

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Anästhesiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. h. c. Hugo Van Aken

PET-CT-Analyse von Patienten mit POCD

eine Pilotstudie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Charlotte Louise Dieterich
aus Bremen

2016

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Anästhesiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. h. c. Hugo Van Aken

PET-CT-Analyse von Patienten mit POCD

eine Pilotstudie

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Charlotte Louise Dieterich
aus Bremen

2016

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Westfälischen
Wilhelms-Universität Münster.

| | |
|-----------------------------|--|
| Dekan: | Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. Wilhelm Schmitz |
| 1. Berichterstatter: | Priv.-Doz. Dr. med. Henning Stubbe |
| 2. Berichterstatter: | Prof. Dr. med. Jendrik Harges |
| Tag der mündlichen Prüfung: | 29.02.2016 |

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik für Anästhesiologie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. h. c. Hugo Van Aken
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Henning Stubbe
Koreferent: Prof. Dr. med. Jendrik Harges

Zusammenfassung
PET-CT-Analyse von Patienten mit POCD - eine Pilotstudie
Charlotte Louise Dieterich

Nach chirurgischen Eingriffen wird vor allem bei älteren Patienten häufig eine Leistungsminderung im Bereich der kognitiven Fähigkeiten beschrieben. Diese postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) hat jedoch keine international gültige Definition. Da die Diagnostik bisher auf der Verschlechterung von Testergebnissen einer nicht-standardisierten Testbatterie beruht, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht eindeutig zu beweisen, dass die POCD eine tatsächliche Erkrankung darstellt. Das Ziel dieser Pilot-Studie war es deshalb zu untersuchen, ob bei POCD-Patienten ein organisches Korrelat zu den verschlechterten Testergebnissen gefunden werden kann. Hierzu sollte der ZNS-Stoffwechsel mittels einer PET-Bildgebung analysiert werden. Da die bisher ungeklärte Pathogenese der POCD in aktuellen Studien vermehrt mit der Alzheimer Erkrankung in Verbindungen gebracht wurde, sollten Stoffwechselstörungen außerdem mit AD-typischen Mustern verglichen werden. Zunächst wurden chirurgische Patienten der Universität Münster mit Hilfe einer neuropsychologischen Test-Batterie hinsichtlich der Entwicklung einer POCD untersucht. Von insgesamt 70 Patienten wurden 21 mit einer POCD diagnostiziert, wobei 10 der PET-CT-Untersuchung zustimmten. Die Bildgebung der Probanden wurde von der Klinik für Nuklearmedizin des Uniklinikums Münster bewertet. In 5 Fällen konnten globale, unspezifische Stoffwechselstörungen nachgewiesen werden, die als pathologisch eingestuft wurden. Es konnte jedoch weder ein für die POCD charakteristisches Muster, noch eine Übereinstimmung mit dem typischen PET-Befund einer Erkrankung anderer Genese, wie der Alzheimer Demenz, aufgezeigt werden. Hingegen konnten Verbindungen zu den Ergebnissen funktioneller Bildgebungen im Rahmen deliranter Syndrome aufgezeigt werden. Eine große, randomisierte Studie sollte zukünftig angestrebt werden, um eine statistische Bewertung der beobachteten Trends und eine bessere Analyse von Lokalität und Ausprägung der Stoffwechsellinderungen zu ermöglichen.

Tag der mündlichen Prüfung: 29.02.2016

Erklärung

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

PET-CT-Analyse von Patienten mit POCD - eine Pilotstudie

in der Klinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Münster
unter der Anleitung von Priv.-Doz. Dr. med. Henning Stubbe

1. selbstständig angefertigt
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Charlotte Dieterich

Krefeld, im März 2016

für meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| 1 Einleitung | 1 |
| 1.1 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)..... | 1 |
| 1.1.1 Epidemiologie der POCD | 2 |
| 1.1.2 Ätiologie der POCD | 4 |
| 1.1.3 Pathogenese der POCD..... | 5 |
| 1.1.4 Differentialdiagnosen der POCD..... | 11 |
| 1.1.5 Diagnostik der POCD..... | 13 |
| 1.2 POCD und Neurodegeneration..... | 16 |
| 1.2.1 Physiologische Alterungsprozesse und Neurodegeneration | 16 |
| 1.2.2 Chronische Inflammation bei Alzheimer Demenz und POCD | 17 |
| 1.3 Kontext der Studie | 19 |
| 1.3.1 Zielsetzung | 19 |
| 1.3.2 Hypothesen und Fragestellung..... | 20 |
| 1.3.3 Relevanz der Studie | 20 |
| 2 Methode | 21 |
| 2.1 Untersuchungsdesign..... | 21 |
| 2.2 Patientenkollektiv | 21 |
| 2.3 Testung..... | 23 |
| 2.3.1 Neuropsychologische Testung | 24 |
| 2.3.2 PET-Untersuchung | 33 |
| 3 Ergebnisse | 37 |
| 3.1 Darstellung der demographischen Daten | 37 |
| 3.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Test-Batterie..... | 40 |
| 3.3 Ergebnisse der PET-CT-Bildgebung | 40 |
| 4 Diskussion | 52 |
| 4.1 Studiendesign und Fragestellung..... | 52 |
| 4.1.1 Patientenkollektiv..... | 53 |
| 4.1.2 Untersuchungsdesign und Fragestellung | 54 |
| 4.2 Methodik..... | 57 |
| 4.2.1 Test-Batterie | 57 |
| 4.2.2 Auswertung der Test-Ergebnisse..... | 59 |
| 4.2.3 PET-CT als bildgebendes Verfahren..... | 60 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3 Ergebnisse der PET-Bildgebung | 61 |
| 4.3.1 Stoffwechseleränderungen in der PET | 61 |
| 4.3.2 Neurodegenerative Veränderungen in der PET | 63 |
| 4.3.3 Bildgebung von Syndromen mit postoperativer kognitiver Beeinträchtigung | 66 |
| 4.4 Relevanz der Ergebnisse und Ausblick..... | 68 |
| 5 Zusammenfassung | 73 |
| 6 Literaturhinweise..... | 75 |
| 7 Anhang..... | 81 |
| 7.1 Ethik-Kommission-Votum | 81 |
| 7.2 Aufklärungsbogen..... | 83 |
| 7.3. Einverständniserklärungen..... | 85 |
| 7.3.1 Einverständniserklärung über die Teilnahme an der neuropsychologischen Untersuchung..... | 85 |
| 7.3.2 Einverständniserklärung zum Datenschutz | 86 |
| 7.4 Test-Batterie | 87 |
| 7.4.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)..... | 87 |
| 7.4.2 Verbaler Merkfähigkeits-Test (VMFT) | 88 |
| 7.4.3 Zahlen-Nachsprechen (ZNS)..... | 90 |
| 7.4.4. Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWF)..... | 90 |
| 7.4.5 Zahlen-Symbol-Test (ZST)..... | 91 |
| 7.4.6 Trail-Making-Test (TMT)..... | 92 |
| 7.4.7 Farb-Wort-Test (FWT) | 92 |
| 7.5 Protokoll-Bogen..... | 93 |
| 7.5.1 präoperativer Protokoll-Bogen..... | 93 |
| 7.5.2 postoperativer Protokoll-Bogen | 95 |
| 8 Danksagung..... | 96 |

Tabellenverzeichnis

| | | |
|---|---|----|
| 1 | Voraussetzungen und Ausschlusskriterien der Studie | 22 |
| 2 | Übersicht der Testbatterie | 30 |
| 3 | Anzahl und Definition der Variablen der Test-Batterie | 32 |
| 4 | OP-Dauer der Probanden..... | 39 |
| 5 | Zeitintervall der Probanden zwischen den Testungen | 39 |
| 6 | Übersicht der Testergebnisse der PET-Probanden | 40 |
| 7 | Übersicht der Stoffwechselveränderungen in der PET I | 51 |
| 8 | Übersicht der Stoffwechselveränderungen in der PET II | 51 |

Abbildungsverzeichnis

| | | |
|----|---|----|
| 1 | Drop-Out-Gründe in Prozent | 38 |
| 2 | Inzidenz der POCD | 38 |
| 3 | Beispielhafte PET I von Proband RB310137 | 42 |
| 4 | Beispielhafte PET II von Proband RB310137 | 42 |
| 5 | Beispielhafte PET von Proband GB280938..... | 43 |
| 6 | Beispielhafte PET von Proband KW010237 | 44 |
| 7 | Beispielhafte PET I von Proband JF221034 | 45 |
| 8 | Beispielhafte PET II von Proband JF221034 | 45 |
| 9 | Beispielhafte PET I von Proband MW261140..... | 46 |
| 10 | Beispielhafte PET II von Proband MW261140..... | 46 |
| 11 | Beispielhafte PET von Proband IA090234..... | 47 |
| 12 | Beispielhafte PET von Proband UN200838..... | 48 |
| 13 | Beispielhafte PET von Proband CA021039 | 49 |
| 14 | Beispielhafte PET von Proband CD181237..... | 50 |

1 Einleitung

1.1 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)

Nach chirurgischen Eingriffen wird vor allem bei älteren Patienten häufig eine Leistungsminderung im Bereich der kognitiven Fähigkeiten festgestellt. Die Beeinträchtigungen der Kognition zeigen sich in einer Minderung des Erkenntnis- und Wahrnehmungsvermögens. Sie führen zu Störungen des Gedächtnisses und der Konzentrationsfähigkeit und werden deutlich durch Mängel in der Problemlösung und der Planungsfähigkeit. Bis heute gibt es für dieses Phänomen der kognitiven Leistungsminderung nach chirurgischen Eingriffen – das postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) genannt wird - keine international gültigen Definition oder einer im ICD-10-Katalog festgelegte Diagnose.

Obwohl der Anästhesist Bedford die Symptome der POCD bereits 1955 erstmals beschrieb[8], wurde die erste große internationale Studie (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction, ISPOCD) erst im Jahre 1998 veröffentlicht[66]. Die Ergebnisse dieser Forschungsgruppe stellen eine wichtige Grundlage der wissenschaftlichen Arbeit zu diesem Thema dar. In einer weiteren Arbeit aus dem Jahre 1998 definiert Rasmussen, ein Mitglied dieser Forschungsgruppe, die POCD als leichte neurokognitive Störung (mild neurocognitive disorder). Sie wird iatrogen hervorgerufen (durch einen medizinischen Eingriff oder die Verabreichung eines Arzneimittels) und zeigt sich durch eine Verschlechterung in neuropsychologischen Tests [76]. Die Einschränkungen im Bereich des Gedächtnisses und der intellektuellen Fähigkeiten treten hierbei Tage bis Wochen nach einer Operation auf und sind von unterschiedlicher Dauer. In den meisten Studien beschränken sich die Beschwerden auf wenige Monate. In geringen Prozentzahlen werden jedoch auch Patienten Jahre nach dem Eingriff mit einer POCD diagnostiziert. Es kann daher nicht davon ausgegangen werden, dass die kognitiven Beeinträchtigungen in jedem Fall reversibel sind[1]. Seit den 90er Jahren wurde die Forschung hinsichtlich dieses wenig verstandenen Krankheitsbildes intensiviert. Wichtige Erkenntnisse sind bisher vor allem im statistischen Bereich erlangt worden. Jedoch besteht in der klinischen Praxis Nachholbedarf. Bisher gibt es keine standardisierte Form der Diagnostik und etwaige Therapiemöglichkeiten sind zwar Gegenstand der Forschung, haben aber bisher keinen Einzug in den Klinikalltag erhalten.

Die meisten vorausgegangenen Studien befassen sich mit Inzidenz, Risikofaktoren und Pathogenese der Erkrankung. Als Hauptrisikofaktor zur Entwicklung

einer POCD gilt ist das Alter. Ein weiterer Risikofaktor für die Inzidenz der POCD ist eine niedrige Bildung und frühere zerebrale Gefäßschäden [67]. In mehreren Langzeit-Studien hinsichtlich des Verlaufs der Erkrankung konnte bewiesen werden, dass Patienten, die postoperativ mit einer POCD diagnostiziert wurden, langfristig eine schlechtere Prognose hinsichtlich der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit haben. Die ISPOCD legt dar, dass es einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD nach drei Monaten und der Abnahme des ASA-Scores - eine Klassifikation zur Einteilung des körperlichen Zustandes des Patienten - gibt [66]. POCD-Patienten haben außerdem ein erhöhtes Risiko im ersten Jahr nach der Operation zu versterben [67]. Auf Grund der steigenden Zahlen von Operationen an älteren Menschen kann in den nächsten Jahren eine steigende Inzidenz der POCD erwartet werden. Die Erkrankung ist hierbei nicht nur ein medizinisches, sondern auch ein wirtschaftliches Problem. So wurde in einer Studie zu den Langzeitfolgen der POCD nachgewiesen, dass Patienten mit einer POCD ein erhöhtes Risiko aufweisen frühzeitig aus dem Arbeitsmarkt auszuschneiden und länger auf Sozialleistungen angewiesen sind. Vor allem Patienten mit einer erst spät diagnostizierten POCD (drei Monate nach der OP) weisen eine erhöhte Sterblichkeit im Vergleich zu gesunden Patienten auf [66]. Diese Ergebnisse unterstreichen die klinische Relevanz der POCD und die Wichtigkeit einer frühen Diagnose und Behandlung dieser Erkrankung.

1.1.1 Epidemiologie der POCD

In den zahlreichen Studien zur POCD der letzten 20 Jahre besteht eine starke Variabilität der Inzidenz der Erkrankung. Diese Variabilität ist durch diverse Faktoren zu erklären. Zu allererst ist die Inzidenz abhängig von der Art des chirurgischen Eingriffs. Viele Studien unterscheiden zwischen kardiologischen und nicht-kardiologischen Eingriffen, wobei die kardiologischen Eingriffe mit einer deutlich höheren Inzidenz einhergehen. So wurde teilweise eine Inzidenz von über 52% bei Patienten der Herzchirurgie zum Zeitpunkt der Entlassung nachgewiesen [71]. In der Langzeit-Studie ISPOCD wurde hinsichtlich nicht-kardiologischer Operationen eine geringere Inzidenz aufgezeigt. Patienten über 60 Jahre entwickelten innerhalb der ersten postoperativen Woche zu 25,8% eine POCD, knapp 10% wiesen diese drei Monate nach dem Eingriff auf [66].

Neben der Art des chirurgischen Eingriffs stehen zwei weitere Faktoren im Blickfeld der Forschung. Zum einen wurde der Zeitpunkt der Diagnose untersucht. In zahlreichen Studien wurden Patienten an unterschiedlichen Stichtagen neuropsychologisch getestet. Die üblichen Zeitintervalle waren dabei 7 Tage, 3 Monate

und 6 Monate nach der Operation. Unterschieden wird deshalb häufig zwischen einer POCD in der frühen postoperativen Phase – in der Regel bei einem Auftreten innerhalb der ersten drei Monate nach der Operation - und einer POCD in der späten postoperativen Phase – meist über drei Monate später. Zum anderen wurde die Verteilung der Inzidenz in verschiedenen Altersgruppen untersucht. Eine Studie von Johnson aus dem Jahr 2002 testete Patienten mittleren Alters (40-60 Jahre) auf POCD und konnte eine niedrigere Inzidenz nachweisen. Eine Woche nach der Operation wurden knapp 20% der Probanden mit einer POCD diagnostiziert, drei Monate postoperativ lag die Inzidenz bei 6,3%[45]. In einer Studie von Monk aus dem Jahr 2008 wurde zwischen verschiedenen Altersgruppen unterschieden. Die Studie kam zu dem Ergebnis, dass sowohl die frühzeitige Entwicklung einer POCD (bei Entlassung aus dem Krankenhaus) als auch die spätere (nach 3 Monaten) signifikant häufiger bei älteren Patienten im Vergleich zu mittel-alten Patienten auftritt[67]. In der Gruppe der älteren Patienten (über 60 Jahre) konnte bei 41% nach der ersten Woche und bei knapp 13% nach 3 Monaten eine POCD diagnostiziert werden. Beide Werte liegen signifikant über der Vergleichsgruppe der Patienten mittleren Alters. Eine weitere Studie unter Rasmussen aus dem Jahr 2000 testete Patienten, die 7 Tage und drei Monate nach einer Operation auf eine POCD untersucht wurden, 1-2 Jahre später erneut. Ein kontinuierliches Bestehen einer POCD von der ersten postoperativen Testung bis zu der mindestens 1 Jahr später stattgefundenen Überprüfung trat in dieser Studie in 1% der Fälle auf[1]. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die POCD in den meisten Fällen reversibel ist. Schwieriger zu interpretieren sind die Testergebnisse von Patienten, die zunächst keine kognitiven Beeinträchtigungen aufwiesen, 6 oder 12 Monate nach der Operation allerdings erstmalig mit einer POCD diagnostiziert wurden. Inwieweit die letztere Patientengruppe tatsächlich eine postoperative kognitive Beeinträchtigung – im Gegensatz zu einer kognitiven Beeinträchtigung anderer Genese, zum Beispiel auf Grund einer dementiellen Entwicklungen oder Depression – aufwiesen, ist schwer zu ermitteln. Insgesamt lässt sich sagen, dass sowohl der Zeitpunkt der Diagnose als auch das Alter der Patienten eine große Rolle bei der Entwicklung der Erkrankung spielen. Weitere Einflussfaktoren auf die Inzidenz sind die Dauer der Operation[13,66] und die Dauer des Krankenhausaufenthalts. In der oben genannten Studie von Monk konnte belegt werden, dass Patienten mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt eher eine POCD entwickeln[67].

Hinsichtlich der Beurteilung vorangegangener Studien sind eine fehlende Vergleichbarkeit und teilweise geringe Aussagekraft der Ergebnisse zu bemerken. Die

schwankenden Inzidenzen können zu einem hohen Grad auf die unterschiedlichen Methoden und Definitionen zurückgeführt werden, mit denen die verschiedenen Forschungsgruppen gearbeitet haben. Selbst in ein und derselben Studie, kann es zwischen den verschiedenen Krankenhäusern, zum Beispiel durch Unterschiede im perioperativen Management, zu signifikant voneinander abweichenden Inzidenzen kommen[66]. Gerade bei Studien zum Thema kognitiver Störungen sind außerdem statistische Auswertungsprobleme durch Probandenselektion und das Drop-Out wichtige Einflussfaktoren. Diese Problematik wurde in diversen Artikeln zum Thema POCD diskutiert [66,79]. Es ist anzunehmen, dass bei einer neuropsychologischen Untersuchung, die in hohem Grad von der Motivation und dem Interesse der Probanden abhängig ist, vor allem Personen mit einem besonders guten Allgemeinzustand teilnehmen und Patienten mit einem schlechteren Gesundheitszustand eine Teilnahme eher ablehnen. Dieses Phänomen nennt man Probandenselektion. Ein weiteres Problem sind die Effekte der Erkrankung selbst. Patienten, die nach der Operation Beeinträchtigungen hinsichtlich ihrer Gedächtnisleistung und Konzentrationsfähigkeit verspüren, haben unter Umständen eine verminderte Motivation sich den anstrengenden Tests erneut zu unterziehen. Das bedeutet, dass eventuell gerade die POCD-Patienten vorzeitig aus den Studien ausscheiden. Hierunter versteht man den Begriff Drop-Out. Beide Phänomene können zu einer Verringerung der Aussagekraft bei den Ergebnissen der Studien führen. Aus diesem Grund ist davon auszugehen, dass eine große Anzahl von Patienten unzureichend diagnostiziert wird.

1.1.2 Ätiologie der POCD

Über die Entstehung der POCD ist selbst nach Jahrzehnten der Forschung nur wenig bekannt und auch Risikofaktoren konnten bisher nur vereinzelt ermittelt werden. Generell kann unterschieden werden zwischen patientenassoziierten und operativen Faktoren, wobei letztere wiederum hinsichtlich der Einflüsse der Anästhesie und der chirurgischen Maßnahmen unterteilt werden können. Es ist jedoch unstrittig, dass das Risiko der Entwicklung einer POCD mit dem Alter und bei niedrigem Bildungsgrad steigt[67]. Ersteres ist wahrscheinlich auf eine durch das Alter verminderte kognitive Reserve zurückzuführen[62]. Die kognitive Reserve beschreibt die Fähigkeit des Gehirns bei vermehrter Beanspruchung oder Schädigung auf bisher ungenutzte Ressourcen zurückzugreifen und kann somit als Grad der Kompensationsfähigkeit des Gehirns beschrieben werden. Im alternden ZNS wurden zahlreiche Veränderungen festgestellt, die einerseits zu einer – oftmals asymptomatischen - Verminderung der

kognitiven Reserve zu führen scheinen und die andererseits zu einer langfristigen Beeinträchtigung von kognitiven Fähigkeiten führen können. Näher wird im Kapitel 1.2 „POCD und Neurodegeneration“ auf die Alterungsprozesse des ZNS eingegangen.

Patienten mit einer Beeinträchtigung der kognitiven Reserve weisen ein erhöhtes Risiko auf eine POCD zu entwickeln. Dieses Risiko haben zum Beispiel Patienten mit Erkrankungen des ZNS oder mit kardialen und pulmonalen Erkrankungen, die zu akuten oder chronischen zerebralen Ischämien und damit einhergehenden Nervenschädigungen führen können [67]. Studien zeigen außerdem, dass auch bereits vorhandene neurodegenerative Schäden das Risiko der Entwicklung einer POCD erhöhen. So erkrankten Personen häufiger an POCD, bei denen eine beginnenden Demenz (Mild Cognitive Impairment, MCI) oder ein Polymorphismus des Apolipoprotein E, welcher einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Morbus Alzheimer (Alzheimer Demenz, AD) darstellt, festgestellt wurden[12]. In den meisten Studien wurden Patienten mit einer bestehenden Neurodegeneration ausgeschlossen - meist durch die Überprüfung der intellektuellen Fähigkeiten über den Mini-Mental-State-Examination-Test (MMST)[25] um eine Verzerrung der Test-Ergebnisse zu verhindern[34]. Der Ausschluss erfolgte einerseits um die Pathomechanismen der POCD unabhängig von einer Vorschädigung des ZNS untersuchen zu können, andererseits um eine bessere Evaluation der neuropsychologischen Tests gewährleisten zu können. Bei einer schon bestehenden kognitiven Beeinträchtigung ist eine weitere Verschlechterung nach einer Operation teilweise nur schwer zu objektivieren. Dieses Phänomen wird als Flooring-Effekt bezeichnet. Das Vorgehen Patienten mit vorbestehenden ZNS-Schädigungen aus Studien auszuschließen führt allerdings dazu, dass es zum Risikofaktor Neurodegeneration bisher nur wenig aussagekräftige Ergebnisse gibt.

Weitere spezifische Risikofaktoren konnten bisher nur selten oder nicht eindeutig belegt werden. So konnte in der bereits erwähnten ISPOCD-Studie kein Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer POCD und dem ASA-Status ermittelt werden. Auch eine Depression scheint keinen Einfluss hinsichtlich der Genese der Erkrankung zu haben. Diese Unabhängigkeit konnte zuvor schon in anderen Studien, zum Beispiel im Rahmen kardiologischer Operationen, bewiesen werden[64].

1.1.3 Pathogenese der POCD

Obwohl zahlreiche patientenassoziierte Faktoren eine Rolle bei der Entwicklung der POCD spielen können, sind diese individuellen Risiken nicht so entscheidend, dass sie sich auf die allgemeinen Ergebnisse der Studien auswirken. Individuelle Faktoren

erklären somit wahrscheinlich die variierende Vulnerabilität von Patienten, jedoch nicht die eigentliche Ätiologie der Erkrankung. Hinsichtlich der Pathogenese der Erkrankung wurden diverse Hypothesen aufgestellt, von denen viele inzwischen widerlegt oder zumindest entkräftet wurden. Ein Beispiel dafür sind die Komplikationen während kardiologischen Operationen. Da die POCD zunächst vor allem bei Patienten der Herzchirurgie diagnostiziert wurde, wurden die häufigen Komplikationen während kardiologischer Operationen, beispielsweise Bypass-Operationen, wie zerebrale Mikroembolien oder Hypoperfusion, lange Zeit als wichtigste Faktoren der Pathogenese der POCD angesehen[20]. Nachdem die POCD aber auch vermehrt bei nicht-kardiologischen Patienten nachgewiesen wurde, sucht die heutige Forschung nach allgemeingültigen Gründen für die Entstehung der Erkrankung.

1.1.3.1 Rolle der Anästhetika

Bezüglich des Einflusses der Anästhetika hinsichtlich der Entwicklung einer POCD weisen neuste Studien auf einen Paradigmenwechsel hin. Denn die in der perioperativen Phase verabreichten Anästhetika und Analgetika scheinen nicht wie lange Zeit angenommen nur kurzfristige Wirkungen auf das ZNS zu haben, sondern vielmehr auch langfristig neuronale Prozesse zu beeinflussen. In zahlreichen Tiermodellen konnte bewiesen werden, dass Anästhetika Zellschäden und Apoptosen induzieren und damit neurodegenerative Vorgänge hervorrufen können[44]. So zeigt eine Studie aus dem Jahr 2009 von Mandal und Fodale auf, dass volatile Anästhetika wie Isofluran und Desfluran die Oligomerisierung von β -Amyloid-Peptiden induzieren[59] und somit die Anreicherung von Amyloidplaques in neuronalem Gewebe verursachen können. Dieser Prozess spielt in der Pathogenese des Morbus Alzheimer eine entscheidende Rolle. Dazu wurde nachgewiesen, dass Anästhetika einen Einfluss auf neuronale Prozesse, wie zum Beispiel die synaptische Langzeitpotenzierung, haben können. Dieses Phänomen beschreibt einen Mechanismus der Gedächtnisbildung, nach dem es bei wiederholt oder langandauernd stimulierten Neuronen zu einer verstärkten elektrischen Antwort kommt, zum Beispiel kurzfristig durch verstärkten Kalziueinstrom oder langfristig durch Veränderungen in der Proteinbiosynthese, wie durch die Hochregulation von Transkriptionsfaktoren[36]. Zwar sind kurzfristige Störungen des Gedächtnisses in der Anästhesie teilweise sogar erwünscht (zum Beispiel bei einer kurzfristigen retrograden Amnesie), es ist nach neuesten Erkenntnissen – vor allem hinsichtlich Veränderungen in der Proteinbiosynthese - aber durchaus vorstellbar, dass Anästhetika auch zu langfristigen kognitiven Störungen führen könnten. Im Gegensatz zu diesen Ergebnissen stehen

Studien, die belegen können, dass unterschiedliche Formen der Anästhesie keinen Einfluss auf die Inzidenz der POCD haben[78]. Weder die verabreichten Substanzen, noch die Art der Narkose – Allgemein- oder Regionalanästhesie – scheinen mit der Häufigkeit oder Schwere der POCD zu korrelieren. Diese konträren Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Entwicklung einer POCD nicht allein durch die von den Anästhetika hervorgerufenen Vorgänge zu begründen ist.

1.1.3.2 Einfluss von perioperativen und postoperativen Komplikationen

Neben der Anästhesie spielen weitere perioperative und postoperative Einflüsse in die Entwicklung einer POCD hinein. Hierbei konnten Operationskomplikationen wie Hypotonie oder Hypoxämie nicht, wie zunächst angenommen, als Faktoren der Pathogenese der POCD bestätigt werden. Andere Komplikationen im perioperativen Verlauf, wie zum Beispiel postoperative Infektionen, respiratorische Komplikationen oder eine zweite Operation sind hingegen mit der Entwicklung einer POCD assoziiert[66]. Akute Schmerzen scheinen ebenfalls die Entwicklung einer POCD zu begünstigen[58].

Auch die perioperative Analgesie mit Benzodiazepinen und Opioiden ist von Bedeutung bei der Beeinträchtigung kognitiver Funktionen. Beeinträchtigungen von Konzentration und Gedächtnis konnten in früheren Studien mit der Einnahme von Benzodiazepinen in Verbindung gebracht werden[90]. In einer Arbeit aus dem Jahr 1999 wurde der Zusammenhang zwischen der Konzentration von Diazepam und seinen Metaboliten im Blut der Patienten und der Entwicklung einer POCD untersucht[80]. Hierbei konnte allerdings keine signifikante Verbindung zwischen einer erhöhten Benzodiazepin-Konzentration im Blut und kognitiven Beeinträchtigungen aufgezeigt werden. Vielmehr wurde Diazepam (oder dessen Abbauprodukte) im Blut fast aller Patienten nachgewiesen. Benzodiazepine scheinen dementsprechend zumindest nicht hauptursächlich für die Entwicklung einer POCD zu sein.

Problematisch bei der Untersuchung der Auswirkungen von zentralwirksamen Medikamenten hinsichtlich kognitiver Funktionen ist deren sedative Wirkung, die zumindest kurzfristig zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten - unabhängig von der Entwicklung einer etwaigen POCD – führt und somit neuropsychologische Testergebnisse verzerren kann. Auch werden Analgetika nicht standardisiert, sondern individuell dosiert, so dass interindividuelle Vergleiche in Studien erschwert sind. Außerdem ist anzunehmen, dass Patienten mit einer vermehrten Analgetika-Einnahme postoperativ stärkere Schmerzen oder einen komplikationsreicheren postoperativen Verlauf hatten und somit weniger leistungsfähig

waren[67]. Postoperative Komplikationen wiederum wurden von der ISPOCD-Studie als Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD in der frühen postoperativen Phase ermittelt[66]. Ob Analgetika zur Pathogenese der POCD beitragen oder vielmehr auf Grund ihrer sedativen Wirkung zu einer von der Erkrankung unabhängigen Testverschlechterung führen, ist somit nicht eindeutig zu belegen. In der heutigen Forschung besteht daher die Annahme, dass Analgetika keine entscheidende Rolle bei der Entwicklung einer POCD spielen.

Im Zusammenhang mit der postoperativen Gabe von Benzodiazepinen ist die Gabe von Opioiden in das Blickfeld der Forschung geraten. Zum Beispiel wurde nachgewiesen, dass Opioide zu einem gestörten Schlaf führen. Schlafstörungen wiederum steigern das Schmerzempfinden[68] und mindern damit auch die kognitive Leistungsfähigkeit. Gerade bei älteren Patienten werden deshalb vermehrt individuell steuerbare Schmerzpumpen mit regionalen Anästhetika wie Lidocain oder Bupivacain eingesetzt. Ebenfalls bekannt ist, dass chirurgische Eingriffe zu einer Störung des zirkadianen Rhythmus führen [68]. Hinsichtlich der Entwicklung einer POCD kann diese Schlafdeprivation im Krankenhaus ein weiterer Einflussfaktor sein. Es ist damit anzunehmen, dass Unterschiede im perioperativen Management, zum Beispiel hinsichtlich der postoperativen Schmerztherapie, eine Rolle in der Pathogenese der POCD spielen.

1.1.3.3 Rolle des chirurgischen Eingriffs

Im Vordergrund der aktuellen Forschung stehen die Folgen des chirurgischen Eingriffs auf den Organismus. Vor allem große Operationen können - ebenso wie immunologische Prozesse, Schockzustände oder Verbrennungen - zu dem sogenannten systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS) führen, welches eine Entzündungsreaktion des gesamten Organismus darstellt[43]. Zu den Diagnosekriterien dieses Syndroms zählen eine Hypo- oder Hyperthermie, Tachykardie, Tachypnoe oder Hyperventilation, sowie Blutbildveränderungen wie Leukozytose oder Leukopenie[51]. Hierbei müssen mindestens zwei Kriterien erfüllt sein. Das SIRS kann sich durch eine erregerbedingte Infektion zu einer Sepsis weiterentwickeln. Eine Sepsis beschreibt demnach einen Zustand, in dem zusätzlich zu der genannten SIRS-Symptomatik eine Infektion – mittels eines Erregernachweises - belegt werden kann. Führt diese Infektion zum Versagen eines Organs (zum Beispiel zu akutem Nierenversagen oder einer Enzephalopathie), spricht man von einer schweren Sepsis. Darunter fällt auch der septische Schock, bei dem es zum Versagen der arteriellen Blutdruckregulation kommt.

Systemische Entzündungsprozesse können auch ohne eine direkte Beteiligung des zentralen Nervensystems (ZNS) im Sinne einer Enzephalopathie zu neurologischen Veränderungen und damit zu kognitiven Auffälligkeiten ähnlich einer POCD führen. Das sogenannte Krankheitsverhalten (Sickness-Behaviour-Syndrom) beschreibt typische Verhaltensauffälligkeiten, die sich bei systemischen, entzündlichen Erkrankungen manifestieren können. Zu den charakteristischen Symptomen gehören Konzentrationsschwäche, Depression, Lethargie, Schläfrigkeit, Appetitlosigkeit und Hyperalgesie[48]. Dieses Verhalten ist in zweierlei Hinsicht nützlich für die Bewältigung der Krankheit. Einerseits führt es zu einer Konzentration des Energieverbrauchs auf metabolische Prozesse zur Krankheitsbeämpfung, andererseits schützt der soziale Rückzug des Erkrankten vor einer Verbreitung der Infektion. Durch die Gewebsverletzungen des operativen Eingriffs kommt es unabhängig von dem Vorhandensein körperfremder Erreger zur Aktivierung des Immunsystems. Aktivierte Neutrophile und monozytäre Makrophagen schütten auf Grund der Gewebsverletzungen Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1 β aus, welche wiederum die Produktion weiterer Mediatoren wie Interleukin-6 und Tumornekrosefaktor- α stimulieren. Diese Inflammation des Organismus durch den chirurgischen Eingriff kann eine wesentliche Rolle in der Pathogenese der POCD spielen. Dieser Zusammenhang ist auch auf Grund der Tatsache zu vermuten, dass neben der Art der Operation auch die Dauer der Operation die Inzidenz der Erkrankung beeinflusst. So konnte, wie bereits erwähnt, nachgewiesen werden, dass die Inzidenz der POCD mit der OP-Dauer steigt[13,66]. Für diese Rolle der Inflammation des Organismus relevant sind außerdem Studien, die einen Zusammenhang zwischen erhöhter inflammatorischer Aktivität und verminderten kognitiven Fähigkeiten erkennen lassen. So konnte in einer Studie aus dem Jahr 2006 nachgewiesen werden, dass erhöhte Spiegel von Interleukin-6 bei gesunden Probanden mittleren Alters mit kognitiven Beeinträchtigungen korrelierten[60].

