

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie
- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken -

**Prävalenz der postoperativen kognitiven Dysfunktion in einer
repräsentativen Kohorte an nicht-kardiochirurgischen Patienten der
Universitätsklinik Münster**

INAUGURAL - DISSERTATION
zur
Erlangung des *doctor medicinae*
der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von
Niko Brenscheid
aus Paderborn
2017

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. M. Hermann

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. R. Stange

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2017

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie

- Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken -

Referent: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken

Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. R. Stange

ZUSAMMENFASSUNG

Prävalenz der postoperativen kognitiven Dysfunktion in einer repräsentativen Kohorte
an nicht-kardiochirurgischen Patienten der Universitätsklinik Münster

Niko Brenscheid

Einleitung: Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) stellt eine regelmäßig beobachtete Komplikation insbesondere bei älteren Patienten dar. Über die pathophysiologischen Ursachen und mögliche Präventionsmaßnahmen besteht nach wie vor Unklarheit. Ebenso zeigen mehrere Studien Uneinheitlichkeit in der Zusammenstellung geeigneter Testverfahren, was die Vergleichbarkeit erschwert. Des Weiteren ist unbekannt, ob die POCD mit strukturellen Hirnschädigungen einhergeht, die durch bildgebende Verfahren diagnostiziert werden könnten. Die vorliegende Untersuchung evaluiert die verwendeten international gängigen Testverfahren im Hinblick auf die erfassten Gedächtnisaspekte sowie ihrer Eignung zur positiven Prädiktion einer POCD.

Methoden: Es wurden im Rahmen einer Pilotstudie 70 operative Patienten der Orthopädie, Urologie und Viszeralchirurgie mit einem Alter > 70 Jahren mittels einer neuropsychologischen Testbatterie getestet. Die einzelnen Testverfahren wurden bezüglich der überprüften Gedächtnisaspekte untersucht und ausgewertet. Weiterhin wurden Daten zur Sensitivität, zur Spezifität sowie zum positiven und negativen Vorhersagewert für die einzelnen Testverfahren berechnet.

Ergebnisse: 23 Patienten wiesen einen positiven Testbefund im Sinne einer POCD auf. Die Prävalenz betrug 32,9% und entspricht den Erhebungen gleichartiger internationaler Studien. Dabei erwiesen sich die Testverfahren des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT), des Farb-Wort-Tests (FWT) sowie des Trail-Making-Tests (TMT) im Vergleich zu den übrigen Testverfahren als sensitiver und mit einer höheren positiven Prädiktion für eine postoperative POCD-Entwicklung. Die anderen Testverfahren der Batterie zeigten hingegen eine niedrigere Sensitivität mit höherer Spezifität.

Diskussion: In der Auswertung der Testverfahren zeigten sich insbesondere sprachbasierte Tests (VLMT, FWT), aber auch Tests zur Überprüfung von Exekutivfunktionen (TMT) als sensitiv für die Diagnostik einer POCD. Da die weniger sensitiven Tests dafür eine höhere Spezifität auswiesen, sind auch diese Testverfahren aufgrund der überprüften Gedächtnisaspekte von Bedeutung und sollten in einer neuropsychologischen Testbatterie trotz geringer Sensitivität involviert werden. Betrachtet man die Ergebnisse der Testverfahren zusammen mit den Gedächtnisrelevanten zerebralen Strukturen, so scheinen die sprachverarbeitenden Bereiche der Hippocampusformation sowie des präfrontalen Cortex die dominanten Lokalisationen zu sein, die durch eine POCD betroffen sind.

Tag der mündlichen Prüfung: 25.04.2017

Erklärung

Ich erkläre hiermit, das ich die Dissertation mit dem Titel:

Prävalenz der postoperativen kognitiven Dysfunktion in einer repräsentativen Kohorte an nicht-kardiochirurgischen Patienten der Universitätsklinik Münster

- selbstständig angefertigt
- nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Quellen angefertigt habe und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet wurde
- keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen wurde
- 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

Mir ist die Promotionsordnung des Fachbereichs 5 Medizinische Fakultät vom 23. Oktober 2008 bis zur letzten Änderung vom 14. Februar 2014 bekannt.

Ort, Datum

Unterschrift

Für meine verstorbene Mutter, deren Herzenswunsch
immer die Fertigstellung dieser Arbeit war.

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....	1
1.1.	Definition der POCD.....	2
1.2.	Klinisches Erscheinungsbild.....	2
1.3.	Differentialdiagnosen.....	2
1.4.	Epidemiologie.....	4
1.5.	Ätiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren der POCD.....	6
1.6.	Prävention der POCD.....	15
1.7.	Bedeutung der POCD.....	17
1.8.	Diagnostik der POCD und Testmethoden.....	18
1.9.	Höhere Hirnfunktionen und Gedächtnis.....	21
1.9.1	Gedächtnisprozesse, struktureller Aufbau und Gedächtnisarten.....	21
1.9.2	Gedächtnis und anatomisch relevante Strukturen.....	23
1.10.	Testbatterie und erfasste Gedächtnisaspekte.....	30
1.11.	Ziele der Arbeit.....	31
2.	Material und Methoden.....	32
2.1.	Studiendesign.....	32
2.2.	Studienbeschreibung.....	32
2.2.1.	Ein- und Ausschlusskriterien.....	32
2.2.2.	Durchführungsbedingungen der Untersuchungen.....	33
2.3.	Testverfahren.....	34
2.3.1.	ASA-, NYHA- und OP-Klassifikation.....	35
2.3.2.	Laborparameter.....	36
2.3.3.	Regionalanästhesieverfahren.....	36
2.3.4.	Mini-Mental-State Examination (MMSE/MMST).....	37
2.3.5.	Verbaler Lern- und Merkfähigkeits-Test (VLMT).....	37
2.3.6.	Zahlennachsprechen (ZNS).....	38
2.3.7.	Farb-Wort-Test (FWT).....	39
2.3.8.	Zahlen-Symbol-Test (ZST).....	40
2.3.9.	Trail-Making-Test (TMT).....	41
2.3.10.	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT).....	41

2.3.11.	Beck-Depressions-Inventar (BDI)	42
2.4.	Datenerfassung und statistische Analyse.....	43
3.	Ergebnisse.....	46
3.1.	Patientenkollektiv, Ausschlussgründe und ermittelte POCD-Inzidenz.....	46
3.2.	Beschreibung der demographischen und deskriptiven Daten.....	47
3.3.	Ergebnisse zu Angst, Schmerzen, Müdigkeit und Hämoglobinkonzentration .	50
3.4.	Ergebnisse zum MMST und BDI.....	53
3.5.	Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie	55
4.	Diskussion.....	60
4.1.	Interpretation der demographischen und deskriptiven Daten	60
4.2.	Interpretation der Daten der neuropsychologischen Testbatterie	62
4.2.1.	Sensitivität, Spezifität und die Möglichkeit zur positiven Prädiktion	
	einer POCD durch die Testverfahren	64
4.2.2.	Überlegungen zur positiven Prädiktion von Störungen im	
	Hirnstoffwechsel durch die Testverfahren.....	65
4.3.	Einfluss der Einschluss- und Ausschlusskriterien auf die Datenerhebung	
	sowie sonstige Störeinflüsse	69
5.	Schlussfolgerungen	72
6.	Literaturverzeichnis.....	73
7.	Abkürzungsverzeichnis	82
8.	Anhang.....	84
9.	Lebenslauf.....	93
10.	Danksagung	94

Tabellenverzeichnis

Tab.1:	POCD Inzidenzen bei Patienten > 60 Jahre nach großer Operation	5
Tab.2:	POCD Inzidenzen bei Patienten 40-60 Jahre nach großer Operation	5
Tab.3:	POCD Inzidenzen bei Patienten 18-39 Jahre nach großer Operation	6
Tab.4:	POCD Inzidenzen bei Patienten > 60 Jahre nach kleiner Operation	6
Tab.5:	POCD Inzidenzen unterschiedlicher Operations- und Anästhesiearten.....	7
Tab.6:	POCD Inzidenzen unterschiedlicher Anästhesieverfahren.....	8
Tab.7:	Potentielle Risikofaktoren für POCD	14
Tab.8:	Arzneistoffe mit anticholinerg Hauptwirkung	16
Tab.9:	Arzneistoffe mit anticholinerg Nebenwirkung	16
Tab.10:	Präventionsmöglichkeiten der POCD	17
Tab.11:	Wichtige Zusatzaspekte bei der neuropsychologischen Testung.....	18
Tab.12:	Empfehlungen zur Erfassung von Gedächtnisleistungen der DGN	20
Tab.13:	Weitere überprüfbare Gedächtnisaspekte	20
Tab.14:	Untersuchte Gedächtnisart und Gedächtnisaspekte der	
	verwendeten Testverfahren.....	30
Tab.15:	Zentral wirksame Substanzen mit Einfluss auf die kognitive Funktion.	33
Tab.16:	Übersicht über die Gründe für einen Studienausschluss	46
Tab.17:	Charakteristika des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe.....	49
Tab.18:	Aufteilung der operativen Fachgebiete innerhalb des Studienkollektivs	49
Tab.19:	Angaben zur Schulbildung des Studienkollektivs	50
Tab.20:	Angaben zur Nervosität / Angst des Studienkollektivs	51
Tab.21:	Schmerzniveau des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe.....	51
Tab.22:	Müdigkeitsniveau des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe	52
Tab.23:	Hämoglobin-Konzentration und Veränderung innerhalb des	
	Studienkollektivs.....	53
Tab.24:	Ergebnisse des MMST des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe	54
Tab.25:	Ergebnisse des BDI des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe.....	55
Tab.26:	Aufteilung der präoperativen Testergebnisse innerhalb des	
	Studienkollektivs.....	55

Tab.27:	Aufteilung der postoperativen Testergebnisse innerhalb des Studienkollektivs	56
Tab.28:	Aufteilung der Testergebnisse innerhalb des Studienkollektivs bezogen auf die Kontrollgruppe	57
Tab.29:	Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädiktiver Wert und Negativ Prädiktiver Wert der Testverfahren zur Vorhersage einer POCD-Diagnose innerhalb der 70 Patienten des Studienkollektivs	59
Tab.30:	Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädiktiver Wert und Negativ Prädiktiver Wert der Testverfahren zur Vorhersage von Auffälligkeiten in der PET-Diagnostik innerhalb der 10 Patienten des Studienkollektivs, die eine PET-Diagnostik erhielten	69

Abbildungsverzeichnis

Abb.1:	Afferenzen des Hippocampus	25
Abb.2:	Efferenzen des Hippocampus	25
Abb.3:	Papez'scher Schaltkreis	26
Abb.4:	Basolateraler limbischer Schaltkreis	28
Abb.5:	Inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses in Systeme mit daran beteiligten Hirnregionen	29
Abb.6:	POCD Inzidenz im untersuchten Kollektiv	47
Abb.7:	PET-Diagnostik, Patient GB280938	66
Abb.8:	PET-Diagnostik, Patient JF221034	66
Abb.9:	PET-Diagnostik, Patient CA021039	66
Abb.10:	PET-Diagnostik, Patient MW261140	67

1. Einleitung

Die postoperative kognitive Dysfunktion ist seit einigen Jahren zunehmend Gegenstand interdisziplinärer klinischer Untersuchungen. In einer Veröffentlichung im Lancet Journal aus dem Jahre 1955 von Bedford wurden erstmals Beobachtungen zur POCD bei älteren Patienten nach operativen Eingriffen beschrieben [11]. Diese Beobachtungen der Beeinträchtigung von Gedächtnisleistung, Merkfähigkeit und Vigilanz konnten zumeist bei Patienten höheren Alters gemacht werden und traten nach der Durchführung von Operationen in Narkose auf. Dabei waren die Veränderungen nach kardiochirurgischen sowie nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zu verzeichnen und traten bei nicht-kardiochirurgischen Patienten in bis zu 30% der Fälle, bei kardiochirurgischen Patienten in noch höherem Ausmaß auf [97]. Die Erscheinungen der POCD waren zudem vergesellschaftet mit größeren operativen Eingriffen und erhöhter zeitlicher Operations- sowie Narkosedauer. Als wichtigste Einflussfaktoren für die Akquirierung eines frühzeitigen POCD wurden ein erhöhtes Lebensalter und die bereits vorhandenen Begleiterkrankungen des Patienten, aber auch niedrige Schulbildung, Revisionsoperationen, Infektionen und respiratorische Komplikationen identifiziert [97]. Für Langzeitfolgen der POCD war aber ausschließlich ein erhöhtes Alter ein Risikofaktor [97]. Hypoxämie und Hypotensionen hatten im Gegensatz dazu keinen signifikanten Einfluss [97].

