

Aus dem
Akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen
Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart

Zentrum für Innere Medizin
Klinik für Geriatrische Rehabilitation

**Serum-Biomarker bei alterstraumatologischen Patient*innen
in der Notaufnahme zur Risikostratifizierung und Prädiktion
eines postoperativen Delirs und intrakranieller Blutungen**

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

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

vorgelegt von

Eckl, Jannik Tobias

2023

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter Professor Dr. C. Becker
2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. S. Döbele

Tag der Disputation: 07.11.2023

Meiner Familie

Abkürzungsverzeichnis

ALS	Amyotrophe laterale Sklerose
°C	Grad Celsius
ca.	Circa
CAM	Confusion Assessment Method
CAM-S	Confusion Assessment Method - Severity
CT	Computertomographie
cCT	craniale Computertomographie
DB	Dezibel
DEMMI	De Morton Mobility Index
DIA-S	Depression im Alter Skala
Dr.	Doctor
DSM-3	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 3. Edition
DSM-5	The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. Edition
FTD	Frontotemporaledemenz
GCS	Glasgow Coma Scale
GFAP	glial fibrillary acidic protein
h	hours
ICD-10	International Classification of Diseases 10. Edition
IQA	Interquartilabstand
kD	kilo Dalton
µl	Mikroliter
max.	Maximal
mg	Milligramm
med.	medicinae
Med.	Median
min.	Minuten
Min.	Minimum
ml	Milliliter
n	Anzahl
nr.	Nummer
nat.	naturalium

NAZ	Notaufnahmезentrum
NF-L	Neurofilament light
OP	Operation
pg	Pikogramm
Pkt.	Punkte
Prof.	Professor
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
RBK	Robert-Bosch-Krankenhaus
rer.	rerum
rpm	revolutions per minute
RTW	Rettungswagen
SHT	Schädelhirntrauma
SIMOA®	Single Molecule Array
T	time = Zeit
t ½	Halbwertszeit
u.a.	unter anderem
UCH-L1	Ubiquitincarboxy-terminale Hydrolase L1
v.a.	vor allem
ZAT	Zentrum für Alterstraumatologie
z.B.	zum Beispiel

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	4
Inhaltsverzeichnis.....	6
Abbildungsverzeichnis.....	8
Tabellenverzeichnis.....	9
1 Einleitung.....	10
1.1 Sturzpatient*innen und Schädelhirntrauma.....	12
1.2 Serum-Biomarker-Diagnostik	15
1.3 Das Delir	18
1.3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie des Delirs	19
1.3.2 Risikofaktoren und Auslöser eines Delirs	20
1.3.3 Diagnostik und Prävention des Delirs	22
1.4 Fragestellung und Ziel der Dissertation.....	24
2 Material und Methoden	25
2.1 Erste Fragestellung	25
2.1.1 Studienablauf-/ und kollektiv	25
2.1.2 Datenerhebung.....	30
2.1.2.1 Delirtestungen	30
2.1.2.2 Delirassoziierte und Studienpopulationsbeschreibende Untersuchungen	33
2.1.3 Serum-Biomarker.....	37
2.1.3.1 Probenmaterial und Single Molecule Array (SIMOA®) - Technologie.....	37
2.1.4 Schädelhirntrauma Quantifizierung.....	41
2.1.5 Zeitangaben.....	42
2.2 Zweite Fragestellung.....	45
2.2.1 Studienablauf-/ und kollektiv	45
2.2.2 Datenerhebung.....	46
2.3 Statistik.....	47
2.4 Ethikvotum	48

3	Ergebnisse.....	49
3.1	Erste Fragestellung	49
3.1.1	Delir – Gruppen und Testungen.....	50
3.1.2	Delir Risikofaktoren und auslösende Faktoren	57
3.1.3	Serum-Biomarkerdiagnostik	63
3.1.3.1	Modulierende Faktoren der Serum-Biomarker	63
3.1.4	Korrelation von Delirtestung und Serum-Biomarkerdiagnostik	65
3.1.5	Zusammenfassung zum ersten Ergebnisteil.....	66
3.2	Zweite Fragestellung	68
3.2.1	Gruppenanalysen der Serum-Biomarker	70
3.2.2	Intrakranielle Blutungsgruppe	79
3.2.3	Sturzrettungszeit und Serum-Biomarkerdiagnostik.....	79
3.2.4	Zusammenfassung zum zweiten Ergebnisteil.....	81
4	Diskussion	82
4.1	Erste Fragestellung	82
4.2	Zweite Fragestellung	91
4.3	Fazit aus beiden Studienfragen.....	95
4.4	Ausblick.....	96
5	Zusammenfassung	97
6	Literaturverzeichnis.....	99
7	Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift.....	111
	Danksagung	112

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1; Studienablauf zur ersten Fragestellung.	26
Abbildung 2; Die Rekrutierung der Studienpopulation.	28
Abbildung 3; Fallzahlgröße der Delir-Gruppen.	51
Abbildung 4; Die Zeitdauer bis zur Durchführung des CAM / CAM-S.	53
Abbildung 5; Ergebnisse der Delirtestungen.	54
Abbildung 6; CAM-Scoresumme nach Ergebnis der CAM-S-Testung.	55
Abbildung 7; CAM-S-Score Summenverteilung.	56
Abbildung 8; Neurofilament light in Abhängigkeit der renalen Funktion und der Delir-Gruppenzugehörigkeit.	65
Abbildung 9; Glial fibrillary acidic protein nach der intrakraniellen Blutungsgruppe.	71
Abbildung 10; Glial fibrillary acidic protein nach der gruppierten Sturzrettungszeit.	72
Abbildung 11; Neurofilament-light nach der intrakraniellen Blutungsgruppe. ...	73
Abbildung 12; Neurofilament-light nach der gruppierten Sturzrettungszeit.	74
Abbildung 13; Total Tau nach der intrakraniellen Blutungsgruppe.	75
Abbildung 14; Total Tau nach der gruppierten Sturzrettungszeit.	76
Abbildung 15; Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 nach der intrakraniellen Blutungsgruppe.	77
Abbildung 16; Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 nach der gruppierten Sturzrettungszeit.	78
Abbildung 17; Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 nach der Sturzrettungszeit je Blutungsgruppe.	80

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1; Delirdiagnosekriterien nach DSM-5 und ICD-10.	18
Tabelle 2; Confusion-Assessment-Method-Kriterien.	31
Tabelle 3; Confusion Assessment Method-Severity Kriterien.....	32
Tabelle 4; Inter-Assay Variationskoeffizient nach Studienkollektiven.	38
Tabelle 5; Bestimmungsgrenzen der Serum-Biomarker.	39
Tabelle 6; Referenzwerte der Serum-Biomarker einer gesunden Population...	39
Tabelle 7; Kinetikzeiten der Serum-Biomarker.	40
Tabelle 8; Relevante Zeitpunkte der Studie.....	42
Tabelle 9; Basischarakteristika des ersten Studienkollektivs.	50
Tabelle 10; Assessmenttests nach Delir-Gruppen.	52
Tabelle 11; Nicht veränderbare Delirrisikofaktoren.....	58
Tabelle 12; Veränderbare Delirrisikofaktoren.	59
Tabelle 13; Potenzielle Auslöser eines Delirs nach Delir-Gruppen.	61
Tabelle 14; Serum-Biomarkerkonzentrationen des ersten Studienkollektivs. ...	63
Tabelle 15; Effektstärke der Sturzrettungszeit auf die Serum-Biomarker im ersten Studienkollektiv.	64
Tabelle 16; Korrelation der Serum-Biomarker-/ und Delir-Diagnostik.....	66
Tabelle 17; Basis-Charakteristika des zweiten Studienkollektivs.	68
Tabelle 18; Endpunktdaten des zweiten Studienkollektivs.	69
Tabelle 19; Effektstärke der Sturzrettungszeit auf die Serum-Biomarker im zweiten Studienkollektiv.	79

1 Einleitung

Sturzbedingte Frakturen und Kopfverletzungen gehören zu den häufigsten und wichtigsten Vorstellungsgründen in deutschen Krankenhäusern ^{50,93,118,121}. Die zweite Auflage des Weißbuchs Alterstraumatologie und Orthogeriatric der deutschen Fachgesellschaften berichtet über mehr als 450.000 stationäre Aufnahmen ⁶. Hinzu kommen mehr als 500.000 ambulant behandelte Sturzpatient*innen. Anders ausgedrückt werden in jeder Minute fast zwei Sturzpatient*innen in einer deutschen Notaufnahme untersucht. Stürze treten bei geriatrischen Patient*innen häufig auf ^{14,119}, darunter haben viele Patient*innen vorbestehende oder neu aufgetretene neuropsychiatrische Probleme. Mechanismus und Details zum Sturzhergang werden von diesen Patient*innen meist weder spontan noch glaubhaft angegeben⁶. In einer kanadischen Meilensteinstudie wurde erstmals mit patientenunabhängigen Daten nachgewiesen, dass bis zu 30 % der geriatrischen Patient*innen beim Sturz ein Aufprall des Kopfes auftritt ¹²². Dies rückt das Schädelhirntrauma und seine Folgeschäden für alterstraumatologischen Patient*innen in den Fokus.

Um Handlungssicherheit in der Notaufnahmesituation bei Gestürzten herzustellen, wird zur Indikationsstellung einer cranialen Computertomographie die Leitlinie ³⁹, „Canadian CT-head rule“ ^{138,139} und rheologische Medikamentenanamnese verwendet. Zum Teil wird für alle älteren Sturzpatient*innen eine craniale Bildgebung gefordert ^{6,126}. Diese Ausschlussdiagnostik reicht jedoch nicht aus, um eine Diagnose, Stratifikation, Prädiktion, Monitoring und Prognose des Schädelhirntraumas in der alterstraumatologischen Patient*innenengruppe sicher zu stellen. Für geriatrische Sturzpatient*innen besteht ein hohes Risiko für eine kognitive Funktionsverschlechterung - das Delir - ^{13,17,64}. Das Delir gilt außerdem als häufiger, selbstständiger Mortalitäts-Risikofaktor ^{107,161}. Die bisherige Literatur stellt die Fraktur und perioperative Noxen als delirogene Faktoren in den Vordergrund ^{64,85,106} und vernachlässigt das Schädelhirntrauma als möglichen Triggerfaktor. Die frühzeitige Erkennung eines Schädelhirntrauma (SHT) bedingten Delirrisikos ist daher ebenso wichtig wie der Ausschluss bzw. die

Bestätigung einer intrakraniellen Blutung. In diesem Rahmen ist es zwingend geboten nach neuen Wegen des Patientenmanagements von Gestürzten zu suchen.

Neue Wege werden in der Entwicklung und Etablierung von Serum-Biomarker im Bereich der Schädelhirntrauma- und Delirdiagnostik besprochen. Bedingt durch hohe Schadenssummen und eine breite gesellschaftliche Debatte wurden für Sportarten mit vielen traumatischen Kopfkontakten (American Football, Boxen, Hockey) Serum-Biomarker getestet. So konnte mit dem Serum-Biomarker Neurofilament light (NF-L) solche mit Schädelhirntrauma identifiziert werden ¹³². Mittlerweile kann mit Serum-Biomarkern (GFAP & UCH-L1) zwischen Schädelhirntraumata mit und ohne intrakranieller Blutung differenziert werden ¹². Die „US Food and Drug Administration“ ⁴² hat 2018 eine Serum-Biomarker-Kombination zu diesem Zweck zugelassen. In der 2020 veröffentlichten „Center-TBI Studie“ ²⁸ wurde gezeigt, dass GFAP alleine eine gute Diskrimination zwischen Patient*innen mit und ohne intrakranielle Blutung erlaubt. Die Anwendung dieser Methoden für geriatrische Patient*innengruppe ist bislang nicht oder unzureichend erfolgt. Im Bereich der Delirdiagnostik werden ebenso Serum-Biomarker entwickelt, um vulnerable Patient*innen frühzeitig identifizieren zu können ⁴¹. Diese wurden für den Zeitpunkt der Notaufnahmediagnostik bisher ebenso wenig ausreichend etabliert. Basierend auf Serum-Biomarkern könnte ein neues Patientenmanagement eine Über- und Unterdiagnostik vermeiden, die Diagnosesicherheit erhöhen und den Ablauf in der Notaufnahme straffen.

1.1 Sturzpatient*innen und Schädelhirntrauma in der Notaufnahme

„Ein Sturz ist ein unerwartetes Ereignis, in dessen Folge eine Person auf dem Boden oder auf einer tieferen Ebene zu liegen kommt.“⁸⁴

Die Rate der Personen, die mehr als einmal innerhalb eines Jahres stürzten, liegt zwischen 10-20% Stürze/Personenjahre. Unter 100 geriatrischen Patient*innen stürzen innerhalb eines Jahres ca. 1/3 einmal und ca. 1/6 mehrmals¹¹⁹. Der Sturz war 2015 in Deutschland mit ca. 13.000 Todesfällen die häufigste nicht natürlich Todesursache¹³⁷, insbesondere unter Personen >75 Jahren. Die relevantesten sturzbedingten Verletzungen, die zum Tod führten, waren mit je ca. 4500 Fällen Kopf, Hüft- und Oberschenkelverletzungen.

Auf Grund der gesonderten Stellung verletzter alter Menschen wurden 2014 interdisziplinäre Alterstraumazentren in Deutschland etabliert^{31,33}. 2019 hatten ca. 170.000 Patient*innen eine proximale Femurfraktur mit einer starken Häufung bei den > 70-Jährigen³⁴. Die Femurfraktur führt fast immer zur Krankenhausaufnahme und bietet sich für klinische Studien zu sturzbezogenen Folgen an.

Das Schädelhirntrauma (SHT) ist definiert als cerebrale Funktionsstörung mit/ohne morphologischer Pathologie, die durch äußere Krafteinwirkung entstanden ist¹⁰². Die Pathophysiologie des SHT ist meist zweiphasig. In der ersten Phase kann es durch die plötzliche Krafteinwirkung zu einem direkten Schaden am Hirngewebe mit neuronaler Unterbrechung kommen. Nach einer Latenzphase folgt häufig eine indirekte Parenchymschädigung durch ein Ödem, Hämatom oder eine Bluthirnschrankenverletzung^{70,72}. Die klinische Einteilung eines Schädelhirntraumas erfolgt nach der Glasgow Coma Scale (GCS)¹⁴³.

In einer Studie zur Epidemiologie des SHT in Deutschland wurden Daten von ca. 7000 Personen ausgewertet. Rickels et al. gibt eine Inzidenz des SHT in Deutschland von 332:100.000 an¹²¹. In der Studie zeigte sich, dass die Inzidenz von leichten SHT mit ca. 90% der Fälle den größten Teil einnimmt und nur ca. 4% als moderat und ca. 5% als schweres SHT eingestuft werden. Ähnliche Inzidenzen werden von neueren Studien berichtet⁹⁰.

Die Schwere des SHT und eine intrakranielle Blutungen korrelieren mit dem klinischen Outcome ⁷⁷. Stürze sind die häufigste Ursache für ein SHT im Alter ⁵⁰ und für ca. 60% der Kopfverletzungen im Alter verantwortlich ^{26,57,162}. Sturzhergang und neu aufgetretene neurologische Symptome können von kognitiv eingeschränkten Patient*innen oftmals nicht glaubhaft angegeben werden ⁶. Daher ist die kanadische Studie ¹²² über ca. 200 Stürze von 130 Pflegeheimbewohner*innen mit Videodaten ein Meilenstein in Bezug auf Validität der Daten. Robinovitch zeigt, dass ca. 30% aller geriatrischen Sturzpatient*innen einen Aufprall des Kopfes erleiden ¹²². Dies legt nahe, dass möglicherweise mehr Patient*innen ein SHT davontragen als bisher angenommen ^{128,140}.

Das Schädelhirntrauma ist oft Ursache eines eingeschränkten klinischen Outcome ¹²¹ und ist bei Blutung mittel-höhergradigen Formen mit einer hohen Mortalität verbunden ⁹⁸. Zur Diagnosestellung in der Akutsituation empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurochirurgie in ihrer Leitlinie zum SHT für den Umgang mit SHT-Patient*innen folgende diagnostische Schritte ³⁹: In Abhängigkeit zur initialen GCS-Einschätzung sollen die Patientengeschichte, inklusive des Unfallhergangs, Symptomatik und Risikofaktoren für eine cerebrale Blutung erfasst werden. Nach der körperlichen Untersuchung sollen Patient*innen mit einem GCS ≤ 13 mit einer Cranialer Computertomographie untersucht werden, für Patient*innen mit einem GCS von 14-15 soll nach Risikofaktoren entschieden werden. Entsprechend dem Vorgehen der Canadian CT-Head Rule betrifft dies Patient*innen >65 Jahre mit typischen neurologischen Symptomen oder Schädelknochenfraktur ¹³⁸ sowie rheologisch wirksamen Medikamenten ³².

Da das leichte SHT mit 90% die häufigste Form darstellt, kommt es in dieser Subgruppe oft zu negativen CT-Ergebnissen. Für die Subgruppe des leichten Schädelhirntraumas ist es daher von Interesse weitere Ausschlussmöglichkeiten zu entwickeln. Die „U.S. Food and Drug Administration“ hat 2018 eine Serum-Biomarker - Kombination für die Indikationsstellung einer Computertomographie zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung bei SHT-Verdacht zugelassen ¹². In der „Center-TBI Studie“ ²⁸ von 2020 konnte unter ca. 2500 Patient*innen eine

gute Diskrimination von Patient*innen mit/ohne einer intrakraniellen Blutung anhand des Serum Biomarkers GFAP (glial fibrillary acidic protein) gezeigt werden. Die Biomarkerdiagnostik stellt somit seit wenigen Jahren eine weitere Möglichkeit dar, intrakranielle Blutungen bei nicht kritischen Patient*innen im Notaufnahmesetting auszuschließen.

1.2 Serum-Biomarker-Diagnostik

Biomarker sind meist gewebspezifische Proteine, die nach einer Gewebeläsion in veränderter Konzentration im Blut gemessen werden können. Für cerebrale Erkrankungen wurden lange nur Liquor Studien durchgeführt. Mit der Entwicklung von hochsensitiven Analyse Verfahren, wie der SIMOA® - Technologie⁸⁰, ist die Analyse von cerebralen Biomarkern auch im Blutserum für kleinste Proteinmengen realisierbar geworden. In verschiedenen Studien wurde der Nutzen von Serum-Biomarkern analysiert, um die Diagnostik des SHT zu verbessern. Untersuchte Serum-Biomarker in Zusammenhang mit SHT sind u.a. das Glial fibrillary acidic protein (GFAP)^{12,73}; Neurofilament-light (NF-L)^{4,132,165}; Total-TAU (tTau)¹³¹ und die Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1)¹². Studien zeigen, dass die Kombination aus den genannten Serum-Biomarkern die Genauigkeit der Analysen und die Interpretation bezüglich des SHT verbessert^{46,149}. Dies konnte in der „Center TBI Studie“ jedoch nicht belegt werden²⁸.

Glial fibrillary acidic protein - GFAP

Das glial fibrillary acidic protein ist ein Intermediärfilament der Astroglia und dient dort als Strukturprotein der Zellform und Beweglichkeit. Nur in geringen Mengen kommt GFAP auch in anderen Gewebearten vor¹⁴⁵. Das GFAP ist ca. 55kD schwer und wurde in Liquor- als auch in Serum-Studien mit der Schwere eines SHT korreliert^{12,149}. Die Halbwertszeit wird mit 24-48h angegeben¹⁵⁰. Eine Stunde nach einem adäquaten Trauma ist es messbar und scheint sein Maximum nach 20h zu erreichen¹¹¹. Im Vergleich zu UCH-L1 ist es auch noch 72h nach Trauma erhöht messbar. Es gilt als robuster Marker für ein SHT^{8,159} und korreliert mit intrakraniellen Blutungen²⁸. Als Trauma kann allerdings auch ein infiltrierender Tumor, entzündliche sowie demyelinisierende Erkrankungen wirken, zur Differenzierung SHT vs. chronische Genese ist der zeitlich-dynamische Verlauf des Surrogatparameters entscheidend.

Neurofilament-light - NF-L

Neurofilamente kommen fast nur im ZNS vor und setzen sich aus Intermediärfilamenten zusammen¹⁴⁷. NF-L ist mit 68kD das leichteste der drei beteiligten Intermediärfilamenten und an dem Aufbau von jedem Neurofilament beteiligt⁸⁷, somit kommt es sehr häufig im Gehirn vor. NF-L ist bei neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. ALS, FTD, MS), als auch bei akuten Erkrankungen, wie dem SHT erhöht¹⁶⁵. Über die Kinetik von NF-L ist noch wenig bekannt. Die Halbwertszeit von NF-L wird auf bis zu drei Wochen geschätzt¹⁵⁰. Die höchsten Werte sind innerhalb der ersten zwei Wochen zu erwarten. Ein erster signifikanter Anstieg wird nach 12h erreicht¹³². Auch noch Monate nach einem SHT ist NF-L signifikant erhöht. Die Kinetik, von NF-L, ist maßgeblich durch das Alter, den BMI und die renale Funktion beeinflusst^{74,78}.

total TAU – tTau

TAU ist ein zentralnervös vorkommendes Protein, das sich mit Mikrotubuli verbindet und deren Aufbau reguliert⁸⁸. Es kommt in wenigen extrakraniellen Geweben vor¹⁴⁶. Das Molekulargewicht der sechs Isoformen wird mit 48-67kD angegeben. In dieser Studie wird das Gesamt-Tau (total Tau) gemessen, welches alle Unterformen beinhaltet. Insbesondere bei chronisch neurodegenerativen Erkrankungen, wie den Tauopathien, werden erhöhte Werte v.a. in Liquorstudien festgestellt^{44,65}. Aber auch für das Abbilden eines SHT oder einer chronisch traumatischen Enzephalopathie scheint t-Tau relevant zu sein^{99,131}. In diesem Zusammenhang scheint es direkt nach einem SHT anzusteigen und als Ursache für Hyperphosphorylierungen eine Demenz langfristig wahrscheinlicher zu machen²⁴. Die Kinetik des Biomarkers im Serum ist noch nicht ausreichend erforscht, sodass hier keine Angaben zu $t_{1/2}$ oder Maximalwerten vorliegen, obwohl es Hinweise für einen biphasischen Verlauf mit einem Peak bei 24h und 3 Monaten zu geben scheint¹⁴¹.

Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase - UCH-L1

Die UCH-L1 ist relativ gehirnspezifisch ²⁰, kommt aber auch z.B. im Gastrointestinal-Trakt, der Niere und weiteren extrakraniellen Geweben vor ¹⁴⁸. Das Protein macht bis zu 5% des Proteoms im Gehirn aus und ist 24kD schwer ¹⁸. Nach einem SHT hat es eine Halbwertszeit von 6–10 h ²⁰. Die Kinetik ist gekennzeichnet durch schnelles Anfluten ¹¹² und baldiges Abfluten innerhalb von 48h ²⁰. Nach einem cerebralen Trauma ist es im Blut nach ca. einer Stunde erhöht messbar ¹¹¹. Der maximale Wert wird ca. nach 8h erreicht ¹⁵⁹. Über die Biomarkerdynamik und Störvariablen liegen bisher keine belastbaren Daten vor. Die Korrelation zur SHT-Schwere und der Bildgebung sind belegt ¹². Ebenso das Outcome der Patient*innen und Mortalitätsrisiko scheinen in Korrelation mit dem Serum-Biomarker zu stehen ¹²⁵.

1.3 Das Delir

Das Delir wird in den Klassifikationssystemen DSM-5 und ICD-10 beschrieben und definiert.

Tabelle 1; Delirdiagnosekriterien nach DSM-5 und ICD-10.

DSM-5	ICD-10
Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsstörung Kognition- und Wahrnehmungsstörung Gedächtnisstörung	
Änderung der Schlaf-Wach Rhythmik Affektive Störungen Desorientierung zu Zeit, Ort und Person	
Die Symptome sind nicht durch andere neurokognitive Erkrankungen erklärt oder treten im Rahmen eines Komas auf.	Beeinträchtigt abstraktes Denken und Auffassungsstörung
	Psychomotorische Veränderung
Akute und/ oder fluktuierende Symptomatik < 6 Monaten Krankheitsdauer Hinweise für pathophysiologische Ursache	
<i>Delirdiagnosekriterien nach DSM-5 und ICD-10.</i> <i>DSM-5 = Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version 5 ¹⁰; ICD-10 = International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems Version 10 ⁵⁶.</i>	

Die Kernelemente sind beiden Klassifikationssystemen gemein, auf Grund der Unterschiede, die in Tabelle 1 nebeneinander dargestellt werden, entstehen unterschiedliche Werte für Sensitivität und Spezifität für ein Delir ¹²⁹. Das Delir wird zusätzlich nach Ätiologie/Komorbidität und Symptomatik differenziert. Im ICD-10 wird zwischen dem Delir mit/ohne psychotropen Substanzmissbrauch; mit/ohne Demenz und dem Delir gemischter Ätiologie unterschieden ⁵⁶. Klinische

Einteilungen werden anhand der Schwere ⁶² und der Psychomotorik (hypo-/hyperaktiv) vorgenommen ¹⁰⁰.

1.3.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie des Delirs

Für das Delir werden je nach Setting, Vorerkrankung und Schwere der körperlichen/geistigen Erkrankung unterschiedliche Inzidenzen ermittelt. Für hospitalisierte Patient*innen werden Inzidenzraten bis 30% angegeben ^{40,45,134}. Mit dem Alter und operativen Eingriffen steigt die Inzidenz auf bis zu 50% ⁵⁹ an. Auf Intensivstationen werden mit ca. 80% die höchsten Inzidenzen erreicht ¹¹³. Für das hypoaktive Delir wird eine hohe Dunkelziffer berichtet, da die ruhigen Patient*innen als angenehm wahrgenommen werden, die realen Inzidenzraten fallen vermutlich höher aus ^{55,64}. Das Delir ist eine der häufigsten Komplikationen in der Alterstraumatologie ¹³, insbesondere unter den Femurfrakturpatient*innen ²¹. Es korreliert mit erhöhter Mortalität ¹⁶¹, langfristiger kognitiver Einschränkung ¹⁶ und hohen Kosten für das Gesundheitssystem ⁴⁰.

Das Delir wird auch als „Hirnsuffizienz“ beschrieben, die durch verschiedenste Faktoren bedingt sein kann. Auf Grund der vielfältigen Risikofaktoren und Auslöser eines Delirs, kann man von einem ätiologisch unspezifischen Syndrom sprechen ⁵⁸, das meist multifaktoriell bedingt ist ⁵. Um diesen Umstand zu beschreiben, verwendet man das Vulnerabilitäts-Stress-Modell, welches versucht die multifaktorielle Genese vereinfacht darzustellen ⁶⁴. Die Vulnerabilität drückt die Anfälligkeit von Patient*innen für eine Erkrankung aus und kann als Summe der vorbestehenden Risikofaktoren verstanden werden. Ein Auslöser ist ein zeitlich umschriebenes Ereignis, das die vorgeschwächte Homöostase stört und in der Folge zum Delir führt. Ein*e Patient*in mit einer hohen Vulnerabilität bedarf nach dem Modell eines schwachen Auslösers, um ein Delir zu entwickeln. Das gleiche gilt umgekehrt. Passend zu diesem Modell geht man pathophysiologisch von einer „gemeinsamen Endstrecke“ aus, die zu einem Delir führt ¹⁵³. Nach dieser Hypothese führt die Summe der zusammenwirkenden Faktoren ⁹¹ zu einer Veränderung bzw. Unterbrechung der Neurotransmission in wichtigen Netzwerken des Gehirns ¹⁶⁰. Die wichtigsten drei Faktoren sind dabei die Neuroinflammation, der Gehirnmetabolismus und der Neurotransmitterhaushalt ¹⁶⁰. Kausal scheinen somit multiple Risikofaktoren und

Auslöser auf unterschiedliche Weise in diese gemeinsame Endstrecke einzugreifen.

1.3.2 Risikofaktoren und Auslöser eines Delirs

Risikofaktoren sind zu Grunde liegende Gegebenheiten, die die Vulnerabilität von Patient*innen erhöhen ¹⁵⁴. Diese können laut den Autor*innen in veränderbare und nichtveränderbare Faktoren unterschieden werden. In diesem Absatz werden relative Risikowerte (RR) eines Reviews von Inouye aus dem Jahr 2014 angegeben ⁶⁴ und die dazugehörige Primärliteratur zitiert.

Nicht-veränderbare Faktoren

Das Alter spielt als indirekter Faktor eine Rolle bei der Delirgenese ⁶⁷. Die Vulnerabilität der älteren Patient*innengruppen scheint erhöht zu sein ⁶⁴. Dies hängt am ehesten mit dem Abnehmen der kognitiven Reserve, der gesamt Morbidität und konsekutiven Gebrechlichkeit ¹⁵⁷ im Alter zusammen ¹⁵⁶. Inouye gibt für >75-Jährige ein relatives Risiko von 3,3-6,6 an ^{64,95,103}.

Multimorbidität liegt vor, wenn ein Mensch gleichzeitig an mehreren Erkrankungen leidet. Multimorbidität gilt als Risikofaktor für ein Delir ⁵, so stellen insbesondere chronische Erkrankungen dabei einen wichtigen Summationsfaktor dar ⁴⁰. Multimorbidität geht mit Polypharmazie einher. Die Lebensqualität und Resilienz eines*r Patienten*in sinken, während die Gebrechlichkeit mit der Zunahme der Krankheitslast wächst. Es wird ein relatives Risiko von 4,3 angegeben ^{64,69}.

Das Delir wird entscheidend durch die kognitive Reserve eines*r Patienten*in beeinflusst. Diese Reserve wird z.B. durch eine vorherbestehende kognitive Einschränkung, ein durchlebtes Delir oder eine bestehende Demenz maßgeblich verändert ¹⁰⁹. Die unterschiedlichen Demenzformen erhöhen das Delirrisiko, da sie z.T. ebenfalls durch ein verändertes Neurotransmitterverhältnis in die cerebrale Funktionen eingreifen. Für eine Demenz gibt Inouye ein relatives Risiko von 2,8 ¹⁰³, für einen Zustand nach Delir 3,0 ¹⁰³ und für kognitive Beeinträchtigung Werte bis 4,2 an ^{64,95,103}.

Veränderbare Faktoren

Psychotrop wirksame Medikamente beeinflussen den Neurotransmitterhaushalt und greifen in kortikale Prozesse ein, sodass sie delirogen wirken können. Medikamente, die in diesem Rahmen oft angegeben werden, ^{94,154} sind anticholinerg wirksame Substanzen, ^{22,153,154} Benzodiazepine, Hypnotika, Narkotika ⁷ sowie Opioide ¹⁴². Inouye ordnet diese in die Gruppe der psychoaktiven Substanzen ein und gibt ein relatives Risiko von 4,5 an ^{64,97}.

Polypharmazie mit ≥ 5 Medikamente ¹⁵² gilt ebenso als Risikofaktor und wird mit einem relativen Risiko von 2,9 angegeben ^{61,64}. Dieser Zusammenhang ist teilweise der Multimorbidität geschuldet, aber auch durch Wechselwirkungen unterschiedlicher Substanzen begründet.

Eine Visuseinschränkung ⁵ und Einschränkungen des Hörvermögens ⁸³ führen bei Betroffenen oftmals zu Orientierungsstörungen, insb. wenn die Umgebung für sie fremd ist. Für einen inadäquaten Visus wird ein relatives Risiko bis 3,0 angegeben, für Einschränkungen des Hörens liegt dies bei 1,3 ^{64,103}.

Faktoren, die das körperliche und psychische Befinden negativ beeinflussen gelten als Vulnerabilitätsfaktoren. Eine herabgesetzte Selbstständigkeit ²³ und Mobilität ⁵ führen zu sozialer Isolation und sind oft Folge von Alter und Multimorbidität. In Studien werden diese oft zusammen als funktionelle Einschränkungen wiedergegeben ¹⁰⁹. Inouye gibt dafür ein relatives Risiko von 2,5 – 3,5 an ^{64,95,103}.

Eine komorbide Depression ¹³⁵ kann im Rahmen von Neurotransmission, Pseudodemenz oder auch durch angewandte Antidepressiva Einfluss auf die Delirgenese / Fehldiagnostik nehmen. Inouye gibt für komorbide Depression ein relatives Risiko von 3,2 an ^{64,114}.

Auslöser

Ein Auslöser ist eine akut auftretende Größe, die die schon vorgeschwächte Homöostase negativ beeinflusst ³⁵. An dieser Stelle sollen nur häufige und relevante Auslöser mit Bezug zur Studie genannt werden. In Klammern werden

die relativen Risiken aus dem Review von Inouye angegeben ⁶⁴ sowie der Primärliteratur angegeben..

Zu den typischen Auslösern eines Delirs zählen u.a. Traumata (RR 3,4) ¹⁵⁵ und systemische Infektionen (RR 3,1) ¹⁵⁵. Außerdem werden medizinische Eingriffe (1,9) ⁹⁷, Operationen (bis RR 8,3) ⁹⁵ oder auch Blasendauerkatheter (RR 2,4) ⁹⁷ mit einem erhöhten Delirrisiko angegeben. Sie haben alle gemein, dass sie die gesundheitliche Reserve der Patient*innen fordern und so zu einer Überforderung auch auf neuronaler Ebene führen.

In einigen Studien wird das Delir im Rahmen eines SHT beschrieben. Der Zusammenhang, dass das SHT ein relevanter eigenständiger Risikofaktor für ein Delir sein kann, wird häufig zitiert ^{35,92,136}. Trotz aller Aufmerksamkeit für den Zusammenhang, finden sich in der wissenschaftlichen Literatur jedoch lediglich signifikante p-Wert Angaben ⁹². Doch die Auswirkung und die Effektstärke eines SHT für ein Delir wird nicht beschrieben. Die Untersuchung dieser Subgruppe scheint daher von besonderem Interesse zu sein, um mehr über den Risikofaktor zu erfahren und einschätzen zu können, inwieweit betroffene Patient*innen einer Delir-Prävention zugeführt werden sollte.

1.3.3 Diagnostik und Prävention des Delirs

Die klinische Diagnose ist der Standard in der Diagnosestellung des Delirs und beruht auf einer Einschätzung durch eine/n fachkundige/n Arzt/Ärztin. Um die Kriterien der Klassifikationssysteme standardisiert zu erheben, wurden verschiedene Screening Instrumente entwickelt ^{48,105}. Diese werden für unterschiedliche Berufsgruppen (Ärzte*innen, Pflegekräfte, Wissenschaftler*innen) entwickelt und in unterschiedlichen Situationen verwendet (Intensivstation, Normalstation, Notaufnahme) ¹⁶⁰. Unter den verwendeten Instrumenten im klinischen Alltag sowie in Studien, ist das Confusion Assessment Method das Geläufigste ²⁹.

Da die Diagnostik eines Delirs häufig erst gelingt, wenn die Symptome ausgeprägt sind, wird versucht Serum-Biomarker zu entwickeln ^{9,75,96}. Diese haben den Vorteil, dass sie vom Untersuchenden unabhängige Werte produzieren. Unter den analysierten Delir-Biomarkern finden sich z.T. auch für

das Schädel-Hirn-Trauma eingesetzte Marker. So werden in Bezug zum postoperativen Delir z.B. unter anderem auch Neurofilamente ^{41,49} diskutiert. Insgesamt steht die Entwicklung von Delirbiomarkern noch am Anfang der Forschung ⁴¹. Eine prädiktive Diagnostik ist insbesondere im Rahmen der Prävention von Interesse.

Wie auch in anderen Bereichen der Medizin ist die Prävention des Delirs eine effektive Methode negative Langzeitfolgen einer Erkrankung zu verhindern ^{19,30,40,134}. Für das Delir gilt dies im speziellen, da die symptomatische Therapie nicht mit einer besseren Prognose korreliert ¹¹⁰. Die präventive Therapie ist somit als gesundheitserhaltende Maßnahme grundsätzlich von der akuten Therapie des Delirs zu unterscheiden ¹⁰⁶. Bis zu 30% der Delirien könnten durch Prävention verhindert werden ^{60,115,151}. Dabei sind nicht-pharmakologische Maßnahmen am erfolgreichsten, wenn sie in interprofessionellen, multimodalen Interventionsprogrammen umgesetzt werden ^{3,54,60,81,108,120}. Dabei werden die Risikofaktoren verringert und die Ressourcen der Patient*innen gestärkt. Um dies umzusetzen, mangelt es bisher an gut ausgebildetem Personal mit der nötigen Wachsamkeit für das Delir, dem Wissen um die negative Langzeitfolgen und strukturierte Standards in der Delirprävention ^{151,160}.

2021 wurde die PAWEL-Studie ^{30,124} veröffentlicht, die bislang größte Delirprävention-Interventionsstudie. Unter fast 1500 elektiv operierten Patient*innen wurde gezeigt, dass das „AKTIVER-Präventionsprogramm“ Auftreten und Dauer eines Delirs insbesondere in der Orthopädie reduzieren kann. Das Aktiver-Programm ist bereits in mehreren Großkliniken in Baden-Württemberg fester Bestandteil der Regelversorgung geworden ¹⁵¹.

1.4 Fragestellung und Ziel der Dissertation

Ziel der Pilotstudie ist es, die Bedeutung von Serum-Biomarkern unter geriatrischen Sturzpatient*innen in Bezug auf Detektion von Hirnblutungen und die Prädiktion eines Delirs von Femurfrakturpatient*innen in der Notaufnahme zu untersuchen.

Die Fragestellungen:

1. Erlauben cerebrale Serum-Biomarker bereits in der Notaufnahme die Prädiktion eines postoperativen Delirs für alterstraumatologische Femurfrakturpatient*innen?

Eine präoperative Delirprädiktion könnte insbesondere für nichtpharmakologische, präventive Ansätze genutzt werden.

2. Inwiefern können cerebrale Serum-Biomarker für die Ausschluss-Diagnostik von intrakraniellen Blutungen bei alterstraumatologischen Patient*innen in der Notaufnahme einen diagnostischen Beitrag leisten?

Im positiven Fall könnte diskutiert werden, ob sich durch eine Point of Care Laboruntersuchung eine Notaufnahmeeinweisung vermeiden lässt oder die diagnostischen Abläufe ressourcenschonender eingesetzt werden könnten.

2 Material und Methoden

Bei der Dissertation handelt es sich um eine explorative Beobachtungsstudie. Sie wurde als Pilotprojekt für mögliche confirmatorische multizentrische Folgestudien durchgeführt. Die methodische Erarbeitung der zwei Fragestellungen wurde in zwei sich teilweise überschneidenden Kollektiven aufgearbeitet, diese werden separat beschrieben.

Die Studie wurde im Zentrum für Alterstraumatologie® (ZAT®) ³¹ am RBK in Stuttgart durchgeführt. Das ZAT® ist eine interdisziplinäre zertifizierte Institution zur Versorgung von verunfallten, geriatrischen Patient*innen durch die Zusammenarbeit von Unfallchirurgie und Innere Medizin.

2.1 Erste Fragestellung

2.1.1 Studienablauf-/ und kollektiv

Die Studiendaten stammen von Patient*innen, die zwischen dem 19. 11. 2017 - 13. 03. 2018 bzw. zwischen dem 24. 04. 2018 - 03. 05. 2018 in das ZAT® aufgenommen wurden. Auf Grund einer Studienpause konnten Patient*innenfälle zwischen dem 14. März 2018 und dem 23. April 2018 nicht berücksichtigt werden.

Die Abbildung 1 stellt den Verlauf der Studie zur ersten Fragestellung zwischen 2017 und 2023 dar und umfasst somit den Zeitraum der Datenerhebung bis zur statistischen Auswertung.

Die Datenerhebungsphase kann in drei Abschnitte unterteilt werden.

Die präoperative Phase beinhaltet das Sturzereignis, den Weg der Patient*innen ins Krankenhaus inkl. der Blutabnahme in der Notaufnahme und die Zeit bis zur Operation.

Während der frühen postoperativen Phase wurden die Patient*innen für eine Aufnahme in das ZAT® gescreent. Nach Aufnahme der Patient*innen in das ZAT®, wurden sie auf die Aufnahme-/Ausschlussstudienkriterien hin geprüft und zur Studienaufklärung persönlich kontaktiert. Auf diese Phase entfällt ebenfalls die erste Delirtestung mittels CAM durch geriatriee erfahrene Ergotherapeut*innen. In der spätpostoperativen Phase zwischen dem 3. – 10. postoperativen Tag wurden die Patient*innen interviewt und anhand des Studienfragebogens

untersucht (inkl. CAM-S Testung). Im Anschluss an den stationären Aufenthalt wurden die Routinedaten des Klinikaufenthalts aus iMedOne® erhoben.

Auf die Datenerhebungsphase folgte schließlich die Analysephase der Serumproben. Diese wurden im Dezember 2019 an das „Department of Biomedicine“ der Universität in Basel versandt und 2020 analysiert.

Die statistische Auswertung erfolgte bis 2023. Dies erfolgte durch den Doktoranden in Zusammenarbeit mit der Biometrie an der Abteilung „Klinische Gerontologie“ des RBKs.

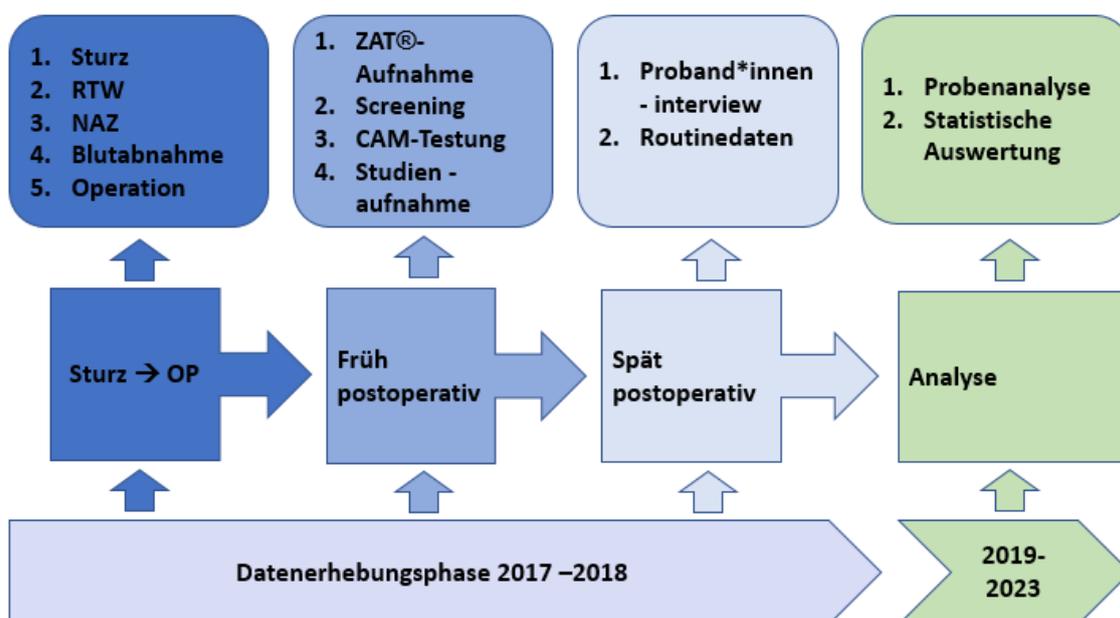


Abbildung 1; Studienablauf zur ersten Fragestellung.

Darstellung des chronologischen Studienverlaufs und der durchlaufenen Zeitpunkte eines Patient*innendatensatzes zur Studienfrage nach der Korrelation von Serum-Biomarkern und postoperativem Delir. CAM = Confusion Assessment Method; NAZ=Notaufnahmezentrum; RTW= Rettungswesen; ZAT®=Zentrum für Alterstraumatologie

Studienkollektiv

In das ZAT® wurden in dem oben genannten Zeitraum 84 Patient*innen mit proximaler Femurfraktur aufgenommen. Aufnahmekriterien ³¹ dafür waren ≥ 80 Jahre oder ≥ 65 Jahre mit relevanten Nebendiagnosen sowie eine niedrigerenergetische traumatische proximale Femurfraktur.

Wenn Patient*innen in das ZAT® aufgenommen wurden, wurden sie durch die zuständige Oberärztin und den Doktoranden bezüglich einer Studienteilnahme zwischen dem 1.-7. postoperativem Tag gescreent. Dabei wurden die Ein-/

Ausschlusskriterien auf Grund von vorliegenden Akten und klinischer Visite beurteilt. Wenn das Screening positiv ausfiel, wurden die potenziellen Studienteilnehmer*innen am 3.-7. postoperativen Tag persönlich kontaktiert, zur Studie informiert und aufgeklärt. Die schriftliche Einwilligung der Patient*innen bzw. der gesetzlichen Vertreter*innen wurde frühestens 24h nach Erstkontakt eingeholt. Davor wurden nochmals folgende Ein- und Ausschlusskriterien geprüft:

Einschlusskriterien

1. Femurfrakturpatient*innen mit Versorgung im Rahmen des ZAT®
2. ≥ 70 Jahre
3. Sturz innerhalb der letzten 14 Tage
4. Chirurgische Erstversorgung im RBK
5. Behandlung auf Normalstation von nicht terminal erkrankten Personen
6. Vorhandene Notaufnahme-Serumblutproben aus der Routinediagnostik

Ausschlusskriterien

1. Ablehnung der Teilnahme
2. Logistische Umsetzung (Verhinderung des Doktoranden)
3. Nicht Einwilligungsfähigkeit, ohne gesetzlichen Vertreter
 - Nicht ausreichende Kommunikationsmöglichkeiten (Sprache & Sprechen)
4. Nicht ausreichendes Serummaterials
5. Vorzeitiger Tod

Bei zögerlichem Verhalten des*r Patient*in/ Vertreters*in erfolgte ein zweiter Kontakt (frühestens nach 24h). Bestand weiterhin kein ausdrücklicher Wille an der Studie teilzunehmen, wurde der*die Patient*in nicht rekrutiert. Bei Nichteinwilligungsfähigkeit wurde bis zum 7. postoperativen Tag mehrmals versucht Kontakt zu einer*m Vertreter*in aufzubauen. Blieb dies erfolglos, wurde der*die Patient*in nicht eingeschlossen. Wenn bei Erstkontakt keine Kommunikation mit einem*r Patient*in möglich war (Sprache, Sprechen) und kein*e Übersetzer*in zur Verfügung stand, wurde der*die Patient*in nicht

eingeschlossen. Bei Versterben des*der Patient *in vor dem Proband*inneninterview, konnte der Patient*innenfall nicht berücksichtigt werden.

Logistische Ausschlusskriterien waren erfüllt, wenn der Doktorand verhindert war ein Proband*inneninterview durchzuführen.

Wenn kein /oder nicht ausreichend viel asserviertes Serummaterial für die Biomarkeranalyse zur Verfügung stand, führte dies zu jedem Zeitpunkt, von Aufnahme in die Studie bis zum Analysezeitpunkt, zum Ausscheiden aus der Studie.

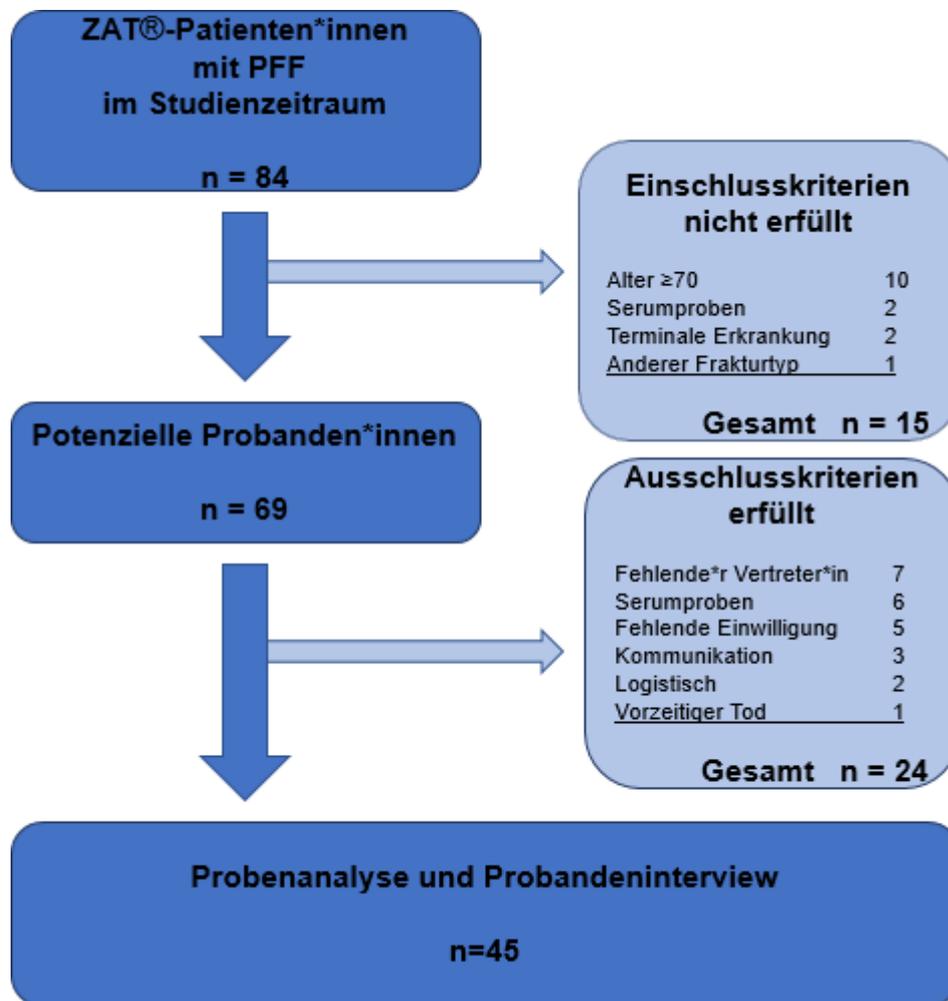


Abbildung 2; Die Rekrutierung der Studienpopulation.

Flowchart zur Studienpopulation der ersten Fragestellung.

n= Anzahl; PFF= Proximale Femurfraktur; ZAT® = Zentrum für Alterstraumatologie.

Vom 19.11.2017 bis zum 03.05.2018 wurden 98 Patient*innen im ZAT® mit proximaler Femurfraktur aufgenommen. Während der Studienpause vom 14.03.2018–23.04.2018 wurden 14 Patientenfälle registriert. Im Studienzeitraum gab es somit 84 screeningfähige Patient*innen. Die folgende Flowchart (Abb. 2) stellt dar, wie es zur Studienpopulation für die erste Fragestellung kam.

Von den 84 ZAT® -Patient*innen mit Proximaler Femurfraktur kamen nach Einschlusskriterien noch 69 Patient*innen für die Studienteilnahme in Frage. Das nicht erfüllte Einschlusskriterium mit dem stärksten Einfluss auf die Teilnehmer*innenzahl war das Alter (n=10).

Die Ausschlusskriterien erfüllten 24 Personen. Häufig auftretende Kriterien waren fehlende Vertreter*in (n=7), nicht ausreichendes/ fehlendes Serummaterial (n=6) und nicht gewünschte Studienteilnahme (n=5).

Insgesamt konnten 45 Patient*innenfälle in die Studie eingeschlossen werden, das entspricht einer Einschlussquote von ca. 53%.

2.1.2 Datenerhebung

Das Proband*inneninterview mittels Datenerhebungsbogen fand zwischen dem 3-10 postoperativen Tag, werktags zwischen 08:00-17:00 Uhr, statt. Nach einem offenen Gespräch wurden strukturierte Fragen und standardisierte Testverfahren mit dem*r Patient*in erarbeitet sowie eine klinisch fokussierte körperliche Untersuchung vorgenommen.

Des Weiteren wurden Daten aus der ZAT® Routineversorgung verwendet.

Die geriatrische Assessmenttests (z.B. Barthel, CAM) wurden größtenteils zwischen dem 1.-3. postoperativen Tag durch geriatriceerfahrene Ergo- und Physiotherapeut*innen, werktags zwischen 08:00 und 17:00 Uhr, erhoben. Die Daten wurden auf der Dokumentationssoftware GERDA® dokumentiert und nach dem Klinikaufenthalt der Patient*innen vom Doktoranden in eine Tabelle übernommen.

Außerdem wurden nach dem klinischen Aufenthalt Daten aus dem Arztbrief (z.B. Nebendiagnosen), der Stationsdokumentation (z.B. Fluktuation/ Tag-Nachtrhythmus; Medikation) und der Routine Labordiagnostik (z.B. Nierenfunktion) erhoben.

Die Serum-Biomarker-Proben wurden asserviert und von einem externen Speziallabor analysiert.

2.1.2.1 Delirtestungen

Ein Delir galt als diagnostiziert, wenn mindestens eine von zwei Untersuchungen (CAM und/oder CAM-S) positiv ausfiel. Es musste wenigstens eine Untersuchung erfolgt sein.

Confusion Assessment Method (CAM)

Das Confusion Assessment Method ist ein Delir-Screening Instrument. Es wurde 1990 von Sharon K. Inouye für die DSM-III Kriterien entwickelt ⁶³, zeigt aber auch für heutige Kriterien eine gute Sensitivität und Spezifität ^{2,158,163}. Der Test verfügt über gute Werte für Interrater-Reliabilität bei geschultem Personal ^{47,54}. 2009 wurde er von Hestermann für eine deutsche Fassung validiert ⁵⁴.

Anhand von vier Items wird der Verdacht auf ein Delir erhoben. Zu den obligaten Kriterien zählen ein akuter, meist fluktuierender Symptomverlauf und eine Aufmerksamkeitsstörung. Hinzukommen muss noch entweder eine formale Denkstörung und/oder eine Änderung der Bewusstseinslage ⁶³.

Tabelle 2; Confusion-Assessment-Method-Kriterien.

Item	Hierarchische Wertung
1.a. Akuter Beginn	Obligate Kriterien
1.b. Fluktuierender Verlauf	
2. Aufmerksamkeitsstörung	
3. Formale Denkstörung	Fakultative Kriterium
4. Veränderte Bewusstseinslage	
<i>Confusion-Assessment-Method-Kriterien mit Item Hierarchie ⁶³.</i>	
<i>Je numerischem Item kann ein Punkt vergeben werden; Obligate Kriterien müssen zur Diagnosestellung erfüllt sein; Kein Delir < 3 Punkten; Delir ≥ 3 Punkten.</i>	

Das CAM wurde im Rahmen des geriatrischen Basisassessments von geschulten Ergotherapeut*innen durchgeführt und im werktäglichen Regelbetrieb zu klinischen Zwecken erhoben. Dies erfolgte in der Regel zwischen dem 1.-3. postoperativen Tag.

Bei nicht vorliegendem CAM-Testergebnis erfolgte nicht automatisch ein Studienausschluss, da jeder Patient im Proband*inneninterview eine weitere Delirtestung erhielt.

Confusion Assessment Method - Severity (CAM-S)

Das Confusion Assessment Method - Severity (CAM-S) ist eine Ergänzung des CAM, dieser wurde für das ICD10 validiert und bietet die Möglichkeit eine Aussage zur Erkrankungsschwere zu treffen ⁶². So wird ein vorliegendes Delir in leicht, moderat und schwer eingeteilt.

Für die Validierung wurde die Schwere durch die Dauer des Aufenthalts, das Outcome (Tod, Neuaufnahme in eine Pflegeeinrichtung), entstehende Kosten, funktionelle und kognitive Einschränkung gemessen ⁶².

Neben den diagnostischen Kriterien des CAM werden im CAM-S Punktwerten für die Einschätzung der Schwere des Delirs vergeben.

Tabelle 3; Confusion Assessment Method-Severity Kriterien.

Item	Punkte
akutes Einsetzen der Symptomatik oder Symptomfluktuation	1
Unaufmerksamkeit	2
desorganisiertes Denkmuster	2
unterschiedliche Bewusstseinszustände	2
Desorientierung	2
Einschränkungen des Gedächtnis	2
Wahrnehmungsstörung	2
psychomotorische Agitiering	2
psychomotorische Retardierung	2
Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen	2
<i>Confusion Assessment Method-Severity Kriterien⁶²; deutsche Übersetzung (C. Thomas, persönliche Mitteilung, 10/2017)</i>	
<i>Erreichbare Punktzahl 0- 19; -Delir-Schweregradeinteilung in Kein = 0-1, leicht=2; moderat=3-4; schwer=5-19.</i>	

Für diese 10 Faktoren werden Punktwerte vergeben, erreichbare Punktwerte sind 0-19 Punkte. Dabei werden je Item 2 Punkte vergeben, außer für akutes Einsetzen der Symptomatik oder Symptomfluktuation über den Tag (je 1 Punkt). Dabei bedeuten 0 Punkte = nicht vorhanden, 1 = moderate Ausprägung und 2 = starke Ausprägung. Höhere Summenwert deuten dabei auf ein schwereres Delir hin, niedrige auf eine leichter ausgeprägte Form. Die Summenwerte wurden von S.K. Inouye in folgende Schweregrade für ein Delir eingeteilt:

Kein = 0-1, leicht=2; moderat=3-4; schwer=5-19.

In dieser Studie wurde eine ins deutsch übersetzte unvalidierte Version des CAM-S (C. Thomas, persönliche Mitteilung, 10/2017) verwendet.

Das CAM-S wurde im Rahmen des Proband*inneninterviews vom Doktoranden zwischen dem 3.-10. Postoperativen Tag durchgeführt.

Die Erhebung der Symptome und einer möglichen Fluktuation erfolgte bestmöglich durch das Proband*inneninterview, Arzt- und Pflegedokumentation sowie Fremdanamnese von Nahestehenden des*r Patient*in mittels „Single Question in Delirium“-Test ⁵².

2.1.2.2 Delirassozierte und Studienpopulationsbeschreibende Untersuchungen

Im Rahmen der Delirdiagnostik wurden zu differentialdiagnostischen Überlegungen sowie potenziellen Störvariablen Untersuchungen durchgeführt. Die aus der Routineversorgung durch das ZAT®-Team erhobene delirassozierte Daten waren der Blessed Orientation-Memory-Concentration Test und die Depression im Alter Skala. Die durch den Doktoranden im Proband*inneninterview erhobene Daten waren der Uhrenvervollständigungstest, die Richmond Agitation and Sedation Scale sowie die Visus- und Hörprüfung.

Blessed Orientation-Memory-Concentration Test (BOMC)

Der Blessed Orientation-Memory-Concentration Test (BOMC) ist ein 1983 von Katzmann et al. entwickelter Screeningtest für kognitive Dysfunktion ⁷¹. Anhand von 6 Items werden zeitliche Orientierung, Gedächtnisfunktion und Aufmerksamkeit geprüft. Es können Werte zwischen 0 und 29 Pkt. erreicht werden. Niedrige Werte (0-9 Pkt.) sind mit einer guten kognitiven Funktion korreliert, während Werte zwischen 10 und 29 für eine kognitive Einschränkung sprechen. Kognitive Dysfunktion gilt als ein wichtiger Risikofaktor für das Delir ⁵.

Depression im Alter Skala (DIA-S)

Die Depression im Alter Skala (DIA-S) ⁵¹ ist ein geriatrischer Screeningtest für das Vorliegen einer Depression. Es werden 10 Fragen zum Befinden in den letzten 14 Tagen gestellt, die bejaht oder verneint werden können. Es können Punktwerte zwischen 0 und 10 erreicht werden. 0-2 Punkte gelten als regelrechte Stimmungslage, 3 Punkte werden als depressionsverdächtig gewertet, von einer Depression wird in dieser Studie ab einem Wert von 4 Punkten ausgegangen ⁵¹.

Eine Depression gilt als Risikofaktor und Störvariable für die Diagnostik eines Delirs.

Uhrenvervollständigungstest

Der Uhrenvervollständigungstest dient der Testung der Aufmerksamkeit, der kognitiven Fähigkeit und von räumlichen und exekutiven Fähigkeiten^{35,133}. Es handelt sich um kein Delir spezifisches Instrument. Der*Die Patient *in soll in einem vorgegebenen Kreis anhand der Einzeichnung von Ziffernblatt und Zeiger die Uhrzeit 11:10 angeben. Zur Auswertung vergibt man für 4 Faktoren Punkte, die in Summe max. 7 ergeben¹⁴⁴. Summenwerte von 0-5 gelten dabei als eingeschränkte kognitive Leistung, während Summenwerte von 6-7 als kognitiv unauffällig behandelt werden. Der Uhrentest wird an dieser Stelle durchgeführt, um eine Vorstellung über die Fähigkeiten des Patient*innen zu erlangen und ggf. zwischen Delir und insbesondere die kognitive Beeinträchtigung zu testen¹.

Richmond Agitation and Sedation scale (RASS)

Die „Richmond Agitation and Sedation scale“ ist eine aus der Intensivmedizin stammende Skala zur Einschätzung des Bewusstseinsgrades^{37,130}. Anhand von 10 unterschiedlichen Skalenniveaus kann der Status des Patient*innen zwischen -5 und +4 eingeschätzt werden. Dabei sind negative RASS-Werte (-1 bis -5) mit einer Hypoaktivität verbunden, während positive RASS-Werte (1 bis +4) auf eine Hyperaktivität hinweisen. Der RASS-Wert 0 spricht für einen unauffälligen Aktivitäts- und Bewusstseinsgrad. Die Skala wird häufig auch im Rahmen von Delirien verwendet, um die Tendenz der psychomotorischen Aktivität abschätzen zu können und den Bewusstseinsgrad in schweren Fällen zu klassifizieren³⁵. Es wurde eine adaptierte Version der deutschen Übersetzung^{11,130} angewandt.

Visustestung

Die Visustestung mit der Snellen Eye Chart⁵³ in Taschenformat, wurde verwendet, um grobe Visuseinschränkungen der Patient*innen zu detektieren. Anhand von acht unterschiedlichen Testreihen kann der Visus zwischen 1 und 0,1 bestimmt werden. Erreichbare Visuswerte sind dabei: 0,1; 0,2; 0,33; 0,4; 0,5; 0,66; 0,8; 1. In einem Patientenzimmer bietet sich das Kitteltaschenformat an, bei

dem nur ca. 1,8m Abstand zwischen Karte und Patient eingehalten werden sollten. Es wurde auf gute Lichtverhältnisse und bestmögliche Visuskorrektur geachtet. Zunächst wurde der monokulare und anschließend der binokulare Visus getestet. Für die ICD-10 Klassifikation für leichte Sehbeeinträchtigung ist der binokulare Visus maßgebend, Werte ab einem Distanzäquivalent von 20/40⁸² wurden als Einschränkung gewertet.

Hörscreening

Milde Schwerhörigkeit ist definiert als ein DB-Verlust von 26-40 DB¹⁶⁴. Das Screening für das Hörvermögen wird nach einem Flüster-Test für ältere Patient*innen getestet⁸⁹. Dieser Test hat eine vergleichsweise hohe Sensitivität (90%-100%) und Spezifität (80% - 84%)^{36,89}. Der Untersucher befindet sich 0,6m von dem zu testenden Ohr außerhalb des Sichtfeldes des Patient*innen. Jedes Ohr wird einzeln mit bester Hörunterstützung getestet. Dabei wird dem Patient*innen eine einfach verständliche Frage/ Aufgabe ins Ohr geflüstert (30DB), während das andere bedeckt werden soll. Kann dies wiederholt nicht korrekt beantwortet werden, so gilt der Test als positiv⁸².

Anamnese

Im Proband*inneninterview wurde der „good clinical practice“ entsprechend ein offenes Gespräch mit der*m Patient*in bezüglich des Sturzes, seiner Vorerkrankungen und bisherigen Lebensumstände geführt, um sich ein Gesamtbild von der Situation des*r Patient *in zu verschaffen. Des Weiteren finden sich im Datenerhebungsbogen zwölf strukturierte Anamnesefragen zu Delirrisikofaktoren, die mit dem*r Patient *in eruiert wurden.

Allgemeine Daten zur Studienpopulation

Aus der ZAT ® Routineversorgung wurden die Werte des Barthel-Index erhoben und anhand der Arztbriefdiagnosenliste der Charlson Komorbiditäts-Index berechnet. Diese Indizes beschreiben zum einen das Kollektiv, zum anderen gelten Sie als skizzierende Faktoren der individuellen Delirvulnerabilität.

Barthel-Index

Der Barthel-Index ³⁸ wird angewandt, um die Alltagsfähigkeit eines*r Patient*in einzuschätzen. Er ist Maß für die Selbstversorgungsfähigkeit eines*r Patient*in und ggf. auch seiner Pflegebedürftigkeit. Es können Werte zwischen 0 und 100 erreicht werden, wobei ein Punktwert von 100 Pkt. für eine sehr gute Alltagsfähigkeit spricht. Ein niedriger Barthel-Index unter 75 Pkt. ist dabei mit einem erhöhten Risiko für ein Delir verbunden ²³.

Charlson Komorbiditäts-Index

Aus den Diagnosen/Nebendiagnosen wurde der Charlson Komorbiditäts-Index ²⁵ gebildet. Dieser Index wird allgemein verwendet, um die wahrscheinliche Lebenserwartung eines*r Patient*in abschätzen zu können. Er wird in dieser Arbeit als Index für die Krankheitslast verwendet, die mit der Wahrscheinlichkeit für ein Delir korreliert ist ⁵. Es können Werte zwischen 0 und theoretischen 37 Pkt. erreicht werden. In dieser Studie gilt ein Wert ab 2 Punkten als relevant ²³.

De Morton Mobility Index (DEMMI)

Der Demmi ¹⁰⁴ dient der Einschätzung der Mobilität eines*r Patient*in. Er wurde von erfahrenen Physiotherapeuten am Tag der ersten Mobilisierung erhoben. Aus einem Rohwert von 0 – 19 Pkt. wird ein Demmi-Score-Wert anhand einer Tabelle ermittelt. Die „Minimal Detectable Change (MDC) des DEMMI liegt bei 7 Score-Punkten für akut-orthopädische Patient*innen ⁶⁸, sodass niedrigere Werte als fehlerhaft gewertet werden. Von Immobilität wird in dieser Studie ab < 40 Pkt. ausgegangen, der auch in anderen Studien als Cut off Wert verwendet wird ¹⁰¹.

2.1.3 Serum-Biomarker

2.1.3.1 Probenmaterial und Single Molecule Array (SIMOA®) -

Technologie

Verunfallte Patient*innen mit proximaler Femurfraktur wurden über die Notaufnahme des RBK stationär aufgenommen, dort erfolgte die routinemäßige Blutentnahme. Es wurden Serum-Röhrchen der Firma Sarstedt™ mit einem Volumen von 4,7ml verwendet.

Die Asservierung der Proben erfolgte im Labor des RBK. Nach einer 30-minütigen Gerinnungsphase wurden die Proben für 10 Minuten bei einer Drehzahl von 4000rpm zentrifugiert. Die verwendete Zentrifuge ist eine Hettich™ H460R. Anschließend wurden die Proben in Gefrierbehälter von Sarstedt gefüllt (CryoPure Röhre 5,0 ml) und bei -20°C eingefroren.

Zum Versand wurden Alliquote der Proben durch Labormitarbeiter*innen erstellt. Die Proben fassten 700µl. Die depersonalisierten Proben wurden in Zusammenarbeit mit dem „Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut für Klinische Pharmakologie“ am RBK für den Versand vorbereitet. Der Versand wurde von dem Transportunternehmen „TNT™“ ausgeführt und fand am 18.12.2019 statt. Die Proben kamen am 20.12.2019 in gutem Zustand am „Departement of Biomedicine“ der Universität Basel an und wurden bei -80°C aufbewahrt. Am 20.02.2020 fand die Probenanalyse statt. Die Probenanalyse wurde mit Hilfe der „SIMOA®“-Technologie durchgeführt, die im nächsten Absatz erläutert werden soll.

SIMOA® – Single Molecule Array

SIMOA® ist eine Messtechnik, mit der einzelne Moleküle zählbar gemacht werden können. Dies erlaubt eine große Analysegenauigkeit und scheint anderen konventionellen Verfahren, wie z.B. der ELISA überlegen zu sein⁸⁰. Der vereinfachte schematische Ablauf ist wie folgt¹²³:

1. Eine Lösung magnetischer Perlen wird mit einer Antikörper-Lösung gemischt. Diese Antikörper (AK) sind Protein-spezifisch z.B. für NF-L. Nach Inkubation entstehen so magnetische AK-Perlen.

2. Die Serumprobe wird mit den AK-Perlen vermischt. Jedes freie Protein wird nur von einem AK erkannt.
3. Ein zweiter AK wird hinzugegeben, dieser bindet an den ersten AK und es entsteht ein Protein-Immunkomplex. Dieser Komplex kann später von einem Analyse-Instrument ausgelesen werden.
4. Dazu werden Lochplatten verwendet. Jedes Loch kann jeweils nur eine magnetische Perle mit ihrem Protein-Immunkomplex aufnehmen.
5. Mit Hilfe eines Analyse Gerätes werden nun die einzelnen magnetischen Perlen erkannt und somit indirekt die Moleküle gezählt.

Interpretationsvariablen der SIMOA®-Technologie

Die Serumproben wurden in Basel für die Biomarker GFAP, NF-L, total TAU und UCH-L1 mittels „Human Neurology 4-Plex A“¹¹⁶ analysiert. Die verwendete Plattform war ein SIMOA® HD-X Analyzer™ von Quanterix®. Alle Proben wurden zweifach bestimmt, die Angaben in den Ergebnistabellen erfolgt als Median der Mittelwerte dieser zwei Bestimmungen und dem intra-Assay Variationskoeffizient in Prozent (CV%). An dieser Stelle wird die inter-Assay-Präzision bei der Studienkollektive angegeben, die das Labor ermittelte.

Tabelle 4; Inter-Assay Variationskoeffizient nach Studienkollektiven.

	Studienkollektiv 1	Studienkollektiv 2
GFAP	5.6	6.1
NF-L	5.9	3.4
tTau	24.0	11.8
UCH-L1	6.0	4.7
<p><i>Datenangabe des bestimmenden Labors zum Inter-Assay Variationskoeffizient zu Studienkollektiv 1 (45 Proband*innen: Serum-Biomarker und Delir-Korrelation) sowie Studienkollektiv 2 (37 Proband*innen: Serum-Biomarker und intrakranielle Blutungs – Korrelation)</i></p> <p><i>Mittelwert-Angaben in CV%, dimensionslose Variable. GFAP=Glial fibrillary acidic protein, NF-L=Neurofilament-light; tTau=Total-TAU; UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.</i></p>		

Für die Auswertung und Interpretation der Daten verwenden wir die von Quanterix® zur Verfügung gestellten Mittelwerte, diese werden in Tabelle 5 und 6 angegeben. Tabelle 5 stellt die Bestimmungsgrenzen dar ¹¹⁶ und Tabelle 6 die jeweiligen Mean-Werte von je 20 Gesunden-Kontrollproband*innen. Obere Messgrenzen werden nicht angegeben, nach Angabe des bestimmenden Labors lagen keine Werte außerhalb des messbaren Bereiches.

Tabelle 5; Bestimmungsgrenzen der Serum-Biomarker.

	Detektion	Quantifizierung
GFAP	0.221	0.467
NF-L	0.104	0.241
t Tau	0.024	0.053
UCH-L1	1.74	5.45

Datenangaben von Quanterix® ¹¹⁶.

Alle Angaben in Pikogramm/Milliliter (pg/ml). GFAP =Glial fibrillary acidic protein; NF-L=Neurofilament-light; tTau=Total-TAU; UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.

Tabelle 6; Referenzwerte der Serum-Biomarker einer gesunden Population.

	Referenzwert
GFAP	90.2
NF-L	10.8
t Tau	0.86
UCH-L1	<5.5

Datenangaben von Quanterix® ¹¹⁶.

Alle Angaben in Pikogramm/Milliliter (pg/ml). GFAP =Glial fibrillary acidic protein; NF-L=Neurofilament-light; tTau=Total-TAU; UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.

Die Serum-Biomarkerwerte werden maßgeblich durch die Schwere des Traumas und die Zeitdauer zwischen Trauma und Blutabnahme beeinflusst. Die in der Einleitung näher beschriebenen, relevanten Kinetikzeiten werden in der folgenden Tabelle 7 angegeben.

Tabelle 7; Kinetikzeiten der Serum-Biomarker.

	Frühester Zeitpunkt	Erwarteter Höchstwert	Maximale Messbarkeit	t _{1/2}
GFAP	1	20	72	24-48
NF-L	12	14*	Monate	21*
tTau	1	24	-	-
UCH-L1	1	8	48	6-10

Kinetikzeiten der Serum-Biomarker aus unten genannten Quellen zusammengestellt.

Angaben in Stunden oder Tagen bis zum genannten Ereignis pro Spalte. GFAP=Glial fibrillary acidic protein ^{111,150}; NF-L=Neurofilament-light ^{132,150}; tTau=Total-TAU¹⁴¹; UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L ^{120,111,112,159}*

2.1.4 Schädelhirntrauma Quantifizierung

Ein SHT kann mit steigenden Serum-Biomarkerwerten einhergehen. Daher ist die Frage nach der Kopfbeteiligung bei einem Sturz relevant für die Beurteilung der Serum-Biomarker. Eine relevante Kopfbeteiligung mit Verdacht auf ein SHT galt im Rahmen der Studie als hinreichend belegt, wenn zwei der folgenden Kriterien erfüllt waren:

- eine Kopfbeteiligung in einer objektiven Quelle erwähnt wurde
 - Rettungswagenbericht, Sturzprotokoll, Notaufnahmegericht, Fremdanamnese
- eine innere oder äußere Verletzung des Kopfes bestand
 - in einer objektiven Quelle erwähnt oder bei körperlicher Untersuchung festgestellt
- eine Kopfbeteiligung glaubhaft angegeben wurde
 - Selbstangabe durch Patient *in
- eine Computertomographie in der Notaufnahme erfolgte
 - zum Ausschluss einer Blutung

Die Daten zur Einschätzung der Schwere einer Kopfbeteiligung stammen aus Patientenaussagen, körperlichen Untersuchungen (Rettungswagen-/Notaufnahmeprotokoll, Proband*inneninterview) und/oder der radiologischen Diagnostik. Zur Einschätzung der Schwere einer Kopfbeteiligung wurden Angaben zu Kopfverletzungen, neurologischen Symptomen und die Glasgow-Coma-Scale mitberücksichtigt. Bezüglich der Selbstaussage zu Kopfstürzen, insbesondere in der geriatrischen Kohorte, ist von einem erheblichen Reporting Bias auszugehen, sodass objektiven Datenquellen (Rettungswagen-/Notaufnahmeprotokoll und körperlicher Untersuchung) der Vorrang gegenüber der Selbstaussage eingeräumt wurden, wenn diese vorlagen. Die sturzbezogenen Fragen des Proband*inneninterviews orientieren sich an dem Sturzprotokoll „Farseeing“⁷⁶. Nach einer freien Schilderung des Sturzgeschehens durch den*die Patient *in wurden Zeitpunkt und Ort des Unfalls erhoben. Daraufhin wurde die Sturzsituation eruiert und Fragen zu Kopfbeteiligung und ggf. SHT-Symptome gestellt. Im Anschluss an die Fragen wurde eine körperliche Untersuchung des Kopfes vorgenommen.

2.1.5 Zeitangaben

Relevante Zeitpunkte in Bezug auf die Kinetik der Serum-Biomarker, aber auch der Delirentstehung, werden in Tabelle 8 dargestellt. Jedem Ereignis wurde eine Zeit (t_x) zugeordnet, die aus unterschiedlichen Quellen erhoben wurden. Es wurde stets versucht, die realistischste Zeit zu ermitteln. Dabei wurde z.B. für das Sturzereignis die früheste Zeitangabe als am wahrscheinlichsten definiert, zusätzlich besteht eine Hierarchie von objektiven Quellen (Pflegeheimbericht/Sturzprotokoll; Angabe im Rettungsdienstprotokoll > Rettungsdiensttrufeingang; Notaufnahmebericht) über subjektiven Quellen (Eigen-/ Fremdanamnese im Proband*inneninterview). Anhand der Zeitpunkte lassen sich Zeitspannen/-dauern berechnen.

Tabelle 8; Relevante Zeitpunkte der Studie.

Zeitpunkt	Ereignis	Datenquelle-hierarchisch
relevante Zeitpunkte für die Serum-Biomarker		
t_0	Sturz	1. Sturzprotokoll, Pflegeheimbericht, Rettungsprotokoll 2. Notaufnahme-Bericht 3. Proband*inneninterview 4. Registrierungszeit in iMedOne®
t_1	Blutabnahme	Probeneingang im Labor
relevante Zeitpunkte für das Delir		
t_2	Operation	OP-Bericht
t_3	CAM-Testung	Gerda®
t_4	Proband*inneninterview	Proband*inneninterview
<p><i>Auflistung der relevanten Studienzeitpunkte und den dazu erfolgten Untersuchungen.</i></p> <p><i>t_x = chronologisch geordnete Zeitpunkte der Studie (beide Studienkollektive). t_0 = Die Datenquellenunterpunkte sind hierarchisch geordnet. Gerda® und iMedOne® = Klinikinformationssoftwares. CAM = Confusion Assessment Method; Proband*inneninterview subsummiert eine Testbatterie inklusive dem CAM-S = Confusion Assessment Method-Severity.</i></p>		

Sturzzeit

Die Sturzzeit wurde anhand von vorliegenden Protokollen oder aus der Anamnese ermittelt. Wenn die Sturzzeit nicht ermittelbar war, wurde die Registrierungszeit aus iMedOne® verwendet und als geschätzte Mindest-Reaktions-Zeit 60 Minuten hinzugefügt.

$$\text{Sturzzeit} = t_0\text{-Protokollangabe}$$

oder

$$t_0\text{-Registrierungszeit} + 60\text{Minuten}$$

Geschätzte Sturzzeit wurde aus Protokollangaben übernommen siehe dazu auch t_0 -Tabelle 8; bei unglaublichen Werten wurde die Registrierungszeit in der Notaufnahme ermittelt und ein 60 Minuten Schätzwert addiert.

Aus der so ermittelten geschätzten Sturzzeit wurde schließlich, die Sturz-Blutabnahmezeit ermittelt werden.

Sturzrettungszeit

Die Zeitspanne Δt_1 stellt die Sturz-Blutabnahme-Zeit dar und wird im Weiteren als Sturzrettungszeit bezeichnet. Sie ist relevant für die Interpretation der Serum-Biomarker und berechnet sich wie folgt:

$$\Delta t_1 = t_1 - t_0 = \text{Sturzrettungszeit}$$

Formel 1; Berechnung der Sturzrettungszeit.

Δt =in Stunden und Minuten. Die Zeitpunkt t_0 und t_1 werden in Tabelle 8 erläutert.

Die in der Literatur angegebenen Kinetik-Zeiten finden sich in Tabelle 7. Wenn Δt_1 unter der zeitlichen erwartbaren Detektionsgrenze eines Serum-Biomarkers liegt, so ist dieser Serum-Biomarkerwert kritisch zu diskutieren. Zur Vereinfachung der Datenauswertung gruppieren wir die Patient*innen zusätzlich in Sturzrettungszeiten von $<3/ \geq 3$ Stunden.

Zeitspanne bis zur Delirtestung

Für das Delir besteht ebenfalls ein positives Auslöser-Zeitverhältnis. Die verwendeten Zeitangaben stammen aus Tabelle 8.

$$\Delta t_2 = t_3 - t_2 = \text{CAM-Testung}$$

$$\Delta t_3 = t_4 - t_2 = \text{CAM-S-Testung}$$

Formel 2; Berechnung der Zeitspannen bis zur Delirtestung.

Δt =in Stunden und Minuten. Die Zeitpunkt t_2-4 werden in Tabelle 8 erläutert. CAM = Confusion Assessment Method; CAM-S = Confusion Assessment Method-Severity.

Die Untersuchung des Delirs erfolgte zu zwei Zeitpunkten, je werktags zwischen 08:00-17:00 Uhr. Dem regulären Klinikbetrieb (CAM-Testung) und der logistischen Machbarkeit (CAM-S) geschuldet kommt es zu fallindividuellen Latenzen zwischen Operation und Delirdiagnostik. Diese Latenzen lassen sich wie in Formel 2 erwähnt als $\Delta t_2 / \Delta t_3$ für CAM / CAM-S berechnen.

2.2 Zweite Fragestellung

Können Serum-Biomarker für die Ausschluss-Diagnostik bei alters-traumatologischen Patient*innen in der Notaufnahme einen diagnostischen Beitrag zum Ausschluss einer intrakraniellen Blutung leisten?

2.2.1 Studienablauf-/ und kollektiv

Die zweiten Studienfrage wurde im Rahmen einer vergleichenden Beobachtungsstudie mit Daten aus der Routineversorgung an zwei Fallgruppen durchgeführt. Die Studiendaten stammen von Patient*innen, die zwischen dem 01.01.2018 und 30.06.2019 in das ZAT® aufgenommen wurden. Eine Studienassistentin ordnete konsekutiv Patient*innen mit einer computertomographisch bestätigten intrakraniellen Blutung, für die ausreichend Serummaterial zur Verfügung stand, der Studie zu. Als Kontrollpatient*innen wurden Femurfrakturpatient*innen des ZAT® ohne intrakranielle Blutung in der Computertomographie der Studie zugeordnet. Die erste Fallgruppe besteht aus Patient*innen, die eine intrakranielle Blutung (cCT positiv) erlitten haben und zwischen dem 01.01.2018 und 31.12.2018 im RBK aufgenommen wurden. Die Vergleichs-Fallgruppe hat keine intrakranielle Blutung erlitten (cCT negativ), die auf Grund der nicht ausreichenden Vergleichsfällen ebenso Patient*innen bis zum 30.06.2019 berücksichtigt.

Da für beide Fragestellungen Daten von ZAT®-Patient*innen aus dem Jahr 2018 verwendet wurden, liegen insgesamt zwei Fallüberschneidungen vor, je eine in der cCT positiven/ negativen Fallgruppe.

Eingeschlossen wurden alle Patient*innen des ZAT® im Studienzeitraum, die im Rahmen der Notaufnahmediagnostik bei Verdacht auf eine intrakranielle Blutung eine craniale Computertomographie erhalten haben und für die eine asservierte Serumprobe vorlag.

Einschlusskriterien

1. Patient*in des ZAT® am RBK Stuttgart
2. Zeitraum der Gruppe mit Intrakranieller Blutung 01.01.2018-31.12.2018
3. Zeitraum der Gruppe ohne intrakranielle Blutung 01.01.2018-30.06.2019

Ausschlusskriterien

1. Nicht ausreichend asserviertes Probenmaterial

Studienkollektiv

Die oben genannten Einschlusskriterien wurden von 38 Patient*innen erfüllt. Ein*e Patient*in wurde wegen fehlendem Probenmaterial zum Analysezeitpunkt ausgeschlossen. Für die restlichen Patient*innen lag in allen Fällen ausreichend asserviertes Serummaterial vor. Sodass insgesamt 18 Patient*innen mit einer intrakraniellen Blutung und 19 Patient*innen ohne eine intrakraniellen Blutung in die Studie aufgenommen wurden.

2.2.2 Datenerhebung

Die vorliegenden Daten stammen aus der Routineversorgung der ZAT® Patient*innen und wurden aus der Krankenhausinformationssystem iMedOne® von einer erfahrenen Studienassistentin übernommen. Die Serum-Biomarker wurden wie in der ersten Fragestellung beschrieben bestimmt. Der Versand und die Auswertung erfolgten im oben genannten Rahmen.

Antikoagulation

Um das Risiko für eine intrakranielle Blutung näher zu beschreiben, wurde die präklinische Medikationsliste auf eine Antikoagulation hin überprüft. Als blutverdünnende Substanzen wurden direkte orale Antikoagulantien, Vitamin-K-Antagonisten und Thrombozytenaggregationshemmer registriert.

Delir

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung wurden strukturell bedingt im Robert-Bosch-Krankenhaus auf der Intensiv- und Intermediat Care Station keine Delir-Routinedaten mittels CAM erhoben. Ebenso wurde keine CAM-S Testung durchgeführt, sodass keine Daten zum kognitiven Status der Patient*innen vorliegen. Ein Vergleich, in Bezug auf das Thema Delir, ist zum ersten Studienkollektiv somit nicht möglich.

2.3 Statistik

Bereits in der Planungsphase (Juli 2017) erfolgte die biomedizinische und statistische Beratung, inklusive vorläufiger Powerberechnung der Studie, durch Prof. Dr. biol. hum. Jochen Klenk. Im November und Dezember 2017 erfolgte die Einführung in die wissenschaftliche Datenaufarbeitung- und auswertung im Rahmen eines internen Statistik Kurses am RBK.

Die statistischen Berechnungen zu Fragestellung 1 erfolgten in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. biol. hum. Jochen Klenk im März 2020, dabei wurde die Statistik-Software R, in Version 3.6.3 verwendet. Die deskriptive Statistik zum ersten Datensatz sowie die Korrelationsanalyse der Daten mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test erfolgten durch Jannik Eckl 2022 und 2023 in Anwendung von JMP 15.

Die statistische Berechnung von Fragestellung 2 erfolgte durch Jannik Eckl mittels JMP 15 im Februar 2023.

Wenn die Auswertung der Daten nicht auf der gesamten Studienpopulation beruht, wird die Anzahl der fehlende Werte im Ergebnissteil stets angegeben. Die Daten wurden auf Normalverteilung überprüft, dazu wurde der Shapiro-Wilk-Test, die Schiefe / Kurtosis sowie ein Quantil-Quantil-Diagramm verwendet. Da insbesondere bei den Serum-Biomarkerdaten in beiden Studienkollektiven eine Nichtnormalverteilung der Daten besteht, werden diese im Verlauf mit Median und Interquartilabstand sowie mit Maximal und Minimalwert wiedergegeben. Die graphisch Darstellung erfolgt mit Box-Plots und Whisker und teilweise mit Einzeldatenpunkten. Für jegliche Berechnungen wird ein Konfidenzintervall von 95% vorausgesetzt, entsprechend einem p-Wert <0.05 als Signifikanzgrenze. Die Auswertung erfolgt schließlich mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test.

Die Effektstärke zwischen zwei Variablen wird mit der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r berechnet. Dieser Test eignet sich für Zufallsvariablen und ist unabhängig von der Randverteilung.

2.4 Ethikvotum

Die Studie wird in der Tübinger Ethikkommission unter der Projektnummer 493/2017BO1 geführt. Das positive Ethikvotum wurde am 26. September 2017 erteilt.

Für die Datenverwendung des AltersTraumaRegister der Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie liegt ein positives Leitvotum der Marburger Ethikkommission Fachbereich Medizin, Philipps Universität Marburg, AZ 46/16 vor.

3 Ergebnisse

Im Folgenden werden die Ergebnisse vorgestellt. Die Ergebnispräsentation erfolgt nach Fragestellungen getrennt.

3.1 Erste Fragestellung

Zunächst erfolgt die deskriptive Beschreibung des Studienkollektivs zu Fragestellung 1. Es erfolgt die Untergliederung in eine Delir- und Kein-Delir-Gruppe. Diese werden mittels deskriptiver Daten beschrieben und die vorliegenden Risikofaktoren und möglichen Auslöser benannt. Anschließend folgen die Deskription und die Beschreibung modulierender Faktoren der Serum-Biomarker-Daten. Zum Schluss wird die Korrelation der primären Endpunkte dargestellt und schließlich in Zusammenschau der Ergebnisse eine Bewertung vorgenommen.

Gesamtkollektiv

Das Gesamtkollektiv wird in Tabelle 9 beschrieben. Die Studienpopulation umfasste 45 Personen. Das Durchschnittsalter lag bei 82 Jahren. Die Geschlechterverteilung war zu ca. 1/3 männlich und 2/3 weiblich. Ca. die Hälfte der Patient*innen hatte mindestens einen Pflegegrad und war kognitiv vorerkrankt. Der Großteil der Patient*innen mit einer kognitiven Einschränkung hatte eine Demenz (25%). Bei den restlichen 20% der Patient*innen wurden nicht näher benannte kognitive Vorerkrankungen vorbeschrieben (Daten nicht gezeigt). Es haben annähernd $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ der Patient*innen während des Sturzes einen Kopfanprall erlitten. Die Sturzrettungszeit lag im Median bei 3 Stunden.

Tabelle 9; Basischarakteristika des ersten Studienkollektivs.

Basischarakteristika des ersten Studienkollektivs		n
Alter (Jahre)*		82(8.5)
Geschlecht*		
	♂	14
	♀	31
Pflegegrad		43
≥1		46
Kognitive Vorerkrankungen		
≥1		51
Schädelhirntrauma		
	wahrscheinlich	24
Sturzrettungszeit (Stunden)*		03:01 (04:29)

Tabellarische Darstellung der Basischarakteristika des ersten Studienkollektivs.

*n=Wenn Anzahl des Datensatzes n ≠ 45, dann wird n angegeben, ansonsten gilt n=45. Angaben in Prozent oder * Median (Interquartilabstand); ♀ = weiblich; ♂ = männlich.*

3.1.1 Delir – Gruppen und Testungen

In Abbildung 3 werden in einem Balkendiagramm die Gruppen nach Delir-Diagnostik dargestellt. Von den 45 Studienteilnehmer*innen erfüllten 24 die Studienkriterien für ein Delir, dies entspricht ca. 53%. Die restlichen 21 Personen hatten kein Delir.

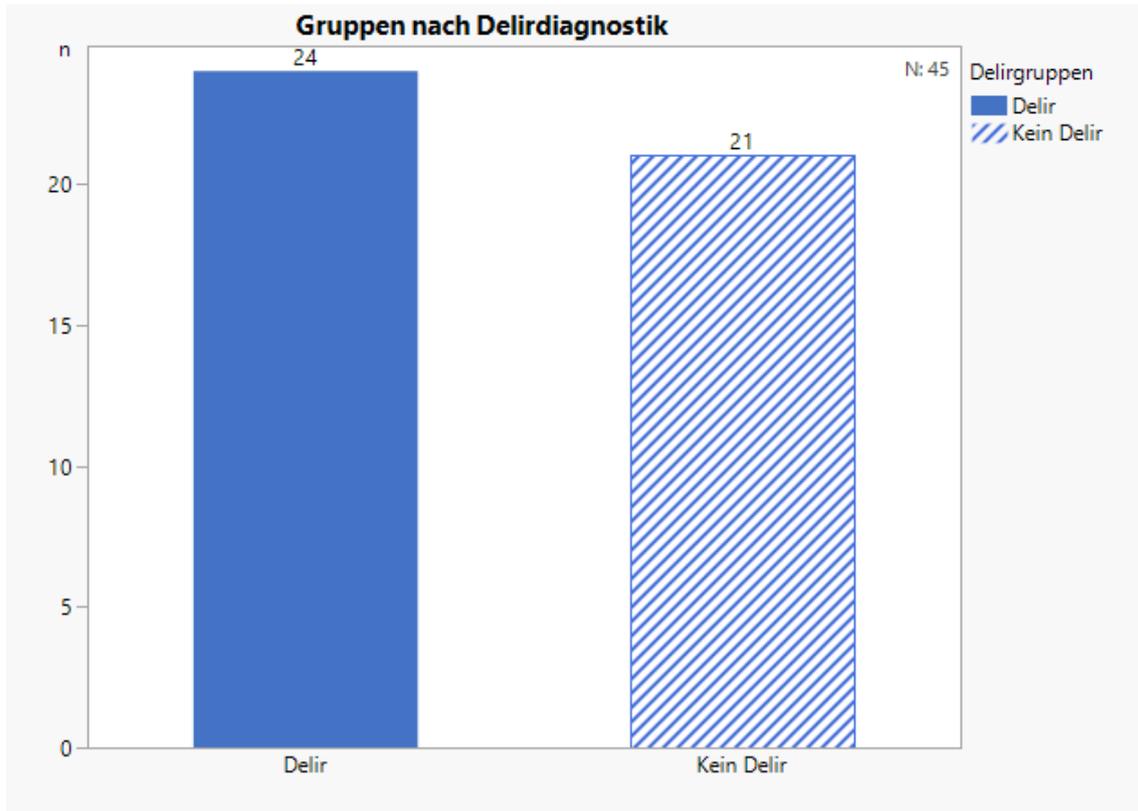


Abbildung 3; Fallzahlgröße der Delir-Gruppen.

Balkendiagramm zur Delir / Kein-Delir-Gruppengröße. n = Anzahl; Delir $\geq 1 / 2$ positiven Delirscreeningtests (Confusion Assessment Method / CAM-S= Confusion Assessment Method - Severity)

Gruppenbeschreibung durch Assessmenttests

Tabelle 10 stellt die Ergebnisse der Assessmenttests nach Delir-Gruppen dar. In der Testung der Kognition und des Bewusstseins unterschieden sich die Gruppen insbesondere im BOMC, der zum gleichen Zeitpunkt wie die CAM-Testung erfolgte. Die Delir-Gruppe erfüllte mit einem Median von 15 Punkten die Kriterien für eine kognitive Einschränkung, während die Kein-Delir-Gruppe eine gute kognitive Funktion aufwies. Somit stehen die Testergebnisse des CAM und des BOMC zu diesem Zeitpunkt in Übereinstimmung. Der Uhrentest erfolgte im Rahmen des Proband*inneninterviews und zeigte, dass beide Gruppen Schwierigkeiten hatten eine Uhr zu zeichnen. Die Delir-Gruppe erreichte in dem visuokonstruktiven Test die niedrigeren Testergebnisse. In der RASS-Testung hatte ein Großteil der Patient*innen in beiden Gruppen einen adäquaten

Bewusstseinsstatus von 0 Pkt. Die Kein-Delir-Gruppe erreichte im Gruppen-Vergleich einen höheren Prozentwert für den agitierten Bewusstseinszustand. Jedoch befanden sich alle Patient*innen mit einem hypoaktivem RASS-Wert von -1 in der Delir-Gruppe. Alle betroffenen Patient*innen nahmen mindestens ein delirogenes Medikament ein (Daten nicht gezeigt). In der DEMMI-Testung und dem Depressions-Screening unterscheiden sich die Gruppen nicht wesentlich.

Tabelle 10; Assessmenttests nach Delir-Gruppen.

Ergebnisse der Assessmenttest				
<u>Geriatrische Assessmenttests</u>				
	Rang	n	Kein Delir	Delir
BOMC (Pkt.)		19/15	4(5)	15(20)
DEMMI (Pkt.)		20/24	24(21.25)	11(21.75)
DIA-S (Pkt.)		20/14	1(1.75)	1(3.25)
<u>Assessmenttests des Proband*inneninterviews</u>				
Uhrentest (Pkt.)		21/19	5(2)	2(4)
RASS*				
	-1		0	21
	0		81	67
	1		19	12
<i>Ergebnisse der Assessmenttest nach den Delir-Gruppen.</i>				
<i>n=Wenn Anzahl des Datensatzes n ≠ 45, dann wird n (Kein Delir/ Delir) angegeben, ansonsten besteht die Verteilung n=45 (21xKein Delir/24xDelir). Angaben in Median (Interquartilabstand) oder *ganzen Spaltenprozent. BOMC= Blessed Orientation and Concentration Test. DEMMI= de Morton Mobility Index; DIA-S= Die Depression im Alter Skala; Pkt. = Punkte; RASS= Richmond Agitation Sedation Scale.</i>				

Zeitpunkte der Delirtestungen

Das Delir konnte durch zwei methodische Ansätze diagnostiziert werden, sodass der Endpunkt Delir als erfüllt galt, wenn mindestens ein positives Testergebnis in den Delirscreeningtests (CAM/ CAM-S) bestand.

Die Testung mit den Delirinstrumenten unterscheidet sich im Wesentlichen durch den zeitlichen Abstand zur Operation. Dies wird in Abbildung 4 dargestellt. Die Box-Plots geben die maximalen und minimalen Werte an sowie den Interquartilsabstand mit dem Median wieder. Die Abbildung 4 zeigt, dass der CAM im Median am zweiten postoperativen Tag durchgeführt wurde. Es gibt einen extremen Ausreißerwert am 8. postoperativen Tag.

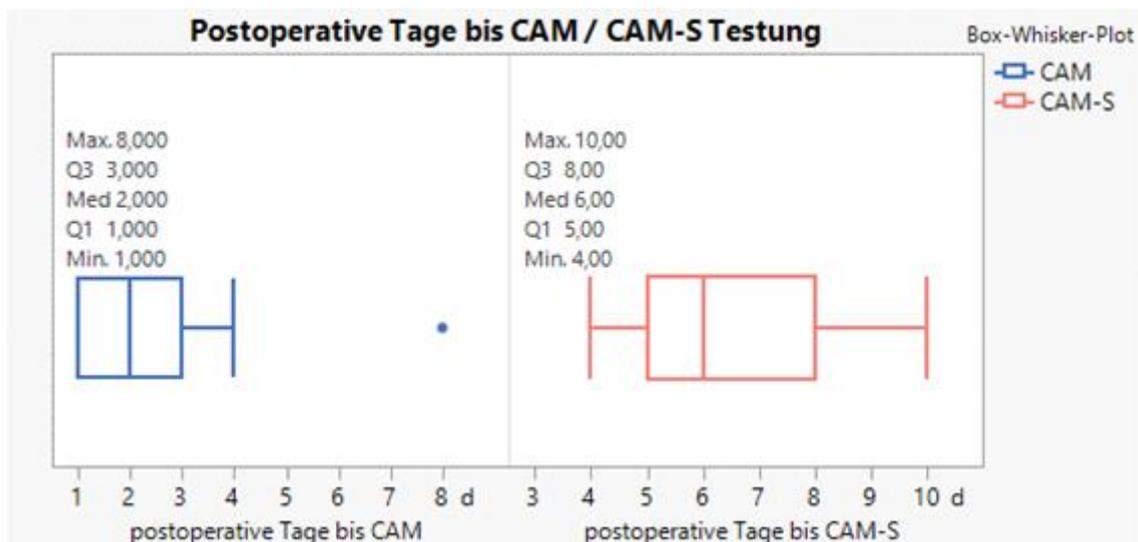


Abbildung 4; Die Zeitdauer bis zur Durchführung des CAM / CAM-S.

Box-Whisker-Plot im Vergleich der postoperativen Tage bis zur Testung von CAM / CAM-S; Angaben in d = postoperative Tage; CAM = Confusion Assessment Method; CAM-S = Confusion Assessment Method – Severity; Box = 1.-3. Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; IQA = Interquartilabstand; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

Der CAM-S erfolgte im Median am 6. postoperativen Tag. Somit lagen im Mittel 4 Tage zwischen den beiden Testungen. Insbesondere wenn Patient*innen gegen Ende der Arbeitswoche erkrankten, kam es zu verzögerten Untersuchungen durch zuzüglichen Wochenendtage.

Delirtestergebnisse im Vergleich

Die Ergebnisse der Delirtestungen je Messinstrument werden in Abbildung 5 dargestellt. Eine Person wurde lediglich durch den CAM-S getestet. Dadurch entstehen unterschiedliche Fallzahlangaben für die Delirscreeninginstrumente. In dem Einzelfall wurde die CAM-Testung durch den*die Ergotherapeut*in als wahrscheinlich positiv bewertet (Kommentarspalte), da der prästationäre kognitive Zustand des*r Patient*in nicht eruierbar war, konnte jedoch keine Aussage zu Item 1 des CAM genommen werden.

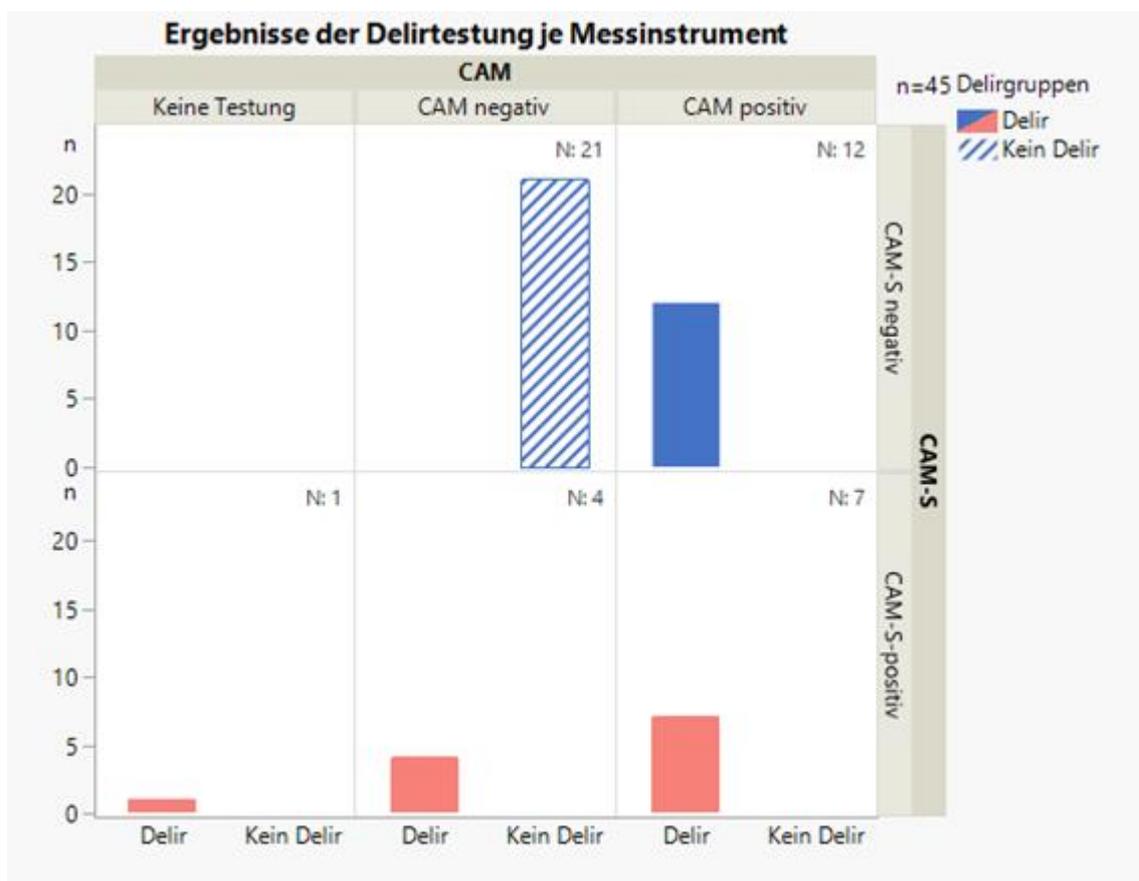


Abbildung 5; Ergebnisse der Delirtestungen.

Balkendiagramm der Delirtestergebnisse je Messinstrument (CAM/CAM-S). n = Anzahl; CAM = Confusion Assessment Method; CAM-S = Confusion Assessment Method Severity.

Von den 24 Patient*innen der Delir-Gruppe (CAM und/oder CAM-S positiv) hatten 19 einen positiven CAM-Test und 5 Personen ausschließlich einen positiven CAM-S Test. 7 Personen waren in beiden Delirtestungen positiv. Somit trug der CAM aus der Routineversorgung mit ca. 80% der positiven

Testergebnissen im Vergleich zu 12 positiven CAM-S Ergebnissen am häufigsten zur Delirdiagnose bei. Jedoch konnten 20% der Delirfälle nur durch die zusätzliche Testung ermittelt werden, die sonst unerkannt geblieben wären.

Delir Schweregradeinteilung und klinischer Verlauf

Das Delir ist nicht zu jedem Zeitpunkt des Tages in gleicher Intensität ausgeprägt. Einzelne Testergebnisse sollten als kognitive Stichprobe zu einem Zeitpunkt verstanden werden, die in Summe mehrerer Testzeitpunkte ein Vollbild der Schwere des Delirs ergeben. In den Abbildungen 6+7 wird dies dargestellt.

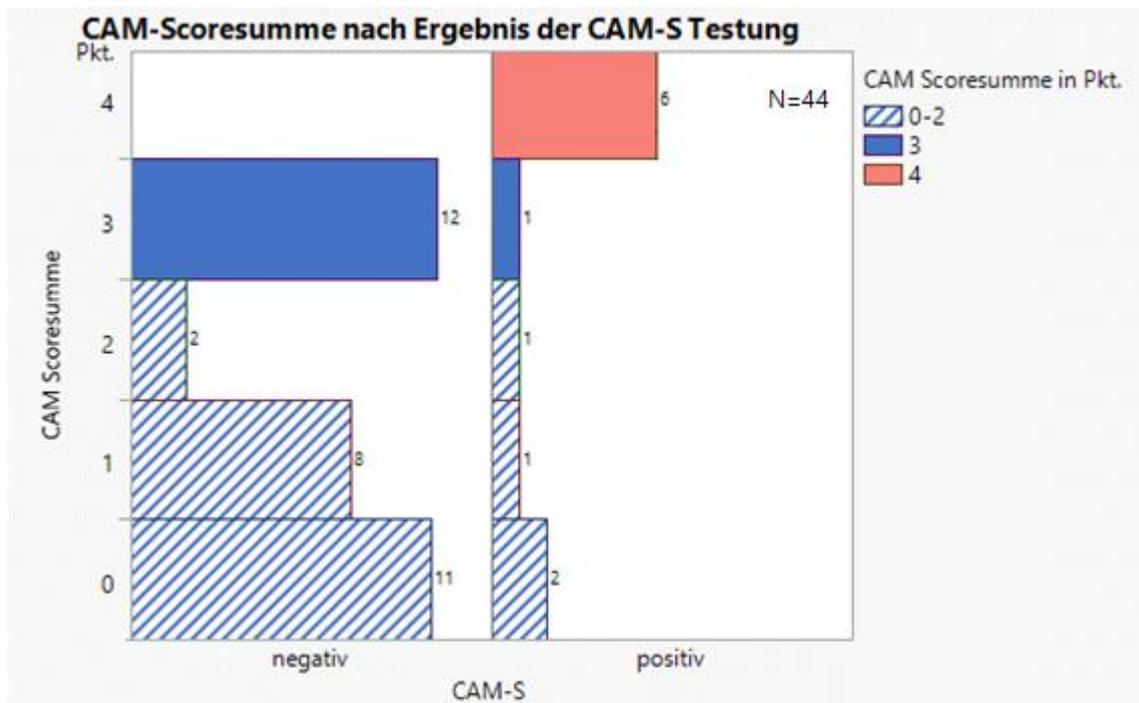


Abbildung 6; CAM-Scoresumme nach Ergebnis der CAM-S-Testung.

Zwei Histogramme zum Vergleich der CAM-Scoresumme nach qualitativen CAM-S Ergebnissen. Erreichbare CAM-Scorewerte 0-4 Pkt.; Delir positiv (volle Farben) ≥ 3 Pkt.; Delir negativ (schraffiert) ≤ 2 Pkt.; Häufigkeiten hinter jeder Säule; Pkt.=Punkte; CAM = Confusion Assessment Method; CAM-S = Confusion Assessment Method Severity.

Abbildung 6 stellt die Scoresumme der CAM-Testung im Vergleich zum CAM-S Testergebnis dar. Patient*innen mit einem Wert ≥ 3 waren in der CAM- Testung positiv auf ein Delir getestet worden. Von den insgesamt 24 Delirpatient*innen, hatten wie oben beschrieben 19 eine positive CAM-Testung. Hervorzuheben sind die 6 Patient*innen die in der CAM-Testung einen Summenscore von 4 Punkten hatten, denn diese waren alle in der zweiten Testung weiterhin Delir-positiv. Von

den 13 Patient*innen mit einem initialen CAM-Summscore von 3 Punkten erfüllten zwölf in der zweiten Testung die Delirkriterien nicht mehr. Die Grafik stellt außerdem dar, dass von 4 Patient*innen die in der CAM-S Testung erstmals positiv auf ein Delir getestet wurden, bereits 2 in der CAM-Testung in einzelnen Items als kognitiv auffällig beschrieben wurden. Diese Patient*innen hatten somit ein subsyndromales Delir in der CAM-Testung und bildeten im Verlauf das Vollbild eines Delirs aus.

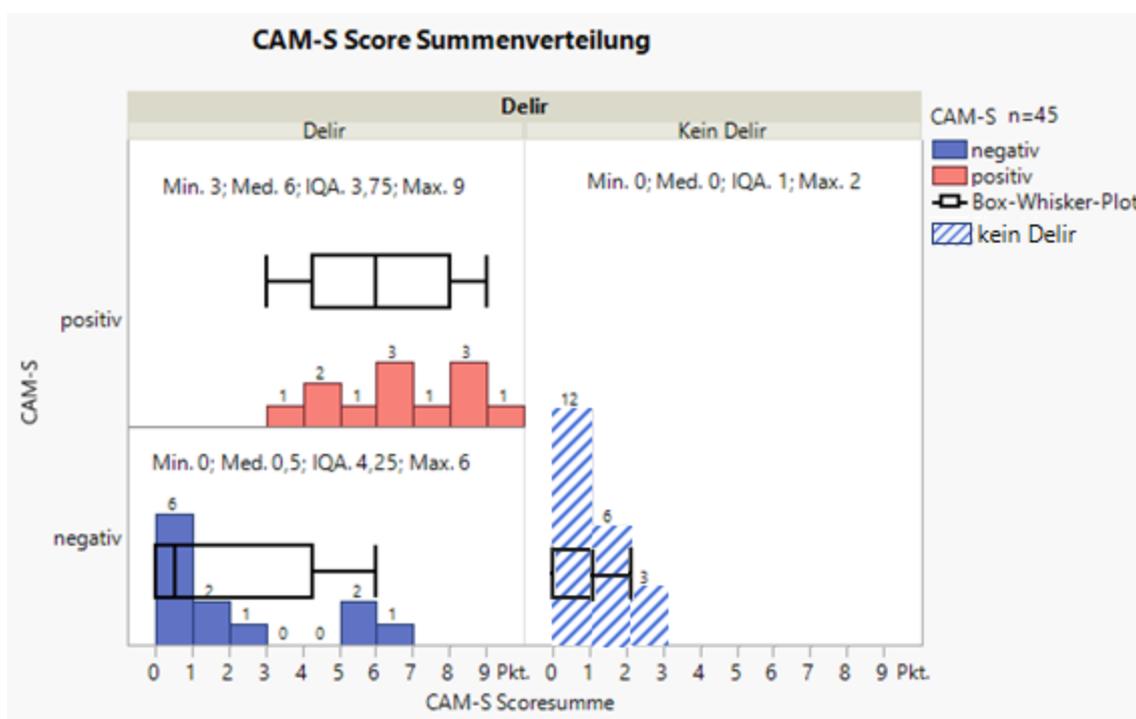


Abbildung 7; CAM-S-Score Summenverteilung.

Drei Histogramme mit Box-Whisker-Plot zum Vergleich der CAM-S-Scoresumme nach Delir-Gruppen (Delir / Kein-Delir). Delir positiv (volle Farben); Delir negativ (schraffiert; Erreichbare CAM-S-Scorewerte 0-19 Punkte; Delir-Schweregradeinteilung in leicht 1-2, moderat 3-4 und schwer ≥ 5 Punkte; CAM-S = Confusion Assessment Method Severity; n = Anzahl; Häufigkeiten über jeder Säule angegeben; Pkt.= Punkte; Box = 1.-3.Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; IQA = Interquartilabstand; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

Abbildung 7 zeigt die CAM-S-Scoresumme nach den Delir-Gruppen. Die Punktwertangaben werden gruppiert und stellen die Schwere der kognitiven Veränderung dar (leicht 1-2, moderat 3-4 und schwer ≥ 5 Punkte).

Die Patient*innen die im CAM-S positiv getestet wurden, hatten mit einem Median von 6 Punkten (3,75) höhere Scoresummen, als solche die lediglich im CAM einige Tage zuvor positiv getestet wurden 0,5 Punkte (4,25). Die durch den CAM-S neudiagnostizierten 5 Patient*innen hatten einen Median von 8 (2) Punkten (Daten nicht gezeigt). Von den 10 Patient*innen die ein subsyndromales Delir in der Routinediagnostik hatten (Abb.6), waren in der CAM-S-Testung nur noch 3 Personen in einzelnen Items positiv. Abbildung 6 und 7 zeigen, dass sich kognitive Auffälligkeiten über den zeitlichen Verlauf unterschiedlich entwickeln und entweder in ein Delirvorbild münden (Abb.6) oder sich gänzlich zurückbilden (Abb.7). Zusammenfassend stellen Abbildung 6 und 7 dar, dass die Patient*innen mit einem Delir unterschiedlich schwere kognitive Auffälligkeiten zeigten, während solche mit einem länger anhaltenden / spät diagnostizierten Delir (CAM-S positiv) hochsymptomatisch waren.

3.1.2 Delir Risikofaktoren und auslösende Faktoren

Nicht veränderbare Risikofaktoren

Die beiden Gruppen (Delir / Kein-Delir) werden in Tabelle 11 anhand ihrer nicht veränderbaren Risikofaktoren beschrieben.

Die Patient*innen der Delir-Gruppe waren mit ca. 84 Jahren im Schnitt 5 Jahre älter als die der Kein-Delir-Gruppe. Für das Alter >75 Jahre wird für ein Delir ein relatives Risiko von 1.69 [0.53-5.42] berechnet. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den beiden Gruppen besteht in der Pflegebedürftigkeit. So haben rund $\frac{3}{4}$ aller Patient*innen der Delir-Gruppe einen Pflegegrad ≥ 1 , während in der Kein-Delir-Gruppe rund 85% keinen Pflegegrad hatten. Für das Vorhandensein von mindestens einem Pflegegrad wird für ein Delir ein relatives Risiko von 3.04 [1.58-5.84] berechnet. Auch im Vergleich der einzelnen Pflegegrade, hat die Delir-Gruppe über alle Pflegegrade die höheren Prozentanteile. (Daten nicht gezeigt). Dementsprechend divergieren auch die Barthel-Indices der beiden Gruppen, der ein Maß für die Pflegebedürftigkeit ist. Ein weiterer Faktor, der die Gruppen unterscheidet, ist die kognitive Vorgeschichte.

Tabelle 11; Nicht veränderbare Delirrisikofaktoren.

Nicht veränderbare Delirrisikofaktoren					
	Gruppe	n	Kein Delir	Delir	RR***
Alter (Jahre)*			79 (7.5)	84 (6.75)	
	> 75				1.69 [0.53-5.42]
Geschlecht**					
	♂		8	6	-
	♀		13	18	1.36 [0.69-2.66]
Barthel-Index (Pkt.) *		20/24	37.5(22.5)	25(30)	
	≤30				1.23 [0.70-2.15]
CKI (Pkt.) *			1(1.5)	1(2.75)	
	≥1				1 [0.56-1.79]
Pflegegrad		20/23			
	≥1		15	74	3.04 [1.58-5.84]
Kognitive Vorerkrankungen					
	≥Eine		29	71	2.32 [1.20-4.49]
Sturzrettungszeit (Stunden)*			2:59(03:19)	03:20(06:41)	
	≥ 3				1.13 [0.65-1.96]
<i>Nicht veränderbare Delirrisikofaktoren mit dem errechneten relativen Risiko.</i>					
<i>n= Wenn Anzahl des Datensatzes n ≠ 45, dann wird n (Kein Delir/ Delir) angegeben, ansonsten besteht die Verteilung n=45 (21xKein Delir/24xDelir); Angaben in Spaltenprozent; *Median (Interquartilabstand), **n(Spalte) oder *** RR [95% Konfidenzintervall]; ♀ = weiblich; ♂ = männlich; Pkt.= Punkte; RR = Relatives Risiko; Gruppe = Dichotomisierungswert für RR-Angaben; CKI= Charlson-Komorbiditäts-Index.</i>					

So war der Anteil der kognitiv vorerkrankten Patient*innen in der Delir-Gruppe mit >70% deutlich höher als in der Kein-Delir-Gruppe (ca. 30%). Dementsprechend ergibt sich für das Vorhandensein einer kognitiven

Vorerkrankung ein relatives Risiko von 2.32 [1.20-4.49] für das Entwickeln eines Delirs. Bezüglich der körperlichen Vorerkrankungen (Charlson-Komorbiditäts-Index), der Geschlechterverteilung und der Sturzrettungszeit bestehen keine wesentlichen Unterschiede. Somit stellen insbesondere das Alter, die hohe Pflegebedürftigkeit und die kognitive Vorgeschichte die höhere Delir-Vulnerabilität der Patient*innen in der Delir-Gruppe dar.

Veränderbare Risikofaktoren

Die veränderbaren Risikofaktoren der Delir-Gruppen werden in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12; Veränderbare Delirrisikofaktoren.

Veränderbare Delirrisikofaktoren					
	Gruppe	n	Kein Delir	Delir	RR**
Sensorik					
Eingeschränkter Visus		21/22	24	36	1.32 [0.74-2.34]
Eingeschränkte Akustik		21/23	33	91	6 [1.61-22.32]
Medikation					
Delirogene Medikamente (n)*			2(1)	2(1.75)	
	≥1				1.08 [0.51-2.30]
<i>Veränderbare Delirrisikofaktoren mit dem errechneten relativen Risiko.</i>					
<i>n=Wenn Anzahl des Datensatzes n ≠ 45, dann wird n (Kein Delir/ Delir) angegeben, ansonsten besteht die Verteilung n=45 (21xKein Delir/24xDelir). Angaben in ganzen Spaltenprozent, * Median (Interquartilabstand) oder ** RR [95%Konfidenzintervall]; RR = Relatives Risiko; Gruppe = Dichotomisierungswert für RR-Angaben.</i>					

Die Sensorik der Delir-Gruppe war im Durchschnitt stark eingeschränkt, dabei fanden die Testungen bereits mit den bestmöglichen / vorhandenen Hilfsmitteln

statt. Insbesondere das Hörvermögen war bei 90% der deliranten Patient*innen eingeschränkt. Das relative Risiko für ein Delir bei eingeschränktem Hörvermögen ist 6 [1.61-22.32]. Zudem zeigten ca. 1/3 der Patient*innen eine Visusreduktion. In der Kein-Delir-Gruppe war die Anzahl der Patient*innen mit eingeschränktem Hörvermögen deutlich geringer und auch der Visus war seltener reduziert.

Die Medikation mit delirogenen Substanzen lag in beiden Gruppen bei einem Median von 2 (1) Verordnungen. Die am häufigsten verabreichte Substanzgruppe war in beiden Gruppen Opiate / Opioide, gefolgt von Antipsychotika und Antidepressiva. Im Gruppenvergleich bestehen keine spezifischen Häufungen der bewerteten Medikamente (nicht dargestellt).

In Bezug auf Schlafstörungen und Schmerzempfinden unterscheiden sich die Gruppen nicht wesentlich (nicht dargestellt). Interessanterweise geben jedoch mehr Patient*innen der Kein-Delir-Gruppe eine Schlafstörung im Krankenhaus an, die Selbstangaben der Delir-Gruppe ist kritisch zu hinterfragen.

Potenzielle Auslöser eines Delirs

Potenzielle Auslöser eines Delirs werden in Tabelle 13 dargestellt. Sie sind chronologisch von Sturz bis zur postoperativen Phase geordnet.

Ein Schädelhirntrauma galt als wahrscheinlich, wenn mindestens zwei der Faktoren (Kopfbeteiligung in einer objektiven Quelle; innere oder äußere Verletzung des Kopfes; Kopfbeteiligung glaubhaft angegeben; Computertomographie in der Notaufnahme) zu trafen. So haben sich in Annäherung ca. $\frac{1}{4}$ - $\frac{1}{3}$ der Patient*innen in der Delir-Gruppe bei dem initialen Trauma den Kopf angeschlagen, der Anteil in der Kein-Delir-Gruppe war geringer.

Tabelle 13; Potenzielle Auslöser eines Delirs nach Delir-Gruppen.

Potenziell Delir auslösende Faktoren					
	Gruppe	n	Kein Delir	Delir	RR**
Schädelhirntrauma					
Wahrscheinlich*			19	29	1.27 [0.73-2.23]
Intraoperativ					
OP-Dauer (min.)		21/23	63(44.5)	59(28)	
	> \bar{X}				0.85 [0.45-1.59]
Anästhesie-Dauer (min.)		20/23	140(64.8)	108(5)	
	> \bar{X}				0.52 [0.24-1.12]
Postoperativ					
Blasenkathetertage			2(3)	2(4.75)	
	≥ 1				1.48 [0.78-2.80]
Systemische Infektionen*			5	13	
	vorhanden				1.46 [0.77-2.78]
Erythrozytenkonzentratgabe*			19	29	
	≥ 1				1.27 [0.73-2.23]
<i>Potenziell Delir auslösende Faktoren mit dem errechneten relativen Risiko.</i>					
<i>n=Wenn Anzahl des Datensatzes n \neq 45, dann wird n (Kein Delir/ Delir) angegeben, ansonsten besteht die Verteilung n=45 (21xKein Delir/24xDelir). Angaben in Median (Interquartilabstand), *ganzen Spaltenprozent oder RR [95%Konfidenzintervall]; \bar{X} = Mittelwert; RR = Relatives Risiko; Gruppe = Dichotomisierungswert für RR-Angaben; min. = Minuten.</i>					

Als intraoperative Faktoren die potenziell ein Delir auslösen können, wurden OP-Dauer und Anästhesie-Dauer in Minuten berechnet. Die OP-Dauer, als Schnitt-nahtzeit, liegt in beiden Gruppen bei ca. 60min. Die Anästhesie-Dauer von

Einleitung bis Narkoseende betrug in der Kein-Delir-Gruppe im Median 140min. und in der Delir-Gruppe 108min. Angaben zu möglichen protektiven Narkoseverfahren wurden nicht angegeben, auch wurde nicht dokumentiert, ob aus delirpräventiven Gründen eine kürzere OP-/ Narkosezeit gewählt wurde, darauf deutet das scheinbar erniedrigte relative Risiko für diese beiden Faktoren hin.

In der postoperativen Phase wurden Blasenkathetertage, systemische Infektionen, sowie Blutverlust (Erythrozyten-Konzentratgabe) bestimmt, es bestehen keine wesentlichen Gruppenunterschiede. In der Einzelfallauswertung (Auswertung im Rahmen von medizinischen Fallvignetten) ließ sich zeigen, dass sich die potenziellen Auslöser in der Delir-Gruppe häufen und sehr individuell verteilt waren.

3.1.3 Serum-Biomarkerdiagnostik

Die in diesem Abschnitt präsentierten Daten sind Rohwerte. In Tabelle 14 werden die Serum-Biomarkerkonzentrationen des Gesamtkollektivs zu Fragestellung 1 dargestellt. Alle Serum-Biomarkerkonzentrationen lagen im quantifizierbaren Messbereich. Die Konzentration von GFAP, NF-L und UCH-L1 sind im Vergleich zur gesunden Referenzpopulation deutlich erhöht, tTau lag im Spektrum der gesunden Referenzwertangaben. Die Konzentrationen schwanken stark interindividuell.

Tabelle 14; Serum-Biomarkerkonzentrationen des ersten Studienkollektivs.

	Median	IQA	CV%*	Min.; max.
GFAP	286.3	273.5	4(3)	112.7;1609.4
NF-L	36.9	20.8	3(3)	13.1;168.3
tTau	0.48	0.87	6.5(14.5)	0.07;4.59
UCH-L1	64.1	40.2	5(5.5)	17.1; 639.7

Serum-Biomarkerkonzentrationen des ersten Studienkollektivs.

*Angaben in Pikogramm/Milliliter (in pg/ml). IQA= Interquartilabstand; Min: =Minimum; Max.=Maximum. GFAP =Glial fibrillary acidic protein; NF-L=Neurofilament-light; tTau=Total-TAU; UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1. *CV% = intra-Assay Variationskoeffizient als dimensionsloses Streuungsmaß um den Mittelwert * Angabe als Median (Interquartilabstand).*

Zum Vergleich werden hier aus Tabelle 5 und 6 nochmals die von Quanterix® angegeben Bestimmungsgrenzen und Referenzwerte einer gesunden Population der einzelnen Serum-Biomarker genannt (Detektion/ Quantifizierung / gesunder Referenzwert): GFAP (0.221/ 0.467/ 90.2 pg/ml); NF-L (0.104/ 0.241/ 10.8 pg/ml); t Tau (0.024/0.053/ 0.86 pg/ml); UCH-L1 (1.74/ 5.45/ <5.45 pg/ml)

116.

3.1.3.1 Modulierende Faktoren der Serum-Biomarker

Die Serum-Biomarker sind von multiplen kinetischen Einflussgrößen abhängig. An dieser Stelle werden beispielhaft als Einflussgrößen die Sturzrettungszeit und die Nierenfunktion dargestellt.

Sturzrettungszeit

Die Sturzrettungszeit kann Einfluss auf die Konzentration der Serum-Biomarker nehmen. Um den Effekt der Sturzrettungszeit für die Serum-Biomarker zu bewerten, wurde der Spearman Rangkorrelationskoeffizient r berechnet. Eine Korrelation besteht nur dann, wenn der p -Wert <0.05 ist. Die Effektstärke r gibt an, welchen Effekt zwei nicht normalverteilte Variablen aufeinander haben. Die Richtung wird durch das Vorzeichen angegeben. Zur Interpretation von r werden hier die Grenzbeträge für die Effektklassen benannt: 0-0.19 = sehr schwach; 0.2-0.39 = schwach; 0.4-0.59 = moderat; 0.6-0.79 = stark; 0.8-1 = sehr stark. Die Sturzrettungszeit beeinflusst die Serum-Biomarkerkonzentration von NF-L und UCH-L1 schwach, GFAP und tTau nur sehr schwach. Zu beachten ist, dass bspw. UCH-L1 negativ korreliert, also eine kürzere Rettungszeit zu höheren Serum-Biomarkerkonzentrationen führt, dies ist bei NF-L umgekehrt.

Tabelle 15; Effektstärke der Sturzrettungszeit auf die Serum-Biomarker im ersten Studienkollektiv.

Effektstärke der Sturzrettungszeit auf die Serum-Biomarker				
	GFAP	NF-L	tTau	UCH-L1
Sturzrettungszeit	0.00 (0.997)	0.22 (0.141)	-0.026(0.87)	-0.34 (0.022)

Dimensionslose Angabe des Effekts durch Spearman Rangkorrelationskoeffizient r (p). Interpretation von r : 0-0.19 = sehr schwach; 0.2-0.39 = schwach; 0.4-0.59 = moderat; 0.6-0.79 = stark; 0.8-1 = sehr stark; negative Werte korrelieren negativ; positive Werte korrelieren positiv. GFAP = Glial fibrillary acidic protein; NF-L=Neurofilament-light; tTau=Total-TAU; UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.

Nierenfunktion und NF-L

Abbildung 8 zeigt die Abhängigkeit des Serum-Biomarkers NF-L von der KDIGO Klassifikation, die anhand der glomerulären Filtrationsrate zum Notaufnahmzeitpunkt bestimmt wurde. Die Abbildung stellt die Tendenz zu erhöhten NF-L-Konzentrationen mit fortschreitender Nierenfunktionsverschlechterung dar. An dieser Stelle ist zu beachten, dass ein Punkt in der Graphik einen Datensatz beschreibt und diese pro KDIGO-Gruppe nicht gleich verteilt sind. Die Darstellung umfasst ebenfalls die Darstellung der Delir-

Gruppenzugehörigkeit. Für eine multivariate Aussage liegen pro KDIGO Gruppe nicht ausreichend viele Datensätze vor.

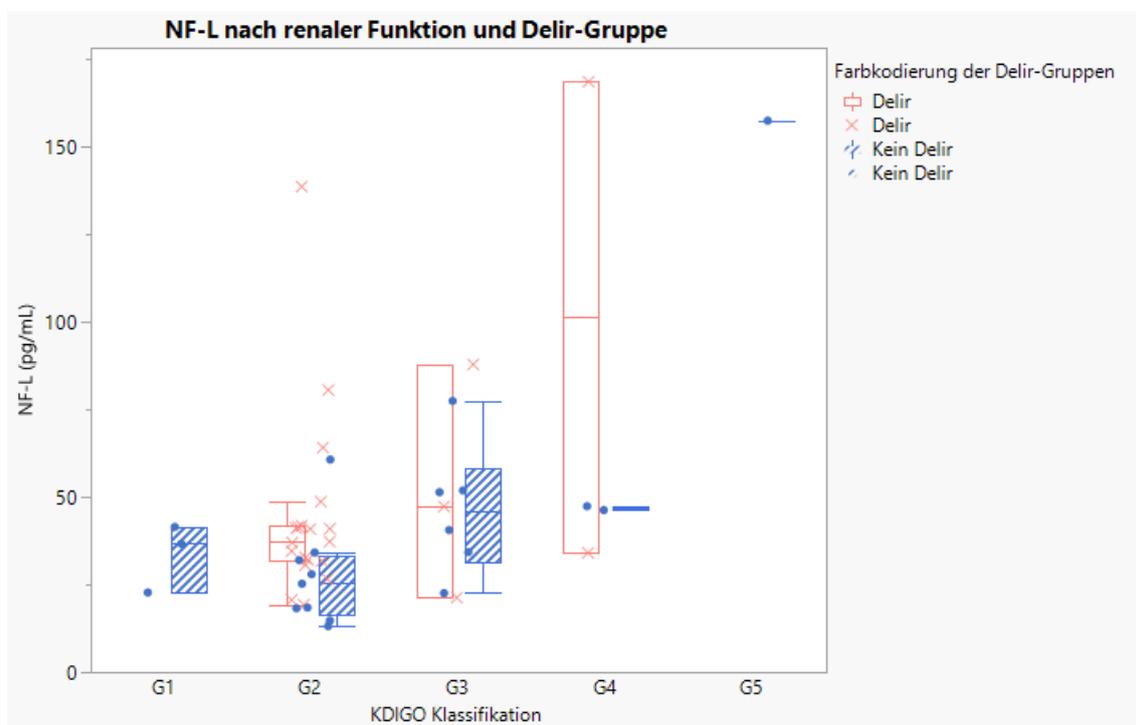


Abbildung 8; Neurofilament light in Abhängigkeit der renalen Funktion und der Delir-Gruppenzugehörigkeit.

Box-Whisker-Plots zum Darstellen der tendenziellen Konzentrationssteigerung von NF-L mit Fortschreiten der Nierenerkrankung. Angaben in Pikogramm/Milliliter (pg/ml). Box = 1.-3. Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; außerhalb liegende Datenpunkte= Ausreißer; KDIGO= Kidney Disease: Improving Global Outcomes = Klassifikationssystem der renalen Funktion: G1= ≥ 90 eGFR; G2= 60-89 eGFR; G3=30-59 eGFR; G4= 15-29 eGFR; G5= < 15 eGFR; eGFR= estimated glomerular filtration rate in mL/min/ 1.73m²; NF-L=Neurofilament-light.

3.1.4 Korrelation von Delirtestung und Serum-Biomarkerdiagnostik

Für die Berechnung des Zusammenhangs der Ziel-Variablen wurde der Wilcoxon-Mann-Whitney-Test verwendet. In Tabelle 16 werden für die Delir-Testung der Median und Interquartilabstand der Serum-Biomarker angegeben. Es wird gezeigt, dass in dem Patient*innenkollektiv kein Rangsummen-Unterschied zwischen der Delir-Gruppe und der Kein-Delir-Gruppe für die Serum-Biomarker GFAP; NF-L und tTau besteht. Für den Serum-Biomarker UCH-L1 wird mit einem p-Wert von 0.049 eine grenzwertig-positive Korrelation berechnet.

Tabelle 16; Korrelation der Serum-Biomarker-/ und Delir-Diagnostik.

Korrelation der Serum-Biomarker-/ und Delir-Diagnostik					
	Delir	Median*	IQA	CV%*	p-Wert
GFAP	Negativ	234.5	236.15	3 (3.5)	0.255
	Positiv	333.8	269.4	4(3)	
NF-L	Negativ	34.2	26.7	3 (4.5)	0.339
	Positiv	39.0	16.475	3 (3)	
tTau	Negativ	0.33	0.89	11(15)	0.191
	Positiv	0.51	0.81	4(9.75)	
UCH-L1	Negativ	51.1	41.45	5(7)	0.049
	Positiv	70.4	75.9	4(4.75)	

*Korrelationsberechnung mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-Test für die Delir-Gruppen und die Serum- Biomarker.
n=Anzahl 45 (negativ= 21; positiv = 24). *Angaben in Pikogramm/Milliliter (in pg/ml). p-Wert (Konfidenzniveau 95%); CV%: Coefficient of Variation: Dimensionsloses Streuungsmaß um den Mittelwert * Angabe als Median (Interquartilabstand); GFAP =Glial fibrillary acidic protein; NF-L=Neurofilament-light; tTau=Total-TAU; UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.*

3.1.5 Zusammenfassung zum ersten Ergebnisteil

In unserem Studienkollektiv wurden ca. 50% der Patient*innen positiv auf ein Delir getestet. Die kognitiven Symptome schwankten über den stationären Aufenthalt. Früh diagnostizierte Patient*innen mit einem Delir bildeten dies im Großteil der Fälle zurück, dahingegen waren Patient*innen mit einem persistierenden Delir oder einem spät einsetzenden Delir hochsymptomatisch. Es konnte hinreichend gezeigt werden, dass mit der Delirvulnerabilität (Alter, kognitive Vorgeschichte und Pflegebedürftigkeit) und dem Zusammenspiel verschiedener auslösender Faktoren ein Delir entsteht und keine Monokausalität zu einem Schädelhirntrauma besteht.

Die Serum-Biomarkerkonzentrationen von Glial fibrillary acidic protein, Neurofilament-light chain, Total-TAU und Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 schwanken stark interindividuell. Für GFAP, NF-L und UCH-L1 wurden erhöhte Konzentrationen für das Gesamtkollektiv festgestellt. Der Serum-Biomarker UCH-L1 korreliert im dargestellten Studienkollektiv mit einem p-Wert von 0.049 grenzwertig mit einem postoperativen Delir. Serum-Biomarker modulierende Faktoren bleiben auf Grund der Studienfallzahl nicht abschließend beurteilbar.

In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich für keinen der Serum-Biomarker ein ausreichend signifikanter prädiktiver Wert für ein postoperatives Delirs darstellen.

3.2 Zweite Fragestellung

Im folgenden Absatz werden die Ergebnisse zur 2. Fragestellung präsentiert.

Zunächst erfolgt die deskriptive Beschreibung des Studienkollektivs. Anschließend wird eine Übersicht zu den primären Endpunkten dargestellt. Im Anschluss werden die Serum-Biomarker in Ihrer Korrelation zu einer intrakraniellen Blutung und zur Sturzrettungszeit graphisch aufbereitet gezeigt. Schließlich folgt eine Zusammenfassung der Ergebnisse.

Es wurden retrospektive Daten von 37 Patient*innen nach dem Zusammenhang von Serum-Biomarkern und dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung in der cCT-Diagnostik ausgewertet.

Die Charakteristika des Gesamtkollektivs zu Fragestellung 2 werden in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17; Basis-Charakteristika des zweiten Studienkollektivs.

Basis-Charakteristika des zweiten Studienkollektivs		
		n
Total		37
Alter (Jahre)*		84 (7)
Geschlecht	Frauen	21
	Männer	16
Sturzrettungszeit (Stunden)*		02:40 (01:03)
	≥3 Stunden	12

Basis-Charakteristika des zweiten Studienkollektivs.
*n=Anzahl; Angaben in * Median (Interquartilabstand).*

Das durchschnittliche Alter betrug im Median 84 Jahre, die Alterswerte lagen zwischen 65 und Jahren. Frauen bildeten mit 21 Personen rund 57 Prozent der

Studienpopulation. Die durchschnittliche Sturzrettungszeit betrug 160 Minuten, davon hatten 2/3 der Patient*innen eine Sturzrettungszeit unter drei Stunden.

Die primären Endpunkte der zweiten Fragestellung sind der Nachweis einer intrakraniellen Blutung in der Computertomographie und die Höhe der Serum-Biomarkerwerte zum Notaufnahmezeitpunkt. Die Daten der Endpunkte werden in Tabelle 18 zusammengefasst.

Tabelle 18; Endpunktdaten des zweiten Studienkollektivs.

Endpunktdaten des zweiten Studienkollektivs.				
Intrakranielle Blutung				n
			Ja	18
			Nein	19
	Median	IQA	CV%	min.; max.
Serum-Biomarker*				
GFAP	360.1	237.4	3.7 (4.2)	152.6; 4469.3
NF-L	46.3	40.6	3.1 (3.7)	15.2; 329.1
tTau	0.45	0.65	10.2 (29.2)	0.07; 3.99
UCH-L1	90.6	95.5	8.5 (13.1)	29.1; 226.0
<i>Angaben in: n=Anzahl und * in Pikogramm/Milliliter (pg/ml) und CV% = intra-Assay Variationskoeffizient in Prozent, Angabe als Median (Interquartilabstand). max. = Maximum, min.= Minimum; GFAP =Glial fibrillary acidic protein; IQA=Interquartilabstand; NF-L = Neurofilament-light; tTau=Total-TAU; UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.</i>				

Tabelle 18 zeigt, dass bei 18 Personen eine intrakranielle Blutung durch eine cCT-Diagnostik in der Notaufnahme bestimmt wurde. Alle Serum-Biomarkerkonzentrationen lagen im quantifizierbaren Bereich. Im Vergleich zu den Referenzwerten einer gesunden Population ist ersichtlich, dass die Konzentration von GFAP, NF-L und UCH-L1 erhöht waren, tTau allerdings lag im Spektrum der gesunden Referenzwertangaben. Die Serum-Biomarker zeigten für alle Werte einen großen Abstand zwischen den Minimal und Maximalwerten und eine große interindividuelle Verteilung.

Zum Vergleich werden hier aus Tabelle 5 und 6 nochmals die von Quanterix® angegebenen Bestimmungsgrenzen und Referenzwerte einer gesunden Population der einzelnen Serum-Biomarker genannt (Detektion/ Quantifizierung / gesunder Referenzwert): GFAP (0.221/ 0.467/ 90.2 pg/ml); NF-L (0.104/ 0.241/ 10.8 pg/ml); t Tau (0.024/0.053/ 0.86 pg/ml); UCH-L1 (1.7/ 5.45/ <5.5 pg/ml) ¹¹⁶.

3.2.1 Gruppenanalysen der Serum-Biomarker

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der Endpunktdaten wurden die Serum-Biomarker-Daten nach dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung stratifiziert und die Korrelation mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-Test berechnet. Weiterhin wurde nach der Sturzrettungszeit stratifiziert, da diese einen erheblichen Einfluss auf die Serum-Biomarker-Daten nehmen kann. Dies wird graphisch in den Abbildungen 9-16 mittels Box-Plots dargestellt.

Zum Vergleich werden hier nochmals die zur Interpretation verwendeten kinetischen Daten aus Tabelle 7 pro Biomarker in Stunden/ * Tagen angegeben (frühester Serumbiomarkeranstieg/ erwarteter Höchstwert/ maximale Messbarkeit/ Halbwertszeit): GFAP (1/ 20/ 72/ 24-48) ^{111,150}; NF-L (12/ 14*/ Monate/ 21*) ^{132,150}; tTau (1/ 24/ -/ -) ¹⁴¹; UCH-L1 (1/ 8/ 48/ 6-10) ^{20,111,112,159}.

Glial fibrillary acidic protein

In Abbildung 9 wird die Serum-Biomarkerkonzentration von GFAP von Patient*innen mit/ohne ICB vorgestellt. Der Median (Interquartilabstand) des GFAP für Patient*innen ohne ICB liegt mit 225.8(204.7) pg/ml deutlich unter dem Median (Interquartilabstand) der Patient*innen mit einer intrakraniellen Blutung 426.9(1279.6) pg/ml. Die Berechnung des p-Werts ergibt eine starke Signifikanz mit einem p-Wert von < 0.001 , somit besteht wahrscheinlich eine Korrelation zwischen intrakranieller Blutung und der UCH-L1-Konzentration.

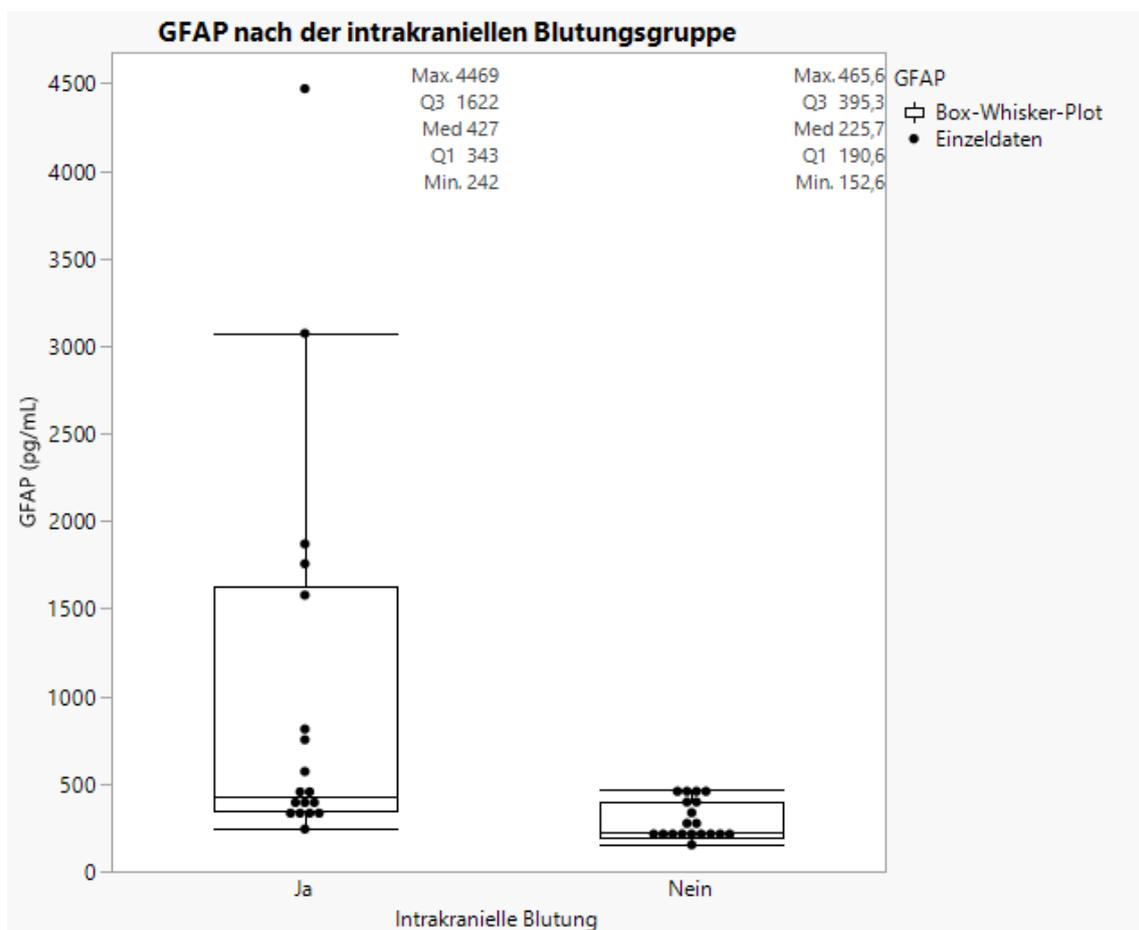


Abbildung 9; Glial fibrillary acidic protein nach der intrakraniellen Blutungsgruppe.

GFAP = Glial fibrillary acidic protein Angaben in pg/ml = Pikogramm/Milliliter; intrakranielle Blutung gruppiert in Ja/Nein; Box = 1.-3.Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

Abbildung 10 stellt die GFAP nach den Sturzrettungszeitgruppen dar. Für die Sturzrettungszeit wird mit einem p-Wert von 0.170 kein signifikanter Zusammenhang berechnet. Die Medianwerte von GFAP der Gruppen <3 vs. ≥3h liegen bei 395.3(197.6) vs. 286.9(326.1) pg/ml.

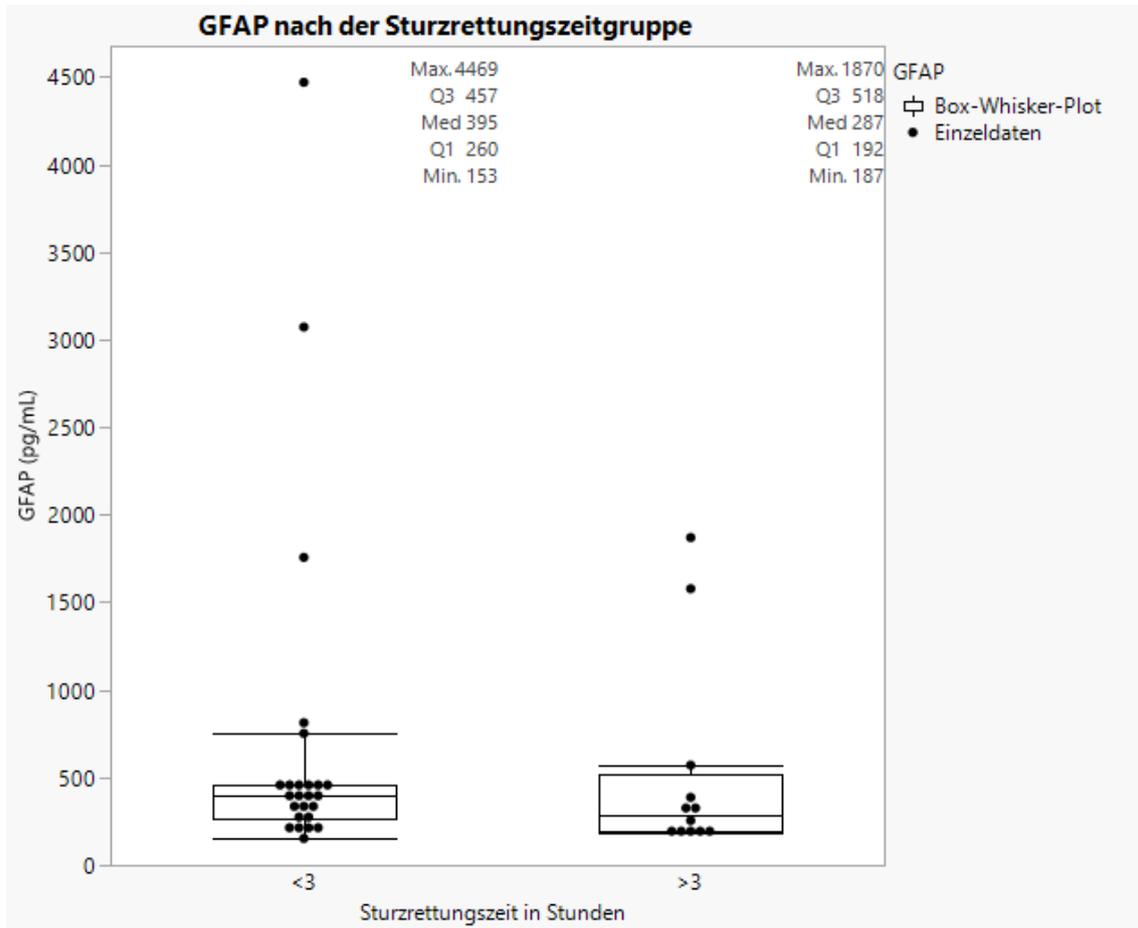


Abbildung 10; Glial fibrillary acidic protein nach der gruppierten Sturzrettungszeit.

GFAP=Glial fibrillary acidic protein Angaben in pg/ml=Pikogramm/Milliliter; gruppierte Sturzrettungszeitangabe in Stunden; Box = 1.-3.Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

Neurofilament-light

Abbildung 11 stellt die Verteilung der NF-L- Serum-Biomarkerkonzentration nach dem Auftreten einer ICB dar. In der Gruppe mit einer ICB liegt der Median (Interquartilabstand) mit 47.9(48.9) pg/ml höher als in der Nicht-Blutungs-Gruppe 35.8(39.7) pg/ml. Der p-Wert lässt mit 0.313 dennoch keinen signifikanten Zusammenhang ableiten.

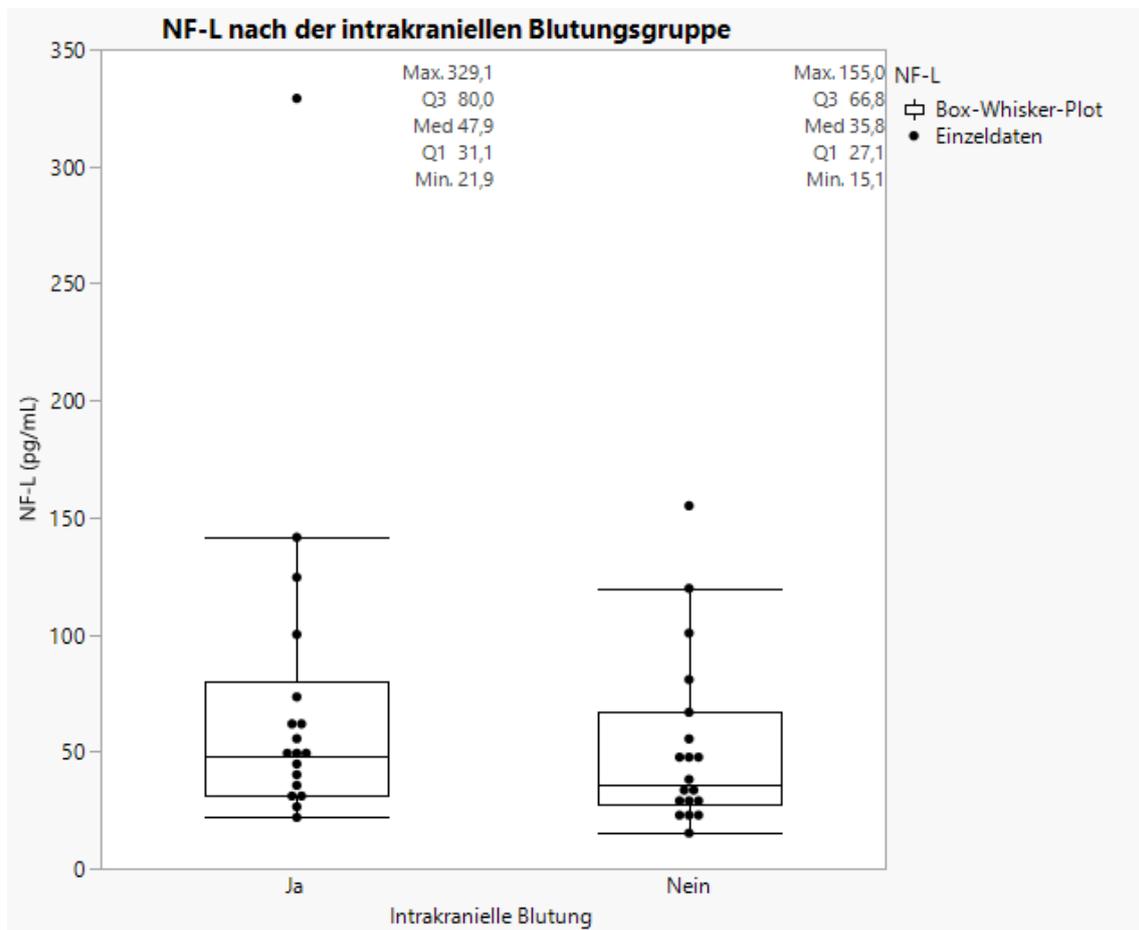


Abbildung 11; Neurofilament-light nach der intrakraniellen Blutungsgruppe.

NF-L=Neurofilament-light Angaben in pg/ml=Pikogramm/Milliliter; intrakranielle Blutung gruppiert in Ja/Nein; Box = 1.-3.Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

Abbildung 12 zeigt, NF-L gruppiert nach der Sturzrettungszeit in <3h vs. ≥3h. Die Medianwerte liegen für zwischen 46.3(32.8) pg vs. 47.0(80.1) pg/ml und sind mit einem p-Wert von 0.554 nicht signifikant unterschiedlich.

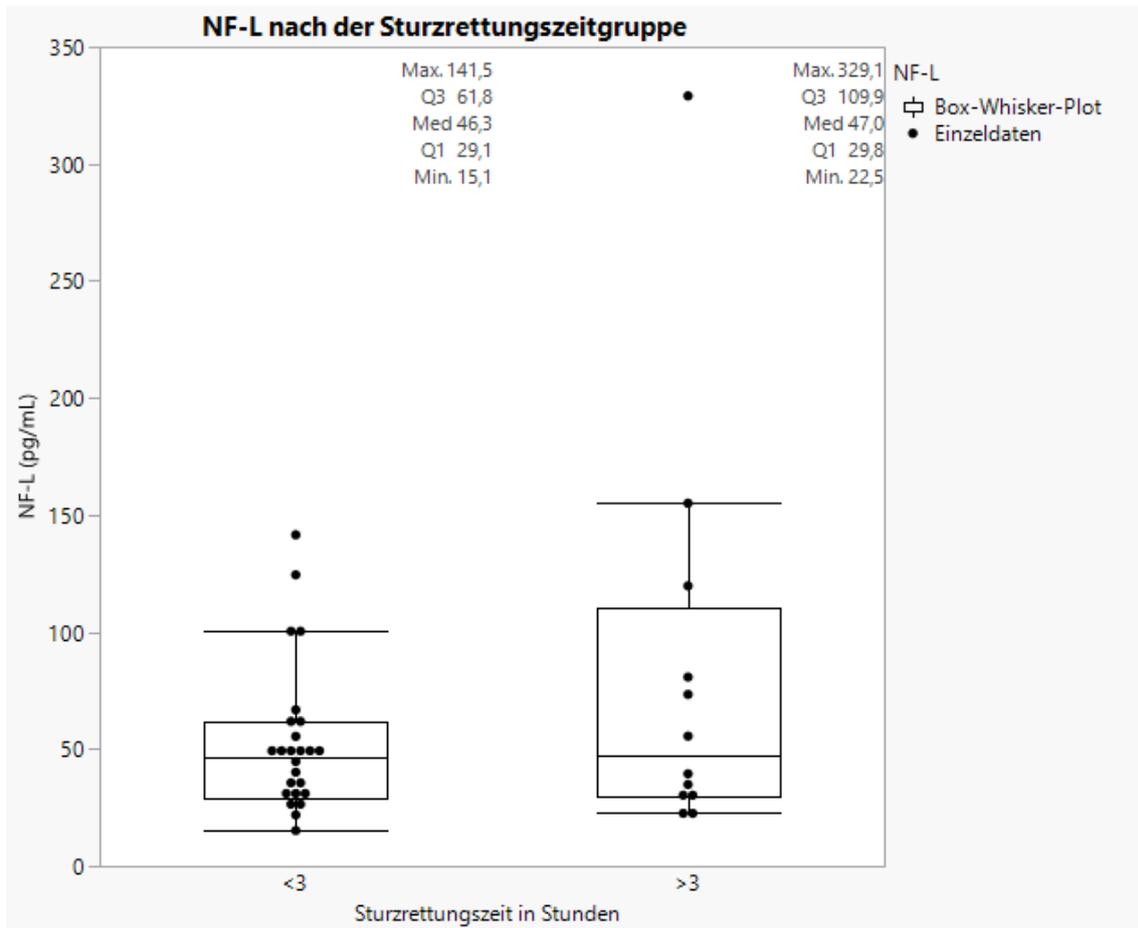


Abbildung 12; Neurofilament-light nach der gruppierten Sturzrettungszeit.

NF-L=Neurofilament-light Angaben in pg/ml=Pikogramm/Milliliter; gruppierte Sturzrettungszeitangabe in Stunden; Box = 1.-3.Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

Total Tau

Abbildung 13 zeigt, dass der Serum-Biomarker tTau im Median (Interquartilabstand) bei Patient*innen ohne Intrakranielle Blutung bei 0.58(0.88) pg/ml und bei Patient*innen mit einer ICB bei 0.32 (0.88) pg/ml lag. Der dazu berechnete p-Wert liegt bei 0.179, sodass wahrscheinlich keine Abhängigkeit des Serum-Biomarkers- tTau zum Auftreten einer ICB besteht.

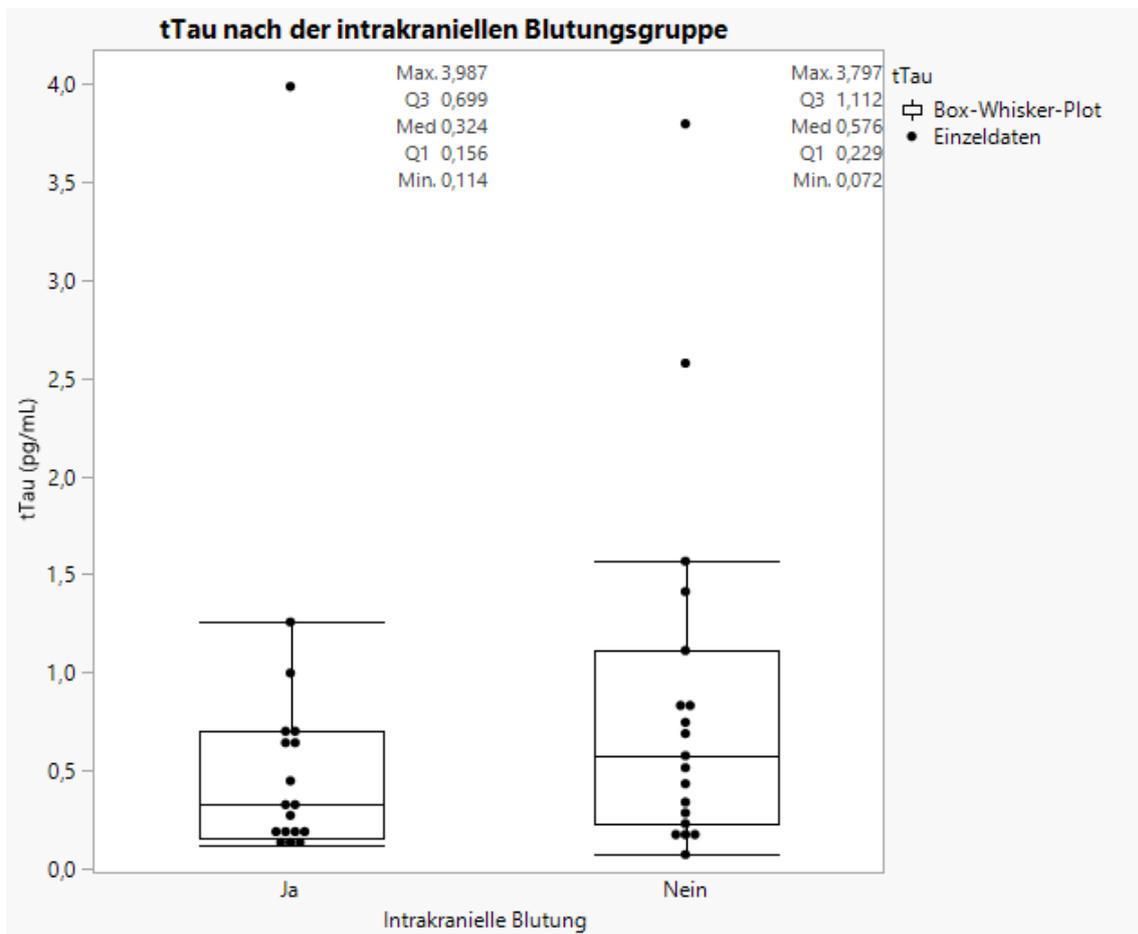


Abbildung 13; Total Tau nach der intrakraniellen Blutungsgruppe.

tTau=total Tau Angaben in pg/ml=Pikogramm/Milliliter; intrakranielle Blutung gruppiert in Ja/Nein; Box = 1.-3.Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

In Abbildung 14 wird tTau nach der Sturzrettungszeit (</≥3 Stunden) stratifiziert. Die Medianwerte liegen für <3h bei 0.51(0.71) pg/ml vs. ≥3 h 0.30(0.54) pg/ml. Die Sturzrettungszeit nahm somit wahrscheinlich keinen Einfluss auf die Serum-Biomarkerkonzentration.

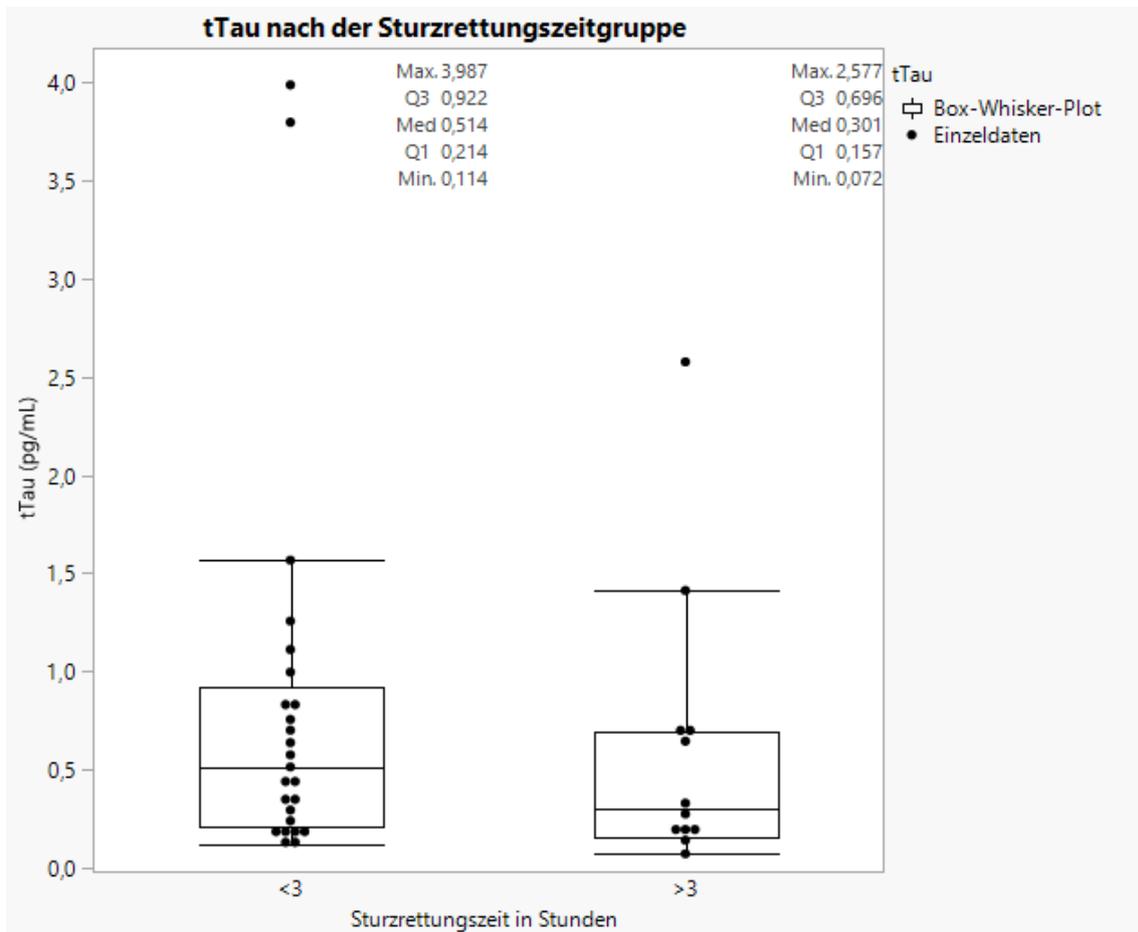


Abbildung 14; Total Tau nach der gruppierten Sturzrettungszeit.

tTau=total Tau Angaben in pg/ml=Pikogramm/Milliliter; gruppierte Sturzrettungszeitangabe in Stunden; Box = 1.-3.Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1

Abbildung 15 stellt die Konzentration des Serum-Biomarker UCH-L1 nach ICB-Auftreten dar. Der Median (Interquartilabstand) der Patient*innen ohne ICB liegt mit 68.1(68.0) pg/ml deutlich unter dem der ICB-Patient*innen 109.0(81.6) pg/ml. Es ließ sich eine p-Wert von 0.049 berechnen, sodass der Zusammenhang noch als signifikant gilt.

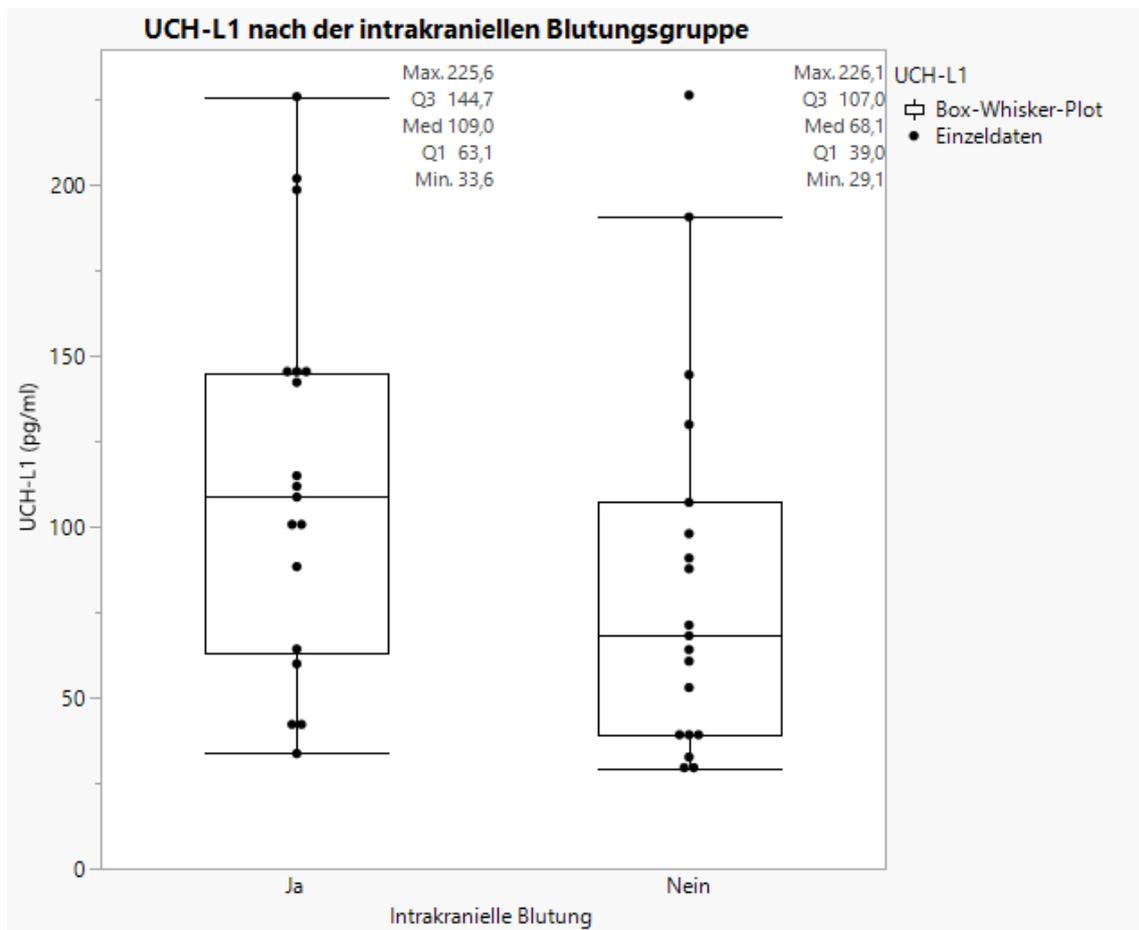


Abbildung 15; Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 nach der intrakraniellen Blutungsgruppe.

UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 Angaben in pg/ml=Pikogramm/Milliliter; intrakranielle Blutung gruppiert in Ja/Nein; Box = 1.-3.Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

Abbildung 16 stellt die Datenverteilung, nach Sturzrettungszeit -Gruppe geordnet dar. Auch für diese Stratifizierung zeigte sich für UCH-L1 ein signifikanter Unterschied mit einem p-Wert von 0.010. Die Medianwerte (Interquartilabstand) bei den Personen, die eine Sturzrettungszeit von <3 Stunden hatten liegt bei 109.0(81.6)pg/ml und damit deutlich höher als bei Personen, die eine Sturzrettungszeit von ≥ 3 Stunden hatten 68.1(68.0) pg/ml.

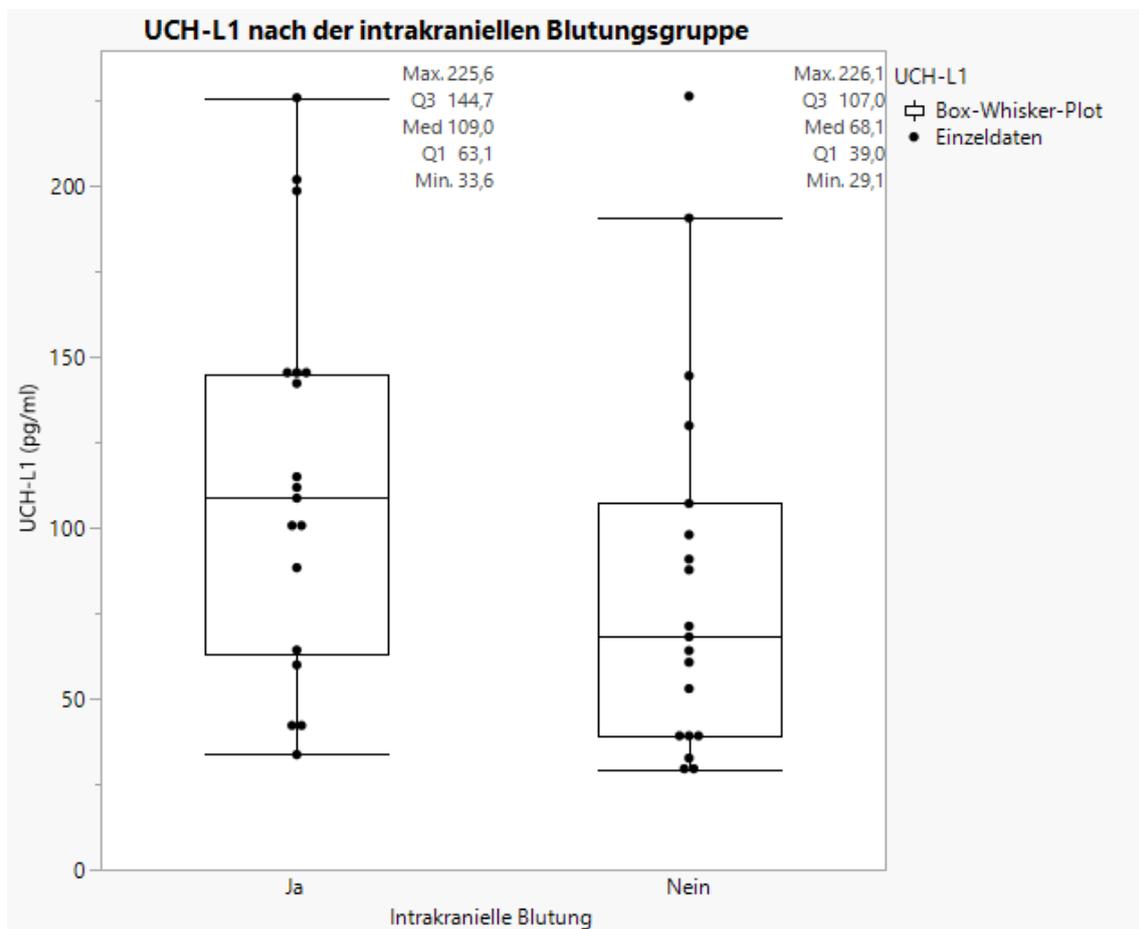


Abbildung 16; Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 nach der gruppierten Sturzrettungszeit.

UCHL-1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 Angaben in pg/ml=Pikogramm/Milliliter; gruppierte Sturzrettungszeitangabe in Stunden; Box = 1.-3.Quartile = Interquartilabstand; Whisker = 1.5x Interquartilabstand; durchgezogene Linie in der Box = Median; Max. = Maximum; Med. = Median; Min. = Minimum; Q1 = 1. Quartile; Q3 = 3. Quartile.

3.2.2 Intrakranielle Blutungsgruppe

Zur Untersuchung der Verteilung von intrakraniellen Blutungen am Gesamtkollektiv wurde zusätzlich nach Geschlecht und rheologischer Medikation stratifiziert. In der deskriptiven Statistik zeigten sich keine relevanten Unterschiede in der Verteilung von intrakraniellen Blutungen, wenn man nach diesen Variablen gruppierte.

3.2.3 Sturzrettungszeit und Serum-Biomarkerdiagnostik

Um die Korrelation der Sturzrettungszeit und der Serum-Biomarker-Daten auszudrücken, wurde der Spearman Rangkorrelationskoeffizient berechnet. Dieser drückt in negativer und positiver Richtung die korrelierte Effektstärke r aus. Die Signifikanz des Effekts wird durch p ausgedrückt. UCH-L1 korreliert nach diesen Berechnungen negativ mit der Sturzrettungszeit. D.h. eine kürzere Sturzrettungszeit macht einen erhöhten UCH-L1 Wert wahrscheinlicher. Dieser Effekt ist als schwach einzustufen ($r=-0,38$) und gilt als signifikant ($p=0,022$). Für GFAP und NF-L wurde eine Korrelation zur Sturzrettungszeit, mit einem p -Wert von 0.096 und 0.054 knapp abgelehnt. Die Sturzrettungszeit zeigt für tTau keine signifikante Korrelation.

Tabelle 19; Effektstärke der Sturzrettungszeit auf die Serum-Biomarker im zweiten Studienkollektiv.

Effektstärke der Sturzrettungszeit auf die Serum-Biomarker				
	GFAP	NF-L	tTau	UCH-L1
Sturzrettungszeit	-0.28 (0.096)	0.32 (0.054)	-0.24 (0.149)	-0.38 (0.022)
<i>Dimensionslose Angabe des Effekts durch Spearman Rangkorrelationskoeffizient r (p). Interpretation von r: 0-0.19 = sehr schwach; 0.2-0.39 = schwach; 0.4-0.59 = moderat; 0.6-0.79 = stark; 0.8-1 = sehr stark; negative Werte korrelieren negativ; positive Werte korrelieren positiv. GFAP =Glial fibrillary acidic protein; NF-L=Neurofilament-light; tTau=Total-TAU; UCH-L1=Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.</i>				

Für UCH-L1 soll in Abbildung 17 die signifikante Korrelation der frühen Sturzrettungszeit und dem erhöhten Serum-Biomarkerwert dargestellt werden. Erhöhte UCH-L1 Werte (>98.9 pg/ml) finden sich v.a. zu früheren Rettungszeitpunkten. Unter 167.4 Minuten finden sich z.B. 11 Werte, die einen

erhöhten UCH-L1 Wert haben. Davon sind 7 Werte mit einer intrakraniellen Blutung assoziiert und 4 weisen keine ICB auf. Kurze Sturzrettungszeiten sind häufiger mit einer intrakraniellen Blutung und häufiger mit erhöhten UCH-L1 Werten verbunden.

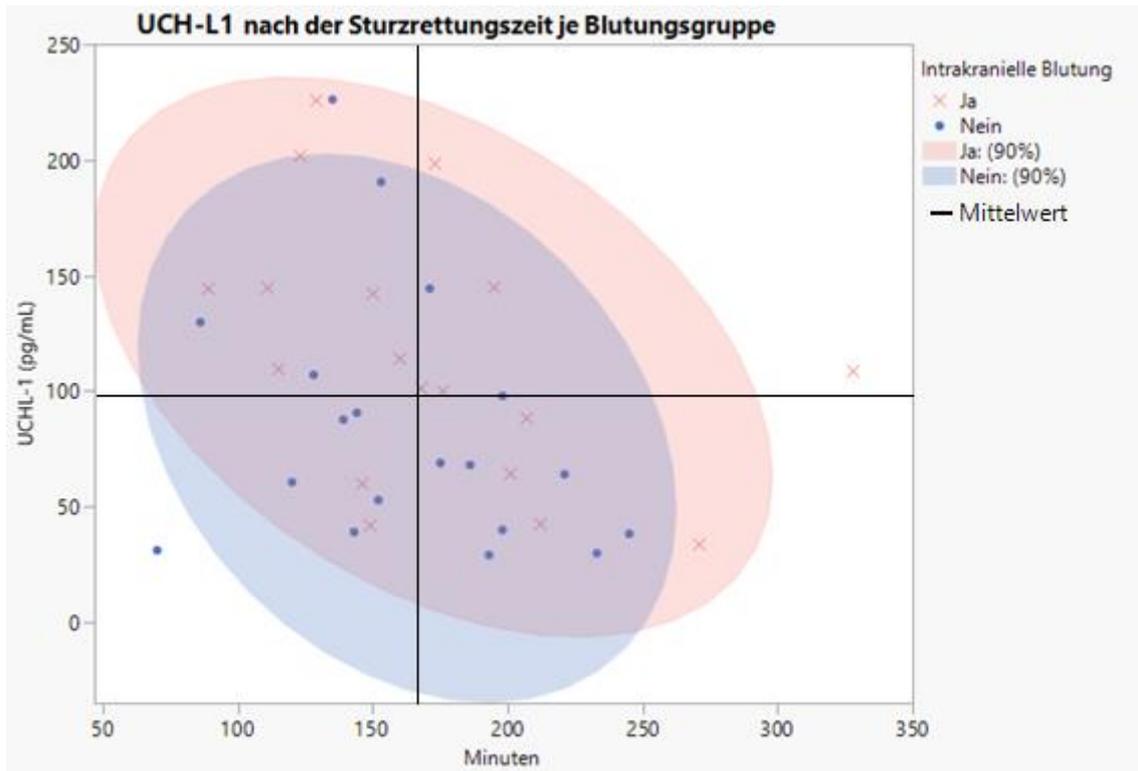


Abbildung 17; Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 nach der Sturzrettungszeit je Blutungsgruppe.

Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 Konzentration in Pikogramm/Milliliter nach der Sturzrettungszeit in Minuten, farbgruppiert für die intrakraniellen Blutungsgruppen. Intrakranielle Blutung (rot=ja, blau=nein); pg/ml= Pikogramm/Milliliter; UCH-L1 = Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1.

3.2.4 Zusammenfassung zum zweiten Ergebnisteil

Es wurden 18 Personen mit einer intrakraniellen Blutung gegen 19 Patient*innen ohne intrakranielle Blutung verglichen. Die Serum-Biomarkerkonzentrationen von Glial fibrillary acidic protein, Neurofilament-light chain, Total-TAU und Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 schwanken stark interindividuell. Auf Grund der stark interindividuellen Konzentrationen und der geringen Fallzahl kann kein valider Cut-Off-Wert ermittelt werden. Für GFAP, NF-L und UCH-L1 wurden erhöhte Konzentrationen für das alterstraumatologische Gesamtkollektiv festgestellt. Die Serum-Biomarkerkonzentration von UCH-L1 ist bei Patient*innen mit einer kürzeren Sturzrettungszeit erhöht, der Zusammenhang scheint mit der Schwere der Grunderkrankung zu korrelieren.

In Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich eine starke Korrelation der Serum-Biomarkerkonzentrationen von GFAP und UCH-L1 mit einer traumatischen intrakraniellen Blutung zeigen und ein potenzieller diagnostischer Wert für die Notaufnahmesituation vermuten.

4 Diskussion

Ziel der Studie war es den prädiktiven Wert von Serum-Biomarkern (Glial fibrillary acidic protein, Neurofilament-light, Total-TAU, Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1) unter Notaufnahmehedingungen bei alterstraumatologischen Sturzpatient*innen zum einen für ein postoperatives Delir und zum anderen für den Ausschluss einer intrakraniellen Blutung zu untersuchen.

Dies wurde im Rahmen an zwei unterschiedlichen Datensätzen untersucht, die Diskussion erfolgt für die Studienkollektive getrennt. Das erste Studienkollektiv untersucht die Korrelation der Serum-Biomarker zum Delir, das zweite Studienkollektiv die Korrelation zu intrakraniellen Blutungen.

4.1 Erste Fragestellung

Erlauben Serum-Biomarker bereits in der Notaufnahme die Prädiktion eines postoperativen Delirs für alterstraumatologische Patient*innen?

Die Studienfrage ist vor dem Hintergrund einer hohen Inzidenz des Delirs bei alterstraumatologischen Patient*innen und potenziell abwendbarem gesundheitlichen Schaden von Relevanz und durch die cerebralen Serumbiomarker von Interesse. In die Studie wurden 45 (31 weibliche) Femurfrakturpatient*innen im Alter von ≥ 70 Jahren am Zentrum für Alterstraumatologie® am RBK in Stuttgart eingeschlossen. Die alterstraumatologischen Patient*innen waren im Durchschnitt 82 Jahre alt und hatten zu ca. 50% mindestens einen Pflegegrad und zur Hälfte kognitive Vorerkrankungen.

Für die Beantwortung der Studienfrage wurden zwei Parameter untersucht. Dies war zum einen die postoperative Diagnostik eines Delirs und zum anderen die Konzentration von vier Serum-Biomarkern zum Notaufnahmezeitpunkt.

Der erste Endpunkt *Delir* trat in etwas mehr als der Hälfte der Fälle (n=24) auf (Abb.3). Die Delir Diagnostik wurde zu einem frühen (2. postoperativer Tag) und einem späteren Zeitpunkt (6. postoperativer Tag) durchgeführt (Abb. 4). Das Delir wurde bei einem Großteil der Patient*innen frühpostoperativ detektiert (Abb. 5). Der klinische Verlauf des Delirs gestalte sich je nach initialem CAM-Summenwert unterschiedlich. So waren alle Patient*innen mit einem hohen CAM - Summenwert auch in der zweiten Testung hochsymptomatisch, während

Patient*innen mit einem initial niedrig-positivem CAM-Summenwert überwiegend eine deutliche kognitive Besserung zeigten (Abb. 6 und 7). Patient*innen die im CAM-S positiv auf ein Delir getestet wurden, waren im Durchschnitt moderat bis hochsymptomatisch (Abb.7). Zunächst ist also festzustellen, dass die Schwere der Symptomatik zwischen früh- und spätpostoperativ diagnostiziertem Delir unterschiedlich ist. Bezüglich der Delirdiagnostik ist festzuhalten, dass eine einmalige Routinediagnostik nicht alle Delir-Patientinnen erfasst und zu einem frühpostoperativen Zeitpunkt hochsymptomatische Delirverläufe in den folgenden Tagen nicht sicher ausgeschlossen werden können.

In der Gruppenanalyse zeigte sich, dass die Patient*innen der Delir Gruppe im Durchschnitt 4 Jahre älter waren, mehr kognitive Vorerkrankungen hatten und häufiger einen höheren Pflegegrad als die Patient*innen der „Kein-Delir“ Gruppe aufwiesen (Tab. 11).

In Betrachtung der veränderbaren Faktoren sticht insbesondere das Hörvermögen hervor, dass in der Delir Gruppe im Vergleich deutlich reduzierter war (Tab.12). Im Gruppenvergleich der weiteren Risikofaktoren und Auslöser eines Delirs bestanden keine wesentlichen Unterschiede, diese sind viel mehr stark interindividuell unterschiedlich (Tab.12+13). Bezüglich der Delirgenese zeigt sich in diesem Datensatz eine gruppenintern hohe Vulnerabilität für ein Delir, sowie eine individuelle Verteilung der auslösenden Delirfaktoren für die Patient*innen die an einem Delir erkrankten (Tab.10 - 12).

In der Literatur von vergleichbaren Studienpopulationen werden Inzidenzen um 40-60% berichtet ^{6,21,86}, sodass der vorliegende Datensatz bezüglich des primären Endpunktes Delir als durchaus vergleichbar gelten kann. Des Weiteren lassen sich unsere Ergebnisse mit Ergebnissen aus Prävalenzstudien zu kognitiven Einschränkungen, wie z.B. der GHoSt-Studie vergleichen. Nach der GHoSt-Studie ¹⁷ ist mit ca. 40 % kognitiv eingeschränkter Personen (>65Jahre) im klinischen Alltag zu rechnen. Die GHoSt-Studie schloss allerdings keine geriatrischen Stationen ein, da auf diesen erwartungsgemäß mit einer höheren Inzidenz für kognitive Vorerkrankungen zu rechnen ist.

Die geläufigen Delir-Präventionsprogramme fokussieren die nichtpharmakologischen, veränderbaren Risikofaktoren und Auslöser ^{79,106,120,151}.

In unserem Datensatz fiel diesbezüglich besonders eine reduzierte auditive Orientierung der Delir-Patient*innen auf, dies weist daraufhin, dass nichtpharmakologische Maßnahmen im stationären Alltag häufig nicht ausreichend wahrgenommen werden.¹⁶⁰

Der zweite untersuchte Parameter waren die Serum-Biomarkerkonzentrationen von Glial fibrillary acidic protein (GFAP), Neurofilament-light (NF-L), Total-TAU (tTau) und die Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1 (UCH-L1) die mit der SIMOA® Technologie untersucht wurden. Die Biomarkerkonzentrationen der Delir-Gruppen wurde verglichen und geprüft, ob ein signifikanter Unterschied besteht.

Die Konzentration der Serum-Biomarker (GFAP, NF-L und UCH-L1) lag gruppenübergreifend über dem vom Hersteller des „Human Neurology 4-Plex A“¹¹⁶ angegebenen Referenzwert einer gesunden Population, lediglich die Konzentration von Total Tau lag im angegebenen Referenzbereich. (Tab. 14)

In der Gruppenanalyse zeigte sich kein relevanter Unterschied der Serum-Biomarkerkonzentrationen zwischen der Delir- und der Kein-Delir-Gruppe (Tab.16). Zur Beurteilung modulierender Faktoren, wie bspw. der Sturzrettungszeit oder der Nierenfunktion auf die Serum-Biomarker wurden Einflüsse untersucht. Diese werden für die Sturzrettungszeit als gering eingestuft (Tab.15) und die Abhängigkeit der NF-L Konzentration zur Nierenfunktion lässt sich nur vermuten (Abb. 8).

In Zusammenschau der beiden primären Endpunkte zeigte sich in unserer Studie, dass die untersuchten Serum-Biomarker (GFAP, NF-L, und tTau) keine Prädiktion eines postoperativen Delirs für alterstraumatologische Patient*innen in der Notaufnahme erlauben. Für den Serum-Biomarker UCH-L1 wurde eine positive Korrelation zu einem postoperativem Delir mit einem grenzwertig hohen p-Wert von 0.049 berechnet. Das Konfidenzniveau liegt bei dem verwendeten Test bei 95%, sodass bei einem p-Wert von 0.05 eine positive Korrelation abgelehnt worden wäre. Bei der kleinen Fallzahl, ist ein solcher p-Wert vorsichtig zu interpretieren. Die Hypothese eines signifikant positiven Zusammenhangs der

Serum-Biomarker mit dem späteren Auftreten eines Delirs wird folglich zurückgewiesen.

Die dazu veröffentlichte wissenschaftliche Literatur deckt sich mit dem vorgestellten Ergebnis. In einer von Fong et al. 2020 veröffentlichten Studie aus der Arbeitsgruppe um Sharon Inouye⁴¹ wurde im Rahmen der SAGES¹²⁷ Studie eine ähnliche Studienfrage verfolgt. Der gemeinsame Ansatz bestand darin die Serum-Biomarker des „Human Neurology 4-Plex A“¹¹⁶ auf seinen prädiktiven Wert für ein postoperatives Delir zu testen. Der wesentliche Unterschied der Studiendesigns ist, dass die SAGES Studie 566 elektiv- chirurgische Patient*innen untersuchte, während unsere Studienfrage vor dem Hintergrund eines möglichen Schädelhirntraumas bei Femurfrakturpatient*innen untersucht wurde. Fong et al. kommen zu dem Ergebnis, dass GFAP, UCH-L1 und tTau nicht mit einem Delir korrelieren, wohl aber für NF-L eine mögliche Korrelation zu einem postoperativen Delir bestehe. Die Patient*innen der SAGES Studie sind mit 76 (5,2) ca. 6-8 Jahre jünger als die Patient*innen in unserem Kollektiv. Die NF-L Konzentration wird in der Studie von Fong et al. nicht für die Altersgruppen angegeben, dies ist jedoch für die Interpretation entscheidend, denn Studienergebnisse von 2020 und 2021 über das Neurofilament light zeigen eine Korrelation zu Alter und Nierenfunktion^{74,78}. Somit ist zu vermuten, dass die positive Korrelation in der Studie von Fong et al. möglicherweise die steigende Delirvulnerabilität mit dem fortschreitenden Alter widerspiegelt, in diesem Fall würden die Studienergebnisse übereinstimmen. Eine Studie von 2019 unter 27 Intensivpatient*innen mit einer Coronainfektion²⁷, die ebenfalls „Human Neurology 4-Plex A“¹¹⁶ verwendete, konnte zeigen, dass erhöhte Serum-Biomarkerkonzentrationen von GFAP, NF-L und UCH-L1 bei deliranten Patient*innen auftraten. Die genannte Studie von Cooper et al. verfolgte jedoch die Fragestellung einer generellen Korrelation und nicht wie in unserem Design einen prädiktiven Ansatz^{27,66}.

Methodenkritik

Die erste Fragestellung lautete: Erlauben Serum-Biomarker bereits in der Notaufnahme die Prädiktion eines postoperativen Delirs für alterstraumatologische Patient*innen?

Die Fragestellung entstand aus dem klinischen Alltag und der Notwendigkeit eines prädiktiven Delir-Surrogatparameters für nichtelektive-alterstraumatologische Patient*innen. Insbesondere die Forschungsergebnisse von Robinovitch und seiner Forschungsgruppe^{122,128} leiteten uns dazu, potenzielle Schädelhirntrauma-Serum-Biomarker als Surrogatparameter zu untersuchen. Auf dem Stand der wissenschaftlichen Literatur von 2017/2018 wurden die Serum-Biomarker gewählt, um einen möglichst innovativen Ansatz zu verfolgen^{12,131,132}. Die Fragestellung wurde aus Sicht der Notaufnahme formuliert, da ein präventives Delirmanagement den frühestmöglichen Diskriminationszeitpunkt zwischen hoch/niedrig vulnerablen Patient*innen erfordert.

Die Studie wurde als Pilotprojekt angelegt, in diesem Rahmen wurde das Studiendesign einer explorativen prospektiven Beobachtungsstudie gewählt. Die Konzeption, Datenerhebung, Aufarbeitung und Auswertung erfolgten nach Kriterien der guten wissenschaftlichen Praxis. Die Studie wurde im Rahmen einer Doktorarbeit durchgeführt und unterliegt damit eingeschränkten Bedingungen wie zeitlichen Ressourcen, zur Verfügung stehenden personellen und finanziellen Mitteln. Vor diesem Hintergrund wurde die Studie an einem einzigen Krankenhaus durchgeführt, in kleinerem Umfang angelegt und primär deskriptiv ausgewertet.

Für die Beantwortung unserer Studienfrage wählten wir in unserem Studiendesign Femurfrakturpatient*innen der Alterstraumatologie, bestimmten die Serum-Biomarkerkonzentration und ordneten die Patient*innen nach der Delir-Diagnostik in Gruppen ein. Das Design war geeignet die generelle Korrelation der Serum-Biomarker präoperativ mit einem postoperativen Delir zu testen. Die Pathophysiologie, die zu erhöhten Serum-Biomarkerkonzentrationen

führen kann wird durch diese Studie nicht beantwortet. Dazu wäre eine präoperative Einteilung dichotom in Gruppen anhand einer Schädelhirntrauma Diagnose oder wie weiter unten erwähnt im Verlauf häufigere Serum-Biomarkerbestimmungen erforderlich. Akut erhöhte Serum-Biomarkerkonzentrationen sind, wie die wissenschaftliche Literatur ^{12,149} zeigt, mit intrakraniellen Verletzungen verbunden. Für eine Folgestudie sollte ggf. zunächst bei bildmorphologisch gesichertem Schädelhirntrauma und Serum-Biomarkererhöhung eine Korrelation zu einem postoperativen Delir getestet werden.

Das Zentrum für Alterstraumatologie am Robert Boschkrankenhaus war als Studienort-/setting geeignet, da hier ein hohes Maß an Strukturqualität, klinischer Versorgungsqualität und Dokumentationsqualität geboten ist und außerdem das erforderliche Patient*innenklientel vorhanden war. Der Studien-Zeitraum November 2017 bis Mai 2018 wurde im Rahmen der Pilotprojektrahmenbedingungen gewählt.

Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 45 Patient*innen, die Einschlussquote lag bei 53%. Die Geschlechter und Altersstruktur entspricht einer alterstraumatologischen, repräsentativen Kohorte ¹⁵. Dennoch ist die Vergleichbarkeit der einzelnen Patientenfälle in diesem Studienkollektiv begrenzt. Es stellte sich heraus, dass in unserer Studie eine große Heterogenität in Bezug auf ätiologisch relevante Delirfaktoren bestand (Daten nicht dargestellt). Dies hat wahrscheinlich Einfluss auf die Korrelationsbestimmung zwischen Delir und Serum-Biomarkern genommen, da keine Monokausalität für das Delir, noch für erhöhte Serum-Biomarkerkonzentrationen besteht.

Durch das Studiendesign sowie die Ein-/und Ausschlusskriterien einer Studie entstehen Verzerrungen, die die Ergebnisse einer Studie beeinflussen können. Z.B. wurden in der Rekrutierungsphase mehrere Hochrisiko-Patient*innen ausgeschlossen (z.B. kein*e Vertreter*in oder terminalen Erkrankung), sodass von einer Unterschätzung der Delirinzidenz in dieser Studie ausgegangen werden muss.

Die Aussagekraft einer Beobachtungsstudie ist unter anderem vom Studienumfang abhängig, dies gilt insbesondere für schwache Korrelationen. Der Studienumfang dieser Studie erlaubt keine definitive Aussage über schwache Korrelationen, jedoch eignet sich die Datensatzgröße dazu eine starke Korrelation zu bestätigen/ abzulehnen.

Endpunktdiagnostik

Die Studienergebnisse basieren auf einer einmaligen Serum-Biomarkerbestimmung bei Aufnahme des/r Patient*in. Die Aussage unserer Studie ist, dass eine einmalige Serum-Biomarkerbestimmung in der Notaufnahme nicht zwischen Delir/und Kein-Delir-Patient*innen unterscheidet. Es bleibt jedoch ungeklärt, ob Patient*innen mit einer Serum-Biomarkerdynamik möglicherweise ein höheres Delirrisiko haben. In anderen Studien werden daher zu mehreren Zeitpunkten Serum-Proben gewonnen ^{41,124}, insbesondere dann, wenn die Frage nach dem klinischen Verlauf eines Delirs gestellt wird oder es sich um eine Interventionsstudie handelt. Dies erfolgt, um zwischen chronischen, sich nicht verändernden Serum-Biomarkerkonzentrationen und solchen mit akuter Dynamik zu unterscheiden. Aufgrund der dringlichen operativen Versorgung von Femurfrakturpatient*innen (<24h-Ziel) und der 2017 noch unklaren Serum-Biomarker-Kinetiken, konnte keine zusätzliche Blutabnahme sinnvoll terminiert werden. Dies wäre im Routinealltag außerdem nicht vorgesehen und ohne Studienteam bei einem nicht-elektiven Patient*innenklientel im Rahmen einer Doktorarbeit nicht machbar gewesen. In einer Folgestudie sollte dies berücksichtigt und eine zweite, prä-operative Blutabnahme gewonnen werden, um die Frage erneut für eine dynamische Serum-Biomarkerkonzentration zu stellen.

Die Ergebnisse der Studie basieren außerdem auf zwei Delirtestungen, dabei galt ein/e Patient*in als Delir positiv, wenn die Delirkriterien in einer Testung erfüllt wurden. Die erste Delirtestung erfolgte im Median am 2. (1) postoperativen Tag im Rahmen der Routinediagnostik von erfahrenen Ergotherapeuten*innen anhand des Confusion Assessment Method. Die zweite Delirtestung erfolgte im

Median am 6. (3) postoperativen Tag anhand des CAM-S durch den Doktoranden. Für die Untersuchung unserer Fragestellung wurde eine qualitative Gruppeneinteilung in Delir/ Kein-Delir-Gruppen vorgenommen. Der CAM ist das geläufigste Delirscreening-Instrument und eignet sich für die Datenerhebung zu wissenschaftlichen Zwecken.¹⁰⁵ Die Stärke unseres Studiendesigns liegt in der Vergleichbarkeit zu realen Bedingungen einer Alterstraumatologie, da wir Daten aus der Routinediagnostik verwendet haben und anhand von zwei Messungen dennoch eine repräsentative Delirrate unter den Patient*innen detektieren konnten.

In zwei wesentlichen Punkten kann aus unserer Sicht an unserem Vorgehen Kritik geübt werden, erstens der Testfrequenz und zweitens dem Informationsgewinn zu Item 1 des CAM/CAM-S.

Auf Grund der niedrigen Testfrequenz wurden möglicherweise weniger Patient*innen mit einem Delir detektiert, als es der Realität entsprach. So wurden beispielsweise Patient*innen mit einem subsyndromalen Testergebnis möglicherweise vorschnell als nicht delirant eingestuft. Generell gilt daher, dass auf Grund der Fluktuationsneigung des Delirs, ein Delirscreening zu möglichst vielen Zeitpunkten sinnvoll ist. In Bezug auf die Testfrequenz kann die PAWEL-Studie^{64,124} für weitere Studien als Vorbild gelten, in dieser wurden durch ein Studienteam zu zwei Zeitpunkten vor der Operation, sowie postoperativ über 7 Tage täglich ein Delirscreening mittels CAM vorgenommen und zusätzlich an Tag 2 und 6 ein Screening mittels des NuDESC-Scores¹¹⁷ durchgeführt. Die PAWEL-Studie¹²⁴ verfolgte als Interventionsstudie in einem Längsschnittdesign den Effekt der Prävention zu testen, sodass insbesondere der klinische Verlauf über die Zeit von Interesse war. Auch in der Studie von Krämer et al. wird ein tägliches Delirscreening durchgeführt⁷⁹. In einer Folgestudie sollte die Testfrequenz so hoch als möglich ausfallen, um der realen Delirinzidenz näher zu kommen.

Das Item „Akuität und Fluktuation“ des CAM gilt als das wichtigste Delirdiagnosekriterium^{35,64} und ist somit maßgebend für eine valide Diagnostik. Das Item wurde in der CAM und der CAM-S Testung unterschiedlich erhoben. Die Stärke der CAM-Testung war, dass die Untersucher*innen in die

Teambesprechungen einbezogen wurden und dadurch von den anderen Berufsgruppen Informationen zu „Akuität und Fluktuation“ der kognitiven Situation der Patient*innen erhielten. In der Testung des CAM-S wurden „Akuität und Fluktuation“ durch Eigenanamnese, Fremdanamnese und vorbestehende kognitive Diagnosen rekonstruiert. Insbesondere für die Fremdanamnese hatte der Doktorand im Vergleich zur Routinetestung mehr Zeit und verwendete den SQID⁵² im Gespräch mit Angehörigen und Pflegenden. Dies könnte trotz guter Interrater-Reliabilität des CAM in Studien⁶³ zu Ergebnisschwankungen geführt haben. Für eine bessere Vergleichbarkeit der Daten sollte in folgenden Studien insbesondere für dieses Item eine genormte Informationsgewinnung für alle Testzeitpunkte erfolgen.

Bewertung der Ergebnisse

In der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation zwischen erhöhten Serum-Biomarkerkonzentrationen zum Notaufnahmzeitpunkt und dem späteren Auftreten eines postoperativen Delirs gefunden werden. Stärke der Studie ist der innovative Ansatz anhand von Serum-Biomarkern das individuelle Delirrisiko bestimmbar zu machen. Als weitere Stärke ergeben sich durch Einbindung der Routinediagnostik alltagsnahe klinische Daten zu einer relevanten Frage der alterstraumatologischen Versorgung.

Die bedeutendsten Limitationen der Studie sind gegeben durch die nur einmalige Serum-Biomarkerbestimmung und die lediglich zweimalige Delirdiagnostik. Die Ergebnisse der Studie stehen vor dem Hintergrund der aktuellen wissenschaftlichen Literatur darin in Übereinklang, dass die untersuchten Serum-Biomarker bisher keinen konkreten Nutzen in der prädiktiven Delirdiagnostik besitzen, es diesbezüglich jedoch weiteren Forschungsbedarf gibt, da ein großer Nutzen für die Delirprävention aus einer individuellen Risikostratifizierung entstehen könnte. Aus unseren Studiendaten lässt sich ein möglicher Nutzen von UCH-L1 in diesem Rahmen nicht sicher ausschließen.

4.2 Zweite Fragestellung

Inwiefern können Serum-Biomarker für die Ausschluss-Diagnostik einer intrakraniellen Blutung bei alterstraumatologischen Patient*innen in der Notaufnahme einen diagnostischen Beitrag leisten?

Die Studienfrage ist von großer Relevanz, da eine intrakranielle Blutung beim alten Menschen mit einer hohen Morbidität, Letalität und Prognoseverschlechterung einhergeht¹²¹. Gleichzeitig werden insbesondere bei leichten Schädelhirntraumata selten computertomographisch wegweisende Befunde erhoben, sodass eine innovative Ausschluss-Diagnostik intrazerebraler Blutungen für Patient*innen mit einem leichten Schädelhirntrauma Ressourcen schonend für den/die Patient*in und das Gesundheitssystem sind.

Für die Beantwortung dieser Studienfrage wurden zwei primären Endpunkte bestimmt, zum einen die Serum-Biomarkerkonzentration in der Notaufnahme und zum anderen das Ergebnis der craniale Computertomographie bezüglich intrakranieller Blutung.

Es wurden 37 (21 weibliche) Datensätze ausgewertet. Es wurden ≥ 65 -jährige ZAT®-Patient*innen mit unterschiedlichen Grunderkrankungen berücksichtigt am RBK in Stuttgart eingeschlossen. Die Patient*innen waren im Durchschnitt 84 Jahre alt.

Der erste primäre Endpunkt *intrakranielle Blutung* bestand bei 18 Patient*innen (Tab. 18), nachgewiesen durch eine craniale Computertomographie. Der Vergleich erfolgt mit einer Fallgruppe von 19 Patient*innen ohne computertomographischen Nachweis einer intrakraniellen Blutung. Die Patient*innen mit intrakranieller Blutung unterschieden sich nicht durch Geschlechtszugehörigkeit, rheologische Medikation oder Sturzrettungszeit von den Patient*innen ohne intrakranielle Blutung.

Der zweite primäre Endpunkt eines *statisch relevanten Unterschieds* zwischen Patient*innen mit/ ohne intrakranielle Blutung besteht in ausgeprägtem Maß für den Serum-Biomarker GFAP (Abb. 9) und in schwächerer Ausprägung für UCH-L1 (Abb. 15). Für UCH-L1 besteht zu dem ein erheblicher Unterschied zwischen Patient*innen mit einer Sturzrettungszeit <3 Stunden verglichen mit solchen die

eine längere Sturzrettungszeit hatten (Abb.16 und 17). Dies führen wir zum einen auf die Kinetik des Serum-Biomarkers ^{111,112} und zum anderen darauf zurück, dass Personen mit einer intrakraniellen Blutung möglicherweise in der Rettungskette priorisiert behandelt werden. Für die weiteren Serum-Biomarker (NF-L und tTau) konnte weder ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Patient*innen mit/ohne intrakranielle Blutung, noch zwischen solchen mit einer Sturzrettungszeit <3/ ≥3 Stunden festgestellt werden.

In der Studie von Czeiter et al. ²⁸, die nach Ende der Datenerhebung der Doktorarbeit veröffentlicht wurde, wurden dieselben Serum-Biomarker wie in unserer Studie an mehr als 2800 Personen multizentrisch untersucht und die Korrelation zu einer intrakraniellen Blutung untersucht. Czeiter et al. zeigte, dass GFAP der spezifischste Marker für eine intrakranielle Blutung ist, während die anderen Biomarker keinen sicheren Blutungsausschluss gewährleisten konnten. Dahingegen wurde von Papa et al. ¹¹¹ 2016 oder auch Bazarian et al. 2018 ¹² auch für UCH-L1 eine positive Korrelation zu intrakraniellen Blutung angegeben. Die Ergebnisse unserer Studie scheinen zumindest in Bezug auf GFAP mit der wissenschaftlichen Literatur in Einklang zu stehen, bezüglich UCH-L1 scheinen unterschiedliche Forschungsergebnisse aktuell in Diskussion zu stehen. In Bezug auf die Serum-Biomarker NF-L und tTau stützt die Studie von Czeiter et al. ²⁸ unser Forschungsergebnis, gegenteilige Aussagen ^{131,132,149} anderer Studien liegen ebenso vor, sodass an dieser Stelle abschließender Forschungsbedarf besteht.

Somit schlussfolgern wir aus unseren Daten und der wissenschaftlichen Literatur, dass die Serum-Biomarker GFAP und UCL-1 sich möglicherweise für die intrakranielle Blutungsausschlussdiagnostik bei alterstraumatologischen Patient*innen in der Notaufnahme und möglicherweise auch ambulant nutzen lassen, während die Serum-Biomarker (NF-L und tTau) keinen negativ prädiktiven Wert für diesen Zweck haben.

Methodenkritik

Die Methodik zwischen den beiden Fragestellungen ist stellenweise redundant, daher sollen die wesentlichen Unterschiede hervorgehoben werden.

Diese explorative Beobachtungsstudie erfolgte im Fall-Kontroll-Design am RBK in Stuttgart unter ZAT® Patient*innen mit unterschiedlichen unfallchirurgischen Grunderkrankungen in den Jahren 2018 und 2019.

Im Unterschied zur ersten Fragestellung wurden für das Schädelhirntraumakollektiv Patientenfälle aus dem gesamten ZAT®-Behandlungsspektrum und in der Vergleichskohorte auch Patient*innen ≥ 65 berücksichtigt. Zwar ist die Grunderkrankung der Patient*innen in diesem Datensatz heterogener als in dem ersten Datensatz, jedoch ist die Vergleichbarkeit zwischen den Endpunkten aufgrund der harten Kriterien gegeben. Bezüglich der Studienpopulation muss in diesem Fall von einem möglicherweise größeren Confounding durch vertebrale Verletzungen und ggf. somit zusätzlich erhöhten Serumbiomarkern gerechnet werden. Dennoch wurde nicht nach den Grundkrankheiten stratifiziert, da primär eine generelle Korrelationstestung erfolgen sollte.

In unserem ersten Datensatz befanden sich überwiegend Frauen, damit war der Frauenanteil in unserer Studie, im Vergleich zu der Studie von Rickels et al. ¹²¹ höher. Es zeigte sich jedoch, dass das Geschlecht auf die Serum-Biomarkerkonzentration unserer Studie keinen relevanten Einfluss hatte. Das Durchschnittsalter entsprach dem einer alterstraumatologischen Kohorte ¹⁵. Dass die Konzentration der anderen Serum-Biomarker keine belastbare Abhängigkeit von der Zeit aufwies, ist der kleinen Fallzahl unserer Studie geschuldet, dies steht aber im Kontrast zu anderen Serum-Biomarkerstudien ^{111,132,141}.

Auch für diese Studienfrage besteht eine eingeschränkte Aussagekraft insbesondere für schwache Korrelationen auf Grund der Fallzahl. Für die Korrelation zwischen GFAP und intrakranieller Blutung ist dies wohl jedoch nicht von Bedeutung.

Zwischen den Studienkollektiven besteht eine geringe Überschneidung, da für beide Fragestellungen ZAT®-Patient*innen aus dem Jahr 2018 berücksichtigt wurden, liegen insgesamt zwei Patient*innenfallüberschneidungen vor, je eine in der cCT positiven/ negativen Fallgruppe.

Endpunktdiagnostik

Die Serum-Biomarkergewinnung, Aufarbeitung und Analyse ist identisch zu der in Fragestellung 1 und entspricht dem Vorgehen in größeren Biomarkerstudien^{28,41}. In Bezug auf die generell erhöhten Serum-Biomarkerkonzentrationen gilt, wie in Fragestellung 1, dass eine zweite Messung zur dynamischen Verlaufsbeurteilung der Biomarker erforderlich gewesen wäre.

Als praktischer Diskussionspunkt ist in Bezug auf eine intrakranielle Blutung zu diskutieren, dass die SIMOA® Technologie bisher Speziallaboren vorbehalten ist und somit oftmals keine Anwendung im klinischen Setting erfolgen kann. Außerdem ist zu bedenken, dass die Probenaufarbeitung und Testung eine Verzögerung für den/ die Patient*in darstellen kann, die in einer Notsituation (GCS <13) nicht gerechtfertigt ist, sodass Patient*innen mit einer eingeschränkten Glasgow Coma Scale auch weiterhin einer computertomographischen Untersuchung bedürfen werden. Die Diagnostik eignet sich somit nur, wie von der FDA zugelassen für Patient*innen mit stabilem neurologischen Status⁴³.

Eine intrakranielle Blutung wird in Studien mit ähnlichem Design ebenso per Computertomographie bestätigt/ ausgeschlossen^{12,28} und entspricht der Goldstandardmethode, sodass sich unsere Methodik davon nicht unterscheidet. An dieser Stelle ist zu bemerken, dass es von Interesse wäre, die Verlaufs-Computertomographie-Diagnostik bei Patient*innen mit Verdacht auf ein chronisches Subduralhämatom ebenso auf Korrelation zu den Serum-Biomarkern GFAP und UCH-L1 zu testen, um möglicherweise anhand des Surrogatparameterverlaufs eine Ausbreitung der intrakraniellen Blutung zu untersuchen.

Bewertung der Ergebnisse

Stärke der zweiten Studienanalyse war, dass eine stringente Methodik mit ausschließlich harten Kriterien verwendet wurde. Die Endpunkte ICB in der cCT-Diagnostik und auch die Serum-Biomarkerkonzentrationen sind relativ unabhängig vom Untersucher und liefern somit reliable Daten. Eine weitere Stärke dieses Ansatzes war die Verwendung von Routine-Blutproben aus der Notfalldiagnostik, sodass es sich um praxisnahe Serum-Biomarkerdaten handelte. Als relevante Schwäche der Untersuchung ist die einmalige Serum-Probengewinnung, sowie die kleine Fallzahl zu nennen.

Vor dem Hintergrund der wissenschaftlichen Literatur und der Methodenkritik kommen wir zu dem Ergebnis, dass GFAP sich als Serum-Biomarker bei alterstraumatologischen Patient*innen zur Stratifizierung eignet. Die Serum-Biomarker NF-L und tTau korrelieren nicht mit einer intrakraniellen Blutung in der früh-posttraumatischen Phase. Da für UCH-L1 teilweise kontroverse Aussagen der wissenschaftlichen Literatur vorliegen und diese Studien ein größeres Fallzahlvolumen aufweisen, könnte die in unserer Studie gemessene positive Korrelation möglicherweise auch fallzahlenbedingt sein. Daher sollte für UCH-L1 eine größere confirmatorische, Multicenter-Studie für alterstraumatologische Patient*innen erfolgen.

4.3 Fazit aus beiden Studienfragen

Als Fazit dieser Dissertation ergibt sich, dass ein Zusammenhang zwischen Serum-Biomarkern und einem SHT mit intrakranieller Blutung nachzuweisen war, doch keine signifikante Korrelation der Serum-Biomarker zum postoperativen Delir bestimmt werden konnte. In Folgestudien sollte auf die Auswahl des Patientenkollektivs geachtet, mehrere Blutabnahmezeitpunkte für die Serum-Biomarker bestimmt und ein regelmäßiges Delirscreening durchgeführt werden. Außerdem sollten zur Bestimmung des präoperativen kognitiven Status und der Sturzrettungszeit geeignete Methoden angewendet werden. Die Untersuchung der Korrelation zwischen Serum-Biomarkern und dem postoperativen Delir sollte an einem Patient*innenkollektiv mit gesichertem Schädelhirntrauma wiederholt

werden. Die Ergebnisse der positiven Korrelation der Serum-Biomarkern in Bezug auf intrakranielle Blutungen benötigen ebenso weiterer intensiver Forschung, insbesondere um Cut-off-Werte festzulegen und die Spezifität der Serum-Biomarker zu untersuchen. Für das diagnostische Procedere in einer Notaufnahme liefert diese Dissertation somit neue Aspekte, die auch für die therapeutische Nachsorge betroffener alterstraumatologischer Patient*innen von Relevanz sein kann. Damit die Serum-Biomarker-Diagnostik in den klinischen Betrieb integriert werden kann, müssen jedoch zunächst die erforderlichen Strukturen geschaffen werden, so fehlt bislang die flächendeckende Verbreitung der SIMOA®-Technologie und den dazugehörigen Plattformen in nicht universitären Kliniken.

4.4 Ausblick

Potenziell veränderbare Risikofaktoren eignen sich für die Prävention eines Delirs^{30,79}. In unserer Studie war ein großer Teil der Patient*innen mit einem Delir im Hörvermögen eingeschränkt. Im klinischen Alltag sollte auf diese modifizierbaren Risikofaktoren geachtet werden.

Die Wertigkeit von UCH-L1 in Bezug auf das postoperative Delir ließ sich in unserer Studie nicht sicher klären, möglicherweise besteht eine positive Korrelation, die in weiteren Studien untersucht werden könnte.

Möglicherweise eignet sich der Serum-Biomarker GFAP für ein laborchemisches Monitoring von Kopfsturzpatient*innen bezüglich intrakranieller Blutungen. Dies könnte vor dem Hintergrund relevant sein, dass chronische Subduralhämatome zum Zeitpunkt der initialen cranial Computertomographie nicht detektiert werden.

Sollte sich in weiteren confirmatorischen Studien eine sichere negative Prädiktion mittels Serum-Biomarkern in Bezug auf eine intrakranielle Blutung bestätigen, könnte eine mögliche Anwendung in Point of Care Geräten liegen.

Weitere Serum-Biomarker und Liquor-Biomarkerstudien zu beiden Fragestellungen Delir/ ICB verfolgen bereits neue Ansätze, sodass sich in Zukunft das Feld der cerebralen-Biomarker ausweiten wird und sich vielversprechende diagnostische und therapeutische Wege ergeben werden.

5 Zusammenfassung

Sturzbedingte Frakturen und Kopfverletzungen gehören im Alter zu den häufigsten und wichtigsten Vorstellungsgründen in deutschen Krankenhäusern. Die gesundheitliche Entwicklung der geriatrischen Sturzpatient*innen ist von akuten sowie langfristigen Faktoren abhängig, dabei sind u.a. intrakranielle Blutungen und das Delir eigenständige Morbiditäts- und Mortalitätsrisikofaktoren. Diese Erkrankungen sind Forschungsgegenstand cerebraler Serum-Biomarkern-Studien, zur Entwicklung neuer Diagnostika. Ziel der Studie ist es, den prädiktiven Wert von Serum-Biomarkern in Bezug auf Stratifikation bezüglich intrakranieller Blutungen sowie postoperativem Delir im Notaufnahmesetting unter alterstraumatologischen Patient*innen zu untersuchen, um gezielte Behandlungspfade unter der Berücksichtigung der Ressourcen zu ermöglichen. Die zwei Fragestellungen dieser Arbeit lauten:

1. Erlauben cerebrale Serum-Biomarker bereits in der Notaufnahme die Prädiktion eines postoperativen Delirs für alterstraumatologische Femurfrakturpatient*innen?
2. Inwiefern können cerebrale Serum-Biomarker für die Ausschluss-Diagnostik von intrakraniellen Blutungen bei alterstraumatologischen Patient*innen in der Notaufnahme einen diagnostischen Beitrag leisten?

Die Pilotprojektstudie erfolgte an zwei Studienkollektiven im ZAT® am RBK Stuttgart. Die Proben für die Serum-Biomarker-Diagnostik von GFAP (Glial fibrillary acidic protein), NF-L (Neurofilament-light), tTau (Total-TAU) und UCH-L1 (Ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1) wurden einmalig in der Notaufnahme abgenommen und im Februar 2020 am „Departement of Biomedicine“ in Basel mittels der SIMOA®-Technologie analysiert. Die Daten wurden deskriptiv sowie mit nicht-parametrischen Tests durch die Softwares R und JMP ausgewertet. Der Datensatz zu Fragestellung 1 wurden zwischen 11/2017 und 05/2018 prospektiv erhoben, dabei wurden 45 Femurfrakturpatient*innen eingeschlossen. Zur Delirdiagnostik wurden je eine Delirtestung mittels CAM (Confusion Assessment Method) und der CAM-S (Confusion Assessment Method-Severity) vorgenommen. Die CAM Testung erfolgte im Median am 2. und die CAM-S Testung am 6. postoperativen Tag. Ca. 50% der Patient*innen waren Delir

positiv. Das Delir verlief heterogen (Scoresummen) und im zeitlichen Verlauf schwankend. Die Faktoren der Delirvulnerabilität und der auslösenden Faktoren waren interindividuell stark heterogen, Gruppenunterschiede bestanden insbesondere für Alter, kognitive Vorerkrankungen und vorbestehende Pflegebedürftigkeit. Die Serum-Biomarkerkonzentrationen schwankten interindividuell, dabei wurden für GFAP, NF-L und UCH-L1 erhöhte Konzentrationen des Gesamtkollektivs festgestellt. Für UCH-L1 wurde ein grenzwertiger Zusammenhang zu einem postoperativen Delir berechnet, die anderen Serum-Biomarker korrelieren nicht mit einem postoperativen Delir. Nach Berücksichtigung des Forschungsstandes und Pilotprojektdesigns erlauben die untersuchten Serum-Biomarker nach unserer Auffassung keine sichere Delirprädiktion zum Notaufnahmzeitpunkt. In möglichen Folgestudien könnten Patient*innen mit gesichertem Schädelhirntrauma durch höherfrequente Delirtestung mit mehreren Serum-Biomarkermessungen erneute untersucht und die grenzwertige Delir-Korrelation von UCH-L1 überprüft werden.

Die Daten zu Fragestellung 2 wurden retrospektiv für den Zeitraum von 01/2018 bis 06/2019 erhoben, dabei wurden Daten von 18 Patient*innen mit einer intrakraniellen Blutung und 19 Patient*innen ohne intrakranielle Blutung verglichen. Die Einteilung der Gruppen erfolgte anhand der cranialen Computertomographie-Befunde. Auch im Datensatz zu Fragestellung 2 schwanken die Serum-Biomarkerkonzentrationen stark interindividuell und es zeigen sich erhöhte Konzentrationen für GFAP, NF-L und UCH-L1 für das alterstraumatologische Gesamtkollektiv. GFAP und UCH-L1 korrelieren im Gruppenvergleich der Computertomographiebefunde mit einer intrakraniellen Blutung. Dabei korreliert UCH-L1 zusätzlich mit einer kurzen Sturzrettungszeit. Die Forschungsergebnisse stehen in Übereinstimmung mit dem aktuellen Forschungsstand, wenn man das Pilotprojektdesign berücksichtigt. Ein Mehrwert der Serum-Biomarkerdiagnostik scheint in Bezug auf Stratifikation alterstraumatologischer Patient*innen in unterschiedliche Behandlungspfade zum Notaufnahmepunkt möglich. Folgestudien sollten Referenzwerte und Cut-off-Werte definieren, um eine praktische Anwendung und Interpretation zu gewährleisten.

6 Literaturverzeichnis

1. **Adamis D, Meagher D, O'Neill D, McCarthy G.** *The utility of the clock drawing test in detection of delirium in elderly hospitalised patients.* Aging Ment Health. 2016;20(9):981-986. doi:10.1080/13607863.2015.1050996.
2. **Adamis D, Meagher D, Rooney S, Mulligan O, McCarthy G.** *A comparison of outcomes according to different diagnostic systems for delirium (DSM-5, DSM-IV, CAM, and DRS-R98).* International Psychogeriatrics. 2018;30(4):591-596. doi:10.1017/S1041610217001697.
3. **Agency for Clinical Innovation.** *Confused Hospitalised Older Persons.* <https://aci.health.nsw.gov.au/chops>. Updated November 16, 2020. Zugriff January 6, 2022.
4. **Agoston DV, Shutes-David A, Peskind ER.** *Biofluid biomarkers of traumatic brain injury.* Brain Inj. 2017;31(9):1195-1203. doi:10.1080/02699052.2017.1357836.
5. **Ahmed S, Leurent B, Sampson EL.** *Risk factors for incident delirium among older people in acute hospital medical units: a systematic review and meta-analysis.* Age Ageing. 2014;43(3):326-333. doi:10.1093/ageing/afu022.
6. **Aigner R, Anderson P, Arnim C** von, et al. *Weißbuch Alterstraumatologie und Orthogeriatry.* Stuttgart: Kohlhammer Verlag; 2021. <http://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:bsz:24-epflicht-1905550>.
7. **Alagiakrishnan K; Wiens CA.** *An approach to drug induced delirium in the elderly.* Postgrad Med J. 2004;80(945):388-393. doi:10.1136/pgmj.2003.017236.
8. **Anderson TN, Hwang J, Munar M,** et al. *Blood-based biomarkers for prediction of intracranial hemorrhage and outcome in patients with moderate or severe traumatic brain injury.* J Trauma Acute Care Surg. 2020;89(1):80-86. doi:10.1097/TA.0000000000002706.
9. **Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R.** *Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction.* Front Aging Neurosci. 2015;7:112. doi:10.3389/fnagi.2015.00112.
10. **Association AP.** *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* American Psychiatric Association; 2013.
11. **Barandun Schäfer U, Massarotto P, Lehmann A, Wehrmüller C, Spirig R, Marsch S.** *Übersetzungsverfahren eines klinischen Assessmentinstrumentes am Beispiel der Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).* Pflege. 2009;22(1):7-17. doi:10.1024/1012-5302.22.1.7.
12. **Bazarian JJ, Biberthaler P, Welch RD,** et al. *Serum GFAP and UCH-L1 for prediction of absence of intracranial injuries on head CT (ALERT-TBI): A multicentre observational study.* The Lancet Neurology. 2018;17(9):782-789. doi:10.1016/S1474-4422(18)30231-X.
13. **Becker C; Bühl K.** *Delir in der Alterstraumatologie.* OP-JOURNAL. 2014;30(01):40-45. doi:10.1055/s-0034-1368264.
14. **Becker C; Rapp K.** *Stürze in der Geriatrie. Diagnostik und Therapie.* Internist (Berl). 2011;52(8):939-945. doi:10.1007/s00108-011-2805-8.
15. **Beishuizen SJE, Scholtens RM, van Munster BC, Rooij SE** de. *Unraveling the Relationship Between Delirium, Brain Damage, and Subsequent Cognitive Decline in a Cohort of Individuals Undergoing Surgery for Hip Fracture.* J Am Geriatr Soc. 2017;65(1):130-136. doi:10.1111/jgs.14470.

16. **Bickel H, Grading R, Kochs E, Förstl H.** *High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study.* Dement Geriatr Cogn Disord. 2008;26(1):26-31. doi:10.1159/000140804.
17. **Bickel H, Hendlmeier I, Heßler JB, et al.** *The Prevalence of Dementia and Cognitive Impairment in Hospitals.* Dtsch Arztebl Int. 2018;115(44):733-740. doi:10.3238/arztebl.2018.0733.
18. **Bishop P, Rocca D, Henley JM.** *Ubiquitin C-terminal hydrolase L1 (UCH-L1): Structure, distribution and roles in brain function and dysfunction.* Biochemical Journal. 2016;473(16):2453-2462. doi:10.1042/BCJ20160082.
19. **Borysiewicz L.** *Prevention is better than cure.* Clin Med (Lond). 2009;9(6):572-583. doi:10.7861/clinmedicine.9-6-572.
20. **Brophy GM, Mondello S, Papa L, et al.** *Biokinetic analysis of ubiquitin C-terminal hydrolase-L1 (UCH-L1) in severe traumatic brain injury patient biofluids.* J Neurotrauma. 2011;28(6):861-870. doi:10.1089/neu.2010.1564.
21. **Bruce AJ, Ritchie CW, Blizard R, Lai R, Raven P.** *The incidence of delirium associated with orthopedic surgery: a meta-analytic review.* International Psychogeriatrics. 2007;19(2):197-214. doi:10.1017/S104161020600425X.
22. **Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR.** *The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: Associations with serum anticholinergic activity.* J Clin Pharmacol. 2006;46(12):1481-1486. doi:10.1177/0091270006292126.
23. **Carrasco MP, Villarroel L, Andrade M, Calderón J, González M.** *Development and validation of a delirium predictive score in older people.* Age Ageing. 2014;43(3):346-351. doi:10.1093/ageing/aft141.
24. **Castellani RJ; Perry G.** *Tau Biology, Tauopathy, Traumatic Brain Injury, and Diagnostic Challenges.* J Alzheimers Dis. 2019;67(2):447-467. doi:10.3233/JAD-180721.
25. **Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR.** *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation.* J Chronic Dis. 1987;40(5):373-383.
26. **Choi WJ, Wakeling JM, Robinovitch SN.** *Kinematic analysis of video-captured falls experienced by older adults in long-term care.* J Biomech. 2015;48(6):911-920. doi:10.1016/j.jbiomech.2015.02.025.
27. **Cooper J, Stukas S, Hoiland RL, et al.** *Quantification of Neurological Blood-Based Biomarkers in Critically Ill Patients With Coronavirus Disease 2019.* Crit Care Explor. 2020;2(10):e0238. doi:10.1097/CCE.0000000000000238.
28. **Czeiter E, Amrein K, Gravesteijn BY, et al.** *Blood biomarkers on admission in acute traumatic brain injury: Relations to severity, CT findings and care path in the CENTER-TBI study.* EBioMedicine. 2020;56:102785. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102785.
29. **De J; Wand APF.** *Delirium Screening: A Systematic Review of Delirium Screening Tools in Hospitalized Patients.* Gerontologist. 2015;55(6):1079-1099. doi:10.1093/geront/gnv100.
30. **Deeken F, Sánchez A, Rapp MA, et al.** *Outcomes of a Delirium Prevention Program in Older Persons After Elective Surgery: A Stepped-Wedge Cluster Randomized Clinical Trial.* JAMA Surg. 2021:e216370. doi:10.1001/jamasurg.2021.6370.

31. **Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Kriterienkatalog Alters Trauma Zentrum DGU.** http://www.alterstraumazentrum-dgu.de/fileadmin/user_upload/alterstraumazentrum-dgu.de/docs/AltersTraumaZentrum_DGU_Kriterienkatalog_V1.2_01.01.2018.pdf. Zugriff February 20, 2020.
32. **Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie. Schädel-Hirn-Trauma (SHT).** <https://www.dgu-online.de/patienten/haeufige-diagnosen/schwerverletzte/schaedel-hirn-trauma.html>. Zugriff February 20, 2020.
33. **Deutsche Gesellschaft Unfallchirurgie. AUC: Alters Trauma Zentrum.** <https://www.alterstraumazentrum-dgu.de/>. Updated June 19, 2021. Zugriff June 19, 2021.
34. **Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt. Inzidenz von Frakturen in der Erwachsenenpopulation in Deutschland.** <https://www.aerzteblatt.de/archiv/221388/Inzidenz-von-Frakturen-in-der-Erwachsenenpopulation-in-Deutschland>. Updated December 30, 2021. Zugriff December 30, 2021.
35. **Drach LM, Thomas C, Hewer W. Delir beim alten Menschen: Grundlagen - Diagnostik - Therapie - Prävention.** Kohlhammer Verlag; 2016. <https://books.google.de/books?id=f3cDDQAAQBAJ>.
36. **Eekhof JA, Bock GH de, Laat JA de, Dap R, Schaapveld K, Springer MP. The whispered voice: The best test for screening for hearing impairment in general practice?** *Br J Gen Pract.* 1996;46(409):473-474.
37. **Ely EW, Truman B, Shintani A, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS).** *JAMA.* 2003;289(22):2983-2991. doi:10.1001/jama.289.22.2983.
38. **F. Mahoney DB. Functional evaluation: The Barthel Index.** *Maryland State Medical Journal*;1965(Ausgabe 14):Seiten 56–61.
39. **Firsching R, Rickels E, Mauer U.M., et al. Leitlinie Schädel-Hirn-Trauma im Erwachsenenalter.** https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/008-001l_S2e_Schaedelhirntrauma_SHT_Erwachsene_2016-06.pdf. Updated 2015. Zugriff February 20, 2020.
40. **Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: Diagnosis, prevention and treatment.** *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):210-220. doi:10.1038/nrneurol.2009.24.
41. **Fong TG, Vasunilashorn SM, Ngo L, et al. Association of Plasma Neurofilament Light with Postoperative Delirium.** *Ann Neurol.* 2020;88(5):984-994. doi:10.1002/ana.25889.
42. **Food and Drug Administration. Evaluation of automatic class III designation for Banyan Brain Trauma Indicator.** https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/DEN170045.pdf.
43. **Food and Drug Administration. FDA authorizes marketing of first blood test to aid in the evaluation of concussion in adults.** <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-authorizes-marketing-first-blood-test-aid-evaluation-concussion-adults>. Updated March 29, 2020. Zugriff March 29, 2020.

44. **Fossati S, Ramos Cejudo J, Debure L, et al.** *Plasma tau complements CSF tau and P-tau in the diagnosis of Alzheimer's disease.* *Alzheimers Dement (Amst).* 2019;11:483-492. doi:10.1016/j.dadm.2019.05.001.
45. **Gibb K, Seeley A, Quinn T, et al.** *The consistent burden in published estimates of delirium occurrence in medical inpatients over four decades: a systematic review and meta-analysis study.* *Age Ageing.* 2020;49(3):352-360. doi:10.1093/ageing/afaa040.
46. **Gill J, Latour L, Diaz-Arrastia R, et al.** *Glial fibrillary acidic protein elevations relate to neuroimaging abnormalities after mild TBI.* *Neurology.* 2018;91(15):e1385-e1389. doi:10.1212/WNL.0000000000006321.
47. **González M, Pablo J, Fuente E, et al.** *Instrument for detection of delirium in general hospitals: Adaptation of the confusion assessment method.* *Psychosomatics.* 2004;45(5):426-431. doi:10.1176/appi.psy.45.5.426.
48. **Grover S; Kate N.** *Assessment scales for delirium: A review.* *World J Psychiatry.* 2012;2(4):58-70. doi:10.5498/wjp.v2.i4.58.
49. **Halaas NB, Blennow K, Idland A-V, et al.** *Neurofilament Light in Serum and Cerebrospinal Fluid of Hip Fracture Patients with Delirium.* *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018;46(5-6):346-357. doi:10.1159/000494754.
50. **Harvey LA; Close JCT.** *Traumatic brain injury in older adults: characteristics, causes and consequences.* *Injury.* 2012;43(11):1821-1826. doi:10.1016/j.injury.2012.07.188.
51. **Heidenblut S; Zank S.** *Entwicklung eines neuen Depressionsscreenings für den Einsatz in der Geriatrie. Die "Depression-im-Alter-Skala" (DIA-S).* *Z Gerontol Geriatr.* 2010;43(3):170-176. doi:10.1007/s00391-009-0067-z.
52. **Hendry K, Hill E, Quinn TJ, Evans J, Stott DJ.** *Single screening questions for cognitive impairment in older people: a systematic review.* *Age Ageing.* 2015;44(2):322-326. doi:10.1093/ageing/afu167.
53. **Herman Snellen.** 1954. *The Snellen chart as a test of visual acuity.* *Psychol. Forsch.* 24, 349–357.
54. **Hestermann U, Backenstrass M, Gekle I, et al.** *Validation of a German version of the Confusion Assessment Method for delirium detection in a sample of acute geriatric patients with a high prevalence of dementia.* *Psychopathology.* 2009;42(4):270-276. doi:10.1159/000224151.
55. **Hosker C; Ward D.** *Hypoactive delirium.* *BMJ.* 2017;357:j2047. doi:10.1136/bmj.j2047.
56. **ICD-10-GM-2020.** *ICD-10-GM Version 2020, Systematisches Verzeichnis, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Stand: 20.09.2019.* <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgcm2020/block-f10-f19.htm>. Zugriff February 20, 2020.
57. **Ingebrigtsen T, Mortensen K, Romner B.** *The epidemiology of hospital-referred head injury in northern Norway.* *Neuroepidemiology.* 1998;17(3):139-146.
58. **Inouye SK.** *Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients.* *Dement Geriatr Cogn Disord.* 1999;10(5):393-400. doi:10.1159/000017177.
59. **Inouye SK.** *Delirium in older persons.* *N Engl J Med.* 2006;354(11):1157-1165. doi:10.1056/NEJMra052321.

60. **Inouye SK, Bogardus ST, Charpentier PA, et al.** *A Multicomponent Intervention to Prevent Delirium in Hospitalized Older Patients.* N Engl J Med. 1999;340(9):669-676. doi:10.1056/NEJM199903043400901.
61. **Inouye SK; Charpentier PA.** *Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability.* JAMA. 1996;275(11):852-857.
62. **Inouye SK, Kosar CM, Tommet D, et al.** *The CAM-S Development and validation of a new scoring system for delirium severity in 2 cohorts.* Ann Intern Med. 2014;160(8):526-533. doi:10.7326/M13-1927.
63. **Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI.** *Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium.* Ann Intern Med. 1990;113(12):941-948.
64. **Inouye SK, Westendorp RGJ, Saczynski JS.** *Delirium in elderly people.* The Lancet. 2014;383(9920):911-922. doi:10.1016/S0140-6736(13)60688-1.
65. **Irizarry MC.** *Biomarkers of Alzheimer disease in plasma.* NeuroRx. 2004;1(2):226-234. doi:10.1602/neurorx.1.2.226.
66. **Issa K, Johnson AJ, Naziri Q, Khanuja HS, Delanois RE, Mont MA.** *Hip osteonecrosis Does prior hip surgery alter outcomes compared to an initial primary total hip arthroplasty?* J Arthroplasty. 2014;29(1):162-166. doi:10.1016/j.arth.2013.04.028.
67. **Izaks GJ; Westendorp RGJ.** *Ill or just old? Towards a conceptual framework of the relation between ageing and disease.* BMC Geriatr. 2003;3:7. doi:10.1186/1471-2318-3-7.
68. **Jans MP, Slootweg VC, Boot CR, Morton NA de, van der Sluis G, van Meeteren NL.** *Reproducibility and validity of the Dutch translation of the de Morton Mobility Index (DEMMI) used by physiotherapists in older patients with knee or hip osteoarthritis.* Arch Phys Med Rehabil. 2011;92(11):1892-1899. doi:10.1016/j.apmr.2011.05.011.
69. **Kalisvaart KJ, Vreeswijk R, Jonghe JFM de, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P.** *Risk factors and prediction of postoperative delirium in elderly hip-surgery patients: implementation and validation of a medical risk factor model.* J Am Geriatr Soc. 2006;54(5):817-822. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00704.x.
70. **Katz DI, Cohen SI, Alexander MP.** *Mild traumatic brain injury.* Handb Clin Neurol. 2015;127:131-156. doi:10.1016/B978-0-444-52892-6.00009-X.
71. **Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H.** *Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment.* Am J Psychiatry. 1983;140(6):734-739. doi:10.1176/ajp.140.6.734.
72. **Kaur P; Sharma S.** *Recent Advances in Pathophysiology of Traumatic Brain Injury.* Curr Neuropharmacol. 2018;16(8):1224-1238. doi:10.2174/1570159X15666170613083606.
73. **Kawata K, Liu CY, Merkel SF, Ramirez SH, Tierney RT, Langford D.** *Blood biomarkers for brain injury: What are we measuring?* Neurosci Biobehav Rev. 2016;68:460-473. doi:10.1016/j.neubiorev.2016.05.009.
74. **Khalil M, Pirpamer L, Hofer E, et al.** *Serum neurofilament light levels in normal aging and their association with morphologic brain changes.* Nat Commun. 2020;11(1):812. doi:10.1038/s41467-020-14612-6.

75. **Khan BA, Zawahiri M, Campbell NL, Boustani MA.** *Biomarkers for delirium- a review.* J Am Geriatr Soc. 2011;59 Suppl 2:S256-61. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03702.x.
76. **Klenk J, Chiari L, Helbostad JL,** et al. *Development of a standard fall data format for signals from body-worn sensors The FARSEEING consensus.* Z Gerontol Geriatr. 2013;46(8):720-726. doi:10.1007/s00391-013-0554-0.
77. **Klingler W; Hoppe K.** *Schädel-Hirn-Trauma: Pathophysiologie und Notfallmanagement.* 2021;(3-2021):118-127. doi:10.19224/ai2021.118.
78. **Koini M, Pirpamer L, Hofer E,** et al. *Factors influencing serum neurofilament light chain levels in normal aging.* Aging (Albany NY). 2021;13(24):25729-25738. doi:10.18632/aging.203790.
79. **Krämer J, Nolte K, Zupanc L,** et al. *Structured Delirium Management in the Hospital.* Dtsch Arztebl Int. 2022;119(11):188-194. doi:10.3238/arztebl.m2022.0131.
80. **Kuhle J, Barro C, Andreasson U,** et al. *Comparison of three analytical platforms for quantification of the neurofilament light chain in blood samples: ELISA, electrochemiluminescence immunoassay and Simoa.* Clin Chem Lab Med. 2016;54(10):1655-1661. doi:10.1515/cclm-2015-1195.
81. **Kurrle S, Bateman C, Cumming A, Pang G, Patterson S, Temple A.** *Implementation of a model of care for hospitalised older persons with cognitive impairment (the Confused Hospitalised Older Persons program) in six New South Wales hospitals.* Australas J Ageing. 2019;38 Suppl 2:98-106. doi:10.1111/ajag.12690.
82. **Lachs MS, Feinstein AR, Cooney LM, JR,** et al. *A simple procedure for general screening for functional disability in elderly patients.* Ann Intern Med. 1990;112(9):699-706.
83. **LaHue SC; Liu VX.** *Loud and Clear Sensory Impairment, Delirium, and Functional Recovery in Critical Illness.* Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(3):252-253. doi:10.1164/rccm.201602-0372ED.
84. **Lamb SE, Jørstad-Stein EC, Hauer K, Becker C.** *Development of a common outcome data set for fall injury prevention trials The Prevention of Falls Network Europe consensus.* J Am Geriatr Soc. 2005;53(9):1618-1622. doi:10.1111/j.1532-5415.2005.53455.x.
85. **Levenson JL.** *Textbook of psychosomatic medicine: Delirium.* Washington: American Psychiatric Publishing; 2005.
86. **Liener UC, Becker C, Rapp K,** eds. *Weißbuch Alterstraumatologie.* 1. Auflage. Stuttgart: Verlag W. Kohlhammer; 2018.
87. **Liu Q, Xie F, Siedlak SL,** et al. *Neurofilament proteins in neurodegenerative diseases.* Cell Mol Life Sci. 2004;61(24):3057-3075. doi:10.1007/s00018-004-4268-8.
88. **Ma R-H, Zhang Y, Hong X-Y, Zhang J-F, Wang J-Z, Liu G-P.** *Role of microtubule-associated protein tau phosphorylation in Alzheimer's disease.* J Huazhong Univ Sci Technol Med Sci. 2017;37(3):307-312. doi:10.1007/s11596-017-1732-x.
89. **Macphee GJ, Crowther JA, McAlpine CH.** *A simple screening test for hearing impairment in elderly patients.* Age Ageing. 1988;17(5):347-351.

90. **Maegele M, Lefering R, Sakowitz O**, et al. *The Incidence and Management of Moderate to Severe Head Injury*. Dtsch Arztebl Int. 2019;116(10):167-173. doi:10.3238/arztebl.2019.0167.
91. **Maldonado JR**. *Neuropathogenesis of delirium Review of current etiologic theories and common pathways*. Am J Geriatr Psychiatry. 2013;21(12):1190-1222. doi:10.1016/j.jagp.2013.09.005.
92. **Maneewong J, Maneeton B, Maneeton N**, et al. *Delirium after a traumatic brain injury: predictors and symptom patterns*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2017;13:459-465. doi:10.2147/NDT.S128138.
93. **Mangiapane S, Czihal T, Stillfried D**. *Entwicklung der ambulanten Notfallversorgung in Deutschland von 2009 bis 2020*. https://www.zi.de/fileadmin/images/content/Publikationen/Zi-Paper_16-2021-Notfallversorgung.pdf. Zugriff June 14, 2021.
94. **Marcantonio ER**. *Delirium in Hospitalized Older Adults*. N Engl J Med. 2017;377(15):1456-1466. doi:10.1056/NEJMcp1605501.
95. **Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM**, et al. *A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery*. JAMA. 1994;271(2):134-139.
96. **Marcantonio ER, Rudolph JL, Culley D, Crosby G, Alsop D, Inouye SK**. *Serum biomarkers for delirium*. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2006;61(12):1281-1286.
97. **Martinez JA, Belastegui A, Basabe I**, et al. *Derivation and validation of a clinical prediction rule for delirium in patients admitted to a medical ward: an observational study*. BMJ Open. 2012;2(5). doi:10.1136/bmjopen-2012-001599.
98. **McIntyre A, Mehta S, Aubut J, Dijkers M, Teasell RW**. *Mortality among older adults after a traumatic brain injury: a meta-analysis*. Brain Inj. 2013;27(1):31-40. doi:10.3109/02699052.2012.700086.
99. **McKee AC, Cantu RC, Nowinski CJ**, et al. *Chronic traumatic encephalopathy in athletes Progressive tauopathy after repetitive head injury*. J Neuropathol Exp Neurol. 2009;68(7):709-735. doi:10.1097/NEN.0b013e3181a9d503.
100. **Meagher D**. *Motor subtypes of delirium Past, present and future*. Int Rev Psychiatry. 2009;21(1):59-73. doi:10.1080/09540260802675460.
101. **Melgaard D, Rodrigo-Domingo M, Mørch MM, Byrgesen SM**. *DEMMI Scores, Length of Stay, and 30-Day Readmission of Acute Geriatric Patients in Denmark A Cross-Sectional Observational Study with Longitudinal Follow-Up*. Geriatrics (Basel). 2019;4(1). doi:10.3390/geriatrics4010008.
102. **Menon DK, Schwab K, Wright DW, Maas AI**. *Position statement Definition of traumatic brain injury*. Arch Phys Med Rehabil. 2010;91(11):1637-1640. doi:10.1016/j.apmr.2010.05.017.
103. **Moerman S, Tuinebreijer WE, Boo M de, Pilot P, Nelissen RGHH, Vochteloo AJH**. *Validation of the Risk Model for Delirium in hip fracture patients*. Gen Hosp Psychiatry. 2012;34(2):153-159. doi:10.1016/j.genhosppsych.2011.11.011.
104. **Morton NA de, Davidson M, Keating JL**. *The de Morton Mobility Index (DEMMI) An essential health index for an ageing world*. Health Qual Life Outcomes. 2008;6:63. doi:10.1186/1477-7525-6-63.

105. **Neufeld KJ, Nelliott A, Inouye SK, et al.** *Delirium diagnosis methodology used in research A survey-based study.* Am J Geriatr Psychiatry. 2014;22(12):1513-1521. doi:10.1016/j.jagp.2014.03.003.
106. **NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence).** *Clinical Guideline 103 Delirium: diagnosis, prevention and management.* Zugriff February 20, 2020.
107. **Nightingale S, Holmes J, Mason J, House A.** *Psychiatric illness and mortality after hip fracture.* The Lancet. 2001;357(9264):1264-1265. doi:10.1016/S0140-6736(00)04421-4.
108. **Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, Inouye SK.** *Delirium in Older Persons Advances in Diagnosis and Treatment.* JAMA. 2017;318(12):1161-1174. doi:10.1001/jama.2017.12067.
109. **Oh ES, Li M, Fafowora TM, et al.** *Preoperative risk factors for postoperative delirium following hip fracture repair: a systematic review.* Int J Geriatr Psychiatry. 2015;30(9):900-910. doi:10.1002/gps.4233.
110. **Oldham MA, Flanagan NM, Khan A, Boukrina O, Marcantonio ER.** *Responding to Ten Common Delirium Misconceptions With Best Evidence: An Educational Review for Clinicians.* J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2018;30(1):51-57. doi:10.1176/appi.neuropsych.17030065.
111. **Papa L, Brophy GM, Welch RD, et al.** *Time Course and Diagnostic Accuracy of Glial and Neuronal Blood Biomarkers GFAP and UCH-L1 in a Large Cohort of Trauma Patients With and Without Mild Traumatic Brain Injury.* JAMA Neurol. 2016;73(5):551-560. doi:10.1001/jamaneurol.2016.0039.
112. **Papa L, Lewis LM, Silvestri S, et al.** *Serum levels of ubiquitin C-terminal hydrolase distinguish mild traumatic brain injury from trauma controls and are elevated in mild and moderate traumatic brain injury patients with intracranial lesions and neurosurgical intervention.* J Trauma Acute Care Surg. 2012;72(5):1335-1344. doi:10.1097/TA.0b013e3182491e3d.
113. **Pisani MA, McNicoll L, Inouye SK.** *Cognitive impairment in the intensive care unit.* Clin Chest Med. 2003;24(4):727-737.
114. **Pompei P, Foreman M, Rudberg MA, Inouye SK, Braund V, Cassel CK.** *Delirium in hospitalized older persons: outcomes and predictors.* J Am Geriatr Soc. 1994;42(8):809-815. doi:10.1111/j.1532-5415.1994.tb06551.x.
115. **Potter J; George J.** *The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: Concise guidelines.* Clin Med (Lond). 2006;6(3):303-308. doi:10.7861/clinmedicine.6-3-303.
116. **Quanterix.** *Neurology 4-Plex A (NF-light®, Tau, GFAP*, UCHL-1*).* <https://www.quanterix.com/products-technology/assays/neurology-4-plex-nf-lightr-tau-gfap-uchl-1>. Updated February 19, 2020. Zugriff February 20, 2020.
117. **Radtke FM, Franck M, Schust S, et al.** *A comparison of three scores to screen for delirium on the surgical ward.* World J Surg. 2010;34(3):487-494. doi:10.1007/s00268-009-0376-9.
118. **Rapp K, Büchele G, Dreinhöfer K, Bücking B, Becker C, Benzinger P.** *Epidemiologie von Hüftfrakturen Systematisches Literaturreview deutscher Daten und ein Überblick über die internationale Literatur.* Z Gerontol Geriatr. 2019;52(1):10-16. doi:10.1007/s00391-018-1382-z.

119. **Rapp K, Freiberger E, Todd C**, et al. *Fall incidence in Germany: results of two population-based studies, and comparison of retrospective and prospective falls data collection methods.* BMC Geriatr. 2014;14:105. doi:10.1186/1471-2318-14-105.
120. **Reuben DB, Inouye SK, Bogardus ST, Baker DI, Leo-Summers L, Cooney LM.** *Models of Geriatrics practice; The Hospital Elder Life Program A Model of Care to Prevent Cognitive and Functional Decline in Older Hospitalized Patients.* J Am Geriatr Soc. 2000;48(12):1697-1706. doi:10.1111/j.1532-5415.2000.tb03885.x.
121. **Rickels E, Wild K, Wenzlaff P.** *Head injury in Germany: A population-based prospective study on epidemiology, causes, treatment and outcome of all degrees of head-injury severity in two distinct areas.* Brain Inj. 2010;24(12):1491-1504. doi:10.3109/02699052.2010.498006.
122. **Robinovitch SN, Feldman F, Yang Y**, et al. *Video capture of the circumstances of falls in elderly people residing in long-term care: An observational study.* The Lancet. 2013;381(9860):47-54. doi:10.1016/S0140-6736(12)61263-X.
123. **Rohrer JD, Woollacott IOC, Dick KM**, et al. *Serum neurofilament light chain protein is a measure of disease intensity in frontotemporal dementia.* Neurology. 2016;87(13):1329-1336. doi:10.1212/WNL.0000000000003154.
124. **Sánchez A, Thomas C, Deeken F**, et al. *Patient safety, cost-effectiveness, and quality of life Reduction of delirium risk and postoperative cognitive dysfunction after elective procedures in older adults-study protocol for a stepped-wedge cluster randomized trial (Pawel Study).* Trials. 2019;20(1):71. doi:10.1186/s13063-018-3148-8.
125. **Santacruz CA, Vincent J-L, Bader A**, et al. *Association of cerebrospinal fluid protein biomarkers with outcomes in patients with traumatic and non-traumatic acute brain injury: systematic review of the literature.* Crit Care. 2021;25(1):278. doi:10.1186/s13054-021-03698-z.
126. **Sartin R, Kim C, Dissanaik S.** *Discussion of: "Is routine head CT indicated in awake stable older patients after a ground level fall?".* Am J Surg. 2017;214(6):1055-1058. doi:10.1016/j.amjsurg.2017.07.038.
127. **Schmitt EM, Saczynski JS, Kosar CM**, et al. *The Successful Aging after Elective Surgery (SAGES) Study: Cohort Description and Data Quality Procedures.* J Am Geriatr Soc. 2015;63(12):2463-2471. doi:10.1111/jgs.13793.
128. **Schonnop R, Yang Y, Feldman F, Robinson E, Loughin M, Robinovitch SN.** *Prevalence of and factors associated with head impact during falls in older adults in long-term care.* CMAJ. 2013;185(17):E803-10. doi:10.1503/cmaj.130498.
129. **Sepulveda E, Franco JG, Trzepacz PT**, et al. *Delirium diagnosis defined by cluster analysis of symptoms versus diagnosis by DSM and ICD criteria: Diagnostic accuracy study.* BMC Psychiatry. 2016;16:167. doi:10.1186/s12888-016-0878-6.
130. **Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ**, et al. *The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients.* Am J Respir Crit Care Med. 2002;166(10):1338-1344. doi:10.1164/rccm.2107138.

131. **Shahim P, Tegner Y, Marklund N, Blennow K, Zetterberg H.** *Neurofilament light and tau as blood biomarkers for sports-related concussion.* *Neurology.* 2018;90(20):e1780-e1788. doi:10.1212/WNL.0000000000005518.
132. **Shahim P, Zetterberg H, Tegner Y, Blennow K.** *Serum neurofilament light as a biomarker for mild traumatic brain injury in contact sports.* *Neurology.* 2017;88(19):1788-1794. doi:10.1212/WNL.0000000000003912.
133. **Shulman KI.** *Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?* *Int J Geriatr Psychiatry.* 2000;15(6):548-561.
134. **Siddiqi N, House AO, Holmes JD.** *Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients A systematic literature review.* *Age Ageing.* 2006;35(4):350-364. doi:10.1093/ageing/af1005.
135. **Smith PJ, Attix DK, Weldon BC, Greene NH, Monk TG.** *Executive function and depression as independent risk factors for postoperative delirium.* *Anesthesiology.* 2009;110(4):781-787. doi:10.1097/aln.0b013e31819b5bc2.
136. **Spies M, Frey R, Friedrich M-E, Kasper S, Baldinger-Melich P.** *Delir – ein evidenzbasierter Überblick.* *Wien Klin Wochenschr Educ.* 2019;22(5):387. doi:10.1007/s11812-019-00093-1.
137. **Statistisches Bundesamt.** *Todesursachen in Deutschland.* https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Todesursachen/_inhalt.html. Updated August 21, 2019. Zugriff June 19, 2021.
138. **Stiell IG, Lesiuk H, Wells GA,** et al. *Canadian CT head rule study for patients with minor head injury: methodology for phase II (validation and economic analysis).* *Ann Emerg Med.* 2001;38(3):317-322. doi:10.1067/mem.2001.116795.
139. **Stiell IG, Lesiuk H, Wells GA,** et al. *The Canadian CT Head Rule Study for patients with minor head injury: rationale, objectives, and methodology for phase I (derivation).* *Ann Emerg Med.* 2001;38(2):160-169. doi:10.1067/mem.2001.116796.
140. **Strowitzki M.** *Leichtes Schädel-Hirn-Trauma.* *Trauma und Berufskrankheit.* 2018;20(1):53-57. doi:10.1007/s10039-017-0300-8.
141. **Stukas S, Higgins V, Frndova H,** et al. *Characterisation of serum total tau following paediatric traumatic brain injury: A case-control study.* *The Lancet Child & Adolescent Health.* 2019;3(8):558-567. doi:10.1016/S2352-4642(19)30194-4.
142. **Swart LM, van der Zanden V, Spies PE, Rooij SE de, van Munster BC.** *The Comparative Risk of Delirium with Different Opioids: A Systematic Review.* *Drugs Aging.* 2017;34(6):437-443. doi:10.1007/s40266-017-0455-9.
143. **Teasdale G; Jennett B.** *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale.* *Lancet.* 1974;2(7872):81-84.
144. **Thalmann B, Monsch AU, Ermini-Fünfschilling D, Stähelin HB, Spiegel R.** *Combining the Clock Drawing Test and the Mini-Mental Status Examination to Improve GP's screening for dementia.: In: The Challenge of dementias.* [The Lancet Conference]. Edinburgh, United Kingdom. 1996:62. Updated 1996.

145. **The Human Protein Atlas.** *Tissue expression of GFAP - Summary -*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000131095-GFAP/tissue>. Zugriff February 20, 2020.
146. **The Human Protein Atlas.** *Tissue expression of MAPT - Summary -*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000186868-MAPT/tissue>. Zugriff February 20, 2020.
147. **The Human Protein Atlas.** *Tissue expression of NEFL - Summary -*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000277586-NEFL/tissue>. Zugriff February 20, 2020.
148. **The Human Protein Atlas.** *Tissue expression of UCHL1 - Summary -*. <https://www.proteinatlas.org/ENSG00000154277-UCHL1/tissue>. Zugriff February 20, 2020.
149. **Thelin E, Al Nimer F, Frostell A,** et al. *A Serum Protein Biomarker Panel Improves Outcome Prediction in Human Traumatic Brain Injury.* J Neurotrauma. 2019;36(20):2850-2862. doi:10.1089/neu.2019.6375.
150. **Thelin EP, Zeiler FA, Ercole A,** et al. *Serial Sampling of Serum Protein Biomarkers for Monitoring Human Traumatic Brain Injury Dynamics: A Systematic Review.* Front Neurol. 2017;8:300. doi:10.3389/fneur.2017.00300.
151. **Thomas C, Spank J, Weller S, Eschweiler GW.** *Nichtmedikamentöse Konzepte zu Prävention und Behandlung eines Delirs.* Z Gerontol Geriatr. 2021;54(8):759-767. doi:10.1007/s00391-021-01988-3.
152. **Thompson W; Farrell B.** *Deprescribing What is it and what does the evidence tell us?* Can J Hosp Pharm. 2013;66(3):201-202. doi:10.4212/cjhp.v66i3.1261.
153. **Trzepacz PT.** *Is there a final common neural pathway in delirium? Focus on acetylcholine and dopamine.* Semin Clin Neuropsychiatry. 2000;5(2):132-148. doi:10.153/SCNP00500132.
154. **Trzepacz PT; Meagher D.** *Delirium.* The American Psychiatric Publishing Textbook of Psychosomatic Medicine. Arlington, VA:American Psychiatric Publishing. S. 91-130;2005.
155. **van den Boogaard M, Pickkers P, Slooter AJC,** et al. *Development and validation of PRE-DELIRIC (PREdiction of DELIRium in ICu patients) delirium prediction model for intensive care patients: observational multicentre study.* BMJ. 2012;344:e420. doi:10.1136/bmj.e420.
156. **Verloo H, Goulet C, Morin D, Gunten A von.** *Association between frailty and delirium in older adult patients discharged from hospital.* Clin Interv Aging. 2016;11:55-63. doi:10.2147/CIA.S100576.
157. **Watt J, Tricco AC, Talbot-Hamon C,** et al. *Identifying Older Adults at Risk of Delirium Following Elective Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis.* J Gen Intern Med. 2018;33(4):500-509. doi:10.1007/s11606-017-4204-x.
158. **Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK.** *The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage.* J Am Geriatr Soc. 2008;56(5):823-830. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01674.x.
159. **Welch RD, Ellis M, Lewis LM,** et al. *Modeling the Kinetics of Serum Glial Fibrillary Acidic Protein, Ubiquitin Carboxyl-Terminal Hydrolase-L1, and S100B Concentrations in Patients with Traumatic Brain Injury.* J Neurotrauma. 2017;34(11):1957-1971. doi:10.1089/neu.2016.4772.

160. **Wilson JE, Mart MF, Cunningham C, et al.** *Delirium*. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):90. doi:10.1038/s41572-020-00223-4.
161. **Witlox J, Eurelings LSM, Jonghe JFM de, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA.** *Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis*. *JAMA*. 2010;304(4):443-451. doi:10.1001/jama.2010.1013.
162. **Yang Y, Mackey DC, Liu-Ambrose T, Leung P-M, Feldman F, Robinovitch SN.** *Clinical Risk Factors for Head Impact During Falls in Older Adults: A Prospective Cohort Study in Long-Term Care*. *J Head Trauma Rehabil*. 2017;32(3):168-177. doi:10.1097/HTR.0000000000000257.
163. **Yates C, Stanley N, Cerejeira JM, Jay R, Mukaetova-Ladinska EB.** *Screening instruments for delirium in older people with an acute medical illness*. *Age Ageing*. 2009;38(2):235-237. doi:10.1093/ageing/afn285.
164. **Zahnert T.** *The differential diagnosis of hearing loss*. *Dtsch Arztebl Int*. 2011;108(25):433-43; quiz 444. doi:10.3238/arztebl.2011.0433.
165. **Zetterberg H, Smith DH, Blennow K.** *Biomarkers of mild traumatic brain injury in cerebrospinal fluid and blood*. *Nat Rev Neurol*. 2013;9(4):201-210. doi:10.1038/nrneurol.2013.9.

7 Erklärung zum Eigenanteil der Dissertationsschrift

Die Studie und Doktorarbeit wurde am akademischen Lehrkrankenhaus der Universität Tübingen -Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart- unter Betreuung von Prof. Dr. med. Clemens Becker und Prof. Dr. med. Gerhard Eschweiler durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch die Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Clemens Becker, Chefarzt der Abteilung für Geriatrie am RBK bis 2021 und seither Leiter der Unit Digitale Geriatrie an der Universitätsklinik Heidelberg und Dr. med. Michael Zinke, Oberarzt am RBK.

Die Antragsstellung für das Ethikvotum erfolgte in Zusammenarbeit mit Dr. biol. hum. Ulrich Lindemann, Post Doc im Forschungsteam Geriatrie und Geriatriische Rehabilitation am RBK.

Der Studieneinschluss erfolgte durch mich in Zusammenarbeit mit Frau Dr. med. Kerstin Bühl und Frau Prof. Dr. med. P. Benzinger (Fragestellung 1) und Frau Mirjam, Dinger (Fragestellung 2).

Die primäre Datenerhebung- und -sammlung erfolgte durch mich (CAM-S und Datensammlung), im ZAT® tätige Ergotherapeut*innen (CAM), das „Department of Biomedicine“ der Universität Basel (Labordiagnostik) und die Radiologie am RBK (computertomographische Bildauswertung).

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, nach Anleitung durch Prof. Dr. biol. hum. Jochen Klenk.

Ich versichere, das Manuskript selbstständig in Anleitung durch Prof. Dr. med. Clemens Becker verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Gottenheim, 22. Februar 2023

Jannik Eckl

Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Prof. Dr. med. Clemens Becker für die ausgezeichnete Betreuung dieser Arbeit. Vielen Dank für die stets ermutigende und kollegiale sowie langjährige Begleitung in Rat und Tat.

Ein großer Dank gilt auch Herrn Prof. Dr. med. Gerhard Eschweiler für die wohlwollende Unterstützung und Zusammenarbeit im Rahmen der Promotion.

Herrn Prof. Dr. biol. hum. Jochen Klenk danke ich für die methodische Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung.

Ein herzlicher Dank für die freundliche Zusammenarbeit gilt insbesondere Frau K. Barho; Frau Prof. Dr. med. P. Benzinger; Frau Dr. med. K. Bühl; Frau M. Dinger; Herrn Dr. biol. hum. U. Lindemann; Frau A. Mann; Herrn Dr. med. C. Rathge; Herrn Dr. biol. hum. Patrick Roigk; Frau PD Dr. med. C. Thomas; Herrn MD PhD H. Zetterberg; Herrn Dr. med. M. Zinke.

Desweiteren danke ich den Mitarbeiter*innen am Robert-Bosch-Krankenhaus Stuttgart und dem Departement of Biomedicine der Universität Basel, ohne Sie wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

Ganz besonderes danke ich meinen Eltern und meiner Frau für die langmütige, liebevolle und ermutigende Unterstützung in allen Phasen meines Medizinstudiums und der Promotion.