Die Auswirkungen einer Inflammation des Organismus auf neuronale Prozesse sind durch zahlreiche Studien bewiesen. Es ist bekannt, dass Prozesse des peripheren Immunsystems, die durch inflammatorische Reize wie Operationen getriggert werden, nicht wie zunächst angenommen mit Hilfe der Blut-Hirn-Schranke vom ZNS abgeschirmt werden. Vielmehr scheint es diverse Mechanismen zu geben, die eine Vermittlung zwischen Immunsystem und ZNS ermöglichen[22]. Zytokine können durch das fenestrierte Endothel von zirkumventrikulären Organen direkt ins ZNS übergehen. Zusätzlich gibt es diverse Mechanismen, die die primär periphere Inflammation zu

einer sekundären Neuroinflammation ausweiten können. Die Blut-Hirn-Schranke weist Zytokin-Transporter auf, die inflammatorische Zytokine von der Peripherie ins ZNS transportieren können und die Endothelzellen der Blut-Hirn-Schranke können bei Stimulation selbst zentrale Zytokine bilden. Diese Zytokine können über fenestriertes Endothel oder mittels spezieller Transporter über die Blut-Hirn-Schranke direkt ins ZNS eindringen oder indirekt über die Weitergabe des inflammatorischen Reizes - durch die Aktivierung von Zytokinrezeptoren oder die Stimulation von Vagus-Nerven - zu einer Neuroinflammation führen[36]. Es kommt zu einer Erhöhung der Konzentration von Entzündungsmediatoren im neuronalen Gewebe, welche langfristig durch eine Veränderung der Aktivität von Transkriptionsfaktoren zur Beeinträchtigung neuronaler Prozesse und zu Neurodegeneration führen kann[2]. Operationen können auf diese Weise zu Inflammationsvorgängen führen, die das ZNS direkt betreffen und damit eine Neuroinflammation hervorrufen. Gerade im alternden Organismus führen dann überschießende pro-inflammatorische Reaktionen zu einer verstärkten Neuroinflammation. Diese Inflammation könnte zu einem Krankheitsbild führen, das über das des ursprünglichen Eingriffs angemessene Krankheitsverhalten hinausgeht. Auf diese Überlegungen wird im Kapitel 1.2 „POCD und Neurodegeneration“ weiter eingegangen.

1.1.3.4 Entzündungsreaktion und Immunsystem

Inflammatorische Prozesse können auch direkt vom ZNS ausgehen und so die neuronale Aktivität und damit die kognitive Funktion stören. Eine wichtige Rolle bei der chronischen Inflammation scheinen hierbei die Mikrogliazellen zu spielen, durch deren Aktivierung pro-inflammatorische Vorgänge verstärkt werden können[22]. Diese Mikrogliazellen gehören formell zu den Gliazellen des ZNS, also zum Stützgewebe des Nervensystems. Gliazellen sind nicht-neuronale Zellen des Nervengewebes und werden unterschieden in Mikroglia und Makroglia (Astrozyten und Oligodendrozyten), sowie periphere Glia (wie die Schwann-Zellen des peripheren Nervensystems). Die Mikrogliazellen gehören außerdem zum mononukleär-phagozytären System, sind also Teil des zellulären Immunsystems. Sie präsentieren Antigene, phagozytieren Fremdkörper, können bei Stimulation Zytokine ausschütten und somit pro-inflammatorische Reize weitergeben[29]. Mikrogliazellen können in verschiedenen Stadien vorliegen – ruhend, aktiviert oder „geprimt“. Geprimte Zellen sind durch eine vorhergegangene Stimulation in der Lage bei einer erneuten Aktivierung stärker zu reagieren – zum Beispiel mit einer vermehrten Zytokin-Produktion – als es bei einer ruhenden Zelle möglich wäre[81]. Dieses Phänomen nennt man Immunpriming.

Ähnliche Prozesse werden zum Beispiel auch bei der Makrophagen-Aktivierung beobachtet[18]. So kommt es nach einer Lipopolysaccharid(LPS)-Injektion (Antigene gramnegativer Bakterien) bei erneuter Gabe zu einer verstärkten Immunantwort im Sinne einer vermehrten Zytokin-Ausschüttung durch Makrophagen und es ist schon eine subklinische Dosis ausreichend um eine Immunantwort auszulösen.

Physiologische Alterungsprozesse scheinen zu einer Aktivierung von Mikrogliazellen zu führen. So konnte in Studien nachgewiesen werden, dass aktivierte Mikrogliazellen in älteren, gesunden Mäusen mittels Markierung von MHC II vermehrt nachweisbar waren[30]. Es ist wahrscheinlich, dass es durch diese Dysregulation der Aktivität der Mikrogliazellen zu einer verstärkten inflammatorischen Antwort des ZNS auf periphere Reize kommt. Im alternden ZNS scheint also eine chronische Inflammation mit einer vermehrten Ausschüttung von pro-inflammatorischen und einer verminderten Ausschüttung von anti-inflammatorischen Zytokinen vorzuliegen. Die genauen Ursachen dieser Veränderungen der immunologischen Prozesse des ZNS sind noch nicht bekannt. Sie scheinen aber, vor allem hinsichtlich des Risikoprofils der POCD, eine wichtige Rolle in der Pathogenese zu spielen und werden deshalb im Kapitel 1.2 „POCD und Neurodegeneration“ genauer analysiert.

1.1.4 Differentialdiagnosen der POCD

Kognitive Beeinträchtigungen nach Operationen können sich unterschiedlich manifestieren und haben oft unterschiedliche Ursachen. Gebräuchlich sind zum Beispiel die Bezeichnungen „Durchgangs-Syndrom“, Delir oder postoperative Verwirrtheit. Tatsächlich voneinander abzugrenzende Diagnosen sind das Delir, das zentrale anticholinerge Syndrom die POCD und die Demenz. Um die kognitiven Dysfunktion differentialdiagnostisch zu unterscheiden sind neben der POCD somit auf der einen Seite akut nach einer Operation auftretenden Komplikationen - das zentrale anticholinerge Syndrom und das postoperative Delir – und auf der anderen Seite sich eher schleichend entwickelnde, dementielle Prozesse zu beachten.

Das zentrale anticholinerge Syndrom beschreibt die Blockade der zentralen cholinergen Neurotransmission, meist hervorgerufen durch (anticholinerge) zentral wirksame Arzneimittel. In der Anästhesie ist das Syndrom beispielsweise als unerwünschte Wirkung des Parasympatholytikums Atropin von Bedeutung. Die Blockade des Parasympathikus führt zu zentralen und peripheren Symptomen. Während man bei den zentralen Symptomen zwischen einer deliranten Form (Angst, Verwirrtheit, Unruhe und Halluzinationen) und einer somnolenten Form (verzögertes Erwachen nach der Operation und Somnolenz bis hin zu Koma oder Atemstillstand)

unterscheidet, sind typische periphere Symptome Mydriasis, Hyperthermie, Tachykardie und Darmatonie. Das anticholinerge Syndrom tritt in der frühen postoperativen Phase (1-2 Tage nach der Operation) auf und kann durch die Gabe von Physostigmin, einem zentralen Cholinesterase-Inhibitor, therapiert werden[46].

Das postoperative Delir gehört zu den sich akut entwickelnden organischen Hirnsyndromen. Ein Delir ist gekennzeichnet durch Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und Wahrnehmung, durch Verhaltensauffälligkeiten, sowie Schlafstörungen und Störungen im Bereich der Psychomotorik. Das postoperative Delir tritt charakteristischerweise in den ersten Tagen nach einer Operation auf. Oft ist ein typisches, meist nächtlich einsetzendes Prodromalstadium zu beobachten, das durch verstärkte Reizbarkeit, Verwirrtheit und entweder Rückzug oder aggressives Verhalten gekennzeichnet ist. Zentrale Symptome des Delirs sind vor allem die Störung der Aufmerksamkeit und der Orientierung. Das Verhalten kann unterteilt werden in eine hyperaktive und eine hypoaktive Form – hyperaktive Patienten fallen durch eine ausgeprägte motorische Unruhe und oft einen gesteigerten Sympathikotonus auf, hypoaktive Patienten verhalten sich unauffälliger und sind deshalb oft nicht diagnostiziert[31]. Die Symptomatik ist typischerweise fluktuierend und kann Tage bis Wochen anhalten. Die Pathogenese ist bisher nicht ausreichend verstanden, eine multifaktorielle Genese wird vermutet. Am ehesten wird das postoperative Delir durch eine reversible Störung des Hirnmetabolismus ausgelöst, hervorgerufen durch eine gestörte Sauerstoffversorgung oder durch delirogene Medikamente mit anticholinergem Wirkung. Aber auch inflammatorische Prozesse, Nervenschädigung und erhöhte Kortisol-Werte als Stressantwort des Organismus werden als mögliche Ursachen diskutiert[27]. Prädisponierende Faktoren scheinen vor allem neurodegenerative und andere neurologische Erkrankungen (wie Zustand nach Schlaganfall oder Delir), Depression, Epilepsie, Schlafentzug, Infektion, metabolische Störungen und hohes Alter zu sein. Auch die Anästhesiedauer und die Art der Operation haben einen Einfluss auf die Entwicklung eines Delirs. Diagnostiziert werden kann das Delir mittels des bereits erwähnten MMST oder dem „Abbreviated Mental Test“ (ATM)[72], die einen Überblick über die kognitive Leistungsfähigkeit des Patienten geben. Geprüft werden Kenntnisse über die eigenen Person, Orientierung, Allgemeinwissen, Konzentrations- und Merkfähigkeit. In erster Linie erfolgt die Diagnose jedoch über die klinische Beobachtung des Patienten. Bei einer frühzeitigen Diagnose des Delirs kann durch psychologische Betreuung, Optimierung des Flüssigkeits- und Elektrolythaushalts und im Idealfall durch eine Behandlung der

zugrundeliegenden Faktoren auf eine medikamentöse Behandlung verzichtet werden. Andernfalls sind Antipsychotika wie Haloperidol, zumindest bei der hyperaktiven Form des Delirs, Behandlungsmöglichkeiten. Im Gegensatz zu diesen akut einsetzenden Krankheitsbildern stehen dementielle Syndrome. Diese Krankheitsbilder entwickeln sich über einen langen Zeitraum und stehen in keinem direkten Zusammenhang mit operativen Eingriffen. Die Unterscheidung der POCD von Demenzen wie des Morbus Alzheimer, die sich durchaus im Rahmen eines Krankenhausaufenthalts manifestieren können, ist in der klinischen Praxis oft schwierig.

1.1.5 Diagnostik der POCD

1.1.5.1 Neuropsychologische Testung

Auf Grund der subtilen Veränderungen der kognitiven Leistung von Patienten mit POCD ist eine Diagnostik bisher nur mittels einer neuropsychologischen Testbatterie möglich. Andere Verfahren, wie die Erfassung der subjektiven Einschätzung der Leistungsfähigkeit der Patienten durch Fragebögen, sind nach Aussagen verschiedener Studien nicht anwendbar. Zum Beispiel wurden in einer Studie neuropsychologische Testergebnisse mit der Einschätzung von Patienten verglichen[21]. Hierbei zeigte sich, dass zwar ein großer Teil der Patienten auch 6 Monate nach einer Operation kognitive Beeinträchtigungen beklagte, diese Einschätzung jedoch nicht durch eine Verschlechterung in den Tests bestätigt wurde. Stattdessen geht die aktuelle Forschung davon aus, dass andere Faktoren, wie eine Depression oder ein gesteigertes Bewusstsein für die mit dem Alter verbundenen Veränderungen, für die Einschätzung der Patienten verantwortlich sind. Die neuropsychologische Testung als diagnostisches Mittel der POCD ist allerdings zeitlich aufwändig und schwierig in den klinischen Alltag einzubinden. Es gibt deshalb bisher keine routinemäßige Testung von Patienten.

Problematisch für die Diagnose der POCD über neuropsychologische Testverfahren ist die Ermittlung des präoperativen Ausgangswerts. Dieses Testverfahren ist in den meisten Fällen mit einem im Krankenhaus nicht zu kompensierenden personellen und zeitlichen Aufwand verbunden. Das Test-Setting ist bis heute nicht standardisiert, die Studien arbeiten mit einer stark variierenden Anzahl von Tests, Auswertungsmethoden und Diagnosekriterien. In mehreren aktuellen Studien wurde zwar auf diese Problematik hingewiesen und einige Grundregeln für die Beurteilung der Patienten vorgeschlagen[28,79]. Ein international gültiger Konsensus wurde bisher aber nicht geformt. Da die POCD allein über die Verschlechterung von

Test-Ergebnissen definiert wird, ist die Definition der POCD – und somit die Inzidenz – abhängig von den Methoden der einzelnen Studien. Deshalb wird in einigen Studien hinterfragt, inwiefern die POCD eine tatsächliche Erkrankung ist oder eine konstruierte Diagnose, basierend auf subtilen Veränderungen komplizierter neuropsychologischer Tests[6,35]. Aus diesem Grund ist es wichtig tatsächliche pathologische Veränderungen im Organismus als Korrelate zu den abstrakten Bewertungen von Testresultaten zu finden und die diagnostischen Mittel abseits der Testverfahren zu erweitern.

1.1.5.2 Laborchemische Entzündungsmarker

Im Bereich der Neuroinflammation gibt es diverse diagnostische Möglichkeiten um Korrelate zu neuropsychologischen Testungen zu finden. Untersucht wurden in klinischen Studien bisher vor allem Entzündungsparameter im Serum der Patienten. Wie bereits im Kapitel 1.1.2 zur Pathogenese der POCD beschrieben, kann es durch den chirurgischen Reiz zu einer Erhöhung der Konzentration von peripheren pro-inflammatorischen Zytokinen kommen. Interleukin-1 β (IL-1 β) und Interleukin-6 (IL-6), der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und das C-reaktive Protein (CRP) sind die dabei am besten erforschten Mediatoren.

Die Rolle des CRP – als Marker für die Entzündungsaktivität - wurde beispielsweise in einer Studie zum Thema POCD bei kardialen Operationen untersucht[75]. Hier konnte ein Anstieg des CRP, gemessen sowohl 6 Stunden nach der Operation als auch 4 Tage später, im Serum von Patienten mit einer POCD nachgewiesen werden, der signifikant größer war als von Patienten ohne POCD. Ähnliche Ergebnisse konnten in derselben Studie auch für das IL-1 β aufgezeigt werden. In einer Studie von Li aus dem Jahr 2012 konnte eine postoperative Erhöhung des IL-6 mit der Diagnose von kognitiven Defiziten in Verbindung gebracht werden[56]. Die postoperativen Konzentrationen von IL-1 und TNF- α unterschieden sich hingegen nicht von den präoperativ gemessenen Werten. Es konnte zwar eine postoperative Erhöhung des CRP nachgewiesen werden, diese war jedoch sowohl bei Patienten mit als auch ohne POCD vorzufinden. Denn die erhöhten Werte der genannten Marker sprechen für eine allgemeine Entzündungsreaktion, die oft im Rahmen der postoperativen Regeneration auftritt und nicht mit pathologischen Veränderungen einhergehen muss.

1.1.5.3 Spezifische Biomarker

Auch spezifische Marker für Nervenschädigungen wurden auf einen Zusammenhang zur POCD untersucht. In einer Studie aus dem Jahr 2000 wurde der Zusammenhang

zwischen der neuronspezifischen Enolase (NSE), sowie dem S-100 β -Protein und der POCD untersucht[77]. Beide stellen spezifische Proteine des ZNS dar und werden als Marker für Schädigungen des ZNS genutzt, beispielsweise bei Schädelhirntraumata oder Schlaganfällen. Das S-100 β -Protein ist ein Protein der Gliazellen, die NSE ein Enzym des Glucosestoffwechsels und beide werden bei Nervenschädigungen freigesetzt. Diese Studie konnte bei Patienten, die nach einer abdominalen Operation mit einer POCD diagnostiziert wurden, jedoch keine Verbindung zwischen den Proteinen im Serum und einer POCD herstellen. Zwar war das S-100 β -Protein bei Patienten mit einem postoperativen Delir signifikant erhöht, so dass hier ein Zusammenhang vermutet werden kann, eine Erhöhung des S-100 β -Proteins hatte jedoch keine Auswirkungen auf die postoperativen neuropsychologischen Testergebnisse und kann somit nicht in Verbindung mit der POCD gebracht werden. Eine Erhöhung der NSE im Serum konnte nicht nachgewiesen werden. In einer weiteren Studie zu diesem Thema konnte zwei Jahre später zwar eine signifikant stärkere Erhöhung des S-100 β -Proteins bei Patienten mit einer POCD nachgewiesen werden, jedoch wurde auch bei Patienten ohne POCD oft eine – wenn auch mildere – Erhöhung des Markers ermittelt[55]. Es gibt also berechtigte Zweifel an der Spezifität des S-100 β -Proteins.

Zwei Problemfelder hinsichtlich der Suche nach speziellen Markern sind der fehlende Vergleichbarkeit der einzelnen Studien und die ähnliche Symptomatik bei einer POCD und anderen Formen des Delirs. Zum Beispiel entspricht die Diagnostik der zuletzt genannten Studie nicht den ISPOCD-Standards. Es wurden drei neuropsychologische Tests verwendet und bereits bei einer 10%igen Verschlechterung eines Testes wurde die Diagnose POCD gestellt. Diese Wahl der Diagnostik führte zu einer unverhältnismäßig hohen Inzidenz der POCD. Weiterhin war eine Erhöhung der NSE postoperativ weder bei Patienten mit noch bei Patienten ohne POCD nachzuweisen. Auch in der oben erwähnten Studie aus dem Jahr 2012 wurde das S-100 β -Protein untersucht und erneut eine Erhöhung der Konzentration im Serum bei mit POCD diagnostizierten Patienten gefunden. Da in dieser Studie die neuropsychologische Testung bereits am ersten postoperativen Tag durchgeführt wurde, kann hier nicht ausgeschlossen werden, dass die mit POCD diagnostizierten Patienten eher mit einem postoperativen Delir hätten diagnostiziert werden müssen. Der vermutete Zusammenhang zwischen dem Delir und dem S-100 β -Protein-Anstieg wurde bereits genannt.

Ein zuverlässiger spezifischer Biomarker zur Diagnostik der POCD konnte somit bisher nicht identifiziert werden. Ein besseres Verständnis der Pathogenese der POCD ist von entscheidender Bedeutung, um durch spezifische diagnostische Mittel eine sicherere und gleichzeitig vereinfachte Detektion der POCD zu erreichen. Da die Diagnostik bisher auf der Verschlechterung von Testergebnissen einer nicht-standardisierten Testbatterie beruht, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht einmal eindeutig zu belegen, inwieweit die POCD eine tatsächliche Erkrankung darstellt.

1.2 POCD und Neurodegeneration

Die Genese der POCD steht mit dem Alterungsprozess des Gehirns und der damit einhergehenden Verminderung der kognitiven Reserve in Verbindung. Im Folgenden soll deshalb auf Alterungsprozesse des ZNS eingegangen und mögliche Verbindungen zu dementiellen Syndromen aufgezeigt werden.

1.2.1 Physiologische Alterungsprozesse und Neurodegeneration

Alterungsprozesse, infolge derer es zu strukturellen und morphologischen Veränderungen des ZNS kommt, werden zunehmend erforscht. Unter anderem sind ein reduziertes Gehirnvolumen und –gewicht, der Verlust von Nervenzellen, eine Verminderung der synaptischen Plastizität und Veränderungen des DNA-Reparatur-Systems Gegenstand der Forschung[85]. Während eine wichtige Ursache dieser neurodegenerativen Vorgänge oxidativer Stress zu sein scheint, ist auch die oben beschriebene chronische Aktivierung pro-inflammatorischer Prozesse von Bedeutung. Schon ohne die Expression von Antigenen – wie es bei Autoimmunerkrankungen der Fall wäre – kommt es bei Alterungsprozessen zu einer Aktivierung von pro-inflammatorischen Prozessen, die bestehende degenerative Vorgänge statt zu bekämpfen sogar noch verstärken. Dieses Phänomen wird als Autotoxizität beschrieben[63] und scheint zum Beispiel im Rahmen des Morbus Alzheimer, aber auch bei atherosklerotischen Prozessen eine Rolle zu spielen. Der bereits erwähnte Mechanismus des Immunprimings - hervorgerufen durch physiologische Alterungsprozesse oder durch vorbestehende neurodegenerative oder inflammatorische Vorgänge - führt zu einer erhöhten Reagibilität des ZNS. Die aktivierte Mikroglia resultiert in einer erhöhten Konzentration pro-inflammatorischer Zytokine im ZNS, die Neurodegenerationen durch zusätzliche Nervenschädigungen exazerbieren können[74].

Wie es zu der Mikroglia-Aktivierung im Rahmen der Alterungsprozesse kommt, ist nicht eindeutig geklärt. In einem Artikel aus dem Jahr 2013 wurden altersabhängige

Veränderungen des ZNS untersucht[85]. In diesem Artikel wird angenommen, dass die Veränderungen der Gen-Expression nicht etwa in einem Großteil des menschlichen Genoms stattfinden, sondern vielmehr nur einzelne Genabschnitte betroffen sind. Aus dieser Betrachtungsweise folgt, dass nur ganz bestimmte neurologische Prozesse im Alter gestört sind. So scheint zum Beispiel eine Up-Regulation von Gen-Expression vor allem die Mikroglia zu betreffen. Außerdem konnte belegt werden, dass beschädigte oder fragmentierte DNA zu einer Aktivierung von Mikroglia-Zellen und zur Phagozytose der DNA-Fragmente führt[57]. Daraus ergibt sich, dass die durch Alterungsprozesse hervorgerufene Akkumulation von beschädigter DNA eine wesentliche Rolle hinsichtlich der vermehrten Mikroglia-Aktivierung spielt – unabhängig von anderen aktivierenden Faktoren wie spezifischen neurodegenerativen Vorgängen. Gleichzeitig scheint es wahrscheinlich, dass es durch die Überexpression von pro-inflammatorischen Zytokinen zu einem erhöhten Risiko hinsichtlich der Entwicklung von neurodegenerativen Erkrankungen wie der AD kommt[69]. Wie bereits erwähnt, können diese Infektionen zu einer Exazerbation neurodegenerativer Erkrankungen führen. Auf diese Weise kann es im Laufe einer Infektion bei der Multiplen Sklerose zu einer extremen Verstärkung der Symptomatik oder bei einer Alzheimer Erkrankung zur Entwicklung eines Delirs kommen[39]. Bei dieser Kausalitätskette muss allerdings betont werden, dass viele Zusammenhänge bisher nicht eindeutig geklärt werden konnten. Es ist nicht bewiesen, dass tatsächlich eine Infektion zur Neuroinflammation und diese wiederum zur Exazerbation der Neurodegeneration führt. Ebenso ist möglich, dass die exazerbierte Erkrankung eine Neuroinflammation und eine erhöhte Infektanfälligkeit hervorruft. Außerdem ist bekannt, dass die Immunaktivierung durch akute Nervenschädigungen im Rahmen von Unfällen oder Operationen, sowie durch chronische Neurodegeneration stimuliert werden kann. Deshalb wird unter anderem spekuliert, dass im Rahmen von neurodegenerativen Erkrankungen produzierte, abnormale Proteine - wie beispielsweise das β -Amyloid bei der AD - zu einer Stimulation der Mikroglia führen können[29]. Auch geringe Konzentrationen könnten so schon in frühen Stadien neurodegenerativer Erkrankungen eine chronische Neuroinflammation begünstigen[22].

1.2.2 Chronische Inflammation bei Alzheimer Demenz und POCD

Neurodegenerative Erkrankungen scheinen auch mit einer chronischen Inflammation in Verbindung zu stehen. Am besten erforscht ist der Zusammenhang zwischen chronischer Inflammation und chronischer Neurodegeneration bei der Alzheimer Erkrankung. Hierbei konnte eine erhöhte Aktivität diverser pro-inflammatorischer

Prozesse gerade in den Teilen des Gehirns nachgewiesen werden, die von den AD-typischen Pathologien betroffen sind[63]. Zu den Mechanismen gehören eine verstärkte Komplement-Aktivierung, eine erhöhte Zytokin-Produktion, sowie eine vermehrte Aktivität von Cyclooxygenasen. Letzteres sind Enzyme, die die Synthese von pro-inflammatorischen Prostaglandinen katalysieren. Eine Studie zur Rolle der Mikroglia-Aktivierung im Rahmen der Alzheimer Erkrankung konnte außerdem in einer immunhistochemischen Untersuchung von ZNS-Gewebe Alzheimer-erkrankter Probanden eine Assoziation von aktivierten Gliazellen und Amyloid-Plaques aufzeigen[84]. In einer Studie aus dem Jahr 2007 konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer Alzheimer Demenz oder Mild Cognitive Impairment (MCI) im Vergleich zu gesunden Probanden eine erhöhte pro-inflammatorische Aktivität und somit eine persistierende Inflammation aufweisen. Die erhöhte inflammatorische Aktivität hat zur Folge, dass bei einer zusätzlichen Reizung keine adäquate Reaktion erfolgt und die Immunantwort somit beeinträchtigt ist[33]. Bereits 2003 konnte darüber hinaus dargelegt werden, dass AD-Patienten, die im Laufe der Untersuchung eine systemische Infektion aufwiesen, im Vergleich zu AD-Patienten ohne Infektion stärkere kognitive Beeinträchtigungen aufzeigen [38]. Diese Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten war hierbei langfristig (d.h. noch zwei Monate nach der Infektion) nachweisbar.

Gegenwärtig ist unklar, inwiefern neurodegenerative Erkrankungen in Verbindung zur POCD stehen. Zwar konnten das MCI und auch der Polymorphismus des Apolipoprotein E als Risikofaktoren für die POCD identifiziert werden[12]. Gleichzeitig wurde aber nachgewiesen, dass es nach Operationen nicht nur zur Diagnose einer POCD kommen kann, sondern ebenfalls zu einer steigenden Rate von AD-Diagnosen[50]. Ob eine Inflammation tatsächlich zur Entstehung oder zu einem Progress der Neurodegeneration führt oder vielmehr eine Reaktion des Gewebes auf die bestehende Degeneration darstellt, ist bisher nicht geklärt. Dennoch beschäftigen sich sowohl bei der Alzheimer Erkrankung als auch bei der POCD immer mehr Studien mit der Neuroinflammation als mögliche Grundlage der Erkrankungen [42]. Es scheint möglich, dass eine Neuroinflammation bei älteren Patienten zum einen eine POCD und zum anderen eine Exazerbation von neurodegenerativen Erkrankungen auslösen kann. Ob die POCD eine eigene Krankheitsentität oder die Verschärfung eines dementiellen Syndroms darstellt, ist daher bis heute ungeklärt.

1.3 Kontext der Studie

1.3.1 Zielsetzung

Die Diagnostik der POCD ist wie oben beschrieben zum gegebenen Zeitpunkt nicht standardisiert und auf die Verwendung neuropsychologischer Tests begrenzt. Die fehlende Standardisierung wirft die Frage auf, ob es sich bei der POCD um eine tatsächliche Erkrankung handelt oder ob durch die Festlegung von berechneten Bestehens- und Signifikanzgrenzen nicht definierter Test-Batterien eine künstliche Diagnose geschaffen wurde[6]. Aus diesem Grund ist das Ziel dieser Studie zu untersuchen, inwieweit bei Patienten mit diagnostizierter POCD ein organisches Korrelat zu den Testverschlechterungen gefunden werden kann. Hierbei bietet sich die Analyse von Ergebnissen eines objektiven, bildgebenden Verfahrens an.

Zum Nachweis eines organischen Korrelats zu den Testverschlechterungen bei POCD-Patienten benutzt diese Studie die Positronen-Emissions-Tomographie (PET). Dieses Verfahren ist im Bereich der Diagnostik dementieller Syndrome ein anerkanntes und standardisiertes Verfahren. Pathologische Veränderungen des ZNS in der PET spiegeln Veränderungen der Stoffwechselfunktion wieder. Die Analyse dieser Funktionen mit Hilfe der PET-Bildgebung ist gerade zur Detektion gering-gradiger, globaler Stoffwechselstörungen gut geeignet und hat sich im Bereich der Diagnostik dementieller Syndrome als besonders spezifisch und sensitiv erwiesen. Anders als bei den neurodegenerativen Erkrankungen sind bildgebende Verfahren bei den verschiedenen Formen des Delirs bisher kaum erforscht und speziell bei der POCD liegt keine Studie zur Bildgebung vor. Dabei ist eine PET-Analyse von Patienten mit POCD in zweierlei Hinsicht nützlich. Erstens ist bei einer kognitiven Beeinträchtigung im Sinne einer POCD eine differentialdiagnostische Bewertung klinisch indiziert. Zweitens könnte mit Hilfe dieser Methode - im Falle des Nachweises von Stoffwechselstörungen im Rahmen der Erkrankung - die Diagnostik der POCD objektiviert und somit die POCD als tatsächliche Erkrankung legitimiert werden.

Die Untersuchung mit bildgebenden Verfahren soll erste konkrete Hinweise für den Nutzen der PET hinsichtlich der Diagnostik der POCD liefern. Es soll aufgezeigt werden, dass sich die kognitiven Beeinträchtigungen der Patienten in pathologischen Veränderungen im ZNS widerspiegeln. Dabei ist es das Ziel dieser Pilotstudie die PET als diagnostisches Mittel zu untersuchen um eine Basis für eine größere Studie zur PET-Diagnostik im Rahmen der PCOD zu ermöglichen. Mit den Ergebnissen der Bildgebung soll beurteilt werden, ob hinsichtlich der Analyse des ZNS-Stoffwechsels richtungsweisende Erkenntnisse zu erwarten sind und eine große Studie in diesem

Bereich als sinnvoll erachtet werden kann.

Da die POCD in aktuellen Studien vermehrt mit der Alzheimer Erkrankung in Verbindungen gestellt wird[42] und vermutet wird, dass die POCD eine Verschärfung eines dementiellen Syndroms darstellt, sollen in diesem Zusammenhang außerdem die etwaigen pathologischen Veränderungen auf eine Korrelation mit Veränderungen im Rahmen einer neurodegenerativen Erkrankung untersucht werden.

1.3.2 Hypothesen und Fragestellung

Die Hypothesen dieser Pilotstudie sind somit die Folgenden:

1. Im Rahmen der POCD können im ZNS pathologische Veränderungen nachgewiesen werden, die sich in der PET-CT im Sinne eines Glucose-Hypometabolismus widerspiegeln.
2. Die im ZNS zu findenden Auffälligkeiten sind mit den Veränderungen, die bei einer neurodegenerativen Erkrankung auftreten, zu vereinbaren.

Daraus ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Kann bei Patienten mit einer diagnostizierten POCD mit der PET-CT als bildgebendes Verfahren eine Stoffwechselstörung nachgewiesen werden?
2. Gibt es bei diesen Patienten im PET-CT Auffälligkeiten, die mit einer neurodegenerativen Erkrankung vereinbar sind?

1.3.3 Relevanz der Studie

Das Ziel dieser Pilotstudie ist es einen Beitrag zu einer verbesserten Testmethodik im Rahmen der POCD-Diagnostik zu leisten. Der Nachweis von ZNS-Stoffwechselbeeinträchtigungen in der PET von POCD-Patienten, die über das altersentsprechende Maß von Personen im Alter über 70 Jahren hinausgehen, soll eine Grundlage für weiterführende, größere Untersuchungen im Bereich der bildgebenden Verfahren schaffen. Denn eine statistische Analyse der PET-Untersuchung von vielen POCD-Patienten ist auf Grund der Strahlenbelastung der Patienten erst zu rechtfertigen, wenn die Pilotstudie Belege für einen tatsächlichen Nutzen dieser Untersuchung liefert. Eine große Studie könnte dann im nächsten Schritt zu Erkenntnissen hinsichtlich der Pathogenese führen und konkrete Vorschläge für eine objektive Diagnostik der POCD hervorbringen.

2 Methode

2.1 Untersuchungsdesign

Die vorliegende Untersuchung ist Teil einer prospektiven, kontrollierten Pilotstudie der Klinik für Anästhesiologie der Universität Münster zur Entstehung und Diagnostik der POCD. Hierbei wurden Patienten mit Hilfe einer neuropsychologischen Test-Batterie hinsichtlich der Entwicklung einer postoperativen kognitiven Dysfunktion untersucht. Patienten mit einer diagnostizierten POCD wurden in diesem Rahmen außerdem einer PET-CT-Untersuchung unterzogen.

Ziel der Pilotstudie war es die Stoffwechselfunktionen des ZNS von einer kleinen Gruppe von POCD-Patienten zu untersuchen. Hierbei sollte die Bildgebung von mindestens 10 Patienten hinsichtlich eventueller Stoffwechselstörungen ausgewertet werden. Die PET-CT-Untersuchung einer größeren Probandenzahl wäre bei einem zunächst unklaren Ausgang der Analyse nicht gerechtfertigt. Diese könnte bei einem Nachweis relevanter Ergebnisse jedoch angeschlossen werden.

2.2 Patientenkollektiv

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte mit Hilfe des Operationsplans der Universität Münster. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, steigt die Inzidenz der POCD sowohl mit dem Alter der Patienten als auch mit der Operations-Dauer. In diese Studie wurden deshalb nur Patienten mit einem Alter über 70 Jahren, die sich einer Operation von mindestens 2 Stunden unterzogen, eingeschlossen. Die Patienten waren beiderlei Geschlechts, deutsche Muttersprachler und für eine - mindestens zweistündige, elektive, offen-chirurgische - Operation im orthopädischen, urologischen, abdominalen oder unfallchirurgischen Bereich aufgenommen worden. Mittels Einsicht in die Patientenakten wurden sie außerdem hinsichtlich zuvor bestimmter Ausschlusskriterien überprüft. Da in dieser Studie allein durch die POCD hervorgerufene morphologische Auffälligkeiten in der PET aufgezeigt werden sollten, wurden bekannte Risikofaktoren der POCD, die präoperative strukturelle Veränderungen des ZNS implizieren - wie zerebrale Ischämien oder neurodegenerative Erkrankungen - als Ausschlusskriterien gewertet. Auch weitere Erkrankungen, die zu Veränderungen des ZNS führen können, hatten einen Ausschluss aus der Studie zur Folge. Dies beinhaltete psychiatrische Erkrankungen, kardiale Erkrankungen (Vorhofflimmern und -flattern, Zustand nach Herzoperation, Herzinsuffizienz (> NYHA II), Herzthromben), pulmonale Erkrankungen (respiratorische Partial- oder Globalinsuffizienz), generelle Erkrankungen des zentralen

Nervensystems, Blutgerinnungsstörungen, Diabetes mellitus und Alkohol- oder Drogenabhängigkeit. Außerdem wurden Patienten, die weniger als 24 Stunden vor einer Testung zentral wirksame Substanzen – in erster Linie Opioid-Analgetika - zu sich genommen hatten, nicht zur Studie zugelassen und es durchliefen nur die Patienten, die im bereits erwähnten MMST mindestens 24 Punkte erreichten, im Anschluss die komplette Test-Batterie. Diese Kriterien sollten eine intra- und interindividuelle Vergleichbarkeit der kognitiven Leistungsfähigkeit der Patienten sicherstellen.

Tabelle 1: Voraussetzungen und Ausschlusskriterien der Studie

| Voraussetzungen | Ausschlusskriterien |
|---|---|
| - Patientenalter mind. 70 Jahre | - minimalinvasive Operation |
| - MMST > 24 Punkte | - organische Erkrankungen des ZNS (z.B. Z.n. Schlaganfall, Parkinson, Epilepsie) |
| - Deutsch als Muttersprache | - Erkrankungen, die mit zerebralen Embolie einhergehen (z.B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern, stattgehabte Herz-Operation) |
| - elektive, offene Operation (Allgemeinchirurgie, Orthopädie oder Urologie) | - psychiatrische Erkrankungen |
| - OP-Dauer von mindestens 120 Minuten | - Alkohol-/Drogenabhängigkeit in der Anamnese |
| - schriftliches Einverständnis der Patienten | - Einnahme zentral wirksamer Substanzen < 24 Stunden vor der Testung |
| | - bereits bekannte Demenz oder MMST < 24 Punkte in der präoperativen Testung |
| | - starke Beeinträchtigung des Hörens und Sehens |
| | - Analphabetismus |

2.3 Testung

Von August 2008 bis August 2012 wurden chirurgische Patienten von insgesamt drei Untersuchern vor und nach einer Operation einer neuropsychologischen Testbatterie unterzogen. Die Studienteilnehmer wurden nach einem festen Ablaufplan ausgewählt und getestet. Am Aufnahmetag wurde der Proband während der präoperativen Sprechstunde der Anästhesie (in den meisten Fällen am Tag vor der geplanten Operation) über die Studie informiert und aufgeklärt (siehe den Aufklärungsbogen im Anhang). Medizinische Hintergründe und Ziele wurden ebenso thematisiert wie Ablauf und Umfang der Untersuchungen. Bei einer Zustimmung zur Teilnahme an der Studie wurde vom Patienten die ebenfalls beigefügte Einverständniserklärung unterzeichnet. Noch am selben Tag – und somit im Regelfall am Tag vor der Operation - wurde der Proband mit Hilfe einer neuropsychologischen Test-Batterie untersucht. Hierbei konnte die Untersuchung vom Patienten zu jedem Zeitpunkt abgebrochen werden.

Um externe Einflussfaktoren zu minimieren waren die Testbedingungen bei beiden Testungen gleich. Die Patienten wurden zur gleichen Uhrzeit (meist in den späten Nachmittags- oder frühen Abendstunden) und am gleichen Ort (im Untersuchungsraum der Station oder – bei Immobilisation des Patienten – im Stationszimmer) getestet. Wenn ein Patient im Patientenzimmer untersucht wurde, dann wurde der Patient auch bei der zweiten Testung im gleichen Patientenzimmer getestet. In diesem Fall wurden Ablenkungen auf ein Minimum reduziert. Mitpatienten und Angehörige befanden sich nicht im Raum und das Pflegepersonal wurde gebeten den Raum nicht zu betreten. Des Weiteren wurde ein Patient in beiden Testungen von dem gleichen Untersucher getestet. Die Mediziner vollzogen die Testungen nach genauen Anweisungen und unter standardisierten Bedingungen. So waren Erklärungen, Verhaltensweisen und Reaktionen der Untersucher während der Testungen zuvor festgelegt und genormt.

Ungefähr eine Woche nach der Operation wurde die postoperative Testung durchgeführt. Der Patient hatte zu diesem Zeitpunkt bereits seit 24 Stunden keine zentral wirksamen Substanzen zur Schmerzmedikation mehr eingenommen. Die Testung wurde nur mit der Zustimmung des Patienten durchgeführt. Nach Auswertung der Tests wurden die positiv auf eine POCD getesteten Probanden - das heißt Patienten mit einer signifikanten Verschlechterung der Ergebnisse in der postoperativen Testung - von ärztlicher Seite über das Ergebnis und die medizinischen Konsequenzen der Erkrankung aufgeklärt. Mit Einverständnis des Patienten wurde dieser anschließend - bei gegebener klinischer Indikation - weitergehend untersucht. Hierzu wurde die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) verwendet um eine

Analyse der ZNS-Stoffwechselfunktionen zu ermöglichen. Anschließend wurde die Bildgebung mit Hilfe von Fachärzten der Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Münster begutachtet und analysiert. Patienten, die negativ auf die POCD getestet wurden, wurden keiner weiteren Diagnostik unterzogen.

2.3.1 Neuropsychologische Testung

Die neuropsychologische Testung dieser Studie war an die Test-Auswahl der ISPOCD-Studien angelehnt. Die Tests wurden jeweils in der deutschen Version verwendet. Wenn möglich wurden zwei Parallelformen des gleichen Tests für die prä- und die postoperative Testung genutzt um potentielle Lerneffekte zu minimieren. Alle festgehaltenen Bearbeitungszeiten wurden mit einer Stoppuhr gemessen. Zu der hier verwendeten Testbatterie gehören 6 weit verbreitete neuropsychologische Tests, die in der deutschsprachigen und – wenn vorhanden – der altersgerechten Version genutzt wurden: der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest, der Zahlen-Nachsprechen-Test und der Zahlensymbol-Test aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene, der Regensburger Wortflüssigkeitstest, der Trail-Making-Test und der Farb-Wort-Interferenz-Test. Mit Hilfe des Mini-Mental-Status-Test sollten Patienten mit einer bisher nicht diagnostizierten dementiellen Entwicklung bereits vor der eigentlichen neuropsychologischen Testung ausgeschlossen werden. Da eine Depression mit kognitiver Beeinträchtigung assoziiert ist[97], wurde außerdem das Beck-Depressions-Inventar (BDI) genutzt um den allgemeinen Gemütszustand der Probanden vor, aber vor allem auch etwaige psychische Veränderungen nach der Operation beurteilen zu können.

Zusätzlich zu den Tests wurden Daten der Probanden hinsichtlich Alter, Geschlecht, Dauer der Schulzeit, höchster erreichter Schulabschluss und Beruf erfasst, sowie die Einschätzung von Müdigkeit (auf einer Skala von 0-5) und Schmerzen (auf einer Skala von 0-10) festgehalten. Da die vorliegende Untersuchung Teil einer großen Studie mit mehreren Mitarbeitern ist, werden im Ergebnisteil hierbei nicht alle ermittelten Daten dargestellt und ausgewertet.

Zur Bewertung der Testergebnisse der Probanden wurde vor Beginn der Studie eine Kontrollgruppe generiert. Mit Hilfe dieser Kontrollgruppe wurden Vergleichswerte von gesunden Probanden ermittelt um anschließend signifikant schlechtere Testergebnisse detektieren zu können. Diese Probanden wurden hinsichtlich des Alters, Geschlechts und Bildungsstandes an die für die Studie geplante Patientengruppe angepasst. Die Teilnahme der Probanden war freiwillig und unentgeltlich. Es galten auch hier die oben genannten Ausschlusskriterien: Organische

Erkrankungen des ZNS (z.B. Zustand nach Schlaganfall, Parkinson, Epilepsie), bereits diagnostizierte Demenz und die Einnahme zentral wirksamer Substanzen (z.B. Schlafmittel, Anxiolytika, Neuroleptika). Die neuropsychologische Testung der Probanden erfolgte jeweils in deren häuslichem Umfeld. Ablauf und Zusammenstellung der Testbatterie glichen denen der Patientengruppe. Der Abstand von der ersten zur zweiten Testung betrug sieben Tage. Auf die Auswertung der Test-Batterie wird im Kapitel 2.3.1.2 genauer eingegangen. Der den Patienten ausgehändigte Aufklärungsbogen, sowie die Test-Batterie und der Bogen zur Protokollierung der Ergebnisse befinden sich im Anhang.

2.3.1.1 Durchführung der Test-Batterie

Mini-Mental-Status-Test (MMST)[25]: Der MMST ist ein Test auf dementielle Erkrankungen, der auf Grund seines geringen Umfangs als grobes Screening-Verfahren genutzt wird. Mit insgesamt 11 Fragen wird der Patient hinsichtlich seiner Orientierungs- und Merkfähigkeit getestet, sowie auf Konzentrationsfähigkeit und visuell-konstruktive Fähigkeiten geprüft. So wird der Patient zum Beispiel gebeten drei zuvor genannte Worte zu wiederholen und nach einer leichten Rechenaufgabe erneut wiederzugeben. Für jede korrekt absolvierte Aufgabe wird ein Punkt vergeben, insgesamt können maximal 30 Punkte erlangt werden. Ab einer Punktzahl von 27 wird davon ausgegangen, dass der Patient nicht an einer Demenz erkrankt ist. Eine Demenz im Frühstadium kann jedoch nicht ausgeschlossen werden. Eine Punktzahl von unter 24 spricht für eine Demenz. Ein Ergebnis zwischen 24 und 26 soll laut Autor differentialdiagnostisch überprüft werden, da hier ein kognitives Defizit unterschiedlicher Genese vorliegen kann. In bisherigen Studien zur POCD wurde der MMST als Diagnosekriterium genutzt, jedoch genügt der Test auf Grund seiner Unspezifität nicht mehr den heutigen testtheoretischen Gütekriterien. In dieser Studie wurde der MMST lediglich genutzt um Patienten mit einer potentiellen dementiellen Entwicklung auszuschließen. Außerdem konnte bei der postoperativen Testung durch Fragen hinsichtlich der Orientierung die Entwicklung eines postoperativen Delirs beurteilt werden. Bei einer Punktzahl von 23 oder weniger wurde die Testung dementsprechend abgebrochen.

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT): Der VLMT ist die deutsche Weiterentwicklung der „Auditory Verbal Learning Test“ (AVLT) [11], erstmals beschrieben 1964 von Rey. Dieser Test wurde in der ISPOCD-Studie in verkürzter, visueller Form eingesetzt und dient der Überprüfung der Lern- und Merkfähigkeit.

Hierbei soll eine Reihe von 15 Hauptwörtern, die vom Prüfer vorgelesen wird, erinnert und wiederholt werden. Ursprünglich wurden die Wörter nicht vorgelesen, sondern erschienen auf einem Computerbildschirm und sollten im Anschluss wiederholt werden. Der VMTL unterscheidet sich von der ISPOCD-Version vor allem dadurch, dass die Wörter nicht visuell, sondern verbal aufgenommen werden. Die Wortreihe wird insgesamt fünf Mal von dem Prüfer vorgelesen und nach jedem Durchgang soll der Proband so viele Wörter wie möglich, in beliebiger Reihenfolge, wiederholen. Dieser Prozess wird als Lernphase bezeichnet. Anschließend wird eine zweite Wortreihe vorgelesen, die wiedergegeben werden soll. Diese Liste wird nur einmal vorgetragen und dient zur Interferenz, das heißt, die zuvor erlernten Inhalte sollen durch die neuen Informationen beeinflusst werden. Anschließend sollen erneut (also zum sechsten Mal) die Wörter der ersten Reihe genannt werden - und zwar ohne dass diese zuvor vorgelesen wird. Nach 20 bis 30 Minuten wird der Proband dann ein siebtes Mal gebeten die erste Reihe wiederzugeben. In der Zwischenzeit werden keine weiteren Tests, die das sprachliche Gedächtnis überprüfen, durchgeführt. Deshalb wurden in dieser Testbatterie der Zahlennachsprechen-Test und der Zahlen-Symbol-Test angeschlossen. Zum Abschluss des VLMT wird nach der Testpause eine Liste von 50 Wörtern vorgelesen, unter denen sich sowohl die Wörter aus der ersten und zweiten Liste, als auch 20 neue Wörter befinden. Der Proband soll hierbei die Wörter aus der ersten Liste wiedererkennen und benennen. Die Lern- und Merkfähigkeit wird somit auf verschiedene Art und Weise geprüft: hinsichtlich der Lernleistung, der Abrufeleistung und der Wiedererkennungsleistung. Die Anzahl der wiedergegebenen Wörter in der Lernphase ist die Lernleistung, wobei die Summe aller wiedergegebenen Wörter die Gesamtlernleistung darstellt. Die Anzahl der Wörter aus den Durchgängen nach der Interferenz-Liste stellen die Abrufeleistung dar, wobei zwischen der Abrufeleistung nach Interferenz und der Abrufeleistung nach zeitlicher Verzögerung unterschieden wird. Die Anzahl der wiedererkannten Wörter aus den 50 Wörtern beschreibt die Wiedererkennungsleistung. Dazu wird die Anzahl der irrtümlich als aus der ersten Liste wiedererkannten Wörter von der Anzahl der richtig benannten Wörter abgezogen. Die prä- und postoperativen Tests sind Parallelversionen des VMTL. Im ersten Test wird Form A und im zweiten Test Form C verwendet. Dadurch werden Lerneffekte verhindert.

Zahlennachsprechen (ZNS): Beim ZNS handelt es sich um einen Untertest des Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (WIE) - die deutschsprachige Version der „Wechsler Adult Intelligence Scale“ (WAIS)[95] - und dient der Überprüfung des

Arbeitsgedächtnisses. Im ersten Teil wird der Proband aufgefordert vom Prüfer vorgelesene Zahlenreihen in derselben Reihenfolge zu wiederholen. Die Anzahl der Zahlen in einer Reihe wird von 2 auf bis zu 9 gesteigert, wobei der Proband jede Zahlenreihe zwei Mal korrekt wiederholt muss, bevor die Anzahl der Zahlen gesteigert wird. Im zweiten Teil soll der Proband die Zahlenreihe rückwärts wiedergeben. Auch hier wird die Anzahl der Zahlen nach zwei Durchgängen um eine Zahl erhöht. Bei zwei fehlerhaften Durchgängen in Folge wird der Test abgebrochen. Die Anzahl der korrekt wiedergegebenen Zahlenreihen beider Teile beschreibt die Leistung des verbalen Arbeitsgedächtnisses.

Zahlen-Symbol-Test (ZST): Genau wie der ZNS ist der ZST ursprünglich auf den Wechsler Intelligenztest zurückzuführen. Die hier verwendete Variante ist allerdings die altersgerechte Form und ein Untertest des Nürnberger-Alters-Inventars (NAI). Auch in der Testbatterie der ISPOCD wurde ein Zahlen-Symbol-Test genutzt (der Letter-Digit-Coding-Test oder Digit-Letter-Substitution-Test). Neben der visuomotorischen Koordinationsfähigkeit wird bei diesem Test vor allem die Schnelligkeit von Such- und Entscheidungsprozessen überprüft, um das kognitive Leistungstempo zu erfassen. Hierbei sind in der Legende einer Anzahl von Zahlen bestimmte abstrakte Symbole zugeordnet. Der Proband muss nun möglichst schnell die passenden Symbole unter eine Zahlenreihe eintragen und hat dafür 90 Sekunden Zeit. Die Anzahl der korrekt eingetragenen Symbole entspricht der hier überprüften Leistung. Auf fehlerhaft eingetragene Symbole wird der Proband hingewiesen und gebeten diese zu korrigieren, so dass über eine Zeiteinbuße indirekt auch Fehler in die Bewertung einfließen. Um Lerneffekte zu vermeiden, wird im präoperativen Test Form A und im postoperativen Test Form B des ZST verwendet.

Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT): Der RWT dient der Beurteilung der Problemlösefähigkeit beim Vorhandensein diverser Lösungsmöglichkeiten durch kreatives Denken. Der erste Wortflüssigkeitstest wurde 1962 von Thurstone & Thurstone beschrieben[73]. In der ISPOCD wird kein Wortflüssigkeitstest verwendet. Er wurde aber als Ergänzung in die Testbatterie dieser Studie aufgenommen, da die Beeinträchtigung der Wortflüssigkeit sehr sensitiv im Bereich von neurologischen Schädigungen zu sein scheint[4]. Der hier genutzte Test besteht ursprünglich aus 14 Untertests, von denen in der Testbatterie dieser Studie drei verwendet wurden. Es wird zwischen verschiedenen Bereichen der Wortflüssigkeit unterschieden. Die hier untersuchten gehören zu den Bereichen der formallexikalischen Flüssigkeit, der

semantisch-kategoriellen Flüssigkeit und des semantischen Kategorienwechsels. In der Testbatterie dieser Studie wurden drei Aufgaben genutzt. Zunächst wurde der Proband gebeten so viele Wörter wie möglich mit dem Anfangsbuchstaben „S“ zu nennen (formallexikalische Flüssigkeit, „S-Test“). Hierbei war die Nennung von Eigennamen oder Wörtern des gleichen Wortstammes nicht zulässig und entsprechende Wörter wurden nicht gezählt. Anschließend sollte der Proband so viele Tiere wie möglich, unabhängig vom Anfangsbuchstaben, aufzählen (semantisch-kategorielle Flüssigkeit, „Tier-Test“). Zuletzt musste der Teilnehmer immer im Wechsel eine Sportart und eine Frucht nennen (semantischer Kategorienwechsel), ebenfalls unabhängig vom Anfangsbuchstaben. Für jeden der genannten drei Bereiche hatte der Proband zwei Minuten Zeit, wobei nur die Anzahl der Wörter nach einer Minute in die spätere Auswertung einging. Die Anzahl der genannten Wörter in den ersten beiden Tests, sowie die Anzahl der Wortpaare im dritten Test wurde hierbei für die Beurteilung kognitive Leistungsfähigkeit genutzt.

Trail-Making-Test (TMT)[93]: Der TMT ist ein Untertest der Halstead-Reitan-Battery aus dem Jahr 1979 und testet vor allem die Informationsverarbeitungs- und Aufmerksamkeitsfähigkeit, sowie erneut die visuomotorischen Koordinationsfähigkeit. In der ISPOCD-Testbatterie wird der „concept shifting test“ eingesetzt, der auf dem TMT basiert und dementsprechend dieselben kognitiven Fähigkeiten überprüft. Der Trail-Making-Test besteht aus den Teilen A und B. Im ersten Teil erhält der Proband ein Blatt, auf dem die Zahlen 1-25 ungeordnet abgebildet sind. Dann wird der Proband gebeten die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge mit einem durchgezogenen Strich so schnell wie möglich miteinander zu verbinden. Im zweiten Teil sind zusätzlich zu den Zahlen (hier nur die Zahlen 1-13) die ersten 13 Buchstaben des Alphabets (A-L) auf einem Blatt abgedruckt. Der Teilnehmer wird nun gebeten, im Wechsel und in aufsteigender Reihenfolge Zahlen und Buchstaben miteinander zu verbinden (das heißt, 1-A-2-B-3-C usw.). Teil B erfasst durch den Kategorienwechsel somit auch die kognitive Flexibilität. Die benötigte Zeit wird bei beiden Teilen als Wert für die Beurteilung der kognitiven Funktion festgesetzt. Verbindet der Proband Zahlen oder Buchstaben in der falschen Reihenfolge, wird er vom Prüfer darauf hingewiesen seinen Fehler zu korrigieren. Durch den dadurch entstehenden Zeitaufwand werden somit indirekt auch Fehler in der Bewertung berücksichtigt.

Farb-Wort-Interferenz-Test (FWT)[10]: Der FWT ist ebenso wie der Zahlen-Symbol-Test Teil des Nürnberger-Alters-Inventars (NAI) und ist eine altersgerechte Variante

des Stroop-Tests, der bereits 1935 von Stroop entwickelt wurde. In diesem Test soll die Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit im visuellen Bereich überprüft werden. Der sogenannte Stroop-Effekt beschreibt den Umstand, dass für ungewohnte Prozesse eine größere Aufmerksamkeit notwendig ist als für trainierte und automatisierte Handlungen. So muss bei dem Farb-Wort-Test der Automatismus „Lesen“ unterdrückt werden um die neue Aufgabe „Farben benennen“ zu bewältigen. Wichtige Mechanismen sind hierbei die Kontrolle von Handlungsimpulsen und die Unterdrückung automatisierter Prozesse. In der ISPOCD-Studie wird der Test ebenfalls verwendet (hier Stroop-Colour-Interference-Test genannt). Der Test besteht aus insgesamt drei Teilen. Zunächst erhält der Proband ein DinA4-Blatt, auf das in schwarzen Lettern die Wörter rot, blau, gelb und grün in sechs Zeilen mit je sechs Wörtern abgedruckt sind. Diese Zeilen muss er so schnell wie möglich vorlesen. Anschließend werden dem Teilnehmer auf einem zweiten Blatt farbige Rechtecke (sechs Zeilen mit je sechs farbigen Kästchen) gezeigt, die dieser der Reihe nach so schnell wie möglich benennen soll (rot, blau, gelb oder grün). Hierbei wird vom Prüfer die benötigte Zeit festgehalten. Zuletzt bekommt der Proband erneut ein Blatt, auf dem die Wörter rot, blau, gelb und grün gedruckt sind (sechs Zeilen mit je sechs Wörtern). Allerdings sind die Lettern auf diesem Blatt nicht wie zuvor in schwarz, sondern stattdessen in den Farben rot, blau, gelb und grün und in von der Bedeutung des Wortes abweichender Farbe. Der Proband wird nun gebeten so schnell wie möglich in der richtigen Reihenfolge die Farbe, in der das Wort geschrieben steht zu nennen. Zum besseren Verständnis gibt es zu Beginn eine Übungsreihe. Auch bei dieser Aufgabe wird die Zeit gestoppt. Als Wert für die Beurteilung der kognitiven Leistung steht die Differenz der Bearbeitungszeit der zweiten und dritten Aufgabe.

Beck-Depressions-Inventar (BDI)[7]: Das BDI stellt einen Fragebogen zur Selbstbeurteilung der psychischen Verfassung der Probanden dar und dient der Erfassung und Beurteilung einer depressiven Symptomatik. Da das Vorliegen einer Depression die kognitiven Fähigkeiten beeinträchtigen kann[64,97], wurde diese Testung in die Testbatterie aufgenommen. Das Ergebnis war hierbei kein Diagnosekriterium der POCD, wurde aber als Korrelat zu den anderen Testungen vermerkt. Schwankungen der Befindlichkeit konnten so bei der Auswertung der Tests berücksichtigt werden. Der Fragebogen besteht aus 21 Blöcken, die aus jeweils vier Aussagen bestehen. Diese beziehen sich auf charakteristische Symptome einer Depression, wie Traurigkeit, Versagensangst, Schuldgefühle, Trauer, Suizidalität, sozialer Rückzug, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Appetitverlust und

Gewichtsverlust. Daraus ergibt sich eine Punkteskala von 0 bis 3. Eine 0 entspricht einer unauffälligen Aussage, während die Aussage mit einer 3-Punkte-Wertung deutlich auf eine depressive Symptomatik hinweist. Bei der Testung wird der Proband dazu aufgefordert, die Aussage, die am ehesten auf seine persönliche Situation der letzten Woche zutrifft, anzukreuzen. Die Gesamtpunktzahl der angekreuzten Aussagen steht dann für die Verfassung des Patienten. Werte unter 11 sind laut den Autoren als unauffällig zu betrachten und Werte über 18 als klinisch relevanter Hinweis auf eine Depression. Werte zwischen 11 und 18 lassen eine moderate Depression vermuten.

Tabelle 2: Übersicht der Test-Batterie

| Test | Kognitive Funktion |
|-------------|--|
| VLMT | Lern- und Merkfähigkeit |
| ZNS | Merkfähigkeit |
| ZST | visuomotorische Koordinationsfähigkeit |
| RWT | Wortflüssigkeit, Problemlösefähigkeit |
| TMT | Informationsverarbeitung, Aufmerksamkeit, visuomotorische Koordinationsfähigkeit |
| FWT | Aufmerksamkeit, Konzentrationsfähigkeit, Impulskontrolle |

2.3.1.2 Auswertung der Test-Batterie

Da es keine Außenstandards gibt um eine POCD unabhängig von neuropsychologischen Tests zu diagnostizieren, wird im Allgemeinen eine Verschlechterung der Testergebnisse in der postoperativen Testung als Diagnosekriterium verwendet. Es wird also die Veränderung der kognitiven Leistung von Probanden über die Zeit getestet. Auch in dieser Studie wurde ein Proband mit einer POCD diagnostiziert, wenn die postoperative Testung im Vergleich zu der präoperativen signifikant schlechter ausfiel. Insignifikante Veränderungen wurden nicht bei der Diagnose berücksichtigt.

Generell können Tests auf zwei verschiedene Weisen analysiert werden; entweder durch den Vergleich von Gruppenmittelwerten oder durch eine individuelle Auswertung der einzelnen Tests. Wegen der kleinen Probandenanzahl, der nicht vorhandenen Normalverteilung und der fehlenden Berücksichtigung von Lerneffekten, bewertet diese Studie die gewonnenen Daten im Bereich der neuropsychologischen Testung auf individueller Ebene[70].

Da es bisher keine Standards zur Berechnung der statistischen Signifikanz der Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten gibt, wurde bei der Auswertung der Testergebnisse die von der ISPOCD-Studie verwendete Methode genutzt [66]. Diese Methode hat sich im Vergleich zu anderen Auswertemethoden als sensitiver und spezifischer erwiesen. [52] Bei der Analyse der Testdaten wird hierbei der „Reliable Change Index“ (RCI), auch kritische Differenz genannt, berechnet. Dieser Index beschreibt diejenige Differenz zweier Testergebnisse, deren Überschreitung eine statistische Signifikanz bedeutet. Diese kritische Differenz stellt somit einen objektiveren Parameter hinsichtlich des Vergleichs intraindividuell erhaltener Testergebnisse dar. Sie ist - im Gegensatz zur beobachteten, aber nicht genauer definierten Differenz verschiedener Testergebnisse - statistisch verwertbar. Diese Studie berechnet die kritische Differenz, indem sie die Differenz von prä- und postoperativem Testergebnis durch den sogenannten Standardfehler teilt. Der Standardfehler wiederum berücksichtigt Messfehler und unterschiedliche Test-Reliabilitäten. Auf diese Weise werden Cut-off-Werte definiert, die eine statistisch signifikante Veränderung hinsichtlich individueller Testergebnisse darstellen.

Bei der verwendeten ISPOCD-Methode sind zwei Wege der Diagnostik der POCD möglich. Einerseits werden die Z-Werte der einzelnen Tests, andererseits der aus allen Tests zusammengesetzte Z-Wert (Composite-Wert) berücksichtigt. Die Berechnung des Z-Werts, der den jeweiligen Cut-off-Wert einer Testung darstellt, erfolgt über folgende Formel: $z = \frac{\Delta x - \bar{\Delta} x_{KG}}{SD \Delta x_{KG}}$. Dabei wird zunächst die individuelle Differenz zwischen prä- und postoperativem Testergebnis (Δx) ermittelt, von welcher anschließend der Mittelwert der Testdifferenz einer Kontrollgruppe ($\bar{\Delta} x_{KG}$) abgezogen wird. Dieser Schritt soll Verzerrungen der Test-Ergebnisse durch eventuelle Lerneffekte im Rahmen der 2. Testung reduzieren. Danach wird das Ergebnis durch die Standardabweichung der Testdifferenz der Kontrollgruppe geteilt ($SD \Delta x_{KG}$). Es werden also nicht nur die Veränderungen der Testergebnisse einzelner Probanden analysiert, sondern auch Vergleiche zu einer Kontrollgruppe gezogen. Die einzelnen Z-Werte beschreiben dabei die Veränderung einzelner Tests, also eine spezifische Veränderung bestimmter kognitiver Bereiche. Dabei ist zu erwähnen, dass die Vorzeichen der Z-Werte dabei so transformiert werden, dass ein positiver Z-Wert eine Verschlechterung, ein negativer Z-Wert eine Verbesserung des Testergebnisses darstellt. Wie in der ISPOCD-Studie werden außerdem die Daten vom FWT und vom TMT logarithmiert, um eine Annäherung an eine Normalverteilung zu erreichen. Der

Composite-Wert wird berechnet, indem die Summe aller Z-Werte eines Patienten durch die Standardabweichung der Summe aller Z-Werte der Kontrollgruppe geteilt wird. Informationen zu den einzelnen Tests - und somit zu spezifischen kognitiven Fähigkeiten - gehen bei dieser Berechnung verloren, dafür beschreibt der Composite-Wert die Einschätzung einer generellen kognitiven Leistung.

Die Diagnose der POCD erfolgt über zwei Wege. Dafür wurden folgende Grenzwerte der kritischen Differenz definiert: a) mindestens 2 Z-Werte >2 oder b) Composite-Wert >2 . In den genannten Studien der ISPOCD-Gruppe wurde der Grenzwert jeweils als 1,96 definiert, so dass die hier verwendeten Grenzwerte als konservative Bewertung der Testergebnisse beurteilt werden kann. Auf Grund der zwei Arten der Test-Bewertung kann somit ein Patient, der in keinem Test einen Z-Wert >2 erreicht hat, dennoch über den Composite-Wert mit einer POCD diagnostiziert werden. Gleichzeitig kann ein Patient mit einem unauffälligen Composite-Wert mit einer POCD diagnostiziert werden, wenn mehrere Z-Werte >2 sind. Dadurch werden sowohl eine deutliche, aber spezifische, als auch eine subtilere, aber breitere Verschlechterung der kognitiven Fähigkeiten als Zeichen der POCD gewertet.

Die Auswertung der Tests wurde mit Hilfe einer Excel-Kalkulationstabelle bewerkstelligt. Wie oben beschreiben wurde dazu eine Anzahl gesunder Probanden im gleichen Alter der Probanden dieser Studie neuropsychologisch getestet um eine Kontrollgruppe zu bilden und Referenzwerte zu berechnen. Mit Hilfe der Excel-Tabelle wurden dann zum einen die Differenzen der Ergebnisse von prä- und postoperativen Testungen berechnet und zum anderen die Variablen mit den Durchschnittswerten der Kontrollgruppe verglichen und Standardabweichungen ermittelt. Durch die zahlreichen Tests entsteht eine hohe Anzahl von Variablen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurde jeder Test auf einige wenige auszuwertender Variablen beschränkt, die in der folgenden Tabelle dargestellt werden. Die Werte des MMST und des BDI wurden für spätere Auswertungen registriert, spielen bei der POCD-Diagnostik aber keine Rolle.

Tabelle 3: Anzahl und Definition der Variablen der Test-Batterie

| Variable | Definition |
|-----------------|--|
| 1) VLMT a) | Gesamtzahl der erlernten Wörter (Lernleistung) |
| b) | Anzahl der genannten Wörter nach zeitlicher Verzögerung (Abrufeleistung) |
| c) | Anzahl der korrekt wiedererkannten Wörter (Wiedererkennungslleistung) |
| 2) ZNS | Anzahl der korrekt wiederholten Zahlenreihen |

| | |
|-----------|---|
| 3) ZST | Anzahl der eingetragenen Symbole in 90 Sekunden |
| 4) RWF a) | Anzahl der Wörter innerhalb der ersten Minute (S-Test) |
| b) | Anzahl der Wörter innerhalb der ersten Minute (Tier-Test) |
| c) | Anzahl der Wörter innerhalb der ersten Minute (Kategorien-Test) |
| 5) TMT a) | benötigte Zeit für Teil A |
| b) | benötigte Zeit für Teil B |
| 6) FWT a) | benötigte Zeit für Teil 2 |
| b) | benötigte Zeit für Teil 3 |

Für jede Variable wurde somit die Differenz zwischen prä- und postoperativem Wert, der Z-Wert ($= \frac{\text{Differenz des Probanden} - \text{Differenz der Kontrollgruppe}}{\text{Standardabweichung der Kontrollgruppe}}$) und der Composite-

Wert ($= \frac{\text{Mittelwert der Z-Werte der Probanden}}{\text{Standardabweichung der Z-Werte der Probanden (SD-Z-Werte)}}$) berechnet.

2.3.2 PET-Untersuchung

Die Positronen-Emissions-Tomographie (PET) ist ein bildgebendes Verfahren zur Darstellung von Stoffwechselvorgängen in vivo durch die Markierung von Metaboliten mit Positronenstrahlern. Positronen entstehen bei dem Zerfall von radioaktiven Nukliden und werden definiert als positiv geladene Teilchen mit der Masse eines Elektrons. Dieser Positronenzerfall wird bei der PET im Tomographen indirekt registriert. So kann auf die regionale Aufnahme des jeweiligen Markers und somit auf die regionale Konzentration des mit dem Nuklid markierten Metaboliten geschlossen werden. Indirekt ist die Registrierung der Positronenstrahlung deshalb, da diese nur auf Grund ihrer Wechselwirkung mit anderen Teilchen nachgewiesen werden kann. Wenn ein Positron auf ein Elektron trifft, löschen sich die Teilchen gegenseitig aus. Dabei entsenden sie Gammastrahlung in zwei genau entgegengesetzte Richtung. Diese Strahlung wird Vernichtungsstrahlung genannt und wird vom Tomographen registriert. Somit kann rückwirkend die Position des Treffpunktes der beiden Teilchen berechnet werden. Durch die Markierung und Lokalisierung stoffwechselaktiver Metabolite können so im Organismus Stoffwechselvorgänge und Blutfluss dargestellt und regionale Veränderungen gegenüber definierten Normwerten festgestellt werden. Es handelt sich also um die Sichtbarmachung physiologischer Prozesse und nicht um die Darstellung struktureller Eigenschaften. Deshalb wird diese Art der Bildgebung *funktionelle* Bildgebung genannt.

Genutzt wird die PET in der Praxis vor allem im Bereich der Onkologie zur Bildgebung kanzerogener Prozesse (meist einhergehend mit einer verstärkten Stoffwechselaktivität) und im Bereich der Diagnostik dementieller Syndrome (meist einhergehend mit einer verminderten Stoffwechselaktivität). Zur Analyse von ZNS-Funktionen eignet sich die Darstellung des Glucose-Metabolismus. Die Darstellung des Glucosestoffwechsels zur Analyse der neuronalen Aktivität des ZNS wurde erstmals 1977 von Sokoloff beschrieben[87]. Dabei wurde Glucose mit Radiocarbon markiert. Auf Grund der längeren Halbwertszeit wird heute Fluordesoxyglucose zur Markierung genutzt. Das meist genutzte Metabolit ist hierbei die ^{18}F -2-Fluoro-2-Desoxyglucose (^{18}F -FDG), bei dem eine Hydroxy-Gruppe durch das Radionuklid ^{18}F ersetzt ist. Das Glucose-Analogon FDG wird wie Glucose von den Zellen mittels verschiedener Glucose-Transporter aus dem Blut aufgenommen. Hierbei ist der Glut1-Transporter der wichtigste Transporter für die Aufnahme von Glucose ins Hirngewebe[53]. Dieses Transportprotein ist unter anderem in der Zellmembran von Zellen der Blut-Hirn-Schranke zu finden. Im Rahmen des Glucosestoffwechsels wird das aufgenommene FDG in den Zellen mittels eines Enzyms (Hexokinase) phosphoryliert. Das daraus entstehende FDG-6-Phosphat kann nicht verstoffwechselt werden und wird angereichert („metabolic trapping“), während das ^{18}F zerfällt. Dieser Zerfall wird wie oben beschrieben vom Tomographen registriert. Nach dem Zerfall von ^{18}F (in ^{18}O) wird die FDG durch die Bildung einer OH-Gruppe mittels der Aufnahme eines freien Wasserstoffatoms in normale Glucose umgewandelt und kann anschließend verarbeitet werden. Da Energie im ZNS ausschließlich über den Glucosestoffwechsel gewonnen wird und gleichzeitig nur minimale Glykogenspeicher vorhanden sind, ist eine ständige Glucosezufuhr über das Blut notwendig. Ein Anstieg des Glucosestoffwechsels ist somit verbunden mit einem Anstieg des regionalen Blutflusses. Eine vermehrte Glucose-Anreicherung stellt einen Anstieg der neuronalen Aktivität in dem jeweiligen Hirnbereich dar, eine verminderte Glucose-Anreicherung dementsprechend eine Abnahme der neuronalen Aktivität.

Die neuronale Aktivität wird in dieser Studie untersucht um eine für das Krankheitsbild der POCD entsprechende Störung dieser Prozesse im ZNS nachzuweisen. Einen präzisen Rückschluss auf die Lokalisation der Stoffwechselprozesse lässt die PET bisher nicht zu. Zwar ist bekannt, dass der Großteil der Glucose für oxidative Prozesse der Energiegewinnung genutzt wird. Um spezifische neuronale Funktionsstörungen differenzieren zu können, wäre jedoch

eine genaue Lokalisierung des Glucose-Verbrauchs innerhalb der Nervenzelle notwendig. Es konnte gezeigt werden, dass sich die Glucose nicht in erster Linie im Zellkörper der Neuronen, sondern vor allem im Neuropil anreichert[16]. Unter dem Neuropil versteht man das Nervengeflecht zwischen den Zellkörpern. Es besteht hauptsächlich aus Synapsen, Dendriten, Axonen und Gliazellfortsätzen. Es kann also vermutet werden, dass der Glucose-Verbrauch vor allem für die synaptische Aktivität der Nervenzellen steht. Eine Minderung des Glucosestoffwechsels im ZNS wird dementsprechend als Zeichen für eine synaptische Dysfunktion gewertet. Die Aufnahme von FDG spiegelt also den lokalen Glucose-Verbrauch im ZNS wieder, welcher wiederum die neuronale Aktivität des jeweiligen Areals darstellt[96]. Somit können mit Hilfe der PET die synaptischen Funktionen des ZNS aufgezeigt und gegebenenfalls synaptische Dysfunktionen und Neurodegeneration sichtbar gemacht werden. Auf Grund der fortgeschrittenen Forschung im Bereich der dementiellen Syndrome sind inzwischen für viele Erkrankungen gewisse Muster der Neurodegeneration bekannt. Je nach Erkrankung scheinen zumindest in einigen Fällen spezifische Areale des ZNS betroffen zu sein, so dass durch eine funktionelle Bildgebung mittels PET eine verbesserte Differentialdiagnostik ermöglicht wird.

Die Bildgebung der PET wird meistens durch die Kombination mit einer Computer-Tomographie (CT) vervollständigt. Die PET stellt zwar hinsichtlich der Darstellung funktioneller Prozesse eine Weiterentwicklung im Bereich der Bildgebung dar, ist aber im Bereich der Genauigkeit der Darstellung morphologischer Strukturen der CT deutlich unterlegen. Bei der CT werden mittels einer Computer-Software Schnittbilder von vielen, aus verschiedenen Achsen gewonnenen Röntgenbildern errechnet. Aus den Absorptionsprofilen verschiedener Achsen werden so Volumenstrukturen rekonstruiert. Die mittels der Computer-Software errechnete Bildgebung ergibt somit eine Reihe von Transversalschnitten. Bei dieser Art der Bildrekonstruktion werden die abgebildeten Strukturen als Voxel dargestellt, die dreidimensionalen Pixeln (volumetric pixel) entsprechen. Bei der Analyse der Bildgebung wird die sogenannte „Voxel Based Morphometry“ (VBM) genutzt, bei der die in der tomographischen Bildgebung dargestellten (Hirn-)Strukturen quantitativ beschrieben werden[5]. Dafür werden die berechneten Voxel statistisch analysiert und strukturelle Unterschiede im Vergleich zu definierten Normwerten dargestellt.

Zur Beschreibung der Lokalisation von Hirnstrukturen wird im Allgemeinen das von Talairach entwickelte Talairach-Koordinatensystem und der Talairach-Hirnatlas verwendet[92]. Mit Hilfe bestimmter anatomischer Orientierungspunkte kann so die

zerebrale Bildgebung an definierte Standards angepasst werden. Auf diese Weise ist ein Vergleich verschiedener Aufnahmen unabhängig von individuellen Unterschieden der Untersuchten möglich. Inzwischen gibt es dafür computerisierte Hirnatlantenn, die auf die Datensätze gewonnener Bildgebung gelegt werden können und so die Lokalisation der anatomischen Strukturen erleichtern.

2.3.2.1 Durchführung der PET

Für die Durchführung der PET Analyse waren die Probanden seit mindestens 4 Stunden nüchtern und der Blutglucose-Wert lag im Normalbereich. Der regionale zerebrale Glucose-Metabolismus wurde 30 Minuten nach der Injektion von ungefähr 70-85mBq ¹⁸F-FDG gemessen. Die Medikation war dabei abhängig vom Körpergewicht. Während der Untersuchung befanden sich die Patienten in Rückenlage und waren mit Hilfe einer Kopfhalterung und einem Band um die Stirn fixiert um Bewegungen um somit Störungen der Bildgebung zu verhindern. Die Dauer des Emissions-Scans betrug 24 Minuten. Die Daten wurden entweder mit einem ECAT EXACT 921/47 PET-Scanner (n=4) oder mit einem Biograph-16 PET-CT (n=6) erfasst. Beide Scanner arbeiteten im 3-D-Modus (Siemens CTI, Knoxville, Tennessee, USA). Das sogenannte „Field of View“ (FOV) – der axiale Schnittbereich der Detektoren – lag bei 16,3cm. Ein zusätzlicher Transmissions-Scan wurde mittels Brennstäben (Ge-68/Ga-68) oder low-dose-CT gefahren und in 511keV aufgeteilt oder umgewandelt. Die dabei resultierenden Matrices wurden zur Abschwächungskorrektur der PET-Scans genutzt.

2.3.2.2 Auswertung der PET

Die Bilddaten wurden sowohl visuell als auch statistisch untersucht. Im ersten Schritt führten zwei Nuklearmediziner eine visuelle Analyse durch. Begutachtet wurde die Bildgebung einerseits hinsichtlich der Frage nach einem hirnm metabolischen Korrelat zu der diagnostizierten POCD und andererseits hinsichtlich der Frage nach Hinweisen auf eine neurodegenerative Erkrankung. Hierbei lag der Fokus zum einen auf dem kortikalen Metabolismus in Regionen, die durch Alterungsprozesse, Hypoxie oder toxische Mechanismen geschädigt werden und zum anderen auf dem Metabolismus in Regionen, die mit charakteristischen Veränderungen im Rahmen neurodegenerativer Erkrankungen (insbesondere Alzheimer Demenz) einhergehen.

Um neben der subjektiven Einschätzung der Bildgebung eine objektive Einschätzung zu erlangen, wurde eine computerisierte, statistische Analyse angeschlossen. Dabei wurden die Bilddaten mit dem Alzheimer-Modul (PALZ) der

PMOD-Software analysiert. Dabei werden die individuellen Daten der Patienten mit zuvor gewonnenen Normwerten einer Kontrollgruppe verglichen. Die Software dient der Differentialdiagnostik dementieller Syndrome. Voraussetzungen für die Analyse von Bilddaten mit PALZ sind deshalb klinische Symptome einer Demenz und ein Patientenalter von über 49 Jahre. Danach werden die gewonnen Daten der PET normiert um einen späteren Vergleich mit der Kontrollgruppe zu ermöglichen. Anschließend werden zwei Mappen erstellt. Die „T-Map“ zeigt Abweichungen des Metabolismus im Vergleich zur altersentsprechenden Norm auf. Die tatsächlich gewonnen Bilddaten werden hierbei mit einem errechneten „normalen“ Bild des Patienten verglichen. Abweichende T-Werte innerhalb des definierten AD-Musters werden zusammengefasst („AD-T-Sum“) und auf ihre statistische Signifikanz getestet. Mittels der AD-T-Sum kann außerdem der PET-Score ermittelt werden. Dieser Score spielt im Monitoring der Progression von MCI und AD eine Rolle, ist in dieser Studie jedoch nicht von Relevanz. Die „Cluster-Map“ zeigt Cluster mit signifikant reduziertem Metabolismus unabhängig vom AD-Muster auf. Zuletzt werden in einem „Summary Report“ die statistischen Berechnungen zusammengefasst.

3 Ergebnisse

3.1 Darstellung der demographischen Daten

Insgesamt konnten über den Zeitraum von vier Jahren (August 2008 bis August 2012) 70 Probanden für die Studie gewonnen werden. Diese Probanden haben sowohl den ersten als auch den zweiten Teil der neuropsychologischen Test-Batterie abgeschlossen. Nur diese Daten wurden ausgewertet. 48 weitere Patienten wurden zunächst in die Studie aufgenommen und präoperativ, nicht jedoch postoperativ getestet. Von diesen Patienten musste bei 16 Probanden (33%) entweder bereits der 1. oder später der 2. Test aus verschiedenen Gründen abgebrochen werden (MMSE <24, fehlende Motivation des Probanden, usw.), 14 (29%) konnten auf Grund der Einnahme von Opiaten bis zur Entlassung nicht erneut getestet werden. 10 Probanden (21%) wurden vorzeitig entlassen, 3 (6%) wiesen einen komplizierten postoperativen Verlauf auf und dreimal (6%) wurde die OP abgesagt.

Ergebnisse

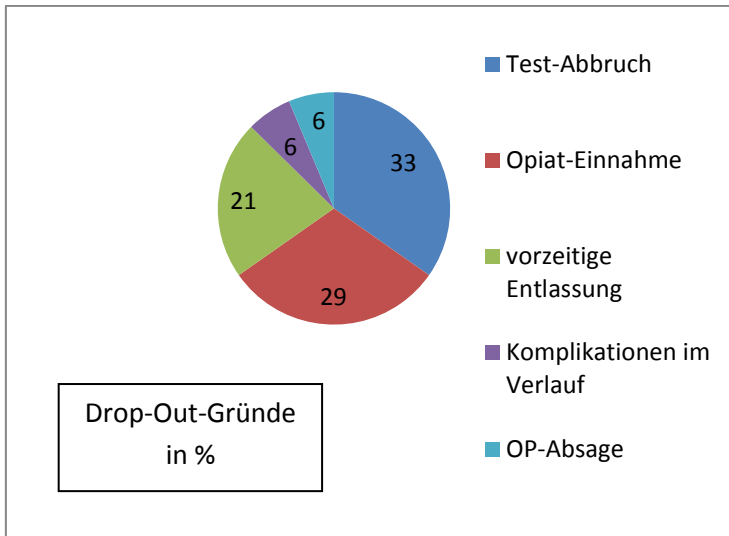


Abbildung 1: Drop-Out-Gründe in Prozent

Von den 70 Probanden, die beide neuropsychologischen Testungen absolvieren konnten, wurden 21 mit einer POCD diagnostiziert – diese Zahl entspricht einer Inzidenz von 30%. Von den 21 Patienten, die eine POCD entwickelt hatten, wurde wiederum bei 10 Patienten eine Bildgebung mittels PET-CT durchgeführt. Die restlichen 11 Patienten lehnten den Eingriff ab. Die Probanden waren im Alter von 70 bis 88 Jahren; der Median lag bei 73 Jahren. Dabei lag das 25%-Quartil bei 72 Jahren und das 75%-Quartil bei 76,5 Jahren. Von den Probanden waren 41 männlich (58,6%) und 29 weiblich (41,4%).

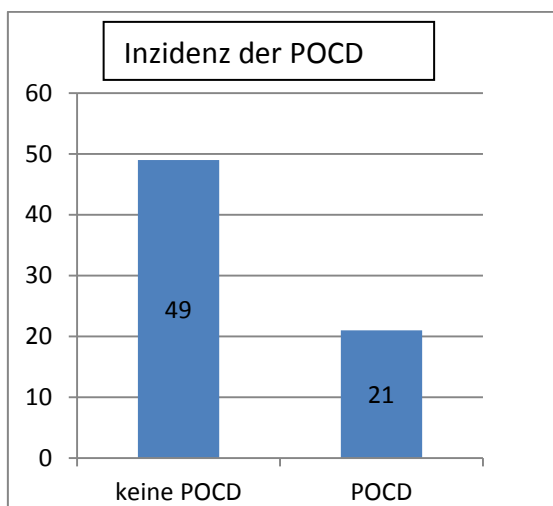


Abbildung 2: Inzidenz der POCD

Tabelle 4: OP-Dauer der Probanden

| | 25%-Quartil | Median | 75%-Quartil |
|-------------------------------|--------------------|---------------|--------------------|
| Gesamtzahl der Probanden (70) | 2h | 2h 52min | 3h 59min |
| POCD-Patienten (21) | 2h 13min | 2h 44min | 4h 30min |
| PET-Probanden (10) | 1h 45min | 2h 11min | 3h 32min |

Die Dauer der Operationen war nicht einheitlich; die kürzeste Operation dauerte 50 Minuten, die längste Operation über 9 Stunden. Hierbei betrug der Median 2 Stunden und 52 Minuten. Das 25%-Quartil lag bei 2 Stunden und das 75%-Quartil bei 3 Stunden und 59 Minuten. Die OP-Dauer der mit einer POCD diagnostizierten Patienten betrug im Median 2 Stunden und 44 Minuten (mit einem 25%-Quartil von 2 Stunden und 13 Minuten und einem 75%-Quartil von 4 Stunden und 30 Minuten) und die der 10 PET-Probanden 2 Stunden und 11 Minuten (mit einem 25%-Quartil von 1 Stunde und 45 Minuten und einem 75%-Quartil von 3 Stunden und 32 Minuten).

Tabelle 5: Zeitintervall der Probanden zwischen den Testungen

| | 25%-Quartil | Median | 75%-Quartil |
|-------------------------------|--------------------|---------------|--------------------|
| Gesamtzahl der Probanden (70) | 6,25 Tage | 8 Tage | 9 Tage |
| POCD-Patienten (21) | 7 Tage | 8 Tage | 10 Tage |
| PET-Probanden (10) | 4,5 Tage | 7 Tage | 7,75 Tage |

Das Zeitintervall zwischen der prä- und postoperativen Testungen unterlag auf Grund der unterschiedlichen Liegezeiten und des unterschiedlichen postoperativen Allgemeinzustands der Patienten ebenfalls deutlichen Schwankungen. Das kürzeste Intervall betrug 3 Tage, das längste 20 Tage. Durchschnittlich lag das Intervall zwischen den Testungen allerdings dennoch im angestrebten Zeitraum; der Median lag hinsichtlich aller Patienten sowie der POCD-Patienten bei 8 Tagen. Hierbei betrug das 25%-Quartil aller Patienten 6,25 Tage und das 75%-Quartil 9 Tage. Das 25%-Quartil

der POCD-Patienten lag bei 7 Tagen, das 75%-Quartil bei 10 Tagen. Der Median des Zeitintervalls der hier genauer analysierten 10 PET-Patienten betrug 7 Tage (mit einem 25%-Quartil von 4,5 Tagen und einem 75%-Quartil von 7,75 Tagen).

3.2 Ergebnisse der neuropsychologischen Test-Batterie

Die vorliegende Untersuchung ist Teil einer größeren Pilotstudie zur Entstehung der POCD. Die hier genannten Ergebnisse beschränken sich deshalb auf die Analyse der PET-CT-Untersuchungen. Es folgt zunächst die Darstellung der Testergebnisse der 10 Probanden, bei denen in der Studie eine PET-CT-Analyse angeschlossen wurde.

Hierbei wird deutlich, dass die POCD-Diagnose bei allen Patienten über die Anzahl der erhöhten Z-Werte der einzelnen Tests gestellt wurde. Der ebenfalls berechnete Composite-Wert hingegen war in jedem der 10 Fälle unauffällig. Dieses Ergebnis zeigt auf, dass die Symptomatik nur bei speziellen kognitiven Fähigkeiten auftrat und es nicht zu einer allgemeinen Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit kam. Der MMST blieb ebenfalls in allen Fällen - auch bei der postoperativen Testung - unauffällig (d.h. >24).

Tabelle 6: Übersicht der Testergebnisse der PET-Probanden

| Proband | MMST prä-/post-OP | Anzahl Z-Werte >2 |
|-------------|-------------------|-------------------|
| 1 RB310137 | 30/25 | 3 |
| 2 GB280938 | 27/29 | 2 |
| 3 HJ060240 | 28/30 | 2 |
| 4 KW010237 | 29/30 | 2 |
| 5 JF221034 | 30/28 | 3 |
| 6 MW261140 | 26/27 | 2 |
| 7 IA090234 | 28/28 | 4 |
| 8 UN200838 | 27/28 | 3 |
| 9 CA021039 | 30/30 | 5 |
| 10 CD181237 | 29/27 | 3 |

3.3 Ergebnisse der PET-CT-Bildgebung

Hinsichtlich der Bildgebung wurden in der Einleitung folgende Fragen formuliert:

1. Kann bei Patienten mit einer diagnostizierten POCD mit dem PET-CT als bildgebendes Verfahren ein physiologisches Korrelat im Sinne eines Glucose-Hypometabolismus nachgewiesen werden?
2. Gibt es bei diesen Patienten im PET-CT

Auffälligkeiten, die mit einer neurodegenerativen Erkrankung vereinbar sind?

Um die Stoffwechselstörungen zu untersuchen wurde die Bildgebung von Nuklearmedizinern der Universität Münster begutachtet und dann im Hinblick auf diese Studie analysiert. Die hier dargestellten Befunde der 10 Probanden fassen die Einschätzungen der Ärzte zusammen. Bewertet wurde die Bildgebung hinsichtlich der Ausprägung und Lokalisation von Stoffwechselstörungen, insbesondere wurde hierbei auf die Abgrenzung von physiologischen Alterungsprozessen geachtet. Genauer wird auf dieses Thema im Diskussions-Teil eingegangen. Im Hinblick auf den Vergleich der Stoffwechselstörungen mit neurodegenerativen Erkrankungen wurde der Fokus auf die Alzheimer Erkrankung gelegt. Um die Untersuchung zu objektivieren wurde für diese Analyse deshalb die im Methoden-Teil beschriebene PMOD-Software genutzt. Diese Software untersucht Stoffwechsellinderungen auf Korrelationen mit dem typischen Verteilungsmuster der Stoffwechselabnahme einer AD.

Im Folgenden wird die Bildgebung der 10 Probanden dargestellt und eine abschließende Beurteilung gemacht. Daneben wird eine als für den jeweiligen Befund charakteristisch empfundene Abbildung die umfangreiche Bildgebung repräsentativ darstellen. Die Auswahl der dargestellten Abbildungen wurde von Prof. Dr. Weckesser, Oberarzt der Klinik für Nuklearmedizin des Uniklinikums Münster, getätigt.

Proband 1: RB310137

Untersuchung: Der Patient wurde am 28.05.2010 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 18-FDG intravenös injiziert.

Befund: Es zeigt sich ein relativ breiter frontaler Interhemisphärenspalt mit erhaltenem Stoffwechsel des angrenzenden Kortex. Weiterhin zu erkennen ist eine grenzwertige, umschriebene Stoffwechsellinderung links temporo-okzipital, sowie eine angedeutete Stoffwechsellinderung temporo-polar, rechts mehr als links. Es kann somit von einer diskreten biparietalen Stoffwechsellinderung gesprochen werden. Darüber hinaus ist eine weitgehend unauffällige Stoffwechselaktivität des Kortex sowie der Basalganglien zu erkennen.

PMOD- Analyse: T-Sum normal (7904 Voxel)

Abschließende Beurteilung: Der Verdacht auf eine neurodegenerative Demenz lässt sich in der vorliegenden Untersuchung der Verdacht nicht erhärten. Die umschriebenen Stoffwechsellinderungen entsprechen am ehesten altersentsprechenden, physiologischen Veränderungen.

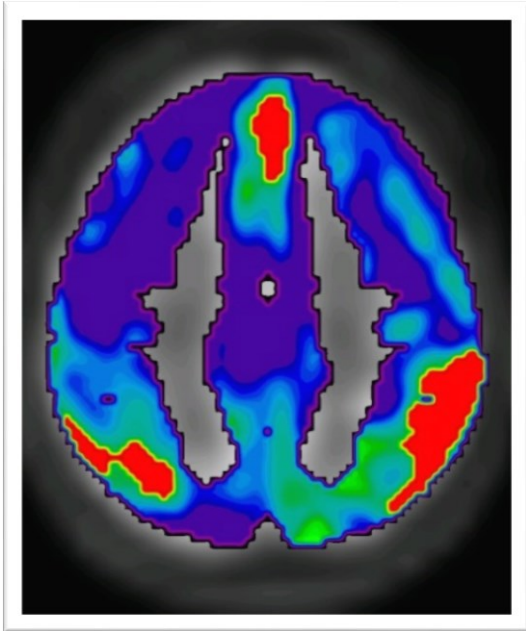


Abbildung 3: Beispielhafte PET I von Proband RB310137

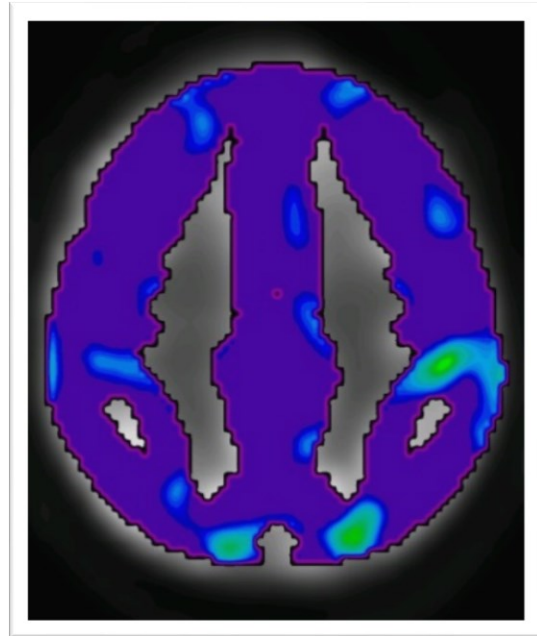


Abbildung 4: Beispielhafte PET II von Proband RB310137

Proband 2: GB280938

Untersuchung: Der Patient wurde am 18.06.2010 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 74mBq 18-FDG intravenös injiziert.

Befund: Es zeigt sich ein temporo-mesial und basal gering vermindertes Glucosemetabolismus, links etwas deutlicher als rechts. Im Übrigen ist ein physiologischer zerebraler Glucosestoffwechsel zu erkennen.

PMOD-Analyse: T-Sum normal (659 Voxel)

Abschließende Beurteilung: Es gibt keinen Anhaltspunkt für eine der POCD zugrundeliegenden neurodegenerativen Erkrankung. Der PET-Befund entspricht am ehesten einem altersentsprechenden Normalbefund.

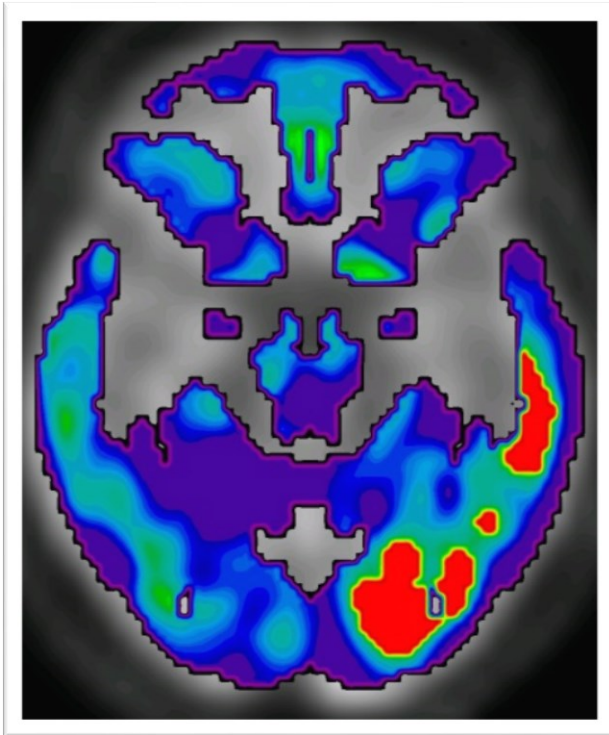


Abbildung 5: Beispielhafte PET von Proband GB280938

Proband 3: HJ060240

Untersuchung: Der Patient wurde am 12.04.2011 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 81mBq 18-FDG intravenös injiziert.

Befund: In der Bildgebung zeigt sich eine weitestgehend symmetrische FDG-Anreicherung in kortikalen und subkortikalen Strukturen ohne Nachweis umschriebener Defekte. Im statistischen Vergleich zum Normal- und Alzheimer-Kollektiv ergeben sich keine Hinweise auf eine Demenzerkrankung.

PMOD-Analyse: Auf Grund von Problemen mit der Datenauswertung konnte die Bildgebung dieses Probanden nicht mittels der PMOD-Software analysiert werden. Die unauffälligen Befunde lassen aber eine unauffällige statistische Analyse vermuten.

Abschließende Beurteilung: Es gibt keinen Hinweis auf eine neurodegenerative Demenz-Ursache der POCD-Symptomatik. Die PET zeigt in der visuellen Analyse einen Normalbefund.

Proband 4: KW010237

Untersuchung: Der Patient wurde am 09.06.2011 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 86mBq 18-FDG intravenös injiziert.

Befund: In der visuellen und statistischen Analyse ist eine diskrete Stoffwechsellinderung fronto-mesial beidseits zu erkennen. Die typischerweise bei der Alzheimer-Erkrankung befallenen Regionen zeigen einen regelrechten Stoffwechsel.

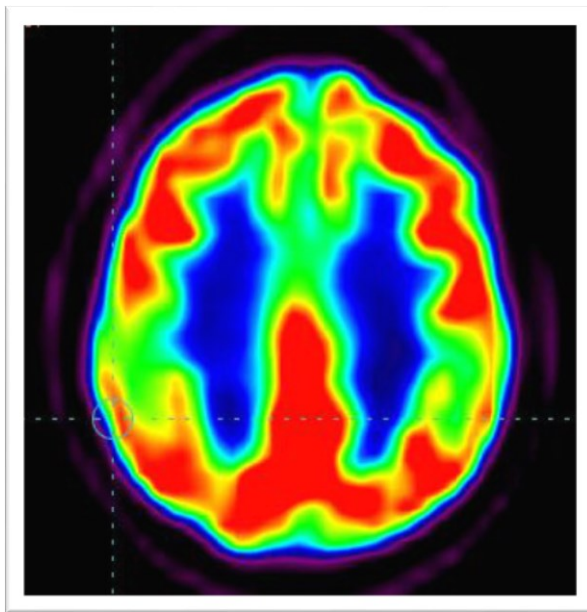


Abbildung 6: Beispielhafte PET von Proband KW010237

PMOD-Analyse: T-Sum normal (2573 Voxel)

Abschließende Beurteilung: Es gibt keinen Hinweis auf das Vorliegen einer neurodegenerativen Demenz-Ursache, visuell und quantitativ sind nur geringe Veränderungen zu erkennen. Der Befund entspricht am ehesten altersgemäßen, physiologischen Veränderungen.

Proband 5: JF221034

Untersuchung: Der Patient wurde am 07.11.2011 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 72mBq 18-FDG intravenös injiziert.

Befund: Im Low-Dose-CT zur Abschwächungskorrektur sind keine fokalen Auffälligkeiten zu erkennen. Im FDG-PET zeigt sich hingegen eine FDG-

Minderaufnahme fronto-mesial beidseits. Im statistischen Vergleich zu einem Normal- und Alzheimer-Kollektiv finden sich neben frontalen Arealen auch temporal beidseits kortikale Areale mit verminderter FDG-Aufnahme.

PMOD-Analyse: T-Sum abnormal (22242 Voxel)

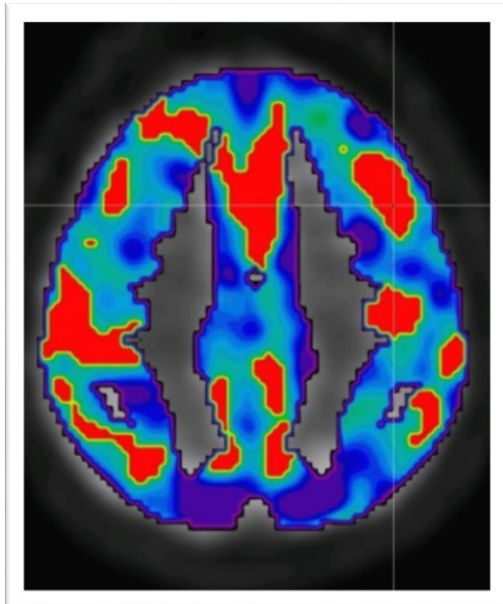


Abbildung 7: Beispielhafte PET I von Proband JF221034

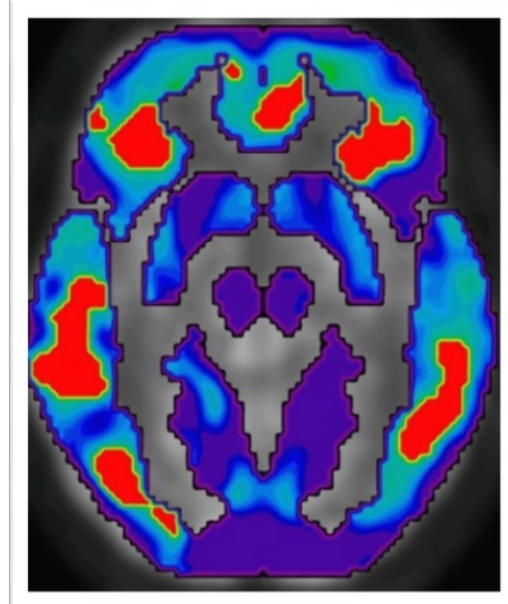


Abbildung 8: Beispielhafte PET II von Proband JF221034

Abschließende Beurteilung: Es ist eine leichtgradige FDG-Minderaufnahme beidseits fronto-temporal zu erkennen. Der Befund ist somit formal vereinbar mit einer fronto-temporalen Demenz (FTD). Der Stoffwechsel ist disseminiert mäßig vermindert und dadurch auch in der PMOD-Analyse DAT-positiv. In der visuellen Analyse zeigt sich aber nicht das erwartete Verteilungsmuster (denn nicht nur die AD-Bereiche sind betroffen, sondern auch andere Areale). Der Befund deutet deshalb eher auf eine globale, unspezifische Stoffwechsellinderung hin. Diese Stoffwechsellinderung ist nicht mit einer spezifischen neurodegenerativen Erkrankung vereinbar, sondern ist beispielsweise durch vaskuläre oder toxische Einflüsse zu erklären.

Proband 6: MW261140

Untersuchung: Der Patient wurde am 22.11.2011 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 86mBq 18-FDG intravenös injiziert.

Ergebnisse

Befund: Im Low-Dose-CT zur Abschwächungskorrektur zeigen sich Zeichen der inneren und äußeren (v.a. frontalen und fronto-mesialen) Hirninvolution. Im FGD-PET ist eine relativ ausgeprägte FDG-Minderaufnahme frontal und fronto-mesial beidseits zu erkennen. Darüber hinaus gibt es auch temporo-parietal und temporo-basal beidseits Stoffwechsellinderungen. Somit ist ein generalisierter Hypometabolismus zu diagnostizieren. Die Zentralregion, Thalamus und Basalganglien erscheinen demgegenüber mit guter FDG-Aufnahme.

PMOD-Analyse: T-Sum abnormal (28107 Voxel)

Abschließende Beurteilung: Der Stoffwechselbefund ist generell vereinbar mit dem Vorliegen einer Demenz vom Alzheimer Typ (bei automatischer Analyse mittels der PMOD-Software deutlich DAT-positiv). Es ist jedoch kein dafür typisches Verteilungsmuster zu erkennen. Auf Grund der Stoffwechsellinderung im frontalen Operculum besteht auch die Möglichkeit einer FTD. Eine eindeutige Diagnose zugunsten einer spezifischen neurodegenerativen Erkrankung ist deshalb nicht möglich. Der Befund ist als unspezifische, globale Stoffwechsellinderung zu beschreiben.

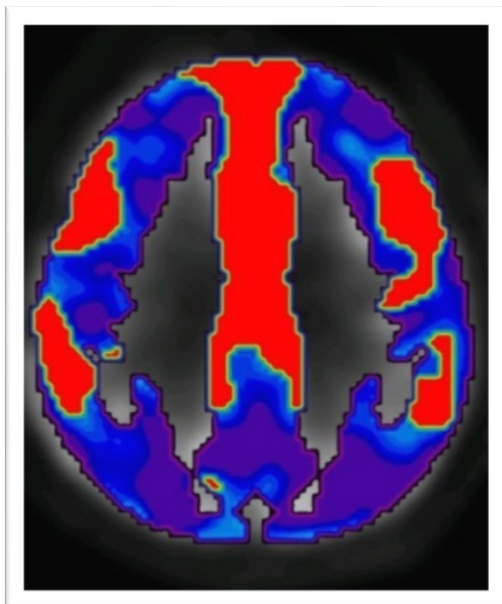


Abbildung 9: Beispielhafte PET I von Proband MW261140

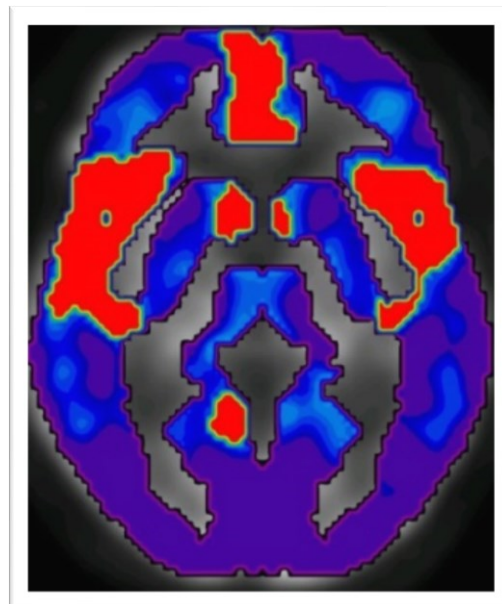


Abbildung 10: Beispielhafte PET II von Proband MW261140

Proband 7: IA090234

Untersuchung: Der Patient wurde am 22.02.2012 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 77mBq 18-FDG intravenös injiziert.

Befund: Im Low-Dose-CT zur Abschwächungskorrektur zeigen sich Hinweise auf geringgradige Bewegungsartefakte. Im FDG-PET ist eine fokale Stoffwechselminderung rechts temporal lateral zu erkennen. Ansonsten zeigt sich eine regelrechte FDG-Aufnahme in den kortikalen und subkortikalen Strukturen supra- und infra-tentoriell. Im statistischen Vergleich zum Normal- und Alzheimer-Kollektiv mittels der PMOD-Software bestätigt sich dieser Befund.

PMOD-Analyse: T-Sum normal (4918 Voxel)

Abschließende Beurteilung: Es ergibt sich kein Hinweis auf MCI- oder AD-typische Stoffwechselalterationen und es liegt auch kein typischer Befund einer anderen neurodegenerativen Erkrankung vor. Der Befund entspricht am ehesten einem altersentsprechenden Normalbefund.

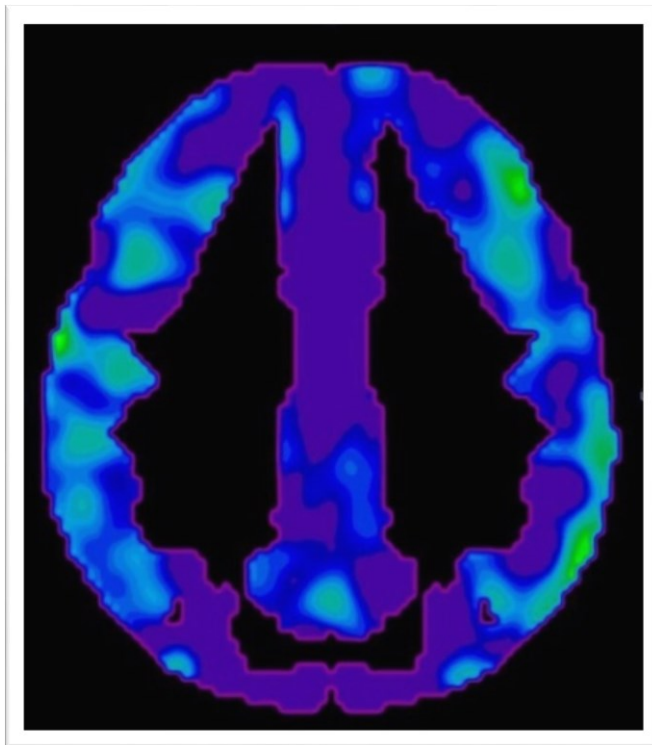


Abbildung 11: Beispielhafte PET von Proband IA090234

Proband 8: UN200838

Untersuchung: Der Patient wurde am 29.03.2012 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 77mBq 18-FDG intravenös injiziert.

Befund: In der Low-Dose-CT zur Abschwächungskorrektur zeigt sich ein unauffälliger Befund. In der FDG-PET ist eine leichte FDG-Minderaufnahme temporo-parietal beidseits und im Bereich der sylvischen Fissur rechts zu erkennen. Ansonsten zeigt sich eine regelrechte Aufnahme in kortikalen und subkortikalen Strukturen, infra- und supratentoriell. Im statistischen Vergleich mit dem Normal- und Alzheimer-Kollektiv mittels der PMOD-Software bestätigt sich diese FDG-Minderaufnahme. Darüber hinaus wird auch eine FDG-Minderaufnahme im Bereich des Cingulums deutlich.

PMOD-Analyse: T-Sum normal (7241 Voxel)

Abschließende Beurteilung: Stoffwechseldefekte sind eher im temporalen Operculum und in der Zentralregion zu erkennen. Der Befund erfüllt die bildgebenden Kriterien einer beginnenden Demenz vom Alzheimer Typ. Da sich die T-Sum allerdings im unauffälligen Bereich befindet, ist diese Diagnose fragwürdig.

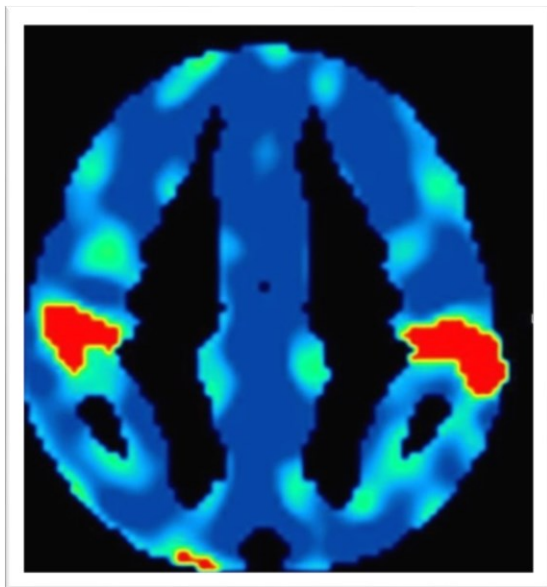


Abbildung 12: Beispielhafte PET von Proband UN200838

Proband 9: CA021039

Untersuchung: Der Patient wurde am 04.07.2012 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 82mBq 18-FDG intravenös injiziert.

Ergebnisse

Befund: Es zeigt sich eine Stoffwechsellminderung frontal rechts und perisylvisch, sowie von dort in den lateralen Temporallappen reichend. Auf der linken Seite sind ähnliche - wenn auch weniger deutliche - Stoffwechsellminderungen zu erkennen. In der statistischen Analyse bestätigen sich die genannten Regionen. Das Signifikanzniveau zur Diagnose einer DAT wird allerdings nicht erreicht.

PMOD-Analyse: T-Sum normal (7266 Voxel)

Abschließende Beurteilung: Der Verdacht auf eine neurodegenerative Demenz-Ursache kann durch die vorliegende Untersuchung nicht erhärtet werden. Dennoch ist von einem auffälligen Befund auszugehen. Die Stoffwechsellminderungen sind als pathologisch einzustufen, entsprechen aber nicht einem spezifischen neurodegenerativen Muster. Somit ist der Befund zunächst als unspezifische, globale Stoffwechsellminderung zu charakterisieren.

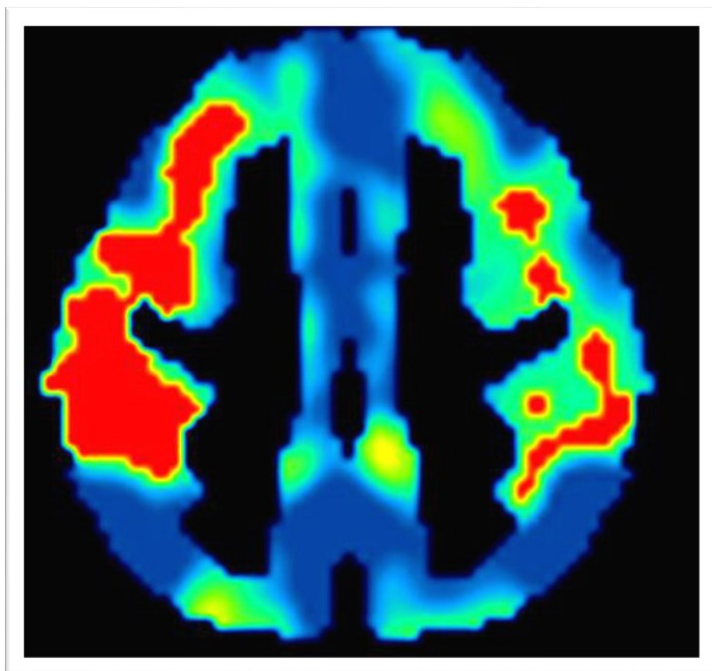


Abbildung 13: Beispielhafte PET von Proband CA021039

Proband 10: CD181237

Untersuchung: Der Patient wurde am 06.07.2012 untersucht. Hierbei wurde dem Probanden 76mBq 18-FDG intravenös injiziert.

Ergebnisse

Befund: Es zeigt sich ein mäßig inhomogen geminderter Glucosestoffwechsel frontal und parietal unter relativer Aussparung der Zentralregion. In der statistischen Analyse bestätigen sich die genannten Auffälligkeiten. Das statistische Signifikanzniveau zur Diagnose einer DAT wird allerdings nicht erreicht.

PMOD-Analyse: T-Sum normal (9938 Voxel)

Abschließende Beurteilung: Der Befund deutet auf eine gering ausgeprägte Stoffwechsellinderungen im frontalen und parietalen Assoziationskortex beidseits hin, deren Intensität und Ausdehnung nicht zur Diagnose einer neurodegenerativen Demenz-Ursache ausreicht. Die PET weist auf einen grenzwertig pathologischen Befund hin, der sich nicht einer spezifischen neurodegenerativen Erkrankung zuordnen lässt. Die Bildgebung zeigt eine unspezifische, globale Stoffwechsellinderung ohne spezifische Muster auf.

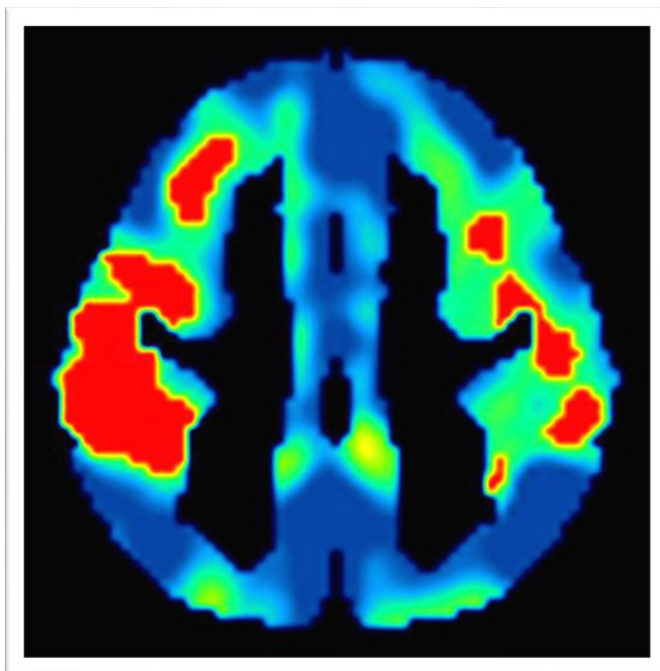


Abbildung 14: Beispielhafte PET von Proband CD181237

Bei 9 von 10 Patienten mit einer diagnostizierten POCD konnten in der PET Minderungen des Glucosestoffwechsels nachgewiesen werden. Diese Stoffwechsellinderungen erreichten in den meisten Fällen weder das für die Diagnose einer neurodegenerativen Erkrankung notwendige Signifikanzniveau, noch wiesen sie

Ergebnisse

typische Verteilungsmuster auf. In 5 Fällen wurden jedoch Stoffwechselstörungen deutlich, die nicht mit altersentsprechenden Veränderungen zu erklären sind, sondern als grenzwertig bzw. pathologisch eingestuft wurden. Die Auffälligkeiten sind einheitlich als globale, unspezifische Minderung der Stoffwechselaktivität des ZNS zu klassifizieren – allerdings mit dem Merkmal, dass die Minderungen des Glucosestoffwechsels vor allem im temporalen Kortex zu finden waren. 8 von 10 Probanden wiesen in diesem Bereich Stoffwechselstörungen auf.

Tabelle 7: Übersicht der Stoffwechselstörungen in der PET I

| Proband | Ausprägung | Lokalisierung | Beurteilung |
|----------------|-------------------|--------------------------------------|--------------------|
| 1 | geringfügig | temporo-okzipital | altersentsprechend |
| 2 | geringfügig | temporo-mesial | altersentsprechend |
| 3 | - | - | keine |
| 4 | geringfügig | temporo-mesial | altersentsprechend |
| 5 | deutlich | fronto-mesial und temporal | pathologisch |
| 6 | deutlich | frontal, temporo-parietal und -basal | pathologisch |
| 7 | geringfügig | temporo-parietal | altersentsprechend |
| 8 | geringfügig | temporo-parietal | grenzwertig |
| 9 | deutlich | frontal, perisylvisch, temporal | pathologisch |
| 10 | geringfügig | frontal und parietal | grenzwertig |

Tabelle 8: Übersicht der PET-Befunde II

| Proband | T-Sum | AD-Korrelation | Beurteilung |
|----------------|--------------|-----------------------|---|
| 1 | 7904 | nein | unauffällig |
| 2 | 659 | nein | unauffällig |
| 3 | - | nein | unauffällig |
| 4 | 2573 | nein | unauffällig |
| 5 | 22242 | ja | auffällig: globale, unspezifische Stoffwechselstörung |
| 6 | 28107 | ja | auffällig: globale, unspezifische Stoffwechselstörung |

| | | | |
|----|------|------|--|
| 7 | 4918 | nein | unauffällig |
| 8 | 7241 | nein | grenzwertig: ggf. beginnende AD |
| 9 | 7266 | nein | auffällig: globale, unspezifische Stoffwechselstörung |
| 10 | 9938 | nein | grenzwertig: globale, unspezifische Stoffwechselstörung |

3 von 10 Patienten wiesen in der PET Stoffwechsellinderungen auf, die auf Grund ihres Verteilungsmusters auf eine beginnende neurodegenerative Erkrankung deuteten. In zwei Fällen entsprach der Glucose-Hypometabolismus den Veränderungen einer Demenz des Alzheimer Typs und in einem Fall den Veränderungen einer fronto-temporalen Demenz. Dennoch ließ sich nach statistischer Analyse der Bilder mittels der PMOD-Software bei keinem der drei Fälle eine eindeutige Diagnose stellen. Die Stoffwechselaktivität war zwar in den - für die der jeweiligen neurodegenerativen Erkrankungen typischen Arealen - auffällig gemindert, allerdings waren Stoffwechsellinderungen auch in Kortexarealen zu erkennen, die nicht mit den typischen Verteilungsmustern der AD bzw. der FTD übereinstimmten. Somit wiesen auch diejenigen Probanden, die auffällige Stoffwechselstörungen in der PET aufwiesen, nur selten eine Korrelation mit AD-typischen Veränderungen auf. Nur zwei Probanden überschritten die auf ungefähr 11000 Voxel festgelegte Grenze, welche auf dieses Krankheitsbild hinweisen. In beiden Fällen wurde - aus den oben beschriebenen Gründen - keine Alzheimer-Diagnose gestellt.

4 Diskussion

4.1 Studiendesign und Fragestellung

Im Rahmen einer Pilotstudie der Klinik für Anästhesiologie der Universität Münster sollte die PET-Analyse als neue Form der Diagnostik der POCD untersucht werden. Ziel war es hierbei mit der Untersuchung einer kleinen Anzahl von Probanden die wissenschaftliche Grundlage für eine größere Studie zu schaffen. Im folgenden Kapitel soll zunächst das Studiendesign im Hinblick auf diese Zielsetzung kritisch betrachtet werden und Überlegungen vor allem bezüglich eventuell anschließender größerer Studien zu diesem Thema getätigt werden.

4.1.1 Patientenkollektiv

In die Pilotstudie eingeschlossen wurden Patienten, die ein besonders hohes Risiko aufweisen an einer POCD zu erkranken. Hierzu gehören Patienten über 70 Jahre und Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff von über 2 Stunden unterzogen. Um die Analyse der PET-Bildgebung hinsichtlich der Veränderungen des ZNS im Rahmen der POCD zu vereinfachen wurden außerdem eine Reihe von Erkrankungen im neurologischen und kardiologischen Bereich als Ausschlusskriterien gewertet. Diese Beschränkungen hatten erhebliche Schwierigkeiten bei der Probandenrekrutierung zur Folge und führten dazu, dass die Pilotstudie über 4 Jahre fortgeführt werden musste um 10 geeignete Probanden für die PET-Untersuchung zu erhalten.

Insgesamt wurden 118 Patienten für die Studie ausgewählt. Von diesen Patienten konnten 70 sowohl die prä-operative als auch die post-operative Testung absolvieren, 48 hingegen wurden nur prä-operativ getestet. Dies entspricht einer Drop-Out-Rate von 40,7%. Hinsichtlich des Drop-Outs sind drei wesentliche Gründe zu nennen. 21% Patienten konnten auf Grund einer frühzeitigen Entlassung kein zweites Mal getestet werden, 29% nahmen bis zur Krankenhausentlassung Opiate ein und 33% brachen den zweiten Test ab. Individuelle Einflussfaktoren wie Schmerz, Aufregung und Angst im Rahmen des Krankenhausaufenthalts wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Die Selbstelimination von 33% der Probanden ist möglicherweise auch auf die kognitiven Veränderungen im Rahmen einer POCD-Erkrankung zurückzuführen und muss von möglichen Folgestudien als Risikofaktor bedacht werden. Patienten mit einer POCD könnten in dieser Pilotstudie auf Grund einer mit der Erkrankung einhergehenden mangelnden Motivation oder einer subjektiv wahrnehmbaren Leistungseinschränkung eher dazu geneigt haben die Teilnahme an der Studie zu beenden. Eine diesbezügliche Verzerrung der Ergebnisse ist somit nicht auszuschließen. Auch bei der Teilnahme an der anschließenden PET-Untersuchung spielten Motivation und Allgemeinzustand der Patienten eine Rolle und führten zu Schwierigkeiten bei der Gewinnung der Probanden. Von den ursprünglich 21 Probanden, die mit einer POCD diagnostiziert wurden, stimmten nur 10 der PET-CT-Untersuchung zu. Hinsichtlich des Studiendesigns einer eventuell folgenden größeren Studie sollte somit die Problematik der Patientenrekrutierung und der Selbstelimination von Probanden bedacht werden. Um eine genügend große Teilnehmerzahl zu garantieren könnten beispielsweise die Anforderungen an die chirurgischen Eingriffe geändert oder weitere Krankenhäuser miteinbezogen werden.

Ein weiterer Diskussionspunkt hinsichtlich zukünftiger Studien ist der Ausschluss von Patienten mit vorbekannten neurodegenerativen Erkrankungen. Im Rahmen der Überlegungen hinsichtlich Neuroinflammation und Neurodegeneration als pathogenetische Faktoren der Erkrankung könnten in weiteren Studien auch Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen eingeschlossen werden. Problematisch hinsichtlich der Testung von Patienten mit bekannten neurodegenerativen Erkrankungen könnte allerdings die Beurteilung der im Verlauf beobachteten Verschlechterungen der kognitiven Funktionen sein. Es ist oft kaum möglich zu unterscheiden, ob diese Verschlechterungen durch externe Einflussfaktoren wie Operationen hervorgerufen wurden oder vielmehr durch ein davon unabhängiges Fortschreiten der Erkrankung selbst zu erklären sind. Auf diese Problematik ist Avidan bereits eingegangen[6].

4.1.2 Untersuchungsdesign und Fragestellung

Die im Methodenteil erläuterten Anforderungen an das Studiendesign wurden maßgeblich durch bereits vorangegangene Untersuchungen und Veröffentlichungen beeinflusst[79]. Die Einhaltung der zu Beginn der Studie formulierten Rahmenbedingungen ist von großer Bedeutung für die anschließende Analyse der Ergebnisse um eine Standardisierung der Studien zur POCD voranzutreiben und eine Vergleichbarkeit zu weiteren Studien mit ähnlichen Untersuchungsdesigns herzustellen. Trotz dieser Ziele konnten die gestellten Anforderungen nicht immer erfüllt werden. Die Operationsdauer und die Zeitpunkte der neuropsychologischen Testungen waren zwei Problemfelder für die Standardisierung dieser Pilotstudie.

Der Median der Operationsdauer aller 70 Probanden betrug 3 Stunden. Auch die mit einer POCD diagnostizierten Patienten zeigten durchschnittlich eine Operationsdauer von über 2 Stunden auf; der Median aller POCD-Patienten lag bei 2 Stunden und 44 Minuten, der der PET-Probanden bei 2 Stunden und 11 Minuten. Dennoch konnten einige Eingriffe, die zunächst als zweistündig oder länger geplant worden waren, schneller durchgeführt werden. Diese Patienten wurden, obwohl die Mindestanforderung an die Operationsdauer im Untersuchungsdesign bei zwei Stunden lag, in die Studie eingeschlossen. Es wäre zwar möglich gewesen die Patienten mit einer unerwartet kurzen OP-Dauer auszuschließen, jedoch wäre auf diese Weise die ohnehin komplizierte Rekrutierung der Studienteilnehmer weiter erschwert worden. Somit sind Patienten mit unterschiedlichen operativen Belastungen in der Studie vertreten. Da der Median sowohl bei Patienten ohne POCD als auch bei Patienten mit POCD deutlich über zwei Stunden liegt, ist die Operationsdauer in dieser

Studie nicht als Einflussfaktor auf die Diagnose einer POCD zu werten.

Vergleicht man die POCD-Patienten, die eine PET-Untersuchung unterliefen mit denen, die die PET ablehnten, so fällt auf, dass der Median der Operationsdauer der PET-Probanden mit 2 Stunden und 11 Minuten im Vergleich zu 3 Stunden und 30 Minuten bei den restlichen POCD-Patienten deutlich niedriger ist. Diese kürzere Operationsdauer der PET-Probanden könnte auf einen besseren Allgemeinzustand hinweisen, die in einer vermehrten Bereitschaft dieser Patienten resultierte an der Untersuchung teilzunehmen. Eine derartige Verzerrung, auf die schon in der Einleitung im Kapitel 1.1.1 „Epidemiologie der POCD“ eingegangen wurde, ist hier nicht auszuschließen, kann jedoch nicht genauer statistisch untersucht werden.

Der Median des Zeitintervalls zwischen erster und zweiter neuropsychologischer Testung lag hinsichtlich aller 70 Patienten bei 8 Tagen. Der gleiche Median ergab sich bei den 21 mit POCD diagnostizierten Patienten. Bei den 10 PET-Probanden betrug der Median 7 Tage. Allerdings entsprachen auch die Zeitpunkte der Testungen nicht immer dem Studiendesign. So betrug das kürzeste Intervall 3 Tage, das längste 20 Tage. Die Abweichungen vom angestrebten Zeitraum kamen durch die unterschiedliche Terminierung der zweiten Testung zustande, die abhängig vom postoperativen Verlauf der Probanden gemacht wurde. Bei einer komplizierten postoperativen Phase oder starken Schmerzen wurde so die zweite Testung auf einen späteren Zeitpunkt verlegt. Die erste Testung sollte im Idealfall ein bis zwei Wochen vor der Operation stattfinden um ein Ergebnis zu erhalten, das einerseits einen möglichst aktuellen kognitiven Zustand der Patienten widerspiegelt und andererseits so wenig wie möglich durch die bevorstehende Operation beeinträchtigt ist. Denn Einflussfaktoren wie Aufregung und Angst vor dem Eingriff beeinflussen die Test-Performance der Probanden[67]. Der Zeitpunkt der zweiten Testung ist ebenfalls ein Einflussfaktor auf die Test-Performance. Hierbei soll die postoperativ erbrachte Leistung einerseits zeitlich noch mit der Operation in Verbindung gebracht werden können, andererseits müssen Verzerrungen durch Schmerzmedikation oder Müdigkeit im Rahmen einer besonders frühen postoperativen Testung verhindert werden. Denn kognitive Beeinträchtigungen kurz nach einer Operation können neben der Entwicklung einer POCD viele weitere Gründe haben: Nachwirkungen der Anästhetika, Nebenwirkungen der Schmerzmedikation, Beeinträchtigung des Patienten durch Schmerzen oder Müdigkeit sind Einflussfaktoren kognitiver Leistung[58]. Da auch die ISPOCD-Studien ein Zeitintervall von 7 Tagen zwischen den beiden Testungen angestrebt haben, wurde dieser zeitliche Rahmen

beibehalten um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse der verschiedenen Studien zu ermöglichen.

Eine präoperative Testung der Patienten vor der Krankenhausaufnahme war aus organisatorischen Gründen im Rahmen dieser Studie nicht möglich. Eine Beeinflussung der Test-Performance durch Aufregung oder Ängste angesichts der bevorstehenden Operation kann somit nicht ausgeschlossen werden. Hingegen ist hinsichtlich der unterschiedlichen Zeitintervalle der Probanden nicht von einer Verzerrung der Testergebnisse auszugehen. Da der Median sowohl bei den POCD-Patienten, als auch bei den restlichen Patienten bei 8 Tagen liegt, ist eine Beeinflussung der Testperformance im Rahmen dieser Studie unwahrscheinlich. Dies legen auch die Ergebnisse der ISPOCD-Studie nahe, in der kein signifikanter Zusammenhang zwischen Testergebnissen und Testintervall oder Zeitpunkt der Tests gefunden wurde[66]. Eher hätte der Ausschluss der Patienten mit einem größeren Zeitintervall zwischen den neuropsychologischen Testungen eine Verzerrung der Probandenauswahl zur Folge gehabt. Denn es ist wahrscheinlich, dass es sich bei diesen Patienten vor allem um Personen mit komplikationsreicheren Operationen oder klinischen Verläufen gehandelt hätte, die besonders gefährdet sein könnten eine POCD zu entwickeln.

Auch die Wahl und der Umfang der bildgebenden Verfahren muss kritisch betrachtet werden. Die Stoffwechselveränderungen des ZNS der hier analysierten Patienten können mit einer einzigen PET-CT-Untersuchung nach der Operation nicht direkt mit der entwickelten POCD in Verbindung gebracht werden. Zwar wurde versucht mit Hilfe der strengen Ausschlusskriterien im Bereich der Vorerkrankungen bereits vorbestehende strukturelle Veränderungen des ZNS auszuschließen. Ohne eine präoperative Bildgebung ist ein präoperativ unauffälliger Vorbefund zwar zu vermuten, jedoch nicht bewiesen. Doch ein Vergleich von prä- und postoperativen Befunden war nicht Ziel dieser Studie. Denn eine präoperative PET-Untersuchung von einer großen Anzahl von Patienten – von denen nur ein gewisser Prozentsatz postoperativ mit einer POCD diagnostiziert werden würde – ist ohne die Kenntnis von richtungsweisenden Auffälligkeiten des Stoffwechsels der POCD-Patienten nicht vertretbar. Und ein organisches Korrelat im Rahmen der Testverschlechterungen der POCD wurde bisher nicht nachgewiesen. In dieser Studie sollten somit Trends ermittelt werden, die eine aufwändigere Studie rechtfertigen. In dieser könnten Bildgebungen der Patienten vor und nach einer Operation miteinander verglichen werden. Weitere Überlegungen hinsichtlich der Bildgebung werden im Kapitel 4.2.3 „PET-CT als

bildgebendes Verfahren“ formuliert.

Eine Langzeit-Analyse hätte weitere Einblicke hinsichtlich der kognitiven Dysfunktion erbringen können. Da im Rahmen der neuropsychologischen Testungen ähnliche Untersuchungen schon mehrfach durchgeführt wurden[66,71,91] und der Fokus dieser Studie auf den akuten kognitiven und organischen Veränderungen im Rahmen der POCD lag, wurde auf diese weiterführende Forschung verzichtet. Bisher keine Erkenntnisse gibt es hingegen im Bereich der Bildgebung der POCD. Im Rahmen von Langzeit-Untersuchungen wäre somit vor allem die Analyse einer weiteren PET-Bildgebung Monate nach dem Krankenhausaufenthalt interessant. Ohne eine klinische Indikation, das heißt ohne eine Verschlechterung der Symptomatik, hätte eine solche erneute PET-CT-Untersuchung auf Grund der Strahlenbelastung jedoch nicht empfohlen werden können. Eine weitere Verschlechterung der kognitiven Leistungen Monate oder Jahre nach der Operation wiederum stellt für die POCD einen untypischen Verlauf dar, so dass die Auffälligkeiten im Rahmen einer PET-Analyse dieser Patienten wahrscheinlich nicht im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen würden. Eventuell persistierende Stoffwechselstörungen im Rahmen der Entwicklung einer POCD wurden aus diesen Gründen nicht untersucht.

4.2 Methodik

4.2.1 Test-Batterie

Bis heute gibt es keine einheitlich verwendete Test-Batterie zur Diagnostik der POCD. In mehreren Artikeln wurde auf diesen Missetand hingewiesen und eine Standardisierung der Verfahren gefordert. Zahlreiche methodologische Probleme wurden beschrieben und verschiedene Regeln zur korrekten Diagnostik der Erkrankung aufgestellt[79]. Die Test-Auswahl dieser Studie orientiert sich an der Auswahl der neuropsychologischen Testung der ISPOCD-Studien. Dadurch ist zumindest ein Vergleich mit den größten und anerkanntesten Studien im Rahmen der POCD möglich. Die Grundanforderung an die neuropsychologische Testung - also eine möglichst hohe Objektivität und die Abdeckung unterschiedlicher Bereiche der kognitiven Fähigkeiten – konnte durch die Anlehnung an die ISPOCD-Studien erreicht werden. Durch die Nutzung einer umfangreichen Test-Batterie können die unterschiedlichen kognitiven Funktionen, die bei der POCD beeinträchtigt sein können (zum Beispiel Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration und Psychomotorik), vollständig untersucht werden. Dennoch muss das Ausmaß der Testungen begrenzt sein. Denn zum einen erhöht eine zu große Auswahl an Tests die Wahrscheinlichkeit

einer Verschlechterung der Testergebnisse durch Zufallseinflüsse und steigert das Risiko für falsch-positive Diagnosen. Zum anderen ist eine Einschränkung des zeitlichen Umfangs der Test-Batterie zu empfehlen um diese in den klinischen Alltag integrieren zu können. Auch werden kürzere Testungen von den Patienten motivierter absolviert und weniger häufig abgebrochen.

Verzerrungen hinsichtlich der Methodik sind in erster Linie hinsichtlich der Testbedingungen zu befürchten. Die Bedingungen sollten im Rahmen beider neuropsychologischer Testungen gleich sein. Das heißt, die Tests sollten vom selben Prüfer, im selben Raum und zur gleichen Tageszeit absolviert werden. Es sollte möglichst keine störenden Ablenkungen geben, Angehörige oder andere Patienten sollten sich nicht im Raum befinden und Telefone ausgeschaltet sein. Da die Pilotstudie die Untersuchung verschiedener Aspekte der POCD erzielte, arbeiteten innerhalb dieser 4 Jahre verschiedene Personen mit den Patienten und an der Auswertung der Test-Ergebnisse. Zwar waren sowohl die Durchführung der Test-Batterie als auch die spätere Auswertung genormt, dennoch sind Verzerrungen durch die wechselnden Tester nicht auszuschließen. Und nicht nur die Untersucher variierten, auch die Untersuchungen konnten nicht immer unter den gleichen Bedingungen stattfinden. Zum Beispiel stand nicht auf jeder Station ein separates Untersuchungszimmer zur Verfügung. Zwar wurde darauf geachtet, dass ein Patient bei prä- und postoperativer Testung den gleichen Begleitumständen ausgesetzt war - so dass eine Verzerrung der Diagnostik der POCD auf Grund dieser Problematik nicht wahrscheinlich scheint -, ein Vergleich zwischen Probanden, die unter verschiedenen Bedingungen mit der Erkrankung diagnostiziert wurden, ist jedoch kritisch zu bewerten.

Hinsichtlich der Diagnostik der Probanden ist vor allem die Aussagekraft des MMST zu diskutieren. Der Mini-Mental-State-Examination-Test, der verwendet wurde um Patienten mit einer präexistierenden dementiellen Erkrankung zu detektieren, ist nur ein grober Screening-Test, der schon oft als zu ungenau und unspezifisch bezeichnet wurde[3,40]. Geringfügige kognitive Beeinträchtigungen sind durch ihn nicht sicher zu detektieren. In einer Übersicht zu neuropsychologischen Tests von Spreen aus dem Jahr 1998 heißt es deshalb, dass die Anwesenheit und Art einer kognitiven Beeinträchtigung nicht auf Basis des MMST diagnostiziert werden sollte[88]. Dennoch wurde in zahlreichen Studien zur POCD allein eine Verschlechterung des MMST als Diagnosekriterium genutzt. Bei den 10 Probanden dieser Studie, die mit einer POCD diagnostiziert wurden, wurde deutlich, dass keiner der Patienten bei der postoperativen Testung mit einem MMST <24 auffällig wurde. Dies legt dar, dass eine Diagnostik der

POCD mit Hilfe des MMST nicht zu empfehlen ist.

Doch nicht nur die Diagnostik der POCD, sondern auch das Screening von Patienten auf eine Demenz mittels MMST ist strittig. Es ist möglich, dass einige der Probanden schon vor der Operation geringe kognitive Defizite hatten, ohne dass diese von dem Test erkannt wurden und dementsprechend nicht von der Studie ausgeschlossen wurden. Die perioperativen Maßnahmen könnten dann zu einer Demaskierung oder Beschleunigung der kognitiven Beeinträchtigungen geführt haben, welche nicht in einen Zusammenhang zur POCD zu stellen wären. Dieses Problem wurde auch schon in vorherigen Studien und Artikeln angesprochen[6,67]. Bislang gibt es aber keine sensitivere Alternative, die mit einem ähnlich geringen Aufwand verbunden ist und zu Screening-Zwecken dementieller Syndrome oder neurodegenerativer Erkrankungen eingesetzt werden könnte.

4.2.2 Auswertung der Test-Ergebnisse

Neben der Kritik an der Auswahl der Methoden ist auch die Art der Auswertung der Testergebnisse zu diskutieren. Hierbei muss die genutzte Kontrollgruppe kritisch hinterfragt werden. Die Test-Performance der Probanden wurde, wie im Methoden-Teil beschrieben, durch den Vergleich der prä- und postoperativen Testungen ermittelt. Ein zuvor definierter Cut-Off-Wert stellt hierbei die kritische Differenz dar, also die Differenz zwischen den Test-Ergebnissen, ab der von einer statistisch signifikanten Veränderung ausgegangen werden kann. Um diese signifikante Veränderung der Test-Ergebnisse bewerten zu können wurden zunächst Vergleichswerte der besagten Kontrollgruppe ohne operativen Eingriff erhoben.

Die abweichenden Untersuchungsbedingungen der Kontrollgruppe könnten zu einer Verzerrung der Studie geführt haben. Bei der Kontrollgruppe handelte es sich um eine kleine Gruppe gesunder, nicht-hospitalisierter Probanden im gleichen Alter der Patienten der Studie, welche den gleichen Ausschlusskriterien unterworfen waren. Im Gegensatz zu den POCD Patienten fand die Untersuchung der Kontrollgruppe nicht im Krankenhaus statt. Es ist nicht unwahrscheinlich, dass die Ergebnisse einer kognitiven Untersuchung, die in der gewohnten häuslichen Umgebung stattfand, von Ergebnissen, die in einem Untersuchungsraum im Krankenhaus am Abend vor einer Operation gewonnen wurden, variieren. Allgemeine Belastungen eines Krankenhausaufenthalts, wie Schmerzen, Müdigkeit oder Schlafentzug, betrafen diese Gruppe nicht. Die Vergleiche mit hospitalisierten Patienten weisen dadurch Einschränkungen auf. In Zukunft sollte somit eine größere Kontrollgruppe genutzt werden - im Idealfall rekrutiert aus stationären, nicht-chirurgischen Patienten der

gleichen Altersgruppe - um hinsichtlich der Diagnostik der POCD Krankenhaus-assoziierte, externe Einflussfaktoren auszuschließen.

4.2.3 PET-CT als bildgebendes Verfahren

Auch die Auswahl der bildgebenden Methode im Rahmen dieser Studie muss hinterfragt werden. Die PET-CT ist ein standardisiertes Verfahren im Rahmen der funktionellen Bildgebung, hat sich zur Untersuchung von Stoffwechselforgängen von dementiellen Syndromen bewährt und lässt somit Vergleiche zu differentialdiagnostisch wichtigen Krankheitsbildern mit kognitiven Beeinträchtigungen zu. Da das Krankheitsbild der POCD in den meisten Fällen mit einer reversiblen Dysfunktion der kognitiven Fähigkeiten einhergeht, ist nicht zu erwarten, dass es zu strukturellen – und damit wahrscheinlich irreversiblen – Veränderungen des ZNS kommt. Reversible Dysfunktionen von Leistungen des ZNS stellen vermutlich zunächst Veränderungen des Stoffwechsels dar und können somit am besten durch eine funktionelle Bildgebung nachgewiesen werden. Da jedoch, wie bereits im vorherigen Kapitel angedeutet, in zukünftigen Studien ein Vergleich von prä- und postoperativen Aufnahmen wünschenswert wäre, muss die Wahl einer mit einer Strahlenbelastung assoziierten Bildgebung für zukünftige, größere Untersuchungen in Frage gestellt werden. Es sollte stattdessen nach weiteren Möglichkeiten zum Screening von vorbestehender, klinisch nicht-manifester Neurodegeneration gesucht werden. Auch könnte bei einer Bildgebung ohne Strahlenbelastung eine gesunde Kontrollgruppe in die Studie miteinbezogen werden. Eine Möglichkeit der Bildgebung ist hierbei die MRT-begleitete PET-Untersuchung. Bei dieser Art der Stoffwechsel-Analyse wäre sowohl eine präoperative Bildgebung als auch die Untersuchung einer Kontrollgruppe ohne POCD denkbar. Denn die MRT (Magnet-Resonanz-Tomographie) geht im Gegensatz zur standardmäßig verwendeten CT nicht mit einer Strahlenbelastung einher und liefert außerdem einen besseren Weichteilkontrast.

Eine weitere Überlegung hinsichtlich der Wahl der Bildgebung ist der Versuch des direkten Nachweises einer Neuroinflammation. Bereits in der Einleitung wurde die Neuroinflammation als etwaige Ursache der Entwicklung einer POCD beschrieben. Eine Methode zum direkten Nachweis von Neuroinflammation ist die Markierung von aktivierter Mikroglia mittels ¹¹C-PK-11195[94]. Der Nachweis einer Neuroinflammation bei POCD-Patienten war allerdings nicht das Ziel dieser Studie. In diesem ersten Schritt sollte zunächst die bloße Existenz von pathologischen Auffälligkeiten in der ZNS-Bildgebung nachgewiesen werden. Es sollte aufgezeigt werden, dass es zu Störungen der ZNS-Funktionen kommt, die sich in der PET in einer Minderung der

Stoffwechselprozesse widerspiegeln und die das Krankheitsbild der POCD erklären können. Für dieses Vorhaben war die gewählte Darstellung des Glucosestoffwechsels im ZNS mittels der PET die geeignete Methode. Für weiterführende Studien mit größerer Probandenzahl und Aussagekraft ist ein direkter Nachweis der vermuteten Neuroinflammation zwar erstrebenswert. Es ist jedoch fraglich, ob die Verabreichung eines bisher nicht standardmäßig verwendeten Markers in einer solchen Studie zu rechtfertigen wäre. Außerdem muss davon ausgegangen werden, dass es in dem Patientenkollektiv zukünftiger Studien durch Alterungsprozesse bereits vor der Operation zu einer Aktivierung der Mikroglia gekommen ist. Ein Nachweis aktivierter Mikroglia liefert somit keine eindeutige Aussage über die Genese der vermuteten inflammatorischen Prozesse. Auch in diesem Fall müsste also eine präoperative Untersuchung vorausgehen.

4.3 Ergebnisse der PET-Bildgebung

Ziel der Studie war es zu untersuchen, inwieweit Patienten mit einer diagnostizierten POCD in der PET-CT Stoffwechsellinderungen aufweisen. Mit den Ergebnissen der Bildgebung soll beurteilt werden, ob in einer größeren Studie im Rahmen der Analyse der ZNS-Bildgebung von POCD-Patienten richtungsweisende Erkenntnisse zu erwarten sind und ob eine derartige Vertiefung der Forschung in diesem Bereich als sinnvoll erachtet werden kann. Denn die geringe Probandenzahl dieser Pilotstudie lässt eine statistische Analyse der Ergebnisse der PET-Bildgebung nicht zu und eine umfangreichere Studie mit größerer Probandenzahl ist notwendig um die PET-CT-Diagnostik genau analysieren zu können.

4.3.1 Stoffwechselveränderungen in der PET

Die erste Hypothese der Studie lautete, dass im Rahmen der POCD pathologische Veränderungen im ZNS nachweisbar sind, die sich in der PET-CT im Sinne eines Glucose-Hypometabolismus widerspiegeln. Die PET-CT-Bildgebung wies hierbei in 9 der 10 analysierten Fälle Stoffwechsellinderungen im ZNS nach. Die dargestellten Auffälligkeiten wurden als globale Stoffwechsellinderungen ohne spezifische Muster gewertet und der Hypometabolismus in 5 Fällen als deutlich und von altersentsprechenden Veränderungen abweichend beschrieben. Die gewonnenen Ergebnisse sind zwar strikt als Trends zu betrachten, die zunächst keiner Signifikanzprüfung unterzogen werden können, bestätigen aber die im Rahmen dieser Pilotstudie aufgestellte Hypothese.

Auf Grund der unspezifischen Beeinträchtigungen des Glucosestoffwechsels, der heterogenen Verteilung der Störungen und der kleinen Probandenzahl ist eine

genauere Analyse der Verteilungsmuster oder der Vergleich des Grades des Hypometabolismus mit der Symptomatik der Patienten schwierig. Es konnte weder ein für die POCD charakteristisches Muster, noch eine deutliche Übereinstimmung mit einem typischen PET-Befund Erkrankungen anderer Genese aufgezeigt werden. Ob sich bei POCD-Patienten spezielle Muster in der Bildgebung finden lassen, die die Diagnostik der POCD bei Risikopatienten in Zukunft vereinfachen könnten, kann angesichts der geringen Probandenzahl nicht bewertet werden. Nichtsdestotrotz wurde in dieser Studie deutlich, dass es vor allem im Bereich des temporalen und frontalen Kortex zu Stoffwechsellinderungen kam. Dieses Ergebnis lässt vermuten, dass diese Regionen des Gehirns besonders vulnerabel hinsichtlich der Entwicklung einer POCD sind. Gerade Auffälligkeiten im Bereich des Temporallappens sind hierbei bemerkenswert. Diese Auffälligkeiten sind nicht regelhaft bei physiologischen Alterungsprozessen nachzuweisen, jedoch gehäuft bei anderen neurodegenerativen Erkrankungen wie zum Beispiel der AD.

Der Nachweis des Glucose-Hypometabolismus bei Patienten mit POCD liefert wichtige Erkenntnisse hinsichtlich der Erkrankung. Zwar kann anhand dieser Untersuchung nicht beurteilt werden, ob die Stoffwechselbeeinträchtigungen bereits vor der Operation bestanden oder neu aufgetreten sind. Dennoch ist zu vermuten, dass die Symptome der kognitiven Dysfunktion durch die Beeinträchtigungen der Stoffwechselprozesse hervorgerufen wurden. Einige Studien belegen, dass deutliche Veränderungen des zerebralen Glucose-Metabolismus nur bei ausgeprägten kognitiven Beeinträchtigungen zu finden sind, wohingegen bei gesunden Probanden im gleichen Alter nur geringe Veränderungen zu erkennen sind. So konnte bei einer umfangreichen Untersuchung zur AD-Bildgebung von Herholz nachgewiesen werden, dass die Stoffwechsellinderungen in der funktionellen Bildgebung mit der Stärke der dementiellen Symptomatik korrelierten[37]. Der Umstand, dass die kognitiven Dysfunktionen der Probanden erst postoperativ auftraten, spricht dafür, dass die nachgewiesenen deutlichen Stoffwechselveränderungen der genannten fünf Probanden erst im Rahmen der operativen Maßnahmen entstanden sind. Bei bereits präoperativ bestehenden Stoffwechselstörungen dieses Ausmaßes wären andernfalls auch präoperativ bestehende kognitive Auffälligkeiten zu erwarten gewesen.

Die Analyse der PET-CT-Bildgebung von Patienten mit POCD dieser Pilotstudie zeigt Stoffwechselstörungen im ZNS auf, die über das Maß altersbedingter Störungen hinausgehen. Inwiefern der Glucose-Hypometabolismus durch eine Neuroinflammation oder andere pathologische Prozesse (siehe Kapitel 1.1.3 „Pathogenese der POCD“)

hervorgehoben wird, kann mittels der Analyse des Glucose-Metabolismus nicht differenziert werden. Dennoch werden Hinweise für den Verdacht geliefert, dass eine Neuroinflammation eine Rolle hinsichtlich der Pathogenese der POCD spielt. Die bisherigen Studien, die sich mit Stoffwechseleinschränkungen bei kognitiven Beeinträchtigungen befassen haben, legen ihren Schwerpunkt oft auf die Stoffwechselaktivität des Hippokampus. Hier sind zum Beispiel bei der Alzheimer Demenz neurodegenerative Prozesse nachzuweisen. Bei einer Neuroinflammation wäre im Sinne einer generalisierten Entzündung allerdings eine Beeinträchtigung des gesamten ZNS und somit in der PET der hier aufgezeigte diffuse, globale Hypometabolismus zu erwarten. Dieser Zusammenhang kann im Rahmen der Studie jedoch nicht bewiesen werden.

Trotz vieler Erkenntnisse hinsichtlich der Neuroinflammation als mögliche Ursache für die Entwicklung einer POCD sind viele Zusammenhänge unklar. Zum Beispiel ist nicht geklärt, weshalb einige Patienten eine POCD entwickeln und andere Patienten des gleichen Risikoprofils nicht. Welche Faktoren führen dazu, dass einige Patienten eher an einer POCD erkranken als andere Patienten im gleichen Alter und nach ähnlichen Operationen? Zwei Einflüsse könnten hierbei eine Rolle spielen. Zum einen ist eine unterschiedliche Vulnerabilität der Patienten zu nennen. Denn bei den beschriebenen Alterungsprozessen gibt es zahlreiche individuelle Unterschiede, die die Empfindlichkeit gegenüber einer Neuroinflammation beeinflussen. So ist eine individuell-unterschiedliche Chemokin-Rezeptor-Expression und Mikroglia-Reaktion auf inflammatorische Reize bekannt[41]. Auch andere Stimuli wie Stress, Schmerzen oder Medikamenten-Einnahme spielen eine Rolle. Zum anderen könnte eine bereits vorbestehende Neurodegeneration einen Risikofaktor hinsichtlich der Entwicklung einer POCD darstellen. Durch Toxine, Ischämien oder eine bestehende neurodegenerative Erkrankung kann es zu einer verminderten kognitiven Reserve kommen, die die Entwicklung einer POCD wahrscheinlicher macht. Einerseits fehlen dann bei einer bestehenden Neurodegeneration Mechanismen zur Kompensation akuter, im Rahmen der POCD entwickelter Nervenschädigungen, andererseits scheinen neurodegenerative Prozesse durch akute inflammatorische Prozesse verstärkt zu werden. Eventuelle Zusammenhänge zwischen neurodegenerativen Prozessen und der POCD werden im folgenden Kapitel diskutiert.

4.3.2 Neurodegenerative Veränderungen in der PET

Die Analyse der Bildgebung der POCD-Patienten dieser Pilotstudie liefert neben dem Nachweis von Stoffwechselstörungen außerdem Argumente gegen die zweite

Hypothese dieser Studie. Diese lautete, dass die Veränderungen des Stoffwechsels von POCD-Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen, insbesondere der Alzheimer Erkrankung, vergleichbar sind. Auf Grund der geringen Zahl von 2 Patienten mit AD-typischen Veränderungen ist jedoch nicht davon auszugehen, dass neurodegenerative Prozesse im Sinne einer Alzheimer Erkrankung regelhafte Pathologien im Rahmen der POCD darstellen.

Hinsichtlich der Pathogenese der Erkrankung ist allerdings bemerkenswert, dass bei den Probanden der Studie nicht in erster Linie der Frontalkortex, der bei physiologischen Alterungsprozessen hauptsächlich Stoffwechsellinderungen aufweist, sondern vermehrt der temporo-parietale Kortex stoffwechselgemindert war. Der Glucose-Hypometabolismus lag zwar nur selten in einem für eine AD-Diagnose signifikanten Bereich, könnte aber Zeichen einer beginnenden dementiellen Entwicklung sein. Es wäre demnach möglich, dass vorbestehende neurodegenerative Prozesse im temporalen Kortex zu einer erhöhten Vulnerabilität der Patienten gegenüber Neuroinflammation führen. Somit könnten die hier gewonnenen Ergebnisse dafür sprechen, dass eine bereits bestehende, aber nicht klinisch manifeste Neurodegeneration ein Bestandteil der Pathogenese der POCD ist.

In zahlreichen Artikeln wurde die Hypothese aufgestellt, dass Operationen mit dem früheren Einsetzen dementieller Syndrome oder mit der Verschlechterung dementieller Symptome assoziiert sind. Eine Studie aus 2012 erhob Daten, nach denen ältere Patienten nach Operationen im Vergleich zu nicht-operierten Patienten im MRT vermehrt Verluste der grauen Substanz in Kortex und Hippokampus aufwiesen[57]. Interessanterweise hatten außerdem vor allem Patienten mit bereits eingeschränkter kognitiver Reserve (hier Patienten mit MCI) zusätzlich zu den morphologischen Veränderungen – die sich nicht wesentlich von den Veränderungen gesunder Patienten unterschieden – auch klinische Symptome im Sinne einer POCD. Diese Beobachtung könnte für die oben formulierte These sprechen, dass Patienten mit vorbestehender Neurodegeneration durch eine verminderte kognitive Reserve vulnerabler auf ZNS-Veränderungen reagieren. Operative Eingriffe könnten zu einer Exazerbation bereits vorbestehender neurodegenerativer Prozesse oder zu Interaktionen mit anderen Formen der Atrophie führen.

Gegen die These, dass die POCD eine Exazerbation einer beginnenden dementiellen Entwicklung darstellt, spricht die Sensitivität der in dieser Studie verwendeten Software. Die PMOD-Software zur Analyse der PET-Bildgebung hat sich bereits bei Frühstadien der Alzheimer Erkrankung als sehr sensitiv erwiesen. In der

oben erwähnten Studie von Herholz zu der Analyse-Software konnte selbst bei einer sehr milden Form eines vermuteten Alzheimers noch eine Sensitivität von 84% und eine Spezifität von 93% hinsichtlich der Unterscheidung von Gesunden und Erkrankten aufgezeigt werden[37]. Die bei den POCD-Patienten nachgewiesenen Stoffwechsellinderungen wurden jedoch zum großen Teil nicht als AD-typisch gewertet, somit auch nicht hinsichtlich einer milden Form der AD.

Neben der These der Neuroinflammation zählen auch Anästhesien zu den Faktoren, die eine Neurodegeneration begünstigen könnten. In der Einleitung wurde bereits auf die Rolle der Anästhetika im Rahmen der Pathogenese der POCD eingegangen. In zahlreichen Tiermodellen konnte bewiesen werden, dass Anästhetika Zellschäden und Apoptosen induzieren und damit neurodegenerative Vorgänge hervorrufen können[52,118]. So zeigte eine Studie aus dem Jahr 2009, dass volatile Anästhetika wie Isofluran und Desfluran die Oligomerisierung von β -Amyloid-Peptiden induzieren[70] und somit die Anreicherung von Amyloidplaques in neuronalem Gewebe verursachen können. Dieser Prozess spielt in der Pathogenese des Morbus Alzheimer eine entscheidende Rolle. Die Hypothese, dass Anästhesien das Demenz-Risiko erhöhen, ist allerdings umstritten. In einer prospektiven Studie aus dem Jahr 2013 wurde der Zusammenhang von Anästhesie und der Entwicklung einer Demenz überprüft[105]. Hierbei konnte keine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl von Operationen mit Allgemeinanästhesie und der späteren Entwicklung einer Demenz gefunden werden. Außerdem konnte bei Patienten mit einer bereits diagnostizierten AD keine Verschlechterung der Symptomatik nach der Anästhesie festgestellt werden. Eine Studie aus dem Jahr 2005 kam hingegen zu anderen Ergebnissen[110]. Es zeigte sich, dass von den insgesamt über 2000 Probanden 9% im Verlauf eine Demenz entwickelten und dass sich Patienten mit einer dementiellen Symptomatik zu einer größeren Prozentzahl eine Allgemeinanästhesie unterzogen hatten. Patienten mit mindestens einer Allgemeinanästhesie in der Vergangenheit wiesen ein um 35% erhöhtes Risiko auf im Verlauf eine Demenz zu entwickeln.

Im Rahmen der Diskussion der neurodegenerativen Prozesse der Probanden soll auf die Schwierigkeiten hinsichtlich der Interpretation von Ergebnissen klinischer Studien im operativen Bereich eingegangen werden. Zum Beispiel ist es oft schwierig zwischen den Einflüssen von Anästhetika und Operationen zu unterscheiden, da es keine Operation ohne Anästhesie und keine Anästhesie ohne notwendigen chirurgischen Eingriff geben kann. Hinzu kommt, dass Art und Tiefe der Anästhesie von der Art des operativen Eingriffs abhängig sind, so dass auch hier eine Abgrenzung

der verschiedenen Einflussfaktoren kaum möglich ist. Auf diese Problematik wurde schon in einem 2012 publizierten Artikel von Eckenhoff und Laudanski hingewiesen[28]. Hinsichtlich der diskutierten Neurodegeneration ist außerdem zu bedenken, dass chirurgische Eingriffe einerseits die Entstehung von neurodegenerativen Erkrankungen begünstigen könnten, andererseits Patienten mit neurodegenerativen Erkrankungen durch verschiedene Mechanismen eine erhöhte Komorbidität und somit oft größere Operationszahlen aufweisen. Ob postoperative Exazerbationen neurodegenerativer Prozesse tatsächlich in kausalem Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff stehen oder diese Exazerbationen den natürlichen Verlauf der neurodegenerativen Erkrankung darstellen, ist somit oft schwer zu beurteilen.

Zusammenfassend sind für die hier beschriebenen Auffälligkeiten im ZNS zwei Szenarien denkbar: A) Allgemeine OP-Komplikationen wie Nebenwirkungen der Medikation oder Schlafdeprivation führen zur klinischen Manifestation organisch bereits vorbestehender ZNS-Beeinträchtigungen, welche die auffällige PET-Bildgebung erklären. B) Eine durch die chirurgischen Reize ausgelöste Neuroinflammation triggert die Exazerbation vorbestehender ZNS-Veränderungen oder löst – unabhängig von vorbestehenden Pathologien - neurodegenerative Prozesse im ZNS aus.

4.3.3 Bildgebung von Syndromen mit postoperativer kognitiver Beeinträchtigung

Im Folgenden sollen die vorliegenden Ergebnisse dieser Pilotstudie mit den Erkenntnissen anderer Arbeiten verglichen werden. Weitere Studien hinsichtlich der Bildgebung von Patienten mit diagnostizierter POCD gibt es bisher allerdings nicht. Auf Grund dieses Mangels können zum gegenwärtigen Zeitpunkt nur Vergleiche zu kognitiven Störungen anderer Genese gezogen werden.

Klinisch sind die kognitiven Dysfunktionen der POCD vor allem denen des Delirs gegenüberzustellen. Auch beim Delir kommt es zu Beeinträchtigungen des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und der Wahrnehmung. Darüber hinaus treten jedoch Verhaltensauffälligkeiten, wie Aggressivität und Verwirrheitszuständen auf, die nicht typisch für eine POCD sind. Diese unterschiedliche Klinik der Erkrankungen deutet auf jeweils eigene Krankheitsentitäten hin. In einer oben erwähnten Studie zur Ätiologie der POCD aus dem Jahr 2007 konnte jedoch dargelegt werden, dass Patienten, die kurz nach der Operation ein postoperatives Delir entwickelten, zum Zeitpunkt der Entlassung eher mit einer POCD diagnostiziert wurden[67]. Diese Beobachtung lässt zwar nicht zwangsläufig auf einen kontinuierlichen Zusammenhang zwischen der Pathogenese des postoperativen Delirs und der POCD schließen.

Dennoch sind die Gemeinsamkeiten der Erkrankungen auffällig. Es stellt sich die Frage, ob auch bei Patienten mit Delir Auffälligkeiten in der ZNS-Bildgebung nachgewiesen werden können und inwiefern diese den Auffälligkeiten, die im Rahmen dieser Studie aufgezeigt wurden, entsprechen.

Hinsichtlich der funktionellen Bildgebungsverfahren sind zwei Studien zu nennen, welche den zerebralen Blutfluss von Patienten mit Delir mittels der sogenannten SPECT analysieren. Die SPECT (single photon emission computed tomography oder Einzelphotonen-Emissions-CT) basiert auf dem Prinzip der Szintigraphie, bei der die Emission von Radionukliden (Gamma-Strahlung) detektiert wird. In beiden Studien sollten Beeinträchtigungen des zerebralen Blutflusses im Rahmen des Delirs genauer untersucht werden. Das Design beider Studien ist mit dieser Studie zu vergleichen. So war die Probandenzahl in beiden Arbeiten klein und es wurden nur Patienten untersucht, die keine neurologischen Vorerkrankungen hatten. Die Ergebnisse weisen somit auch in diesen Studien nur auf gewisse Trends hin, konnten jedoch nicht genauer statistisch belegt werden. In Korrelation zu den Ergebnissen dieser Pilotstudie konnte in beiden Studien eine Abnahme der zerebralen Perfusion festgestellt werden.

In der ersten Studie aus dem Jahr 2003 zur Xenon-CT-Bildgebung wurde die zerebrale Perfusion von 10 Patienten mit Delir analysiert[98]. Hierbei inhalierte der Proband während der CT-Untersuchung Xenon-Gas, dessen Anreicherung durch die Bildgebung wiedergegeben werden kann. Die Diffusion des Gases ins Gewebe ergibt dabei einen Anhalt für dessen Perfusion. Dieses Verfahren der funktionellen Bildgebung wurde sowohl während des Delirs als auch nach Abklingen der Symptomatik angewandt. Es konnte aufgezeigt werden, dass alle Probanden während des Delirs eine signifikante, globale zerebrale Minderperfusion sowohl im Kortex als auch im Subkortex aufwiesen. Die Aufnahmen von den genesenen Probanden zeigten hingegen eine unauffällige zerebrale Perfusion. In der zweiten Studie aus dem Jahr 2006, in der 22 Patienten mit Delir mittels SPECT untersucht wurden, sollten Muster der regionalen zerebralen Perfusion analysiert werden[26]. Über einen venösen Zugang wurde Technetium injiziert, welches sich – gebunden an lipophile Substanzen (hier Hexamethylpropylenaminoxim, HMPAO) als Tracer – schnell im Gehirn anreichert und so detektiert werden kann. Die Anreicherung des Tracers ist abhängig von der Extraktionsrate der jeweiligen Tracer-Substanz und dem regionalen Blutfluss, so dass auf diesem Wege die zerebrale Perfusion ermittelt werden kann. Durch die Einbeziehung verschiedener Formen des Delirs in diese Studie sollte untersucht

werden, inwiefern auch bei unterschiedlichen Ätiologien gemeinsame Muster der Minderung zerebraler Perfusion zu erkennen sind. Tatsächlich zeigte die Hälfte der Patienten während der deliranten Symptomatik eine abnorme zerebrale Perfusion auf, wobei die Ausprägung und Lokalisierung der Auffälligkeiten variierte. Dabei waren sowohl der Frontallappen, Parietallappen, als auch der fronto-temporale Kortex von einer Minderperfusion betroffen. Es konnten – auch auf Grund der geringen Probandenzahl – keine Verbindungen zwischen Genese des Delirs und Lokalisation der Minderperfusion aufgezeigt werden. Zu erwähnen ist hingegen, dass die Studie darlegte, dass Patienten mit einer schwereren deliranten Symptomatik eher Auffälligkeiten der zerebralen Perfusion aufzeigen, als bei Patienten mit einer leichten Form des Delirs. Auf ähnliche Beobachtungen wurde schon im Kapitel 4.3.1 „Stoffwechselveränderungen in der PET“ eingegangen[17].

Im Vergleich zu den in diesen Studien gewonnen Ergebnissen lässt sich feststellen, dass die nachgewiesenen Störungen des ZNS hinsichtlich der gegenübergestellten Krankheitsbilder ähnlich zu sein scheinen. So zeigen Patienten sowohl mit Delir als auch mit einer POCD globale Störungen der ZNS-Funktionen auf - auf der einen Seite ist eine globale Minderung der zerebralen Perfusion nachzuweisen, auf der anderen Seite eine globale Minderung des zerebralen Stoffwechsels. Auch scheint in beiden Fällen eine ausgeprägtere Klinik mit einem auffälligeren Befund in der Bildgebung einherzugehen.

4.4 Relevanz der Ergebnisse und Ausblick

Abschließend wird die Relevanz der Ergebnisse diskutiert und ein Ausblick auf zukünftige Studien zu diesem Thema aufgezeigt.

Aus dem Vergleich der hier beschriebenen Auffälligkeiten in der PET-CT zu einer Kontrollgruppe ergibt sich die Relevanz der vorliegenden Ergebnisse. Somit muss zunächst untersucht werden, inwieweit die nachgewiesenen Stoffwechseleinschränkungen als abweichend von gesunden Personen des gleichen Alters anzusehen sind. Zuerst muss beurteilt werden, ob die 5 Befunde, die als auffällig hinsichtlich der Stoffwechsellinderung in der PET-Bildgebung bewertet wurden, tatsächlich als pathologisch einzustufen sind. Angesichts des Risikoprofils der Probanden ist hierfür die Trennung zwischen physiologischen Alterungsprozessen und pathologischen Prozessen entscheidend. Generell kommt es mit dem Alter sowohl zu einem sinkenden zerebralen Blutfluss, als auch zu einer verminderten Stoffwechselaktivität. Hierbei scheint vor allem der Frontalkortex betroffen zu sein[49]. In einer Studie von Good aus dem Jahr 2001 wurden die Alterungsprozesse im ZNS

von gesunden Probanden mittels MRT-Bildgebung analysiert[32]. Die bereits erwähnten bekannten physiologischen Prozesse, wie eine Minderung der grauen Substanz im Bereich des Frontal-, Temporal- und Parietalkortex, konnten auch hier beschrieben werden. Weiterhin fiel insgesamt ein Erhalt der grauen Substanz im Thalamus, der Amygdala und im Hippokampus auf. Somit können auch bei gesunden Personen fortgeschrittenen Alters auf Grund von physiologischen Alterungsprozessen Stoffwechsellinderungen im ZNS aufgezeigt werden. Um physiologische Alterungsprozesse als Ursache für die zerebralen Stoffwechsellinderungen in dieser Studie auszuschließen wurde die PMOD-Software genutzt. Diese Software wurde im Kapitel 2.2.3 zur Methodik der PET-Untersuchung beschrieben. Mit ihrer Hilfe werden anhand der Daten von Kontrollgruppen altersentsprechende Normalbefunde der Probanden generiert und diese mit den tatsächlichen Befunden verglichen. Somit werden nur Stoffwechselveränderung als auffällig markiert, die von der Bildgebung einer Kontrollgruppe von gesunden Probanden über 50 Jahren abweichen. Stoffwechsellinderungen, die nach der Software-Analyse weiterhin auffällig sind, können nicht nur durch physiologische Alterungsprozesse erklärt werden. Sie beschreiben weiterführende pathologische Prozesse unklarer Ätiologie. Diese Herangehensweise wird durch Studien unterstützt, in denen nachgewiesen werden konnte, dass gerade mit Hilfe der Stoffwechsel-Analyse die Unterscheidung von Alterungsprozessen und pathologischer Neurodegeneration vereinfacht wird. So ermöglicht die PET-Bildgebung bei Patienten mit einer AD im Frühstadium eine Differenzierung zwischen Erkrankten und Gesunden und verbessert die Differenzierung verschiedener dementieller Erkrankungen [61,82]. Es ist somit davon auszugehen, dass die in dieser Studie als auffällig gewerteten Stoffwechsellinderungen zu Recht als pathologisch einzustufen sind und nicht dem Normalbefund einer im Alter fortgeschrittenen Probandengruppe entsprechen. Hierbei ist es möglich, dass der Hypometabolismus, der bei AD-Patienten die Gedächtnisstörungen und Verhaltensauffälligkeiten erklärt, in den fünf Fällen dieser Studie die Symptomatik der POCD begründet.

Nach der Bewertung der Bildgebung hinsichtlich physiologischer und pathologischer Stoffwechselstörungen muss untersucht werden, ob das Auftreten der Veränderungen in diesem Patientenkollektiv als gehäuft eingeschätzt werden kann – also ob die pathologischen Stoffwechsellinderungen der hier untersuchten Probandengruppe tatsächlich in einem erhöhten Maße auftreten oder ob diese einer Normalverteilung in der Bevölkerung entsprechen. Dazu müssen Ergebnisse von

Untersuchungen der ZNS-Stoffwechselfunktionen der Normalbevölkerung untersucht werden. Eine Kontrollgruppe, die diese Ergebnisse liefern könnte, war im Studiendesign jedoch nicht vorgesehen. Deshalb werden im Folgenden Kontrollgruppen verschiedener Demenz-Studien analysiert. Diese können am ehesten auf die durchschnittliche Häufigkeit von auffälligen ZNS-Stoffwechselfunktionsminderungen bei gesunden, älteren Probanden weisen. Generell zeigt sich, dass Studien zur funktionellen Bildgebung auch im Rahmen dementieller Syndrome oft nur in begrenztem Umfang stattfinden und – wie auch hier - auf gesunde Kontrollgruppen entweder verzichtet wird oder diese nur klein sind. Dies liegt vor allem an der Problematik, dass Patienten bei der PET-CT-Untersuchung einer Strahlenbelastung ausgesetzt sind und gesunde Probanden nicht in Studien eingeschlossen werden. In einigen kleineren Studien wird zwar der Glucose-Metabolismus von Demenz-Patienten mit gesunden Kontrollgruppen der gleichen Altersgruppe verglichen. Problematisch bei der Analyse der Ergebnisse ist jedoch, dass der Fokus dieser Studien auf der Bildgebung der erkrankten Patienten liegt und die Bildgebung der Kontrollen nicht im gleichen Umfang dargestellt wird. So wird in diversen Studien formuliert, dass Patienten mit einer AD oder FTD einen deutlichen Hypometabolismus im bestimmten Kortexarealen aufzeigen, der in den Kontrollgruppen nicht zu finden ist. Inwieweit jedoch auch in den Kontrollen Stoffwechselfunktionsminderungen gefunden werden können, die zum Beispiel nicht den AD-Mustern entsprechen, aber dennoch deutlich in ihrer Ausprägung sind, wird meist nicht kommentiert[19,65]. Umfangreicher ist hingegen die oben zitierte Studie von Herholz aus dem Jahr 2002, in der die FDG-PET-Bildgebung von insgesamt 395 AD-Patienten mit 110 Kontrollen verglichen wurde[37]. In dieser Studie wird deutlich, dass die gesunde Kontrollgruppe die erwarteten physiologischen Alterungsprozesse aufwies – Stoffwechselfunktionsminderungen wurden vor allem im Frontalkortex nachgewiesen -, aber auch, dass ein globaler Hypometabolismus bei kognitiv unauffälligen Probanden hingegen nicht beobachtet werden konnte. Ähnliche Ergebnisse lieferte die Studie von Matsunari aus dem Jahr 2007 mit 90 gesunden Kontrollen[61]. Auch bei gesunden Patienten können also hypometabole Areale gefunden werden. Diese entsprechen jedoch normalerweise den typischen Stoffwechselfunktionsminderungen eines alternden ZNS, die durch die verwendete PMOD-Software in dieser Studie ausgeglichen wurden. Zwar kann nicht ausgeschlossen werden, dass die deutlichen ZNS-Stoffwechselfunktionsminderungen in der PET, die bei 5 Probanden dieser Studie aufgezeigt werden konnten, ohne Krankheitswert sind. Dennoch ist – gerade auf Grund der übereinstimmend unauffälligen funktionellen

Bildgebung der hier genannten Kontrollgruppen – das Auftreten von einem deutlichen, globalen Hypometabolismus bei der Hälfte der analysierten Fälle als überdurchschnittlich zu erachten.

Das Ziel der Pilotstudie - die Grundlage für weiterführende Studien im Rahmen der Bildgebung der POCD zu schaffen - wurde mit den vorliegenden Ergebnissen erreicht. Die Auffälligkeiten in der Bildgebung legen nahe, dass es sich bei der POCD nicht um eine künstliche, durch willkürlich festgelegte Testverfahren detektierte Diagnose ohne organisches Korrelat handelt, sondern vielmehr um eine Erkrankung, die zumindest bei der Hälfte der diagnostizierten Patienten mit Stoffwechselstörungen im ZNS einherging. Diese Stoffwechsellinderungen sind dabei erstens als pathologisch im Vergleich zu physiologischen PET-Auffälligkeiten zu bewerten und zweitens in einem erhöhten Maß im Vergleich zu gesunden Kontrollgruppen nachzuweisen.

Nicht bewertet werden kann hingegen, ob die PET-Auffälligkeiten bei Patienten mit bereits vorbestehenden Stoffwechselstörungen oder bei zuvor gesunden Patienten nachgewiesen wurden und inwieweit die Störungen nach der perioperativen Phase persistierten. Deshalb werden weitere Untersuchungen der ZNS-Stoffwechselfunktionen von Patienten mit POCD im Rahmen einer großen, randomisierten Studie für eine genauere Analyse der PET-Bildgebung notwendig sein. Im Kapitel 4.2 zur Methodik der Studie wurden die Anforderungen, die an eine größere Studie zum Thema der POCD-Diagnostik gestellt werden müssten, diskutiert. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass vor allem hinsichtlich der Kontrollgruppe und im Bereich der Testungen mit Hilfe des MMST Änderungen vorzunehmen sind. Weiterhin sollte eine zukünftige Studie eine statistische Analyse ermöglichen um genauere Aussagen hinsichtlich der zu untersuchenden Stoffwechselstörungen treffen zu können. Dabei sollte auch eine Analyse von Lokalisation und Ausprägung der hypometabolen Regionen erfolgen um die Vulnerabilität einzelner Patientengruppen besser beurteilen zu können. Um Einflussfaktoren wie vorbestehende neurodegenerative Prozesse untersuchen zu können, sollte in einer zukünftigen Studie auf eine präoperative Bildgebung – zum Beispiel mittels einer MRT-gesteuerten PET – nicht verzichtet werden.

Auf die Hypothese der Neuroinflammation als mögliche Ursache für die beobachteten Stoffwechsellinderungen der POCD-Patienten ist oben eingegangen worden. Sollte sich diese These in weiterführenden Studien bestätigen, könnte dies erste therapeutische Möglichkeiten im Rahmen der POCD bedeuten. Hinsichtlich der

Neuroinflammation im Rahmen dementieller Syndrome wird inzwischen untersucht, inwieweit eine Hemmung entzündlicher Prozesse einen Progress neurodegenerativer Erkrankungen verhindern kann. So wird zum Beispiel die Gabe nicht-steroidaler Antirheumatika bei der Alzheimer Erkrankung diskutiert[83]. Auch die im Rahmen der Alterungsprozesse zu beobachtenden Entzündungsprozesse können durch eine Entzündungshemmung möglicherweise gemindert werden. In einer Studie von Bendlin aus dem Jahr 2010 konnte beispielsweise gezeigt werden, dass Patienten, die regelmäßig NSAR einnahmen, einen geringeren Verlust grauer Substanz aufweisen[9]. Zurückgeführt wird dies unter anderem auf eine verminderte Mikroglia-Aktivierung. Weiterhin haben zahlreiche Studien bewiesen, dass sowohl NSAR als auch Steroide die durch chirurgische Eingriffe verursachten inflammatorischen Prozesse mindern[23,89,99]. Besonders interessant sind hierbei Ergebnisse einer Studie von Kamer aus dem Jahr 2012, in der aufgezeigt werden konnte, dass eine niedrig dosierte Gabe des COX-2-Hemmers Meloxicam bei Mäusen nach einer Splenektomie zu besseren Gedächtnisleistungen im Vergleich zu denen von operierten Mäusen ohne Meloxicam-Medikation führte[47]. Eine histochemische Untersuchung des Nervengewebes zeigte dabei, dass die Mäuse, die eine Meloxicam-Medikation erhalten hatten, eine geringere Mikroglia-Aktivierung aufwiesen.

Ein weiterer Forschungsansatz sind die Anästhetika und deren Rolle hinsichtlich einer Neurodegenerationen. Es ist bekannt, dass zahlreiche Anästhetika auf verschiedene Weisen mit inflammatorischen Prozessen und dem Immunsystem interferieren[15]. Beispielsweise konnte belegt werden, dass die Gabe des Lokalanästhetikums Lidocain, welches zu verminderten inflammatorischen Reaktionen führt[14,24], bei Ratten zu einer Minderung von postoperativen kognitiven Beeinträchtigungen führte[54]. Interessant wäre es daher zu untersuchen, ob die im perioperativen Management inzwischen vermehrt eingesetzten Lidocain-Schmerzpumpen vor einer Neuroinflammation und dadurch vor der Entwicklung einer POCD schützen. Weitere Studien sollten die Einflüsse verschiedener Anästhetika auf die postoperative inflammatorische Antwort untersuchen um in Zukunft eventuell spezielle Medikamenten-Regimes für zuvor identifizierte Risikopatienten entwickeln zu können.

5 Zusammenfassung

Nach chirurgischen Eingriffen wird vor allem bei älteren Patienten häufig eine Leistungsminderung im Bereich der kognitiven Fähigkeiten beschrieben. Diese postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) hat jedoch bis heute keine international gültige Definition oder eine im ICD-10-Katalog festgelegte Diagnose. Die Uneinheitlichkeit der wissenschaftlichen Methoden erschwert die Forschung an der Erkrankung und die Analyse der gesammelten Daten. Die Pathogenese der Erkrankung ist ungeklärt, am wahrscheinlichsten erscheint eine multifaktorielle Genese. So könnten unter anderem eine durch den chirurgischen Reiz hervorgerufene Neuroinflammation, durch Anästhetika hervorgerufene Nervenschädigungen, eine vorbestehende Neurodegeneration sowie eine Dysbalance inflammatorischer Prozesse im Rahmen von Alterungsprozessen zur Entstehung beitragen. Da die Diagnostik bisher auf der Verschlechterung von Testergebnissen einer nicht-standardisierten Testbatterie beruht, ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht eindeutig zu beweisen, dass die POCD eine tatsächliche Erkrankung darstellt.

Das Ziel dieser Pilot-Studie war es zu untersuchen, ob bei Patienten, die mit Hilfe einer Test-Batterie mit einer POCD diagnostiziert wurden, zu den verschlechterten Testergebnissen ein organisches Korrelat gefunden werden kann. Hierzu sollte der ZNS-Stoffwechsel mittels einer PET-Bildgebung analysiert werden. Da die Pathogenese der POCD in aktuellen Studien vermehrt mit der Alzheimer Erkrankung in Verbindungen gebracht wurde, sollten Stoffwechselstörungen außerdem mit AD-typischen Mustern verglichen werden.

Zunächst wurden chirurgische Patienten der Universität Münster mit Hilfe einer neuropsychologischen Test-Batterie hinsichtlich der Entwicklung einer postoperativen kognitiven Dysfunktion untersucht. Von insgesamt 70 Patienten wurden 21 mit einer POCD diagnostiziert, wobei 10 der POCD-Patienten einer PET-CT-Untersuchung zustimmten. Die Bildgebung der Probanden wurde von der Klinik für Nuklearmedizin des Uniklinikums Münster bewertet. In 5 Fällen konnten Stoffwechselstörungen nachgewiesen werden, die als pathologisch eingestuft und als globale, unspezifische Minderung der Stoffwechselaktivität des ZNS beschrieben wurden. Hierbei wurde deutlich, dass es vor allem im Bereich des temporalen Kortex zu Stoffwechsellinderungen kam. Es konnte jedoch weder ein für die POCD charakteristisches Muster, noch eine deutliche Übereinstimmung mit einem typischen PET-Befund einer Erkrankung anderer Genese aufgezeigt werden. Zusätzlich wiesen 3 der Probanden Stoffwechsellinderungen auf, die aufgrund ihres Verteilungsmusters

auf eine beginnende neurodegenerative Erkrankung hinwies. Dennoch ließ sich nach statistischer Analyse der Bilder mittels der PMOD-Software bei keinem der genannten Fälle eine eindeutige Diagnose stellen.

Das erste Ziel der Pilotstudie - Trends aufzuzeigen, die ein organisches Korrelat der bisher definierenden Testverschlechterungen darstellen - wurde somit erfüllt. Inwiefern der hierbei beobachtete Glucose-Hypometabolismus durch eine Neuroinflammation oder andere pathologische Prozesse hervorgerufen wurde, kann mittels der PET-Analyse nicht differenziert werden. Ebenfalls kann nicht beurteilt werden, ob die Pathologien bereits vor der Operation bestanden oder neu aufgetreten sind. Es ist denkbar, dass die Stoffwechsellinderungen eine Neuroinflammation darstellen, die im Rahmen des chirurgischen Eingriffs entweder durch die Exazerbation vorbestehender ZNS-Veränderungen getriggert oder durch die operationsassoziierte Aktivierung neurodegenerativer Prozesse im ZNS aktiviert wurde.

Das zweite Ziel – eine Korrelation der beobachteten Stoffwechselstörungen mit AD-typischen Mustern nachzuweisen – konnte nicht erfüllt werden. Der Vergleich lieferte keine Rückschlüsse auf die Pathogenese der Erkrankung. Hingegen konnten Verbindungen zu den Ergebnissen funktioneller Bildgebungen im Rahmen deliranter Syndrome aufgezeigt werden. Eine große, randomisierte Studie sollte zukünftig angestrebt werden, um eine statistische Bewertung der beobachteten Trends und eine bessere Analyse von Lokalität und Ausprägung der Stoffwechsellinderungen zu ermöglichen.

6 Literaturhinweise

- [1] H. Abildstrom, L.S. Rasmussen, P. Rentowl, C.D. Hanning, H. Rasmussen, P.A. Kristensen, et al., Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 44 (2000) 1246–1251.
- [2] S.M. Allan, N.J. Rothwell, Cytokines and acute neurodegeneration, *Nat. Rev. Neurosci.* 2 (2001) 734–744.
- [3] J.C. Anthony, L. LeResche, U. Niaz, M.R. Von Korff, M.F. Folstein, Limits of the “Mini-Mental State” as a screening test for dementia and delirium among hospital patients, *Psychol. Med.* 12 (1982) 397–408.
- [4] A. Aschenbrenner, O. Tucha, K. Lange, Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Handanweisung, Hogrefe Verlag für Psychologie, 2000.
- [5] J. Ashburner, K.J. Friston, Voxel-based morphometry--the methods, *NeuroImage.* 11 (2000) 805–821.
- [6] M.S. Avidan, FCASA, A.C. Searleman, M. Storandt, K. Barnett, A. Vannucci, et al., Long-term cognitive decline in older subjects was not attributable to non-cardiac surgery or major illness, *Anesthesiology.* 111 (2009) 964–970.
- [7] A.T. Beck, C.H. Ward, M. Mendelson, J. Mock, J. Erbaugh, Beck Depression Inventory, in: *Inventory Meas. Depress. Arch. General Psychiatry*, 1961, n.d.: pp. 561–571.
- [8] P.D. BEDFORD, Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people, *Lancet.* 269 (1955) 259–263.
- [9] B.B. Bendlin, L.M. Newman, M.L. Ries, L. Puglielli, C.M. Carlsson, M.A. Sager, et al., NSAIDs may protect against age-related brain atrophy, *Front. Aging Neurosci.* 2 (2010).
- [10] N. Bohnen, A. Twijnstra, J. Jolles, Performance in the Stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury, *Acta Neurol. Scand.* 85 (1992) 116–121.
- [11] N. Brand, J. Jolles, Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually, *J. Gen. Psychol.* 112 (1985) 201–210.
- [12] Y. Cai, H. Hu, P. Liu, G. Feng, W. Dong, B. Yu, et al., Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia, *Anesthesiology.* 116 (2012) 84–93.
- [13] J. Canet, J. Raeder, L.S. Rasmussen, M. Enlund, H.M. Kuipers, C.D. Hanning, et al., Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 47 (2003) 1204–1210.
- [14] H.C.P.M. Caracas, J.V.B. Maciel, P.M.R. e S. Martins, M.M.G. de Souza, L.C. Maia, The use of lidocaine as an anti-inflammatory substance: A systematic review, *J. Dent.* 37 (2009) 93–97.
- [15] N. Chiang, J.M. Schwab, G. Fredman, K. Kasuga, S. Gelman, C.N. Serhan, Anesthetics impact the resolution of inflammation, *PloS One.* 3 (2008) e1879.
- [16] J. Chuquet, P. Quilichini, E.A. Nimchinsky, G. Buzsáki, Predominant Enhancement of Glucose Uptake in Astrocytes versus Neurons during Activation of the Somatosensory Cortex, *J. Neurosci.* 30 (2010) 15298–15303.
- [17] C. Cunningham, S. Champion, K. Lunnon, C.L. Murray, J.F.C. Woods, R.M.J. Deacon, et al., Systemic Inflammation Induces Acute Behavioral and Cognitive Changes and Accelerates Neurodegenerative Disease, *Biol. Psychiatry.* 65 (2009) 304–312.
- [18] H. Deng, U. Maitra, M. Morris, L. Li, Molecular Mechanism Responsible for the Priming of Macrophage Activation, *J. Biol. Chem.* 288 (2013) 3897–3906.

- [19] J. Diehl-Schmid, T. Grimmer, A. Drzezga, S. Bornschein, M. Riemenschneider, H. Förstl, et al., Decline of cerebral glucose metabolism in frontotemporal dementia: a longitudinal 18F-FDG-PET-study, *Neurobiol. Aging*. 28 (2007) 42–50.
- [20] D. van Dijk, A.M. Keizer, J.C. Diephuis, C. Durand, L.J. Vos, R. Hijman, Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 120 (2000) 632–639.
- [21] J.B. Dijkstra, P.J. Houx, J. Jolles, Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints, *Br. J. Anaesth.* 82 (1999) 867–874.
- [22] R.N. Dilger, R.W. Johnson, Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system, *J. Leukoc. Biol.* 84 (2008) 932–939.
- [23] M.P. Fillinger, A.J. Rassias, P.M. Guyre, J.H. Sanders, M. Beach, J. Pahl, et al., Glucocorticoid effects on the inflammatory and clinical responses to cardiac surgery, *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 16 (2002) 163–169.
- [24] M. Flondor, H. Listle, G.I. Kemming, B. Zwissler, C. Hofstetter, Effect of inhaled and intravenous lidocaine on inflammatory reaction in endotoxaemic rats, *Eur. J. Anaesthesiol.* 27 (2010) 53–60.
- [25] M.F. Folstein, S.E. Folstein, P.R. McHugh, “Mini-mental state”: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician, *J. Psychiatr. Res.* 12 (1975) 189–198.
- [26] T.G. Fong, S.T. Bogardus Jr, A. Daftary, E. Auerbach, H. Blumenfeld, S. Modur, et al., Cerebral perfusion changes in older delirious patients using 99mTc HMPAO SPECT, *J. Gerontol. A. Biol. Sci. Med. Sci.* 61 (2006) 1294–1299.
- [27] T.G. Fong, S.R. Tulebaev, S.K. Inouye, Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment, *Nat. Rev. Neurol.* 5 (2009) 210–220.
- [28] K.S. Funder, J. Steinmetz, L.S. Rasmussen, Methodological Issues of Postoperative Cognitive Dysfunction Research, *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 14 (2010) 119–122.
- [29] G.A. Garden, T. Möller, Microglia biology in health and disease, *J. Neuroimmune Pharmacol. Off. J. Soc. NeuroImmune Pharmacol.* 1 (2006) 127–137.
- [30] J.P. Godbout, J. Chen, J. Abraham, A.F. Richwine, B.M. Berg, K.W. Kelley, et al., Exaggerated neuroinflammation and sickness behavior in aged mice following activation of the peripheral innate immune system, *FASEB J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 19 (2005) 1329–1331.
- [31] M. Gogol, [Delirium in the elderly], *Z. Für Gerontol. Geriatr.* 41 (2008) 431–439.
- [32] C.D. Good, I.S. Johnsrude, J. Ashburner, R.N.A. Henson, K.J. Fristen, R.S.J. Frackowiak, A voxel-based morphometric study of ageing in 465 normal adult human brains, in: *5th IEEE EMBS Int. Summer Sch. Biomed. Imaging 2002*, 2002: p. 16 pp.–.
- [33] R.J. Guerreiro, I. Santana, J.M. Brás, B. Santiago, A. Paiva, C. Oliveira, Peripheral inflammatory cytokines as biomarkers in Alzheimer’s disease and mild cognitive impairment, *Neurodegener. Dis.* 4 (2007) 406–412.
- [34] C.D. Hanning, Postoperative cognitive dysfunction, *Br. J. Anaesth.* 95 (2005) 82–87.
- [35] A.E. van Harten, T.W.L. Scheeren, A.R. Absalom, A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia, *Anaesthesia*. 67 (2012) 280–293.
- [36] R. Haseneder, E. Kochs, B. Jungwirth, [Postoperative cognitive dysfunction. Possible neuronal mechanisms and practical consequences for clinical routine], *Anaesthesist*. 61 (2012) 437–443.

- [37] K. Herholz, E. Salmon, D. Perani, J.C. Baron, V. Holthoff, L. Frölich, et al., Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET, *NeuroImage*. 17 (2002) 302–316.
- [38] C. Holmes, Systemic infection, interleukin 1beta, and cognitive decline in Alzheimer's disease, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 74 (2003) 788–789.
- [39] C. Holmes, C. Cunningham, E. Zotova, J. Woolford, C. Dean, S. Kerr, et al., Systemic inflammation and disease progression in Alzheimer disease, *Neurology*. 73 (2009) 768–774.
- [40] S. Hoops, S. Nazem, A.D. Siderowf, J.E. Duda, S.X. Xie, M.B. Stern, et al., Validity of the MoCA and MMSE in the detection of MCI and dementia in Parkinson disease, *Neurology*. 73 (2009) 1738–1745.
- [41] I.B. Hovens, R.G. Schoemaker, E.A. van der Zee, E. Heineman, G.J. Izaks, B.L. van Leeuwen, Thinking through postoperative cognitive dysfunction: How to bridge the gap between clinical and pre-clinical perspectives, *Brain. Behav. Immun*. 26 (2012) 1169–1179.
- [42] Z. Hu, Y. Ou, K. Duan, X. Jiang, Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease, *Med. Hypotheses*. 74 (2010) 722–724.
- [43] U. Jaffer, R.G. Wade, T. Gourlay, Cytokines in the systemic inflammatory response syndrome: a review, *HSR Proc. Intensive Care Cardiovasc. Anesth*. 2 (2010) 161–175.
- [44] V. Jevtovic-Todorovic, R.E. Hartman, Y. Izumi, N.D. Benshoff, K. Dikranian, C.F. Zorumski, et al., Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits, *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci*. 23 (2003) 876–882.
- [45] T. Johnson, T. Monk, L.S. Rasmussen, H. Abildstrom, P. Houx, K. Korttila, et al., Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients, *Anesthesiology*. 96 (2002) 1351–1357.
- [46] B. Jungwirth, E. Kochs, *Anästhesiologie*, Georg Thieme Verlag, 2008.
- [47] A.R. Kamer, S.M. Galoyan, M. Haile, R. Kline, A. Boutajangout, Y.-S. Li, et al., Meloxicam improves object recognition memory and modulates glial activation after splenectomy in mice, *Eur. J. Anaesthesiol*. 29 (2012) 332–337.
- [48] J.P. Konsman, P. Parnet, R. Dantzer, Cytokine-induced sickness behaviour: mechanisms and implications, *Trends Neurosci*. 25 (2002) 154–159.
- [49] D.E. Kuhl, E.J. Metter, W.H. Riege, M.E. Phelps, Effects of human aging on patterns of local cerebral glucose utilization determined by the [¹⁸F]fluorodeoxyglucose method, *J. Cereb. Blood Flow Metab. Off. J. Int. Soc. Cereb. Blood Flow Metab*. 2 (1982) 163–171.
- [50] T.A. Lee, B. Wolozin, K.B. Weiss, M.M. Bednar, Assessment of the emergence of Alzheimer's disease following coronary artery bypass graft surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty, *J. Alzheimers Dis. JAD*. 7 (2005) 319–324.
- [51] M.M. Levy, M.P. Fink, J.C. Marshall, E. Abraham, D. Angus, D. Cook, et al., 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference, *Crit. Care Med*. 31 (2003) 1250–1256.
- [52] M. Lewis, P. Maruff, B. Silbert, Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction, *Neurosci. Biobehav. Rev*. 28 (2004) 433–440.
- [53] G.E. Lienhard, J.W. Slot, D.E. James, M.M. Mueckler, How cells absorb glucose, *Sci. Am*. 266 (1992) 86–91.
- [54] D. Lin, L. Cao, Z. Wang, J. Li, J.M. Washington, Z. Zuo, Lidocaine attenuates cognitive impairment after isoflurane anesthesia in old rats, *Behav. Brain Res*. 228 (2012) 319–327.

- [55] U. Linstedt, O. Meyer, P. Kropp, A. Berkau, E. Tapp, M. Zenz, Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 46 (2002) 384–389.
- [56] Y.-C. Li, C.-H. Xi, Y.-F. An, W.-H. Dong, M. Zhou, Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 56 (2012) 595–600.
- [57] Y. Li, L. Liu, D. Liu, S. Woodward, S.W. Barger, R.E. Mrak, et al., Microglial activation by uptake of β DNA via a scavenger receptor, *J. Neuroimmunol.* 147 (2004) 50–55.
- [58] E.P. Lynch, M.A. Lazor, J.E. Gellis, J. Orav, L. Goldman, E.R. Marcantonio, The impact of postoperative pain on the development of postoperative delirium, *Anesth. Analg.* 86 (1998) 781–785.
- [59] P.K. Mandal, V. Fodale, Isoflurane and desflurane at clinically relevant concentrations induce amyloid beta-peptide oligomerization: an NMR study, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 379 (2009) 716–720.
- [60] A.L. Marsland, K.L. Petersen, R. Sathanoori, M.F. Muldoon, S.A. Neumann, C. Ryan, et al., Interleukin-6 covaries inversely with cognitive performance among middle-aged community volunteers, *Psychosom. Med.* 68 (2006) 895–903.
- [61] I. Matsunari, M. Samuraki, W.-P. Chen, D. Yanase, N. Takeda, K. Ono, et al., Comparison of ^{18}F -FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance, *J. Nucl. Med. Off. Publ. Soc. Nucl. Med.* 48 (2007) 1961–1970.
- [62] M. Maze, M. Cibelli, H.P. Grocott, Taking the lead in research into postoperative cognitive dysfunction, *Anesthesiology.* 108 (2008) 1–2.
- [63] P.L. McGeer, E.G. McGeer, Innate immunity, local inflammation, and degenerative disease, *Sci. Aging Knowl. Environ.* SAGE KE. 2002 (2002) re3.
- [64] G.M. McKhann, L.M. Borowicz, M.A. Goldsborough, C. Enger, O.A. Selnes, Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting, *Lancet.* 349 (1997) 1282–1284.
- [65] M.J. Mentis, E.A. Weinstein, B. Horwitz, A.R. McIntosh, P. Pietrini, G.E. Alexander, et al., Abnormal brain glucose metabolism in the delusional misidentification syndromes: A positron emission tomography study in Alzheimer disease, *Biol. Psychiatry.* 38 (1995) 438–449.
- [66] J.T. Moller, P. Cluitmans, L.S. Rasmussen, P. Houx, H. Rasmussen, J. Canet, et al., Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction, *Lancet.* 351 (1998) 857–861.
- [67] T.G. Monk, B.C. Weldon, C.W. Garvan, D.E. Dede, M.T. van der Aa, K.M. Heilman, et al., Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery, *Anesthesiology.* 108 (2008) 18–30.
- [68] J.T. Moore, M.B. Kelz, Opiates, sleep, and pain: the adenosinergic link, *Anesthesiology.* 111 (2009) 1175–1176.
- [69] R.E. Mrak, W.S.T. Griffin, Glia and their cytokines in progression of neurodegeneration, *Neurobiol. Aging.* 26 (2005) 349–354.
- [70] J.M. Murkin, S.P. Newman, D.A. Stump, J.A. Blumenthal, Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery, *Ann. Thorac. Surg.* 59 (1995) 1289–1295.
- [71] M.F. Newman, J.L. Kirchner, B. Phillips-Bute, V. Gaver, H. Grocott, R.H. Jones, et al., Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery, *N. Engl. J. Med.* 344 (2001) 395–402.

- [72] A. Ní Chonchubhair, R. Valacio, J. Kelly, S. O'Keefe, Use of the abbreviated mental test to detect postoperative delirium in elderly people, *Br. J. Anaesth.* 75 (1995) 481–482.
- [73] M.G. Pendleton, R.K. Heaton, R.A.W. Lehman, D. Hulihan, Diagnostic utility of the thurstone word fluency test in neuropsychological evaluations, *J. Clin. Neuropsychol.* 4 (1982) 307–317.
- [74] V.H. Perry, The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease, *Brain. Behav. Immun.* 18 (2004) 407–413.
- [75] B. Ramlawi, J.L. Rudolph, S. Mieno, J. Feng, M. Boodhwani, K. Khabbaz, et al., C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery, *Surgery.* 140 (2006) 221–226.
- [76] L.S. Rasmussen, Defining postoperative cognitive dysfunction, *Eur. J. Anaesthesiol.* 15 (1998) 761–764.
- [77] L.S. Rasmussen, M. Christiansen, H. Rasmussen, P.A. Kristensen, J.T. Moller, Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group, *Br. J. Anaesth.* 84 (2000) 242–244.
- [78] L.S. Rasmussen, T. Johnson, H.M. Kuipers, D. Kristensen, V.D. Siersma, P. Vila, et al., Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 47 (2003) 260–266.
- [79] L.S. Rasmussen, K. Larsen, P. Houx, L.T. Skovgaard, C.D. Hanning, J.T. Moller, The assessment of postoperative cognitive function, *Acta Anaesthesiol. Scand.* 45 (2001) 275–289.
- [80] L.S. Rasmussen, A. Steentoft, H. Rasmussen, P.A. Kristensen, J.T. Moller, Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction, *Br. J. Anaesth.* 83 (1999) 585–589.
- [81] K. Saijo, C.K. Glass, Microglial cell origin and phenotypes in health and disease, *Nat. Rev. Immunol.* 11 (2011) 775–787.
- [82] E. Salmon, Functional brain imaging applications to differential diagnosis in the dementias, *Curr. Opin. Neurol.* 15 (2002) 439–444.
- [83] M. Sastre, I. Dewachter, S. Rossner, N. Bogdanovic, E. Rosen, P. Borghgraef, et al., Nonsteroidal anti-inflammatory drugs repress β -secretase gene promoter activity by the activation of PPAR γ , *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 103 (2006) 443–448.
- [84] J.G. Sheng, R.E. Mrak, W.S. Griffin, Neuritic plaque evolution in Alzheimer's disease is accompanied by transition of activated microglia from primed to enlarged to phagocytic forms, *Acta Neuropathol. (Berl.)* 94 (1997) 1–5.
- [85] E. Sibille, Molecular aging of the brain, neuroplasticity, and vulnerability to depression and other brain-related disorders, *Dialogues Clin. Neurosci.* 15 (2013) 53–65.
- [86] D.H.S. Silverman, J.L. Cummings, G.W. Small, S.S. Gambhir, W. Chen, J. Czernin, et al., Added clinical benefit of incorporating 2-deoxy-2-[18 F]fluoro-D-glucose with positron emission tomography into the clinical evaluation of patients with cognitive impairment, *Mol. Imaging Biol. MIB Off. Publ. Acad. Mol. Imaging.* 4 (2002) 283–293.
- [87] L. Sokoloff, Relation between physiological function and energy metabolism in the central nervous system, *J. Neurochem.* 29 (1977) 13–26.
- [88] O. Spreen, *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*, Oxford University Press, 1998.

- [89] S. Srinivasa, A.A. Kahokehr, T.-C. Yu, A.G. Hill, Preoperative glucocorticoid use in major abdominal surgery: systematic review and meta-analysis of randomized trials, *Ann. Surg.* 254 (2011) 183–191.
- [90] J.M. Starr, L.J. Whalley, Drug-induced dementia. Incidence, management and prevention, *Drug Saf. Int. J. Med. Toxicol. Drug Exp.* 11 (1994) 310–317.
- [91] J. Steinmetz, K.B. Christensen, T. Lund, N. Lohse, L.S. Rasmussen, ISPOCD Group, Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction, *Anesthesiology.* 110 (2009) 548–555.
- [92] J. Talairach, P. Tournoux, Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. 3-Dimensional proportional system: an approach to cerebral imaging, Thieme, 1988.
- [93] T.N. Tombaugh, Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education, *Arch. Clin. Neuropsychol.* 19 (2004) 203–214.
- [94] S. Venneti, C.A. Wiley, J. Kofler, Imaging Microglial Activation During Neuroinflammation and Alzheimer’s Disease, *J. Neuroimmune Pharmacol.* 4 (2008) 227–243.
- [95] D. Wechsler, MANUAL FOR THE WECHSLER ADULT INTELLIGENCE SCALE, Psychological Corp., Oxford, England, 1955.
- [96] A. Wree, A. Schleicher, The determination of the local cerebral glucose utilization with the 2-deoxyglucose method, *Histochemistry.* 90 (1988) 109–121.
- [97] Yaffe K, Blackwell T, Gore R, Sands L, Reus V, Browner WS, Depressive symptoms and cognitive decline in nondemented elderly women: A prospective study, *Arch. Gen. Psychiatry.* 56 (1999) 425–430.
- [98] H. Yokota, S. Ogawa, A. Kurokawa, Y. Yamamoto, Regional cerebral blood flow in delirium patients, *Psychiatry Clin. Neurosci.* 57 (2003) 337–339.
- [99] K. Zargar-Shoshtari, T. Sammour, A. Kahokehr, A.B. Connolly, A.G. Hill, Randomized clinical trial of the effect of glucocorticoids on peritoneal inflammation and postoperative recovery after colectomy, *Br. J. Surg.* 96 (2009) 1253–1261.

7 Anhang

7.1 Ethik-Kommission-Votum



Ethik-Kommission Münster • Von-Esmarch-Straße 62 • 48149 Münster

Herrn
PD Dr. med. Henning Stubbe
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Universitätsklinikum Münster
Albert-Schweitzer-Str. 3
48149 Münster

ETHIK-KOMMISSION
der Ärztekammer Westfalen-Lippe
und der Medizinischen Fakultät der
Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Von-Esmarch-Str. 62
D-48149 Münster

Telefon: +49 (0)251 83 - 5 52 90
Telefax: +49 (0)251 83 - 5 70 97
E-Mail: ethikkom@uni-muenster.de
Website: <http://www.ukmuenster.de/ethikkommission>

Bearbeiter: Pa

gedruckt: 23. Juli 2008

Unser Aktenzeichen: 2008-274-f-S (bitte immer angeben!)

Titel des Forschungsvorhabens:

„Pilotstudie zur Rolle der systemischen Entzündungsreaktion bei der Entstehung der postoperativen kognitiven Dysfunktion“

Sehr geehrter Herr Dr. Stubbe,

für das oben genannte Forschungsvorhaben haben Sie die Beratung durch die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster („Ethik-Kommission“) beantragt.

Die Ethik-Kommission hat in ihrer Sitzung am 27.06.2008 eingehend über Ihren Antrag beraten, mehrere ergänzend vorgelegte Unterlagen in einem Ausschuss nach § 5 Abs. 1 Satz 3 ihrer Satzung geprüft und beschlossen:

Die Ethik-Kommission hat keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens.

Die vorliegende Einschätzung gilt für das Forschungsvorhaben, wie es sich auf Grundlage der in Anhang 1 genannten Unterlagen darstellt.

Für die Entscheidung der Ethik-Kommission erhebt die Ärztekammer Westfalen-Lippe Gebühren nach Maßgabe ihrer Verwaltungsgebührenordnung. Für Ihren Antrag gewährt die Ethik-Kommission eine Ermäßigung der Verwaltungsgebühr auf 20 Prozent des regulären Gebührensatzes. Über die Gebühren haben Sie von der Ärztekammer einen gesonderten Bescheid erhalten.

Mitglieder: O. Schöber (Vorsitzender), H.-W. Bothe (Stellv. Vorsitzender)
A. Autiero, B. Brinkmann, M. Föcking, P. Hucklenbroich, J. Ritter, G. Rudolf, W. Schmitz, H.-D. Steinmeyer, D. Voß, I. Wolf,
Leiterin der Geschäftsstelle: B. Uebing

Anhang

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
unser Az.: 2008-274-4-S
Abschließendes Votum vom 23. Juli 2008

Allgemeine Hinweise:

Mit der vorliegenden Stellungnahme berät Sie die Ethik-Kommission zu den mit Ihrem Forschungsvorhaben verbundenen berufsethischen und berufsrechtlichen Fragen gemäß § 15 Abs. 1 Satz 1 Berufsordnung Ärztekammer Westfalen-Lippe.

Die Einschätzung der Kommission ist als ergebnisoffene Beratung für den Antragsteller nicht bindend. Die Ethik-Kommission weist darauf hin, dass unabhängig von der vorliegenden Stellungnahme die medizinische, ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung des Forschungsvorhabens bei dessen Leiter und bei allen an dem Vorhaben teilnehmenden Ärzten bzw. Forschern verbleibt.

An der Beratung und Beschlussfassung haben die in Anhang 2 aufgeführten Mitglieder der Ethik-Kommission teilgenommen. Es haben keine Kommissionsmitglieder teilgenommen, die selbst an dem Forschungsvorhaben mitwirken oder deren Interessen davon berührt werden.

Die Ethik-Kommission empfiehlt nachdrücklich die Registrierung klinischer Studien in einem öffentlich zugänglichen Register, das die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) geforderten Voraussetzungen erfüllt, insbesondere deren Mindestangaben enthält. In Betracht kommende Register sowie ausführliche weiterführende Informationen stehen im Internetangebot der WHO zur Verfügung:

<http://www.who.int/ictpr/en/>

Zu den von zahlreichen Fachzeitschriften aufgestellten Anforderungen wird hingewiesen auf:

http://www.icmje.org/clin_trialup.htm

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster ist organisiert und arbeitet gemäß den nationalen gesetzlichen Bestimmungen und den GCP-Richtlinien der ICH.

Die Kommission wünscht Ihrem Forschungsvorhaben gutes Gelingen und geht davon aus, dass Sie nach Abschluss des Vorhabens über die Ergebnisse berichten werden.

Mit freundlichen Grüßen



Univ.-Prof. Dr. med. Hans-Werner Bothe M.A.
Stellv. Vorsitzender der Ethik-Kommission

7.2 Aufklärungsbogen

Sehr geehrte Damen und Herren,

Wir möchten Sie um Ihre Einwilligung zur Teilnahme an dem oben genannten klinischen Forschungsprojekt bitten. Hierzu erhalten Sie diese Patienteninformation zum Ablauf des Projektes. Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Der Arzt, der dieses Projekt praktisch durchführt (Studienarzt), wird mit Ihnen auch direkt über das Forschungsprojekt sprechen. Bitte fragen Sie Ihren Studienarzt, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten. Sie können sich auch jederzeit an den Leiter dieser Studie, Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Henning Stubbe (siehe oben), wenden. Die Teilnahme an diesem Forschungsprojekt ist freiwillig. Ihre Entscheidung – dafür oder dagegen - hat keinen Einfluss auf die weitere medizinische Versorgung.

Hintergrund

Im fortgeschrittenen Lebensalter werden Operationen immer häufiger notwendig. Vorwiegend aufgrund der zunehmenden Anzahl und Schwere von Vorerkrankungen nimmt jedoch das Operationsrisiko mit jedem Lebensjahr zu. Eine besonders häufige Komplikation nach größeren operativen Eingriffen im höheren Alter ist die plötzliche Abnahme der Leistungsfähigkeit des Gehirns nach der Operation (postoperative kognitive Dysfunktion – POCD). Dies betrifft insbesondere die Gedächtnis-, Konzentrations- und Wahrnehmungsleistung. Bis zu 40% der Patienten im Alter von 70 Jahren oder älter sind davon erfahrungsgemäß in der frühen Phase nach der Operation betroffen. Bei vielen Patienten (ca. 10-15%) sind die Veränderungen auch Monate nach der Operation noch feststellbar, während bei einigen Betroffenen (ca. 1%) die Verminderung der Hirnleistung dauerhaft bestehen bleibt.

Aufgrund von Voruntersuchungen wird vermutet, dass eine den gesamten Körper betreffende Entzündungsreaktion eine der Ursachen für die Hirnleistungsverminderung sein könnte. Eine Entzündungsreaktion kann z.B. durch die Operation selbst oder durch im Verlauf der Behandlung auftretende Infektionen ausgelöst werden. Dieser Vermutung soll in dieser Studie nachgegangen werden.

An der Untersuchung teilnehmen können Patienten mit einem Lebensalter von mindestens 70 Jahren, die sich einem größeren (> 2 Std. dauernden)

operativen Eingriff im Bauchraum oder an Knochen der Hüfte, des Beins oder Schultergürtels unterziehen müssen. Ausgeschlossen von der Untersuchung sind Patienten bei denen eine psychiatrische oder hirnorganische Erkrankung, z.B. Depression, Drogenmissbrauch oder Schlaganfall bekannt sind. Weiterhin sind Erkrankungen oder vollzogene Operationen ein Ausschlussgrund, die häufig mit ausgeprägten Durchblutungsstörungen des Gehirns einhergehen können (z.B. Vorhofflimmern, hochgradige Herz- oder Lungenfunktionsstörung, Operationen am Herzen oder herznahen Gefäßen).

Ablauf der Studie

Sollten Sie der Teilnahme an dieser Studie zustimmen, werden Sie vor der Operation neuropsychologisch getestet. Praktisch bedeutet dies, dass Sie gebeten werden, in einem abgeschlossenen Raum innerhalb von etwa 1,5 Stunden unter Aufsicht neuropsychologische Testaufgaben zu lösen. Die Ergebnisse werden dokumentiert. Nach der Narkoseeinleitung für die geplante Operation wird Ihnen ca. 10 ml Blut entnommen. Etwa 7 Tage nach der Operation werden Sie erneut neuropsychologisch getestet und auf Zeichen einer Hirnleistungsverminderung (postoperative kognitive Dysfunktion, POCD) hin untersucht. Gleichzeitig wird mit der Routineblutabnahme auf Station nach Entzündungszeichen gefahndet. Sollte sich bei Ihnen eine POCD nachweisen lassen, werden sich klinisch im Regelfall Röntgenuntersuchungen wie z.B. eine Positronen-Emissions-Tomographie (PET) oder eine Magnetresonanztomographie (MRT) anschließen. Der operative Ablauf und die Nachbetreuung auf der Station werden durch die Studie nicht beeinträchtigt oder verlängert.

Freiwilligkeit

Die Teilnahme an der Studie ist freiwillig. Die Zusage kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne nachteilige Folgen zurückgezogen werden.

Fragen und Kommentare:

7.3. Einverständniserklärungen

7.3.1 Einverständniserklärung über die Teilnahme an der neuropsychologischen Untersuchung

Einverständniserklärung

über die Teilnahme an der Untersuchung

„Rolle der systemischen Entzündungsreaktion bei der Entstehung der postoperativen kognitiven Dysfunktion“

Ich, _____ , geb. am _____

(Name , Vorname)

bin von Frau/Herr Dr. _____ über Wesen, Bedeutung und Tragweite der oben genannten Studie aufgeklärt worden.

Ich hatte die Gelegenheit und ausreichend Zeit, Fragen zu stellen. Diese wurden zufriedenstellend und vollständig beantwortet und ich akzeptiere sie.

Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme an der klinischen Prüfung freiwillig ist und dass ich das Recht habe, diese jederzeit ohne Angabe von Gründen zu beenden, ohne dass mir dadurch Nachteile entstehen.

Ich erkläre mich mit der Teilnahme an der Studie einverstanden.

Ich habe ein Exemplar des Aufklärungsformulars zum Mitnehmen erhalten.

Ort, Datum – von Patient/in einzutragen Unterschrift des Studienteilnehmers

Name Patient/in in Druckbuchstaben

Ort, Datum Unterschrift des aufklärenden Arztes

7.3.2 Einverständniserklärung zum Datenschutz

Einwilligungserklärung zum Datenschutz

bei Teilnahme an der Untersuchung

„Rolle der systemischen Entzündungsreaktion bei der Entstehung der postoperativen kognitiven Dysfunktion“

1. Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen des Forschungsvorhabens meine Daten einschließlich der Daten über Gesundheitszustand und Krankengeschichte, Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und pseudonymisiert (Namen usw. werden durch einen Verschlüsselungcode ersetzt)
 - a) an den Studienleiter zu ihrer wissenschaftlichen Auswertung sowie
 - b) an die zuständige Überwachungsbehörde oder die zuständige Bundesbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie weitergegeben werden.

2. Außerdem bin ich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Studienleiters oder der zuständigen Überwachungsbehörde bzw. der zuständigen Bundesbehörde in meine beim Studienarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Ort, Datum – von Patient/in einzutragen Unterschrift des Studienteilnehmers

Name Patient/in in Druckbuchstaben

7.4 Test-Batterie

7.4.1 Mini-Mental-Status-Test (MMST)

| Demenz-Test | | |
|---|---|--|
| Mini-Mental Status Test (MMST) | | |
| Name _____ | Datum _____ | Score _____ |
| A. Orientierung | | |
| <p><i>Zeit</i> (z. B. Welchen Tag haben wir heute?)</p> <p><i>Ort</i> (z. B. Wo sind wir?)</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Jahr 2. Jahreszeit 3. Datum 4. Wochentag 5. Monat 6. Land/Staat 7. Bundesland 8. Stadt/Ortschaft 9. Klinik/Praxis/Altersheim 10. Stockwerk | <p>Score</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>Summe (max. 10): <input style="width: 30px;" type="text"/></p> |
| B. Merkfähigkeit | | |
| <p><i>Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort)</i></p> <p><i>Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (höchstens 6 Wiederholungen).</i></p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. >Auto< 2. >Blume< 3. >Kerze< | <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>Summe (max. 3): <input style="width: 30px;" type="text"/></p> |
| C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit | | |
| <p>Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse „verschoben“ sind, so wird nur ein Fehler gegeben.</p> <p>ODER</p> <p>Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen: O-I-D-A-R</p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. >93< 2. >86< 3. >79< 4. >72< 5. >65< <ol style="list-style-type: none"> 1. O 2. I 3. D 4. A 5. R | <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>Summe (max. 5): <input style="width: 30px;" type="text"/></p> |
| D. Erinnerungsfähigkeit | | |
| <p><i>Der Untersucher fragt nach den drei zuvor genannten Wörtern.</i></p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. >Auto< 2. >Blume< 3. >Kerze | <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>Summe (max. 3): <input style="width: 30px;" type="text"/></p> |
| E. Sprache | | |
| <p><i>Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert den Patienten auf, sie zu benennen.</i></p> <p><i>Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen</i></p> <p><i>Der Untersucher läßt den Patienten folgendes Kommando befolgen.</i></p> <p><i>Der Untersucher bittet den Patienten,</i></p> <p><i>Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,</i></p> <p><i>Der Untersucher läßt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).</i></p> | <ol style="list-style-type: none"> 1. Armbanduhr 2. Bleistift 3. "Sie leiht ihm kein Geld mehr" 4. „Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand“ 5. „Falten Sie es in der Mitte“ 6. „Legen Sie es auf den Boden“ 7. die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen 8. einen vollständigen Satz zu schreiben (Rückseite). 9. Nachzeichnen (Rückseite) | <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>⓪</p> <p>Summe (max. 9): <input style="width: 30px;" type="text"/></p> |
| Gesamtsumme bitte oben eintragen | | |

Anhang

Form B für die postoperative Testung

Verbaler Lern- u. Merkfähigkeitstest (VLMT)

Form B

Datum:

Name:

Alter:

Station:

| Stimulus | Dg. 1 | Dg. 2 | Dg. 3 | Dg. 4 | Dg. 5 | Interferenz I | Dg. 6 | Dg. 7 |
|------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------------|---------|---------|
| Geige | Geige | Geige | Geige | Geige | Geige | Tisch | Geige | Geige |
| Fenster | Fenster | Fenster | Fenster | Fenster | Fenster | Förster | Fenster | Fenster |
| Lampe | Lampe | Lampe | Lampe | Lampe | Lampe | Vogel | Lampe | Lampe |
| Museum | Museum | Museum | Museum | Museum | Museum | Schuh | Museum | Museum |
| Tee | Tee | Tee | Tee | Tee | Tee | Ofen | Tee | Tee |
| Reise | Reise | Reise | Reise | Reise | Reise | Berg | Reise | Reise |
| Sonne | Sonne | Sonne | Sonne | Sonne | Sonne | Handtuch | Sonne | Sonne |
| Wiese | Wiese | Wiese | Wiese | Wiese | Wiese | Brille | Wiese | Wiese |
| Treppe | Treppe | Treppe | Treppe | Treppe | Treppe | Wolke | Treppe | Treppe |
| Maurer | Maurer | Maurer | Maurer | Maurer | Maurer | Boot | Maurer | Maurer |
| Zunge | Zunge | Zunge | Zunge | Zunge | Zunge | Lamm | Zunge | Zunge |
| Tiger | Tiger | Tiger | Tiger | Tiger | Tiger | Gewehr | Tiger | Tiger |
| Musik | Musik | Musik | Musik | Musik | Musik | Bleistift | Musik | Musik |
| Stadt | Stadt | Stadt | Stadt | Stadt | Stadt | Kirsche | Stadt | Stadt |
| See | See | See | See | See | See | Arm | See | See |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| | | | | | | | | |
| Summe: | | | | | | | | |
| Persev.: | | | | | | | | |
| Falsch R.: | | | | | | | | |

Dg. 8 (Recognition)

| Wort | Richtige | In | FP | Wort | Richtige | In | FP | Wort | Richtige | In | FP |
|---------|----------|----|----|-----------|----------|----|----|---------|----------|----|----|
| Stadt | A | | | Gras | | | SA | Sieger | | | PA |
| Flöte | | | SA | Lamm | | B | | Musik | A | | |
| Boot | | B | | Maurer | A | | | Vogel | | B | |
| Riese | | | PA | Neige | | | PA | Bein | | | SB |
| Zunge | A | | | Bleistift | | B | | Brille | | B | |
| Ofen | | B | | Klee | | | PA | Schaf | | | SB |
| Fenster | A | | | Wolke | | B | | Tiger | A | | |
| Licht | | | SA | Wiese | A | | | Rampe | | | PA |
| Kuh | | | PB | Wonne | | | PA | See | A | | |
| Reise | A | | | Jäger | | | SB | Stufe | | | SA |
| Schuh | | B | | Sonne | A | | | Berg | | B | |
| Treppe | A | | | Gewehr | | B | | Geige | A | | |
| Urlaub | | | SA | Stille | | | PB | Löwe | | | SA |
| Förster | | B | | Glas | | | SA | Tee | A | | |
| Lampe | A | | | Museum | A | | | Arm | | | B |
| Tisch | | B | | Handtuch | | B | | Kirsche | | | B |
| Fisch | | | PB | Mauer | | | PA | | | | |

Σ Richtige A:

Σ Falsch-Positive (FP insgesamt):

Σ Falsch-Positive – semantisch (SA+SB):


Σ Falsch-Positive – phonematisch (PA+PB):


Leistungsscores: _____ ΣDg1-5: _____ Dg5-Dg6: _____ Dg5-Dg7: _____ W-F:

Fehlerscores: _____ ΣFP _____ ΣP _____ ΣIn

7.4.3 Zahlen-Nachsprechen (ZNS)

8. Zahlennachsprechen

 **Abbruch:** Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts, wenn beide Versuche einer Aufgabe nicht oder falsch gelöst wurden. Für jede Aufgabe werden beide Versuche durchgeführt. Mit dem Zahlennachsprechen rückwärts wird auch dann begonnen, wenn die Testperson in der letzten bearbeiteten Aufgabe des Zahlennachsprechens vorwärts 0 Punkte erzielt hat.

 **Bewertung**
0 oder 1 Punkt für jede Antwort. Der Punktwert für jede Aufgabe ergibt sich aus der Summe der Punkte für beide Durchgänge.

| Zahlennachsprechen vorwärts | | | Zahlennachsprechen rückwärts | | |
|---|---------------------|--------|--|-------------------|--------|
| Versuch | Aufgabe/Antwort | Punkte | Versuch | Aufgabe/Antwort | Punkte |
| 1. | 1 1-7 | | 1. | 1 2-4 | |
| | 2 6-3 | | | 2 5-7 | |
| 2. | 1 5-8-2 | | 2. | 1 6-2-9 | |
| | 2 6-9-4 | | | 2 4-1-5 | |
| 3. | 1 6-4-3-9 | | 3. | 1 3-2-7-9 | |
| | 2 7-2-8-6 | | | 2 4-9-6-8 | |
| 4. | 1 4-2-7-3-1 | | 4. | 1 1-6-2-8-6 | |
| | 2 7-5-8-3-6 | | | 2 6-1-8-4-3 | |
| 5. | 1 6-1-9-4-7-3 | | 5. | 1 5-3-9-4-1-8 | |
| | 2 3-9-2-4-8-7 | | | 2 7-2-4-8-5-6 | |
| 6. | 1 5-9-1-7-4-2-8 | | 6. | 1 8-1-2-9-3-6-5 | |
| | 2 4-1-7-9-3-8-6 | | | 2 4-7-3-9-1-2-8 | |
| 7. | 1 5-8-1-9-2-6-4-7 | | 7. | 1 9-4-3-7-6-2-5-8 | |
| | 2 3-8-2-9-5-1-7-4 | | | 2 7-2-8-1-9-6-5-3 | |
| 8. | 1 2-7-5-8-6-2-5-8-4 | | | | |
| | 2 7-1-3-9-4-2-5-6-8 | | | | |
| Rohwertsumme vorwärts (Maximum = 16) | | | Rohwertsumme rückwärts (Maximum = 14) | | |

| | | | | |
|----------|---|-----------|---|----------------|
| vorwärts | + | rückwärts | = | (Maximum = 30) |
|----------|---|-----------|---|----------------|

7.4.4. Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWF)

FWT (2 Minuten) - deutsche Sprache, - keine Mehrfachnennungen
- viele gleiche Wortstämme, - keine Eigenheiten/Sonderfälle
=> möglichst schnell viele verschiedene Wörter

S

Tiere

Sportart - Frucht

7.4.5 Zahlen-Symbol-Test (ZST)

Form A für die präoperative Testung

© 1984 W.D. Oswald & U.K. Fischmann, Universität Erlangen-Nürnberg
 Reproduktion und Verbreitung ist ohne schriftliche Genehmigung
 Nürnberger-Altersinventar NAI
 Zahlen-Symbol-Test G

| | | | | | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| | V | X | T | N | L | L | = | □ | + | |

Beispiel:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 | 4 | 5 | 4 | 1 | 2 | 7 | 9 | 5 | 6 | 8 | 3 | 8 | 6 | 5 | 2 | 4 | 3 | 7 | 1 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 9 | 5 | 9 | 8 | 3 | 7 | 2 | 6 | 4 | 1 | 9 | 4 | 7 | 6 | 5 | 2 | 8 | 1 | 3 | 7 | 9 | 8 | 6 | 1 | 3 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6 | 2 | 5 | 1 | 9 | 2 | 8 | 3 | 7 | 4 | 6 | 5 | 9 | 4 | 8 | 3 | 7 | 2 | 6 | 1 | 5 | 4 | 6 | 3 | 7 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

INITIALEN (NAME) _____
 NUMMER _____
 DATUM _____
NAI
 ZAHLEN-SYMBOL-TEST G
A

Form B für die postoperative Testung

© 1984 W.D. Oswald & U.K. Fischmann, Universität Erlangen-Nürnberg
 Reproduktion und Verbreitung ist ohne schriftliche Genehmigung
 Nürnberger-Altersinventar NAI
 Zahlen-Symbol-Test G

| | | | | | | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|--|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | |
| | + | □ | = | □ | L | N | T | X | V | |

Beispiel:

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 2 | 1 | 2 | 3 | 1 | 3 | 4 | 5 | 4 | 1 | 2 | 7 | 9 | 5 | 6 | 8 | 3 | 8 | 6 | 5 | 2 | 4 | 3 | 7 | 1 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 9 | 5 | 9 | 8 | 3 | 7 | 2 | 6 | 4 | 1 | 9 | 4 | 7 | 6 | 5 | 2 | 8 | 1 | 3 | 7 | 9 | 8 | 6 | 1 | 3 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

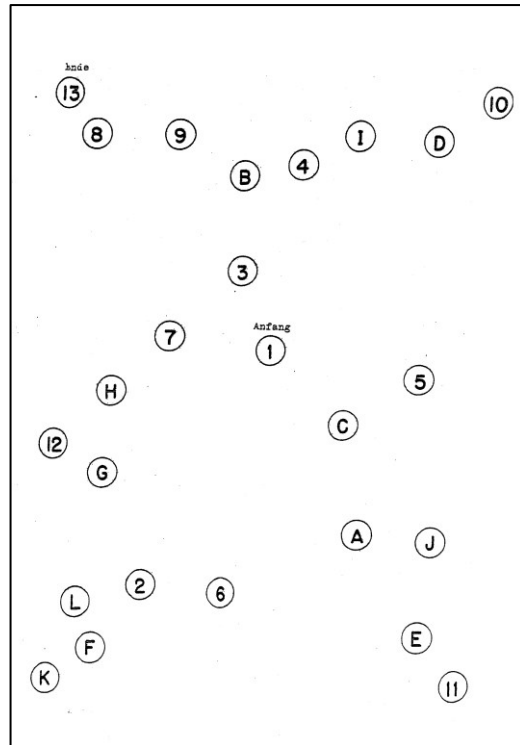
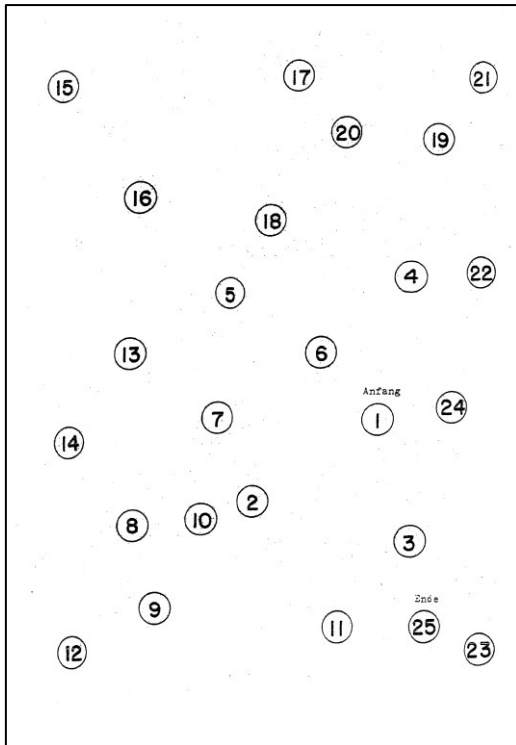
| | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | 6 | 2 | 5 | 1 | 9 | 2 | 8 | 3 | 7 | 4 | 6 | 5 | 9 | 4 | 8 | 3 | 7 | 2 | 6 | 1 | 5 | 4 | 6 | 3 | 7 |
|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|

INITIALEN (NAME) _____
 NUMMER _____
 DATUM _____
NAI
 ZAHLEN-SYMBOL-TEST G
B

7.4.6 Trail-Making-Test (TMT)

Teil 1

Teil 2

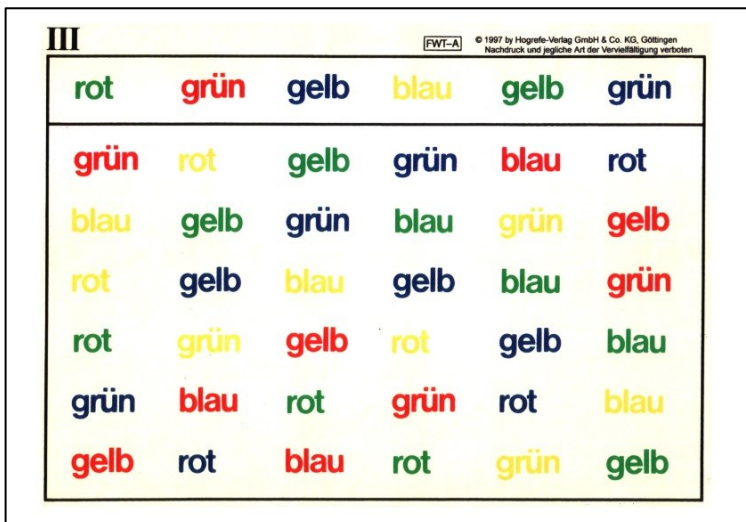
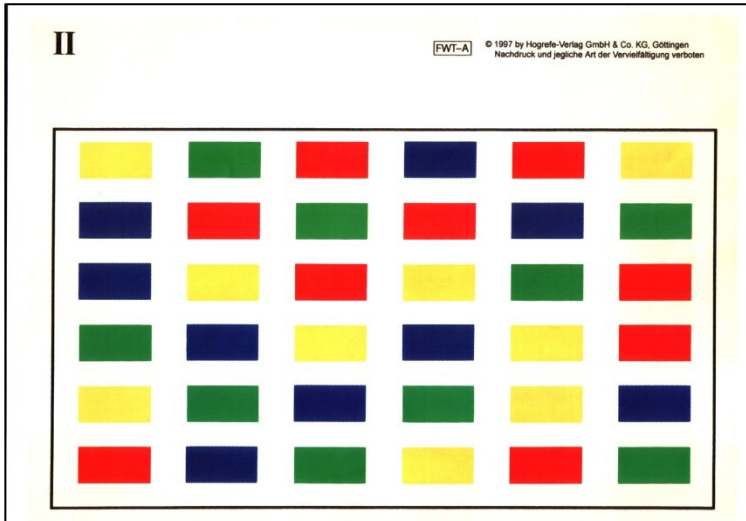


7.4.7 Farb-Wort-Test (FWT)

I

FWT-A © 1997 by Hogrefe-Verlag GmbH & Co. KG, Göttingen
Nachdruck und jegliche Art der Vervielfältigung verboten

| | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|
| grün | gelb | grün | rot | blau | rot |
| gelb | blau | rot | grün | rot | blau |
| grün | blau | gelb | rot | gelb | grün |
| rot | grün | blau | gelb | blau | gelb |
| rot | gelb | grün | blau | grün | gelb |
| blau | rot | blau | grün | gelb | rot |



7.5 Protokoll-Bogen

7.5.1 präoperativer Protokoll-Bogen

Pilotstudie zur Rolle der systemischen Entzündungsreaktion bei der Entstehung der postoperativen kognitiven Dysfunktion

Persönliche Daten des Probanden Probanden-Code: _____

Geburtsdatum des Probanden: _____

Alter des Probanden: _____ Jahre

Anhang

Geschlecht: o männlich o weiblich Brille: o ja o nein

Höchster erreichter Schulabschluss: _____

Dauer der Schulzeit: _____

Beruf: _____

Schmerzniveau (Skala 0-10): _____

Müdigkeit (Skala 0-5): _____

Nervosität/Ängstlichkeit (ja/nein): _____

Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung - präoperativ-

Datum: _____ Uhrzeit: _____

| Testverfahren | Rohwert | Prozentrang | z-Wert | Bemerkungen |
|-----------------------------|---------|-------------|--------|-------------|
| VLMT | | | | |
| 1. Dg. | | | | |
| 5. Dg. | | | | |
| Σ 1. bis 5. Dg. | | | | |
| 6. Dg. | | | | |
| 7. Dg. | | | | |
| 5. – 6. Dg. | | | | |
| 5. – 7. Dg. | | | | |
| W | | | | |
| W-F | | | | |
| Zahlenspanne | | | | |
| vorwärts | | | | |
| rückwärts | | | | |
| Farb-Wort-Test | | | | |
| Tafel II | | | | |
| Tafel III | | | | |
| Interferenz: Tafel III - II | | | | |
| Zahlen-Symbol-Test | | | | |
| TMT | | | | |
| Teil A | | | | |
| Teil B | | | | |
| RWT (1 min/ 2min) | | | | |
| „S“ | | | | |
| „Tiere“ | | | | |
| „Sportart – Frucht“ | | | | |
| Mini Mental State | | | | |
| BDI | | | | |

7.5.2 postoperativer Protokoll-Bogen

Pilotstudie zur Rolle der systemischen Entzündungsreaktion bei der Entstehung der postoperativen kognitiven Dysfunktion

Persönliche Daten des Probanden Probanden-Code: _____

Schmerzniveau (Skala 0-10): _____

Müdigkeit (Skala 0-5): _____

Nervosität/Ängstlichkeit (ja/nein): _____

Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung - postoperativ-

Datum: _____ Uhrzeit: _____

| Testverfahren | Rohwert | Prozentrang | z-Wert | Bemerkungen |
|-----------------------------|---------|-------------|--------|-------------|
| VLMT | | | | |
| 1. Dg. | | | | |
| 5. Dg. | | | | |
| Σ 1. bis 5. Dg. | | | | |
| 6. Dg. | | | | |
| 7. Dg. | | | | |
| 5. – 6. Dg. | | | | |
| 5. – 7. Dg. | | | | |
| W | | | | |
| W-F | | | | |
| Zahlenspanne | | | | |
| vorwärts | | | | |
| rückwärts | | | | |
| Blockspanne | | | | |
| vorwärts | | | | |
| rückwärts | | | | |
| Farb-Wort-Test | | | | |
| Tafel II | | | | |
| Tafel III | | | | |
| Interferenz: Tafel III - II | | | | |
| Zahlen-Symbol-Test | | | | |
| TMT | | | | |
| Teil A | | | | |
| Teil B | | | | |
| RWT (1 min.) | | | | |
| „S“ | | | | |
| „Tiere“ | | | | |
| „Sportart – Frucht“ | | | | |
| Mini Mental State | | | | |
| BDI | | | | |

8 Danksagung

In erster Linie danke ich meinem Doktorvater, Privat-Dozent Dr. Henning Stubbe, und meinem Betreuer, Dr. Jan Herter, die zum einen während der Datenerhebung eine große Hilfe darstellten und mir zum anderen während der Entstehung der Dissertation jederzeit beratend zur Seite gestanden haben.

Des Weiteren gilt mein Dank Prof. Dr. Matthias Weckesser, dessen Hilfestellungen hinsichtlich der Analyse der PET-Bildgebung wichtig für diese Arbeit waren.

Besonderer Dank gebührt den Probanden, die das Entstehen dieser Arbeit durch ihre Bereitschaft sich den neuropsychologischen Testungen sowie den PET-CT-Untersuchungen zu unterziehen erst möglich gemacht haben.

Auch danken möchte ich meiner Familie und Freunden für die Unterstützung und Tobias, der mich nicht in Ruhe gelassen hat.