Die postoperative kognitive Dysfunktion muss abgegrenzt werden von anderen neuropsychiatrischen Störungen, die postoperativ auftreten können. Für die Differenzierung haben sich zeitliche Maßgaben für die Testung der POCD herausgestellt, die insbesondere das zumeist frühzeitig nach der Operation auftretende und kürzer anhaltende postoperative Delir von der POCD trennen lassen [103]. Bei einer zunehmend älteren Patientenpopulation erlangen diese Untersuchungen vermehrt an Bedeutung. Als transiente aber auch längerfristig wirksame kognitive Einschränkung ist die POCD zudem bedeutsam wegen einer Reduzierung der Lebensqualität sowie vorzeitigem Ausscheiden aus dem Erwerbsleben der betroffenen Patienten. Dies kann auch mit erhöhten sozioökonomischen Kosten verbunden sein [136].

1.1. Definition der POCD

Bei der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) handelt es sich um eine Minderung der neurokognitiven Funktionen nach einem operativen Eingriff in Narkose. Die POCD muss dabei abgegrenzt werden zu anderen Hirnleistungsstörungen, die nach Operationen auftreten können.

1.2. Klinisches Erscheinungsbild

Bei der POCD handelt es sich um eine Einschränkung der kognitiven Fähigkeiten, die sich in einer verminderten Leistung im Bereich der Aufmerksamkeit, der Konzentration, der Lernleistung und dem Gedächtnis bemerkbar machen. Die POCD ist in seinen Erscheinungsformen oft subtil ausgeprägt und lässt sich bei flüchtiger Inspektion des Patienten oft nicht detektieren, weshalb es im Klinikalltag leicht übersehen werden kann. Zur Erkennung und Diagnostizierung sind umfangreiche neuropsychologische Testverfahren nötig, um die Minderleistungen von Gedächtnis und Konzentration feststellbar und objektivierbar zu machen.

1.3. Differentialdiagnosen

Insbesondere das postoperative Delir ist als häufigste postoperative Komplikation als Differentialdiagnose zur POCD zu nennen [65]. Das postoperative Delir tritt, im Gegensatz zur POCD, oft zeitnah zur Operation innerhalb der ersten drei Tage auf, während sich die POCD auch nach mehreren Tagen, Wochen bis Monaten entwickeln kann [77]. Das Delir, welches laut ICD-10 zu den akuten organischen Psychosen gezählt wird, zeigt typischerweise einen kürzeren Verlauf (wenige Tage bis Wochen) und imponiert als Kombination von gestörtem Schlaf-Wach-Rhythmus, Gedächtnisstörungen, reduzierter Aufmerksamkeit, reduziertem oder gesteigertem Antrieb, veränderter Affektivität sowie vegetativer Dysregulation in unterschiedlicher Ausprägung.

Weiterhin muss differentialdiagnostisch an ein zentrales anticholinerges Syndrom (ZAS) gedacht werden, bei dem es zu einer medikamentös ausgelösten Blockade der zentralen muskarinergen Acetylcholin-Rezeptoren bzw. zu einer Minderung von

Acetylcholin im synaptischen Spalt kommt [49, 122]. Daraus resultiert eine in zwei Ausprägungen auftretende kognitive Störung, die im ersten Fall, der schläfrig/komatösen Form, mit einer Vigilanzminderung bis hin zum Koma einher geht, im zweiten Fall, der agitierten Form, mit motorischer Unruhe und Desorientiertheit [49, 122]. Über die Gabe von Physostigmin und der damit oft schlagartigen Verbesserung der kognitiven Einschränkungen kann die Diagnose eines ZAS objektiviert werden.

Weiterhin hat die Depression, welche zu den affektiven Störungen zu zählen ist, eine wichtige Bedeutung, da es im Rahmen einer solchen Erkrankung ebenfalls zu kognitiven Leistungsminderungen kommen kann. Es ist daher notwendig die Patienten diesbezüglich zu evaluieren.

Dies trifft auch auf die Erkrankungen des demenziellen Formenkreises zu, die sich in primäre (hirnorganische) und sekundäre (nicht-hirnorganische) Demenzformen unterteilen. Die mit etwa 90% auftretenden primären Demenzformen stellen dabei die weitaus größere Gruppe dar. Man unterscheidet dabei demenzielle Erkrankungen mit einer primär neurodegenerativen Ursache und mit einer primär vaskulären Ursache sowie Kombination beider, welche im fortgeschrittenen Alter häufiger auftreten können. Zu den neurodegenerativen Formen zählen beispielsweise die Alzheimer-Erkrankung, die Lewy-Körperchen-Demenz, die frontotemporalen Demenzen oder die seltene Creutzfeldt-Jakob-Erkrankung. Häufiger sind primäre Demenzen aber vaskulär bedingt, was wiederum eine Vielzahl an Ursachen haben kann wie beispielsweise die Arteriosklerose bei Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie oder thrombembolische Ereignisse um nur einige zu nennen.

Sekundäre Demenzformen stellen mit etwa 10% die deutlich kleinere Gruppe dar und sind eine Folgeerscheinung anderer Ätiologien wie zum Beispiel ein Normaldruckhydrozephalus, Hirntumore oder Alkohol-/Medikamentenmissbrauch. Zu dieser Gruppe können Erkrankungen wie das Korsakow-Syndrom zugeordnet werden [33].

Eine weitere Differenzialdiagnose zur POCD ist die akinetische Krise im Rahmen einer Parkinson Erkrankung. Dabei kommt es zu einer schweren Akinesie mit Unfähigkeit zur Sprache. Eine Hyperthermie kann zusätzlich auftreten. Zumeist lässt sich anamnestisch eine Pausierung der Parkinsonmedikation feststellen, sodass die Symptome nach einer Gabe von Levodopa (L-Dopa) sistieren können [128].

Auch metabolische Entgleisungen können durch neurologische Defizite imponieren. Plötzliche Veränderungen im Natriumgehalt des Serums (insb. eine Hyponatriämie) oder eine Dehydratation sind hier beispielhaft zu nennen. Verschiedenste Grunderkrankungen gehen ebenfalls mit einer neurokognitiven Leistungsminderung einher wie chronische Leber- und Niereninsuffizienzen [89].

1.4. Epidemiologie

Betrachtet man die verschiedenen Publikationen zu diesem Themenfeld, findet man unterschiedliche Angaben zur Inzidenz der POCD. Dabei findet man für die einzelnen Patientenkollektive differierende Angaben. Die Gründe für diese Differenzen sind vielfältiger Natur und umfassen Unterschiede zwischen den einzelnen Studien bezüglich der Definition der POCD, der verwendeten Testbatterien, dem Untersuchungszeitpunkt und dem Vorhandensein einer Kontrollgruppe [78, 110] aber auch Probandenbezogene Einflussfaktoren wie die vorhandene Grundkonstitution und Lerneffekte [45]. Insbesondere die kardiochirurgischen Patienten sind von der POCD betroffen aber auch Patienten, die sich nicht-kardiochirurgischen Eingriffen unterziehen lassen. Die Inzidenz für die POCD bei kardiochirurgische Patienten beträgt hierbei (je nach Studie) 30-80% in den ersten Wochen nach Operation und 10-60% nach 3-6 Monaten.

Bei Patienten die sich einer nicht-kardiochirurgischen Operation in Allgemeinanästhesie unterzogen, wurde in der Internationalen Studie zur postoperativen kognitiven Dysfunktion (ISPOCD1) bei einer Gesamtpatientenzahl von 1218 älteren Patienten (>60 Jahre) eine Inzidenz von 25,8% nach einer Woche sowie 9,9% nach drei Monaten beschrieben [97]. Monk et al. gibt in der Studie von 2008 Inzidenzen bis 41,4% bei älteren Patienten (>60 Jahre) nach einer Woche und 12,7% nach drei Monaten an [98]. Bei jungen Patienten (18-39 Jahre) konnte bei 36,6% nach einer Woche und bei 5,7% nach drei Monaten eine POCD festgestellt werden [98]. Bei mittelalten Patienten (40-59 Jahre) trat zu 30,4% nach einer Woche und zu 5,6% nach drei Monaten eine POCD auf [98].

Im weiteren zeitlichen Verlauf nach stattgehabter Operation scheint die POCD eine eher transiente Begleiterscheinung mit Tendenz zur Besserung zu sein. Untersuchungen von Abildstrom et al. haben dabei gezeigt, dass bei etwa 1% der zuvor positiv getesteten

Patienten nach ein bis zwei Jahren weiterhin kognitive Einschränkungen nachweisbar waren [1].

Betrachtet man die Inzidenzen bei geringer ausgeprägten Operationen zeigt die Studie von Canet eine POCD-Inzidenz von 6,8 % nach einer Woche und 6,6% nach 3 Monaten [16]. Abweichend davon wird in der Studie von Rohan eine POCD-Inzidenz von 47% beschrieben [118]. Allerdings wurde die postoperative Testung bereits nach 24 Stunden und nicht erst nach einer Woche durchgeführt, sodass ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich ist.

Weiterhin zeigen Studien zu ambulanten Operationen, welche zumeist ebenfalls kleinere Eingriffe umfassen, dass diese mit einem niedrigeren Auftreten von POCD sowie postoperativem Delir einhergehen als unter stationären Bedingungen [112, 152].

Die größte Inzidenz schien die POCD bislang bei kardiochirurgischen sowie großen nicht-kardiochirurgischen Operationen in Allgemeinanästhesie zu besitzen. Mehrere nachfolgende Untersuchungen konnten im Hinblick auf mögliche positive Effekte durch Verwendung von Regionalanästhesien keine Unterschiede zur Allgemeinanästhesie feststellen [111, 158]. Mason et al. konnte in seiner 2010 publizierte Meta-Analyse aus 21 Studien eine marginale nicht-signifikante Assoziation von Allgemeinanästhesie mit POCD darstellen [93].

Studie	Testung nach 1 Woche	Testung nach 3 Monaten	Testung nach 1-2 Jahre
Moller (1998)	25,8 %	9,9 %	
Abildstrom (2000)			1 %
Ancelin (2001)		56 %	
Monk (2008)	41,4 %	12,7 %	
Steinmetz (2012)	9,4 %	7,8 %	

Tab.1: POCD Inzidenzen bei Patienten > 60 Jahre nach großer Operation

Studie	Testung nach 1 Woche	Testung nach 3 Monaten
Johnson (2002)	19,2 %	6,2 %
Monk (2008)	30,4 %	5,6 %

Tab.2: POCD Inzidenzen bei Patienten 40-60 Jahre nach großer Operation

Studie	Testung nach 1 Woche	Testung nach 3 Monaten
Monk (2008)	36,6 %	5,7 %

Tab.3: POCD Inzidenzen bei Patienten 18-39 Jahre nach großer Operation

Studie	Testung nach 1 Woche	Testung nach 3 Monaten
Canet (2003)	6,8 %	6,6 %

Tab.4: POCD Inzidenzen bei Patienten > 60 Jahre nach kleiner Operation

1.5. Ätiologie, Pathophysiologie und Risikofaktoren der POCD

Über die möglichen Entstehungsursachen von kognitiven Einschränkungen nach Operationen in Narkose wurde in den vergangenen zwei Jahrzehnten intensiv geforscht. Dabei scheint nach wie vor, dass scharf abgrenzbare Ursachen eher schwer zu definieren sind und die Genese der POCD multifaktoriell ist.

Bislang einheitlich beschrieben wurde lediglich ein starker Einfluss des Patientenalters auf die Entwicklung einer POCD [4, 97, 136, 148]. Da sich mit dem Alter das Hirnvolumen, die Anzahl der Neuronen (insbesondere im Kortex, Hippocampus und Kleinhirnbereich) sowie die neuronale Vernetzung reduziert, zeichnet sich das alternde Gehirn durch eine verminderte Hirnleistung sowie zerebrale Kompensationsfähigkeit (auch „kognitive Reserve“ genannt) aus. Diese kognitive Reserve ist dabei abhängig vom Ausbündungsgrad des Individuums [34]. Dem entsprechend konnten in zuvor durchgeführten Studien erhöhte POCD-Inzidenzen bei Patienten mit einem niedrigeren Bildungsniveau festgestellt werden [4, 97, 98]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit bereits vorbestehenden milden kognitiven Einschränkungen (MCI) eine erhöhte Inzidenz für POCD aufweisen, sodass eine MCI ein guter Prädiktor für eine später auftretende POCD ist [4, 132]. Auch Erkrankungen, die mit einer reduzierten Hirnleistung assoziiert sein können wie Depression, Demenz, Diabetes mellitus mit dadurch ausgelöster zerebraler Mikroangiopathie, stattgehabte zerebrale Ischämien (mit und ohne Residuen), aber auch eine langjährige Alkoholanamnese scheinen die Entwicklung einer POCD zu begünstigen [4, 59, 67, 98]. Zudem konnte von Hudetz et

al. gezeigt werden, dass Patienten mit einem metabolischen Syndrom eine erhöhte Inzidenz für POCD aufwiesen [60, 63].

Zu den patientenassoziierten Einflussfaktoren sind auch operative Faktoren wie die Art, Dauer und Ausdehnung der operativen Maßnahmen sowie dabei auftretende Komplikationen und Revisionseingriffe bedeutsam [117]. So tritt nach kardiochirurgischen Eingriffen aber auch nach ausgedehnten orthopädischen und abdominal-chirurgischen Eingriffen die POCD häufiger auf [35, 97, 123, 136, 148]. Dabei muss zwischen einem kurzfristigen Auftreten und einer langanhaltenden POCD-Symptomatik unterschieden werden. Evered et al. zeigte beispielsweise, dass die Inzidenz nach kardiochirurgischen Eingriffen in der Frühphase höher ist als nach nichtkardiochirurgischen Eingriffen, sich allerdings nach drei Monaten keine Unterschiede mehr zwischen den Gruppen feststellen lassen. Ebenso wurde kein Unterschied zwischen Anästhesieverfahren gefunden (Hüftgelenkersatz und Koronarchirurgie in Allgemeinanästhesie, Koronarangiographie in milder Sedierung) [38] (siehe Tab.5).

Operationsart	Testung nach 1 Woche	Testung nach 3 Monaten
Hüftgelenkersatz	17 %	16 %
Koronarchirurgie	43 %	16 %
Koronarangiographie		21 %

Tab.5: POCD Inzidenzen unterschiedlicher Operations- und Anästhesiearten. Nach [38]

Da das kardiochirurgische Patientenkollektiv primär eine erhöhte Inzidenz für POCD aufweist, wurde eine mögliche Embolisation unter extrakorporalem Kreislauf angenommen. Untersuchungen zeigten aber keine Differenzen zwischen Patienten, die mit (CCAB) und ohne (OPCAB) Herz-Lungen-Maschine operiert wurden [37, 68, 69]. So scheint der extrakorporale Kreislauf nicht die primäre Ursache der POCD-Entwicklung in diesem Patientenkollektiv zu sein.

Zahlreiche Untersuchungen bearbeiteten die Fragestellung von Inzidenzunterschieden zwischen Allgemeinanästhesie- und Regionalanästhesie-Verfahren, da angenommen wurde, dass eine Allgemeinanästhesie eine größere POCD-Inzidenz im Gegensatz zur Regionalanästhesie aufweisen müsse. Es konnten keine Unterschiede zwischen den Anästhesieverfahren festgestellt werden, wohl aber eine leichte nicht-signifikante

Tendenz zu vermehrter kurzfristiger POCD nach Allgemeinanästhesien [15, 25, 43, 93, 111, 135, 158].

Anästhesieverfahren	Testung nach 1 Woche	Testung nach 3 Monaten
Allgemeinanästhesie	19,7 %	14,3 %
Regionalanästhesie	12,5 %	13,9 %

Tab.6: POCD Inzidenzen unterschiedlicher Anästhesieverfahren. Nach [111]

Über den Einfluss von Anästhetika bestehen unterschiedliche Auffassungen. So konnte in der ISPOCD-Studie sowie in weiteren Studien keine erhöhte POCD-Inzidenz in Bezug auf Narkosemedikamente gefunden werden [43, 97, 98]. Andere Autoren beschreiben Anästhetika als einen Risikofaktor für POCD [53, 148]. Vergleichsstudien zwischen Inhalationsanästhetika und einer total-intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol konnten ein signifikant niedrigeres Auftreten von kurzfristigen kognitiven Einschränkungen unter Inhalationsanästhesie in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv feststellen [121, 127]. In einer Pilotstudie mit 45 Patienten konnte Zhang et al. zudem einen signifikanten Unterschied zwischen Isofluran und Desfluran aufzeigen. Dabei trat unter Isofluran in 23% und unter Desfluran in 0% der Fälle eine POCD auf. Die Ergebnisse sind aber aufgrund der geringen Probandenzahl nur eingeschränkt verwertbar. Steinmetz untersuchte Patienten, die eine TIVA mit Propofol bekamen in Bezug auf ihre Metabolisierungseigenschaften des Cytochrom-P450-Isoenzymystems. Es konnte aber kein Zusammenhang zwischen POCD und den Metabolisierungseigenschaften gefunden werden [133]. Beschrieben wurde auch ein Einfluss der Anästhetika auf die Lernleistung in der frühen Kindheit bis zur Adoleszenz [40, 64], sodass Anästhetika insbesondere auf das sich entwickelnde Gehirn eine gewisse Neurotoxizität zu besitzen scheinen. In Anbetracht der uneinheitlichen Ergebnisse sind aus aktueller Sicht Anästhetika als alleiniger Trigger einer POCD wahrscheinlich nicht hauptverantwortlich aber mitbeteiligt.

Weiterhin konnte gezeigt werden, dass postoperative Schmerzen bedeutsam für die POCD Entwicklung sind [43, 57]. Ebenso ist eine inadäquate Nachtruhe mit häufigem erwachen mit einem häufigeren Auftreten von POCD vergesellschaftet [48].

In der großen ISPOCD Studie erfolgte auch eine Evaluation des Einflusses von postoperativer Hypotonie und Hypoxie. Dort zeigte sich kein Einfluss beider Faktoren auf die POCD [97]. Browne et al. konnten 2003 in Ihrer Studie wiederum eine signifikante Korrelation zwischen Hypoxie und POCD in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv feststellen [14]. Eine eindeutige Assoziation beider Faktoren scheint daher nicht gegeben.

Gegenstand intensiver Forschungen ist seit einiger Zeit auch der Einfluss von Inflamationsprozessen insbesondere im Hippocampus-Bereich auf die POCD-Entwicklung. Caza et al. beschreibt, dass im Nagetier-Modell zwischen diesen beiden Entitäten eine Korrelation besteht [19]. Als Grund dafür werden das mit der Operation einhergehende Gewebetrauma und die anschließende Inflamationsreaktion mit beteiligter Neuroinflammation vermutet [53, 148]. Unterstützt wird die Hypothese auch durch die Tatsache, dass ausgedehnte Operationen – und damit einhergehendes ausgeprägteres Trauma – häufiger zu einer POCD führen. So führt Ge et al. einen positiven SIRS-Score als einen unabhängigen Risikofaktor für POCD an [47].

In mehreren insbesondere tierexperimentellen Studien konnte gezeigt werden, dass nach einem operativen Reiz proinflammatorische Zytokine wie das Interleukin-1 β (IL-1 β), das Interleukin-6 (IL-6), der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) aber auch das C-reaktive Protein (CRP) unter anderem in der Hippocampusformation vermehrt messbar waren [18, 20, 51, 61, 141]. Lin et al. konnte ebenfalls an Ratten nachweisen, dass nach einer Isofluran-Exposition eine erhöhte IL-1 β -Konzentration auftrat und dies bei den Ratten mit einer geringeren Lernkurve vergesellschaftet war. Lin konnte ebenfalls eine geringere neuronale Dichte im Hippocampus (insb. in der CA1-Region) feststellen [85]. Daher lässt sich vermuten, dass Isofluran über eine IL-1 β -vermittelte Inflammation zu neuronalen Zellschädigungen führt.

Zudem zeigte sich nach einer Teil-Hepatektomie bei Ratten eine vermehrte Aktivierung von Mikrogliazellen [18]. Eine weitere Studie konnte an Mäusen nach Isofluran-Exposition sowie nach Appendektomie eine Überexpression proinflammatorischer Zytokine und ebenfalls eine Überaktivierung von Mikrogliazellen im Hippocampusbereich nachweisen [151]. Mikrogliazellen gehören zusammen mit Astrozyten und Oligodendrozyten zur zweiten großen Gruppe neben den Neuronen, den Gliazellen. Die Mikrogliazellen stellen im Zentralnervensystem das Immunsystem dar

und können nach Aktivierung durch amöboide Fortbewegung zum Ort einer Läsion migrieren (z.B. eine ischämische Region nach Schlaganfall oder ein mit Bakterien infiziertes Gebiet). Dort können sie proliferieren, phagozytieren und Antigene an andere Immunzellen präsentieren [29, 74]. Mikroglia wird daher dem mononukleär-phagozytären-System (MPS) zugeordnet. Die Mikroglia erlangt in den letzten Jahren zunehmende Aufmerksamkeit, da vermutet wird, dass die Mikroglia an einer Vielzahl neurologischer Erkrankungen beteiligt sein könnte, wie zum Beispiel der Multiplen Sklerose oder demenzielle Erkrankungen wie Alzheimer und Parkinson. Dabei scheinen Sie neben der Schutzfunktion vor Infektionen auch eine Rolle bei Autoimmunprozessen zu spielen. Im Falle der Multiplen Sklerose kommt es beispielsweise zu einer Phagozytose von körpereigenem Myelin (der durch Oligodendrozyten produzierten Umhüllung von Nervenaxonen) mit anschließender Präsentation an T-Zellen und Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine [29]. Dadurch kommt es zu einem Abbau von Myelin und zum Untergang der Oligodendrozyten (im peripheren Nervensystem auch Schwann'sche Zellen genannt). Astrozyten und Mikroglia sezernieren nach einem operativen Stimulus große Mengen Zytokine (wie Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α), Interleukine) und Zyklooxygenasen [34]. Es ist daher vorstellbar, dass eine durch einen Trigger ausgelöste Überaktivierung von Mikrogliazellen im Hippocampusbereich zu einer Zellzerstörung mit nachfolgenden kognitiven Leistungseinbußen führt.

Wan et. al. konnte 2010 ebenfalls an Mäusen, an denen eine Teil-Hepatektomie vollzogen wurde mit anschließendem POCD-Nachweis, zeigen, dass sich im Hippocampus vermehrt eine aktivierte Mikroglia und Astroglia nachweisen lies sowie eine erhöhte Transkription und Translation des β -Amyloid-Vorläufer Proteins mit Produktion von β -Amyloid. Weiterhin konnte eine verstärkte Tau-Protein-Hyperphosphorylierung registriert werden [150]. β -Amyloid-Plaques außerhalb und Tau-Protein-Ablagerungen innerhalb der Nervenzellen konnten mit der Alzheimer Krankheit in Verbindung gebracht werden [13, 88]. Mandal et al. zeigte in seinen Arbeiten auf, dass Isofluran und Desfluran in klinisch eingesetzten Dosierungen eine Oligomerisation von β -Amyloid-Proteinen induziert und somit in einer Neurodegeneration involviert sein könnte [90]. Dies führte zu der Annahme, dass die POCD in Verbindung mit der Alzheimer Demenz (AD) stehen könnte oder die POCD

nur eine symptomatische Ausprägung der AD ausgelöst durch volatile Anästhetika ist [12, 41]. Eine weitere Assoziation zur AD zeigten Studien zum Apolipoprotein E 4 Allel (APOE-epsilon 4), welches ein starker Risikofaktor für die AD-Entwicklung ist [23]. Cao et al. stellte in einer Metaanalyse fest, dass das APOE-epsilon 4 Allel signifikant das Auftreten einer kurzfristigen POCD erhöhte. Nach ein bis drei Monaten und nach einem Jahr konnte keine Assoziation gefunden werden [17]. 2012 konnte hingegen durch Steinmetz et al. aus der Patientenpopulation der beiden großen ISPOCD Studien keine signifikante Assoziation zwischen POCD und Demenz gefunden werden [134]. Weitere Forschung in diesem Bereich scheint daher notwendig zu sein um die pathogenetischen Verbindungen beider Erkrankungen zu verifizieren und ob die POCD mit einer Demenz assoziiert ist oder für eine Demenz prädisponiert [137].

Da es bei der Entwicklung einer POCD zu neuronalen Schädigungen mit Zellnekrose zu kommen scheint, wurde versucht, neuronale Biomarker zur Diagnostik zu finden wie die Neuronen Spezifische Enolase (NSE) oder dem S-100 β Protein – ein für einige Astrozytenarten spezifisches Eiweiß. Peng et al. zeigte in einer Metaanalyse aus 13 Studien einen signifikanten Zusammenhang von POCD und S-100 β , aber nicht mit der NSE. Des Weiteren konnte Peng eine Assoziation mit dem Interleukin-6 (IL-6) feststellen, aber nicht mit den Interleukin-1 β (IL-1 β) und dem Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF α) [104]. In Zusammenschau scheint sich die Autorenschaft nicht gänzlich einig, ob eine S-100 β -Diagnostik als Screeningverfahren ausreichend geeignet ist [66, 86, 87]. POCD scheint ein Phänomen zu sein, dass stark mit Inflamationsprozessen in Verbindung steht. Es wurden daher auch Untersuchungen zu Stresshormonen wie dem Cortisol durchgeführt, welche bei POCD-Patienten nach operativen Eingriffen erhöhte Werte zeigten [71]. Bei Änderungen im Cortisol-Spiegel (Morbus Addison und Cushing-Syndrom) kommt es bei den betroffenen Patienten zu kognitiven Veränderungen mit Vigilanzstörungen. So konnte auch Rasmussen et al. einen signifikanten Bezug zur POCD und Veränderungen im Cortisolspiegel feststellen [113]. Engelhard et al. beschreibt zudem auch Veränderungen im Endorphinspiegel als bedeutsam. Insbesondere Störungen der zirkadianen Rhythmik dieser Hormone hervorgerufen durch eine operativ ausgelöste systemische Stressreaktion könnten einen wichtigen Faktor bei der POCD-Entwicklung darstellen [34, 113].

Engelhard stellt in Ihrer Übersichtsarbeit aus 2008 [34] auch dar, dass Imbalancen im zerebralen Neurotransmitter Haushalt, insbesondere im cholinergen aber auch im monoaminergen System mit POCD vergesellschaftet sind. So zeigt sich ein Mangel an Acetylcholin oder ein Überschuss von Dopamin, Noradrenalin oder Serotonin mit kognitiven Störungen einhergehend. Ebenso führen Interleukine zu einer vermehrten Dopaminfreisetzung sowie verminderten Acetylcholinfreisetzung. Das zerebrale cholinerge Defizit führt weiterhin zu einer verminderten Aktivierung des Nervus vagus, welche über den sogenannten „cholinergen antiinflammatorischen Signalweg“ zu einer reduzierten Zytokinausschüttung (TNF α) aus zirkulierenden Makrophagen führt und damit die Inflamationsantwort des Organismus begrenzt [2, 120, 144]. Daher hat ein cholinerges Defizit nicht nur direkten Einfluss auf das kognitive Leistungsvermögen sondern auch auf den Inflamationsprozess, der bei einem Acetylcholinmangel weniger bedämpft wird. Diese Leistungsdefizite können durch Acetylcholinesterase-Inhibitoren (Ache-Inhibitoren) und Neuroleptika (Dopamin-D₂-Rezeptorantagonisten) teilweise aufgehoben werden [34]. Ache-Inhibitoren führen über eine Hemmung der Acetylcholinesterase zu einem verminderten Abbau des Transmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt, damit zu einem erhöhten Angebot und einer vermehrten Wirkung des Transmitters.

Ancelin et al. konnte an 372 Patienten mit einem Alter > 60 Jahre, die in zwei Gruppen unterteilt wurden (Einnahme vs. keine Einnahme von anticholinergen Medikamenten) zeigen, dass nach einem Jahr die Gruppe mit der Medikamenteneinnahme deutlich schlechtere Resultate bei neuropsychologischen Testungen erlangte. Insbesondere zeigte sich die Reaktionszeit, Aufmerksamkeit, non-verbales Gedächtnis, visuell-räumliche Fertigkeiten und die sprachliche Aufgabenbewältigung beeinträchtigt, nicht aber logisches Denken, die Wiedergabe von Wortlisten (mit und ohne zeitliche Verzögerung) sowie das implizite Gedächtnis. So war die Einnahme einer anticholinerg wirksamen Medikation ein starker Prädiktor für eine milde kognitive Einschränkung [3].

Auch bei Demenzerkrankungen wie der Alzheimer Erkrankung spielt eine zerebrale cholinerge Neurotransmitterarmut eine wichtige Rolle, sodass gemäß den S3-Demenz-Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) sowie der Deutschen Gesellschaft für

Neurologie (DGN) von 2016 Acetylcholinesterase-Inhibitoren wie Donepezil, Galantamin oder Rivastigmin zur Therapie empfohlen werden [31].

In Anbetracht der Ähnlichkeiten in Teilen der Genese der POCD mit Erkrankungen wie der Alzheimer Demenz aber auch dem zentralen anticholinergen Syndrom (ZAS) könnten weitere Untersuchungen zur Assoziation zwischen diesen Erkrankungen sinnvoll sein. Eine Übersicht über potentielle Risikofaktoren für die Entwicklung einer POCD gibt Tab.7.

Patientenbezogene Risikofaktoren	hohes Alter
	geringes Bildungsniveau
	zerebrale, kardiale oder vaskuläre Erkrankungen
	Schlaganfall (+/- Residuen)
	vorbestehende milde kognitive Leistungseinschränkung
	demenzielle Erkrankungen
	Depression
	Diabetes mellitus
	Hypothyreose
	Alkoholanamnese, Nikotinanamnese
Operationsbezogene Risikofaktoren	Inflammation (SIRS, Sepsis)
	ausgedehnter operativer Eingriff, lange Operationsdauer
	intra-/postoperative/operative Komplikationen
	Revisionseingriffe
	kardiochirurgische Eingriffe
	ausgedehnte Extremitäten Eingriffe (z.B. Hüftprothesen)
	gefäßchirurgische und neurovaskuläre Operationen
Anästhesiebezogene Risikofaktoren	postoperative Schmerzen
	langwirksame Anästhetika
	Störungen der Homöostase (z.B. Elektrolyte, Dehydratation,...)
	Organischämien durch Hypoxie und Hypoperfusion
Medikamentöse Risikofaktoren	intra-/postoperative anästhesiologische Komplikationen
	Anticholinergika (Atropin, Scopolamin)
	Psychopharmaka (trizyklische Antidepressiva, Neuroleptika)
	Immunmodulatoren (Glukokortikoide, Promethazin)
	Antiparkinsonmittel (Biperiden, Trihexyphenidyl)
	Chemotherapeutika (Gyrasehemmer, Penicillin, Sulfonamide, Aciclovir, Antimykotika)
	kardiovaskulär wirksame Medikamente (Digitalis, ACE-Hemmer, β -Blocker)
	Anästhetika (Benzodiazepine, Opioide, Barbiturate, Ketamin)
Allgemeine Risikofaktoren	H2-Rezeptorantagonisten (Cimetidin, Ranitidin)
	langer Krankenhausaufenthalt
	lange Immobilisation
	gestörter Tag-/Nachtrhythmus, schlechte Schlafbedingungen (z.B. durch hohe Umgebungslautstärke oder Licht)
	lange Katheterliegedauer (Infektionen, Kathetersepsis)
	verzögerter Einsatz von Hör- u. Sehhilfen
Isolation (reduzierter Angehörigenkontakt)	

Tab.7: Potentielle Risikofaktoren für POCD. Modifiziert nach [34, 123]

1.6. Prävention der POCD

Da die Ätiologie der POCD weiterhin noch größtenteils ungeklärt ist, sind Strategien zur Vermeidung bislang nur begrenzt verfügbar und von geringer Evidenz. Aufgrund der multifaktoriellen Ursachen ist eine singuläre Präventionsstrategie nicht erfolgversprechend. Daher erscheint es sinnvoll, über den gesamten operativen Verlauf Maßnahmen zur Verhinderung eines Auftretens einer POCD zu treffen innerhalb einer Betreuung durch ein interdisziplinäres Team bestehend aus Anästhesie, Chirurgie und Geriatrie [79].

Um dies zu gewährleisten müssen bereits bei der präoperativen stationären Aufnahme diejenigen Patienten erfasst werden, die ein erhöhtes Risiko mit sich bringen (siehe Tab.7). Bei diesem Patientenkollektiv sollte während des gesamten Krankenhausaufenthaltes auf eine möglichst kurze Nahrungskarenz, eine adäquate Hydratation sowie Homöostase von Elektrolyten, Säure-Base-Haushalt, Glukosespiegel sowie Schilddrüsenhormonen geachtet werden [34, 53, 123]. Ebenso ist eine ausreichende Nachruhe mit ungestörtem Schlaf vor und nach der Operation sicherzustellen, da ein gestörter Tag-Nacht-Rhythmus sich negativ auf die Entwicklung einer POCD auswirken kann [48, 78, 112]. Einer medikamentösen Prämedikation (zumeist mit Benzodiazepinen) sollte bei fortgeschrittenem Alter sehr zurückhaltend begegnet werden.

Intraoperativ ist ein minimal-invasives Vorgehen mit möglichst kurzen Operationszeiten sowie eine möglichst kurze Hospitalisierungszeit anzustreben („Fast-Track-Regime“) [16, 112, 148]. Auf anästhesiologischer Seite sollten kurzwirksamen Anästhetika der Vorzug gegeben werden [148]. Die Anästhesieform (Allgemeinanästhesie, Regionalanästhesie oder Kombinationen) zeigte dabei keinen Einfluss auf die Erlangung einer POCD [34, 53]. Bezüglich der Wahl des Anästhetikums (ob volatil oder intravenös) kann zurzeit keine eindeutige Empfehlung ausgesprochen werden. Engelhard et al. empfiehlt zudem Medikamente mit anticholinergem Wirkung bzw. Nebenwirkung zu vermeiden [34]. Fox et al. zeigt in einer großen Metaanalyse ebenfalls, dass eine anticholinerge Medikation mit einer kognitiven und physischen Verschlechterung einhergeht [44]. Eine Übersicht dieser Arzneistoffe gibt Tab.8 und Tab.9.

Arzneistoffgruppe	Arzneistoffe
Antiemetika, Antivertiginosa	Dimenhydrinat, Promethazin, Scopolamin
Parkinsonmedikamente	Benzatropin, Biperiden, Trihexyphanidyl, Metrixen
Gastrointestinale Spasmolytika, Sekretionshemmer	Butylscopolamin, Pirenzepin
urologische Spasmolytika	Oxybutynin, Tolerdin, Fesoterodin, Darifenacin, Solifenacin
inhalative Bronchodilatoren	Ipratropium, Tiotropium, Aclidiniumbromid
Mydriatika	Atropin, Scopolamin, Homatropin, Tropicamid
Intensivmedizin	Atropin

Tab.8: Arzneistoffe mit anticholinerger Hauptwirkung. Nach [96, 138].

Arzneistoffgruppe	Arzneistoffe
Antiarrhythmika	Chinidin, Procainamid
Antihistaminika (Sedativa, Antiallergika)	Diphenhydramin, Promethazin, Cetirizin
Muskelrelaxanzien	Orphenadrin
Ulkusmedikamente	Cimetidin, Ranitidin
Antidepressiva	trizyklische Antidepressiva
Antipsychotika	Chlorpromazin, Thioridazin, Clozapin, Olanzapin
Analgetika	Pethidin, Fentanyl, Methadon, Morphin, Tramadol
Benzodiazepine	Diazepam, Temazepam

Tab.9: Arzneistoffe mit anticholinerger Nebenwirkung. Nach [96, 138].

Operative sowie anästhesiologische Komplikationen und Wiederholungseingriffe sollten vermieden werden.

Eine Überwachung der Narkosetiefe (mittels EEG z.B. Bispektraler Index = BIS-Monitoring) sowie der zerebralen Sauerstoffsättigung (z.B. Near-infrared spectroscopy = NIRS-Monitoring) wird von einigen Autoren empfohlen, da Patienten die eine tiefe Narkoseführung erfuhren (längere Phasen in Burst-Suppression) weniger POCD entwickelten [9, 28, 39, 148].

Während des gesamten Krankenhausaufenthaltes sollten frühzeitig Hör- und Sehhilfen des Patienten eingesetzt und eine regelmäßige zeitliche, örtliche und situative Orientierung des Patienten durchgeführt werden. Hierzu trägt ein vermehrter Angehörigenkontakt ebenfalls bei.

Eine Übersicht der Präventionsmaßnahmen gibt Tab.10.

präoperativ	Risikopatienten erkennen
	Reduktion POCD-begünstigender Medikamente (z.B. Benzodiazepine)
	Verwendung kurzwirksamer Medikamente
	zurückhaltende medikamentöse Prämedikation bei alten Patienten
	Nahrungskarenz minimieren
	ungestörter Schlaf sowie Tag-Nacht-Rhythmus
	Angehörigenkontakte fördern
intraoperativ	Verwendung kurzwirksamer Anästhetika
	minimal-invasive Operationstechniken
	kurze Operationszeiten
	Vermeidung von Komplikationen und Revisionen
	Koronarchirurgie: langsame Wiedererwärmung unter extrakorporalem Kreislauf in Hypothermie
	Homöostase aufrechterhalten
	Organischämien vermeiden
	adäquates Volumenmanagement
	Hyperglykämien vermeiden (insb. bei Nichtdiabetikern während kardiochirurgischen Operationen)
	zurückhaltendes Transfusionsregime
	Monitoring von EEG und zerebraler Sauerstoffsättigung
	ausreichende Narkosetiefe
postoperativ	adäquate multimodale opiatarme Schmerztherapie
	frühe Mobilisierung
	Nahrungskarenz minimieren
	ungestörter Schlaf sowie Tag-Nacht-Rhythmus
	Angehörigenkontakte fördern
	regelmäßige Re-Orientierung des Patienten
	frühzeitiger Einsatz von Hör- u. Sehhilfen
frühzeitige Entlassung („Fast-Track“)	

Tab.10: Präventionsmöglichkeiten der POCD. Modifiziert nach [9, 16, 52, 78, 112, 123]

1.7. Bedeutung der POCD

Die POCD ist eine postoperative Komplikation, welche im höheren Maße Personen im fortgeschrittenen Alter betrifft. Betrachtet man die demographische Entwicklung, so wird laut WHO der Anteil an Personen über 60 Jahre sich zwischen den Jahren 2000 und 2050 von etwa 11% auf 22% verdoppeln [157]. Der ältere Mensch ist zudem öfter angewiesen auf eine operative Versorgung. Auch die ständig fortschreitende Verbesserung der Qualität der medizinischen Techniken wird zu einem Anstieg an

Operationen führen. