensrate der kortikalen Neurone und einer verminderten Mikroglia-Aktivierung und damit einer Dämpfung inflammatorischer Prozesse (Michetti et al. 2019). Nach ventrikulärer S100 β -Injektion konnte eine verbesserte Kognition und gesteigerte Neurogenese festgestellt werden, was zu der Vermutung führt, dass die Höhe der vorliegenden S100 β -Konzentration eine entscheidende Rolle in der Auswirkung auf die Nervenzellen und das Hirngewebe und den damit zusammenhängenden Folgen hat (Michetti et al. 2019).

Die Messung der S100 β -Konzentration in dieser Studie soll dazu beitragen, eine Erkenntnis bezüglich eines entstehenden neuronalen Zellschadens im Rahmen des postoperativen Delirs zu gewinnen.

1.3.2 Interleukin 6 (IL-6)

IL-6 wird von Gliazellen und Neuronen, Ganglien- und Endothelzellen und anderen Immun- und Nicht-Immun-Zellen freigesetzt, v.a. aber von mononukleären Phagozyten (Borish und

Steinke 2003). Interleukin-6 ist wesentlich an der physiologischen Funktion des Gehirns und des Nervensystems, an pathologischen und inflammatorischen Prozessen, sowie an antiinflammatorischen Prozessen beteiligt (Erta et al. 2012; Kummer et al. 2021).

Auf der einen Seite dient IL-6 als wesentliches Kommunikationsmittel für neuroimmune Interaktionen im ZNS (Kummer et al. 2021). Einer der Hauptmechanismen dafür (in vitro) ist die Depolarisation von Nervenzellen und der damit verbundene Calcium-Einstrom in diese Zellen (Erta et al. 2012). Zudem fördert IL-6 die Neuronenaussprossung und funktionelle Erholung verschiedener Strukturen des Hippocampus (Erta et al. 2012; Kummer et al. 2021) und ist wichtig für die Regulation von Verletzungen des Gehirns (z.B. Trauma, Schlaganfall). Eine weitere Rolle spielt IL-6 in der adulten Neurogenese, der Entwicklung von Neuronen und Gliazellen aus neuronalen Stammzellen (Erta et al. 2012; Kummer et al. 2021), was durch verschiedene Tätigkeiten, Umweltfaktoren, Stress und Altersprozesse beeinflusst wird (Erta et al. 2012). Außerdem proliferieren Mikroglia durch IL-6-Stimulation, Überlebensprozesse (ggf. durch Hochregulation von BDNF) und die Myelinproduktion von Oligodendrozyten werden gefördert und reife T-Zellen werden durch Stimulation der Chemokinproduktion ins ZNS gelockt (Erta et al. 2012). IL-6 hat einen protektiven Effekt auf durch Hypoxie bedingte Exzitotoxizität, oxidativen Stress und Apoptose (Rose-John 2018; Kummer et al. 2021) und induziert die Astrogliose und Angiogenese zur Remodellierung und Regeneration von geschädigtem Gewebe.

Auf der anderen Seite wird IL-6 bei neuropathologischen Prozessen und jeglicher Form von Neuroinflammation hochreguliert. Es moduliert die Expression von Genen, die an inflammatorischen Prozessen, Apoptose und oxidativem Stress beteiligt sind. IL-6 gilt zudem als wichtigster Stimulator für die Leber zur Synthese Akuter-Phase-Proteine in der frühen Immunreaktion (Borish und Steinke 2003), terminiert aber auch die frühe Immunantwort und leitet die späte Immunantwort ein (Rose-John 2018; Borish und Steinke 2003). Zudem inhibiert IL-6 die T-Zell-Apoptose sowie die Differenzierung von T-regulatorischen-Zellen (Treg) (Rose-John 2018).

Treg-Zellen spielen eine Schlüsselrolle in der Immuntoleranz und sind essentiell für die Aufrechterhaltung der Immunhomöostase (Duggleby et al. 2018). Sie inhibieren die Proliferation von B-, T- und dendritischen Zellen, um eine übermäßige Immunantwort einzudämmen (Duggleby et al. 2018). Durch die Inhibition der Differenzierung von Treg-

Zellen durch IL-6 wird die Dämpfung einer übermäßigen Immunantwort erschwert. Dieser Prozess könnte an der Delirpathogenese im Rahmen der Neuroinflammationstheorie beteiligt sein.

1.3.3 Interleukin-1 β (IL-1 β)

IL-1 β ist eine Isoform des Interleukin-1, welches ein proinflammatorisches Zytokin ist und im Rahmen von Entzündungen oder Gewebeschäden von Zellen des angeborenen Immunsystems durch Aktivierung von TLR-4 synthetisiert und sezerniert wird (Löffler et al. 2007; Borish und Steinke 2003; Mendiola und Cardona 2018; Bent et al. 2018).

Hauptsächlich findet die IL-1 β -Produktion zunächst durch Mikroglia statt, später auch durch andere Nervenzellen wie Astrozyten oder Oligodendrozyten (Mendiola und Cardona 2018).

IL-1 β ist dazu in der Lage, afferente Nerven zu stimulieren bzw. über die Blut-Hirn-Schranke ins zentrale Nervensystem (ZNS) zu gelangen oder es wird direkt von Immunzellen des ZNS durch Aktivierung von Pattern Recognition Receptors (PRRs) synthetisiert (s.o.) (Cerejeira et al. 2014a; Mendiola und Cardona 2018). Mikroglia wiederum besitzen Rezeptoren, an welche die proinflammatorischen Zytokine binden um diese zu aktivieren. Cibelli et al. zeigten, dass IL-1 β über direkte oder indirekte Interaktion mit Mikroglia mit für die neuronale Plastizität verantwortlich ist (Cibelli et al. 2010; Tong et al. 2008).

Erhöhte Signaltransduktion durch IL-1(β) fördert den neuronalen Zelltod, zudem konnte erhöhte IL-1 β -Produktion bereits mit neuronalen Erkrankungen wie Epilepsie, Schlaganfall, Alzheimer-Demenz u.a. in Verbindung gebracht werden (Bent et al. 2018).

Es wird vermutet, dass IL-1 β ungünstige Einflüsse auf das Gehirn hat (u.a. durch Suppression des neuroprotektiven Faktors BDNF), allerdings erst in enorm hohen Konzentrationen nach langer Exposition neurotoxisch wirkt (Tong et al. 2008).

Anhand der Konzentrationsmessung von IL-6 und IL-1 β sowie des CRP (s. S. 23 bei 1.3.7) soll ein Zusammenhang zwischen (systemischer) Inflammation und dem Auftreten eines POD's untersucht werden.

1.3.4 Gasdermin D

Gasdermin D ist ein kleines Protein, das an der Zusammensetzung des Inflammasoms und an der Pyroptose beteiligt ist (He et al. 2015). Die Pyroptose ist eine inflammatorische Form des

programmierten Zelltodes und ist durch Zellschwellung, Lyse und Freisetzung von Zytoplasmabestandteilen gekennzeichnet (Fu et al. 2019; Lieberman et al. 2019).

Gasdermin D wird nach Aktivierung des Inflammasoms durch pathogen- und danger-associated molecular patterns (PAMP's, DAMP's) im Rahmen von Infektionen und/oder Verletzungen freigesetzt (He et al. 2015; Lieberman et al. 2019). Es ist zudem an der Freisetzung von IL-1 β beteiligt, jedoch nicht an dessen Synthese (Lieberman et al. 2019; He et al. 2015; Fu et al. 2019). Im Tierexperiment konnte nachgewiesen werden, dass das NOD-, LRR- and pyrin domain containing protein 3 (NLRP3)-Inflammasom bei Vorliegen verschiedener neurodegenerativer Funktionsstörungen verstärkt im Hippocampus exprimiert wird und so die Gasdermin D-Konzentration erhöht ist (Fu et al. 2019).

Welche Rolle Gasdermin D in Bezug auf das POD spielt, ist bisher durch keinerlei Literatur dargestellt. Deshalb soll in der CONFESS-Studie die Hypothese eines möglichen bestehenden Zusammenhangs von Gasdermin D (neuronaler Inflammationsmarker) mit dem Auftreten eines POD untersucht werden, um bestehende Pathomechanismen aufzudecken, genaueren Forschungsbedarf zu begründen und einen möglichen Ansatzpunkt in Prävention und Therapie zu bieten.

1.3.5 BDNF (brain-derived neurotrophic factor)

BDNF ist ein Wachstumsfaktor aus der Neurotrophin-Protein-Familie und wird in den Somata von Neuronen und Gliazellen gebildet (Björkholm und Monteggia 2016; Colucci-D'Amato et al. 2020; Grandi et al. 2011). Insbesondere im präfrontalen Cortex und im Hippocampus wird BDNF in großen Mengen gebildet und freigesetzt, weswegen ihm wichtige Funktionen im Bereich des Gedächtnisses (unterstützt das Arbeitsgedächtnis und ist essentiell für das Langzeitgedächtnis), der Kognition und des Verhaltens zugeschrieben werden (Wyrobek et al. 2017a; Colucci-D'Amato et al. 2020). BDNF wirkt über die tropomyosin receptor kinase B (TrkB) und löst über diesen Weg verschiedene Signalkaskaden aus. So werden unter anderem die Neurotransmission moduliert und die präsynaptische Neurotransmitterfreisetzung im Hippocampus gesteigert, wodurch die Langzeitpotenzierung gefördert und erleichtert wird (Björkholm und Monteggia 2016; Colucci-D'Amato et al. 2020; Hayhurst et al. 2020). Weitere Mechanismen, die Einfluss auf die Neurogenese, Synaptogenese, neuronale Plastizität und Lernen und Gedächtnis sowie die Funktion cholinergischer und dopaminergischer Neurone haben, können aktiviert werden (Song et al. 2017;

Alam et al. 2018; Wyrobek et al. 2017a; Björkholm und Monteggia 2016; Colucci-D'Amato et al. 2020). Eine Studie, in der Patienten über 70 Jahre einer Wirbelsäulenoperation unterzogen wurden, zeigt, dass Patienten, die ein postoperatives Delir entwickeln, während der Operation einen stärkeren BDNF-Abfall haben (Mittelwert = 74 %) als die Patienten, die kein postoperatives Delir entwickeln (Mittelwert = 50 %) (Wyrobek et al. 2017). Pro Prozent stärkerer Abnahme vom Baseline-Wert im operativen Verlauf, tritt eine höhere mediane Delir-Schwere bei den Patienten auf. Präoperative Unterschiede in der BDNF-Konzentration zwischen deliranten und nicht-deliranten Patienten können jedoch nicht nachgewiesen werden (Wyrobek et al. 2017). Somit scheint zumindest eine Assoziation zwischen der BDNF-Abnahme intraoperativ und der postoperativen Delir-Inzidenz bei Erwachsenen ≥ 70 Jahren zu bestehen (Wyrobek et al. 2017). Eine mögliche Erklärung dafür ist, dass die gesteigerte Neuroinflammation den Neuronen die Fähigkeit nimmt, BDNF zu synthetisieren. Auch eine mögliche Störung der BHS könnte zur verminderten BDNF-Konzentration im ZNS und daraus resultierenden Delir-Symptomen führen (Hayhurst et al. 2020). In Tierstudien fand man heraus, dass BDNF bei neurodegenerativen Erkrankungen und auch bei Neuroinflammation postoperativ vermindert und auch die TrkB-Rezeptorexpression herunterreguliert ist und somit die nachfolgenden Signalkaskaden und deren Effekte nur in reduzierter Form stattfinden (Alam et al. 2018; Fan et al. 2016). Eine verminderte BDNF-Konzentration konnte auch bei neurodegenerativen Erkrankungen im Menschen gezeigt werden (Colucci-D'Amato et al. 2020; Hayhurst et al. 2020).

Auch in der CONFESS-Studie soll ein möglicher Zusammenhang zwischen der BDNF-Konzentration und dem POD geprüft werden, um gegebenenfalls bestehende Erkenntnisse zu verifizieren oder zu widerlegen.

1.3.6 sTREM2 (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells 2)

sTREM2 ist als lösliche Ektodomäne des triggering receptor expressed on myeloid cells 2 (TREM2) im zentralen Nervensystem ein spezifischer Rezeptor auf der Mikroglia-Plasmamembran und unter anderem an der Regulation der Phagozytose, Abräumung apoptotischer Neurone, Zytokinfreisetzung, Mikroglia-proliferation und -migration und der Inhibition proinflammatorischer Reaktionen von Mikroglia beteiligt (Suárez-Calvet et al. 2016; Suárez-Calvet et al.; Filipello et al. 2022). sTREM2 ist als Marker im Liquor detektierbar und reflektiert die Menge an signalkompetentem TREM2 auf der Membranoberfläche aktivierter Mikroglia (Suárez-Calvet et al. 2016; Filipello et al. 2022; Halaas et al. 2020).

Zudem ist sTREM2 ein Marker, der im Liquor sowohl für die Detektion von neurodegenerativen als auch von inflammatorischen Erkrankungen zum Einsatz kommt (Suárez-Calvet et al. 2016; Filipello et al. 2022). sTREM2 ist bei neurologischen inflammatorischen Erkrankungen (z.B. bei Multipler Sklerose) im Liquor erhöht (Suárez-Calvet et al. 2016).

In einer Studie von Henjum et al. konnten signifikant erhöhte sTREM2-Konzentrationen im Liquor bei Patienten mit postoperativem Delir nach Hüftfraktur im Vergleich zu nicht-deliranten Patienten nachgewiesen werden. Kurz vor Delireintritt konnten erhöhte Werte in der Gruppe ohne vorbestehende Demenz (11,1 ng/ml) im Vergleich zur Gruppe mit vorbestehender Demenz (7,4 ng/ml) gemessen werden – die Werte nahmen im weiteren postoperativen Verlauf wieder ab (Henjum et al. 2018).

Als mögliche Annahme, dass die sTREM2-Konzentration bei Patienten mit vorbestehender Demenz im Vergleich zu Patienten ohne vorbestehende Demenz nicht signifikant erhöht ist, gilt die Überlegung, dass bei den Patienten ohne vorbestehende Demenz die Neuroinflammation eine größere Rolle einnimmt (Henjum et al. 2018). Das könnte daran liegen, dass bei Patienten mit Demenz bereits eine höhere „Baseline-Neuroinflammation“ vorherrscht und durch das Delir keine ausschlaggebenden Veränderungen ausgelöst werden.

Ziel ist es, sTREM2 als Marker für neuronale Inflammation bei postoperativem Delir zu untersuchen.

1.3.7 C-reaktives Protein (CRP)

Das C-reaktive Protein zählt zu den Akute-Phase-Proteinen, welches bei Entzündung, Infektion oder Zellschäden hauptsächlich von den Hepatozyten, aber auch von glatten Muskelzellen, Makrophagen, Endothelzellen, Lymphozyten und Fettzellen produziert wird und damit Teil des humoralen Immunsystems ist (Sproston und Ashworth 2018; Pepys und Hirschfield 2003). CRP ist mit der Freisetzung verschiedener inflammatorischer Zytokine assoziiert (TNF α , IL-1, IL-6) und erhöht die Durchlässigkeit der BHS (Corlier et al. 2018). CRP-Spiegel unter 0,3 mg/dL gelten als normal und finden sich bei den meisten gesunden Erwachsenen, während CRP-Spiegel über 10 mg/dL für eine eindeutige systemische Inflammation sprechen (Nehring et al. 2020; Pepys und Hirschfield 2003). Genaue Funktionen des CRP bei Inflammation sind noch nicht bekannt (Pathak und Agrawal 2019). CRP ist bei Patienten mit Alzheimer-Demenz und schwerer kognitiver Beeinträchtigung im

Blut erhöht. Außerdem dient zirkulierendes CRP als relevanter Marker für chronische periphere Inflammation und kann somit Ursache oder Folge neuroinflammatorischer Prozesse im Gehirn sein (Corlier et al. 2018). Corlier et al. konnten anhand der Cardiovascular Health Study Cohort (CHS) vorführen, dass die CRP-Baseline-Konzentration bei Probanden ≥ 65 Jahre, die zur Baseline keine kognitiven Beeinträchtigungen aufwiesen, signifikant mit der Dicke des posterioren cingulären Cortex, dem Isthmus des cingulären und dem parahippocampalen Cortex sowie dem kaudalen mittleren frontalen Cortex im MRT im 9-Jahres-Follow-Up korrelierten (Corlier et al. 2018). Somit ist erhöhtes Baseline-CRP nach neun Jahren mit einem dünneren Cortex in relevanten Hirnregionen für die Alzheimer-Erkrankung assoziiert. Dies zeigt, dass vorbestehende chronische geringgradige Inflammation mit Langzeitveränderungen in relevanten Hirnregionen für die Alzheimer-Erkrankung, Hirnalterung und inflammatorischen Veränderungen in Verbindung steht (Corlier et al. 2018). Somit lässt sich annehmen, dass erhöhte CRP-Konzentrationen im Rahmen des postoperativen Delirs und die damit verbundenen gesteigerten Inflamationsprozesse negative Konsequenzen für das kognitive Outcome der betroffenen Patienten haben.

1.4 Verbindung von Biomarkern zum postoperativen Delir und POCD

Zu den Biomarkern, die bisher mit dem postoperativen Delir in Verbindung gebracht werden konnten, gehören vor allem inflammatorische Marker wie beispielsweise Interleukine (v.a. IL-1 β , IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12), CRP, CD68 (Cluster of Differentiation 68, vor allem auf der Oberfläche von Makrophagen exprimiert) und Marker für zerebralen Zellschaden wie S100 β und neuronenspezifische Enolase (NSE) (Schenning und Deiner 2015; Khan et al. 2020; John et al. 2017; Casey et al. 2020; Hollinger et al. 2021; Dillon et al. 2017; Noah et al. 2021; Liu et al. 2018). Auch Bestandteile des neuronalen Transmittersystems wie Noradrenalin, Dopaminrezeptoren, Acetylcholinesterase und Cortisol werden als Biomarker in Betracht gezogen, ebenso das Apolipoprotein E $\epsilon 4$ als Beispiel für einen genetischen Marker (Schenning und Deiner 2015; Menzenbach et al. 2021; John et al. 2017). Zu diesen Markern lassen sich nur wenige Studien im Zusammenhang mit dem POD finden.

Eine Metaanalyse, die sich mit inflammatorischen Markern in Bezug auf das POD und postoperative kognitive Leistungsbeeinträchtigung beschäftigte, hat zusammenfassend herausgestellt, dass Patienten, die ein POD entwickeln, bereits präoperativ signifikant höhere IL-6- und CRP-Werte haben, im Vergleich zu Patienten, die kein POD entwickeln.

Auch postoperativ sind IL-6-, CRP-, sowie S100 β - und IL-8-Werte signifikant erhöht (Liu et al. 2018).

Casey et al. konnten in einer Studie mit 114 Probanden nach elektivem nicht-kardialen, nicht-intrakranialen operativen Eingriff einen stärkeren postoperativen neurofilament light chain (NfL) -Konzentrationsanstieg (Marker für neuronalen Zellschaden) im Serum bei Probanden mit POD beobachten im Vergleich zu Probanden ohne POD (*mean difference* = 0,240 log₁₀ pg/ml am ersten postoperativen Tag). Auch der Interleukin-8-Konzentrationsanstieg ist in der Delir-Gruppe signifikant stärker. Außerdem korrelieren die NfL-Konzentration und der postoperative IL-8-Konzentrationsanstieg mit der Delir-Schwere (Casey et al. 2020).

In Bezug auf BDNF konnte man bereits feststellen, dass die BDNF-Werte im operativen Verlauf im Vergleich zum Ausgangswert abfallen, der Abfall bei Patienten mit POD jedoch stärker ist (74 %) als bei Patienten ohne POD (50 %). Pro Prozent stärkerem BDNF-Abfall fällt das Delir schwerwiegender aus (β -Koeffizient = 0,04) (Wyrobek et al. 2017b).

Eine weitere Studie zeigt, dass Patienten, die eine orthopädische Operation erhalten und ein Delir entwickeln, bereits präoperativ im Liquor erhöhtes Calprotectin, IL-6 und IL-8 vorweisen und im Plasma IL-6 und Calprotectin erhöht und IL-4, IL-5, IFN- γ , IL-12 und IFN- α 2 vermindert sind (auch postoperativ vermindert) (Hirsch et al. 2016). Postoperativ sind IL-5 und IL-8 signifikant im Vergleich zu nicht deliranten Patienten und zu den Baseline-Werten erhöht (Hirsch et al. 2016).

Signifikant erhöhte S100 β -Werte im Plasma sind mit einem Maximum während des Delirs und in signifikanter Korrelation mit IL-1 und IL-6 nachgewiesen (van Munster et al. 2009). Auch Hollinger et al. konnten bei Patienten \geq 65 Jahren, die nach elektiver oder Notfall-Operation ein POD entwickelten, erhöhte S100 β -Konzentrationen nachweisen (0,08 μ g/l (POD) vs. 0,02 μ g/l (kein POD)), sowie einen durch das operative Trauma resultierenden Anstieg inflammatorischer Marker (CRP) (Hollinger et al. 2021).

In Bezug auf das POCD gibt es bislang wenige Studien, die sich mit möglichen Biomarkern für das POCD beschäftigen. Erhöhte Level von IL-1 β und S100 β zeigten sich postoperativ, jedoch ohne Feststellung einer direkten Assoziation zum POCD (Androsova et al. 2015). Eine Studie an Ratten nach Abdominalchirurgie findet erhöhte IL-1 β -Spiegel postoperativ bei gealterten Ratten (Barrientos et al. 2012). Die erhöhten IL-1 β -Konzentrationen sind mit dem

Schweregrad der kognitiven Beeinträchtigung assoziiert. Eine Inhibition von IL-1 β -Rezeptoren kann einem POCD bei Ratten vorbeugen (Barrientos et al. 2012).

Ein Versuch an Mäusen, bei dem der colony stimulating factor 1 receptor (CSF1R) blockiert wurde, zeigt einen Zusammenhang des POCD mit der inflammatorischen Aktivierung von Mikroglia im Hippocampus. Durch die Hemmung des Rezeptors wird die Aktivität der Mikroglia und damit der inflammatorische Zustand nach operativem Trauma verringert, das kognitive Outcome ist im Vergleich zur Kontrollgruppe verbessert (Feng et al. 2017).

Mittlerweile gibt es einige Studien, die Zusammenhänge zwischen verschiedenen Biomarkern und dem postoperativen Delir aufführen. Da die Ergebnisse jedoch inkonstant sind und von Studie zu Studie variieren, erlauben sie in ihrer Gesamtheit noch keine präzise Schlussfolgerung. Da das (postoperative) Delir oft nicht oder zu spät erkannt wird und es keine klaren therapeutischen (pharmakologischen) Angriffspunkte gibt, soll die Bestimmung von Biomarkern, die im Zusammenhang mit dem POD stehen, dabei helfen, diagnostische und therapeutische Ansatzpunkte zu finden und auch bei der individuellen Risikostratifizierung zum Einsatz kommen.

Was in bisherigen Studien insbesondere nahegelegt wurde, ist, dass das POD mit einer gesteigerten Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie CRP, IL-6, TNF α assoziiert ist. Die systemische Inflammation diene als treibende Kraft für das POD als Resultat einer Operation (Noah et al. 2021; Huang et al. 2022). Deshalb wurden auch in der CONFESS-Studie inflammatorische Zytokine untersucht – IL-1 β , IL-6 und CRP – diese wurden bereits im Zusammenhang mit dem POD beschrieben (Liu et al. 2018; Hirsch et al. 2016; van Munster et al. 2009).

Auch S100 β wurde bereits mit dem POD in Verbindung gebracht. In der CONFESS-Studie dient S100 β als Marker für cerebralen Zellschaden und kann somit auch für die Beschreibung der Delir-Schwere herangezogen werden (Hollinger et al. 2021; van Munster et al. 2009).

Gasdermin D und sTREM2 werden in der CONFESS-Studie untersucht, da sie als neuronale Inflammationsmarker fungieren und sTREM2 außerdem die Aktivität von Mikroglia widerspiegelt und damit für die Hypothese des Mikroglia-Primings relevant ist.

BDNF wurde gewählt, um im Rahmen des POD die Neuroplastizität widerzuspiegeln und als neuroprotektiver Marker untersucht.

1.5 Zielsetzung

Aufgrund der sich stetig ändernden Altersverteilung in der Population mit Zunahme der älteren Menschen erlangt das postoperative Delir immer mehr klinische Relevanz.

Bislang ist jedoch unzureichend untersucht, welche Mediatoren sich auf das Auftreten eines POD begünstigend oder benachteiligend auswirken, was sowohl die Prävention als auch die Therapie schwierig macht und sich damit insgesamt negativ auf die postoperativen kognitiven Leistungen auswirkt. In dieser Arbeit werden dahingehend verschiedene Biomarker im Hinblick auf diagnostische, prognostische und prädiktive Bedeutung, die Operationsdauer und soziodemografische Merkmale (Alter, Geschlecht, Bildungsabschluss) als solche Mediatoren untersucht. Um das Ausmaß/die Folgen des POD besser einzuschätzen und zu visualisieren, welche Konsequenzen ein POD mit sich ziehen kann, werden die kognitiven Leistungen der Probanden anhand des CERAD-Plus-Tests gemessen.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die Daten der Cognitive Impairment Following Elective Spine Surgery (CONFESS) -Studie – eine prospektive Beobachtungsstudie des postoperativen Verlaufs älterer Patienten nach elektiver wirbelsäulenchirurgischer Operation – ausgewertet, um folgende Fragen zu klären:

1. In welchem Zusammenhang stehen die Operationsdauer und soziodemografische Merkmale mit der Delir-Inzidenz, dem Verlauf der Biomarker (S100 β , IL-6, IL-1 β , Gasdermin D, BDNF, sTREM2, CRP) und/oder der Delir-Schwere?
2. Gibt es Biomarker, die als Prädiktoren für ein POD gewertet werden können? Inwieweit bestimmen Biomarker den weiteren POD-Verlauf und unterscheiden sich im Vergleich zu nicht deliranten Kontrollen?
3. Inwieweit unterscheiden sich die kognitiven Leistungen der Probanden mit Delir im Vergleich zu Probanden ohne Delir anhand der Auswertung der CERAD-Plus-Testergebnisse prä- und postoperativ?
4. Kann man anhand der Biomarker vorhersagen, wie sich die kognitiven Leistungen eines Patienten nach dem Delir entwickeln?

Ziel ist es, anhand der Klärung dieser Fragen festzustellen, ob und inwieweit die ausgewählten Biomarker mit der Entstehung eines postoperativen Delirs und einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungen assoziiert sind und eventuell sogar als

Prädiktoren eines POD und damit einer Einschätzung des Risiko-Nutzen-Verhältnisses für Operationen bei Patienten ≥ 65 Jahren, dienen können. Auch könnte dadurch ermöglicht werden, operative und postoperative Maßnahmen an die Bedürfnisse der Patienten anzupassen, um diesen ein besseres kognitives Outcome zu ermöglichen, die Angehörigen zu entlasten und eventuell entstehenden physischen und psychischen Druck zu verringern und die Therapiekosten so gering wie möglich zu halten.

2. Probanden und Methoden

2.1 Studientyp

Bei der CONFESS-Studie – kognitive Störungen nach elektiver Wirbelsäulenchirurgie bei Älteren (COgNitive Impairment Following Elective Spine Surgery) - handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, die in den Abteilungen Neurologie, Neurochirurgie und Anästhesiologie der Universitätsmedizin Greifswald durchgeführt wurde. Es wurden $n = 124$ Probanden rekrutiert, um den postoperativen Verlauf nach elektiver Wirbelsäulenoperation nachzuvollziehen und die Entwicklung eines postoperativen Delirs in Abhängigkeit von der Operationsdauer zu beobachten (Fleischmann und Müller 2017).

2.2 Auswahl der Probanden

Die Rekrutierung der Probanden begann im Februar 2018 und wurde im März 2020 abgeschlossen. Alle Patienten, die sich in der Neurochirurgischen Poliklinik zur Evaluation eines elektiven wirbelsäulenchirurgischen Eingriffs vorstellten, wurden für eine mögliche Teilnahme an der Studie überprüft (Müller et al. 2020). Es erfolgte die umfangreiche schriftliche Aufklärung und Einwilligung der Patienten im Sinne des informed-consent-Prinzips: Das Studienprotokoll wurde durch die Ethikkommission der Universitätsmedizin Greifswald (BB 192/17) bewilligt.

Zu den Einschlusskriterien zählen:

- Alter: ≥ 60 Jahre
- Geplante elektive Wirbelsäulenoperation ohne Eröffnung der Dura mater spinalis
- Selbstständige Einwilligungsfähigkeit
- Deutsche Muttersprache

Zu den Ausschlusskriterien gehören:

- Diagnose einer Demenz o.a. vorbestehende chronisch degenerative ZNS-Erkrankungen
- Psychiatrische Vorerkrankungen
- Chronische Einnahme primär ZNS-wirksamer Medikamente (Antidepressiva, Neuroleptika, Sedativa, alpha1-Adrenorezeptor-Antagonisten, Psychostimulantien)

- Unmöglichkeit der Teilnahme an der Verlaufskontrolle
- Teilnahme an einer Interventionsstudie
- Elektronische oder bewegliche metallische Implantate
- Aktive Tumorerkrankungen

Die Abbruchkriterien sind:

- Persönlicher Wunsch des Patienten
- Nachträgliches Auftreten eines Ausschlusskriteriums
- Entscheidung der Studienleiter bei unvermeidbaren Risiken unter Nutzen-Risiko-Abwägung
- Neue (wissenschaftliche) Erkenntnisse während der Laufzeit der klinischen Prüfung, die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden können (positive Nutzen-Risiko-Abwägung nicht mehr gegeben)

(Fleischmann und Müller 2017).

2.3 Versuchsablauf

Zwei Tage vor der geplanten Operation wurde der Proband stationär für routinemäßige Untersuchungen und studienspezifische Maßnahmen aufgenommen (V0). Zu letzteren gehören ein erweitertes Anamnesegespräch (s. NINDS CDE, S. 32) durch das Studienpersonal, eine kognitive Testung, ein MRT des Neurocraniums und eine Ultraschalluntersuchung der cerebralen Gefäße (Fleischmann und Müller 2017). Um Baseline-Parameter für die Immunfunktion, neuronalen Schaden und den Metabolismus zu bestimmen, wurde dem Probanden zusätzlich Blut entnommen. Außerdem erfolgte eine Entnahme von Patienten-Serum aus dem peripheren Blut durch das Studienpersonal, um einmalig protektive genetische Polymorphismen zu bestimmen. Die Blutentnahme erfolgte während des Frühdienstes zwischen sieben und acht Uhr morgens. Es wurden insgesamt immer drei Röhrchen vollständig bis zur Markierung befüllt, zuerst zwei goldgelbe Serumröhrchen á 5 ml, dann ein hellgrünes Plasmaröhrchen á 4,5 ml. Nach Abnahme wurden die Röhrchen direkt durch das Studienpersonal abgeholt. Bei den Serumröhrchen war eine strenge Dokumentation des Abnahmezeitpunktes notwendig, da diese eine

Gerinnungszeit von 60 Minuten haben. Das Serum wurde bei 3000 g für 5 Minuten bei 18 bis 25 °C (Raumtemperatur) zentrifugiert. Dann wurden die Proben von 12 mal 220 µl in 1,2 ml pyrogenfreie Cryo-Röhrchen mit gelbem Deckel (bei Überschuss Rest á 500 µl) aliquotiert. Diese wurden eindeutig gelabelt und bei -80 °C eingefroren. Aus den Plasmaröhrchen wurden nach vier bis fünf Mal schwenken 500 µl antikoaguliertes Blut entnommen und in 1,2 ml pyrogenfreie Cryo-Röhrchen mit rotem Deckel gegeben und bei -80 °C eingefroren. Das restliche Material aus den Plasmaröhrchen wurde bei 3000 g für 5 Minuten bei 18 bis 25 °C (Raumtemperatur) zentrifugiert. Es wurde á 500 µl aliquotiert und in 1,2 ml pyrogenfreie Cryo-Röhrchen mit grünem Deckel gefüllt. Nach eindeutiger Beschriftung wurden auch diese bei -80 °C weggefroren.

Des Weiteren wurden präoperativ Lebensqualität, Schmerzen, Angst und Depression, instrumental activities of daily living (IADL), Gebrechlichkeit und der Owestry (Neck) Disability Index, zusammengefasst als selbstberichtete Outcome Parameter, ermittelt (Fleischmann und Müller 2017).

Alle Operationen liefen nach klinischen Standards ab. Die Anästhesie erfolgte ebenfalls nach einem standardisierten klinischen Verfahren, sofern keine schwerwiegenden medizinischen Begründungen dagegensprachen. Die Probanden wurden dafür fristgerecht über Risiken, Komplikationen und Nebenwirkungen aufgeklärt (Fleischmann und Müller 2017). Auch der operative Verlauf (V1) wurde anhand der klinischen Standards dokumentiert. Nach der Operation gelangten die Probanden für sechs Stunden in den Aufwachraum (sofern keine intensivmedizinische Betreuung notwendig war) und wurden nach Ablauf der sechs Stunden für das Vorhandensein und die Schwere eines deliranten Syndroms gescreent. Um die präoperativen Baseline-Parameter im Verlauf zu kontrollieren, wurde dem Probanden erneut eine Serum-Probe entnommen (Ablauf s.o.), das Schmerzniveau wurde in Form einer Fremdbeurteilung mittels visueller Schmerzskala erhoben (Fleischmann und Müller 2017).

Zum Zeitpunkt V2, also den ersten beiden postoperativen Tagen, erfolgte jeweils zum Früh-, Spät- und Nachtdienst eine Visite zum standardisierten Screening für das Vorhandensein und die Schwere eines deliranten Syndroms. Zudem erfolgten täglich zum Frühdienst eine Serumentnahme zur Verlaufskontrolle der Baseline-Parameter, eine Fremdbeurteilung des Schmerzniveaus sowie die Erfassung des Mobilisierungsstatus. Trat innerhalb der ersten 48 Stunden ein Delir auf, erfolgte die Datenerhebung bis zum Ende des Delirs, aber maximal

über sieben Tage. Trat kein Delir auf, erfolgte nach der Entlassung nur noch eine aktenbasierte postoperative Abschlussvisite (Fleischmann und Müller 2017).

Nach drei Monaten (V3) wurde der Proband erneut in die Neurochirurgische Poliklinik zur postoperativen Verlaufskontrolle gebeten. Neben standardisierten Untersuchungen erfolgte eine erweiterte studienspezifische Anamnese. Auch wurde wie zur stationären Aufnahme eine kognitive Testung, die Aufnahme eines MRTs des Neurocraniums sowie eine Kontrolle der selbstberichteten Outcome Parameter gemacht. Nach Abschluss dieser Visite war die Studienteilnahme beendet (Fleischmann und Müller 2017).

2.4 Methoden der Datenerhebung

Die Anamnese zu Studienbeginn erfolgte mit Hilfe der Common Data Elements (CDE) des National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), hierunter fallen auch die soziodemografischen Merkmale (Alter, Ausbildungsjahre, Geschlecht) (Fleischmann und Müller 2017). Das NINDS-CDE Projekt verfolgt das Ziel, eine standardisierte Datenerhebung von Probanden, die an neurologischen Studien teilnehmen, zu ermöglichen und diese auf zugänglichem Weg erreichbar zu machen (Biering-Sørensen et al. 2015). So wird auch ermöglicht, dass Daten unter mehreren Studien besser zu vergleichen sind.

Perioperative Komplikationen wurden nach klinischer Routine dokumentiert. Darüber hinaus erfolgte ein standardisiertes Screening, um die Manifestation eines deliranten Syndroms festzustellen. Dazu wurde die im deutschsprachigen Raum validierte Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC Skala) genutzt. Ergab das Screening einen positiven Befund, wurde das Vorliegen eines Delirs nach den Diagnosekriterien des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders in der 5. Auflage (DSM-5) bestätigt und die Schwere des Delirs mittels der validierten Confusion Assessment Method (CAM-S Skala) gemessen (Fleischmann und Müller 2017). Mit Hilfe der erweiterten neuropsychologischen Testbatterie des Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD-Plus), der Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest Version A (MWT-A) und des 9-Hole Peg Tests wurden die kognitiven Leistungen untersucht (Fleischmann und Müller 2017).

In der klinischen Routine erhobene Biomarkerkonzentrationen (CRP) wurden aus dieser übernommen. Studienspezifische Biomarkerkonzentrationen (S100 β , IL-6, IL-1 β , Gasdermin D, BDNF, sTREM2) wurden nach Studienende aus asservierten Seren von Patienten mit Indexereignis (POD+) und gematchten Kontrollen (POD-) bestimmt und zusammen mit

Routineparametern in einer Fall-Kontroll-Analyse ausgewertet (Fleischmann und Müller 2017). Die Matchkriterien sind:

- Gleiches Alter \pm 5 Jahre
- Gleiches Geschlecht
- Gleicher ASA (*American Society of Anesthesiologists*) -Score

2.4.1 CERAD Plus

CERAD - The Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease - wurde im Jahr 1986 mit Bewilligung des National Institute on Aging (NIA) gegründet, um ein standardisiertes Verfahren zur Bewertung und Diagnostik der Alzheimer Erkrankung aufzustellen (Duke University). Es handelt sich um eine neuropsychologische Testbatterie, die aus acht unterschiedlichen Tests zur Beurteilung der kognitiven Funktionen besteht und durch drei weitere Tests (CERAD Plus) ergänzt wurde. Sie kann sensitiv zwischen leichter und mittelschwerer Alzheimer-Demenz, leichter kognitiver Beeinträchtigung, Depression und gesunden Kontrollen unterscheiden (Barth et al. 2005). Die Testung des CERAD erfolgt als erste Testbatterie ohne stattgefundene Vortests. Die Testperson soll stets dazu ermutigt werden, die Aufgabe bis zum Ende durchzuführen, ohne dass deren Antworten dabei in irgendeiner Form bewertet werden (Memory Clinic 2005).

1. Verbale Flüssigkeit: Kategorie „Tiere“

Nach Verständnisüberprüfung hinsichtlich der Aufgabenstellung nennt der Versuchsleiter die Kategorie „Tiere“. Der Proband bekommt eine Minute Zeit, um alle Tiere aufzuzählen, die ihm einfallen. Wird länger als 15 Sekunden nichts gesagt, wird die Aufgabenstellung von der Versuchsperson wiederholt. Diese notiert alle genannten Tiere in Form von vier 15-Sekunden-Intervallen. Das Ergebnis errechnet sich aus der Summe der genannten Tiere in den vier Intervallen (Memory Clinic 2005). Dieser Aufgabenteil dient zur Überprüfung der verbalen Produktionsfähigkeit, des semantischen Gedächtnisses und der kognitiven Flexibilität (Barth et al. 2005).

2. *Boston Naming Test (BNT)*

Der BNT ist eine Kurzform der Originalversion, bei der der Testperson 60 Strichzeichnungen präsentiert werden (Lansing et al. 1999). In der Kurzform sind 15 Items enthalten, welche in fünf häufige, fünf mittelhäufige und fünf weniger häufige Items unterteilt sind. Der Versuchsleiter präsentiert dem Probanden nach Testerläuterung jede dieser Strichzeichnungen für jeweils zehn Sekunden. In dieser Zeit muss der Proband das Item benennen und der Versuchsleiter dokumentiert die genannte Antwort. Die Summe aller korrekten Bezeichnungen ergibt den Gesamtwert (Memory Clinic 2005). Der BNT dient zur Überprüfung der Wortfindung und -benennung sowie der visuellen Wahrnehmung (Memory Clinic 2005).

3. *Mini Mental Status (MMS)*

Dem Probanden werden Fragen zur Bewertung der Orientierung, Aufnahmefähigkeit, Aufmerksamkeit und Bewertung der Wiederabruffähigkeit und der Sprache gestellt (Palsetia et al. 2018). Maximal sind 30 Punkte zu erreichen.

4. *Wortliste lernen*

Dem Probanden werden nacheinander zehn Wörter im Abstand von zwei Sekunden gezeigt, die dieser laut vorlesen soll. Danach bekommt der Proband 90 Sekunden Zeit, um sich an die zehn präsentierten Worte in beliebiger Reihenfolge zu erinnern. Dieser Ablauf erfolgt drei Mal hintereinander, wobei die Reihenfolge der präsentierten Worte variiert wird.

Ist die Testperson nicht selbstständig in der Lage, die Begriffe zunächst laut vorzulesen, werden sie vom Versuchsleiter vorgelesen, dies muss jedoch in den Unterlagen vermerkt werden. Das Testergebnis ergibt sich aus der Summe der erinnerten Worte pro Durchgang. Auch die Intrusionen („falsch erinnerten“ Worte) werden vermerkt (Memory Clinic 2005). Auf diese Weise wird die Fähigkeit, sich unmittelbar aufgenommene Informationen zu merken, einzuprägen und wieder abzurufen, getestet (Memory Clinic 2005). Insgesamt sind 30 Punkte zu erreichen.

5. *Figuren abzeichnen*

Der Testperson werden nacheinander vier in ihrer Komplexität zunehmende Figuren vorgelegt, die die Testperson in maximal zwei Minuten nachzeichnen soll (Kreis, Rhombus,

zwei sich überschneidende Rechtecke, Würfel). Korrekturen und mehrere Versuche sind dabei erlaubt. Je eher die Zeichnungen mit den Figuren übereinstimmen, desto mehr Punkte werden vergeben, maximal jedoch 11 Punkte (Memory Clinic 2005). Untersucht werden hierbei die visuokonstruktiven Fähigkeiten, wodurch sowohl mildere als auch schwerere Beeinträchtigungen beurteilt werden können (Barth et al. 2005).

6. *Wortliste abrufen*

Dieser Test ermittelt, an wie viele Begriffe aus Aufgabe vier („Wortliste Lernen“) sich der Proband erinnern kann. Dafür bekommt er 90 Sekunden Zeit. Die Anzahl der erinnerten Worte ergibt die Punktzahl, auch die Intrusionen werden vermerkt (Memory Clinic 2005). Ziel dieser Untersuchung ist, die verzögerte verbale Merkfähigkeit und die freie Reproduktion und damit das verbale episodische Gedächtnis zu überprüfen (Barth et al. 2005).

7. *Wortliste wiedererkennen*

Der Testperson werden auf Kärtchen notierte Wörter nacheinander vorgeführt. Einige dieser Wörter stimmen mit den Wörtern aus den vorherigen Tests überein, einige Wörter sind neu. Nach jeder Karte fragt der Versuchsleiter, ob dieses Wort bereits bekannt ist, die Testperson muss mit „ja“ oder „nein“ antworten (Memory Clinic 2005). Das Ergebnis, die Diskriminabilität, errechnet sich mit Hilfe der Formel:

$$1 - \left(\frac{(10 - \text{hits}) + (10 - \text{correct rejections})}{20} \right) \times 100$$

(Aebi 2002).

Auf diese Art lassen sich die verzögerte verbale Merkfähigkeit, Rekognition und Abruf-/Speicherdefizite feststellen (Barth et al. 2005).

8. *Figuren abrufen*

Der Proband wird gebeten, sich an die vier Figuren aus dem fünften Versuch zu erinnern und sie so gut es geht aus dem Gedächtnis erneut aufzuzeichnen. Bewertet werden die Figuren anhand derselben Kriterien wie beim „Figuren Abzeichnen“. Sofern der Proband nicht von alleine auf die Figuren aus dem MMS kommt, wird er gefragt, ob er sich auch noch an andere Figuren erinnern kann. Auch diese Zeichnungen werden anhand ihrer Richtigkeit bewertet. Das Ergebnis ergibt sich aus den einzelnen Summen (Memory Clinic 2005). Dieser

Test spiegelt die verzögerte figurale Merkfähigkeit und die freie Reproduktion wider (Barth et al. 2005).

Im Anschluss folgen die „Plus-Tests“ bestehend aus dem „Trail Making Test A“, „Trail Making Test B“ und der „Phonematischen Flüssigkeit: S-Wörter“. Diese zusätzlichen Untersuchungen ermöglichen einen besseren Nachweis bei subkortikalen Störungen.

Trail Making Test A (TMT-A)

Anhand eines Übungsblattes wird dem Probanden die nächste Aufgabe erklärt. Von der Zahl „1“ an soll der Proband alle weiteren Zahlen in aufsteigender Reihenfolge verbinden, ohne den Stift dabei abzusetzen. Auf Fehler ist dabei sofort aufmerksam zu machen, um diese zu korrigieren. Der Proband erhält maximal drei Minuten Zeit, braucht er länger, wird der Test nach 180 Sekunden abgebrochen (Memory Clinic 2005). Dieser Test misst die psychomotorische Geschwindigkeit.

Trail Making Test B (TMT-B)

Auch hier erhält der Proband vor dem eigentlichen Test ein Übungsblatt. Hier werden Zahlen und Buchstaben nach dem Schema von 1 nach A, von A nach 2, von 2 nach B, usw. miteinander verbunden. Die Linien sollen so schnell wie möglich gezeichnet werden, ohne den Stift dabei abzusetzen. Wurde das Übungsblatt verstanden, wird der Test gestartet. Ebenso wie beim TMT-A, soll der Proband auf mögliche entstandene Fehler zur Korrektur hingewiesen werden, der Test ist nach spätestens fünf Minuten zu beenden und dient zusammen mit dem Quotient aus TMT-B/TMT-A der Beurteilung der Leistungen der exekutiven Funktionen (Memory Clinic 2005).

Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter

Der Proband wird aufgefordert, so viele Wörter wie möglich beginnend mit dem Buchstaben „S“ aufzuzählen. Bis auf Namen von Personen, geographische Namen, Nummern, dasselbe Wort in verschiedenen Formen oder unterschiedlichen Endungen sowie Stammergeänzungen, sind Wörter aller Art erlaubt. Alle erlaubten Wörter, die innerhalb einer Minute von „Los“ an genannt werden, werden zu einem Ergebnis summiert, welches die verbale Flüssigkeit strategieorientiert darstellt (Memory Clinic 2005).

2.4.2 Auswertung der CERAD-Plus-Testergebnisse

Alle Testergebnisse der verschiedenen Probanden, die zur Baseline (V0) und im Follow-Up (V3) erhoben wurden, wurden in einer Excel-Tabelle dokumentiert. Außerdem wurden zu jedem Probanden neben den jeweiligen Daten der Testerhebung das Alter, die Anzahl der Ausbildungsjahre sowie das Geschlecht notiert. Auf Basis dieser Tabelle wurde mit Hilfe des Auswertungsprogrammes „CERAD-Plus Online“ von der Memory Clinic der Universität Basel eine Datenbank mit den anonymisierten Patientendaten erstellt (Memory Clinic Basel).

Das Programm kann anhand der Daten für jeden Probanden und für jeden Test einen z-Wert errechnen. Dies geschieht mit Hilfe eines programminternen Normierungsverfahrens, das zum einen durch Transformation der Werte, die für jede Skala einzeln berechnet wird und diese so nah wie möglich in die Lage einer Normalverteilung bringt und zum anderen mit einem multiplen Regressionsmodell, das den Einfluss von Alter, Geschlecht und Ausbildungsgrad herausfiltert. Die CERAD-Testbatterie basiert auf einer Normierung mit 1.100 gesunden Probanden/-innen (Alter: 49 - 92 Jahre; Ausbildung: 7 - 20 Jahre), die Normierung der Plus-Tests geschieht anhand von 604 gesunden Probanden/-innen (Alter: 55 - 88 Jahre; Ausbildung: 7 - 20 Jahre) (Memory Clinic Basel).

Das Leistungsprofil inklusive der errechneten z-Werte wurde sowohl als Tabelle, als auch als Diagramm in einer PDF-Datei dargestellt (Memory Clinic Basel).

Der z-Wert beschreibt, um wie viele Standardabweichungen der gemessene Wert vom Mittelwert der untersuchten Normstichprobe abweicht. Auf Grundlage von Lehrbüchern der Neuropsychologie bewertet die Uniklinik Basel die z-Werte wie folgt:

- leicht beeinträchtigt: -1,28 bis -1,64
- mittelschwer beeinträchtigt: -1,64 bis -2,33
- schwer beeinträchtigt: schlechter als -2,33

(Memory Clinic Basel).

2.5 Biomarkerbestimmung

Die Zeitpunkte der Probenentnahmen wurden bereits im Versuchsablauf genannt. Zu den erhobenen Biomarkern gehören:

- Plasmaspiegel für neuronale Schäden (S100 β -Protein)
- systemische Inflammationsmarker (CRP, IL-1 β , IL-6)
- neuronale Inflammationsmarker (sTREM2, Gasdermin D)
- Neuronaler Wachstumsfaktor/Neurotrophin (BDNF)

(Fleischmann und Müller 2017)

Gemessen wurden die Biomarkerkonzentrationen aus dem Serum der Probanden vom neuroimmunologischen Labor der Universitätsmedizin Greifswald. Die Seren wurden bis zur Analyse bei -80°C aufbewahrt. Die Zuordnung der Probanden erfolgte durch den Oberarzt Dr. med. Robert Fleischmann der Neurologie der Universitätsmedizin Greifswald. Die Analysen der Serumproben erfolgten verblindet und die Identitäten der Probanden wurden anonymisiert.

Die Konzentrationserhebungen von IL-6, IL-1 β , Gasdermin D, BDNF und sTREM2 erfolgten mit Hilfe der Sandwich-enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)-Methode. Dazu wurde jeweils eine Platte, die mit antigenspezifischen Fang-Antikörpern beschichtet wurde, in Duplikaten mit den Proben versetzt. Das Antigen (der jeweilige Biomarker) bindet dann an freie Bindungsstellen des Fang-Antikörpers. Danach wurde ein Analyten-spezifischer biotinylierter Detektions-Antikörper aufgetragen, der an ein anderes Epitop des Antigens bindet als der Fang-Antikörper. Nachfolgend konnte die Avidin-/Streptavidin-konjugierte Meerrettichperoxidase (engl.: horseradish peroxidase, HRP) nicht-kovalent und hochaffin an das Biotin des Detektions-Antikörpers binden. Dieser kann mehrere Peroxidasen binden, wodurch es zur Signalamplifikation des Detektionssignals kommt. Nach Zugabe des farblosen Substrates Trimethylbenzidin (TMB) kommt es zu einem HRP-induzierten Farbumschlag von farblos nach blau. Diese Reaktion wurde durch das Hinzufügen von Säure beendet und es kam zu einem pH-bedingten Farbumschlag von blau nach gelb. Anschließend wurde die Extinktion bei einer Wellenlänge von 450 nm durch ein geeignetes Mikrotiterplatten-Lesegerät (ELISA-Reader) photometrisch gemessen. Durch eine mitgeführte Standardreihe konnte die gemessene Extinktion in eine Konzentration umgerechnet werden. Die Erstellung

der Standardkurve und der Konzentrationsberechnung erfolgte mit der Statistiksoftware GraphPad PRISM 8.0.1. Die Durchführung erfolgte nach Herstellerangaben, allerdings wurde die Standardkurve des IL-1 β -ELISAs um niedrigere Konzentrationen durch Hinzufügen einer weiteren Verdünnungsstufe (1:2) erweitert.

Die Konzentrationsmessung von S100 β erfolgte, unter Berücksichtigung gerätespezifischer Anweisungen, nach dem Sandwich-Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA)-Prinzip. Die Temperatur der Proben, Kalibratoren und Kontrollen musste zum Messzeitpunkt 20 bis 25°C betragen. In der ersten Inkubation bilden ein biotinylierter monoklonaler S100 β -spezifischer Antikörper und ein mit Ruthenium-Komplex markierter monoklonaler S100 β -spezifischer Antikörper in 20 μ l einen Sandwich-Komplex. In der zweiten Inkubationsphase werden Streptavidin-beschichtete Mikropartikel hinzugegeben, so dass der Komplex über Biotin-Streptavidin-Wechselwirkung an die Festphase gebunden wird. Dieses Gemisch wird in eine Messzelle überführt, in der die Mikropartikel über magnetische Wirkung an die Oberfläche der Elektrode fixiert werden. Ungebundene Substanzen werden nun entfernt. Es erfolgt die Anlegung einer Spannung, die die Chemilumineszenzemission induziert und mit einem Photomultiplier gemessen wird. Die Messergebnisse werden mit Hilfe einer generierten Kalibrationskurve ermittelt. Das Gerät (S100 Cobas e411) kann die Analytkonzentration jeder Probe mit Hilfe von Umrechnungsfaktoren automatisch berechnen (wahlweise in μ g/l, ng/ml, pg/ml; Messbereich: 0,005 - 39 μ g/ml) (Bouvier et al. 2011).

2.6 Statistische Methoden

Die erhobenen Daten wurden mit dem Statistikprogramm IBM SPSS Statistics (Version 25.0/26.0, IBM, Amonk, NY, USA) analysiert. Zusätzliche Diagramme wurden mit dem Programm R 4.0.4 und Microsoft Excel erstellt.

Das Signifikanzniveau liegt für alle Analysen bei $\alpha = 5\%$, somit gelten p -Werte $\leq 0,05$ als statistisch signifikant. Alle Ergebnisse für $p > 0,05$ und $p \leq 0,1$ werden als marginal signifikant gewertet.

2.6.1 Bereinigung der Biomarker-Konzentrationen

Um die Biomarker-Konzentrationen nach der Operation zwischen Delir- und Nicht-Delir-Gruppe besser vergleichen zu können, sind die erhobenen Konzentrationen nach der Operation um die Baselinekonzentration (Konzentration zu V0) bereinigt. Der Wert zum

Zeitpunkt V0 wurde dafür jeweils von den Werten zu den Zeitpunkten V1, V2.1 und V2.2 subtrahiert. Dieses Verfahren ermöglicht eine bessere Beurteilung der Veränderung der Konzentrationen nach der Operation und deren möglichen Einfluss auf ein POD und die Kognition, da die Biomarkerkonzentrationen in beiden Gruppen gleich null gesetzt werden und so Vorabunterschiede der Biomarker-Konzentrationen in Delir- und Nicht-Delir-Gruppe ausgeschlossen werden.

2.6.2 Vorabanalyse

2.6.2.1 Test von Voraussetzungen

Für jeden Biomarker sind für jeden Messzeitpunkt sowohl für die Delir-, als auch die Nicht-Delir-Gruppe Mittelwert und Standardabweichung berechnet (s. Anhang).

Um die Verteilung der erhobenen Biomarker und damit die Eignung für den *t*-Test und die Varianzanalyse a priori zu bestimmen, wurde über die explorative Datenanalyse der Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung bestimmt, sowie ein Histogramm und Q-Q-Plot für jeden einzelnen Biomarker zu jedem einzelnen Messzeitpunkt (V0, V1, V2.1, V2.2) erstellt. Obwohl in einigen Fällen die Annahme der Normalverteilung verletzt ist, wurde sich für die Anwendung von parametrischen Testverfahren entschieden, da diese auch bei einer Abweichung von der Normalverteilung robust sind (Czeschik et al. 2015; van Koolwijk und Wieken-Mayser 2015).

2.7 Beschreibung der Versuchsgruppe

Für den Ablauf der Studie wurden $n = 124$ Probanden rekrutiert, 62 männliche und 62 weibliche Probanden. 25 dieser Probanden sind im Studienverlauf ausgeschieden, da sie ihr Einverständnis zurückgezogen haben oder die Intervention abgesagt wurde. Von den verbliebenen Versuchspersonen entwickelten 22 Probanden ein Delir. Für die Untersuchungen in dieser Arbeit wurden jedoch nur 19 der deliranten Probanden einbezogen. Diese erfüllten die Kriterien für ein postoperatives Delir sowohl in der Nu-DESC Skala als auch im chart review. Die Einschlusskriterien für ein POD zur Untersuchung der Biomarker bei Probanden mit POD wurden strenger gewählt, um möglichst gut selektierte Probanden zu untersuchen. Von den 19 eingeschlossenen deliranten Probanden hatten 9 ein leichtes und 10 ein moderates bis schwerwiegendes Delir (nach CAM-S-Skala).

Tab. 1: **Übersicht über die Parameter der Delir- und Nicht-Delir-Gruppe**; prä = präoperativ erhoben, post = postoperativ erhoben; CERADm: mittleres Ergebnis aus allen CERAD-Subtests, m: männlich, w: weiblich, *M*: Mittelwert, *SD*: Standardabweichung, * 1,00 = kein Abschluss, 2,00 = Hauptschulabschluss, 3,00 = mittlere Reife, 4,00 = Fachhochschulreife, 5,00 = Abitur

Variable	Delir-Gruppe (n = 19)	Nicht-Delir-Gruppe (n = 80)
Alter [Jahre, <i>M</i> ± <i>SD</i>]	75,68 ± 5,77	70,36 ± 6,86
Geschlecht	m = 8 (42,1 %) w = 11 (57,9 %)	m = 38 (48,7 %) w = 40 (51,3 %)
Bildungsabschluss* [<i>M</i> ± <i>SD</i>]	2,35 ± 1,05	3,13 ± 0,99
Ausbildungsjahre [<i>M</i> ± <i>SD</i>]	8,63 ± 1,42	9,61 ± 1,45
OP-Dauer [min., <i>M</i> ± <i>SD</i>]	256,26 ± 126,88	177,73 ± 100,29
Delirschwere	leicht = 9 moderat/schwerwiegend = 10	
CERAD1 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,41 ± 1,36 vs. -0,14 ± 0,84	0,01 ± 1,17 vs. 0,24 ± 1,15
CERAD2 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,25 ± 1,26 vs. 0,28 ± 1,69	0,46 ± 1,08 vs. 0,80 ± 0,93
CERAD3 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-2,15 ± 2,80 vs. -1,45 ± 2,13	-0,61 ± 1,60 vs. -0,32 ± 1,73
CERAD4 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-1,74 ± 1,42 vs. -1,22 ± 0,77	-0,31 ± 1,19 vs. 0,04 ± 1,38
CERAD5 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,88 ± 2,31 vs. -0,38 ± 1,24	0,24 ± 1,37 vs. 0,51 ± 1,33
CERAD6 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,94 ± 1,12 vs. -0,44 ± 0,92	-0,24 ± 1,28 vs. 0,33 ± 1,30
CERAD7 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,88 ± 1,93 vs. -1,33 ± 2,53	0,02 ± 1,41 vs. 0,12 ± 1,58
CERAD8 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,67 ± 1,82 vs. -1,26 ± 1,46	-0,05 ± 1,59 vs. 0,32 ± 1,55
CERAD9 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,59 ± 1,33 vs. -0,19 ± 1,20	-0,20 ± 1,17 vs. 0,22 ± 0,99

CERAD10 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,60 ± 1,03 vs. -0,11 ± 1,12	0,46 ± 1,09 vs. 0,80 ± 1,24
CERAD11 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,30 ± 1,53 vs. 0,07 ± 1,48	0,23 ± 1,35 vs. 0,33 ± 1,17
CERAD_m [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,90 ± 1,10 vs. -0,57 ± 0,82	0,01 ± 0,79 vs. 0,31 ± 0,63

Tab. 2: **Übersicht über die Parameter der Delir-Gruppe und der gematchten Gruppe inklusive Anzahl der erhobenen Biomarker**; prä = präoperativ erhoben, post = postoperativ erhoben, CERADm: mittleres Ergebnis aus allen CERAD-Subtests; m: männlich, w: weiblich, *M*: Mittelwert, *SD*: Standardabweichung, ¹ bei zwei Probanden kein Wert zu V2.2, ² ein Wert zu V0 und einer zu V2.2 fehlt, ³ ein Wert zu V2.1 und zwei Werte zu V2.2 fehlen, ⁴ ein Wert zu V2.1 und vier Werte zu V2.2 fehlen, ⁵ ein Wert zu V2.2 fehlt, ⁶ vier Werte zu V1, ein Wert zu V2.1, zwei Werte zu V2.2 und zehn vollständige Biomarkerdatensätze fehlen, ⁷ zehn Werte zu V1, vier zu V2.1 und sieben zu V2.2 fehlen; * 1,00 = kein Abschluss, 2,00 = Hauptschulabschluss, 3,00 = mittlere Reife, 4,00 = Fachhochschulreife, 5,00 = Abitur

Variable	Delir-Gruppe (n = 19)	Gematchte Gruppe (n = 24)
Alter [Jahre, <i>M</i> ± <i>SD</i>]	75,68 ± 5,77	75,5 ± 5,209
Geschlecht	m = 8 (42,1 %) w = 11 (57,9 %)	m = 12 (50 %) w = 12 (50 %)
Bildungsabschluss* [<i>M</i> ± <i>SD</i>]	2,35 ± 1,05	3,19 ± 1,16
Ausbildungsjahre [<i>M</i> ± <i>SD</i>]	8,63 ± 1,42	9,5 ± 1,69
OP-Dauer [min., <i>M</i> ± <i>SD</i>]	256,26 ± 126,88	163,35 ± 82,25
Delirschwere	leicht = 9 moderat/schwerwiegend = 10	
CERAD1 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,41 ± 1,36 vs. -0,14 ± 0,84	0,23 ± 0,20 vs. 0,42 ± 1,06
CERAD2 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-0,25 ± 1,26 vs. 0,28 ± 1,69	0,58 ± 1,18 vs. 1,67 ± 0,67
CERAD3 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-2,15 ± 2,80 vs. -1,45 ± 2,13	-0,37 ± 1,78 vs. -0,41 ± 1,11
CERAD4 [<i>M</i> _prä ± <i>SD</i> vs. <i>M</i> _post ± <i>SD</i>]	-1,74 ± 1,42 vs. -1,22 ± 0,77	-0,12 ± 1,12 vs. 0,26 ± 1,83

CERAD5 [$M_{\text{prä}} \pm SD$ vs. $M_{\text{post}} \pm SD$]	$-0,88 \pm 2,31$ vs. $-0,38 \pm 1,24$	$0,06 \pm 1,49$ vs. $0,49 \pm 1,32$
CERAD6 [$M_{\text{prä}} \pm SD$ vs. $M_{\text{post}} \pm SD$]	$-0,94 \pm 1,12$ vs. $-0,44 \pm 0,92$	$-0,07 \pm 1,35$ vs. $0,80 \pm 1,51$
CERAD7 [$M_{\text{prä}} \pm SD$ vs. $M_{\text{post}} \pm SD$]	$-0,88 \pm 1,93$ vs. $-1,33 \pm 2,53$	$-0,15 \pm 1,66$ vs. $0,25 \pm 1,89$
CERAD8 [$M_{\text{prä}} \pm SD$ vs. $M_{\text{post}} \pm SD$]	$-0,67 \pm 1,82$ vs. $-1,26 \pm 1,46$	$-0,19 \pm 1,42$ vs. $0,69 \pm 1,46$
CERAD9 [$M_{\text{prä}} \pm SD$ vs. $M_{\text{post}} \pm SD$]	$-0,59 \pm 1,33$ vs. $-0,19 \pm 1,20$	$-0,12 \pm 1,17$ vs. $-0,005 \pm 0,85$
CERAD10 [$M_{\text{prä}} \pm SD$ vs. $M_{\text{post}} \pm SD$]	$-0,60 \pm 1,03$ vs. $-0,11 \pm 1,12$	$0,45 \pm 1,19$ vs. $0,84 \pm 1,34$
CERAD11 [$M_{\text{prä}} \pm SD$ vs. $M_{\text{post}} \pm SD$]	$-0,30 \pm 1,53$ vs. $0,07 \pm 1,48$	$0,21 \pm 0,29$ vs. $0,42 \pm 0,99$
CERAD_m [$M_{\text{prä}} \pm SD$ vs. $M_{\text{post}} \pm SD$]	$-0,90 \pm 1,10$ vs. $-0,57 \pm 0,82$	$0,06 \pm 0,81$ vs. $0,52 \pm 0,57$
S100 β	18 ¹	24 ²
IL-6	19	24
IL-1 β	19	24
Gasdermin D	19 ³	23
BDNF	19 ⁴	23 ⁵
sTREM2	19	24
CRP	14 ⁶	19 ⁷

Die kognitiven Leistungen der Probanden wurden präoperativ (Zeitpunkt V0) und drei Monate postoperativ (Zeitpunkt V3) mit Hilfe des CERAD-Plus-Tests untersucht und anhand der z-Werte validiert. Zu V0 konnte für alle 19 Probanden, die nachfolgend ein Delir entwickelten, die Kognition erhoben werden (Ausnahme CERAD 9 und 10, $n = 17$), im Follow-Up liegt nur von 8 Probanden (Ausnahme CERAD 11, $n = 7$) ein vollständiges Testergebnis vor. Von den Probanden, die kein postoperatives Delir entwickelten, liegen je nach Subtest präoperative Ergebnisse von 60 bis 78 und postoperative Ergebnisse von 45 bis 57 Probanden vor.

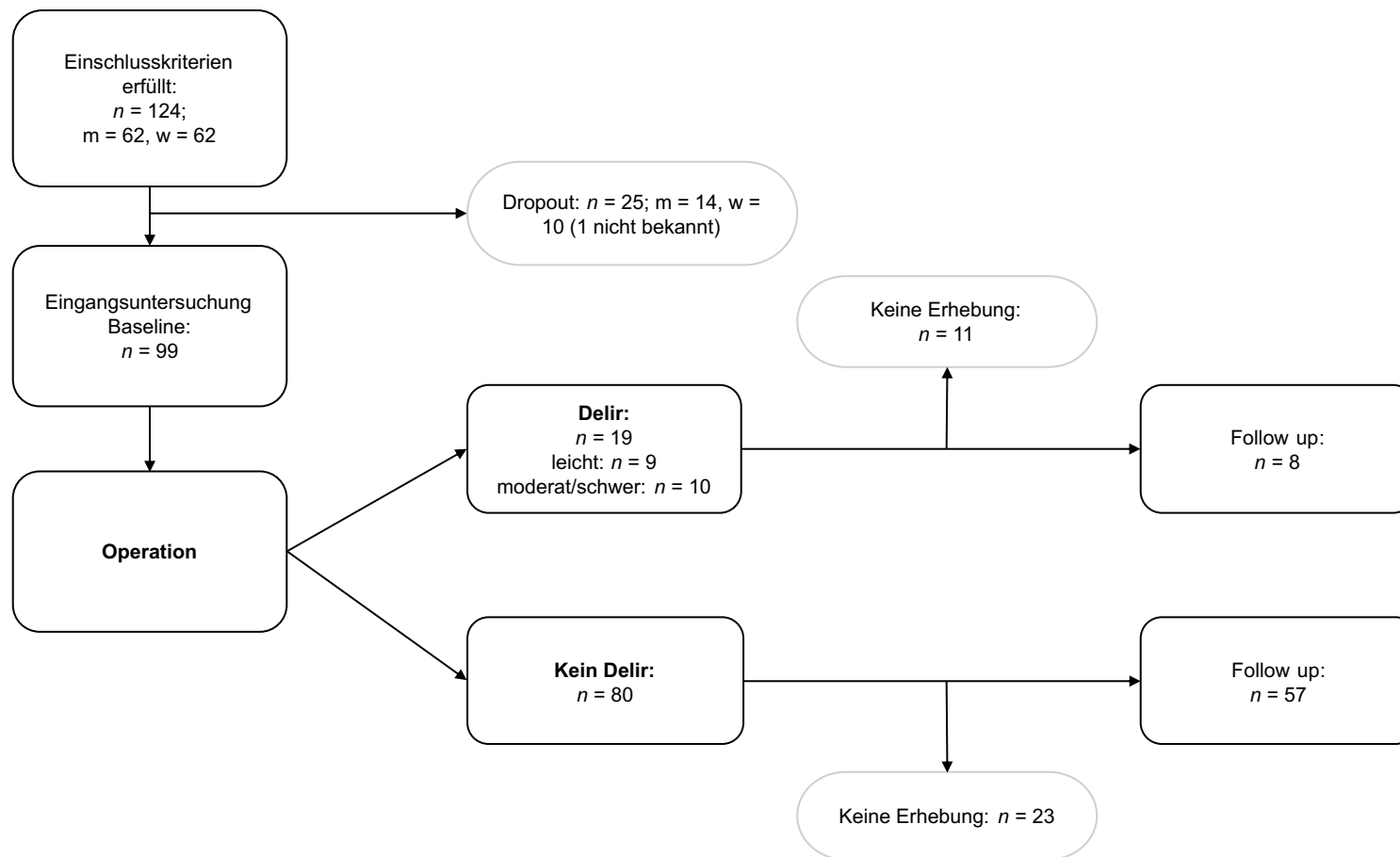


Abbildung 3: Zuordnung der Probanden im Studienverlauf

3. Ergebnisse

3.1 Einfluss soziodemografischer Merkmale und der Operationsdauer auf Delir-Inzidenz und -Schwere

3.1.1 Einfluss von Alter und Bildungsabschluss auf die Delir-Inzidenz, soziodemografische Merkmale und Delir-Schwere ohne Zusammenhang

Für den Zusammenhang von jeweils Geschlecht und Bildungsabschluss mit dem Auftreten eines Delirs wurde ein Chi-Quadratstest berechnet. Für den Zusammenhang zwischen Alter und Delir-Inzidenz wurde die punktbiseriale Korrelation verwendet.

Bildungsabschluss und Delir-Inzidenz weisen einen Zusammenhang ($\chi^2 (5) = 14,601$, $Phi = 0,388$, $p = 0,012$) auf. Verhältnismäßig zeigt sich, dass 25 % der Probanden mit Hauptschulabschluss, 14 % der Probanden mit mittlerer Reife und 7 % der Probanden mit Abitur ein Delir entwickeln. Ein Zusammenhang mit dem Geschlecht zeigt sich statistisch nicht signifikant ($\chi^2 (1) = 0,268$, $Phi = 0,053$, $p = 0,605$).

Zwischen dem Alter und der Delir-Inzidenz besteht ein hochsignifikanter mittelgroßer positiver Zusammenhang ($r = 0,305$, $p = 0,002$, $n = 97$).

Für den Zusammenhang zwischen jeweils Geschlecht und Bildungsabschluss auf die Delir-Schwere wurde ein Chi-Quadratstest berechnet. Es besteht kein Zusammenhang zwischen Delir-Schwere und Geschlecht ($\chi^2 (3) = 3,104$, $Phi = 0,404$, $p = 0,376$) oder Delir-Schwere und Bildungsabschluss ($\chi^2 (9) = 5,698$, $Phi = 0,579$, $p = 0,579$).

Der Zusammenhang zwischen Alter und Delir-Schwere wurde mittels punktbiserialer Korrelation berechnet und ist nicht signifikant ($r = -0,253$, $n = 19$, $p = 0,296$).

3.1.2 Zusammenhang zwischen Geschlechtszugehörigkeit und Konzentrationsverlauf von S100 β sowie zwischen Alter und Konzentrationsverlauf von Gasdermin D

Es erfolgte eine Varianzanalyse mit Messwiederholung für jeden erhobenen Biomarker. Getestet wurde der Zusammenhang der oben genannten Kovariablen mit den bereinigten Konzentrationen zu allen drei Messzeitpunkten. Es zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Geschlechtszugehörigkeit und dem Verlauf von S100 β (bereinigte Konzentrationen zu V1, V2.1 und V2.2) ($F (1,011) = 11,026$, $Eta^2 = 0,234$, $p = 0,002$) und, dass das Alter signifikant mit dem Verlauf von Gasdermin D zusammenhängt ($F (1,965) = 3,439$,

$Eta^2 = 0,085, p = 0,038$). Ansonsten lassen sich keine signifikanten Interaktionen der Kovariablen mit den Biomarker-Verläufen nachweisen.

3.1.3 Je länger die Operationsdauer, desto höher die Wahrscheinlichkeit für ein postoperatives Delir

In der Delir-Gruppe dauerte die Operation $256,26 \pm 126,88$ Minuten, in der Nicht-Delir-Gruppe (beinhaltet alle Studienteilnehmer, die kein POD entwickelt haben) $163,35 \pm 82,25$ Minuten.

Der Zusammenhang zwischen Delir-Auftreten und Operationsdauer wurde mit Hilfe der bivariaten Korrelation berechnet. Es ergibt sich ein auf dem Niveau von $\alpha = 0,01$ signifikanter Zusammenhang ($r = 0,285, p = 0,005, n = 97$). Je länger die Operation dauert, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines postoperativen Delirs.

Mit Hilfe der Korrelation nach Pearson wurde der Einfluss der Operationsdauer auf die Delir-Schwere überprüft. Es besteht kein signifikanter Einfluss der Operationsdauer auf die Delir-Schwere ($r = 0,232, n = 19, p = 0,339$), jedoch dauert die Operation bei Probanden mit moderatem/schwerwiegenden Delir im Schnitt 31,11 Minuten länger, als bei Probanden mit leichtem Delir.

Die Operationsdauer hat keinen Einfluss auf den Verlauf der Biomarker.

3.2 Gasdermin D als Prädiktor für das postoperative Delir

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist die Klärung der Frage, ob die Konzentration einer der untersuchten Biomarker bereits vor der Operation als Prädiktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs genutzt werden kann. Dafür wurde die punktbiseriale Korrelation zwischen der Biomarker-Konzentration zum Zeitpunkt V0 und der Delir-Inzidenz berechnet. Zur Bewertung der Korrelationen werden die Konventionen nach Cohen genutzt ($r \geq 0,1$ für eine geringe Korrelation, $r \geq 0,3$ für eine mittlere Korrelation, $r \geq 0,5$ für eine hohe Korrelation).

Für Gasdermin D zeigt sich ein mittlerer positiver Zusammenhang mit der Delir-Inzidenz ($r = 0,390, p = 0,011, n = 42$). Je höher die präoperative Konzentration ist, desto wahrscheinlicher ist das Auftreten eines POD. Ein positiver Trend besteht für sTREM2 ($r = 0,273, p = 0,080$) mit marginaler Signifikanz ($0,05 < p > 0,1$). Für die anderen Biomarker

ergibt sich kein Zusammenhang zwischen der Konzentration zu V0 und der Delir-Inzidenz (s. Anhang S. 113, Tab. 12).

3.3 Zusammenhang zwischen Konzentrationsänderungen von Inflammationsmarkern (IL-6, IL-1 β , Gasdermin D, sTREM2, CRP) und der Delir-Inzidenz

Der Zusammenhang der Konzentrationsänderung zu den Messzeitpunkten mit der Delir-Inzidenz wurde mittels univariater binärer logistischer Regression mit der Delir-Inzidenz als abhängige Variable und den jeweiligen Konzentrationen zu V0, $\Delta V1$, $\Delta V2.1$ und $\Delta V2.2$ als Kovariaten durchgeführt.

Tab. 3: Ergebnisse der univariaten binären logistischen Regression mit der Delir-Inzidenz als abhängige Variable. MP: Messzeitpunkt; V0 = Baseline; $\Delta V1/2.1/2.2$ = bereinigte Konzentration zum jeweiligen Messzeitpunkt; Rk.B: Regressionskoeffizient B; W: Wald-Statistik, df: Freiheitsgrade, OR: Odds-Ratio, * = auf dem Niveau von 0,05 signifikant; * = auf dem Niveau von 0,1 marginal signifikant; hier nur (marginal-) signifikante Ergebnisse, vollständige Tabelle s. Anhang

Biomarker	MP	Rk.B	W(df)	p	OR	Konfidenzintervall	
						untere	obere
S100 β	$\Delta V2.1$	20,066	5,884(1)	0,015*	$5,184 \cdot 10^8$	47,149	$5,701 \cdot 10^{15}$
IL-6	$\Delta V2.1$	0,022	3,539(1)	0,060*	1,022	0,999	1,046
IL-1 β	$\Delta V2.1$	19,187	3,318(1)	0,069*	$2,152 \cdot 10^8$	0,233	$1,988 \cdot 10^{17}$
Gasdermin D	V0	0,410	3,256(1)	0,071*	1,507	0,965	2,354
sTREM2	V0	0,010	2,952(1)	0,066*	1,010	0,999	1,021

Je mehr die Konzentration von S100 β am ersten postoperativen Tag zunimmt, desto wahrscheinlicher ist die Entwicklung eines POD ($W(1) = 5,884$, $p = 0,015$). Wenn die Konzentration zu diesem Zeitpunkt um eine Einheit steigt, ist die Chance, ein Delir zu entwickeln, um ein Vielfaches erhöht ($OR = 5,184 \cdot 10^8$).

Die Konzentrationszunahme von IL-6 am ersten postoperativen Tag weist einen Trend im Zusammenhang mit der Delir-Inzidenz ($W(1) = 3,539$, $p = 0,060$) auf. Die Chance für ein POD steigt um das 1,022fache an, wenn die IL-6-Konzentration zu diesem Zeitpunkt um eine Einheit steigt ($OR = 1,022$).

Trends bestehen für die Konzentrationszunahme von IL-1 β am ersten Tag nach der Operation (IL-1 β $\Delta V2.1$: $W(1) = 3,318$, $p = 0,069$, $OR = 2,152 \cdot 10^8$) sowie dem Zusammenhang der präoperativen Konzentrationen von Gasdermin D und sTREM2 und dem

Auftreten eines POD (Gasdermin D V0: $W(1) = 3,256$, $p = 0,071$; sTREM2 V0: $W(1) = 2,952$, $p = 0,066$). Je größer die jeweilige Konzentration, desto wahrscheinlicher das Auftreten eines POD. Die Berechnungen mit den Konzentrationen zu V0 entsprechen denen aus 3.2, sind hier der Vollständigkeit wegen aber trotzdem dargestellt.

Danach wurde eine multivariate binäre logistische Regression mit denjenigen Konzentrationen als Kovariaten berechnet, die in der univariaten Regression den größten signifikanten Zusammenhang mit der Delir-Inzidenz haben. Da sowohl das Alter als auch die Operationsdauer einen Einfluss auf die Delir-Inzidenz haben (siehe 3.1.1 und 3.1.3), wurde der Einfluss dieser Variablen im Anschluss kontrolliert. Ist der Einfluss der Konzentrationsänderung eines Biomarkers auch nach der Aufnahme der Kovariablen signifikant, hat dieser einen Einfluss über die soziodemografischen Faktoren hinaus.

Dazu wurden in das erste Regressionsmodell die Kovariaten IL-6 zu $\Delta V2.1$, Gasdermin D zu V0, IL-1 β zu $\Delta V2.1$ und sTREM2 zu V0 aufgenommen und im zweiten Regressionsmodell zusätzlich das Alter und die Operationsdauer als Kovariablen eingeführt.

Das erste Regressionsmodell, ohne Berücksichtigung von Alter und Operationsdauer, hat eine Signifikanz von $p = 0,003$ (Nagelkerkes $R^2 = 0,418$, $\chi^2 = 15,727$). Der Bezug von Gasdermin D zu V0 ($OR = 1,985$, $p = 0,090$) zur Delir-Inzidenz ist marginal signifikant. Unter Einbeziehung des Alters und der Operationsdauer als weitere Kovariablen, hat das Modell eine mittlere Erklärungsgüte, die signifikant ist (Nagelkerkes $R^2 = 0,495$, $p = 0,003$). Sowohl das Alter ($OR = 1,008$, $p = 0,076$) als auch die Konzentration von sTREM2 vor der Operation ($OR = 7,014$, $p = 0,085$) haben einen marginal signifikanten positiven Zusammenhang mit der Delir-Inzidenz. Die Tatsache, dass sich unter Einbezug der Operationsdauer und des Alters die signifikant einfließenden Biomarker unterscheiden, deutet an dieser Stelle auf das Vorliegen eines Suppressoreffektes hin. Dieser Effekt kommt durch mögliche Überlagerungen von Fehlervarianzen zustande und muss bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt werden.

Tab. 4: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Regression für das erste und zweite Regressionsmodell. * = signifikantes Ergebnis; * = marginal signifikantes Ergebnis; n: Stichprobengröße; OR: Odds-Ratio; p: Signifikanzniveau

Biomarker/ Kovariable	Messzeitpunkt	Regressionsmodell 1		Regressionsmodell 2	
		OR	p	OR	p
		n = 42		n = 42	
IL-6	ΔV2.1	1,020 [0,991; 1,050]	0,180	1,730 [0,989; 1,057]	0,184
IL-1β	ΔV2.1	9,19*10 ⁴ [0,000; 2,708*10 ¹⁴]	0,304	1,10*10 ⁴ [0,000; 1,255*10 ¹³]	0,382
Gasdermin D	V0	1,985 [0,898; 4,389]	0,090*	1,730 [0,738; 4,056]	0,207
sTREM2	V0	1,011 [0,998; 1,024]	0,109	1,014 [0,998; 1,029]	0,085*
Alter				1,008 [0,999; 1,017]	0,076*
OP-Dauer				1,009 [0,861; 1,183]	0,910
		Nagelkerkes R ² = 0,418; χ ² (4) = 15,727; p = 0,003*		Nagelkerkes R ² = 0,495; χ ² (4) = 19,436; p = 0,003*	

Nachfolgend sind zur Verbildlichung die Konzentrationsverläufe der Biomarker zu den jeweiligen Messzeitpunkten in der Delir- und der gematchten Nicht-Delir-Gruppe graphisch dargestellt.

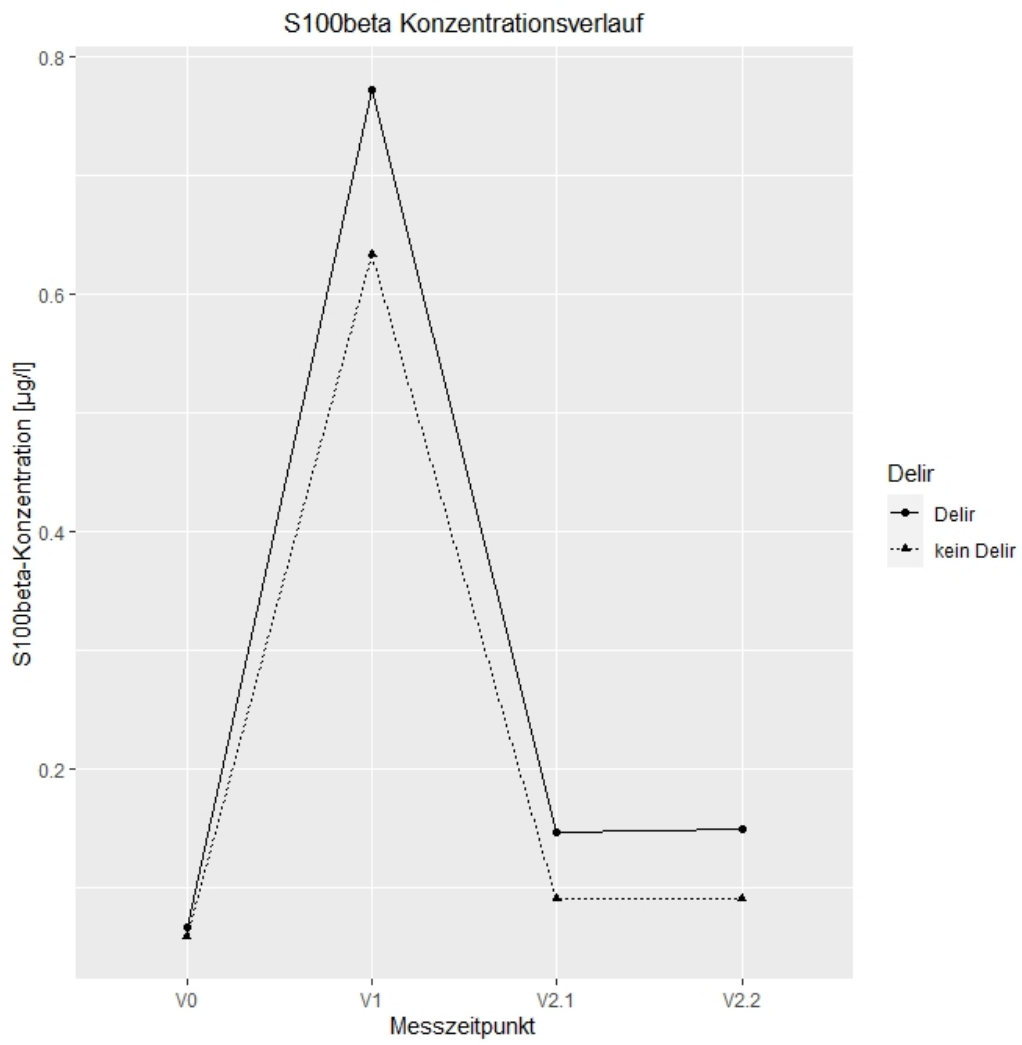


Abbildung 4: Konzentrationsverlauf von S100 β in Delir- und gemachter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte

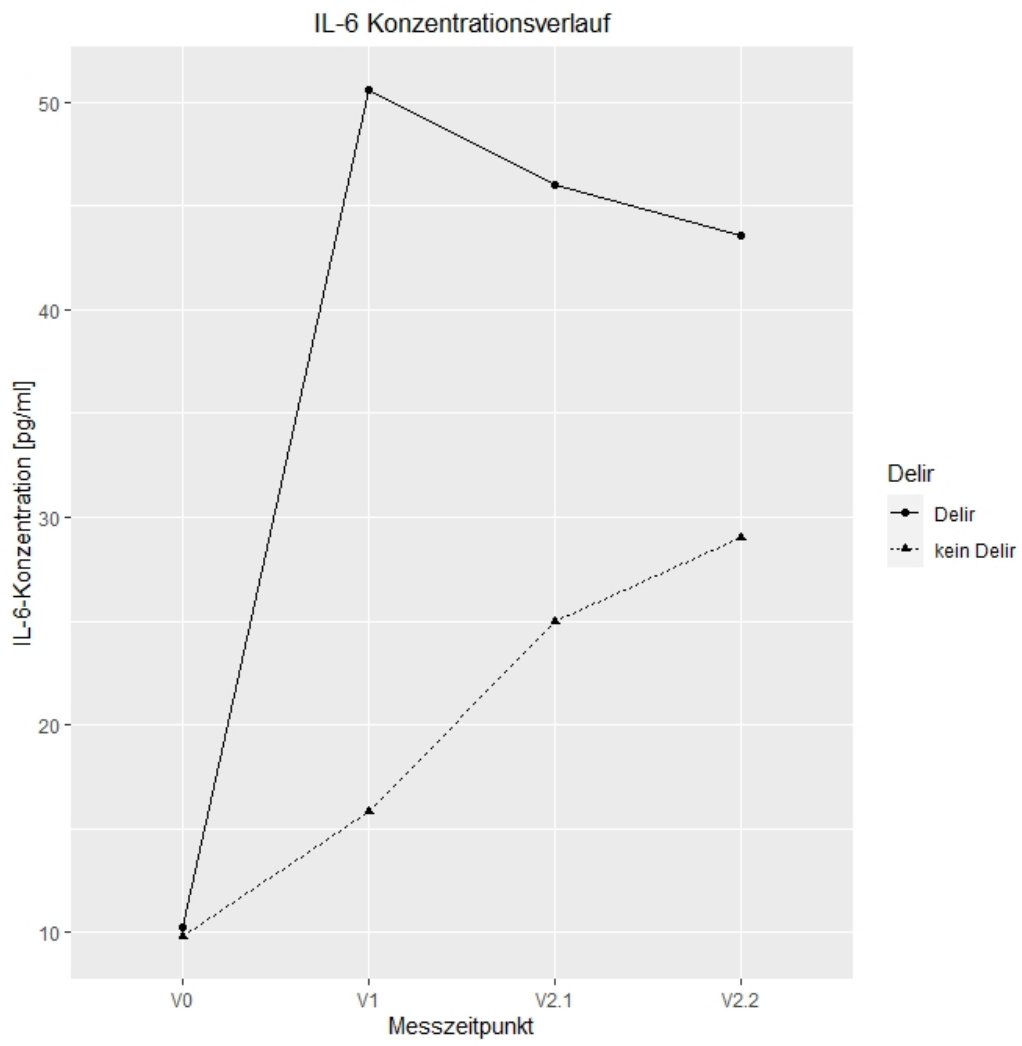


Abbildung 5: Konzentrationsverlauf von IL-6 in Delir- und gematchter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte

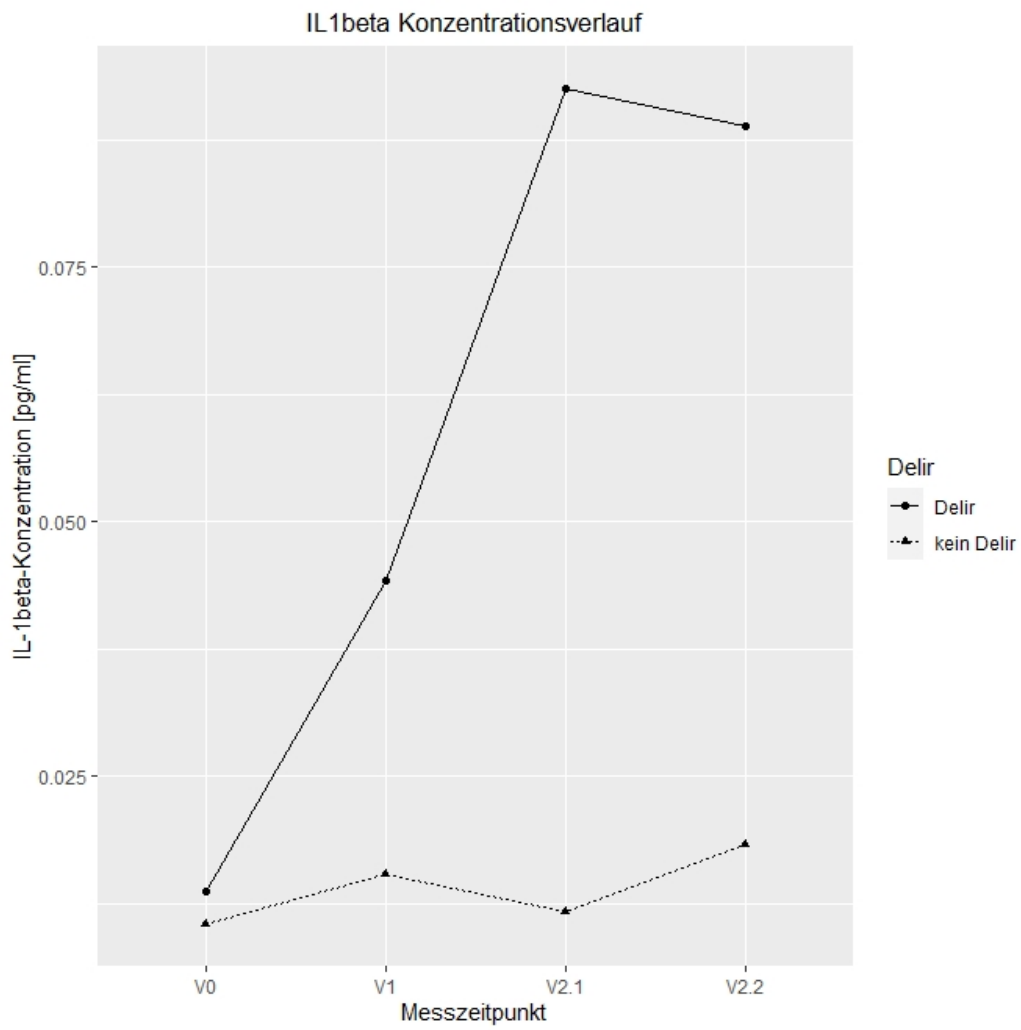


Abbildung 6: Konzentrationsverlauf von IL-1 β in Delir- und gemachter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte

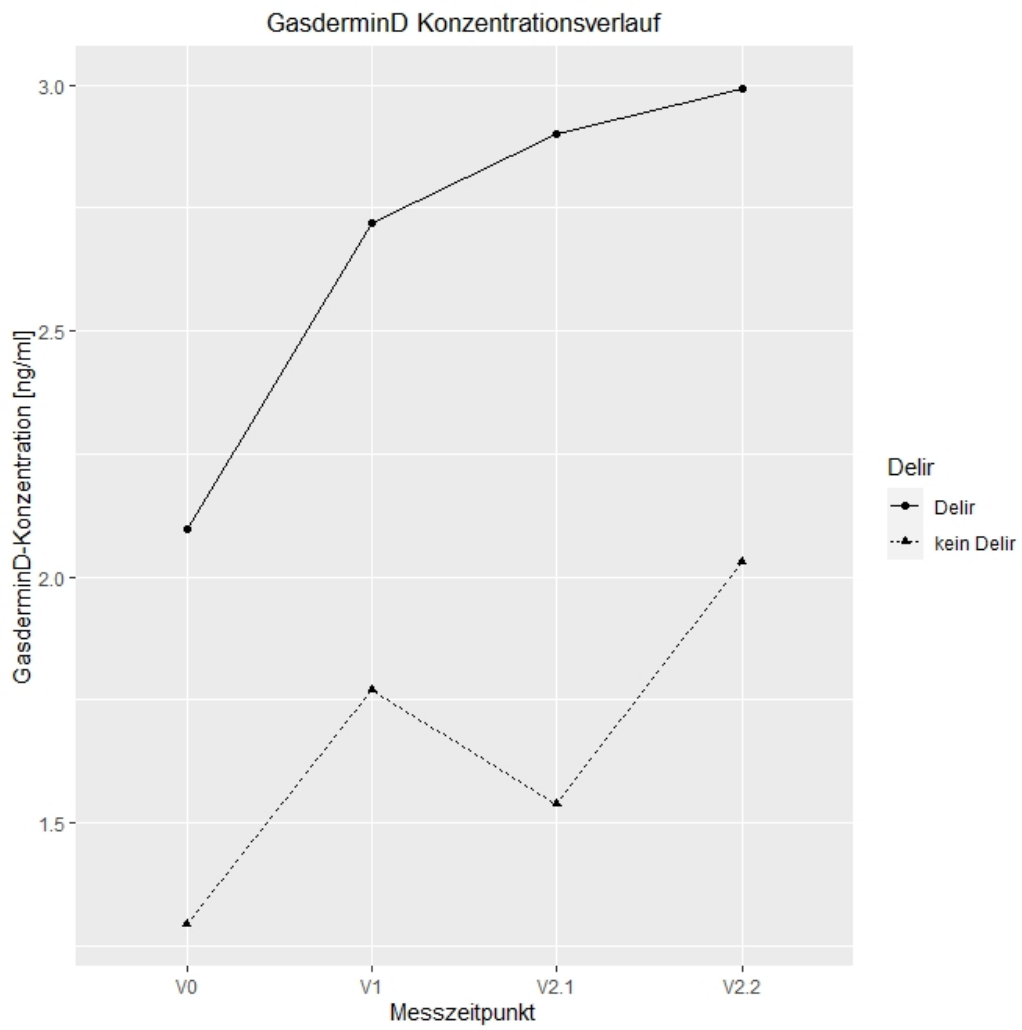


Abbildung 7: Konzentrationsverlauf von Gasdermin D in Delir- und gemachter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte

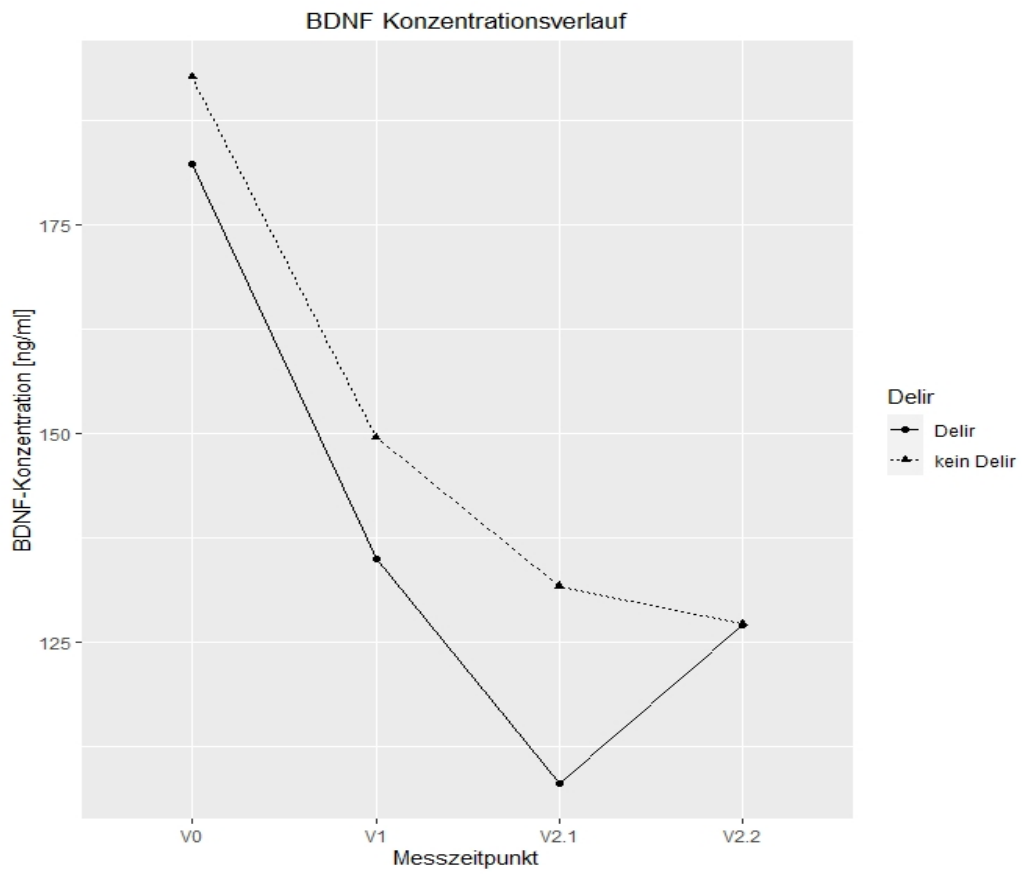


Abbildung 8: Konzentrationsverlauf von BDNF in Delir- und gematchter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte

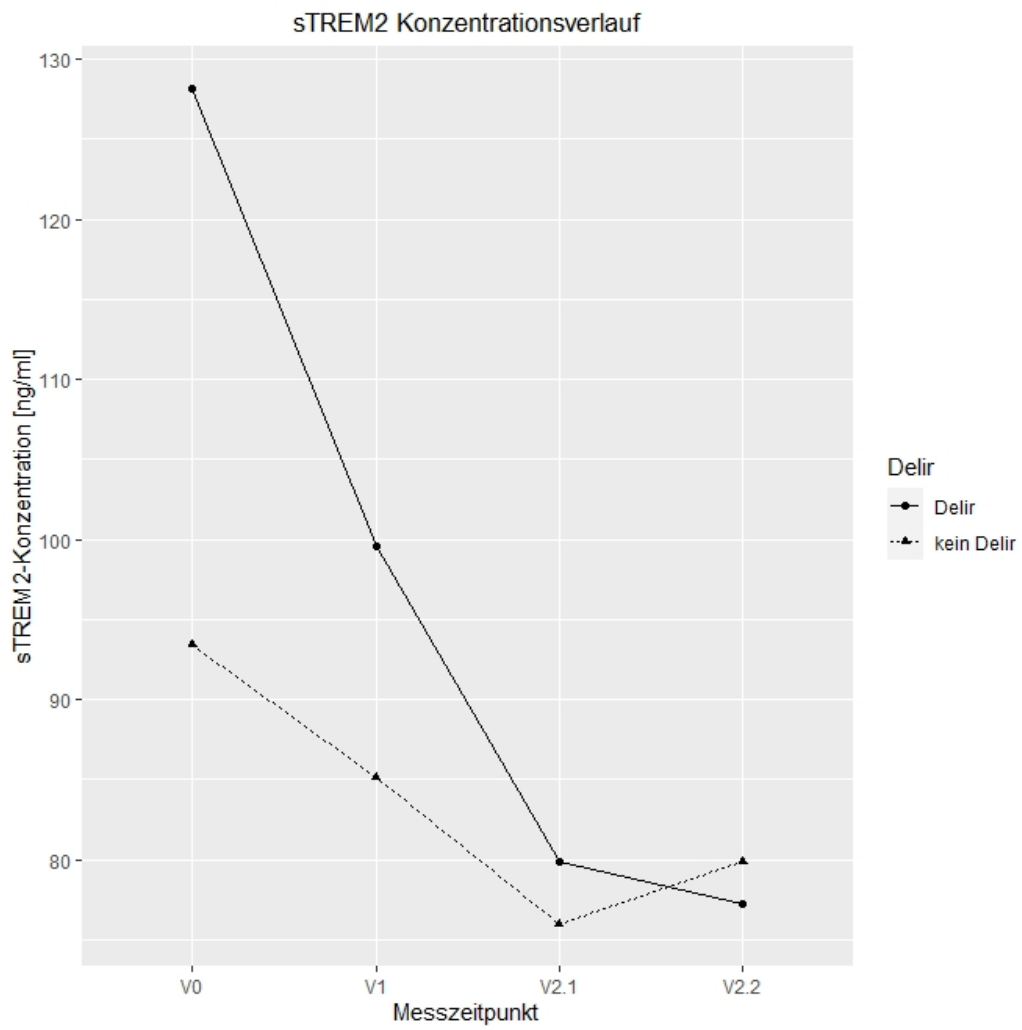


Abbildung 9: Konzentrationsverlauf von sTREM2 in Delir- und gemachter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte

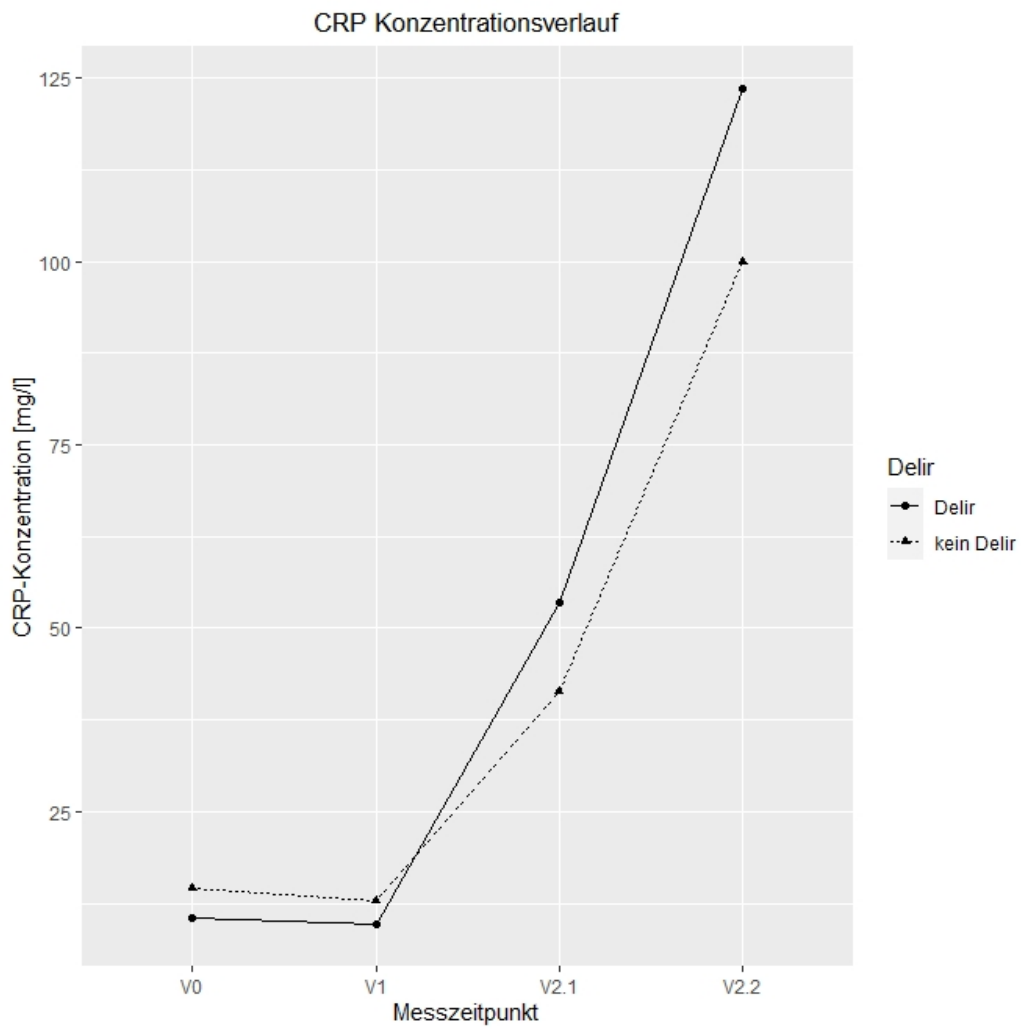


Abbildung 10: Konzentrationsverlauf von CRP in Delir- und gemachter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte

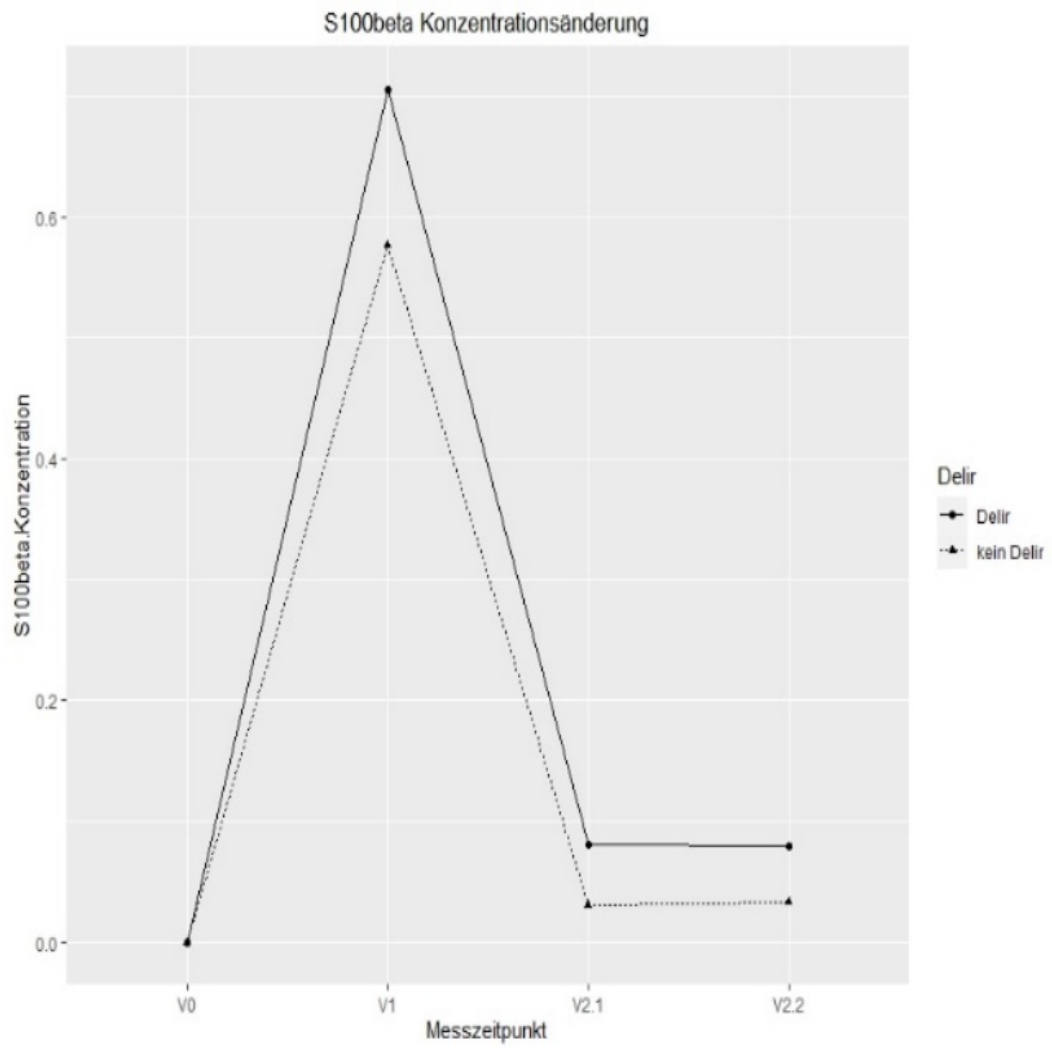


Abbildung 11: Verlauf der Konzentrationsänderungen von S100 β in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt

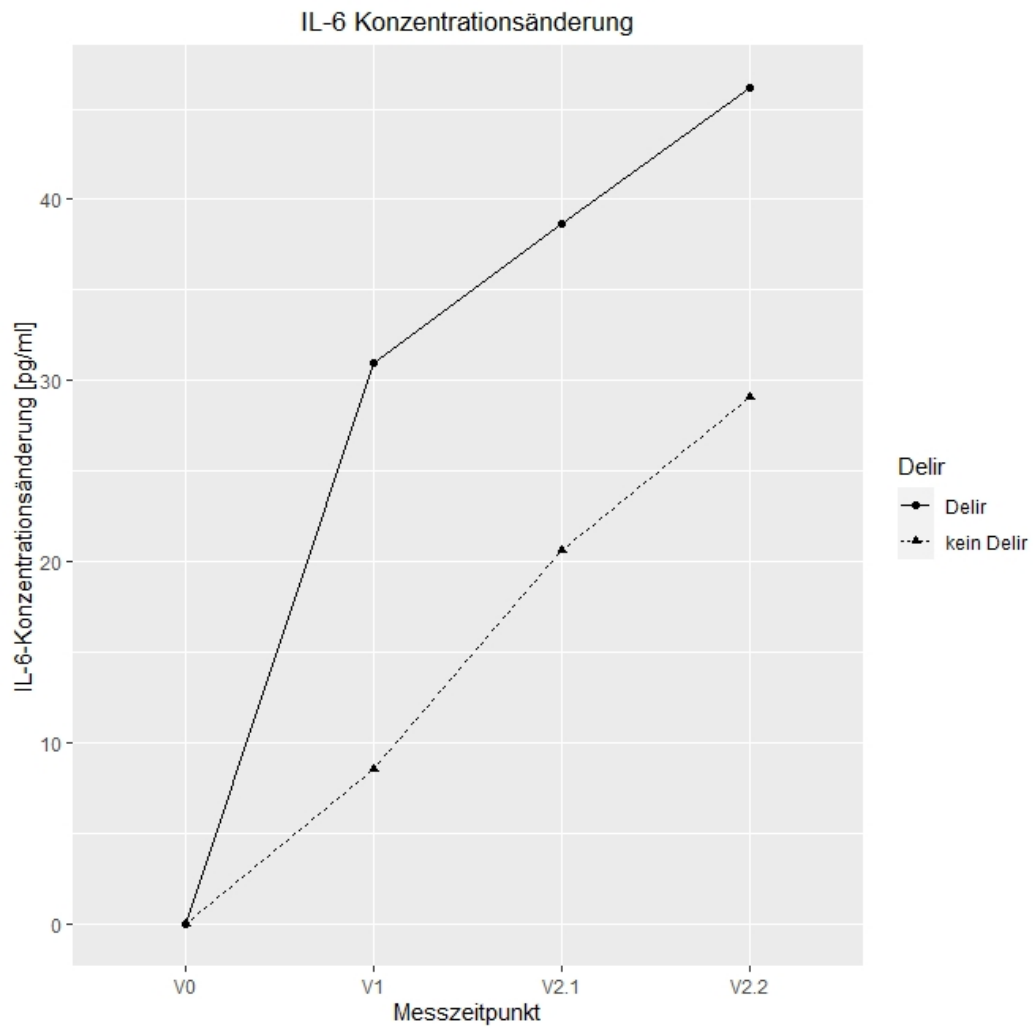


Abbildung 12: Verlauf der Konzentrationsänderungen von IL-6 in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt

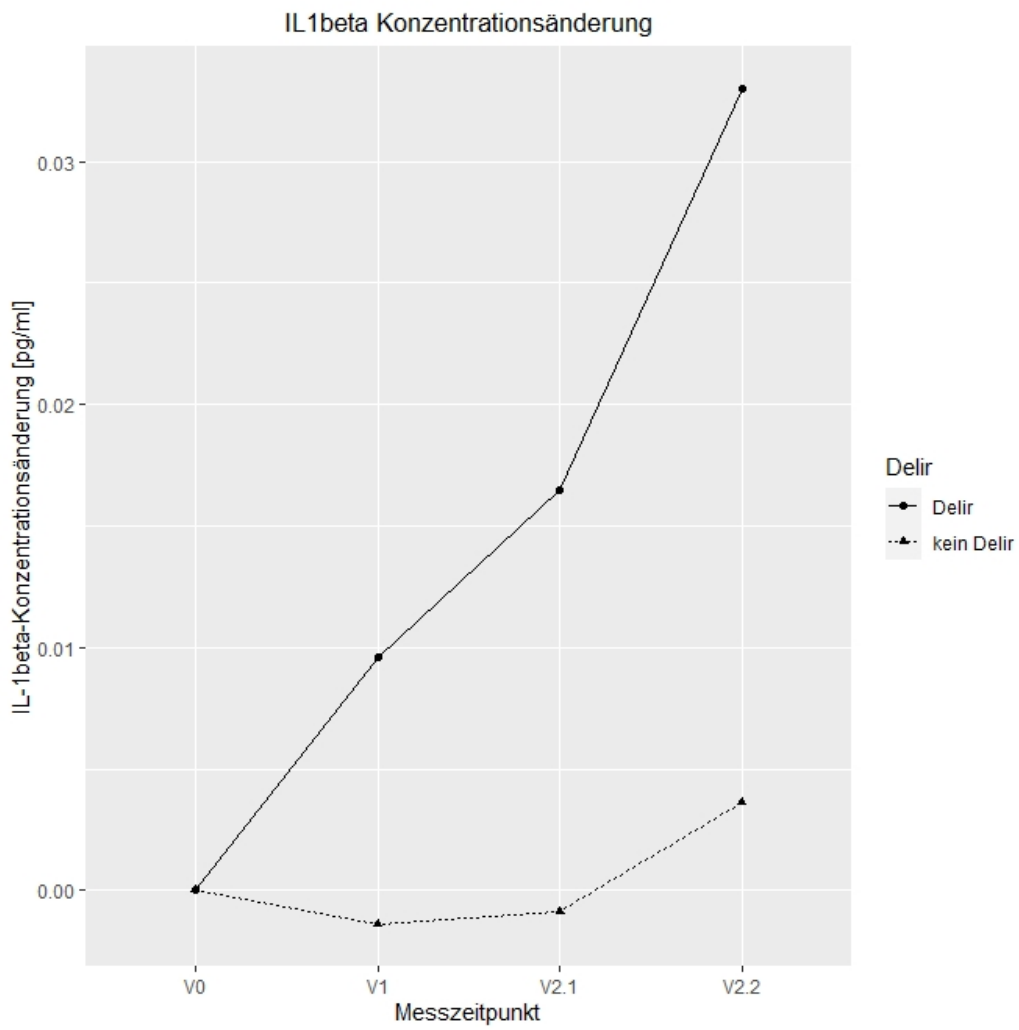


Abbildung 13: Verlauf der Konzentrationsänderungen von IL-1 β in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt

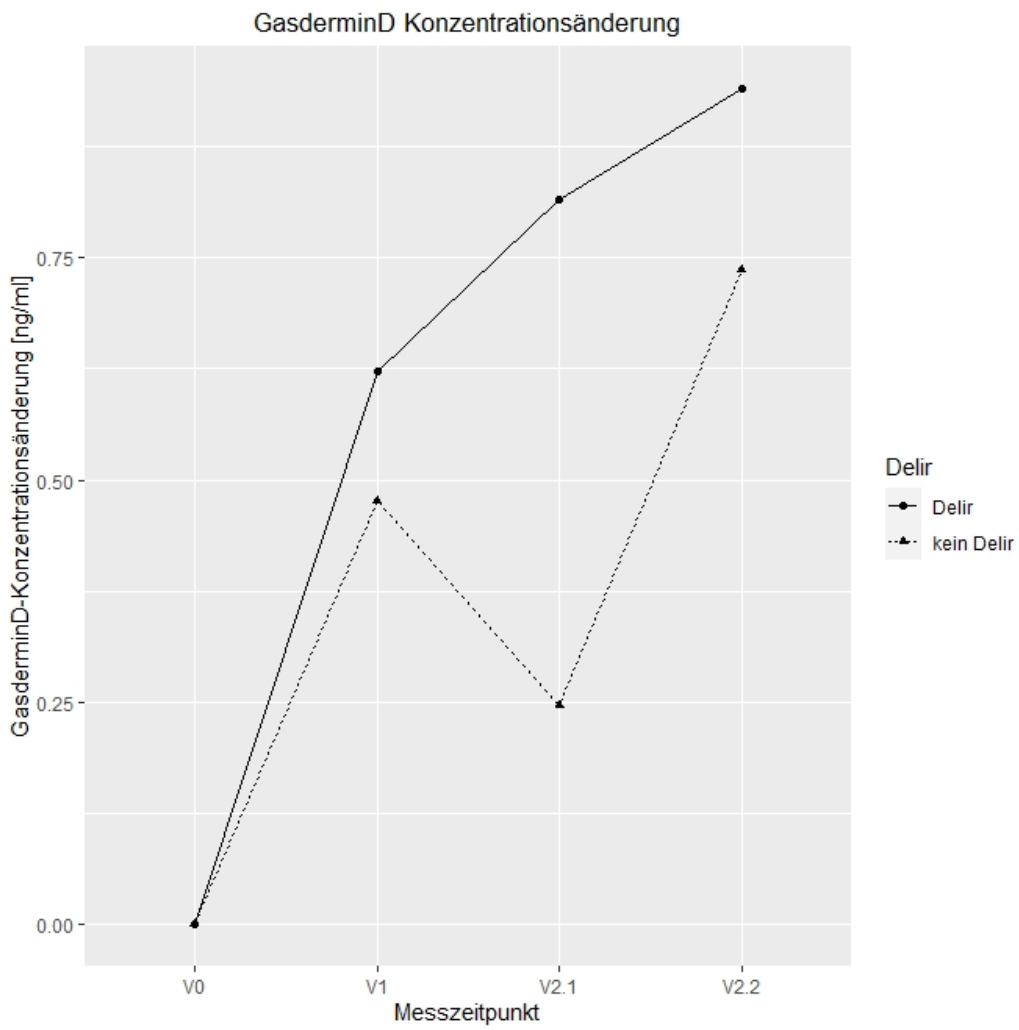


Abbildung 14: Verlauf der Konzentrationsänderungen von Gasdermin D in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt

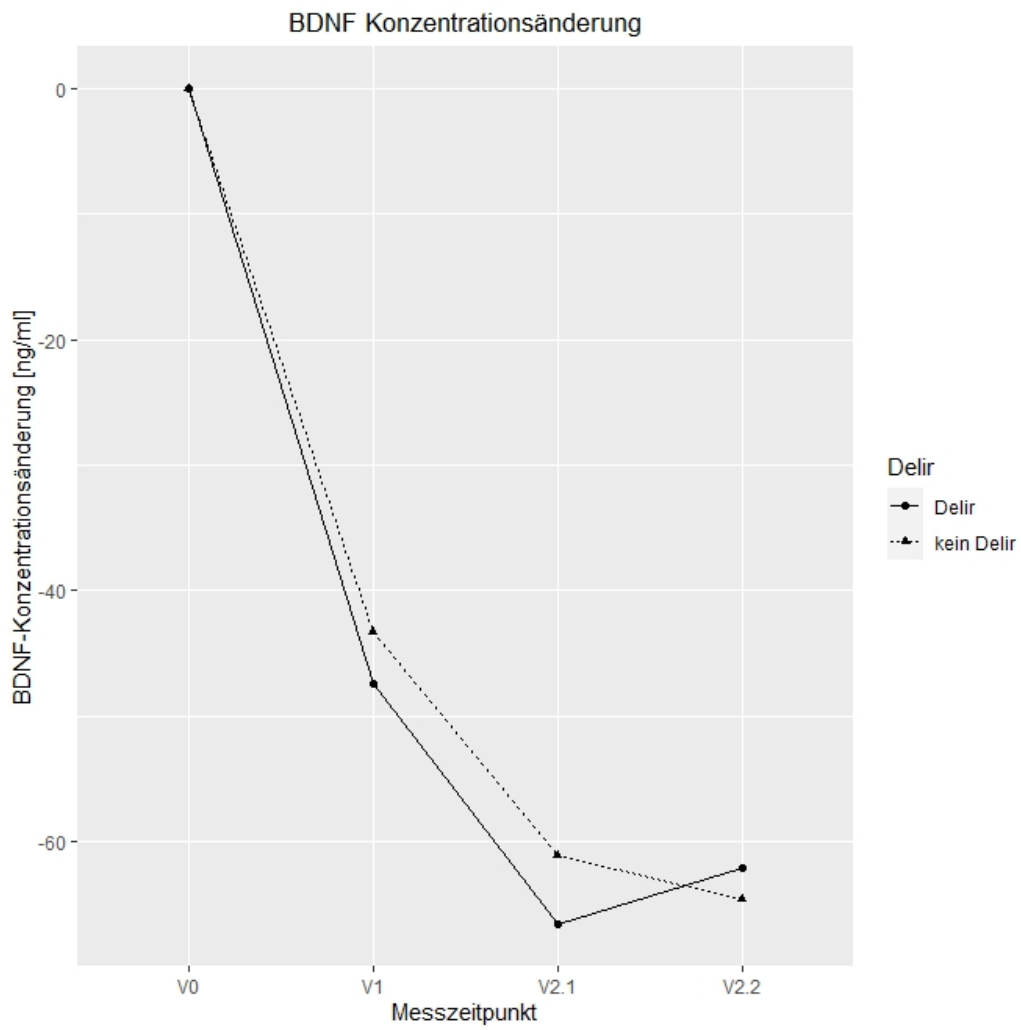


Abbildung 15: Verlauf der Konzentrationsänderungen von BDNF in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt

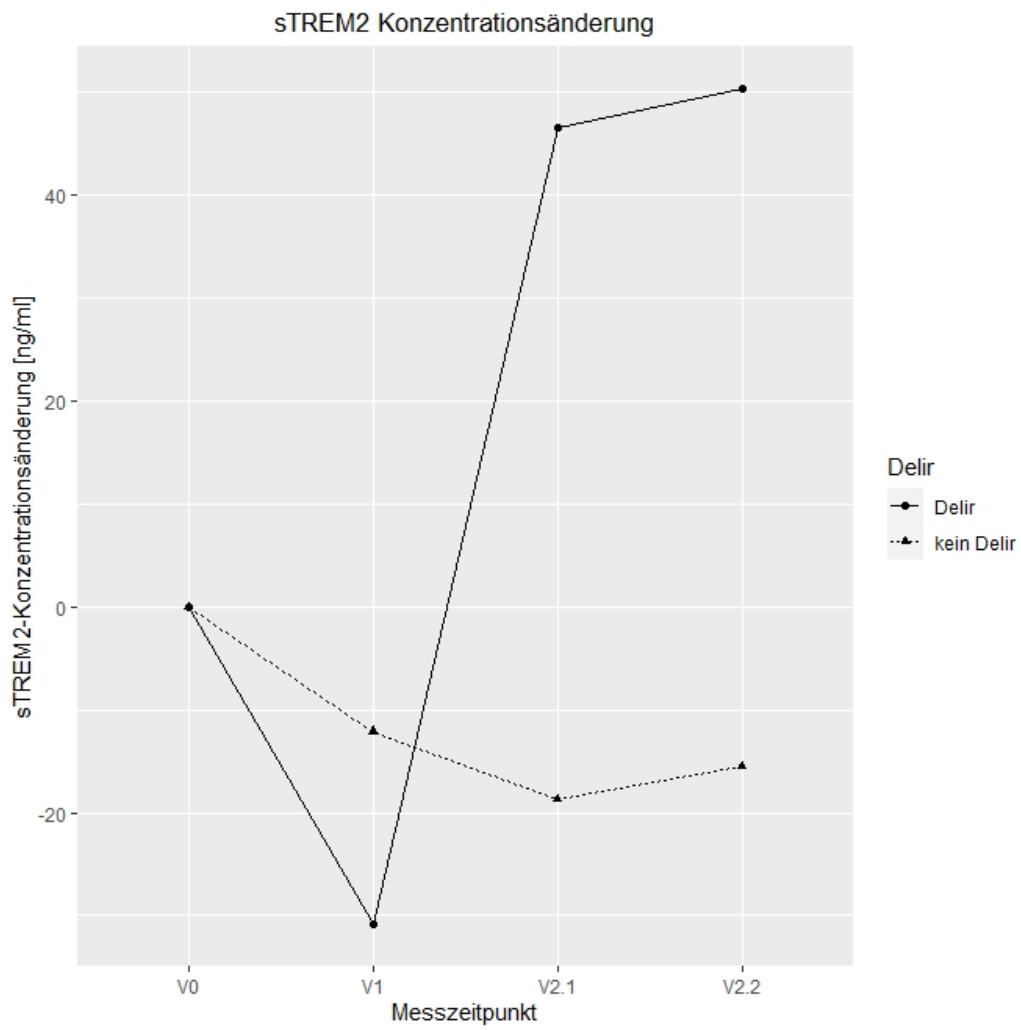


Abbildung 16: Verlauf der Konzentrationsänderungen von sTREM2 in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt

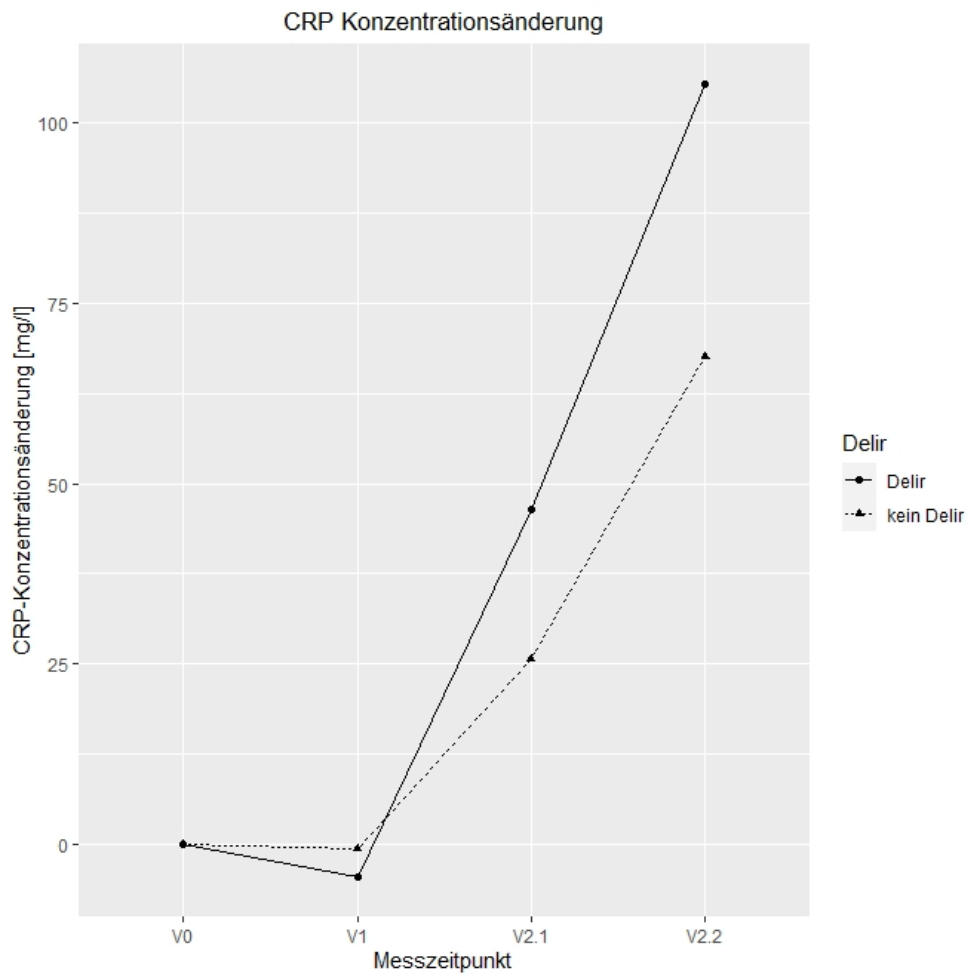


Abbildung 17: Verlauf der Konzentrationsänderungen des CRP in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt

3.4 Konzentrationsunterschiede zwischen Delir- und Nicht-Delir-Gruppe

Zur Analyse möglicher Unterschiede in den arithmetischen Mittelwerten der Biomarker-Konzentrationen zwischen der Delir- und der gematchten Nicht-Delir-Gruppe zu den jeweiligen Messzeitpunkten wurde ein *t*-Test bei unabhängigen Stichproben mit der Gruppenunterteilung nach Delir-Inzidenz durchgeführt. Betrachtet werden der präoperative Messzeitpunkt, sowie die Konzentrationsänderungen zu V1, V2.1 und V2.2. Es soll herausgefunden werden, ob die Konzentration eines Biomarkers zu einem bestimmten Zeitpunkt besonders entscheidend dafür ist, ein postoperatives Delir zu entwickeln. Zur Bewertung der Effektgröße *d* werden die Konventionen nach Cohen genutzt ($d \geq 0,2$ für einen kleinen Effekt, $d \geq 0,5$ für einen mittelgroßen Effekt, $d > 0,8$ für einen großen Effekt, $d \geq 1,0$ für einen sehr großen Effekt).

Aus Tab. 5 lässt sich entnehmen, dass sich die Konzentrationsänderung von S100 β am ersten postoperativen Tag im Vergleich zur Baseline in den beiden Gruppen signifikant unterscheidet ($t(40) = 2,537$, $p = 0,015$). Die Konzentration in der Delir-Gruppe ist höher, als in der Nicht-Delir-Gruppe (Delir-Gruppe: S100 β : $M_{V2.1b} = 0,0806$ $\mu\text{g/l}$; gematchte Nicht-Delir-Gruppe: S100 β : $M_{V2.1b} = 0,0296$ $\mu\text{g/l}$).

Trends zwischen den beiden Gruppen am ersten Tag nach der Operation ergeben sich für IL-6 ($t(30,313) = 1,733$, $p = 0,093$; Delir-Gruppe: IL-6: $M_{V2.1b} = 35,8337$ pg/ml ; gematchte Nicht-Delir-Gruppe: IL-6: $M_{V2.1b} = 15,2188$ pg/ml) und IL-1 β ($t(18,437) = 1,875$, $p = 0,077$; Delir-Gruppe: IL-1 β : $M_{V2.1b} = 0,0789$ pg/ml ; gematchte Nicht-Delir-Gruppe: IL-1 β : $M_{V2.1b} = 0,0013$ pg/ml). Im Aufwachraum ($t(41) = 1,691$, $p = 0,098$) und am zweiten postoperativen Tag ($t(20,169) = 2,007$, $p = 0,085$) ist der Konzentrationsunterschied zwischen den beiden Gruppen für IL-1 β marginal signifikant. Die Konzentrationen in der Delir-Gruppe sind höher als in der Nicht-Delir-Gruppe (Delir-Gruppe: IL-1 β : $M_{V1b} = 0,0305$ pg/ml , $M_{V2.2b} = 0,0753$ pg/ml ; gematchte Nicht-Delir-Gruppe: IL-1 β : $M_{V1b} = 0,0050$ pg/ml , $M_{V2.2b} = 0,0079$ pg/ml).

Ein Trend besteht im Unterschied der präoperativen sTREM2-Konzentration zwischen den beiden Gruppen ($t(41) = -1,917$, $p = 0,062$; Delir-Gruppe: sTREM2: $M_{V0} = 128,1789$ ng/ml ; gematchte Nicht-Delir-Gruppe: sTREM2: $M_{V0} = 93,4121$ ng/ml).

Signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen bestehen in der präoperativen Gasdermin D-Konzentration ($t(29,043) = 2,569$, $p = 0,016$), der Gasdermin D-Konzentration im Aufwachraum ($t(40) = 2,743$, $p = 0,009$) und am ersten postoperativen Tag ($t(38) =$

3,881, $p = 0,000$). Die Konzentrationen in der Delir-Gruppe sind höher als in der Nicht-Delir-Gruppe (Delir-Gruppe: Gasdermin D: $M_{V0} = 2,0965$ ng/ml, $M_{V1b} = 0,6230$ ng/ml, $M_{V2.1b} = 0,8154$ ng/ml; gematchte Nicht-Delir-Gruppe: Gasdermin D: $M_{V0} = 1,2933$ ng/ml, $M_{V1b} = 0,4769$ ng/ml, $M_{V2.1b} = 0,2455$ ng/ml).

Tab. 5: Ergebnisse des t -Tests bei unabhängigen Stichproben zum Vergleich der Konzentrations-Baseline zwischen Delir- und gematchter Nicht-Delir-Gruppe. df : Freiheitsgrade * = auf dem Niveau von 0,05 statistisch signifikant; * = marginal signifikant ($< 0,1$); hier nur (marginal-) signifikante Ergebnisse, für vollständige Tabelle s. Anhang

Biomarker	Messzeitpunkt	t -Wert	df	p
Gasdermin D	V0	2,569	29,043	0,016*
sTREM2	V0	1,917	41	0,062*

Tab. 6: Ergebnisse des t -Tests bei unabhängigen Stichproben zum Vergleich der Konzentrationsunterschiede zwischen Delir- und gematchter Nicht-Delir-Gruppe. * = auf dem Niveau von 0,05 statistisch signifikant; * = marginal signifikant ($< 0,1$); Δ = Differenz zwischen Messwert zum jeweiligen Messzeitpunkt und dem Baseline-Messwert; df : Freiheitsgrade; hier nur (marginal-) signifikante Ergebnisse, für vollständige Tabelle s. Anhang

Biomarker	Messzeitpunkt	t -Wert	df	p
S100 β	$\Delta V2.1$	2,537	40	0,015*
IL-6	$\Delta V2.1$	1,733	30,313	0,093*
IL-1 β	$\Delta V1$	1,691	41	0,098*
	$\Delta V2.1$	1,875	18,437	0,077*
	$\Delta V2.2$	2,007	20,169	0,085*
Gasdermin D	$\Delta V1$	2,743	40	0,009*
	$\Delta V2.1$	3,881	38	0,000*

3.5 Konzentrationsänderungen der untersuchten Biomarker in der Delir-Gruppe

Zur Prüfung der Konzentrationsänderung in der Delir-Gruppe im Verlauf erfolgte die Analyse mit einem t -Test für verbundene Stichproben. Der Vorteil gegenüber einer Varianzanalyse ist, dass man erkennen kann, zwischen welchen Messzeitpunkten eine signifikante Veränderung der Konzentration stattfindet. Die Varianzanalyse würde nur zeigen, ob sich die Konzentration zu irgendeinem Zeitpunkt signifikant verändert hat, man könnte aber nicht sagen, wann genau. Untersucht werden die Änderung zwischen der präoperativen Probenentnahme und der Entnahme im Aufwachraum, die Änderung zwischen den

Konzentrationen im Aufwachraum und am ersten Tag nach der Operation und die Änderung zwischen den Konzentrationen am ersten und zweiten postoperativen Tag.

Tab. 7: Ergebnisse des *t*-Tests bei verbundenen Stichproben zur Prüfung, wo im Biomarkerverlauf signifikante Änderungen in der Delir-Gruppe stattfinden. * = signifikantes Ergebnis auf dem Niveau von 0,05; * = marginal signifikantes Ergebnis < 0,1; *df*: Freiheitsgrade; *d*: Effektgröße; hier nur (marginal-) signifikante Ergebnisse dargestellt, vollständige Tabelle s. Anhang

Biomarker	Verlauf	<i>t</i> -Wert	<i>df</i>	<i>d</i>	<i>p</i> (Signifikanz)
S100β	V0 - V1	-5,082	17	1,412	0,000*
	V1 - V2.1	4,698	17	1,138	0,000*
IL-1β	V0 - V1	-2,870	18	0,598	0,069*
Gasdermin D	V0 - V1	-2,459	16	0,502	0,010*
BDNF	V0 - V1	5,248	18	0,643	0,000*
	V.1 - V2.1	2,331	17	0,098	0,032*
sTREM2	V0 - V1	2,348	18	0,422	0,030*
CRP	V0 - V1	2,012	8	0,115	0,079*
	V1 - V2.1	-4,710	8	1,779	0,002*
	V2.1 - V2.2	-2,984	9	0,773	0,015*

Zwischen der präoperativen Konzentration und der Konzentration im Aufwachraum gibt es eine signifikante Konzentrationsänderung in der Delir-Gruppe für S100β ($t(17) = -5,082$, $d = -1,412$, $p = 0,000$), Gasdermin D ($t(16) = -2,459$, $d = 0,502$, $p = 0,010$), BDNF ($t(18) = 5,248$, $d = 0,643$, $p = 0,000$) und sTREM2 ($t(18) = 2,348$, $d = 0,422$, $p = 0,030$). Für IL-1β ($t(18) = -2,870$, $d = 0,598$, $p = 0,069$) und CRP ($t(8) = 2,012$, $d = 0,115$, $p = 0,079$) sind die Änderungen marginal signifikant. Des Weiteren ist die Änderung zwischen der Konzentration im Aufwachraum und am ersten Tag nach der Operation signifikant für S100β ($t(17) = 4,698$, $d = 1,138$, $p = 0,000$), BDNF ($t(17) = 2,331$, $d = 0,098$, $p = 0,032$) und CRP ($t(7) = -4,191$, $d = 1,779$, $p = 0,004$).

Zwischen dem ersten und zweiten postoperativen Tag ergibt sich eine signifikante Änderung der CRP-Konzentration in der Delir-Gruppe in ($t(8) = -2,522$, $d = 0,773$, $p = 0,036$).

3.6 Postoperative Konzentrationsänderungen von S100β, IL-6, IL-1β und CRP im Zusammenhang mit der Delir-Schwere

Mittels linearer Regression erfolgt die Testung, ob Biomarker einen Zusammenhang mit der Delir-Schwere (erhoben mit der CAM-S Skala, welche sich aus der Beurteilung von zehn Symptomen zusammensetzt, die jeweils mit 0 Punkten (nicht vorhanden), 1 Punkt (ja, mild

vorhanden) oder 2 Punkten (ja, deutlich vorhanden) bewertet werden (bei einem Symptom gibt es nur 0 oder 1 Punkt(e); insgesamt 19 Punkte)) aufweisen. Die Effektgröße soll das Ausmaß dieser Modulation ermitteln. Dafür wird die lineare Regression für die abhängige Variable Delir-Schwere (deli_nud) mit den Biomarker-Konzentrationsänderungen $\Delta V1$, $\Delta V2.1$ und $\Delta V2.2$ jeweils univariat berechnet.

Tab. 8: Ergebnisse der univariaten linearen Regression mit der Delir-Schwere als abhängige Variable. BM: Biomarker; MP: Messzeitpunkt; R^2 : Varianz; df : Freiheitsgrade; Rk. B: Regressionskoeffizient B; * = auf dem Niveau von 0,05 signifikant; * = auf dem Niveau von 0,1 marginal signifikant; hier nur (marginal-) signifikante Ergebnisse dargestellt, vollständige Tabelle s.

Anhang

BM	MP	R^2	df_1	Rk. B	Beta	t	p
S100 β	$\Delta V2.1$	0,459	38	26,132	0,678	5,681	0,000*
	$\Delta V2.2$	0,269	35	13,838	0,519	0,591	0,001*
IL-6	$\Delta V1$	0,396	40	0,013	0,396	2,713	0,009*
	$\Delta V2.1$	0,220	40	0,034	0,469	3,362	0,002*
IL-1 β	$\Delta V2.2$	0,130	40	7,105	0,361	2,449	0,019*
CRP	$\Delta V2.1$	0,122	32	0,022	0,350	2,110	0,043*
	$\Delta V2.2$	0,158	30	0,013	0,398	2,376	0,024*

Es besteht ein signifikanter Zusammenhang hinsichtlich der Konzentrationsänderung von S100 β am ersten postoperativen Tag als Prädiktor für die Schwere des postoperativen Delirs. Die geschätzte Zunahme der Delir-Schwere beträgt 26,132 Punkte, wenn sich die Konzentration von S100 β zu V2.1 um eine Einheit nach oben verändert (Regressionskoeffizient $B = 26,132$; $t(38) = 5,681$; $p = 0,000$). Das heißt, dass bei der Konzentrationszunahme von S100 β um eine Einheit ein Symptom mehr aus der CAM-S-Skala vorliegt oder aber schwerwiegender ausfällt und sich somit der Gesamtscore der Delir-Schwere erhöht. Ebenso erklärt die Konzentration einen signifikanten Anteil der Varianz der Delir-Schwere ($R^2 = 0,459$).

Die Konzentrationsänderung von S100 β am zweiten postoperativen Tag bedingt 26,9 % der Varianz der Delir-Schwere ($R^2 = 0,269$). Der Regressionskoeffizient B beträgt 13,838 und ist zu diesem Zeitpunkt signifikant ($t(35) = 0,591$, $p = 0,001$), der CAM-S-Score nimmt um nahezu 14 Punkte zu, es können insgesamt aber nur 19 Punkte erreicht werden.

Die IL-6-Konzentrationsänderung im Aufwachraum hängt signifikant mit der Delir-Schwere zusammen. Steigt die Konzentration zu diesem Zeitpunkt um eine Einheit, steigt die Delir-

Schwere mit ca. 0,013 Punkten in der CAM-S-Skala an (Regressionskoeffizient $B = 0,013$, $t(40) = 2,713$, $p = 0,009$). Sie erklärt 39,6 % der Varianz der Delir-Schwere ($R^2 = 0,396$). Die Konzentrationsänderung von IL-6 am ersten postoperativen Tag hängt signifikant mit der Delir-Schwere zusammen, sie erklärt 22,0 % der Varianz der Delir-Schwere (Regressionskoeffizient $B = 0,034$, $t(40) = 3,362$, $R^2 = 0,220$, $p = 0,002$).

Die Konzentrationsänderung von IL-1 β am zweiten postoperativen Tag erklärt 13,0 % der Varianz in der Delir-Schwere ($R^2 = 0,130$). Steigt die Konzentration um eine Einheit, nimmt die Delir-Schwere um 7,105 Punkte in der CAM-S-Skala zu (Regressionskoeffizient $B = 7,105$, $t(40) = 2,449$, $p = 0,019$).

Die Konzentrationsänderung des CRP am ersten Tag nach der Operation ist ein signifikanter Prädiktor für die Delir-Schwere. Die geschätzte Zunahme der Delir-Schwere beträgt 0,022 Punkte, wenn die CRP-Konzentration um eine Einheit steigt, das Ergebnis im CAM-S-Score würde sich vermutlich kaum bzw. gar nicht ändern (Regressionskoeffizient $B = 0,022$, $t(32) = 2,110$, $p = 0,043$). 12,2 % der Varianz der Delir-Schwere können durch diese Variable aufgeklärt werden ($R^2 = 0,122$). Die Konzentrationsänderung des CRP am zweiten postoperativen Tag ist ebenfalls ein Prädiktor für die Delir-Schwere (Regressionskoeffizient $B = 0,013$, $t(30) = 2,376$, $R^2 = 0,158$, $p = 0,024$).

Alle weiteren Biomarker-Konzentrationen zeigen zu keinem der Messzeitpunkte einen (marginal) signifikanten Zusammenhang mit der Delir-Schwere ($p > 0,1$).

3.6.1 Multivariate lineare Regression

Mit der multivariaten linearen Regression wird getestet, ob die Inflammationsmarker mit dem größten signifikanten Zusammenhang mit der Delir-Schwere (IL-6, IL-1 β , CRP) auch in einem kombinierten Modell einen Zusammenhang mit der Delir-Schwere bieten.

Mit der Einschlussmethode der linearen Regression wird der Zusammenhang von IL-6 zu $\Delta V2.1$, IL-1 β zu $\Delta V2.2$ und CRP zu $\Delta V2.2$ mit der Delir-Schwere berechnet. Dieses Modell ist statistisch nicht signifikant ($F(18; 3) = 2,172$, $R^2 = 0,266$, $p = 0,127$) und keiner der Marker hängt signifikant mit der Delir-Schwere zusammen (IL-6 $\Delta V2.1$: Regressionskoeffizient $B = 0,033$, $t = 1,102$, $p = 0,285$; IL-1 β $\Delta V2.2$: Regressionskoeffizient $B = 16,260$, $t = 1,525$, $p = 0,145$; CRP $\Delta V2.2$: Regressionskoeffizient $B = 0,005$, $t = 0,508$, $p = 0,618$).

3.7 Untersuchung der kognitiven Leistungen

3.7.1 CERAD-Gesamtergebnis postoperativ besser in Delir- und Nicht-Delir-Gruppe als präoperativ

Die Veränderung der z-Mittelwerte in den CERAD-Subtests vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt wurde getrennt für beide Gruppen (Delir und Nicht-Delir) mit einem *t*-Test für gepaarte Stichproben analysiert und liefert folgende Ergebnisse:

Die mittleren z-Werte aller CERAD-Subtests fallen bei den Personen ohne Delir vor der Operation schlechter aus, als nach der Operation (unabhängig davon, ob die gesamte Nicht-Delir-Gruppe oder die gematchte Nicht-Delir-Gruppe betrachtet wird). Die Kognition der Probanden zeigt sich nach der Operation insgesamt und in den einzelnen Domänen verbessert. Mit einem *t*-Test für gepaarte Stichproben kann für den „*Boston Naming Test*“ (CERAD2) ($t(53) = -2,389, p = 0,021, d = 0,257$), den Test „*Wortliste Abrufen*“ (CERAD6) ($t(53) = -2,173, p = 0,034, d = 0,308$) und das Mittel der z-Werte aller präoperativ erhobenen Subtests ($t(53) = -2,399, p = 0,020, d = 0,272$) ein statistisch signifikantes Ergebnis für die gesamte Nicht-Delir-Gruppe nachgewiesen werden. Für die gematchte Nicht-Delir-Gruppe zeigen sich signifikante Ergebnisänderungen beim „*Wortliste abrufen*“ (CERAD6) ($t(17) = -2,593, p = 0,019, d = 0,539$), im „*Figuren Abrufen*“ (CERAD8) ($t(13) = -2,432, p = 0,030, d = 0,705$) und im Mittel aller z-Werte von prä- zu postoperativ ($t(17) = -2,412, p = 0,027, d = 0,519$). Marginal signifikante Ergebnisse sind Tab. 9 als hellgrau hinterlegt zu entnehmen.

In der Delir-Gruppe sind die präoperativen z-Mittelwerte der CERAD-Subtests schlechter als die postoperativ erhobenen Ergebnisse. Ausnahme sind die Tests „*Wortliste wiedererkennen*“ (CERAD7) und „*Figuren Abrufen*“ (CERAD8), bei denen die postoperativ erhobenen z-Mittelwerte einen niedrigeren Wert aufweisen, als die präoperativ erhobenen. Hier ergeben sich mit Hilfe eines *t*-Tests für gepaarte Stichproben jedoch keine signifikant veränderten Ergebnisse der CERAD-Subtests für die Delir-Gruppe im Vergleich vor der Operation zum Follow-Up drei Monate später.

Tab. 9: Ergebnisse des t-Tests bei gepaarten Stichproben für die Gruppe ohne Delir und gematchte Gruppe ohne Delir im Vergleich zur Delir-Gruppe. * = präoperativ erhobenes Testergebnis unterscheidet sich statistisch signifikant vom postoperativen Testergebnis; CeradM: mittleres Ergebnis aus allen CERAD-Subtests; *df*: Freiheitsgrade; *d*: Effektgröße hier nur (marginal-) signifikante Ergebnisse dargestellt, vollständige Tabelle s. Anhang

Test	Nicht-Delir-Gruppe				Gematchte Nicht-Delir-Gruppe			
	<i>t</i> -Wert	<i>df</i>	<i>d</i>	<i>p</i> (2-seitig)	<i>t</i> -Wert	<i>df</i>	<i>d</i>	<i>p</i> (2-seitig)
Cerad1	-1,929	52	0,243	0,059*	-0,923	16	0,190	0,370
Cerad2	-2,389	53	0,257	0,021*	-2,019	17	0,324	0,060*
Cerad3	-0,831	53	0,144	0,410	-1,840	17	0,582	0,083*
Cerad6	-2,173	53	0,308	0,034*	-2,593	17	0,539	0,019*
Cerad8	-1,178	33	0,232	0,247	-2,432	13	0,705	0,030*
Cerad9	-1,682	52	0,206	0,099*	0,015	16	0,003	0,988
CeradM	-2,399	53	0,272	0,020*	-2,412	17	0,519	0,027*

3.7.2 Präoperative CERAD-Testergebnisunterschiede zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe

Mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben wurde geprüft, ob sich die Delir- und die (gematchte) Nicht-Delir-Gruppe bereits präoperativ in den kognitiven Leistungen unterscheidet.

Sowohl zwischen Delir- und gematchter Nicht-Delir-Gruppe als auch zwischen Delir- und Nicht-Delir-Gruppe zeigten sich in nahezu jedem CERAD-Subtest sowie im Mittel aller CERAD-Subtest signifikante Unterschiede in den präoperativen kognitiven Leistungen mit zum Teil großen Effekten (s. Tab. 10).

Tab. 10: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der präoperativen CERAD-Testergebnisse zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe. * = präoperativ erhobenes Testergebnis unterscheidet sich statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen; CeradM: mittleres Ergebnis aus allen CERAD-Subtests; *df*: Freiheitsgrade; *d*: Effektgröße, vollständige Tabelle

Test	Delir- vs. gematchte Nicht-Delir-Gruppe				Delir- vs. Nicht-Delir-Gruppe			
	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>d</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>d</i>	<i>p</i>
CERAD1	1,784	40	0,543	0,041*	1,374	94	0,349	0,086*
CERAD2	2,227	41	0,671	0,016*	2,508	94	0,637	0,007*
CERAD3	2,534	41	0,764	0,008*	20,310	20,954	0,810	0,016*
CERAD4	4,191	41	1,263	< 0,001*	4,515	93	1,149	< 0,001*
CERAD5	1,511	39	0,464	0,069*	2,048	21,340	0,701	0,027*

CERAD6	2,262	41	0,682	0,015*	2,178	95	0,553	0,016*
CERAD7	1,349	41	0,407	0,092*	2,346	95	0,596	0,010*
CERAD8	0,955	39	0,293	0,173	1,417	77	0,369	0,080*
CERAD9	1,204	38	0,377	0,118	1,215	91	0,323	0,114
CERAD10	2,915	38	0,914	0,003*	3,677	90	0,979	< 0,001*
CERAD11	1,158	41	0,349	0,127	1,502	94	0,382	0,068*
CERADM	3,306	41	0,996	<0,001*	4,149	95	1,053	< 0,001*

3.7.3 Postoperative CERAD-Testergebnisunterschiede zwischen Delir- und (gemachter) Nicht-Delir-Gruppe

Mit einem *t*-Test für unabhängige Stichproben wurde geprüft, ob sich die Delir- und die (gemachte) Nicht-Delir-Gruppe postoperativ bei den kognitiven Leistungen unterscheidet.

Um die isolierten postoperativen Veränderungen zu betrachten, also präoperative Unterschiede herauszufiltern, wurden die postoperativen Testergebnisse um die präoperativen Testergebnisse bereinigt ($\text{post} - \text{prä} = \Delta$).

Hierbei zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Delir- und (gemachter) Nicht-Delir-Gruppe. Lediglich im postoperativ erhobenen CERAD 8 (*Figuren Abrufen*) zeigt sich ein marginal signifikanter Unterschied zwischen Delir- und gemachter Nicht-Delir-Gruppe ($t(20) = 1,433$, $d = 0,611$, $p = 0,084$).

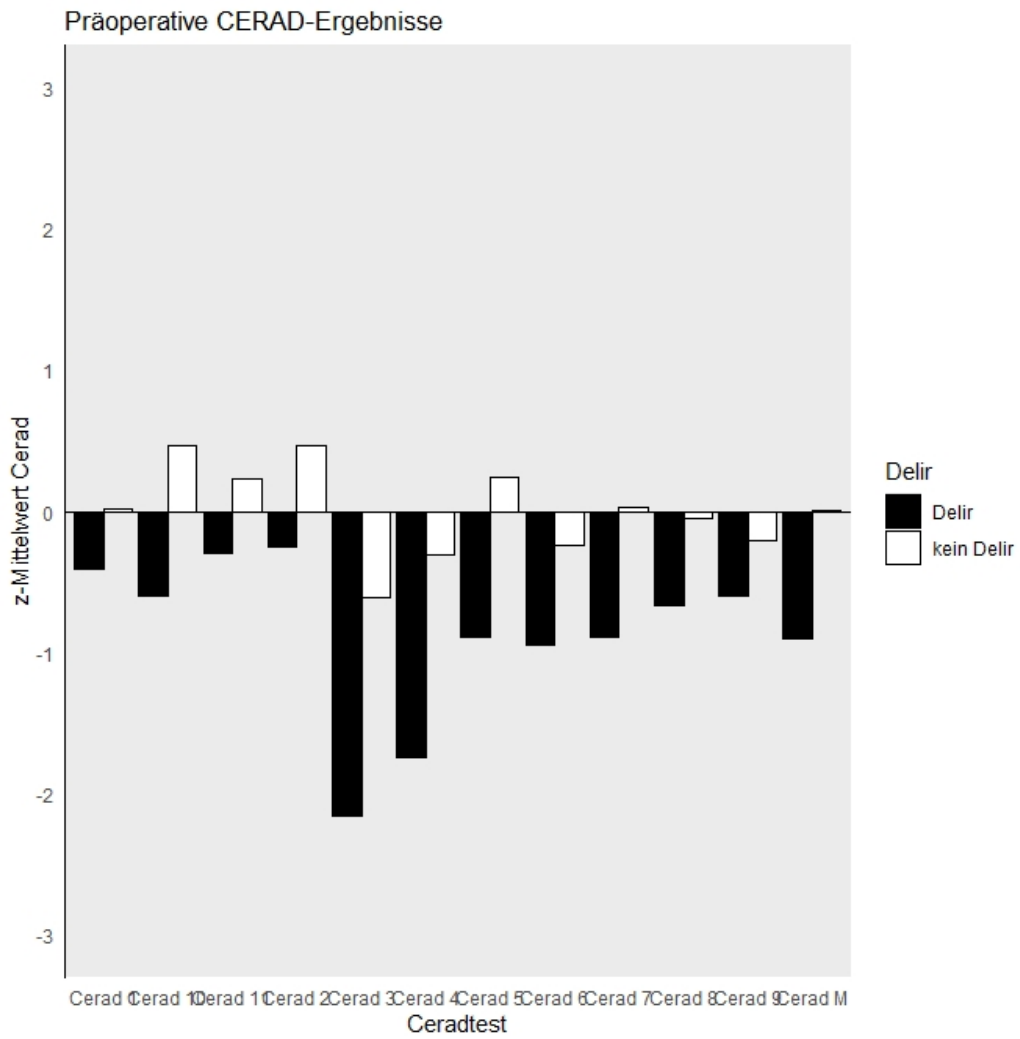


Abbildung 18: Darstellung der präoperativen CERAD-Testergebnisse. Verglichen wird die Delir-Gruppe (schwarz) mit der Nicht-Delir-Gruppe (weiß).

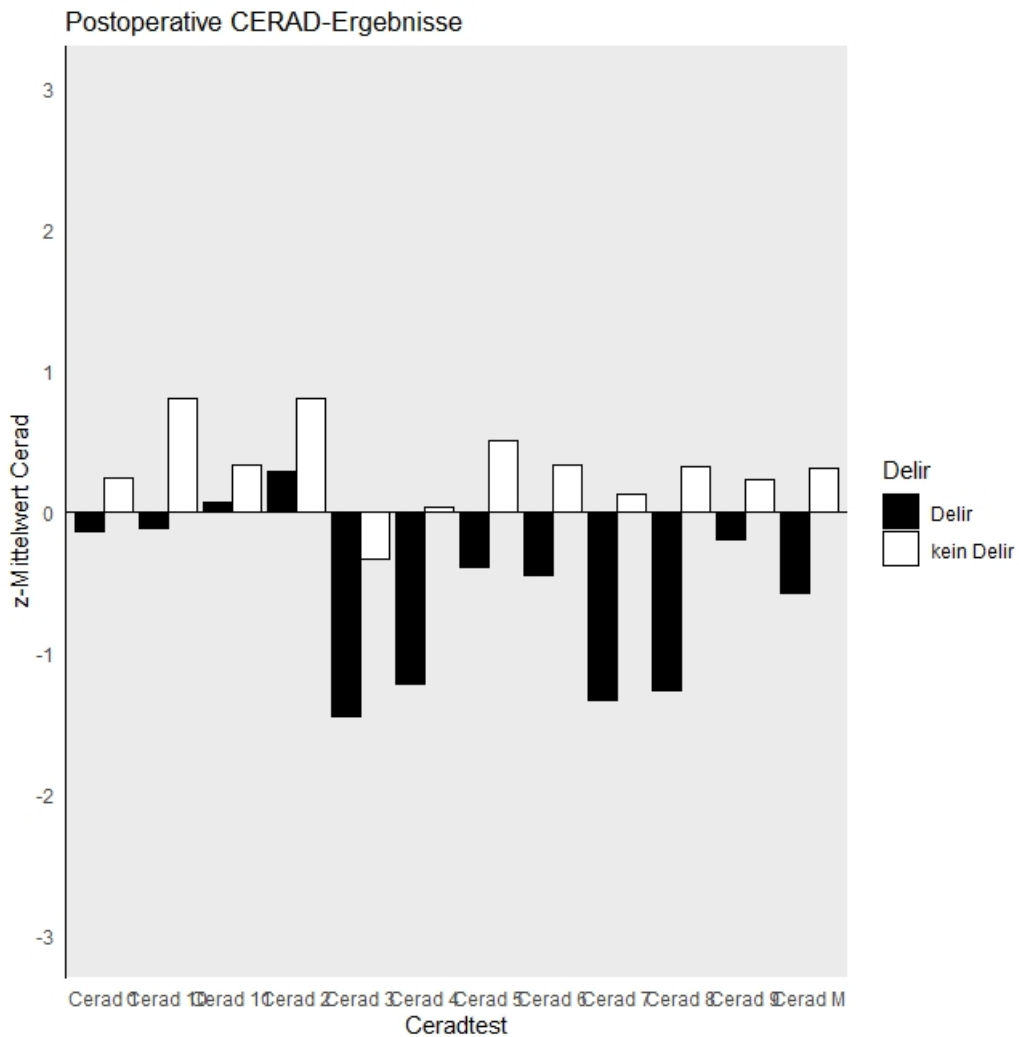


Abbildung 19: Darstellung der postoperativen CERAD-Testergebnisse. Verglichen wird die Delir-Gruppe (schwarz) mit der Nicht-Delir-Gruppe (weiß), hier werden zur vereinfachten Darstellung die unbereinigten Werte verwendet.

3.7.2 Zusammenhang zwischen Inflammation im unmittelbaren Anschluss an die Operation und langfristigen kognitiven Leistungen

Zur Bearbeitung dieser Fragestellung wurde für jeden Biomarker und jeden CERAD-Subtest die Korrelation zwischen dem CERAD-Subtest-Ergebnis drei Monate nach der Operation und der Biomarker-Konzentration zu V1 berechnet.

Tab. 11: Ergebnisse der Korrelation zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen akuter Inflammation und langfristiger kognitiver Leistung. Ce_po: Follow-Up-Cerad-Subtest (drei Monate nach Operation); * = auf dem Niveau von 0,05 signifikant; * = auf dem Niveau von 0,1 marginal signifikant; *m* = Mittelwert aller CERAD-Subtests; *n*: Stichprobengröße; hier überwiegend (marginal-) signifikante Ergebnisse, für vollständige Tabelle s. Anhang

Ce_po	Zeitpunkt	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>n</i>
S100β				
1	V1	-0,373	0,061*	26
2	V1	-0,540	0,004*	26
3	V1	-0,455	0,020*	26
10	V1	-0,364	0,074*	25
11	V1	-0,436	0,029*	25
<i>m</i>	V1	-0,421	0,032*	26
IL-6				
3	V1	-0,552	0,003*	26
7	V1	-0,539	0,005*	26
<i>m</i>	V1	-0,403	0,041*	26
IL-1β				
1	V1	0,496	0,010*	26
Gasdermin D				
7	V1	-0,414	0,039*	25
8	V1	-0,602	0,002*	23
<i>m</i>	V1	-0,395	0,051*	25
BDNF				
1	V1	0,381	0,060*	25
9	V1	0,494	0,014*	24
11	V1	0,475	0,019*	24
sTREM2				
4	V1	-0,339	0,097*	25
7	V1	-0,445	0,026*	25
<i>m</i>	V1	-0,435	0,030*	25
CRP				
1	V1	0,683	0,029*	10

3.7.2.1 S100β-Konzentration korreliert negativ mit Testergebnissen des „Boston Naming Test“, „Mini-Mental-Status“, „Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter“ und dem Mittelwert aller Subtestergebnisse

Es besteht ein negativer Zusammenhang zwischen der S100β-Konzentration direkt nach der Operation und dem Follow-Up-Testergebnis im „Boston Naming Test“ (CERAD2). Je höher die S100β-Konzentration direkt nach der Operation ist, desto schlechter ist das Testergebnis drei Monate nach der Operation ($r = -0,540$, $p = 0,004$).

Hohe S100 β -Konzentrationen nach der Operation korrelieren mit einem schlechten Ergebnis im „*Mini-Mental-Status*“ im drei-Monats-Follow-Up ($r = -0,455, p = 0,020$).

Ein negativer Zusammenhang besteht zwischen der S100 β -Konzentration im Aufwachraum und dem Subtest „*Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter*“ (CERAD11) und dem Mittelwert aller Subtest-Ergebnisse (CERAD11: $r = -0,436, p = 0,029$; CERADm: $r = -0,421, p = 0,032$).

Ein negativer Trend besteht zwischen der S100 β -Konzentration im Aufwachraum und dem Follow-Up-Ergebnis in „*Verbale Flüssigkeit*“ (CERAD1) ($r = -0,373, p = 0,061$) und der S100 β -Konzentration direkt nach der Operation und dem Testergebnis des „*Trail Making Test B*“ (CERAD10) im Follow-Up ($r = -0,364, p = 0,074$). Alle weiteren Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant, aber wie man Tab. 11 entnehmen kann, gehen hohe S100 β -Konzentrationen direkt postoperativ mit schlechteren postoperativen CERAD-Testergebnissen einher.

3.7.2.2 IL-6-Konzentration korreliert negativ mit Testergebnissen des „*Mini-Mental-Status*“, „*Wortliste Wiedererkennen*“ und dem Mittelwert aller Subtestergebnisse

Die Konzentration von IL-6 im Aufwachraum korreliert negativ mit dem postoperativen Testergebnis im „*Mini-Mental-Status*“ (CERAD3) ($r = -0,552, p = 0,003$). Hohe Konzentrationen erhöhen die Wahrscheinlichkeit für ein schlechteres Testergebnis. Des Weiteren besteht eine große negative Korrelation zwischen der Konzentration im Aufwachraum und dem postoperativen Ergebnis in „*Wortliste wiedererkennen*“ ($r = -0,539, p = 0,005$) und eine mittelgroße negative Korrelation mit dem postoperativen mittleren Ergebnis des gesamten CERAD-Plus-Tests ($r = -0,403, p = 0,041$).

3.7.2.3 IL-1 β -Konzentration korreliert positiv mit Fähigkeit der „*verbalen Flüssigkeit*“

Die IL-1 β -Konzentration im Aufwachraum korreliert positiv mit dem Follow-Up Ergebnis im Test „*Verbale Flüssigkeit*“ ($r = 0,496, p = 0,010$). Alle weiteren Ergebnisse in Bezug auf die IL-1 β -Konzentration sind nicht signifikant.

3.7 2.4 Gasdermin D-Konzentration korreliert negativ mit Testergebnissen aus „*Wortliste wiedererkennen*“ und „*Figuren Abrufen*“

(Mittel-) Große negative Korrelationen zeigen sich für die Gasdermin-D-Konzentration mit dem CERAD7 und dem CERAD8. Je höher die Konzentration im Aufwachraum ist, desto schlechter sind die Ergebnisse drei Monate nach der Operation beim „*Wortliste*

Wiedererkennen“ und „*Figuren Abrufen*“ (CERAD7: $r = -0,414$, $p = 0,039$; CERAD8: $r = -0,602$, $p = 0,002$).

Ein negativer Trend besteht zwischen der BDNF-Konzentration im Aufwachraum und dem Mittelwert aller Subtests, je höher die Konzentration, desto schlechter fällt das Ergebnis aus (CERADm: $r = -0,395$, $p = 0,051$).

3.7.2.5 BDNF-Konzentration korreliert positiv mit Testergebnissen aus „*Trail Making Test A*“, „*Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter*“ und dem Mittelwert aller CERAD-Subtestergebnisse
Die BDNF-Konzentration im Aufwachraum hängt positiv mit dem Follow-Up-Ergebnis im CERAD9 („*Trail Making Test A*“) und im CERAD11 („*Phonematische Flüssigkeit: S-Wörter*“) zusammen. Je höher die BDNF-Konzentration direkt nach der Operation ist, desto besser sind die Ergebnisse drei Monate nach der Operation in diesen Subtests (CERAD9: $r = 0,494$, $p = 0,014$; CERAD11: $r = 0,475$, $p = 0,019$).

Ein positiver Trend besteht zwischen der BDNF-Konzentration im Aufwachraum und dem Follow-Up-Ergebnis im CERAD1 („*Verbale Flüssigkeit*“) ($r = 0,381$, $p = 0,060$). Alle weiteren Ergebnisse sind statistisch nicht signifikant.

3.7.2.6 sTREM2-Konzentration korreliert negativ mit Testergebnissen aus „*Wortliste Wiedererkennen*“ und dem Mittelwert aller Subtestergebnisse
Signifikante negative Korrelationen zwischen der sTREM2-Konzentration direkt nach der Operation zeigen sich mit dem Follow-Up-Ergebnis im CERAD7 („*Wortliste Wiedererkennen*“) ($r = -0,445$, $p = 0,026$) und dem mittleren Ergebnis aller CERAD-Subtests im Follow-Up ($r = -0,435$, $p = 0,030$). Hohe akute sTREM2-Konzentrationen gehen mit einem schlechteren langfristigen Ergebnis in diesen Kategorien einher.

Ein Trend zeigt sich für eine erhöhte postoperative sTREM2-Konzentration im Zusammenhang mit schlechteren Ergebnissen im Subtest CERAD4 („*Wortliste lernen*“) ($r = -0,339$, $0,05 > p < 0,1$).

3.7.2.7 CRP-Konzentration korreliert mit Fähigkeit der „*verbale Flüssigkeit*“
Bei Betrachtung des CRP zeigt sich ein großer positiver Zusammenhang zwischen der CRP-Konzentration im Aufwachraum und dem CERAD1-Follow-Up-Ergebnis („*Verbale Flüssigkeit*“). Je höher die Konzentration, desto besser das Ergebnis im Follow-Up ($r = 0,683$, $p = 0,029$). Ansonsten gibt es keine signifikanten Korrelationen.

4. Diskussion

Im Rahmen dieser Arbeit, angelehnt an die prospektive CONFESS-Beobachtungsstudie, wurde das Auftreten eines postoperativen Delirs nach elektiver Wirbelsäulen-Operation in Abhängigkeit von der Konzentration ausgewählter Biomarker (S100 β , IL-6, IL-1 β , Gasdermin D, BDNF, sTREM2, CRP) während des klinischen Aufenthaltes an 124 Probanden \geq 60 Jahren untersucht. Zudem wurde der Einfluss soziodemografischer Merkmale und der Operationsdauer auf die Entstehung eines postoperativen Delirs untersucht. Des Weiteren prüft diese Arbeit den Zusammenhang der genannten Biomarkerkonzentrationen mit der Delir-Schwere und dem kognitiven Outcome der Probanden. Aus den Ergebnissen sollen sich mögliche diagnostische, prognostische und prädiktive Bedeutung, prophylaktische und therapeutische Interventionen sowie weitere Fragestellungen und Untersuchungsmöglichkeiten für die Forschung ableiten lassen.

Geringerer Bildungsabschluss und höheres Alter erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines POD. Die Wahrscheinlichkeit, ein POD zu entwickeln, nimmt auch mit der Länge der Operationsdauer zu. In der CONFESS-Studie konnte gezeigt werden, dass je schwerer das Delir ausfällt, die Operation i.d.R. umso länger gedauert hat (Müller et al. 2023). Gasdermin D scheint ein Prädiktor für das POD zu sein. Je höher die präoperative Konzentration ist, desto wahrscheinlicher wird der Patient ein POD entwickeln. Ein Trend besteht auch für sTREM2 als POD-Prädiktor. Ein signifikanter Unterschied der präoperativen Gasdermin D-Konzentration und ein Trend im Unterschied der präoperativen sTREM2-Konzentration zwischen Delir- und Nicht-Delir-Gruppe schreibt dem Ergebnis weitere Bedeutung zu.

Verlaufsp Parameter für die Delir-Schwere sind postoperativ erhöhte Konzentrationen der inflammatorischen Marker S100 β , IL-6, IL-1 β und CRP.

Im CERAD-Plus-Test, zur Prüfung der kognitiven Leistungen, schneiden sowohl die Delir- als auch die Nicht-Delir-Gruppe postoperativ besser ab als präoperativ. Probanden ohne Delir haben sowohl prä- als auch postoperativ bessere Ergebnisse, als Probanden mit Delir. Ein negativer Zusammenhang zeigt sich zwischen den langfristigen kognitiven Leistungen und postoperativ erhöhten Konzentrationswerten von S100 β , IL-6, Gasdermin D und sTREM2. Die erhöhten Biomarker-Konzentrationen scheinen vor allem Gedächtnisdefizite durch degenerative Prozesse im Hippocampus widerzuspiegeln.

4.1 Bedeutung soziodemografischer Merkmale für die Entwicklung eines postoperativen Delirs

Die Ergebnisse aus den Vorabanalysen zeigen, dass es neben den Biomarkern weitere Variablen (Bildungsabschluss, Alter und OP-Dauer) gibt, die die Entstehung eines postoperativen Delirs beeinflussen können. Diese Ergebnisse stimmen mit bereits vorliegenden Erkenntnissen aus anderen Studien überein. Das zunehmende Alter (v.a. > 60/65 Jahre) korreliert positiv mit der Entwicklung eines POD (Steiner 2011; Subramaniyan und Terrando 2019; Fong et al. 2009; Wyrobek et al. 2017a; Kirfel et al. 2022; Wilson et al. 2020; Menzenbach et al. 2021). Auch verminderte kognitive Leistungen, die möglicherweise nicht nur mit neurodegenerativen Erkrankungen (die in der CONFESS-Studie ausgeschlossen wurden), sondern auch mit einem geringeren Bildungsstand assoziiert sind, gelten als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines postoperativen Delirs (Steiner 2011; Wilson et al. 2020; Kirfel et al. 2022). Ein niedrigerer Bildungsstand ist außerdem ein Risikofaktor, ein POCD zu entwickeln (Vacas et al. 2013). Die Ergebnisse der CONFESS-Studie stützen den bereits vorhandenen Kenntnisstand und zeigen, dass das Alter und der Bildungsabschluss/Bildungsstand in der präoperativen Planung und Risikoeinschätzung für die Prädisposition des POD berücksichtigt werden sollten (Müller et al. 2023). Somit könnten eine präzise präoperative Planung durch gezielte und ausführliche Anamnese, präoperatives Erkennen von Risikofaktoren, strenge Prüfung der Operationsindikation und genaueste Planung des Operationsablaufes (soweit dieser genau planbar ist), frühe Delir-Anzeichen besser erkennen lassen und damit dem Auftreten eines Delirs gezielt entgegenwirken.

4.2 Einfluss der Operationsdauer auf die Delir-Inzidenz

Je länger die Operation dauert, desto wahrscheinlicher entwickelt der Proband ein POD. Dies bestätigen bereits vorhandene Studienergebnisse (Plas et al. 2018; Dillon et al. 2017; Kong et al. 2022; Kirfel et al. 2022) und zeigen, dass eine gründliche OP-Vorbereitung und Planung (s.o.) relevant zur POD-Prophylaxe beitragen könnten. Die Operationsdauer hat weder einen signifikanten Einfluss auf den Verlauf einer der untersuchten Biomarker noch auf die Delir-Schwere. Dennoch zeigt sich, dass die Operation bei Probanden mit schwerem Delir ($n = 11$) im Durchschnitt 31,11 Minuten länger dauerte als bei Probanden mit leichtem Delir ($n = 8$). Da sich hier trotz der sehr kleinen Stichproben ein Trend herausstellt, besteht der Grund zur Annahme, dass sich bei einer größeren Stichprobe auch ein signifikanter Einfluss der Operationsdauer auf die Delir-Schwere nachweisen lassen könnte. Bisher lassen sich

diesbezüglich keine studienbasierten Daten finden, für signifikante und repräsentative Ergebnisse bedarf es weiterer Forschung.

4.3 Gasdermin D und sTREM2 als Prädiktoren und Verlaufparameter für das Auftreten eines Delirs

Gasdermin D wird insbesondere bei Infektionen und/oder Verletzungen sowie Ungleichgewicht der Homöostase im ZNS freigesetzt (Fu et al. 2019; Lieberman et al. 2019). Da, je höher die Konzentration präoperativ ist, umso eher ein POD auftritt, scheint bei Probanden, die ein POD entwickeln, von vornherein ein proinflammatorischer Zustand vorzuherrschen, welchen man in Zusammenhang mit der Neuroinflammationstheorie setzen kann und der prädisponierend für ein POD zu sein scheint (He et al. 2015). Eine Verstärkung der Neuroinflammation könnte auch durch Anästhesiemedikamente und den operativen Eingriff bedingt sein, die Zellschäden induzieren und die Durchlässigkeit der BHS für Zytokine erhöhen (Alam et al. 2018; Yang et al. 2020; Yang et al. 2009; Shafi et al. 2017; Lin et al. 2020). Außerdem ist Gasdermin D bei neurodegenerativen Prozessen im Hippocampus erhöht, was bereits im Tierexperiment nachgewiesen wurde (Fu et al. 2019).

In der CONFESS-Studie sind nur Probanden > 60 Jahre rekrutiert worden. Ein Alter, bei dem sich durchaus annehmen lässt, dass neurodegenerative Prozesse zu einem gewissen Grad stattfinden und bereits stattgefunden haben. Der Hippocampus ist vor allem für die Gedächtnisfunktion, Neurogenese und Affektsteuerung zuständig. Durch erhöhtes Gasdermin D und dadurch ausgelöste gesteigerte Pyroptose und vermehrte Inflammasom-Expression im Hippocampus könnte es zur Beeinträchtigung dieser Funktionen kommen, was zur Symptomatik des POD und auch des POCD passen würde (He et al. 2015; Lieberman et al. 2019). Zur genaueren Klärung besteht weiterer Forschungsbedarf in Lokalisation, Funktion und Pathomechanismus von Gasdermin D. Präoperative Messungen von Gasdermin D bei Patienten \geq 60 Jahren könnten zur Bestimmung der Prädisposition für ein POD dienen. Somit könnten schon präoperativ präventive Maßnahmen eingeleitet werden (die gleichzeitig der Schlüssel zur Therapie sind), um das Auftreten eines POD zu verhindern oder zumindest abzuschwächen. Durch genauere Aufschlüsselung des Pathomechanismus von Gasdermin D ließe sich möglicherweise ein direkter Angriffspunkt zur Intervention finden. Auch wäre es interessant zu untersuchen, ob sich mit Gasdermin D als Angriffspunkt

die gesamte inflammatorische Kaskade eindämmen ließe, um so auch die Delir-Schwere zu lindern und gleichzeitig das Outcome der langfristigen Kognition zu verbessern.

Präoperativ erhöhtes sTREM2 als Prädiktor kann als Indiz für die Mikroglia-Priming-Theorie gewertet werden (Suárez-Calvet et al. 2016; Filipello et al. 2022; DiSabato et al. 2016; Jalleh et al. 2012; Lin et al. 2020). Bei den POD-Probanden scheint bereits vor dem operativen Eingriff ein erhöhter Mikrogliaaktivitätsstatus vorzuliegen (den die sTREM2-Konzentration widerspiegelt), der zum einen inflammationsfördernd ist (v.a. IL-1 β -Ausschüttung wird stimuliert) und zum anderen als ZNS-Verstärker der systemischen Inflammation dienen könnte (DiSabato et al. 2016; Cunningham und Maclullich 2013). Durch den ZNS-Inflammationsstatus wird der neuronale Zelltod gefördert (siehe 1.2) und somit möglicherweise die kognitiven Leistungen beeinträchtigt. Der Inflammationsstatus nimmt im peri- und postoperativen Verlauf weiter zu und kann somit als prädisponierend für ein POD gewertet werden, da gestörte Aufmerksamkeit, Fehlüberwachung, Inhibition nicht benötigter Informationen sowie emotionale Regulation, welche durch diesen gefördert werden, in der Pathologie des POD eine große Rolle spielen (Krollner und Krollner 2022; Cunningham und Maclullich 2013).

Im Zusammenhang mit dem POD konnte sTREM2 bisher nur bei Probanden mit dementieller Vorerkrankung präoperativ nachgewiesen werden. Henjum et al. untersuchten dazu Patienten mit Hüftfraktur und operativer Behandlung (Henjum et al. 2018). Das Vorliegen eines Delirs wurde vor der Operation bis zum fünften postoperativen Tag anhand der Confusion Assessment Method (CAM) überprüft. In der CONFESS-Studie wurde präoperativ bis maximal zum siebten postoperativen Tag auf das Vorliegen eines Delirs gescreent. Mithilfe der NuDESC-Skala hat man die Manifestation eines deliranten Syndroms festgestellt und darauffolgend eine Bestätigung des Delirs anhand der DSM-5-Kriterien vorgenommen. Die Delir-Schwere wurde durch die CAM-S-Skala bestimmt, die Delir-Diagnostik ist in der CONFESS-Studie also wesentlich ausführlicher und präziser. Möglicherweise wurde bei den Patienten mit Hüftfraktur (Henjum et al. 2018) nicht ausreichend genug gescreent, sodass nicht alle Probanden mit POD erfasst wurden und damit die Kontrollen der sTREM2-Konzentrationen nicht vollständig bzw. richtig zugeordnet sind. Die Untersuchung auf bevorstehende Demenz wurde durch eine Expertengruppe mit Hilfe der ICD-10-Kriterien durchgeführt (Henjum et al. 2018). Unterschiede zu der CONFESS-Studie könnten durch das Fehlen von diagnostischen Tools oder durch den Ausschluss von Patienten mit

neurodegenerativen Erkrankungen bedingt sein. In der CONFESS-Studie erfolgte sowohl prä-, als auch drei Monate postoperativ bei den Probanden eine CERAD-Plus-Testung zur Prüfung der kognitiven Leistungen, die zudem leichte bis mittelschwere dementielle Erkrankungen, leichte kognitive Beeinträchtigungen und Depressionen im Vergleich zu gesunden Kontrollen erkennen lässt. Dementielle und neuropsychologische Erkrankungen wurden somit durch aktive Testung und nicht bloß durch Erfüllung von Kriterien ausgeschlossen. So kann man davon ausgehen, dass im Follow-Up auftretende schlechtere Testergebnisse auf neu entstandene Defizite zurückzuführen sind, die möglicherweise durch ein POD getriggert sind oder im Rahmen eines POCD in Erscheinung treten.

Gemessen wurden die sTREM2-Konzentrationen in beiden Studien mittels ELISA, Henjum et al. kontrollierte diese jedoch in Liquorproben, während in der CONFESS-Studie die sTREM2-Konzentrationen in Serumproben bestimmt wurden. Deswegen ist es schwer zu beurteilen, wieso in der CONFESS-Studie bei Probanden ohne dementielle Vorerkrankung sTREM2 im Serum als marginal signifikanter positiver Prädiktor nachzuweisen ist, in der Studie von Henjum et al. jedoch im Liquor keine erhöhten Werte vorliegen. Da sTREM2 ein Marker für die Mikrogliaaktivierung ist (Suárez-Calvet et al. 2016; Filipello et al. 2022; Halaas et al. 2020), ließe sich annehmen, dass die Konzentration im Liquor schneller erhöht ist als im Serum, da der Marker zunächst in die Peripherie gelangen muss, um auch im Serum detektierbar zu sein. Eine mögliche Erklärung wäre, dass es unterschiedliche Varianten von sTREM2 gibt und in der CONFESS-Studie zufällig eine andere Variante gemessen wurde, die kein Risikofaktor für dementielle Vorerkrankungen ist und somit auch bei Probanden ohne Alzheimer-Demenz erhöht sein kann (Henjum et al. 2018; Suárez-Calvet et al. 2016).

Halaas et al. führten 2020 auf, dass bei kognitiv uneingeschränkten Probanden ≥ 65 Jahren (Delir als Ausschlusskriterium) erhöhtes Baseline-sTREM2 im Liquor mit beschleunigter Cortex-Ausdünnung im temporalen Cortex der linken Hemisphäre und einer bilateralen Hippocampus-Atrophie assoziiert ist (Halaas et al. 2020). Auch bei den Probanden der CONFESS-Studie ist die Baseline-sTREM2-Konzentration im Vergleich zum peri- und postoperativen Verlauf (im Serum) erhöht. Auch bei diesen Probanden könnte es zu oben genannten Folgen gekommen sein. Damit würde sowohl die Symptomatik des POD, als auch des POCD zum Teil erklärt werden können, da vor allem relevante Bereiche für die Gedächtnisfunktion von einer Atrophie bei erhöhter sTREM2-Baselinekonzentration

betroffen sind. Auf der Grundlage einer einzelnen Studie ist diese Annahme jedoch mit Vorsicht zu genießen. Es bedarf weiterer Studien, um dieses Ergebnis zu verifizieren.

4.4 Zusammenhang der Baselinekonzentrationen und der Konzentrationsänderungen der Biomarker mit der Delir-Inzidenz

Der Zusammenhang der Baselinekonzentrationen und der Konzentrationsänderungen der Biomarker mit der Delir-Inzidenz wurde mittels univariater binärer logistischer Regression für jeden Biomarker berechnet. Die Ergebnisse zeigen, dass das Auftreten eines POD nicht mit dem unterschiedlichen Verlauf der Biomarker-Konzentrationen zusammenhängt.

Das Modell der multivariaten Regression ist statistisch signifikant, Gasdermin D zu V0 fließt als marginal signifikante Variable mit in das Modell ein. Dieses Ergebnis bekräftigt das Ergebnis von Gasdermin D als Prädiktor für das POD. Auch zeigt dieses Ergebnis, dass der Zusammenhang der präoperativen Gasdermin D-Konzentration mit der Delir-Inzidenz unabhängig von anderen Biomarkern ist. Dieses Ergebnis ist neu in der aktuellen Literatur.

Im adjustierten multivariaten Modell (OP-Dauer, Alter) hat das Alter einen marginal signifikanten Einfluss auf die Delir-Inzidenz. Unter dieser Bedingung verliert Gasdermin D seine marginale Signifikanz, dafür wird die präoperative Konzentration von sTREM2 marginal signifikant, obwohl es in der univariaten Regression keinen Trend für deren Bezug gibt. Die Änderung der signifikanten Marker spricht für das Vorliegen eines Suppressoreffektes. Die Fehlervarianzen der Operationsdauer und des Alters überlagern möglicherweise den Effekt von sTREM2 auf die Delir-Inzidenz. Durch das Herausrechnen dieser Fehlervarianzen kommt der Effekt von sTREM2 zum Vorschein, der vorher vermutlich überlagert wurde und bestätigt somit den gesehenen Trend in der univariaten Regression. Dass Gasdermin D keinen marginal signifikanten Effekt mehr hat, könnte dadurch erklärt werden, dass dessen Zusammenhang mit der Delir-Inzidenz möglicherweise durch eine oder beide Kovariablen (Alter und Operationsdauer) mitbestimmt wird.

4.5 Biomarkerverlauf und Biomarker-Konzentrationsunterschiede bei Vorliegen eines POD

Laut van Munster et al. steht vermehrtes S100 β für Zellschäden im ZNS und eine gesteigerte Durchlässigkeit der BHS (z.B. für Entzündungsparameter u.a. nervenzelltoxische Stoffe) (van Munster et al. 2009; Grandi et al. 2011; Zhang et al. 2020). Die höhere S100 β -Konzentration in der Delir-Gruppe am ersten postoperativen Tag könnte darauf hinweisen, dass in dieser

Gruppe mehr Nervenzellschäden entstehen und die BHS (z.B. für Entzündungsparameter u.a. nervenzelltoxische Stoffe) durchlässiger wird, als vergleichsweise in der Nicht-Delir-Gruppe und dadurch die Delir-Schwere und das kognitive Outcome negativ beeinträchtigt werden (Grandi et al. 2011; Michetti et al. 2019; van Munster et al. 2009; Zhang et al. 2020).

Van Munster et al. konnten bei Patienten mit Zustand nach Hüftfraktur und operativer Versorgung bereits zeigen, dass die S100 β -Konzentration bei Patienten mit POD in 81 % der Fälle erhöht ist. Bei Vorliegen eines POD ist die Konzentration durchschnittlich auf 0,16 $\mu\text{g/l}$ erhöht, während die Konzentration bei Patienten ohne POD nur auf 0,1 $\mu\text{g/l}$ erhöht ist. Der Höchstwert wurde während des akuten Delirstadiums nachgewiesen (van Munster et al. 2009), wie es sich auch in der CONFESS-Studie zeigt (Delir: $M_{V1} = 0,7722 \mu\text{g/l}$; Nicht-Delir: $M_{V1} = 0,6522 \mu\text{g/l}$).

Im Tierversuch ist die kognitive Leistung bei traumatischem Hirnschaden nach Anti-S100 β -Antikörper-Gabe verbessert. Außerdem lassen sich weniger große Hirnläsionen nachweisen, die Überlebensrate der kortikalen Neurone ist verbessert und dadurch werden die inflammatorischen Prozesse eingedämmt. Dennoch können sich nach ventrikulärer S100 β -Applikation kognitive Leistungen und Neurogenese verbessern. Dies spricht für die Hypothese, dass die Auswirkungen von S100 β von der Höhe der Konzentration abhängig sind (s. 1.3.1) (Michetti et al. 2019).

In der CONFESS-Studie wurde die S100 β -Konzentration in $\mu\text{g/l}$ gemessen. Bei Konzentrationen im mikromolaren Bereich gilt S100 β als Stimulator der iNOS zur NO-Freisetzung und induziert dadurch den Untergang von Neuronen und Gliazellen (es sind jedoch keine klaren Grenzwerte angegeben). Auch der Glutamat-induzierte Neuronenuntergang wird durch mikromolare S100 β -Konzentrationen gefördert und die reaktive Sauerstoffspezies (ROS) -Produktion in Neuronen steigt an (Michetti et al. 2019). Dadurch wird die Lipidhomöostase und der Zellzyklusarrest durcheinandergebracht, was die Oligodendrogenese beeinträchtigt. Da die genannten Funktionsabläufe sowohl für Messungen im Liquor als auch im Serum detektiert sind, könnten bei den untersuchten Probanden also unter anderem genau diese inflammatorisch-destruktiven Prozesse dafür verantwortlich sein, dass sich ein Delir entwickelt.

Da jedoch in der Nicht-Delir-Gruppe S100 β -Konzentrationen in ähnlichen Konzentrationsbereichen postoperativ vorliegen, ist nicht auszuschließen, dass auch in der

Nicht-Delir-Gruppe oben genannte neurodegenerative Prozesse in geringem Maße in Gang gesetzt werden, die sich jedoch nicht symptomatisch äußerten.

Eine Tabelle mit den umgerechneten Konzentrationen von $\mu\text{g/l}$ in $\mu\text{mol/l}$ bzw. nmol/l befindet sich im Anhang (s. S. 122, Tab. 22).

4.5.1 Konzentrationsänderungen bei postoperativem Delir

4.5.1.1 S100 β

Zwischen dem präoperativen Zeitpunkt und der Messung im Aufwachraum kommt es zu einem signifikanten Konzentrationsanstieg von S100 β . Während des operativen Eingriffs scheint es zu einem erhöhten neuronalen Zellzerfall zu kommen, wodurch dieser Peak zustande kommen könnte (van Munster et al. 2009; Grandi et al. 2011; Zhang et al. 2020). Der neuronale Zellzerfall scheint ein akutes Geschehen von insgesamt kurzer Dauer zu sein, da die Konzentration bereits am ersten postoperativen Tag wieder sinkt, also weniger S100 β im ZNS anfällt und bleibt dann in einem annähernd konstanten Konzentrationsbereich ($M_{V2.1} = 0,1472 \mu\text{g/l}$; $M_{V2.2} = 0,1494 \mu\text{g/l}$). S100 β ist möglicherweise nur ein akuter Marker in der initialen Phase des POD. Van Munster et al. konnten einen ähnlichen Verlauf der S100 β -Konzentration nach Hüftoperation feststellen (van Munster et al. 2009), ebenso Rasmussen et al. bei Patienten (durchschnittlich 68 Jahre) nach Abdominalchirurgie (Rasmussen et al. 2000). Auch in der Metaanalyse von Liu et al. kann ein signifikant erhöhtes S100 β postoperativ aufgeführt werden (Liu et al. 2018). Ob der akute Anstieg von S100 β nach der Operation Ursache oder Folge des POD ist, bleibt diskutabel.

4.5.1.2 IL-1 β

Die Konzentration von IL-1 β in der Delir-Gruppe steigt während der Operation von präoperativ $M_{V0} = 0,0137 \text{ pg/ml}$ auf $M_{V1} = 0,0442 \text{ pg/ml}$ im unmittelbaren Anschluss an die Operation an, was dafür spricht, dass der operative Eingriff inflammatorische Prozesse in Gang setzt (IL-1 β -Produktion/-Freisetzung wird u.a. durch S100 β und Gasdermin D gefördert) (Cerejeira et al. 2014a; Fu et al. 2019; He et al. 2015; Lieberman et al. 2019; Mendiola und Cardona 2018; Bent et al. 2018; Cape et al. 2014; Ritter et al. 2014). Durch direkte Schäden, die durch die Operation zustande kommen (DAMP's) wird das Immunsystem aktiviert und proinflammatorische Zytokine vermehrt produziert (Bent et al. 2018; Mendiola und Cardona 2018; Borish und Steinke 2003). Durch die erhöhte BHS-Durchlässigkeit infolge des zeitgleich erhöhten S100 β , gelangen diese proinflammatorischen Zytokine ins ZNS und

können hier auf direktem Weg neuronalen Schaden anrichten (Grandi et al. 2011; van Munster et al. 2009; Zhang et al. 2020; Mendiola und Cardona 2018; Cerejeira et al. 2014b). IL-1 β ist zudem eins der ersten proinflammatorischen Zytokine, das bei (ZNS-) Verletzungen freigesetzt wird. Die Hauptproduzenten von IL-1 β sind zunächst Mikroglia und später auch Astrozyten (Tong et al. 2008; Mendiola und Cardona 2018). Außerdem unterdrückt IL-1 β im ZNS die Produktion des protektiven Faktors BDNF, wodurch gleichzeitig schützende Prozesse im ZNS herunterreguliert werden (Tong et al. 2008). Diese Prozesse sprechen für die Neuroinflammationstheorie in der Delir-Pathogenese. Im weiteren postoperativen Verlauf steigt die Konzentration von IL-1 β (nicht signifikant) weiter an ($M_{V2.1} = 0,0926$ pg/ml; $M_{V2.2} = 0,0889$ pg/ml), sodass der proinflammatorische Zustand bei POD als längerfristiger Zustand zu werten ist.

Postoperativ erhöhtes IL-1 β zeigt sich zudem bei Patienten mit POCD (Liu et al. 2018), eine verringerte IL-1 β -Antwort würde jedoch vor postoperativen Gedächtnisdefiziten schützen (Cibelli et al. 2010; Patterson 2015). Ein Erklärungsansatz dafür wäre, dass der Hippocampus der Ort im Gehirn ist, an dem am meisten IL-1 β und vor allem auch IL-1 β -Rezeptor exprimiert wird (Patterson 2015). Dadurch besteht insbesondere für IL-1 β die Möglichkeit, hippocampale Gedächtnisfunktionen zu modulieren und zu beeinträchtigen (Patterson 2015) und damit eine Delir-/POCD-Symptomatik hervorzurufen. In der CONFESS-Studie zeigte sich lediglich eine positive Korrelation der IL-1 β -Konzentration im Aufwachraum mit dem Follow-Up Ergebnis des CERAD-Subtests „*Verbale Flüssigkeit*“, sodass sich hier ein direkter Zusammenhang der IL-1 β -Konzentration mit dem POCD nicht ausreichend bestätigen lässt.

4.5.1.3 Gasdermin D

Während der Operation kommt es in der Delir-Gruppe zur Ausschüttung von Gasdermin D ($M_{V0} = 2,0965$ ng/ml; $M_{V1} = 2,7195$ ng/ml). Dieser Marker wird vor allem bei neurodegenerativen Prozessen verstärkt im Hippocampus exprimiert und führt zur Pyroptose (He et al. 2015; Lieberman et al. 2019). Durch den vermehrten Anfall von Gasdermin D könnte es im Hippocampus überwiegend zum Zellzerfall kommen, wodurch die Fähigkeiten des Denkens, Erinnerns und der Orientierung nachlassen und es zu Delir-typischen Symptomen kommt. Bisherige Untersuchungen zu einem Zusammenhang zwischen POD und Gasdermin D gibt es nicht. Inwieweit die Serumkonzentration mit der im ZNS korreliert, ist nicht bekannt. Genauere Kenntnis über die Pathophysiologie von

Gasdermin D und dessen Bezug auf das POD könnte und sollte daher Ziel weiterer Studien sein.

4.5.1.4 BDNF

Im Verlauf der operativen und postoperativen Phase kommt es zu einem kontinuierlichen Abfall der BDNF-Konzentration ($M_{V0} = 182,279$ ng/ml; $M_{V2.2} = 127,0523$ ng/ml). BDNF fungiert als neuroprotektiver Faktor und Wachstumsfaktor für Neuronen (Björkholm und Monteggia 2016; Colucci-D'Amato et al. 2020). Der gemessene Konzentrationsabfall im Serum könnte einen möglichen Verlust an Wachstumsfaktor im Gehirn widerspiegeln. Da BDNF für die Funktion von Gedächtnis, Verhalten, Kognition und Langzeitpotenzierung mitverantwortlich ist (Wyrobek et al. 2017a; Song et al. 2017; Björkholm und Monteggia 2016; Colucci-D'Amato et al. 2020; Hayhurst et al. 2020), könnte eine verminderte Konzentration und ein damit verbundener Abfall der funktionalen Aktivität die Delirsymptomatik mitbegründen. Auch die verminderte Stimulation der Neuro- und Synaptogenese könnte zu dieser beitragen (Song et al. 2017; Björkholm und Monteggia 2016; Colucci-D'Amato et al. 2020). Ein BDNF-Konzentrationsabfall im Serum/Plasma konnte bereits mit der Delir-Inzidenz und der Delir-Schwere assoziiert werden (Wyrobek et al. 2017a; van Munster et al. 2009). Je stärker der Abfall ist, desto weniger Wachstumsfaktor ist vorhanden, um essentielle neuroprotektive und neurogenesefördernde Prozesse zu stimulieren. Wer bereits präoperativ eine niedrigere BDNF-Konzentration aufweist, wird postoperativ eher delirant und je stärker der Abfall ist, desto schwerer fällt das Delir aus. Die Operation könnte ein wichtiger Auslöser für den BDNF-Abfall sein, da sich präoperativ keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen der Delir- und der Nicht-Delir-Gruppe zeigten (Wyrobek et al. 2017).

4.5.1.5 CRP

Für das CRP zeigt sich perioperativ zunächst eine Konzentrationsabnahme ($M_{V0} = 10,5914$ mg/l; $M_{V1} = 9,5980$ mg/l). Der darauffolgende postoperative Konzentrationsanstieg ($M_{V2.1} = 53,5538$ mg/l; $M_{V2.2} = 123,5750$ mg/l) spricht für eine starke vorliegende Entzündungsreaktion (Werte ≥ 10 mg/dl sprechen für eine systemische Inflammation (Nehring et al. 2020; Pepys und Hirschfield 2003)). Durch das erhöhte CRP wird ebenso wie durch S100 β die Durchlässigkeit der BHS erhöht und damit werden inflammatorische Prozesse im ZNS erleichtert (Neuroinflammationstheorie) (Corlier et al. 2018).

Prä- und postoperativ konnte man bereits erhöhte CRP-Konzentrationen sowohl im Serum/Plasma als auch im Liquor bei POD-Patienten nachweisen (Liu et al. 2018; Dillon et al. 2017). Zusammenhänge mit postoperativ erhöhtem CRP und POCD konnten ebenfalls bereits nachgewiesen werden (Liu et al. 2018). Corlier et al. stellen mögliche Assoziationen zwischen postoperativ erhöhtem CRP und einer nach neun Jahren verminderten Cortexdicke in Alzheimer-relevanten Hirnarealen her. Außerdem spielt die Inflammation eine relevante Rolle bei Hirnalterungsprozessen und CRP fördert diese zusätzlich durch Stimulation weiterer inflammatorischer Zytokine wie IL-1 und -6 sowie TNF α (Corlier et al. 2018). Erhöhtes CRP scheint auch mit der Alzheimer-Erkrankung und schwerer kognitiver Beeinträchtigung assoziiert zu sein (Corlier et al. 2018). Es könnte möglich sein, dass die durch CRP ausgelöste Inflammation ähnliche Schäden in Hirnregionen anrichtet, die sowohl für die Alzheimer-Erkrankung als auch das POD relevant sind, was zu ähnlichen und schwer zu differenzierenden Pathologien führt (Corlier et al. 2018). Dafür spricht, dass neben den erhöhten CRP-Konzentrationen in der Delir-Gruppe der CONFESS-Studie, diese im Durchschnitt auch ein schlechteres CERAD-Ergebnis im Langzeitoutcome zeigen.

4.6 Zusammenhang der Konzentrationsänderungen von S100 β , IL-6, IL-1 β und CRP mit der Delir-Schwere

Die S100 β -Konzentrationsänderung am ersten ($M_{\Delta V2.1} = 0,0806 \mu\text{g/l}$) und am zweiten postoperativen Tag ($M_{\Delta V2.1} = 0,0794 \mu\text{g/l}$) ist ein signifikanter Verlaufsparemeter für die Delir-Schwere. Im Vergleich zur Konzentrationsänderung im Aufwachraum ($M_{\Delta V1} = 0,7056 \mu\text{g/l}$) ändert sich die Konzentration am zweiten postoperativen Tag bereits nicht mehr so stark und bewegt sich näher an den Ausgangswert ($M_{V0} = 0,0667 \mu\text{g/l}$; $M_{\Delta V2.2} = 0,1494 \mu\text{g/l}$). Somit sind sowohl hohe als auch fallende postoperative S100 β -Konzentrationen mit schwereren deliranten Verläufen assoziiert, die Operation könnte ein Initiator für den Konzentrationsanstieg im Aufwachraum sein. Der vermutlich akut entstehende hohe Zellschaden im ZNS führt, je größer er ist, zu einem schwereren Delir und scheint, trotz der Tatsache, dass der Marker für Zellschaden rasch wieder abfällt, einen etwas länger dauernden Einfluss zu haben, da der Konzentrationsverlauf von S100 β zwischen den Zeitpunkten V1 und V2.1 sowie V2.1 und V2.2 einen signifikanten Bezug zur Delir-Schwere hat ($\Delta V2.1: p = 0,000$; $\Delta V2.2: p = 0,001$).

Khan et al. weisen an 321 deliranten Probanden auf Intensivstation drei verschiedener Krankenhäuser in Indianapolis einen signifikanten Zusammenhang zwischen S100 β und der Delir-Schwere nach. Die Probanden waren ≥ 18 Jahre alt, schwere kognitive Beeinträchtigungen wurden ausgeschlossen. Neuroinflammation und Zellschäden im ZNS scheinen demnach nicht nur mit dem Auftreten, sondern auch mit der Schwere eines Delirs assoziiert zu sein (Khan et al. 2020).

Die Konzentrationsänderungen von IL-6 im Aufwachraum ($M_{\Delta V1} = 40,3826$ pg/ml) und am ersten postoperativen Tag ($M_{\Delta V2.1} = 35,8337$ pg/ml) sowie von IL-1 β am zweiten postoperativen Tag ($M_{\Delta V2.2} = 0,0753$ pg/ml) zeigen einen signifikanten Zusammenhang mit der Delir-Schere. Ebenso zeigen die Konzentrationsänderungen des CRP am ersten ($M_{\Delta V2.1} = 46,3650$ mg/l) und am zweiten postoperativen Tag ($M_{\Delta V2.2} = 105,3045$ mg/l) einen signifikanten Zusammenhang mit der Delir-Schwere. Die Regressionskoeffizienten B und die Varianzaufklärungen sind zwar größtenteils nur gering (IL-6 $\Delta V1$: Regressionskoeffizient $B = 0,013$, Varianzaufklärung = 39,6 %; IL-6 $\Delta V2.1$: Regressionskoeffizient $B = 0,034$, Varianzaufklärung = 22,0 %; IL-1 β $\Delta V2.2$: Regressionskoeffizient $B = 7,105$, Varianzaufklärung = 13,0 %; CRP $\Delta V2.1$: Regressionskoeffizient $B = 0,022$, Varianzaufklärung = 12,2 %; CRP $\Delta V2.2$: Regressionskoeffizient $B = 0,013$, Varianzaufklärung = 15,8 %), dennoch lässt sich annehmen, dass starke Entzündungsprozesse im Körper/ZNS einen Einfluss auf die Delir-Schwere nehmen. Möglicherweise haben IL-6, IL-1 β und das CRP nur eine geringfügige Kausalität für die Delir-Schwere, da sie eher allgemeine Parameter sind, die bei verschiedensten entzündlichen Prozessen im Körper hochreguliert werden und nicht ZNS-spezifisch sind (Corlier et al. 2018). Außerdem konnte in dieser Studie ein größerer Zusammenhang vor allem mit S100 β nachgewiesen werden.

Da es keinen signifikanten Unterschied der CRP-Konzentrationsänderungen zwischen Delir- und gematchter Nicht-Delir-Gruppe gibt, bleibt offen, wie spezifisch der CRP-Konzentrationsanstieg postoperativ für den Zusammenhang mit der Delir-Schwere wirklich ist.

Insgesamt zeigt sich, dass vor allem postoperativ erhöhte proinflammatorische Marker einen Bezug zur Delir-Schwere haben.

Im multivariaten Regressionsmodell mit den signifikantesten Einflüssen aus der univariaten Regression ergibt sich kein statistisch signifikantes Modell. Das zeigt, dass es zwar

Einzeleffekte der Konzentrationsänderungen auf die Delir-Schwere gibt, die Marker aber nicht zusammenspielen und somit kein Gesamteffekt auf die Delir-Schwere entsteht. Das könnte allerdings auch daran liegen, dass die Stichprobengröße der Delir-Gruppe recht klein ist ($n = 19$). Je mehr Variablen in der multivariaten Regression gleichzeitig untersucht werden, desto größer müsste die Stichprobe im Verhältnis sein, um ein statistisch signifikantes Ergebnis zu erzielen.

Somit wäre es interessant herauszufinden, auf welche Art und Weise die inflammatorischen Marker mit der Delir-Schwere zusammenhängen. Dazu muss man verstehen, was für Prozesse im Gehirn ablaufen, dass es zur akuten Dysfunktion kommt, und in der CONFESS-Studie entdeckte Ergebnisse anhand weiterer Forschung verifizieren. Nur so lassen sich mögliche inflammatorische, metabolische und/oder neurochemische Angriffspunkte zur Prävention und Therapie der postoperativen Delirs finden. Dazu könnten zum einen Studien mit größeren Stichproben dienen, aber auch Tierstudien mit induzierten Kaskaden, die jene, die im operativen Verfahren beim Menschen stattfinden, imitieren, geeignet sein, um Pathomechanismen besser zu verstehen und den aktuellen Forschungsstand auszudehnen.

4.7 Prä- und postoperative kognitive Leistungsunterschiede zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe

Anhand der berichteten Ergebnisse (s. 3.7.2) zeigt sich, dass die untersuchten Probanden insbesondere präoperativ signifikante Unterschiede in den kognitiven Leistungen aufweisen, abhängig davon, ob sie im Verlauf ein POD aufweisen oder nicht. Dies legt die Vermutung nahe, dass Patienten, die bereits präoperativ schlechtere kognitive Leistungsfähigkeiten mit sich bringen eher ein POD entwickeln, man diese somit als Prädiktor für ein postoperatives Delir interpretieren kann. Diese Hypothese passt zu dem Ergebnis aus 3.1.1, dass der Bildungsabschluss signifikant mit der Delir-Inzidenz zusammenhängt. Es bedarf trotzdem weiterer Untersuchungen mit größeren Stichproben, um diese Ergebnisse stichfest zu machen.

Dafür scheint die Entwicklung eines POD weniger Einfluss auf die Entwicklung der postoperativen kognitiven Leistungen zu nehmen. Die Probanden mit Delir weisen postoperativ langfristig keine signifikant schlechteren kognitiven Leistungen auf, als Probanden ohne Delir (unabhängig vom Matching). Auch dieses Ergebnis sollte mit Hilfe

größerer Studien untersucht werden, um einen konkreten Rückschluss auf die allgemeine Bevölkerung ziehen zu können.

4.8 Zusammenhang zwischen Inflammation im unmittelbaren Anschluss an die Operation und langfristigen kognitiven Leistungen

Da es bislang kaum Forschungsergebnisse gibt, inwieweit eine peri-/ postoperative Inflammation die langfristigen kognitiven Leistungen und damit die Selbstständigkeit und Pflegebedürftigkeit älterer Menschen beeinträchtigt, und dies ein wichtiger präventiver Ansatzpunkt sein könnte, sollen die CONFESS-Studienergebnisse einen möglichen Klärungsansatz bieten.

Die Konzentration von S100 β ist negativ mit der Entwicklung der kognitiven Leistungen der Probanden assoziiert. Insbesondere direkt postoperativ hohe Werte zeigen eine große Korrelation mit schlechteren Testergebnissen im Follow-Up. Die erhöhte Konzentration scheint vor allem Sprach- und Gedächtnisfunktionen negativ zu beeinträchtigen. Diese Annahme basiert auf schlechteren Follow-Up-Ergebnissen im „*Boston Naming Test*“, „*Mini-Mental-Status*“ und „*phonematische Flüssigkeit: S-Wörter*“. Betrachtet man die akute postoperative S100 β -Konzentration im Zusammenhang mit dem durchschnittlichen Follow-Up aller CERAD-Plus-Subtests, ist die S100 β -Konzentration negativ mit den langfristigen kognitiven Leistungen assoziiert.

Je höher die IL-6-Konzentration im unmittelbaren Anschluss an die Operation ist, desto schlechter fällt bei den untersuchten Probanden der Gesamt-CERAD-Test im Follow-Up aus. Auf die Subtests bezogen ist die akute postoperative Konzentration von IL-6 insbesondere mit dem Ergebnis des „*Mini-Mental-Status*“ und des Tests „*Wortliste wiedererkennen*“ negativ assoziiert. Erhöhte Neuroinflammation durch Hemmung immunregulierender Prozesse (IL-6 hemmt die Differenzierung von Treg (Rose-John 2018)) scheint somit einen negativen Einfluss auf die kognitiven Leistungen zu haben.

Die postoperativ erhöhte Gasdermin D-Konzentration zeigt einen Trend zur negativen Korrelation mit dem Gesamt-CERAD-Testergebnis im Follow-Up. Je höher die Konzentration direkt nach der Operation ist, desto schlechter fällt das Testergebnis aus. Bezogen auf die Subtests besteht eine negative Korrelation zwischen der Konzentration im Aufwachraum und den Follow-Up-Testergebnissen in „*Wortliste wiedererkennen*“ und „*Figuren Abrufen*“. Somit scheint Gasdermin D insbesondere mit der verzögerten figuralen und verbalen Merkfähigkeit

in Verbindung zu stehen und könnte zu Abruf- und Speicherdefiziten führen. Dies passt zu der Tatsache, dass Gasdermin D vor allem im Hippocampus zu vermehrter Pyroptose führt und damit die Gedächtnisfunktion in Mitleidenschaft zieht (He et al. 2015; Fu et al. 2019). Die Weiterleitung von Informationen aus dem Kurzzeit- ins Langzeitgedächtnis könnte beeinträchtigt werden, sodass Denken, Erinnerung und Orientierung nachlassen, was genau mit den oben genannten Tests geprüft wird und auf Defizite in der Hippocampusregion hinweisen könnte.

Die postoperative sTREM2-Konzentration steht im negativen Zusammenhang mit dem Gesamt-CERAD-Testergebnis im Follow-Up. Auch scheint sie langfristig Auswirkungen spezifisch auf Orientierung, Aufnahmefähigkeit und Aufmerksamkeit, verzögerte verbale Merkfähigkeit und Rekognition zu haben, da es signifikante negative Zusammenhänge mit den Ergebnissen im „*Mini-Mental-Status*“ und „*Wortliste wiedererkennen*“ gibt. Da sTREM2 ein Marker für Mikroglia proliferation und Neurodegeneration ist (Filipello et al. 2022; Halaas et al. 2020; Suárez-Calvet et al. 2016) und mit einem schlechten Gesamtergebnis des CERAD-Tests assoziiert ist, kann diese Erkenntnis für einen potentiellen Nervenzelluntergang in allen getesteten Hirnarealen sprechen. Die Operation hat möglicherweise langfristig einen negativen Einfluss auf zentralnervöse Prozesse und führt zu länger anhaltenden Nervenzellschäden. Dies passt auch mit den bisher präsentierten Ergebnissen zusammen.

4.9 Vor- und Nachteile der CONFESS-Studie

Eine Problematik, die sich durch die gesamte Studie zieht, ist die geringe Stichprobenzahl, vor allem in der Delir-Gruppe. Nicht bei allen Studienteilnehmern, bei denen die Biomarker erhoben wurden, konnte zu jedem Messzeitpunkt eine Probe abgenommen/gemessen werden, weshalb manche Analysen nicht an der gesamten Stichprobe durchgeführt werden konnten (s. S. 112, Tab. 10). Aufgrund der geringen Stichprobenzahl in der Delir-Gruppe ist die statistische Validität der Untersuchungen eingeschränkt.

Wie zu Beginn beschrieben, gibt es hinzukommend zu den in der CONFESS-Studie erhobenen Biomarkern auch noch einige andere Biomarker, die mit Hilfe verschiedener Studien mit dem postoperativen Delir und der postoperativen Reduktion der kognitiven Leistungen in Verbindung gebracht werden können. Um mögliche Interaktionen besser zu verstehen, die eigenen Theorien und Ergebnisse besser zu stützen und mit anderen Ergebnissen besser vergleichbar zu machen, hätte man auch in der CONFESS-Studie weitere Biomarker wie z.B.

die NSE, Transmitter wie Noradrenalin, Dopamin oder Cortisol und auch Apo Eε4 als Marker für die genetische Prädisposition mit aufnehmen und bestimmen können. Bezüglich der genetischen Prädisposition wurden in der CONFESS-Studie nur einmalig zu Beginn genetische Polymorphismen bestimmt. Außerdem wurden in der CONFESS-Studie, anders als in vielen der genannten anderen Studien, die Biomarker-Konzentrationen im Serum der Probanden erhoben und nicht im Liquor. Inwieweit dies einen Einfluss auf die gemessenen Konzentrationen der Biomarker hat und damit eine Vergleichbarkeit zu anderen Studienergebnissen möglich macht, ist schwer zu schlussfolgern. Ein Vergleich zwischen Liquor- und Serumkonzentration bei ein und demselben Probanden könnte außerdem zusätzlichen Aufschluss über die Durchlässigkeit der BHS geben, dazu hätten die Biomarker jedoch zusätzlich im Liquor bestimmt werden müssen.

Neben den bereits genannten Punkten sind die Biomarker und deren Konzentrationsverlauf auch insofern kritisch zu bewerten, als dass perioperative Komplikationen (z.B. respiratorisch, kardiovaskulär, operationstechnisch) und deren mögliche Auswirkungen in der CONFESS-Studie nicht berücksichtigt worden sind. In künftigen Studien wäre es sinnvoll und interessant, diese als weitere Kovariablen mit aufzuführen.

Die Delir-Inzidenz wurde in der CONFESS-Studie mit Hilfe der Nu-DESC-Skala bestimmt. Bei positivem Befund wurden außerdem die DSM-5-Kriterien und die CAM-5-Skala angewendet. Die Erfassung eines (postoperativen) Delirs ist von den genutzten Diagnosekriterien (von denen es mehrere verschiedene gibt), dem Untersucher, dem Untersuchten und dem operativen Verlauf abhängig. Bezüglich des operativen Verlaufs wurde in diesen Berechnungen lediglich die Operationsdauer berücksichtigt. Eine einheitliche Delir-Erfassung sowohl in der CONFESS-Studie, als auch in allen anderen bisherigen Studien, ist nahezu unmöglich und somit ein Informationsbias kaum zu vermeiden.

Positiv zu werten ist jedoch, dass zur Bewertung der kognitiven Leistungen und des Delirs gängige und präzise erstellte Tools genutzt wurden, was die Studienergebnisse leichter anwendbar, vergleichbar mit anderen Ergebnissen und aussagekräftiger macht. Zur Datenerhebung wurde geschultes Personal rekrutiert.

Aufgrund der Auswahlkriterien zur Teilnahme an der CONFESS-Studie ist die kleine Stichprobenzahlen kein Grund, die Ergebnisse nicht adäquat werten zu können, da alle Probanden mit ähnlichen Ausgangsbedingungen die Studienteilnahme begonnen haben.

Außerdem wurde zu jedem „Fall“ eine passende „Kontrolle“ zur Herstellung von Strukturgleichheit gematcht, sodass die vorhandenen Ergebnisse auch auf die gesamte Studienkohorte oder andere Patientengruppen übertragbar sind.

Des Weiteren werden in den Berechnungen die Kovariablen „Alter“, „Geschlecht“, „Bildungsabschluss“ und „Operationsdauer“ berücksichtigt, um Confounding zu vermeiden und die reine Bedeutung der Biomarker zu ermitteln, um das Ziel dieser Arbeit zu erreichen.

5. Zusammenfassung

Das Ziel dieser Arbeit ist die Erforschung des Zusammenhangs zwischen Biomarkern und dem Auftreten und dem Verlauf des POD, den postoperativen kognitiven Leistungen sowie deren Beeinflussung durch soziodemografische Merkmale. Die Operationsdauer und das Alter haben einen signifikanten Einfluss auf die Delir-Inzidenz, der Verlauf der Biomarker oder die Delir-Schwere werden durch sie aber nicht beeinflusst.

Ein wissenschaftlich neues und wichtigstes Ergebnis dieser Arbeit ist das Gasdermin D als möglicher Prädiktor des postoperativen Delirs. Außerdem weisen Probanden, die ein POD entwickeln, im Vergleich zu nicht deliranten Probanden präoperativ signifikant höhere Gasdermin D-Konzentrationen auf. sTREM2 zeigt im gleichen Kontext einen positiven Trend. Im postoperativen Verlauf sind die Konzentrationen von Gasdermin D bei Probanden mit POD im Vergleich zu Probanden ohne POD weiterhin signifikant erhöht. Die Schwere des Delirs hängt dabei insbesondere mit der Konzentrationshöhe inflammatorischer Marker (S100 β , IL-6, IL-1 β , CRP) zusammen.

Probanden ohne postoperatives Delir haben sowohl prä- als auch postoperativ bessere Ergebnisse im CERAD-Test. Hohe Konzentrationen von S100 β , IL-6 und sTREM2 im unmittelbaren Anschluss an die Operation stehen im Zusammenhang mit langfristig schlechteren Ergebnissen in der kognitiven Testung. Da sich anhand der Subtestergebnisse vor allem Defizite in der Gedächtnisfunktion zeigen, lässt sich annehmen, dass insbesondere im Hippocampus neurodegenerative Prozesse ausgelöst werden, welche den postoperativen Verlauf der kognitiven Leistungen negativ beeinflussen.

6. Literaturverzeichnis

Abdullah, Hairil; Tan, Sapphire; Lee, Si; Bin Abd Razak, Hamid Rahmatullah; Seet, Rachel; Ying, Hao et al. (2018): Protocol for a single-centre prospective observational study of postoperative delirium following total joint arthroplasties among South East Asians. In: *BMJ open* 8, e019426. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019426.

Aebi, Chantal (2002): Validierung der neuropsychologischen Testbatterie CERAD-NP, Eine Multi-Center Studie.

Alam, Azeem; Hana, Zac; Jin, Zhaosheng; Suen, Ka Chun; Ma, Daqing (2018): Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. In: *EBioMedicine* 37, S. 547–556. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.021.

Ali, Mohammed; Cascella, Marco (2023): ICU Delirium. In: StatPearls. Treasure Island (FL).

Androsova, Ganna; Krause, Roland; Winterer, Georg; Schneider, Reinhard (2015): Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. In: *Front Aging Neurosci* 7, S. 112. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00112.

Arnsten, Amy F. T. (2009): Stress signalling pathways that impair prefrontal cortex structure and function. In: *Nature reviews. Neuroscience* 10 (6), S. 410–422. DOI: 10.1038/nrn2648.

Barrientos, Ruth M.; Hein, Amy M.; Frank, Matthew G.; Watkins, Linda R.; Maier, Steven F. (2012): Intracisternal Interleukin-1 Receptor Antagonist Prevents Postoperative Cognitive Decline and Neuroinflammatory Response in Aged Rats. In: *The Journal of Neuroscience* 32 (42), S. 14641. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.2173-12.2012.

Barth, Sonja; Schönknecht, P.; Pantel, J.; Schröder, J. (2005): Neuropsychologische Profile in der Demenzdiagnostik: Eine Untersuchung mit der CERAD-NP-Testbatterie.

Bent, Rebekka; Moll, Lorna; Grabbe, Stephan; Bros, Matthias (2018): Interleukin-1 Beta-A Friend or Foe in Malignancies? In: *Int J Mol Sci* 19 (8), S. 2155. DOI: 10.3390/ijms19082155.

Biering-Sørensen, F.; Alai, S.; Anderson, K.; Charlifue, S.; Chen, Y.; DeVivo, M. et al. (2015): Common data elements for spinal cord injury clinical research: a National Institute for Neurological Disorders and Stroke project. In: *Spinal cord* 53 (4), S. 265–277. DOI: 10.1038/sc.2014.246.

Björkholm, Carl; Monteggia, Lisa M. (2016): BDNF - a key transducer of antidepressant effects. In: *Neuropharmacology* 102, S. 72–79. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2015.10.034.

Borish, Larry C.; Steinke, John W. (2003): 2. Cytokines and chemokines. In: *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 111 (2), S460-S475. DOI: 10.1067/mai.2003.108.

Bouvier, Damien; Castellani, Christoph; Fournier, Mathilde; Dauphin, Jean-Benoît; Ughetto, Sylvie; Breton, Mathias et al. (2011): Reference ranges for serum S100B protein during the first three years of life (10-11).

Cape, Eleanor; Hall, Roanna J.; van Munster, Barbara C.; Vries, Annick de; Howie, Sarah E. M.; Pearson, Andrew et al. (2014): Cerebrospinal fluid markers of neuroinflammation in delirium: A role for interleukin-1 β in delirium after hip fracture. In: *Journal of Psychosomatic Research* 77 (3), S. 219–225. DOI: 10.1016/j.jpsychores.2014.06.014.

Casey, Cameron P.; Lindroth, Heidi; Mohanty, Rosaleena; Farahbakhsh, Zahra; Ballweg, Tyler; Twadell, Sarah et al. (2020): Postoperative delirium is associated with increased plasma neurofilament light. In: *Brain* 143 (1), S. 47–54. DOI: 10.1093/brain/awz354.

Cerejeira, J.; Lagarto, L.; Mukaetova-Ladinska, E. B. (2014a): The Immunology of Delirium. In: *Neuroimmunomodulation* 21 (2-3), S. 72–78. DOI: 10.1159/000356526.

Cerejeira, Joaquim; Lagarto, Luísa; Mukaetova-Ladinska, Elizabeta B. (2014b): The immunology of delirium (2-3).

Cibelli, Mario; Fidalgo, Antonio Rei; Terrando, Niccolò; Ma, Daqing; Monaco, Claudia; Feldmann, Marc et al. (2010): Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. In: *Ann Neurol* 68 (3), S. 1–21. DOI: 10.1002/ana.22082.

Cohen, Marion C.; Cohen, Stanley (1996): Cytokine Function: A Study in Biologic Diversity. In: *Am J Clin Pathol* 105 (5), S. 589–598. DOI: 10.1093/ajcp/105.5.589.

Colucci-D'Amato, Luca; Speranza, Luisa; Volpicelli, Floriana (2020): Neurotrophic Factor BDNF, Physiological Functions and Therapeutic Potential in Depression, Neurodegeneration and Brain Cancer. In: *Int J Mol Sci* 21 (20), S. 7777. DOI: 10.3390/ijms21207777.

Corlier, Fabian; Hafzalla, George; Faskowitz, Joshua; Kuller, Lewis H.; Becker, James T.; Lopez, Oscar L. et al. (2018): Systemic inflammation as a predictor of brain aging: Contributions of physical activity, metabolic risk, and genetic risk. In: *NeuroImage* 172, S. 118–129. DOI: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.027.

Cunningham, Colm; Maclulich, Alasdair M. J. (2013): At the extreme end of the psychoneuroimmunological spectrum: delirium as a maladaptive sickness behaviour response.

Czeschik, Christina; Jehle, Roswitha; Wellenhofer, Ernst; Freund, Torsten (2015): Medizinische Informatik kompakt. Ein Kompendium für Mediziner, Informatiker, Qualitätsmanager und Epidemiologen: Walter de Gruyter.

Daiello, Lori A.; Racine, Annie M.; Yun Gou, Ray; Marcantonio, Edward R.; Xie, Zhongcong; Kunze, Lisa J. et al. (2019): Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. In: *Anesthesiology* 131 (3), S. 477–491. DOI: 10.1097/ALN.0000000000002729.

Dillon, Simon T.; Vasunilashorn, Sarinnapha M.; Ngo, Long; Otu, Hasan H.; Inouye, Sharon K.; Jones, Richard N. et al. (2017): Higher C-Reactive Protein Levels Predict Postoperative Delirium in Older Patients Undergoing Major Elective Surgery: A Longitudinal Nested Case-Control Study. In: *Biol Psychiatry* 81 (2), S. 145–153. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.03.2098.

DiSabato, Damon J.; Quan, Ning; Godbout, Jonathan P. (2016): Neuroinflammation: the devil is in the details. In: *J Neurochem* 139 Suppl 2 (Suppl 2), S. 136–153. DOI: 10.1111/jnc.13607.

Duggleby, Richard; Danby, Robert David; Madrigal, J. Alejandro; Saudemont, Aurore (2018): Clinical Grade Regulatory CD4(+) T Cells (Tregs): Moving Toward Cellular-Based Immunomodulatory Therapies. In: *Front Immunol* 9, S. 252. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00252.

Duke University: CERAD-Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease.

Ehret, Anna M.; Berking, Matthias (2013): DSM-IV und DSM-5: Was hat sich tatsächlich verändert? In: *Verhaltenstherapie* 23 (4), S. 258–266. DOI: 10.1159/000356537.

Erta, María; Quintana, Albert; Hidalgo, Juan (2012): Interleukin-6, a major cytokine in the central nervous system. In: *Int J Biol Sci* 8 (9), S. 1254–1266. DOI: 10.7150/ijbs.4679.

European Delirium Association; American Delirium Society (2014): The DSM-5 criteria, level of arousal and delirium diagnosis: inclusiveness is safer. In: *BMC Med* 12, S. 141. DOI: 10.1186/s12916-014-0141-2.

Fan, Dan; Li, Jun; Zheng, Bin; Hua, Lei; Zuo, Zhiyi (2016): Enriched Environment Attenuates Surgery-Induced Impairment of Learning, Memory, and Neurogenesis Possibly by Preserving

BDNF Expression. In: *Molecular Neurobiology* 53 (1), S. 344–354. DOI: 10.1007/s12035-014-9013-1.

Feng, Xiaomei; Valdearcos, Martin; Uchida, Yosuke; Lutrin, David; Maze, Mervyn; Koliwad, Suneil K. (2017): Microglia mediate postoperative hippocampal inflammation and cognitive decline in mice. In: *JCI Insight* 2 (7), e91229-e91229. DOI: 10.1172/jci.insight.91229.

Filipello, Fabia; Goldsbury, Claire; You, Shih Feng; Locca, Alberto; Karch, Celeste M.; Piccio, Laura (2022): Soluble TREM2: Innocent bystander or active player in neurological diseases? In: *Neurobiology of Disease* 165, S. 105630. DOI: 10.1016/j.nbd.2022.105630.

Fleischmann, Robert; Müller, Jonas (2017): Studienprotokoll. CONFESS - Cognitive Impairment Following Elective Spine Surgery. Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsmedizin Greifswald.

Fong, Tamara G.; Tulebaev, Samir R.; Inouye, Sharon K. (2009): Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. In: *Nat Rev Neurol* 5 (4), S. 210–220. DOI: 10.1038/nrneurol.2009.24.

Fu, Qun; Wu, Jing; Zhou, Xiao-Yan; Ji, Mu-Huo; Mao, Qing-Hong; Li, Qing et al. (2019): NLRP3/Caspase-1 Pathway-Induced Pyroptosis Mediated Cognitive Deficits in a Mouse Model of Sepsis-Associated Encephalopathy. In: *Inflammation* 42 (1), S. 306–318. DOI: 10.1007/s10753-018-0894-4.

Grandi, Carmen; Tomasi, Cristiane Damiani; Fernandes, Keiti; Stertz, Laura; Kapczinski, Flávio; Quevedo, João et al. (2011): Brain-derived neurotrophic factor and neuron-specific enolase, but not S100 β , levels are associated to the occurrence of delirium in intensive care unit patients. In: *Journal of Critical Care* 26 (2), S. 133–137. DOI: 10.1016/j.jcrc.2010.10.006.

Halaas, Nathalie Bodd; Henjum, Kristi; Blennow, Kaj; Dakhil, Shams; Idland, Ane-Victoria; Nilsson, Lars N. G. et al. (2020): CSF sTREM2 and Tau Work Together in Predicting Increased Temporal Lobe Atrophy in Older Adults. In: *Cereb Cortex* 30 (4), S. 2295–2306. DOI: 10.1093/cercor/bhz240.

Hayhurst, Christina J.; Patel, Mayur B.; McNeil, J. Brennan; Girard, Timothy D.; Brummel, Nathan E.; Thompson, Jennifer L. et al. (2020): Association of neuronal repair biomarkers with delirium among survivors of critical illness. In: *J Crit Care* 56, S. 94–99. DOI: 10.1016/j.jcrc.2019.12.010.

He, Wan-ting; Wan, Haoqiang; Hu, Lichen; Chen, Pengda; Wang, Xin; Huang, Zhe et al. (2015): Gasdermin D is an executor of pyroptosis and required for interleukin-1 β secretion. In: *Cell Res* 25 (12), S. 1285–1298. DOI: 10.1038/cr.2015.139.

Heinrich, Peter C.; Müller, Matthias; Graeve, Lutz (Hg.) (2014): Biochemie und Pathobiochemie. 9. Aufl.: Springer.

Henjum, Kristi; Quist-Paulsen, Else; Zetterberg, Henrik; Blennow, Kaj; Nilsson, Lars N. G.; Watne, Leiv Otto (2018): CSF sTREM2 in delirium-relation to Alzheimer's disease CSF biomarkers A β 42, t-tau and p-tau. In: *Journal of neuroinflammation* 15 (1), S. 304. DOI: 10.1186/s12974-018-1331-1.

Hirsch, Jan; Vacas, Susana; Terrando, Niccolo; Yuan, Miao; Sands, Laura P.; Kramer, Joel et al. (2016): Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. In: *Journal of neuroinflammation* 13 (1), S. 211. DOI: 10.1186/s12974-016-0681-9.

Hollinger, Alexa; Rüst, Christoph A.; Riegger, Harriet; Gysi, Bianca; Tran, Fabian; Brügger, Jonas et al. (2021): Ketamine vs. haloperidol for prevention of cognitive dysfunction and postoperative delirium: A phase IV multicentre randomised placebo-controlled double-blind clinical trial. In: *Journal of Clinical Anesthesia* 68, S. 110099. DOI: 10.1016/j.jclinane.2020.110099.

Huang, Xiaoling; Li, Lanyang; Feng, Qiuping (2022): Correlation Analysis of Inflammatory Markers CRP and IL-6 and Postoperative Delirium (POD) in Elderly Patients: A Meta-Analysis of Observational Studies. In: *Journal of environmental and public health* 2022, S. 1136386. DOI: 10.1155/2022/1136386.

Jalleh, Ryan; Koh, Keith; Choi, Boyoun; Liu, Ebony; Maddison, John; Hutchinson, Mark R. (2012): Role of microglia and toll-like receptor 4 in the pathophysiology of delirium (6).

Janssen, T. L.; Alberts, A. R.; Hooft, L.; Mattace-Raso, Fus; Mosk, C. A.; van der Laan, L. (2019): Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. In: *Clin Interv Aging* 14, S. 1095–1117. DOI: 10.2147/CIA.S201323.

John, Mira; Ely, E. Wesley; Halfkann, Dorothee; Schoen, Julika; Sedemund-Adib, Beate; Klotz, Stefan et al. (2017): Acetylcholinesterase and butyrylcholinesterase in cardiosurgical patients with postoperative delirium. In: *J Intensive Care* 5, S. 29. DOI: 10.1186/s40560-017-0224-1.

Khan, Babar A.; Perkins, Anthony J.; Prasad, Nagendra K.; Shekhar, Anantha; Campbell, Noll L.; Gao, Sujuan et al. (2020): Biomarkers of Delirium Duration and Delirium Severity in the ICU. In: *Crit Care Med* 48 (3), S. 353–361. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004139.

Kirfel, Andrea; Guttenthaler, Vera; Mayr, Andreas; Coburn, Mark; Menzenbach, Jan; Wittmann, Maria (2022): Postoperative delirium is an independent factor influencing the length of stay of elderly patients in the intensive care unit and in hospital. In: *Journal of Anesthesia*. DOI: 10.1007/s00540-022-03049-4.

Kong, Dequn; Luo, Weihua; Zhu, Zhijun; Sun, Sixin; Zhu, Jian (2022): Factors associated with post-operative delirium in hip fracture patients: what should we care. In: *European Journal of Medical Research* 27 (1), S. 40. DOI: 10.1186/s40001-022-00660-9.

Kotekar, Nalini; Shenkar, Anshul; Nagaraj, Ravishankar (2018): Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. In: *Clin Interv Aging* 13, S. 2267–2273. DOI: 10.2147/CIA.S133896.

Krollner, B.; Krollner, D. M. (2022): ICD Code 2022.

Kummer, Kai K.; Zeidler, Maximilian; Kalpachidou, Theodora; Kress, Michaela (2021): Role of IL-6 in the regulation of neuronal development, survival and function. In: *Cytokine* 144, S. 155582. DOI: 10.1016/j.cyto.2021.155582.

Lansing, Amy E.; Ivnik, Robert J.; Cullum, C. Munro; Randolph, Christopher (1999): An empirically derived short form of the Boston Naming Test.

Lieberman, Judy; Wu, Hao; Kagan, Jonathan C. (2019): Gasdermin D activity in inflammation and host defense. In: *Science Immunology* 4 (39), eaav1447. DOI: 10.1126/sciimmunol.aav1447.

Lima, Maiara N.; Barbosa-Silva, Maria C.; Maron-Gutierrez, Tatiana (2022): Microglial Priming in Infections and Its Risk to Neurodegenerative Diseases. In: *Front. Cell. Neurosci.* 16, S. 878987. DOI: 10.3389/fncel.2022.878987.

Lin, Xianyi; Chen, Yeru; Zhang, Piao; Chen, Gang; Zhou, Youfa; Yu, Xin (2020): The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. In: *Experimental Gerontology* 130, S. 110791. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110791.

Liu, Chao; Chu, Dewei; Kalantar-Zadeh, Kourosh; George, Jacob; Young, Howard A.; Liu, Guozhen (2021): Cytokines: From Clinical Significance to Quantification. In: *Advanced science*

(Weinheim, Baden-Württemberg, Germany) 8 (15), e2004433. DOI: 10.1002/advs.202004433.

Liu, Xuling; Yu, Yang; Zhu, Shengmei (2018): Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. In: *PLoS one* 13 (4). DOI: 10.1371/journal.pone.0195659.

Löffler, G.; Petrides, P. E.; Heinrich, P. C. (2007): *Biochemie & Pathobiochemie*. 8. Aufl.: Springer.

Memory Clinic (2005): CERAD Plus, Neuropsychologische Testbatterie.

Memory Clinic Basel: CERAD-Plus Online. Manual zum Auswertungsprogramm.

Mendiola, Andrew S.; Cardona, Astrid E. (2018): The IL-1 β phenomena in neuroinflammatory diseases. In: *Journal of neural transmission (Vienna, Austria : 1996)* 125 (5), S. 781–795. DOI: 10.1007/s00702-017-1732-9.

Menzenbach, Jan; Frede, Stilla; Petras, Janine; Guttenthaler, Vera; Kirfel, Andrea; Neumann, Claudia et al. (2021): Perioperative Vascular Biomarker Profiling in Elective Surgery Patients Developing Postoperative Delirium: A Prospective Cohort Study. In: *Biomedicines* 9 (5), S. 553. DOI: 10.3390/biomedicines9050553.

Michetti, Fabrizio; D'Ambrosi, Nadia; Toesca, Amelia; Puglisi, Maria Ausiliatrice; Serrano, Alessia; Marchese, Elisa et al. (2019): The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury. In: *J Neurochem* 148 (2), S. 168–187. DOI: 10.1111/jnc.14574.

Müller, Jonas; Nowak, Stephan; Vogelgesang, Antje; Sarnowski, Bettina von; Rathmann, Eiko; Schmidt, Sein et al. (2020): Evaluating Mechanisms of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction Following Elective Spine Surgery in Elderly Patients (CONFESS): Protocol for a Prospective Observational Trial (2).

Müller, Jonas; Nowak, Stephan; Weidemeier, Martin; Vogelgesang, Antje; Ruhnau, Johanna; Sarnowski, Bettina von et al. (2023): Duration of Surgery and Intraoperative Blood Pressure Management are Modifiable Risk Factors for Postoperative Neurocognitive Disorders Following Spine Surgery: Results of the Prospective CONFESS Study. In: *Spine*. Online verfügbar unter https://journals.lww.com/spinejournal/Fulltext/9900/Duration_of_Surgery_and_Intraoperative_Blood.357.aspx.

Nehring, Sara M.; Goyal, Amandeep; Bansal, Pankaj; Patel, Bhupendra C. (2020): C Reactive Protein. Treasure Island (FL).

Noah, Abiodun M.; Almghairbi, Dalal; Evley, Rachel; Moppett, Iain K. (2021): Preoperative inflammatory mediators and postoperative delirium: systematic review and meta-analysis. In: *Br J Anaesth* 127 (3), S. 424–434. DOI: 10.1016/j.bja.2021.04.033.

Oh, Esther S.; Fong, Tamara G.; Hshieh, Tammy T.; Inouye, Sharon K. (2017): Delirium in Older Persons: Advances in Diagnosis and Treatment. In: *JAMA* 318 (12), S. 1161–1174. DOI: 10.1001/jama.2017.12067.

Oh, Seung-Taek; Park, Jin Young (2019): Postoperative delirium. In: *Korean J Anesthesiol* 72 (1), S. 4–12. DOI: 10.4097/kja.d.18.00073.1.

Palsetia, Delnaz; Rao, G. Prasad; Tiwari, Sarvada C.; Lodha, Pragya; Sousa, Avinash de (2018): The Clock Drawing Test versus Mini-mental Status Examination as a Screening Tool for Dementia: A Clinical Comparison. In: *Indian J Psychol Med* 40 (1), S. 1–10. DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_244_17.

Pathak, Asmita; Agrawal, Alok (2019): Evolution of C-Reactive Protein. In: *Front Immunol* 10, S. 1–12. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00943.

Patterson, Susan L. (2015): Immune dysregulation and cognitive vulnerability in the aging brain: Interactions of microglia, IL-1 β , BDNF and synaptic plasticity. In: *Neuropharmacology* 96 (Pt A), S. 11–18. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2014.12.020.

Pepys, Mark B.; Hirschfield, Gideon M. (2003): C-reactive protein: a critical update. In: *J Clin Invest* 111 (12), S. 1805–1812. DOI: 10.1172/JCI18921.

Plas, Matthijs; Hemmer, Patrick H. J.; Been, Lukas B.; van Ginkel, Robert J.; Bock, Geertruida H. de; van Leeuwen, Barbara L. (2018): Incidence and predictors of postoperative delirium after cytoreduction surgery-hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (2).

Rasmussen, L. S.; Christiansen, M.; Rasmussen, H.; Kristensen, P. A.; Moller, J. T. (2000): Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. In: *Br J Anaesth* 84 (2), S. 242–244. DOI: 10.1093/oxfordjournals.bja.a013410.

Ritter, Cristiane; Tomasi, Cristiane D.; Dal-Pizzol, Felipe; Pinto, Bernardo Bollen; Dyson, Alex; Miranda, Aline S. de et al. (2014): Inflammation biomarkers and delirium in critically ill patients. In: *Critical Care* 18 (3), R106. DOI: 10.1186/cc13887.

Rose-John, Stefan (2018): Interleukin-6 Family Cytokines. In: *Cold Spring Harb Perspect Biol* 10 (2). DOI: 10.1101/cshperspect.a028415.

Ryan, Daniel James; O'Regan, Niamh Annmarie; Caoimh, Ronán Ó.; Clare, Josie; O'Connor, Marie; Leonard, Maeve et al. (2013): Delirium in an adult acute hospital population: predictors, prevalence and detection. In: *BMJ open* 3 (1), e001772. DOI: 10.1136/bmjopen-2012-001772.

Saczynski, Jane S.; Marcantonio, Edward R.; Quach, Lien; Fong, Tamara G.; Gross, Alden; Inouye, Sharon K.; Jones, Richard N. (2012): Cognitive trajectories after postoperative delirium. In: *N Engl J Med* 367 (1), S. 30–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1112923.

Schenning, Katie J.; Deiner, Stacie G. (2015): Postoperative Delirium in the Geriatric Patient. In: *Anesthesiology clinics* 33 (3), S. 505–516. DOI: 10.1016/j.anclin.2015.05.007.

Shafi, Mouhsin M.; Santarnecchi, Emiliano; Fong, Tamara G.; Jones, Richard N.; Marcantonio, Edward R.; Pascual-Leone, Alvaro; Inouye, Sharon K. (2017): Advancing the Neurophysiological Understanding of Delirium. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 65 (6), S. 1114–1118. DOI: 10.1111/jgs.14748.

Song, M.; Martinowich, K.; Lee, F. S. (2017): BDNF at the synapse: why location matters. In: *Mol Psychiatry* 22 (10), S. 1370–1375. DOI: 10.1038/mp.2017.144.

Sproston, Nicola R.; Ashworth, Jason J. (2018): Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection.

Steiner, Luzius A. (2011): Postoperative delirium. Part 1: pathophysiology and risk factors. In: *European Journal of Anaesthesiology | EJA* 28 (9). Online verfügbar unter https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2011/09000/Postoperative_delirium__Part_1__pathophysiology.6.aspx.

Suárez-Calvet, Marc; Kleinberger, Gernot; Araque Caballero, Miguel Ángel; Brendel, Matthias; Rominger, Axel; Alcolea, Daniel et al. (2016): sTREM2 cerebrospinal fluid levels are a potential biomarker for microglia activity in early-stage Alzheimer's disease and associate

with neuronal injury markers. In: *EMBO Mol Med* 8 (5), S. 1–11. DOI: 10.15252/emmm.201506123.

Suárez-Calvet, Marc; Morenas-Rodríguez, Estrella; Kleinberger, Gernot; Schlepckow, Kai; Araque Caballero, Miguel Ángel; Franzmeier, Nicolai et al.: Early increase of CSF sTREM2 in Alzheimer's disease is associated with tau related-neurodegeneration but not with amyloid- β pathology.

Subramaniyan, Saraswathi; Terrando, Niccolò (2019): Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. In: *Anesth Analg* 128 (4), S. 781–788. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004053.

Suraarunsumrit, Patumporn; Pathonsmith, Chadawan; Srinonprasert, Varalak; Sangarunakul, Nipaporn; Jiraphorncharas, Chalita; Siriussawakul, Arunotai (2022): Postoperative cognitive dysfunction in older surgical patients associated with increased healthcare utilization: a prospective study from an upper-middle-income country. In: *BMC Geriatrics* 22 (1), S. 213. DOI: 10.1186/s12877-022-02873-3.

Tong, Liqi; Balazs, Robert; Soiampornkul, Rungtip; Thangnipon, Wipawan; Cotman, Carl W. (2008): Interleukin-1 beta impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction. In: *Neurobiol Aging* 29 (9), S. 1–27. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2007.02.027.

United Nations: World Population Prospects 2019. Online verfügbar unter <https://population.un.org/wpp/Download/Probabilistic/Population/>, zuletzt geprüft am 19.03.2022.

Vacas, Susana; Degos, Vincent; Feng, Xiaomei; Maze, Mervyn (2013): The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. In: *Br Med Bull* 106 (1), S. 161–178. DOI: 10.1093/bmb/ldt006.

van Koolwijk, Jürgen; Wieken-Mayser, Maria (2015): Statistische Forschungsstrategien: Walter de Gruyter.

van Munster, Barbara C.; Korse, Catharina M.; Rooij, Sophia E. de; Bonfrer, Johannes M.; Zwinderman, Aeilko H.; Korevaar, Johanna C. (2009): Markers of cerebral damage during delirium in elderly patients with hip fracture. In: *BMC Neurol* 9, S. 21. DOI: 10.1186/1471-2377-9-21.

Vlisides, Phillip; Avidan, Michael (2019): Recent Advances in Preventing and Managing Postoperative Delirium. In: *F1000Res* 8, F1000 Faculty Rev-607. DOI: 10.12688/f1000research.16780.1.

Wilson, Jo Ellen; Mart, Matthew F.; Cunningham, Colm; Shehabi, Yahya; Girard, Timothy D.; MacLulich, Alasdair M. J. et al. (2020): Delirium. In: *Nature Reviews Disease Primers* 6 (1), S. 90. DOI: 10.1038/s41572-020-00223-4.

Woodburn, Samuel C.; Bollinger, Justin L.; Wohleb, Eric S. (2021): The semantics of microglia activation: neuroinflammation, homeostasis, and stress. In: *Journal of neuroinflammation* 18 (1), S. 258. DOI: 10.1186/s12974-021-02309-6

Wyrobek, J.; LaFlam, A.; Max, L.; Tian, J.; Neufeld, K. J.; Kebaish, K. M. et al. (2017a): Association of intraoperative changes in brain-derived neurotrophic factor and postoperative delirium in older adults. In: *Br J Anaesth* 119 (2), S. 324–332. DOI: 10.1093/bja/aex103.

Wyrobek, J.; LaFlam, A.; Max, L.; Tian, J.; Neufeld, K. J.; Kebaish, K. M. et al. (2017b): Association of intraoperative changes in brain-derived neurotrophic factor and postoperative delirium in older adults. In: *Br J Anaesth* 119 (2), S. 324–332. DOI: 10.1093/bja/aex103.

Yang, Frances M.; Marcantonio, Edward R.; Inouye, Sharon K.; Kiely, Dan K.; Rudolph, James L.; Fearing, Michael A.; Jones, Richard N. (2009): Phenomenological subtypes of delirium in older persons: patterns, prevalence, and prognosis. In: *Psychosomatics* 50 (3), S. 248–254. DOI: 10.1176/appi.psy.50.3.248.

Yang, Ting; Velagapudi, Ravikanth; Terrando, Niccolò (2020): Neuroinflammation after surgery: from mechanisms to therapeutic targets. In: *Nature Immunology* 21 (11), S. 1319–1326. DOI: 10.1038/s41590-020-00812-1.

Zhang, X.; Lyu Y.; Wang D. (2020): S100 β as a potential biomarker of incident delirium: a systematic review and meta-analysis. Hg. v. *Minerva Anestesiol*, zuletzt geprüft am 01.04.2022.

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Übersicht über die Parameter der Delir- und Nicht-Delir-Gruppe	41
Tab. 2: Übersicht über die Parameter der Delir-Gruppe und der gematchten Gruppe.....	42
Tab. 3: Ergebnisse der univariaten binären logistischen Regression mit der Delir-Inzidenz als abhängige Variable	47
Tab. 5: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Regression	49
Tab. 5: Ergebnisse des t-Tests bei unabhängigen Stichproben zum Vergleich der Konzentrations-Baseline zwischen Delir- und gematchter Nicht-Delir-Gruppe.....	65
Tab. 6: Ergebnisse des t-Tests bei unabhängigen Stichproben zum Vergleich der Konzentrationsunterschiede zwischen Delir- und gematchter Nicht-Delir-Gruppe.	65
Tab. 7: Ergebnisse des t-Tests bei verbundenen Stichproben zur Prüfung, wo im Biomarkerverlauf signifikante Änderungen in der Delir-Gruppe stattfinden.	66
Tab. 8: Ergebnisse der univariaten linearen Regression mit der Delir-Schwere als abhängige Variable	67
Tab. 9: Ergebnisse des t-Tests bei gepaarten Stichproben für die Gruppe ohne Delir und gematchte Gruppe ohne Delir im Vergleich zur Delir-Gruppe.....	70
Tab. 11: Ergebnisse der Korrelation zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen akuter Inflammation und langfristiger kognitiver Leistung.....	74

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vereinfachte Darstellung des Mikrogliaprimings	12
Abbildung 2: Vereinfachte Darstellung der Neuroinflammation	15
Abbildung 3: Zuordnung der Probanden im Studienverlauf	44
Abbildung 4: Konzentrationsverlauf von S100 β in Delir- und gematchter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte	50
Abbildung 5: Konzentrationsverlauf von IL-6 in Delir- und gematchter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte	51
Abbildung 6: Konzentrationsverlauf von IL-1 β in Delir- und gematchter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte	52
Abbildung 7: Konzentrationsverlauf von Gasdermin D in Delir- und gematchter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte	53
Abbildung 8: Konzentrationsverlauf von BDNF in Delir- und gematchter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte	54
Abbildung 9: Konzentrationsverlauf von sTREM2 in Delir- und gematchter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte	55
Abbildung 10: Konzentrationsverlauf von CRP in Delir- und gematchter Kontrollgruppe; unbereinigte Werte	56
Abbildung 11: Verlauf der Konzentrationsänderungen von S100 β in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt.....	57
Abbildung 12: Verlauf der Konzentrationsänderungen von IL-6 in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt.....	58
Abbildung 13: Verlauf der Konzentrationsänderungen von IL-1 β in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt.....	59
Abbildung 14: Verlauf der Konzentrationsänderungen von Gasdermin D in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt	60
Abbildung 15: Verlauf der Konzentrationsänderungen von BDNF in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt.....	61
Abbildung 16: Verlauf der Konzentrationsänderungen von sTREM2 in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, V0 wurde gleich 0 gesetzt.....	62

Abbildung 17: Verlauf der Konzentrationsänderungen des CRP in der Gruppe mit und ohne Delir; dargestellt sind die bereinigten Konzentrationen, VO wurde gleich 0 gesetzt.....	63
Abbildung 18: Darstellung der präoperativen CERAD-Testergebnisse. Verglichen wird die Delir-Gruppe (schwarz) mit der Nicht-Delir-Gruppe (weiß).....	72
Abbildung 19: Darstellung der postoperativen CERAD-Testergebnisse. Verglichen wird die Delir-Gruppe (schwarz) mit der Nicht-Delir-Gruppe (weiß).....	73

9. Anhang

9.1 Materialien

9.1.1 Laborgeräte

ELISA Reader Multiscan Ex	Thermo Electron Corporation, Vantaa, Finnland Seriennummer: 3550903545
ELISA Reader Infinite M200 Pro	TECAN Group Ltd, Männendorf, Schweiz Seriennummer: 1303007861
Elecsys S100 ECLIA cobas e 411	Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland, Seriennummer: 03175243190
Interleukin-1beta high sensitivity ELISA	IBL International GmbH, Hamburg. Katalognummer: BE58011 LOT: 232069-002 LOT: 232069-003
Human IL-6 Uncoated ELISA	Invitrogen, ThermoFisher Scientific. Katalognummer: 88-7066 LOT: 218992-002
Human TREM2 ELISA Kit	Horizon Bioscience Discovery LTD, Cambridge, UK
BDNF ELISA Kit	Abacam, Cambridge, UK
Human Gasdermin D (GSDMD) ELISA Kit	abbexa® LTD, Cambridge, UK Katalognummer: abx258577
Dimension Vista	Siemens Healthcare Diagnostics, Eschborn, Deutschland
Laborschüttler Unimax 1010 DT	Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach
Sprout Minizentrifuge®	Heathrow Scientific, Illinois, USA

Vortex Reaxtop Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach (Seriennummer: 07018689)

9.1.2 Verbrauchsmaterialien

Nunc MaxiSorp™ flat-bottom 96-Well Platten Invitrogen™ AG, Carlsbad, USA
96-Well Platte mit Rundboden Corning Incorporated, Kennebunk USA

Serumröhrchen BD Vacutainer Röhrchen SST II Advance, Volumen 5 ml, Ordnernummer: 367922

Plasmaröhrchen BD Vacutainer Röhrchen PT II, Volumen 4,5 ml, Ordnernummer: 367376

9.1.3 Chemikalien und Kits

PBS 0,137 M NaCl, 2,7 mM KCl, 10mM Na₂HPO₄x2 H₂O, 1,8 mM KH₂PO₄ gelöst in Aqua bidestillat.

Tween 20 SIGMA-ALDRICH, St. Luis, USA.
LOT: SZBA3190V

Schwefelsäure 1mol/L - 2 N Lösung Carl Roth GmbH & Co. KG, Karlsruhe

9.1.4 Software

IBM SPSS Statistics Version 25.0/26.0, IBM, Amonk, NY, USA

GraphPad PRISM 8.0.1

Microsoft Word, PowerPoint, Excel 2019

Statistiksoftware R* (Version 4.0.4)

9.2 Tabellenverzeichnis Anhang

Tab. 10: Mittelwerte (<i>M</i>) und Standardabweichungen (<i>SD</i>) der Biomarker-Konzentrationen präoperativ (<i>V0</i>), im Aufwachraum (<i>V1</i>), am ersten (<i>V2.2</i>) und zweiten (<i>V2.2</i>) postoperativen Tag in der Nicht-Delir- und Delir-Gruppe	112
Tab. 11: Mittelwerte (<i>M</i>) und Standardabweichungen (<i>SD</i>) der bereinigten Biomarker-Konzentrationen	112
Tab. 12: Korrelation der Biomarkerkonzentration zu <i>V0</i> mit der Delirinzidenz.....	113
Tab. 13: Ergebnisse der univariaten binären logistischen Regression mit der Delir-Inzidenz als abhängige Variable	114
Tab. 14: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Regression	117
Tab. 15: Ergebnisse des <i>t</i> -Tests bei unabhängigen Stichproben zum Vergleich der Konzentrationsunterschiede zwischen Delir- und Kontrollgruppe	115
Tab. 16: Ergebnisse des <i>t</i> -Tests bei verbundenen Stichproben zur Prüfung, wo im Markerverlauf signifikante Änderungen in der Delir-Gruppe stattfinden	116
Tab. 17: Ergebnisse der linearen Regression mit der Delir-Schwere als abhängige Variable	117
Tab. 18: Ergebnisse des <i>t</i> -Tests bei gepaarten Stichproben für die Delir- und (gematchte) Nicht-Delir-Gruppe.	118
Tab. 19: Ergebnisse des <i>t</i> -Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der präoperativen CERAD-Testergebnisse zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe.....	120
Tab. 20: Ergebnisse des <i>t</i> -Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der postoperativen CERAD-Testergebnisse zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe ..	120
Tab. 21: Ergebnisse der Korrelation zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen akuter Inflammation und langfristiger Kognition.....	120
Tab. 22: Umrechnung der S100 β -Konzentration von $\mu\text{g/l}$ in $\mu\text{mol/l}$ und nmol/l	122

9.2.1 Mittelwerte und Standardabweichungen

Tab. 10: Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der Biomarker-Konzentrationen präoperativ (V0), im Aufwachraum (V1), am ersten (V2.1) und zweiten (V2.2) postoperativen Tag in der Nicht-Delir- und Delir-Gruppe; *n*: Stichprobengröße

Biomarker	Messzeitpunkt	kein Delir			Delir		
		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
S100β [μg/l]	V0	23	0,0586	0,03720	18	0,0667	0,03378
	V1	24	0,6552	0,67423	18	0,7722	0,59614
	V2.1	24	0,0926	0,05328	18	0,1472	0,08890
	V2.2	23	0,0932	0,05702	16	0,1494	0,13424
IL-6 [pg/ml]	V0	23	10,0070	34,00745	19	10,2263	35,11414
	V1	23	16,42	36,38115	19	50,6089	104,20041
	V2.1	23	25,873	31,11084	19	46,06	45,38667
	V2.2	23	29,9852	42,20432	19	43,5826	47,96976
IL-1β [pg/ml]	V0	23	0,0109	0,02811	19	0,0137	0,03041
	V1	23	0,0161	0,05655	19	0,0442	0,05551
	V2.1	23	0,0122	0,02354	19	0,0926	0,18708
	V2.2	23	0,0183	0,04648	19	0,0889	0,16136
Gasdermin D [ng/ml]	V0	23	1,2933	0,74119	19	2,0965	1,18443
	V1	23	1,7702	1,04849	19	2,7195	1,19386
	V2.1	23	1,5388	0,93506	18	2,9006	1,28719
	V2.2	23	2,0291	1,41515	17	2,9927	1,71212
BDNF [ng/ml]	V0	23	192,7849	77,32778	19	182,279	72,83067
	V1	23	149,4414	40,44094	19	134,8823	56,17391
	V2.1	23	131,6841	57,00931	18	107,9736	39,92799
	V2.2	22	127,1566	41,19064	15	127,0523	66,3554
sTREM2 [ng/ml]	V0	23	95,0770	49,84456	19	128,1789	69,42184
	V1	22	85,6382	35,2154	19	99,6037	57,59474
	V2.1	23	76,3509	36,39441	19	79,89345	348,24747
	V2.2	23	79,5083	36,9952	19	77,19583	336,48883
CRP [mg/l]	V0	56	14,5089	24,20496	14	10,5914	11,78381
	V1	9	12,7356	26,28918	10	9,5980	8,99474
	V2.1	35	41,8281	23,70352	13	53,5538	32,38473
	V2.2	31	97,7462	47,94581	12	123,5750	73,51841

Tab. 11: Mittelwerte (*M*) und Standardabweichungen (*SD*) der bereinigten Biomarker-Konzentrationen (um die Konzentration zum Zeitpunkt V0 = präoperativ bereinigt); *n*: Stichprobengröße

Biomarker	Messzeitpunkt	kein Delir			Delir		
		<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>n</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>
	ΔV1	22	0,5759	0,67292	18	0,7056	0,58902

S100β [$\mu\text{g/l}$]	$\Delta\text{V2.1}$	22	0,0309	0,03963	18	0,0806	0,07231
	$\Delta\text{V2.2}$	21	0,0324	0,04898	16	0,0794	0,12348
IL-6 [pg/ml]	ΔV1	23	6,413	17,9718	19	40,3826	101,67067
	$\Delta\text{V2.1}$	23	15,8661	21,28566	19	35,8337	39,93054
	$\Delta\text{V2.2}$	23	19,9783	33,50125	19	33,3563	40,62467
IL-1β [pg/ml]	ΔV1	23	0,0052	0,06126	19	0,0305	0,04636
	$\Delta\text{V2.1}$	23	0,0013	0,02616	19	0,0789	0,18457
	$\Delta\text{V2.2}$	23	0,0074	0,0491	19	0,0753	0,16136
Gasdermin D [ng/ml]	ΔV1	23	0,4769	0,79566	19	0,6230	1,10427
	$\Delta\text{V2.1}$	23	0,2455	0,65235	17	0,8154	1,22517
	$\Delta\text{V2.2}$	23	0,7358	1,17495	17	0,9404	1,46428
BDNF [ng/ml]	ΔV1	23	-43,3436	55,06685	19	-47,3886	39,35882
	$\Delta\text{V2.1}$	23	-61,1009	52,74155	18	-66,6269	58,70942
	$\Delta\text{V2.2}$	22	-64,5598	48,89294	15	-62,1539	55,48457
sTREM2 [ng/ml]	ΔV1	22	-12,1082	36,46904	19	-28,5753	53,03732
	$\Delta\text{V2.1}$	23	-18,7261	29,98385	19	74,45287	324,53253
	$\Delta\text{V2.2}$	23	-15,5687	37,87627	19	72,29389	315,12174
CRP [mg/l]	ΔV1	9	-0,6389	1,48508	9	-4,4889	6,69159
	$\Delta\text{V2.1}$	24	25,7325	31,25404	10	46,3650	32,37159
	$\Delta\text{V2.2}$	21	67,6300	56,58652	11	105,3045	76,36751

9.2.2 Biomarker als Prädiktoren

Tab. 12: Korrelation der Biomarkerkonzentration zu V0 mit der Delirinzidenz, r = Korrelationskoeffizient nach Pearson; n : Stichprobengröße; * = Ergebnis auf dem Niveau von 0,05 signifikant

Biomarker	r	p	n
S100β	0,114	0,484	40
IL-6	0,003	0,984	42
IL-1β	0,049	0,757	42
Gasdermin D	0,390	0,011*	42
BDNF	-0,071	0,655	42
sTREM2	0,273	0,080*	42
CRP	-0,100	0,581	33

9.2.3 Einfluss der Baselinekonzentration und der Konzentrationsänderungen auf die Delir-Inzidenz

Tab. 13: Ergebnisse der univariaten binären logistischen Regression mit der Delir-Inzidenz als abhängige Variable. MP: Messzeitpunkt; $\Delta V1/2.1/2.2$ = bereinigte Konzentration zum jeweiligen Messzeitpunkt; Rk.B: Regressionskoeffizient B; W: Wald-Statistik; OR: Odds-Ratio; * = auf dem Niveau von 0,05 signifikant; * = auf dem Niveau von 0,1 marginal signifikant

Biomarker	MP	Rk.B	W(df)	p	OR	Konfidenzintervall	
						untere	obere
S100β	V0	6,275	0,473(1)	0,492	531,096	0,000	3,123*10 ¹⁰
	$\Delta V1$	0,393	0,591(1)	0,442	1,481	0,544	4,028
	$\Delta V2.1$	20,066	5,884(1)	0,015*	518.452.431,3	47,149	5,701*10 ¹⁵
	$\Delta V2.2$	8,899	2,050(1)	0,152	7322,583	0,038	1,428*10 ⁹
IL-6	V0	0,000	0,000(1)	0,983	1,000	0,982	1,018
	$\Delta V1$	0,021	1,496(1)	0,221	1,021	0,987	1,056
	$\Delta V2.1$	0,022	3,539(1)	0,060*	1,022	0,999	1,046
	$\Delta V2.2$	-0,459	1,292(1)	0,237	1,010	0,993	1,029
IL-1β	V0	3,448	0,101(1)	0,751	31,451	0,000	5,530*10 ¹⁰
	$\Delta V1$	9,808	1,799(1)	0,180	18181,378	0,11	3,047*10 ¹⁰
	$\Delta V2.1$	19,187	3,318(1)	0,069*	215.190.657,7	0,233	1,988*10 ¹⁷
	$\Delta V2.2$	10,133	2,688(1)	0,101	25166,942	0,138	4,592*10 ⁹
Gasdermin D	V0	0,410	3,256(1)	0,071*	1,507	0,965	2,354
	$\Delta V1$.0,125	0,249(1)	0,618	0,882	0,539	1,443
	$\Delta V2.1$	-0,039	0,016(1)	0,900	0,962	0,525	1,764
	$\Delta V2.2$	0,284	0,796(1)	0,372	1,328	0,712	1,477
BDNF	V0	-0,002	0,210(1)	0,646	0,998	0,990	1,006
	$\Delta V1$	-0,002	0,075(1)	0,784	0,998	0,986	1,011
	$\Delta V2.1$	-0,002	0,105(1)	0,764	0,998	0,987	1,010
	$\Delta V2.2$	0,001	0,020(1)	0,886	1,001	0,988	1,014
sTREM2	V0	0,010	2,952(1)	0,086*	1,010	0,999	1,021
	$\Delta V1$	-0,009	1,341(1)	0,227	0,991	0,977	1,006
	$\Delta V2.1$	0,002	0,592(1)	0,442	1,002	0,997	1,006
	$\Delta V2.2$	0,002	0,637(1)	0,425	1,002	0,997	1,007
CRP	V0	-0,011	0,318(1)	0,573	0,989	0,952	1,028
	$\Delta V1$	-0,402	1,964(1)	0,161	0,669	0,381	1,174
	$\Delta V2.1$	0,022	2,135(1)	0,144	1,022	0,993	1,053
	$\Delta V2.2$	0,005	0,599(1)	0,439	1,005	0,992	1,019

Tab. 14: Ergebnisse der multivariaten binären logistischen Regression für das erste und zweite Regressionsmodell. * = signifikantes Ergebnis; * = marginal signifikantes Ergebnis; n: Stichprobengröße; OR: Odds-Ratio; p: Signifikanzniveau

		Regressionsmodell 1		Regressionsmodell 2	
		n = 42		n = 42	
Biomarker/ Kovariable	Messzeitpunkt	OR	p	OR	p
IL-6	ΔV2.1	1,020 [0,991; 1,050]	0,180	1,730 [0,989; 1,057]	0,184
IL-1β	ΔV2.1	9,19*10 ⁴ [0,000; 2,708*10 ¹⁴]	0,304	1,10*10 ⁴ [0,000; 1,255*10 ¹³]	0,382
Gasdermin D	V0	1,985 [0,898; 4,389]	0,090*	1,730 [0,738; 4,056]	0,207
sTREM2	V0	1,011 [0,998; 1,024]	0,109	1,014 [0,998; 1,029]	0,085*
Alter				1,008 [0,999; 1,017]	0,076*
OP-Dauer				1,009 [0,861; 1,183]	0,910
		Nagelkerkes R ² = 0,418; χ ² (4) = 15,727; p = 0,003*		Nagelkerkes R ² = 0,495; χ ² (4) = 19,436; p = 0,003*	

9.2.4 Unterschiede der Baselinekonzentrationen und der Konzentrationsunterschiede zwischen Delir- und gematchter Kontrollgruppe

Tab. 15: Ergebnisse des t-Tests bei unabhängigen Stichproben zum Vergleich der Konzentrationsunterschiede zwischen Delir- und Kontrollgruppe. * = auf dem Niveau von 0,05 statistisch signifikant; * = marginal signifikant (<0,1); Δ = Differenz zwischen Messwert zum jeweiligen Messzeitpunkt und dem Baseline-Messwert; df: Freiheitsgrade

Biomarker	Messzeitpunkt	t-Wert	df	p
S100β	V0	0,679	39	0,501
	ΔV1	0,698	40	0,489
	ΔV2.1	2,537	40	0,015*
	ΔV2.2	1,848	37	0,122

IL-6	V0	0,043	41	0,966
	ΔV1	1,391	21,356	0,178
	ΔV2.1	1,733	30,313	0,093*
	ΔV2.2	1,068	41	0,292
IL-1β	V0	0,369	41	0,714
	ΔV1	1,691	41	0,098*
	ΔV2.1	1,875	18,437	0,077*
	ΔV2.2	2,007	20,169	0,085*
Gasdermin D	V0	2,569	29,043	0,016*
	ΔV1	2,743	40	0,009*
	ΔV2.1	3,881	38	0,000*
	ΔV2.2	1,947	38	0,059*
BDNF	V0	-0,450	40	0,655
	ΔV1	-0,975	40	0,335
	ΔV2.1	-1,498	39	0,142
	ΔV2.2	-0,006	35	0,995
sTREM2	V0	1,917	41	0,062*
	ΔV1	0,964	28,224	0,343
	ΔV2.1	1,210	18,299	0,242
	ΔV2.2	1,255	18,331	0,225
CRP	V0	0,557	31	0,581
	ΔV1	0,356	17	0,726
	ΔV2.1	-1,140	26	0,265
	ΔV2.2	-0,926	22	0,364

9.2.5 Konzentrationsänderungen in der Delirgruppe

Tab. 16: Ergebnisse des t-Tests bei verbundenen Stichproben zur Prüfung, wo im Biomarkerverlauf signifikante Änderungen in der Delir-Gruppe stattfinden. * = **signifikantens Ergebnis auf dem Niveau von 0,05**; * = marginal signifikantes Ergebnis < 0,1; ΔV.1 = Differenz zwischen Konzentration im Aufwachraum und Baselinekonzentration; ΔV2.1 = Differenz zwischen Konzentration am ersten postoperativen Tag und Baselinekonzentration; ΔV2.2 = Differenz zwischen Konzentration am zweiten postoperativen Tag und Baselinekonzentration; *df*: Freiheitsgrade; *d*: Effektgröße

Biomarker	Verlauf	t-Wert	df	d	p
S100β	V0 – V1	-5,082	17	1,412	0,000*
	V.1 – V2.1	4,698	17	1,138	0,000*
	V2.1 – V2.2	0,516	15	0,049	0,613
IL-6	V0 – V1	-1,731	18	0,469	0,100
	V.1 – V2.1	0,187	18	0,053	0,854
	V2.1 – V2.2	0,559	18	0,050	0,583
IL-1β	V0 – V1	-2,870	18	0,598	0,010*
	V.1 – V2.1	-1,298	18	0,267	0,211
	V2.1 – V2.2	0,178	18	0,019	0,860

Gasdermin D	V0 – V1	-2,459	16	0,502	0,024*
	V.1 – V2.1	-0,508	16	0,098	0,619
	V2.1 – V2.2	-0,686	15	0,094	0,503
BDNF	V0 – V1	5,248	18	0,643	0,000*
	V.1 – V2.1	2,331	17	0,421	0,032*
	V2.1 – V2.2	-1,426	13	0,124	0,177
sTREM2	V0 – V1	2,348	18	0,422	0,030*
	V.1 – V2.1	-0,962	18	0,242	0,349
	V2.1 - V2.2	-0,355	18	0,011	0,726
CRP	V0 - V1	2,012	8	0,115	0,079*
	V.1 - V2.1	-4,710	8	1,779	0,002*
	V2.1 - V2.2	-2,984	9	0,773	0,015*

9.2.6 Zusammenhang des Biomarkerkonzentrationsänderung mit der Delirschwere

Tab. 17: Ergebnisse der linearen Regression mit der Delir-Schwere als abhängige Variable. BM: Biomarker; MP: Messzeitpunkt; F: F-Statistik; R²: Varianz; df: Freiheitsgrade; t: t-Statistik; ΔV1/2.1/2.2: bereinigte Konzentration zum jeweiligen Messzeitpunkt; Rk.B: Regressionskoeffizient B; * = auf dem Niveau von 0,05 signifikant; * = auf dem Niveau von 0,1 marginal signifikant

BM	MP	R ²	df ₁	Rk. B	Beta	t	p
S100β	V0	0,022	38	9,827	0,148	0,920	0,363
	ΔV1	0,057	38	0,895	0,240	1,521	0,137
	ΔV2.1	0,459	38	26,132	0,678	5,681	0,000*
	ΔV2.2	0,269	35	13,838	0,519	0,591	0,001*
IL-6	V0	0,008	40	-0,006	-0,092	-0,584	0,562
	ΔV1	0,396	40	0,013	0,396	2,713	0,009*
	ΔV2.1	0,220	40	0,034	0,469	3,362	0,002*
	ΔV2.2	0,117	40	0,021	0,342	2,303	0,027
IL-1β	V0	0,024	40	1,927	0,014	0,152	0,880
	ΔV1	0,022	40	6,097	0,147	0,939	0,353
	ΔV2.1	0,096	40	5,524	0,309	2,056	0,046
	ΔV2.2	0,130	40	7,105	0,361	2,449	0,019*
BDNF	V0	0,000	40	0,000	-0,015	-0,095	0,925
	ΔV1	0,016	40	-0,006	-0,127	-0,812	0,422
	ΔV2.1	0,020	39	-0,006	-0,143	-0,899	0,374
	ΔV2.2	0,005	35	-0,003	-0,072	-0,425	0,673
Gasdermin D	V0	0,064	40	0,566	0,253	1,653	0,106
	ΔV1	0,020	40	0,349	0,141	0,902	0,372
	ΔV2.1	0,035	38	0,461	0,188	1,178	0,246
	ΔV2.2	0,001	38	0,057	0,031	0,193	0,848
sTREM2	V0	0,146	40	0,006	0,146	0,934	0,356
	ΔV1	0,047	39	-0,011	-0,216	-1,380	0,175

	$\Delta V2.1$	0,001	40	0,000	-0,026	-0,166	0,869
	$\Delta V2.2$	0,001	40	0,000	-0,034	-0,215	0,831
CRP	V0	0,001	62	0,003	0,027	0,213	0,832
	$\Delta V1$	0,011	16	-0,050	-0,107	-0,431	0,672
	$\Delta V2.1$	0,122	32	0,022	0,350	2,110	0,043*
	$\Delta V2.2$	0,158	30	0,013	0,398	2,376	0,024*

9.2.7 Unterschiede zwischen prä- und postoperativen CERAD-Testergebnissen

Tab. 18: Ergebnisse des t-Tests bei gepaarten Stichproben für die Delir- und (gematchte) Nicht-Delir-Gruppe. * = präoperativ erhobenes Testergebnis unterscheidet sich statistisch signifikant vom postoperativen Testergebnis; CeradM: mittleres Ergebnis aus allen CERAD-Subtests; df: Freiheitsgrade

Test	Nicht-Delir-Gruppe				Delir-Gruppe				Gematchte Nicht-Delir-Gruppe			
	t-Wert	df	d	p (2-seitig)	t-Wert	df	d	p (2-seitig)	t-Wert	df	d	p (2-seitig)
CERAD1	-1,929	52	0,243	0,059	0,415	7	0,090	0,691	-0,923	16	0,190	0,370
CERAD2	-2,389	53	0,257	0,021*	-1,276	7	0,205	0,243	-2,019	17	0,324	0,060*
CERAD3	-0,831	53	0,144	0,410	0,137	7	0,041	0,895	-1,840	17	0,582	0,083*
CERAD4	-0,890	52	0,134	0,377	-0,104	7	0,049	0,920	-0,759	17	0,205	0,458
CERAD5	-0,520	50	0,060	0,605	-0,125	7	0,030	0,904	-0,524	16	0,106	0,607
CERAD6	-2,173	53	0,308	0,034*	-1,870	7	0,309	0,104	-2,593	17	0,539	0,019*
CERAD7	-0,249	53	0,043	0,804	0,680	7	0,259	0,518	-1,166	17	0,406	0,260
CERAD8	-1,178	33	0,232	0,247	0,273	7	0,151	0,793	-2,432	13	0,705	0,030*
CERAD9	-1,682	52	0,206	0,099	-0,206	7	0,056	0,843	0,015	16	0,003	0,988
CERAD10	-1,663	51	0,194	0,102	-2,001	7	0,425	0,086	-1,730	16	0,252	0,103
CERAD11	-0,375	52	0,051	0,709	-0,221	6	0,041	0,832	0,030	17	0,005	0,976
CERADM	-2,399	53	0,272	0,020*	-0,150	7	0,040	0,885	-2,412	17	0,519	0,027*

9.2.8 Unterschiede der präoperative CERAD-Testergebnisse zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe

Tab. 19: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der präoperativen CERAD-Testergebnisse zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe. * = präoperativ erhobenes Testergebnis unterscheidet sich statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen; * = präoperativ erhobenes Testergebnis unterscheidet sich statistisch marginal signifikant zwischen den beiden Gruppen; CeradM: mittleres Ergebnis aus allen CERAD-Subtests; *df*: Freiheitsgrade; *d*: Effektgröße, vollständige Tabelle

Test	Delir- vs. gematchte Nicht-Delir-Gruppe				Delir- vs. Nicht-Delir-Gruppe			
	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>d</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>d</i>	<i>p</i>
CERAD1	1,784	40	0,543	0,041*	1,374	94	0,349	0,086*
CERAD2	2,227	41	0,671	0,016*	2,508	94	0,637	0,007*
CERAD3	2,534	41	0,764	0,008*	20,310	20,954	0,810	0,016*
CERAD4	4,191	41	1,263	< 0,001*	4,515	93	1,149	< 0,001*
CERAD5	1,511	39	0,464	0,069*	2,048	21,340	0,701	0,027*
CERAD6	2,262	41	0,682	0,015*	2,178	95	0,553	0,016*
CERAD7	1,349	41	0,407	0,092*	2,346	95	0,596	0,010*
CERAD8	0,955	39	0,293	0,173	1,417	77	0,369	0,080*
CERAD9	1,204	38	0,377	0,118	1,215	91	0,323	0,114
CERAD10	2,915	38	0,914	0,003*	3,677	90	0,979	< 0,001*
CERAD11	1,158	41	0,349	0,127	1,502	94	0,382	0,068*
CERADM	3,306	41	0,996	< 0,001*	4,149	95	1,053	< 0,001*

9.2.9 Unterschiede der postoperativen CERAD-Testergebnisse zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe

Tab. 20: Ergebnisse des t-Tests für unabhängige Stichproben zum Vergleich der präoperativen CERAD-Testergebnisse zwischen Delir- und (gematchter) Nicht-Delir-Gruppe. * = präoperativ erhobenes Testergebnis unterscheidet sich statistisch signifikant zwischen den beiden Gruppen; * = präoperativ erhobenes Testergebnis unterscheidet sich statistisch marginal signifikant zwischen den beiden Gruppen; CeradM: mittleres Ergebnis aus allen CERAD-Subtests; *df*: Freiheitsgrade; *d*: Effektgröße

Test	Delir- vs. gematchte Nicht-Delir-Gruppe				Delir- vs. Nicht-Delir-Gruppe			
	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>d</i>	<i>p</i>	<i>t</i>	<i>df</i>	<i>d</i>	<i>p</i>
CERAD1	0,843	23	0,349	0,204	0,985	59	0,369	0,164
CERAD2	0,129	24	0,053	0,449	-0,338	60	0,126	0,368

CERAD3	1,167	24	0,480	0,127	0,410	60	0,153	0,342
CERAD4	0,382	24	0,157	0,353	0,227	59	0,085	0,411
CERAD5	0,204	23	0,084	0,420	0,073	57	0,027	0,471
CERAD6	1,070	23,886	0,338	0,148	-0,032	60	0,012	0,487
CERAD7	1,192	24	0,490	0,123	0,897	60	0,335	0,187
CERAD8	1,433	20	0,611	0,084*	0,800	40	0,308	0,214
CERAD9	-0,204	23	0,085	0,420	0,373	59	0,140	0,355
CERAD10	-0,515	23	0,214	0,306	-0,791	58	0,296	0,216
CERAD11	-0,207	23	0,089	0,419	-0,018	58	0,007	0,493
CERADM	1,239	24	0,510	0,114	0,694	60	0,260	0,245

9.2.10 Zusammenhang zwischen akuter Inflammation und langfristiger Kognition

Tab. 21: Ergebnisse der Korrelation zur Prüfung eines Zusammenhangs zwischen akuter Inflammation und langfristiger Kognition. * = auf dem Niveau von 0,05 signifikant; * = auf dem Niveau von 0,1 marginal signifikant; m = Mittelwert aller CERAD-Subtests; n: Stichprobengröße

Ce_po	Zeitpunkt	r	p	n
S100B				
1	V1	-0,373	0,061*	26
2	V1	-0,540	0,004*	26
3	V1	-0,455	0,020*	26
4	V1	-0,020	0,921	26
5	V1	-0,206	0,313	26
6	V1	-0,113	0,584	26
7	V1	-0,049	0,813	26
8	V1	-0,198	0,353	24
9	V1	-0,287	0,164	25
10	V1	-0,364	0,074*	25
11	V1	-0,436	0,029*	25
m	V1	-0,421	0,032*	26
IL-6				
1	V1	-0,208	0,307	26
2	V1	-0,041	0,841	26
3	V1	-0,552	0,003*	26
4	V1	-0,214	0,294	26
5	V1	0,195	0,341	26
6	V1	-0,381	0,055	26
7	V1	-0,539	0,005*	26
8	V1	-0,259	0,222	24
9	V1	-0,118	0,574	25

10	V1	-0,198	0,344	25
11	V1	0,170	0,417	25
m	V1	-0,403	0,041*	26
IL-16				
1	V1	0,496	0,010*	26
2	V1	0,170	0,406	26
3	V1	0,123	0,549	26
4	V1	-0,116	0,573	26
5	V1	0,011	0,959	26
6	V1	-0,104	0,612	26
7	V1	-0,093	0,653	26
8	V1	-0,150	0,485	24
9	V1	0,095	0,653	25
10	V1	-0,051	0,810	25
11	V1	0,178	0,394	25
m	V1	0,078	0,704	26
Gasdermin D				
1	V1	-0,168	0,421	25
2	V1	-0,060	0,777	25
3	V1	-0,307	0,136	25
4	V1	-0,231	0,267	25
5	V1	-0,262	0,205	25
6	V1	-0,005	0,981	25
7	V1	-0,414	0,039*	25
8	V1	-0,602	0,002*	23
9	V1	0,052	0,810	24
10	V1	-0,118	0,582	24
11	V1	-0,023	0,915	24
m	V1	-0,395	0,051*	25
BDNF				
1	V1	0,381	0,060*	25
2	V1	-0,096	0,649	25
3	V1	-0,072	0,734	25
4	V1	0,133	0,525	25
5	V1	-0,114	0,586	25
6	V1	0,212	0,308	25
7	V1	0,071	0,736	25
8	V1	0,062	0,778	23
9	V1	0,494	0,014*	24
10	V1	0,206	0,334	24
11	V1	0,475	0,019*	24
m	V1	0,213	0,307	25
sTREM2				
m	V1	-0,435	0,030*	25
1	V1	-0,049	0,816	25
2	V1	-0,181	0,386	25

3	V1	-0,297	0,149	25
4	V1	-0,339	0,097*	25
5	V1	-0,288	0,162	25
6	V1	-0,176	0,401	25
7	V1	-0,445	0,026*	25
8	V1	-0,081	0,712	23
9	V1	-0,198	0,352	24
10	V1	-0,306	0,146	24
11	V1	-0,259	0,221	24
CRP				
1	V1	0,683	0,029*	10
2	V1	0,137	0,707	10
3	V1	0,163	0,653	10
4	V1	0,028	0,940	10
5	V1	0,260	0,468	10
6	V1	-0,029	0,936	10
7	V1	0,302	0,396	10
8	V1	-0,125	0,732	10
9	V1	0,010	0,978	10
10	V1	-0,172	0,636	10
11	V1	0,170	0,639	10
m	V1	0,185	0,609	10

9.2.11 Umrechnung der S100 β -Konzentration

Tab. 22: Umrechnung der S100 β -Konzentration von $\mu\text{g/l}$ in $\mu\text{mol/l}$ und nmol/l

Delir-Gruppe			
Messzeitpunkt	$\mu\text{g/l}$	$\mu\text{mol/l}$	nmol/l
V0	0,0667	0,002	0,216
V1	0,7722	0,029	2,502
V2.1	0,1472	0,005	0,477
V2.2	0,1494	0,006	0,484
Nicht-Delir-Gruppe			
V0	0,0586	0,002	0,19
V1	0,6522	0,024	2,113
V2.1	0,0926	0,003	0,3
V2.2	0,0932	0,003	0,302

9.3 CAM – Confusion Assessment Method

1a. **Acute onset:** Is there evidence of an acute change in mental status from the patient's baseline?

OR

1b. **Fluctuating course:** Did the (abnormal) behavior fluctuate during the day, that is tend to come and go or increase and decrease in severity?

AND

2. **Inattention:** Did the patient have difficulty focusing attention, for example being easily distractible, or having difficulty keeping track of what was being said?

AND

3. **Disorganised thinking:** Was the patient's thinking disorganized or incoherent, such as rambling or irrelevant conversation, unclear or illogical flow of ideas, or unpredictable switching from subject to subject?

OR

4. **Altered level of consciousness:** Overall, how would you rate this patient's level of consciousness? Any answer other than 'alert' indicates an abnormal level of consciousness.

(Abdullah et al. 2018)

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Hilfsmittel benutzt habe.

Die Dissertation ist bisher keiner anderen Fakultät, keiner anderen wissenschaftlichen Einrichtung vorgelegt worden.

Ich erkläre, dass ich bisher kein Promotionsverfahren erfolglos beendet habe und dass eine Aberkennung eines bereits erworbenen Doktorgrades nicht vorliegt.

Datum

Unterschrift

Danksagung

Die vorliegende Dissertation wurde an der Universitätsmedizin Greifswald, Klinik für Neurologie unter der Leitung von Frau Prof. Dr. Agnes Flöel angefertigt.

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich bei der Entstehung dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben:

- Frau Dr. med. Johanna Ruhnau, die mich auf die CONFESS-Studie aufmerksam gemacht, mein Interesse dafür geweckt hat und die mir jederzeit beratend und verstärkend zur Seite stand
- Frau Dr. Ramona Stock, die mich mit viel Ausdauer und Kompetenz statistisch beraten und gelehrt hat und ohne die ich mir niemals innerhalb eines Jahres so viel statistisches Wissen und den Umgang mit statistischen Programmen hätte aneignen können
- Frau Priv.-Doz. Dr. rer. nat. Dr. rer. med. habil. Antje Vogelgesang und Herrn Dr. med. Robert Fleischmann für ihre Bereitschaft diese Arbeit zu fördern und zu betreuen
- allen Probanden für ihre Teilnahme an der CONFESS-Studie, sowie all denjenigen, die die notwendigen Daten erhoben und mir zur Verfügung gestellt haben
- und zu guter Letzt meiner Familie, die mir immer Rückendeckung gibt, mich bei all meinen Entscheidungen unterstützt und bestärkt und ohne deren Unterstützung mir das Medizinstudium nicht möglich gewesen wäre

