

Perioperative Konzepte zur Prävention und Detektion von neurokognitiven Defiziten

Kumulative Habilitationsschrift

Dr. med. Thomas Saller

Aus der Klinik für Anaesthesiologie

LMU Klinikum München

Direktor: Prof. Dr. med. Bernhard Zwißler

Perioperative Konzepte zur Prävention und Detektion von neurokognitiven Defiziten

Kumulative Habilitationsschrift

zur Erlangung der Venia Legendi
an der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
für das Fachgebiet Anaesthesiologie

vorgelegt von

Dr. med. Thomas Saller

2020

Impressum

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek:
Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie;
detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.dnb.de> abrufbar.

© 2020 Dr. Thomas Saller

Lektorat: Dr. Isabel Saller

Herstellung und Verlag: BoD – Books on Demand, Norderstedt

ISBN: 978-3-7526-4678-8

Inhalt

Hintergrund und Zielsetzung	3
<i>Delir und weitere postoperative kognitive Defizite</i>	<i>3</i>
<i>Hauptfragestellungen</i>	<i>4</i>
1. Interprofessionelle Umsetzung von Leitlinien	5
2. Screening auf postoperatives Delir	6
<i>Status quo des Delirscreenings.....</i>	<i>6</i>
<i>Umsetzung des Delirscreenings mittels NuDESC am LMU Klinikum.....</i>	<i>7</i>
<i>Delir in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie</i>	<i>7</i>
<i>Problematik des Screenings mittels NuDESC.....</i>	<i>8</i>
<i>Validierung eines neuen Delirscreening-Tests für den Aufwachraum: Der 4AT-Score</i>	<i>9</i>
3. Biomarker für perioperative kognitive Defizite	10
<i>Inflammatorische Biomarker.....</i>	<i>10</i>
<i>Vaskuläres Endothel: Brücke zwischen peripherer und neuronaler Inflammation</i>	<i>11</i>
<i>Natriuretische Peptide sind assoziiert mit Endothelschädigung</i>	<i>11</i>
<i>Natriuretisches C-Typ ProPeptid (NTproCNP) als Marker septischer Enzephalopathie.....</i>	<i>12</i>
<i>NTproCNP als Risikomarker für Delir.....</i>	<i>12</i>
<i>Neurokognitive Defizite: Vom Risiko zur Schädigung.....</i>	<i>13</i>
<i>Neurofilamente: Biomarker neuroaxonaler Schädigung.....</i>	<i>14</i>
<i>Fazit: Biomarker neurokognitiver Schädigung</i>	<i>15</i>
4. Interventionen zur Vermeidung von neurokognitiven Defiziten	16
<i>Verzicht auf medikamentöse Prämedikation</i>	<i>16</i>
<i>Perioperative Suggestionen.....</i>	<i>17</i>
<i>Perioperative Hämoadsorption</i>	<i>18</i>
<i>Multimodale Behandlungskonzepte.....</i>	<i>19</i>
Zusammenfassung des Habilitationsprojekts	20
Literatur	21
Verwendete Abkürzungen	28
Anhang.....	29

Die in der Arbeit fett gedruckten Quellenangaben sind als eigene Publikationen des Habilitierenden Bestandteil der kumulativen Habilitationsleistung.

Hintergrund und Zielsetzung

Postoperative kognitive Defizite bei älteren Patienten wurden bereits vor 65 Jahren vom britischen Chirurgen Philip D. Bedford ausführlich im Journal *The Lancet* beschrieben (Bedford 1955). Er untersuchte longitudinal 18 präoperativ kognitiv gesunde Patienten, die postoperativ ein schweres dementielles Syndrom entwickelten. Ganz entgegen Bedfords Vorstellung, dass aufgrund der drohenden kognitiven Komplikationen „Operationen bei älteren auf das absolut notwendige Maß beschränkt werden sollten“, nimmt aufgrund der demographischen Entwicklung und der fortschreitenden Weiterentwicklung der Medizin der Anteil der Patienten stetig zu, die sich auch im hohen Lebensalter noch einem großen operativen Eingriff unterziehen (Saller et al. 2018). Daraus ergibt sich die Herausforderung, bei für postoperative kognitive Defizite besonders gefährdeten Patienten überzeugende Konzepte zu entwickeln, um neurokognitive Störungen bereits präoperativ zu antizipieren, rechtzeitig zu erkennen und zu behandeln sowie durch geeignete Verfahren möglicherweise zu verhindern und postoperativ abzumildern.

Delir und weitere postoperative kognitive Defizite

Ein Postoperatives Delir (ICD10: F05.8) wird diagnostiziert bei Vorliegen einer Aufmerksamkeits-, Denk- und Bewusstseinsstörung, die akut auftritt bzw. fluktuierend ist. Daneben kommt es häufig zu vegetativer Symptomatik (z.B. hohe Herzfrequenz, hoher Blutdruck, Schwitzen), Angst und Unruhe sowie Halluzinationen bis hin zur Aggressivität mit Eigen- und Fremdgefährdung. Es kann als hypoaktive, hyperaktive oder Mischform auftreten. Mit einer gleichzeitigen Publikation in sechs internationalen Fachzeitschriften erarbeitete eine internationale Konsensus-Gruppe im Jahr 2018 erstmals eine Empfehlung zur Nomenklatur perioperativer kognitiver Defizite vor (Evered et al. 2018). Diese stellt die Entitäten postoperatives Delir und postoperatives kognitives Defizit (POCD) in einen gemeinsamen Kontext perioperativer neurokognitiver Defizite (pNCD), auch wenn ein kausaler Zusammenhang zwischen Delir und POCD bislang nicht stringent bewiesen ist. Zumindest im US-amerikanischen Diagnosehandbuch „Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition“ (DSM-5) haben diese beiden Entitäten auch als eigenständige Diagnosen Eingang gefunden. Die Abgrenzung der einzelnen Entitäten ist in Tabelle 1 dargestellt.

Zeitpunkt	Empfohlene Bezeichnung	Mögliche Testmethode
präoperativ	vorbestehende leichte/schwere neurokognitive Störung (NCD)	ausführliche neuropsychiatrische Evaluation
unmittelbar postoperativ	Emergence Delirium Postoperatives Delir (POD)	Delir-Screening, z.B. NuDESC, 4AT, CAM-ICU
bis 30 Tage postoperativ	verzögerte neurokognitive Erholung	
30 Tage bis 1 Jahr postoperativ	Postoperatives neurokognitives Defizit (POCD)	neuropsychiatrische Testbatterie
länger als ein Jahr postoperativ	Leichte/schwere neurokognitive Störung (NCD)	

Tabelle 1: Empfehlungen zur Nomenklatur perioperativer kognitiver Defizite nach Everal, et al. (2018). NCD neurokognitive Störung, POCD postoperatives kognitives Defizit.

Hauptfragestellungen

Um in Zukunft die Versorgung eines älter werdenden Patientenkollektivs mit erhöhtem Risiko für neurokognitive Komplikationen optimieren zu können, befasst sich die vorliegende Habilitationsarbeit mit folgenden vier Hauptfragestellungen:

- 1. Sind die gegebenen Kenntnisse und Vorgehensweisen (Leitlinien) zur Versorgung von Patienten mit neurokognitiven Defiziten ausreichend implementiert?**
- 2. Sind die verwendeten Screeninginstrumente geeignet, um die aktuellen Delir-Leitlinienempfehlungen umzusetzen bzw. bestehen Alternativen?**
- 3. Welche Biomarker sind zur Risikostratifizierung von NCD geeignet?**
- 4. Welche Interventionen können NCD verhindern?**

1. Interprofessionelle Umsetzung von Leitlinien

Parallel zu den wissenschaftsgetriebenen Kriterien zur Nosologie von NCD im Kontext weiterer neurokognitiver Erkrankungen haben Kliniker weltweit an zahlreichen Empfehlungen gearbeitet, um Delir und POCD zu vermeiden. Beide Syndrome werden von Patienten und Angehörigen, Ärzten und Pflegekräften zugleich als schwere jedoch inzwischen möglicherweise vermeidbare Komplikationen wahrgenommen (Baron et al. 2015, Aldecoa et al. 2017, White et al. 2019). Diese werden in der Forschung erst in den vergangenen Jahren verstärkt adressiert, weswegen wenige Daten vorliegen und die Evidenz gering ist. Damit besteht großer Bedarf an weiteren Erkenntnissen.

Im ersten Schritt dieses Habilitationsprojekts sollte daher der Status quo im Umgang mit Delir in Deutschland erhoben werden. In einer deutschlandweiten Umfrage unter Anästhesisten 2015 waren die vorgenannte Leitlinie zur Intensivmedizin nur 86,3% der befragten 215 leitenden Intensivmedizinern bekannt. Die Anfang 2017 erschienene Leitlinie „Evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium“ der europäischen Fachgesellschaft ESA war Ende 2019 nur knapp 70% der über 1.400 befragten deutschen Anästhesisten bekannt (eigene, noch unpublizierte Daten). Damit kann nicht von einer ausreichenden Durchdringung der Leitlinien gesprochen werden. Ursachen könnten die fehlende Kenntnis der Leitlinien oder mangelnden Ressourcen zur Umsetzung sein. Daneben kann fehlende Fortbildung vor Ort die Umsetzung verhindern. In nur knapp die Hälfte der befragten Kliniken werden regelmäßig Fortbildungsveranstaltungen angeboten, selbst dann, wenn dort bereits Handlungsanweisungen zum Umgang mit Delir vorlagen (Saller et al. 2016a).

Eine Möglichkeit zur Optimierung der Leitlinienadhärenz ist die Verstärkung des interprofessionellen Ansatzes in Aus- und Weiterbildung von Pflegekräften und Ärzten u.a. im Bereich der Erkennung, Prophylaxe und Behandlung von Delir und POCD. So entstand innerhalb des Projektteams eines von der Robert-Bosch-Stiftung (Fördernummer 32.5.A381.0008.0) geförderten Projekts „SiHaKo: Operation Team – Interprofessionelle Fortbildungen“ ein Konzept zur interprofessionellen Ausbildung von Delirprophylaxe und Therapie bei Krankenpflegekräften und Assistenzärzten in der intensivmedizinischen Weiterbildung (Wegmann und Penner 2019). Ein Editorial begleitend zu einer aktuellen Delir-Übersichtsarbeit (Zoremba et al. 2018) legt einen zusammenfassenden Fokus auf diesen Aspekt (Saller 2018).

Ergänzend untersuchten wir am LMU Klinikum im Rahmen der europäischen multizentrischen Observationsstudie „Perioperative Outcome Study in the Elderly“ (POSE) an 214 eigenen Patienten > 80 Jahre, die einen chirurgischen Eingriff unter anästhesiolo-

gischer Betreuung erhielten, den präoperativen kognitiven Status, peri- und postoperative Komplikationen sowie Mortalität und den kognitiven Status 30 Tage postoperativ. Die Studie, die in 177 Krankenhäusern in 20 Ländern durchgeführt wurde, ergab eine höhere Mortalität als erwartet. Insbesondere Gebrechlichkeit war in hohem Maße mit einer peri- und postoperativen operativen Sterblichkeit assoziiert. Die präoperative Optimierung modifizierbarer Risikofaktoren, eine verbesserte geriatrische Behandlung und die Einführung spezieller, auf ältere und gebrechliche Patienten zugeschnittene Maßnahmenbündel ist daher indiziert. Die Ergebnisse der Arbeit sind zur Publikation eingereicht; weitere sekundäre Analysen der umfangreichen Daten an fast 10.000 Patienten aus ganz Europa sind geplant.

2. Screening auf postoperatives Delir

Status quo des Delirscreenings

Postoperatives Delir ist eine häufige neuropsychiatrische Störung, die nach Allgemein- und Regionalanästhesie bei 3–54% der Patienten auftreten kann, abhängig vom verwendeten Test, der untersuchten Population und dem Untersuchungszeitpunkt (Radtke et al. 2008, Radtke, Franck et al. 2010, Neufeld et al. 2013, American Geriatrics Society Expert Panel 2015, Hernandez et al. 2017). Hernandez et al. mahnten in einem Review über die Studien zu Delirscreening im Aufwachraum zur Vorsicht bei der Interpretation aufgrund der häufig kleinen Studienpopulation bei gleichzeitig niedriger Delirinzidenz und einer hohen Rate von falsch-positiven Testergebnissen (Hernandez et al. 2017). Zusammenfassend forderten die Autoren einen validen Test zum Screening von Delir im Aufwachraum (Hernandez et al. 2017).

Die Leitlinien der Europäischen Anästhesiengesellschaft ESA betonen, dass Delirscreening bereits im Aufwachraum beginnen müsse (Aldecoa, Bettelli et al. 2017), da Patienten mit einem späteren postoperativen Delir häufig bereits im Aufwachraum delirant seien (Sharma et al. 2005). Da postoperatives Delir wiederum zu postoperativen kognitiven Defiziten führe (Rudolph et al. 2008), fordern die Leitlinienautoren, dass „kein Patient den Aufwachraum verlassen sollte, ohne vorher auf Delir untersucht zu werden“.

Während nach wie vor eine klinisch-psychiatrische Untersuchung als der Goldstandard der Delirdiagnostik gilt (American Psychiatric Association 2013), ist aufgrund des Zeit- und Personalaufwands ein kurzer und pragmatischer Screening-Test nötig. Die Nursing Delirium Screening Scale (NuDESC) wird dazu in Delirleitlinien zum Screening im

Aufwachraum empfohlen. In Deutschland verwendeten Ende 2019 nur 12 % den NuDESC. 23% der Befragten hingegen den (nicht dafür validierten) CAM-ICU zum Delirscreening im Aufwachraum. Nur knapp 7% führten auch auf Normalpflegestationen ein Delirscreening durch (eigene, unpublizierte Daten). Damit liegt der Anteil nicht höher als in einer vor fünf Jahren durchgeführten Umfrage (Saller et al. 2020a). Offenbar stößt damit der NuDESC auf wenig Akzeptanz in Deutschland.

Umsetzung des Delirscreenings mittels NuDESC am LMU Klinikum

Parallel zur Erstellung der ESA-Delirleitlinie konnten wir am LMU Klinikum gemeinsam mit einem interprofessionellen Übergabeprotokoll (Merkel, et al. 2017) ein regelhaftes Screening aller Patienten in allen Aufwächrräumen der Klinik für Anaesthesiologie etablieren. Die wissenschaftliche Evaluation des Delirscreenings von 45.267 Patienten wurde im Rahmen des Wissenschaftlicher Vortragswettbewerbs auf dem Hauptstadtkongress der DGAI 2017 in Berlin vorgestellt (Saller et al. 2017). Primäres Studienziel war es, prospektiv in einem großen Patientenkollektiv mit unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen die Inzidenz eines postoperativen Delirs bei Verlegung aus dem Aufwachraum zu untersuchen. Nach einer theoretisch-praktischen Schulung untersuchten Pflegekräfte über einen Zeitraum von 12 Monaten postoperative Patienten in den Aufwächrräumen des Klinikums der Universität München mittels NuDESC unmittelbar vor der Verlegung. Die Dokumentation erfolgte EDV-gestützt (NarkoData®). Die Inzidenz des postoperativen Delirs bei Verlegung aus dem Aufwachraum betrug 1,3 %, die Inzidenz während der gesamten Aufwachraumzeit 4,3%. Die höchste Delirinzenz bei Verlegung wiesen Patienten aus der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie mit 2,7% auf. Unter allgemeinchirurgischen Patienten waren zum Aufwachraumende 2,2% delirant.

Delir in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

Es gibt einige Arbeiten, die Delir in der MKG untersuchen, allerdings wurden hier meistens Patienten mit orofazialen Neubildungen oder in der Tumorchirurgie untersucht, deren hohe Delirinzenz zwischen 15,4% nach kurativer Tumorchirurgie (Hasegawa et al. 2015) und 30,8% bei anschließend postoperativ beatmeten Patienten liegt (Meier et al. 2019). Zu anderen chirurgischen Entitäten im Kopf-Hals-Bereich gibt es wenig Daten.

Um diese Lücke zu schließen, haben wir die Risikofaktoren für Delir im Aufwachraum der MKG in einer retrospektiven, Propensity-Score gematchten Fall-Kontroll-Studie bestimmt. Wir konnten eine Delirinzenz von 2,6% (41 von 1599) bestätigen. Zur Analyse der Risikofaktoren wurden 41 delirante Patienten einer Gruppe von 164 zufällig ausgesuchten

Patienten (case-control-ratio 1:4) gegenübergestellt. Hier erwies sich die Klassifizierung des chirurgischen Eingriffs als relevanter Faktor. Viele der deliranten Patienten wurden anästhesiologisch bei dentoalveolärer Chirurgie betreut. Unsere Auswertung zeigte nach Anwendung multivariater logistischer Regressionsmodelle insbesondere in diesem Bereich eine bereits vorbestehende Demenz als einzigen hochsignifikanten Risikofaktor für Delir (Chancenverhältnis 36; $p=0,006$) in der MKG (Ortner et al. und Saller, 2020). Diese Eingriffe (z.B. Zahnextraktion oder Behandlung von Karies) werden häufig in Folge einer nicht hinreichenden Zahnhygiene notwendig, und treten naturgemäß bei Erkrankungen mit kognitiver Dysfunktion gehäuft auf. Jedoch zeigt diese Arbeit sehr gut auf, dass insbesondere diese Patientengruppe einen individualisierten Ansatz in der perioperativen Betreuung – nicht nur in der MKG – benötigt.

Predictors	Odds Ratio	95%-CI	p
(Intercept)	1.90	0,52–6,93	0,329
Alter [Jahre]	0,97	0,94–1,00	0,029
weibliches Geschlecht	0,60	0,23–1,55	0,292
psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen	3,15	1,05–9,43	0,040
vorbestehende Demenz	35,47	2,85–441,72	0,006
Tumorerkrankung	0,31	0,08–1,24	0,098
Nikotinsabusus	0,51	0,18–1,44	0,204
Alkoholabusus	0,95	0,30–3,00	0,925
Diabetes mellitus	0,66	0,09–4,61	0,671
ASA-Score ≥ 3	3,95	1,04–14,94	0,043

Tabelle 2: Ergebnisse der multiplen Regressionsanalyse bei dentoalveolärer Chirurgie (N=105). Alter, vorbestehende Demenz, andere psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen und ein hohes anästhesiologisches Risiko sind in dieser Patientengruppe Prädiktoren für ein Delir bereits im Aufwachraum (Ortner et al. 2020).

Problematik des Scree Habilitationsschrift Dr. Thomas Saller

enings mittels NuDESC

Durch die intensive Beschäftigung mit dem NuDESC treten die Probleme dieses – bislang einzigen für die perioperative Medizin validierten – Scores immer stärker zu Tage. Hauptkritikpunkt ist das Fehlen einer Testdomäne für das Kernsymptom von Delir, die

Aufmerksamkeitsstörung. Das mag der Grund sein, warum der NuDESC in einzelnen Studien bereits eine niedrige Sensitivität im Vergleich zum Goldstandard DSM aufzeigte. In einer Arbeit an älteren Patienten von Neufeld et al. lag die Sensitivität bei 28%. Ebenso ungünstig schnitt in dieser Arbeit die Verwendung des ursprünglich für beatmete Patienten in der Intensivmedizin entwickelte CAM-ICU ab, der im Aufwachraum eine Sensitivität von 32% aufwies (Neufeld et al. 2013).

Validierung eines neuen Delirscreening-Tests für den Aufwachraum: Der 4AT-Score

Die ungünstigen Daten für die Testgüte des NuDESC bei der gleichzeitig bestehenden Leitlinienempfehlung machten daher die Entwicklung eines neuen Screening-Instruments erforderlich. In Kooperation mit dem britischen Geriater Alasdair McLullich konnten wir einen aus vier Domänen bestehenden Kurztest für Delir für die Verwendung im Aufwachraum in den deutschen Sprachraum übertragen und validieren. Im Gegensatz zum NuDESC kann der 4-‘A’ Test (4AT) als kurzer, aus vier Subtests bestehender Delirtest in unter zwei Minuten auch ohne vorheriges Training angewendet werden. Er wurde an verschiedenen Kohorten validiert (Lees et al. 2013, Bellelli, Morandi et al. 2014, Hendry et al. 2016, Infante et al. 2017, O’Sullivan et al. 2018), bislang jedoch nicht im Aufwachraum.

In einer prospektiven, monozentrischen Observationsstudie haben wir den 4AT auch im Vergleich zum NuDESC im Aufwachraum bei Patienten zwischen 18 und 96 Jahren gegen den Goldstandard, eine psychiatrische Untersuchung nach DSM-V, validiert und fanden eine hohe Sensitivität von 95,5% (CI 77,2–99,9) bei 99,2% (CI 98,1–99,8) Spezifität. Der NuDESC hatte dagegen eine niedrige Sensitivität von 27,3% (CI 10,7–50,2) bei guter Spezifität von 99,4% (CI 98,3–99,9). Unsere Ergebnisse legten nahe, dass der 4AT ein geeigneter Test zur Erkennung von Delir im Aufwachraum zu sein scheint (**Saller et al. 2019a**).

Mit dem Fokus auf älteren Patienten konnten wir weiterhin in einer Sub-Kohorte bei Patienten >65 Jahre eine vergleichbar gute Sensitivität und Spezifität des 4AT zeigen. Außerdem gelang es uns zu belegen, dass bei älteren Patienten der 4AT aufgrund des Subtests „month backward test“ die diagnostische Leistung des NuDESC übertrifft. Der „month backward test“ repräsentiert im 4AT das diagnostische Kriterium der Aufmerksamkeitsstörung, die beim NuDESC nicht abgeprüft wird, obwohl sie nach DSM ein obligates Diagnosekriterium ist. Gerade im Delirassessment älterer Patienten eignet sich der 4AT damit besser als der NuDESC zum Delirscreening im Aufwachraum (**Saller et al. 2020b**).

Inzwischen wird der 4AT international in der klinischen Praxis breit in verschiedenen Bereichen wie der Notaufnahme sowie auf medizinischen, neurologischen und chirurgischen Stationen eingesetzt. Eine Meta-Analyse von 17 Validierungs-Studien aus neun Ländern zeigte den 4AT als robusten Test mit einer Sensitivität von 88% (95%-Konfidenzintervall 80–93) und Spezifität von 0,88 (82–92). Die Ergebnisse unterstützen damit die breite Einführung des einfachen und kurzen Delir-Tests in die klinische Medizin (Tieges et al. 2020).

3. Biomarker für perioperative kognitive Defizite

Während für die Prognose von deliranten Patienten die rechtzeitige Diagnose und Therapie von herausragender Bedeutung ist, stellt sich die Frage, ob Risikopatienten nicht bereits präoperativ identifiziert werden können, damit Operateur und Anästhesiologe gezielt bei diesen Patienten die empfohlenen, aber personalaufwändigen präventiven Maßnahmen einleiten können. Aus den klassischen Risikofaktoren Lebensalter bzw. wie in den Observationsdaten der MKG identifizierten Risikokonstellation Demenz alleine ergibt sich keine pragmatische Risikostratifizierung, es sei denn, man hielte es mit Bedford (1955) und verweigerte diesen Patientengruppen vorsorglich den Zugang zu chirurgischen Eingriffen.

Inflammatorische Biomarker

Bereits früh begannen mehrere Arbeitsgruppen daher an Biomarkern zu forschen, zunächst mit dem Ziel, die Pathophysiologie von Delir und POCD besser zu verstehen (Androsova et al. 2015). Zahlreiche inflammatorische Biomarker wurden dabei mit NCD assoziiert. Als Ausgangspunkt der Entstehung von NCD ist eine systemische Inflammationsreaktion heute allgemein anerkannt. In der Folge kommt es zu einer Neuroinflammation die bei manchen Patienten in einer Neurodegeneration endet. Auf der Suche nach inflammatorischen Biomarkern für diesen Prozess versuchten wir in einer strukturierten Übersichtsarbeit und Metaanalyse, geeignete Biomarker zu identifizieren. Aus insgesamt 426 Studien konnten wir 55 Arbeiten einschließen, in denen insgesamt 118 klinische Biomarker untersucht wurden. Nur C-reaktives Protein (CRP) war als unspezifischer prädiktiver Biomarker mit POD/POCD assoziiert (Chancenverhältnis 1,51 [CI 1,02–2,23]; Schaefer et al. 2019). Die prognostizierten Daten wurden von einer internationalen Arbeitsgruppe prospektiv untersucht und bestätigten eine Erhöhung des präoperativen CRP als unabhängigen Risikomarker für Delir (Chancenverhältnis 1,16 [CI 1,04–1,29]; $p=0,008$). Patienten in dieser Arbeit hatten bei CRP-Werten ≥ 5 mg/dL ein fünffach erhöhtes Delirrisiko (Chancen-

verhältnis 4,77 [CI 1,77–12,99]; $p=0,002$), wengleich keine Assoziation zu NCD bestand (Chancenverhältnis 0,55 [CI 0,19–1,58]; $p=0,269$); Knaak et al. 2019).

Vaskuläres Endothel: Brücke zwischen peripherer und neuronaler Inflammation

Unspezifische Marker wie CRP demonstrieren zwar offenbar gut eine inflammatorische Reaktion, die mit kognitiven Störungen assoziiert ist, schlagen aber keine Brücke von der periphereren Inflammationsreaktion zur nachfolgenden neuronalen Schädigung. Keiner der bisher untersuchten Biomarker vermag diese Lücke zu schließen. Längere Zeit bekannt und obligat in den jüngsten Untersuchungen zur Pathophysiologie von NCD ist eine endotheliale Dysfunktion als wichtiger Frühfaktor (Hughes et al. 2015). Eine endotheliale Funktionsstörung ist auch mit einer erhöhten Inzidenz an postoperativem Delir assoziiert (Hughes et al. 2013). Eine Schlüsselrolle der Endothelschädigung spielt die endotheliale Glykokalyx, die u.a. bei lokaler und systemischer Inflammation zerstört wird und damit erst den Weg für eine Interaktion von Immunzellen mit dem Endothel freigibt. Entsprechend ist die Zerstörung der Bluthirnschranke vom Erhalt der endothelialen Glykokalyx abhängig und damit potentiell das postoperative Behandlungsergebnis der Patienten (Zhu et al. 2018).

Natriuretische Peptide sind assoziiert mit Endothelschädigung

Natriuretische Peptide sind für Ihre Endothelwirkung bekannt. Zu diesen gehören das in den Vorhöfen gebildete atriale natriuretische Peptide (ANP), das herzspezifische BNP und C-Typ natriuretisches Peptid (CNP), das die höchste Konzentration der drei Peptide im Gehirn aufweist. Weniger verbreitet sind die Ergebnisse einzelner Studien im Zusammenhang mit kognitiven Störungen (Hiltunen et al. 2013). Auch bei Angst- und Panikstörungen ist ein Zusammenhang zwischen natriuretischen Peptiden und psychiatrischen Störungen belegt (Meyer und Herrmann-Lingen 2017). Die Gründe dafür liegen womöglich darin, dass BNP und CNP die Noradrenalin-Aufnahme in (Ratten)-Nervenzellen in vitro erhöhen (Fermepin et al. 2000) und die Kommunikation von Gliazellen beeinflussen (Prado et al. 2010). Folglich sind natriuretische Peptide an Fluchtverhalten, Schmerzwahrnehmung (Zhang et al. 2010), Interesse und Lernverhalten (Barmashenko et al. 2014) beteiligt – allesamt kognitive Leistungen, die bei Patienten mit NCD besonders beeinträchtigt sind.

In einer tierexperimentellen Arbeit untersuchten wir daher zunächst, ob CNP in physiologischen Dosierungen die endotheliale Glykokalyx schädigt. Im tierexperimentellen Herzmodell nach Langendorff konnten wir bei Applikation von CNP eine erhöhte

endotheliale Permeabilität sowie auch elektronenmikroskopisch den Verlust der Glykokalyx nachweisen (**Jacob, Saller et al. 2013**). Als gehirnspezifisches natriuretisches Peptid könnte sich damit CNP als Biomarker zur Diagnostik einer Störung der Bluthirnschranke, der endogenen Endothelbarriere des Gehirns, eignen.

Natriuretisches C-Typ ProPeptid (NTproCNP) als Marker septischer Enzephalopathie

Einen ersten Beleg für die Richtigkeit dieser Hypothese konnten wir an Patienten mit schwerer Sepsis erbringen, die neben erhöhten Plasmaspiegeln des Gliazell-Schädigungsmarkers S-100 und der neuronenspezifischen Enolase (NSE), einem Marker axonaler Schädigung, auch stark erhöhte Plasmaspiegel von NTproCNP aufwiesen. Wir verwendeten NTproCNP als stabiles Ko-Produkt der CNP-Synthese, da CNP selbst eine äußerst kurze Halbwertszeit besitzt. In unseren Untersuchungen zeigte sich NTproCNP als besonders gut geeigneter Frühmarker der Sepsis assoziierten Enzephalopathie, einem Synonym für neurokognitive Dysfunktion (Slooter AJC et al. 2020; **Ehler, Saller et al. 2019**). Eine hohe Korrelation von NTproCNP-Konzentration im Liquor mit der Interleukin-6-Konzentration im Liquor sowie der Konzentration zu Prokalcitonin im Plasma unterstützt die gemeinsame pathophysiologische Basis der von peripherer Inflammation getriggert Neuroinflammation, bei der das natriuretische Peptid CNP (bzw. als Surrogat NT-proCNP) eine (bislang unbekannt) Schlüsselrolle zukommt.

NTproCNP als Risikomarker für Delir

Entsprechend dieser Vorkenntnisse wollten wir NTproCNP auf seine Eignung als potentiellen Blut-Biomarker für postoperative kognitive Störungen evaluieren. Zunächst untersuchten wir dazu NTproCNP in einer prospektiven Kohorte von 27 Patienten zur koronararteriellen Bypass-Operation, die randomisiert mit oder ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden. NTproCNP zeigte sich hier als möglicher Biomarker für Delir. NTproCNP-Konzentrationen im Serum oberhalb 1,7 pg/ml identifizierten Patienten, die im Krankenhausverlauf später delirant wurden, mit einer Sensitivität von 92,3% (CI 64,0–99,8) und einer Spezifität von 42,9% (CI 17,7–71,1). (**Saller et al. 2020b**).

Auf Basis dieser Erkenntnisse führten wir eine weitere, nun prospektive Observationsstudie durch, um das Potential von präoperativ bestimmtem NTpro-CNP für ein späteres Delir darzustellen. Dazu wurden 80 Patienten >65 Jahre, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen, in einer prospektiven, kontrollierten Observationsstudie (ProNaDel) eingeschlossen. Die Patienten wurden strukturiert auf Delir hin untersucht. Bis zum dritten

postoperativen Tag waren 28 Patienten (35%) delirant. Hinsichtlich präoperativer Daten wie Alter, Geschlecht, Schulbildung und Demenz (Mini-Mental-Status-Examination) gab es zwischen deliranten von nicht-deliranten Patienten präoperativ keine Unterschiede. NTproCNP war bei deliranten Patienten jedoch präoperativ erhöht: der Median [25.-75. Perzentile] der NTproCNP-Konzentration lag bei 3,43 pmol/l, [2,75–5,12], bei nicht-deliranten Patienten bei 2,84 pmol/l ([2,32–3,92], $p=0,035$). Damit könnte NTproCNP als ein potentieller Blutbiomarker später delirante Patienten bereits präoperativ identifizieren. In dieser Untersuchung konnte eine NTproCNP-Konzentration oberhalb eines Grenzwerts von 2,68 pg/ml ein Delir mit 82,1% (CI 63.1–93.9) Sensitivität und 59,6% Spezifität (CI 27.6–55.8) vorhersagen ($p=0,048$), jedoch nicht das Auftreten später kognitiver Defizite.

Neurokognitive Defizite: Vom Risiko zur Schädigung

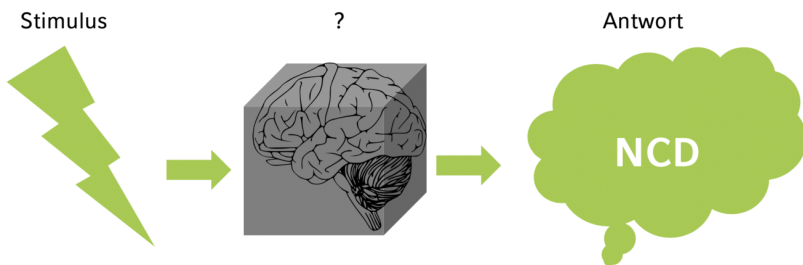


Abbildung 1: Unklare Mechanismen der Entstehung postoperativer neurokognitiver Defizite (nach R. Fleischmann, Greifswald)

Es sind weniger die kurzen deliranten Phasen in der klinischen Umgebung, die für den späteren Alltag der kardiochirurgischen Patienten relevant sind, als das Auftreten schwerer kognitiver Defizite, die erst im postoperativen Verlauf entstehen. Bisher lässt sich der kognitive postoperative Verlauf des individuellen Patienten kaum determinieren, da zwar die Endstrecke einer neurokognitiven Störung messbar und bekannt ist, jedoch weder die einzelnen Stimuli, noch die genaue Pathophysiologie im Gehirn hinreichend geklärt werden konnte (siehe Abbildung 1). Im Wesentlichen ist die Forschung an neurokognitiven Störungen daher hypothesengetrieben (Maldonado 2018). Im Expertenkreis besteht Konsens, dass ein multifaktorielles Bündel an Begleitfaktoren zu den deletären Veränderungen auf neuronaler Ebene führt. Diesen Konsens konnte ich zusammen mit einer interdisziplinären internationalen Forschergruppe bestehend aus J. Ehler

(Intensivmediziner, Rostock); W. Ely (Internist, Houston, Texas); A. Petzold (Neurologe, London, UK) und T. Sharshar (Neurointensivmediziner, Paris, Frankreich) in einer dreistufigen Hypothese weiterführen, die in Abbildung 2 skizziert ist. Auf Basis einer Schrankenstörung des Gehirns (die z.B. mit NTproCNP nachgewiesen wird) kommt es zunächst zu einer potentiell reversiblen neuroaxonalen Dysfunktion. Die prolongierte Dysfunktion geht im Verlauf in eine neuroaxonale Schädigung über, die konsekutiv zu primär irreversiblen neurokognitiven Störungen führt. (Ehler et al. und Saller, 2020).

Neurofilamente: Biomarker neuroaxonaler Schädigung

Die Überlegungen zur Pathophysiologie entstammen den Erkenntnissen von kardiochirurgischen Patienten, bei denen in einer prospektiven Studie Neurofilamente als axonale Schädigungsmarker untersucht wurden. Es fiel auf, dass Patienten mit Delir prolongiert höhere Neurofilament-Konzentrationen entwickelten, die auch zum Ende des Krankenhausaufenthalts noch weiter anstiegen (Abbildung 2). Bei nicht-deliranten Patienten und Patienten mit günstigerem Risikoprofil lagen unter der off-pump-Methode (OPCAB) niedrigere Neurofilament-Konzentrationen vor (Saller et al. 2019b). Diese Ergebnisse sollten in einer größeren prospektiven Untersuchung weiterverfolgt werden.

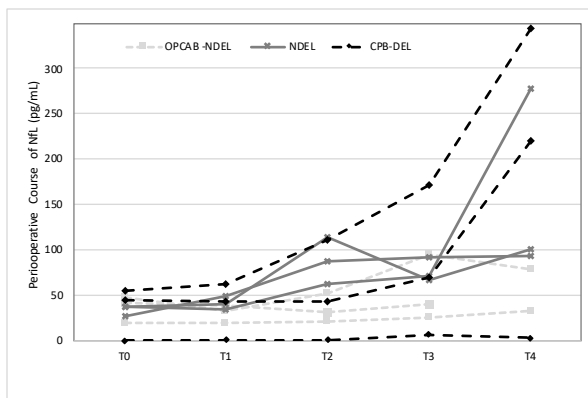


Abbildung 2: Individueller postoperativer Konzentrationsanstieg von Neurofilamenten (Nf-L) nach Kardiochirurgie bei deliranten (CPB-DEL; fette, gestrichelte Linien), nicht-deliranten (NDEL; graue Linien) und Patienten ohne kardiopulmonalen Bypass (OPCAB-NDEL; graue, gestrichelte Linien) von präoperativ (T0), postoperativ (T1), am 1. und 3. postoperativen Tag (T2, T3) bis zur Krankenhaus-Entlassung (T4) (Saller et al. 2019b).

In der Folge untersuchten wir Neurofilament-Leichtketten (Nf-L) als frühen axonalen Schädigungsmarker bei kardiochirurgischen Patienten, die im Mittel acht Monate

postoperativ eine neurokognitive Schädigung aufwiesen. Dazu wurden die Patienten präoperativ und nach acht Monaten mit einer neurokognitiven Testbatterie, der „Repeatable Battery for the Assessment of Neurocognitive Status“ (RBANS) untersucht. Hier zeigte sich bei Patienten mit einem postoperativen Anstieg von Nf-L über 25 pg/ml eine neurokognitive Dysfunktion in mehreren Testkategorien mit einer Sensitivität (CI) von 90% (68–99) und Spezifität von 40% (19–64). In einer Receiver Operator Characteristics-Statistik war die Fläche unter der Kurve 0,746 (CI 0,570–0,921; $p=0,013$) und zeigte damit eine hohe Testgüte auf spätere kognitive Defizite. Insbesondere konnte ein postoperativer Nf-L Anstieg signifikante Veränderungen des Kurzzeitgedächtnisses (Immediate Memory) und Langzeitgedächtnisses (Delayed Memory) aufzeigen, die mit dem Indexscore des Gesamttests korrelierten, jedoch keine Veränderungen in visiospatialen/konstruktiven, sprachlichen Domänen oder der Aufmerksamkeit aufwiesen (Tabelle 3). Die Publikation hierzu ist in Vorbereitung.

RBANS -Domänen, Index Score	Nf-L Cut-Off 25 pg/ml (SD) n=31 / n=9		Mean Δ (SEM)	95% CI	p
	>25	< 25			
Follow up (8 Monate)					
Immediate Memory	99 (15)	111 (17)	-12,0 (5,8)	-23,8 – -0,2	0,046
Visiospatial/Konstr.	105 (17)	113 (12)	-7,5 (6,0)	-19,7 – -4,7	0,219
Sprache	88 (7)	89 (7)	-1,2 (2,6)	-6,5 – -3,9	0,624
Aufmerksamkeit	91 (13)	95 (17)	-4,6 (5,4)	-15,6 – -6,4	0,400
Delayed Memory	95 (16)	110 (8)	-14,6 (3,9)	-22,7 – -6,6	0,001
Indexscore	94 (14)	105 (10)	-10,6 (5,1)	-21,0 – -0,2	0,046

Tabelle 3: Dichotome postoperative Leistung in verschiedenen Domänen des RBANS in Abhängigkeit von der Nf-L-Konzentration im Blut am ersten postoperativen Tag bei Patienten nach Kardiochirurgie.

Fazit: Biomarker neurokognitiver Schädigung

Auf der Basis inflammatorischer Biomarker konnte mit NTproCNP als Vertreter der natriuretischen Peptide ein neuer Biomarker für neurokognitive Störungen identifiziert werden. NTproCNP scheint nur marginal mit dem späteren Schaden assoziiert zu sein und eignet sich daher als Risikomarker für NCD.

Der eigentliche neuroaxonale Schaden entsteht erst in der Folge der neuroinflammatorischen und neurodegenerativen Prozesse und ist mit der Bestimmung von Neurofilamenten im peripheren Blut einer Analyse zugänglich. Damit könnten Neurofilamente als Schädigungsmarker Patienten identifizieren, die eine ausgeprägte perioperative Schädigung erlitten haben und damit am meisten von therapeutischen postoperativen Maßnahmen profitieren könnten.

4. Interventionen zur Vermeidung von neurokognitiven Defiziten

Dem präventiv-therapeutischen Ansatz kommt bei Delir und perioperativen kognitiven Störungen eine besondere Bedeutung zu. In zahlreichen Studien wurden diverse medikamentöse Maßnahmen untersucht, die sich in Pilotstudien als möglicherweise präventiv wirksam gezeigt hatten. In einem Cochrane-Review erreichte aber keine dieser medikamentösen Maßnahmen zur Prophylaxe von Delir und NCD eine Evidenz weswegen aktuell keine medikamentöse Prophylaxe empfohlen wird (Siddiqi, et al. 2016). Eine Auswahl weiterer und teilweise neuartiger nicht-medikamentöser Ansätze wurden im Rahmen dieser Arbeit untersucht.

Verzicht auf medikamentöse Prämedikation

Die präoperative Verschreibung eines Anxiolytikums wird von vielen Anästhesisten als notwendig erachtet, um Angst und Unruhe abzumildern, die Bedingungen bei der Narkoseeinleitung zu optimieren und die Patientenzufriedenheit zu gewährleisten. Die Evidenz für diese Standard-Maßnahme ist gering: Eine französische Arbeitsgruppe konnte 2015 in einer großen randomisierten Arbeit für Patienten < 70 Jahren keinen Einfluss auf die Patientenzufriedenheit für die Gabe von Lorazepam nachweisen, zeigte aber vermehrt unerwünschte Wirkungen bei der frühen kognitiven Rekonvaleszenz (Maurice-Szamburski et al. 2015). Für ältere Patienten gibt es dazu allerdings keine Daten, obwohl gerade die Verwendung von Medikamenten aus der Gruppe der Benzodiazepine zur Prämedikation in Kombination mit höherem Alter (> 65 Jahre) aufgrund der anticholinergen Wirkung als einer von mehreren Faktoren für die Entstehung von Delir mitverantwortlich gemacht wird (Sanders et al. 2011).

Um die Verbreitung dieser häufig durchgeführten Maßnahme bei älteren Patienten zu validieren, befragten wir in zwei Online-Umfragen 2015 und 2019 deutsche Anästhesisten und konnten feststellen, dass in zwei von drei deutschen anästhesiologischen Einrichtungen auch geriatrische Patienten eine medikamentöse Prämedikation aus der Stoffgruppe der

Benzodiazepine erhielten. Bei einem Drittel der Anästhesisten existiert eine Altersgrenze bei 74 (± 6) Jahren, ab der routinemäßig keine Prämedikation verabreicht wird. Dennoch wurden, auch wenn eine Altersgrenze beachtet wurde, häufig Medikamente mit ungünstiger hoher anticholinergischer Aktivität verwendet (Saller et al. 2016a). In der Umfrage vier Jahre später bestand weiterhin nur für ein Drittel der Anästhesisten eine feste Altersgrenze, ab der keine Prämedikation verabreicht wurde und ein Viertel der Patienten erhielt weiterhin Benzodiazepine. Allerdings sank im Vergleich zur vorherigen Untersuchung die Altersgrenze leicht auf 70 (± 12) Jahre (Daten in Auswertung).

Um die Auswirkungen und Notwendigkeit präoperativer medikamentöser Prämedikation auf die Zufriedenheit auch älterer Patienten zu objektivieren, untersuchten wir in einer multizentrischen, randomisiert-kontrollierten Doppelblindstudie die Auswirkungen von präoperativ verabreichtem Midazolam oder Placebo auf die Zufriedenheit und unerwünschte Wirkungen (i-PROMOTE; Eudra-CT 2016-004555-79). Das Studienprotokoll ist veröffentlicht (**Kowark, et al. 2019**), der Patienteneinschluss ist abgeschlossen.

Perioperative Suggestionen

Das Aufwachdelir (Emergence Delirium, siehe auch Tabelle 1) tritt bei 3–5 % der Erwachsenen nach Abklingen der Anästhesiewirkung auf. Trotz möglicher schwerer Folgen für die Patienten fehlen evidenzbasierte, präventive Therapieempfehlungen für Erwachsene (2). Die Leitlinie der ESA empfiehlt zur nicht-pharmakologischen Delirprävention eine frühe Reorientierung mit dem Empfehlungsgrad „A“ (Aldecoa et al. 2017). Dieser Ansatz könnte auch für das Aufwachdelir von Interesse sein. Prä- bzw. intraoperative Methoden können hierzu eingesetzt werden. Der Einsatz positiver Suggestionen wurde in den vergangenen Jahrzehnten im perioperativen Umfeld vielfach untersucht und erfährt zunehmend Akzeptanz bei Behandlern und Patienten. Positive Effekte wie geringerer Schmerzmittelverbrauch oder schnellere Erholung nach intraoperativen Suggestionen wurden bei Patienten unter Allgemeinanästhesie bestätigt (Rosendahl et al. 2016). In einer Subkohorte einer multizentrischen kontrolliert-randomisierten Doppelblind-Studie (führendes Studienzentrum Ruhr-Universität Bochum) wurden die Effekte intraoperativer positiver Suggestionen auf die postoperative Orientiertheit untersucht. Dazu wurden an unserem Zentrum 40 Patienten mit einem Eingriff an Schilddrüse oder Abdomen in Allgemeinanästhesie nach vorheriger Aufklärung und Zustimmung intraoperativ Kopfhörer aufgesetzt. 21 Personen (Interventionsgruppe) hörten darüber während der Operation positive Suggestionen und beruhigende Musik. Die Sham-Gruppe (n=19) empfing weder Suggestionen noch Musik. Postoperativ wurden im Abstand von 15 Minuten quantitative

Parameter wie Schmerzniveau (NRS), Orientiertheit (je ein Punkt für Zeit, Ort, Tag, Person) und postoperatives Delir (NuDESC) erhoben.

Unmittelbar nach Ankunft im Aufwachraum waren mit 91% Patienten der Interventionsgruppe häufiger voll orientiert als Patienten in der Sham-Gruppe (47%, $p=0,005$; Odds Ratio 10,6 [95%-Konfidenzintervall 1,9–58,5]), ebenso während der ersten 15 Minuten postoperativ (100 vs. 63%, $p=0,003$). Ab 30 Minuten postoperativ und bei postoperativen Schmerzen konnten keine Unterschiede festgestellt werden (Abbildung 4).

Intraoperativ eingesetzte positive Suggestionen könnten damit die postoperative Orientiertheit des Patienten verbessern. Die Daten aus unserem Zentrum werden als Poster präsentiert, die multizentrischen Daten sind aktuell zur Publikation eingereicht.

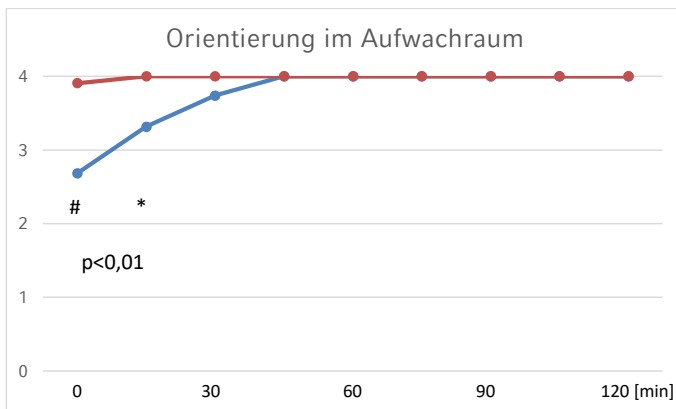


Abbildung 4: Orientierung (0–4) im Aufwachraum nach perioperativer Suggestion
Patienten ($n=40$) mit doppelblind verabreichter therapeutische Suggestion während Allgemeinanästhesie (blaue Linie) waren in den ersten 30 Minuten nach Aufnahme in den Aufwachraum (AWR) besser orientiert als Patienten, die eine Sham-Intervention erhalten hatten (rote Linie; # $p=0,005$; * $p=0,003$).

Perioperative Hämoadsorption

Wie bereits in den Daten mit septischer Enzephalopathie gezeigt, ist eine starke inflammatorische Reaktion insbesondere mit konsekutiver Blut-Hirn-Schrankenstörung und Neuroinflammation assoziiert. Besonders bei chirurgischen Eingriffen an der Aorta ascendens und dem Aortenbogen kommt es zu einem hohen inflammatorischen Stimulus, da solche Operationen im hypothermen Kreislaufstillstand mit selektiver Hirnperfusion

durchgeführt werden (Peterß et al. 2017). Extrakorporale Hämoadsorption kann inflammatorische Zytokine reduzieren und könnte neben hämodynamischer und metabolischer Stabilität auch das neurokognitive Ergebnis verbessern. Zur Überprüfung dieser Annahme untersuchten wir zunächst an unserem Zentrum retrospektiv 672 Patienten, die einen Aorteneingriff mit bzw. ohne Hämoadsorption erhalten hatten mittels Propensity Score Matching, ob Hämoadsorption perioperative Parameter optimieren kann. Unter Hämoadsorption (HA) waren Katecholamine signifikant um ca. 10% reduziert (HA: 0,102 µg/kg/min; Kontrolle: 0,113 µg/kg/min; p=0,043). Auch traten schwere Störungen des Säure-Basen-Haushalts (pH<7,19) seltener auf und es wurde weniger häufig TRIS (trihydroxymethylaminomethan)-Puffer zur Korrektur der Azidose eingesetzt (HA: 6,5%; Kontrolle: 13,7%; p=0,045). Daneben konnte HA die Rate an Transfusionen von Erythrozytenkonzentraten um eine bzw. Frischplasma um drei Einheiten senken (p=0,021 bzw. p=0,001). In der Arbeit konnten wir aber weder einen Unterschied bei postoperativen Inflammationsmarkern noch bei Mortalität (HA: 4,8% versus 8,8%) oder Krankenhausverweildauer (HA: 13,5 versus 14,0 Tage) zeigen (**Saller et al. 2019c**).

Multimodale Behandlungskonzepte

Im Gegensatz zu medikamentösen (Siddiqi et al. 2016) ebenso wie technischen Interventionen im Sinne des Monitorings der Narkosetiefe (Punjasawadwong, et al. 2018) gibt es gute Evidenz für erfolgreiche multimodale Behandlungskonzepte zur Prävention von NCD (Wang et al. 2019). Aus diesem Grund sind am Klinikum der Universität München zwei Projekte in der konkreten Planung, die diesen multimodalen Ansatz wissenschaftlich validieren sollen. Die entsprechende Einbettung der beschriebenen Interventionen in ein multimodales Behandlungskonzept wurde durch uns in mehreren Beiträgen veranschaulicht (**Saller 2018, Saller und Schäfer 2019**).

Auch die Herstellung möglichst physiologischer Bedingungen insbesondere während extremen perioperativen Bedingungen wie beim hypothermen Kreislaufstillstand (Saller et al. 2019c) oder auch nur die Aufrechterhaltung von Normovolämie durch präemptive Volumentherapie bei Operationen in sitzender Lagerung (Frey et al. 2018) könnte die Behandlungsqualität durch das Vermeiden hoher Katecholamindosierungen bzw. ischämischer Komplikationen verbessern und runden zukünftige perioperative Konzepte zur multimodalen Prävention und Detektion neurokognitiver Defizite bei älteren Patienten ab.

Zusammenfassung des Habilitationsprojekts

Perioperative neurokognitive Defizite (NCD) können sich als Delir (POD) und postoperative Hirnleistungsstörungen (POCD) äußern. Diese Forschungsarbeit hat sich zum Ziel gemacht, Konzepte zu entwickeln, um POD und POCD bei älteren Patienten zu antizipieren, früher als bisher zu erkennen, zu behandeln oder sogar ganz zu verhindern. Dazu wurde das Thema auf mehreren Ebenen parallel adressiert. Die im Rahmen des Habilitationsprojekts durchgeführten Arbeiten lassen zusammenfassend folgende Rückschlüsse zu:

1. Die Untersuchung der Durchdringung und Umsetzung von Leitlinien zu Delir zeigte Mängel bei der Implementierung auf, die mittels interprofessioneller Ausbildung optimiert werden können, um so die Versorgung von Patienten mit NCD zu verbessern.
2. Das Screening auf Delir ist der Schlüssel für die Behandlung und die Vermeidung längerer andauernder NCD. Daher untersuchte dieses Projekt Delirscreening-Instrumente in verschiedenen Kontexten, zeigte Schwächen auf und löste diese mit der Validierung eines neues Screening-Instruments, dem 4AT-Score zur perioperativen Anwendung, auf.
3. Um bereits perioperativ Risikopatienten für NCD zu identifizieren, könnten Biomarker geeignet sein. In einem Review mit Metaanalyse fand sich eine zufriedenstellende Datenlage zu unspezifischen, inflammatorischen Biomarkern bei NCD. Auf Basis der aktuellen Diskussion in der Literatur konnte ein dreistufiges Panel zur Risikostratifizierung von NCD entwickelt werden. Neurofilamente als Marker für eine definitive neuronale Schädigung sind dabei mit NCD assoziiert und eignen sich daher als Biomarker.
4. Über die genannten Biomarker identifizierte Patienten könnten von multimodalen Behandlungskonzepten besonders profitieren. Beispiele, die das Behandlungsergebnis weiter verbessern könnten, sind der Verzicht auf medikamentöse Prämedikation, die Anwendung therapeutischer Suggestionen, perioperative Hämoadsorption oder auch nur das Einhalten von z.B. Normovolämie insbesondere unter extremen perioperativen Bedingungen wie in sitzender Lagerung oder unter therapeutischem Herz-Kreislaufstillstand.

Literatur

Aldecoa, C., G. Bettelli, F. Bilotta, R. D. Sanders, R. Audisio, A. Borzodina, A. Cherubini, C. Jones, H. Kehlet, A. MacLulich, F. Radtke, F. Riese, A. J. Slooter, F. Veyckemans, S. Kramer, B. Neuner, B. Weiss und C. D. Spies (2017). "European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium." *European Journal of Anaesthesiology* 34(4): 192-214.

American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults (2015). "Postoperative delirium in older adults: best practice statement from the American Geriatrics Society." *Journal of the American College of Surgeons* 220(2): 136-148 e131.

American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5 (R))*. Washington, DC, USA, American Psychiatric Association Publishing.

Androsova, G., R. Krause, G. Winterer und R. Schneider (2015). "Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction." *Front Aging Neurosci* 7: 112.

Barmashenko, G., J. Buttgerit, N. Herring, M. Bader, C. Ozcelik, D. Manahan-Vaughan und K. H. Braunewell (2014). "Regulation of hippocampal synaptic plasticity thresholds and changes in exploratory and learning behavior in dominant negative NPR-B mutant rats." *Front Mol Neurosci* 7: 95.

Baron, R., A. Binder, R. Biniek, S. Braune, H. Buerkle, P. Dall, S. Demirakca, R. Eckardt, V. Eggers, I. Eichler, I. Fietze, S. Freys, A. Frund, L. Garten, B. Gohrbandt, I. Harth, W. Hartl, H. J. Heppner, J. Horter, R. Huth, U. Janssens, C. Jungk, K. M. Kaeuper, P. Kessler, S. Kleinschmidt, M. Kochanek, M. Kumpf, A. Meiser, A. Mueller, M. Orth, C. Putensen, B. Roth, M. Schaefer, R. Schaefers, P. Schellongowski, M. Schindler, R. Schmitt, J. Scholz, S. Schroeder, G. Schwarzmann, C. Spies, R. Stingele, P. Tonner, U. Trieschmann, M. Tryba, F. Wappler, C. Waydhas, B. Weiss und G. Weisshaar (2015). "Evidence and consensus-based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version." *Ger Med Sci* 13: Doc19.

Bedford, P. D. (1955). "Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people." *Lancet* 269(6884): 259-263.

Bellelli, G., A. Morandi, D. H. Davis, P. Mazzola, R. Turco, S. Gentile, T. Ryan, H. Cash, F. Guerini, T. Torpilliesi, F. Del Santo, M. Trabucchi, G. Annoni und A. M. MacLulich (2014). "Validation of the 4AT, a new instrument for rapid delirium screening: a study in 234 hospitalised older people." *Age Ageing* 43(4): 496-502.

Ehler, J., **T. Saller**, M. Wittstock, P. S. Rommer, D. Chappell, B. Zwissler, A. Grossmann, G. Richter, D. A. Reuter, G. Noldge-Schomburg und M. Sauer (2019). "Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy." *Neurosci Lett* 692: 167-173.

Ehler J., A. Petzold, T. Sharshar, E.W. Ely und **T. Saller** (2020). "Biomarker Panel to Differentiate Brain Injury From Brain Dysfunction in Patients With Sepsis-Associated Encephalopathy" *Critical Care Medicine* May;48(5):e436-e437.

Evered, L., B. Silbert, D. S. Knopman, D. A. Scott, S. T. DeKosky, L. S. Rasmussen, E. S. Oh, G. Crosby, M. Berger, R. G. Eckenhoff und G. Nomenclature Consensus Working (2018). "Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018." *Br J Anaesth* 121(5): 1005-1012.

Fermepin, M. R., M. S. Vatta, L. G. Bianciotti, T. J. Wolovich und B. E. Fernandez (2000). "B-Type and C-type natriuretic peptides modify norepinephrine uptake in discrete encephalic nuclei of the rat." *Cell Mol Neurobiol* 20(6): 763-771.

Frey, K., M. Rehm, D. Chappell, J. Eisenlohr, A. Crispin, **T. Saller**, P. Groene, B. Ockert und K. F. Hofmann-Kiefer (2018). "Preemptive volume therapy to prevent hemodynamic changes caused by the beach chair position: hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate-a controlled randomized trial." *J Shoulder Elbow Surg* 27(12): 2129-2138.

Hasegawa, T., I. Saito, D. Takeda, E. Iwata, N. Yonezawa, Y. Kakei, A. Sakakibara, M. Akashi, T. Minamikawa und T. Komori (2015). "Risk factors associated with postoperative delirium after surgery for oral cancer." *J Craniomaxillofac Surg* 43(7): 1094-1098.

Hendry, K., T. J. Quinn, J. Evans, V. Scortichini, H. Miller, J. Burns, A. Cunnington und D. J. Stott (2016). "Evaluation of delirium screening tools in geriatric medical inpatients: a diagnostic test accuracy study." *Age Ageing* 45(6): 832-837.

- Hernandez, B. A., H. Lindroth, P. Rowley, C. Boncyk, A. Raz, A. Gaskell, P. S. Garcia, J. Sleight und R. D. Sanders (2017). "Post-anaesthesia care unit delirium: incidence, risk factors and associated adverse outcomes." *British Journal of Anaesthesia* 119(2): 288-290.
- Hiltunen, M., T. Kerola, R. Kettunen, S. Hartikainen, R. Sulkava, O. Vuolteenaho und T. Nieminen (2013). "The prognostic capacity of B-type natriuretic peptide on cognitive disorder varies by age." *Ann Med* 45(1): 74-78.
- Hughes, C. G., N. E. Brummel, T. D. Girard, A. J. Graves, E. W. Ely und P. P. Pandharipande (2015). "Change in endothelial vascular reactivity and acute brain dysfunction during critical illness." *Br J Anaesth* 115(5): 794-795.
- Hughes, C. G., A. Morandi, T. D. Girard, B. Riedel, J. L. Thompson, A. K. Shintani, B. T. Pun, E. W. Ely und P. P. Pandharipande (2013). "Association between endothelial dysfunction and acute brain dysfunction during critical illness." *Anesthesiology* 118(3): 631-639.
- Infante, M. T., M. Pardini, M. Balestrino, C. Finocchi, L. Malfatto, G. Bellelli, G. L. Mancardi, C. Gandolfo und C. Serrati (2017). "Delirium in the acute phase after stroke: comparison between methods of detection." *Neurological Sciences* 38(6): 1101-1104.
- Jacob, M., T. Saller, D. Chappell, M. Rehm, U. Welsch und B. F. Becker (2013). "Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability." *Basic Res Cardiol* 108(3): 347.
- Knaak, C., G. Vorderwulbecke, C. Spies, S. K. Piper, D. Hadzidiakos, F. Borchers, W. R. Brockhaus, F. M. Radtke und G. Lachmann (2019). "C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder." *Acta Anaesthesiol Scand* 63(10): 1282-1289.
- Kowark, A., R. Rossaint, A. P. Keszei, P. Bischoff, M. Czaplík, B. Drexler, P. Kienbaum, M. Kretzschmar, C. Rex, T. Saller, G. Schneider, M. Soehle, M. Coburn und I-Promote Study Group (2019). "Impact of PReOperative Midazolam on OuTcome of Elderly patients (I-PROMOTE): study protocol for a multicentre randomised controlled trial." *Trials* 20(1): 430.
- Lees, R., S. Corbet, C. Johnston, E. Moffitt, G. Shaw und T. J. Quinn (2013). "Test accuracy of short screening tests for diagnosis of delirium or cognitive impairment in an acute stroke unit setting." *Stroke* 44(11): 3078-3083.

Maldonado, J. R. (2018). "Delirium pathophysiology: An updated hypothesis of the etiology of acute brain failure." *Int J Geriatr Psychiatry* 33(11): 1428-1457.

Maurice-Szamburski, A., P. Auquier, V. Viarre-Oreal, P. Cuillon, M. Carles, J. Ripart, S. Honore, T. Triglia, A. Loundou, M. Leone, N. Bruder und X. S. I. Premed (2015). "Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial." *JAMA* 313(9): 916-925.

Meier, J., M. Wunschel, A. Angermann, T. Ettl, T. Metterlein, C. Klingelhofer, T. E. Reichert und M. Ritzka (2019). "Influence of early elective tracheostomy on the incidence of postoperative complications in patients undergoing head and neck surgery." *BMC Anesthesiol* 19(1): 43.

Merkel, M. J., V. von Dossow und B. Zwissler (2017). "[Structured patient handovers in perioperative medicine: Rationale and implementation in clinical practice]." *Der Anästhesist* 66(6): 396-403.

Meyer, T. und C. Herrmann-Lingen (2017). "Natriuretic Peptides in Anxiety and Panic Disorder." *Vitam Horm* 103: 131-145.

Neufeld, K. J., J. S. Leoutsakos, F. E. Sieber, D. Joshi, B. L. Wanamaker, J. Rios-Robles und D. M. Needham (2013). "Evaluation of two delirium screening tools for detecting postoperative delirium in the elderly." *Br J Anaesth* 111(4): 612-618.

Ortner, F., Eberl M., Otto S., Wang B., Schauburger G., Hofmann-Kiefer K. F. und **T. Saller (2020)**. "Patient-related and anesthesia-dependent determinants for postoperative delirium after oral and maxillofacial surgery. Results from a register-based case-control study." *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020 Apr 14. pii: S2468-7855(20)30084-7.

O'Sullivan, D., N. Brady, E. Manning, E. O'Shea, S. O'Grady, O. R. N und S. Timmons (2018). "Validation of the 6-Item Cognitive Impairment Test and the 4AT test for combined delirium and dementia screening in older Emergency Department attendees." *Age Ageing* 47(1): 61-68.

Peterss, S., M. Pichlmaier, A. Curtis, M. Luehr, F. Born und C. Hagl (2017). "Patient management in aortic arch surgery." *Eur J Cardiothorac Surg* 51(suppl 1): i4-i14.

Prado, J., M. A. Baltrons, P. Pifarre und A. Garcia (2010). "Glial cells as sources and targets of natriuretic peptides." *Neurochem Int* 57(4): 367-374.

Punjasawadwong, Y., W. Chau-In, M. Laopaiboon, S. Punjasawadwong und P. Pin-On (2018). "Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults." *Cochrane Database Syst Rev* 5: CD011283.

Radtke, F. M., M. Franck, M. Schneider, A. Luetz, M. Seeling, A. Heinz, K. D. Wernecke und C. D. Spies (2008). "Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room." *British Journal of Anaesthesia* 101(3): 338-343.

Radtke, F. M., M. Franck, S. Schust, L. Boehme, A. Pascher, H. J. Bail, M. Seeling, A. Luetz, K. D. Wernecke, A. Heinz und C. D. Spies (2010). "A comparison of three scores to screen for delirium on the surgical ward." *World Journal of Surgery* 34(3): 487-494.

Rosendahl, J., S. Koranyi, D. Jacob, N. Zech und E. Hansen (2016). "Efficacy of therapeutic suggestions under general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials." *BMC Anesthesiol* 16(1): 125.

Rudolph, J. L., E. R. Marcantonio, D. J. Culley, J. H. Silverstein, L. S. Rasmussen, G. J. Crosby und S. K. Inouye (2008). "Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction." *Anaesthesia* 63(9): 941-947.

Saller, T., V. von Dossow und B. Zwißler (2018). "Kognitive Störungen nach OP und Anästhesie - Eine Herausforderung für das gesamte Behandlungsteam." *kliniker* 47: 199-204.

Saller, T., V. von Dossow und K. Hofmann-Kiefer (2016a). "[Knowledge and implementation of the S3 guideline on delirium management in Germany]." *Der Anästhesist* 65(10): 755-762.

Saller, T. (2018). "[Multiprofessional management of delirium: A challenge-not only for intensivists]." *Der Anästhesist* 67(11): 809-810.

Saller, T., K.F. Hofmann-Kiefer, I. Saller, B. Zwissler und V. von Dossow (2020a). "Implementation of Strategies to Prevent and Treat Postoperative Delirium in the Post Anesthesia Caring Unit. A German Survey of Current Practice." *J Clin Monit Comput* May 9. DOI: 10.1007/s10877-020-00516-9.

Saller, T., B. Pollwein, B. Wang, K. Hofmann-Kiefer, B. Zwißler und V. von Dossow (2017). "Unerwartet niedrige postoperative Delirinzidenz in der klinischen Routine." *Anästhesiologie Intensivmedizin* 58: S553-S558.

Saller, T., A. M. J. MacLulich, S. T. Schafer, A. Crispin, R. Neitzert, C. Schule, V. von Dossow und K. F. Hofmann-Kiefer (2019a). "Screening for delirium after surgery: validation of the 4 A's test (4AT) in the post-anaesthesia care unit." *Anaesthesia* 74(10): 1260-1266.

Saller, T., A. M. J. MacLulich, R. Perneczky. (2020b). "The 4AT - an instrument for delirium detection for older patients in the post-anaesthesia care unit." *Anaesthesia* 75(3):410.

Saller, T., A. Petzold, H. Zetterberg, J. Kuhle, D. Chappell, V. von Dossow, F. Klawitter, T. Schurholz, C. Hagl, D. A. Reuter, B. Zwissler und J. Ehler (2019b). "A case series on the value of tau and neurofilament protein levels to predict and detect delirium in cardiac surgery patients." *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 163(3): 241-246.

Saller, T., C. Hagl, S. Woitsch, Y. Li, S. Niedermayer, F. Born, M. Luehr, T. Kammerer, M. Pichlmaier, P. Scheiermann und S. Peterss (2019c). "Haemadsorption improves intraoperative haemodynamics and metabolic changes during aortic surgery with hypothermic circulatory arrest." *Eur J Cardiothorac Surg* 56(4): 731-737.

Saller, T., S. Peterss S., P. Scheiermann, D. Eser-Valeri, J. Ehler, D. Brügger, D. Chappell, O. Kofler, C. Hagl und K.F. Hofmann-Kiefer (2020c). "Natriuretic Peptides as a Prognostic Marker for Delirium in Cardiac Surgery – a pilot study". *Medicina (Kaunas)*. May 27;56(6):E258. DOI: 10.3390/medicina56060258.

Saller, T. und S. T. Schäfer (2019). "[Influence of EEG-guided administration of anesthesia on postoperative delirium in older patients]." *Der Anästhesist* 68(7): 483-484.

Sanders, R. D., P. P. Pandharipande, A. J. Davidson, D. Ma und M. Maze (2011). "Anticipating and managing postoperative delirium and cognitive decline in adults." *BMJ* 343: d4331.

Schäfer, S. T., S. Koenigsperger, C. Olotu und **T. Saller (2019).** "Biomarkers and postoperative cognitive function: could it be that easy?" *Curr Opin Anaesthesiol* 32(1): 92-100.

Sharma, P. T., F. E. Sieber, K. J. Zakriya, R. W. Pauldine, K. B. Gerold, J. Hang und T. H. Smith (2005). "Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair." *Anesthesia Analgesia* 101(4): 1215-1220.

Slooter AJC, Otte WM, Devlin JW, Arora RC, Bleck TP, Claassen J, Duprey MS, Ely EW, Kaplan PW, Latronico N, Morandi A, Neufeld KJ, Sharshar T, MacLulich AMJ, Stevens RD (2020) Updated nomenclature of delirium and acute encephalopathy: statement of ten Societies. *Intensive Care Medicine* 46 (5):1020-1022. doi:10.1007/s00134-019-05907-4

Siddiqi, N., J. K. Harrison, A. Clegg, E. A. Teale, J. Young, J. Taylor und S. A. Simpkins (2016). "Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients." *Cochrane Database Syst Rev* 3: CD005563.

Tieges, Z., A.M.J. MacLulich, A. Anand, C. Brookes, M. Cassarino, M. O'Connor, D. Ryan, T. Saller, R. C. Arora, Y. Chang, K. Agarwal, G. Taffet, T. Quinn, S. D. Shenkin, R. Galvin (2020). "Diagnostic Accuracy of the 4AT for delirium detection: systematic review and meta-analysis." *medrxiv.org preprint publishing*, DOI: 10.1101/2020.06.11.20128280

Wang, Y. Y., J. R. Yue, D. M. Xie, P. Carter, Q. L. Li, S. L. Gartaganis, J. Chen und S. K. Inouye (2019). "Effect of the Tailored, Family-Involved Hospital Elder Life Program on Postoperative Delirium and Function in Older Adults. *JAMA Intern Med.* Oct 21;e194446

Wegmann, R. und H. Penner (2019) "Stärkung der interprofessionellen Handlungskompetenz durch gemeinsame Lernseminare Pflege & Medizin (SiHaKo). www.klinikum.uni-muenchen.de/Personalentwicklung/download/inhalt/3_bildungsangebot/fachkompetenz/12072018_Robert-Bosch-Abschluss_1.pdf (letzter Zugriff am 23.06.2020).

White, S., R. Griffiths, M. Baxter, T. Beanland, J. Cross, J. Dhese, A. B. Docherty, I. Foo, G. Jolly, J. Jones, I. K. Moppett, E. Plunkett und K. Sachdev (2019). "Guidelines for the peri-operative care of people with dementia." *Anaesthesia* 74(3): 357-372.

Zhang, F. X., X. J. Liu, L. Q. Gong, J. R. Yao, K. C. Li, Z. Y. Li, L. B. Lin, Y. J. Lu, H. S. Xiao, L. Bao, X. H. Zhang and X. Zhang (2010). "Inhibition of inflammatory pain by activating B-type natriuretic peptide signal pathway in nociceptive sensory neurons." *J Neurosci* 30(32): 10927-10938.

Zhu, J., X. Li, J. Yin, Y. Hu, Y. Gu und S. Pan (2018). "Glycocalyx degradation leads to blood-brain barrier dysfunction and brain edema after asphyxia cardiac arrest in rats." *J Cereb Blood Flow Metab* 38(11): 1979-1992.

Zoremba, N., M.Coburn und G. Schälte (2018). "Delirium in intensive care patients: A multiprofessional challenge." *Der Anästhesist* 67(11): 811-820.

Verwendete Abkürzungen

4AT	4-‘A’ Test
ANP	atriales natriuretisches Peptid
BNP	B-Typ natriuretisches Peptid
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit
CI	95%-Konfidenzintervall
CNP	C-Typ natriuretisches Peptid
CRP	C-reaktives Protein
DGAI	Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
EDV	Elektronische Datenverarbeitung
ESA	European Society of Anaesthesiology
HA	Hämoadsorption
IL	Interleukin
MKG	Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie
NCD	Neurokognitive Störung
Nf	Neurofilament
NO	Stickstoffmonoxid
NSE	neuronenspezifische Enolase
NTproCNP	Natriuretisches C-Typ ProPeptid
NuDESC	Nursing Delirium Screening Scale
OPCAB	off-pump-coronary bypass grafting
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
POCD	postoperatives kognitives Defizit
POD	postoperatives Delir
RBANS	Repeatable Battery for the Assessment of Neurocognitive Status
SEM	Standardfehler
TNF	Tumornekrosefaktor

Anhang

Die nachfolgenden Arbeiten sind als eigene Publikationen des Habilitierenden Bestandteil der kumulativen Habilitationsleistung.

Hintergrund und Zielsetzung

Saller, T., V. von Dossow und B. Zwißler (2018). "Kognitive Störungen nach OP und Anästhesie - Eine Herausforderung für das gesamte Behandlungsteam." *kliniker* 47: 199-204.

Interprofessionelle Umsetzung von Leitlinien

Saller, T., V. von Dossow und K. Hofmann-Kiefer (2016a). "[Knowledge and implementation of the S3 guideline on delirium management in Germany]." *Der Anästhesist* 65(10): 755-762.

Saller, T. (2018). "Multiprofessional management of delirium: A challenge-not only for intensivists." *Der Anästhesist* 67(11): 809-810.

Status quo des Delirscreenings

Saller, T., K.F. Hofmann-Kiefer, I. Saller, B. Zwißler und V. von Dossow (2020a). "Implementation of Strategies to Prevent and Treat Postoperative Delirium in the Post Anesthesia Caring Unit. A German Survey of Current Practice." *J Clin Monit Comput* May 9. DOI: 10.1007/s10877-020-00516-9.

Delir in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie

Ortner, F., Eberl M., Otto S., Wang B., Schauburger G., Hofmann-Kiefer K. F. und T. Saller (2020). "Patient-related and anesthesia-dependent determinants for postoperative delirium after oral and maxillofacial surgery. Results from a register-based case-control study." *J Stomatol Oral Maxillofac Surg*. 2020 Apr 14. pii: S2468-7855(20)30084-7.

Validierung eines neuen Delirscreening-Tests für den Aufwachraum: Der 4AT-Score

Saller, T., A. M. J. MacLulich, S. T. Schafer, A. Crispin, R. Neitzert, C. Schule, V. von Dossow und K. F. Hofmann-Kiefer (2019a). "Screening for delirium after surgery: validation of the 4 A's test (4AT) in the post-anaesthesia care unit." *Anaesthesia* 74(10): 1260-1266.

Saller, T., A. M. J. MacLulich und R. Pernecky (2020b). The 4AT - an instrument for delirium detection for older patients in the post-anaesthesia care unit. *Anaesthesia* 75(3):410.

Tieges, Z., A.M.J. MacLulich, A. Anand, C. Brookes, M. Cassarino, M. O'Connor, D. Ryan, T. Saller, R. C. Arora, Y. Chang, K. Agarwal, G. Taffet, T. Quinn, S. D. Shenkin und R. Galvin (2020). "Diagnostic Accuracy of the 4AT for delirium detection: systematic review and meta-analysis." medrxiv.org preprint publishing, DOI: 10.1101/2020.06.11.20128280

Inflammatorische Biomarker

Schäfer, S. T., S. Koenigsperger, C. Olotu und T. Saller (2019). "Biomarkers and post-operative cognitive function: could it be that easy?" *Curr Opin Anaesthesiol* 32(1): 92-100.

Natriuretische Peptide sind assoziiert mit Endothelschädigung

Jacob, M., T. Saller, D. Chappell, M. Rehm, U. Welsch und B. F. Becker (2013). "Physiological levels of A-, B- and C-type natriuretic peptide shed the endothelial glycocalyx and enhance vascular permeability." *Basic Res Cardiol* 108(3): 347.

Natriuretisches C-Typ ProPeptid (NTproCNP) als Marker septischer Enzephalopathie

Ehler, J., T. Saller, M. Wittstock, P. S. Rommer, D. Chappell, B. Zwissler, A. Grossmann, G. Richter, D. A. Reuter, G. Noldge-Schomburg und M. Sauer (2019). "Diagnostic value of NT-proCNP compared to NSE and S100B in cerebrospinal fluid and plasma of patients with sepsis-associated encephalopathy." *Neurosci Lett* 692: 167-173.

NTproCNP als Risikomarker für Delir

Saller, T., S. Peterss S., P. Scheiermann, D. Eser-Valeri, J. Ehler, D. Brügger, D. Chappell, O. Kofler, C. Hagl und K.F. Hofmann-Kiefer (2020c). "Natriuretic Peptides as a Prognostic Marker for Delirium in Cardiac Surgery – a pilot study". *Medicina (Kaunas)*. May 27;56(6):E258. DOI: 10.3390/medicina56060258.

Neurokognitive Defizite: Vom Risiko zur Schädigung

Ehler J., A. Petzold, T. Sharshar, E.W. Ely und T. Saller (2020). "Biomarker Panel to Differentiate Brain Injury From Brain Dysfunction in Patients With Sepsis-Associated Encephalopathy." *Critical Care Medicine* May, May;48(5):e436-e437.

Neurofilamente: Biomarker neuroaxonaler Schädigung

Saller, T., A. Petzold, H. Zetterberg, J. Kuhle, D. Chappell, V. von Dossow, F. Klawitter, T. Schurholz, C. Hagl, D. A. Reuter, B. Zwißler und J. Ehler (2019b). "A case series on the value of tau and neurofilament protein levels to predict and detect delirium in cardiac surgery patients." *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 163(3): 241-246.

Verzicht auf medikamentöse Prämedikation

Kowark, A., R. Rossaint, A. P. Keszei, P. Bischoff, M. Czaplík, B. Drexler, P. Kienbaum, M. Kretzschmar, C. Rex, T. Saller, G. Schneider, M. Soehle, M. Coburn und I-Promote Study Group (2019). "Impact of PReOperative Midazolam on OuTcome of Elderly patients (I-PROMOTE): study protocol for a multicentre randomised controlled trial." *Trials* 20(1): 430.

Perioperative Hämoabsorption

Saller, T., C. Hagl, S. Woitsch, Y. Li, S. Niedermayer, F. Born, M. Luehr, T. Kammerer, M. Pichlmaier, P. Scheiermann und S. Peterss (2019c). "Haemadsorption improves intraoperative haemodynamics and metabolic changes during aortic surgery with hypothermic circulatory arrest." *Eur J Cardiothorac Surg* 56(4): 731-737.

Multimodale Behandlungskonzepte

Saller, T. und S. T. Schäfer (2019). "[Influence of EEG-guided administration of anesthesia on postoperative delirium in older patients]." *Der Anästhesist* 68(7): 483-484.

Frey, K., M. Rehm, D. Chappell, J. Eisenlohr, A. Crispin, T. Saller, P. Groene, B. Ockert und K. F. Hofmann-Kiefer (2018). "Preemptive volume therapy to prevent hemodynamic changes caused by the beach chair position: hydroxyethyl starch 130/0.4 versus Ringer's acetate-a controlled randomized trial." *J Shoulder Elbow Surg* 27(12): 2129-2138.

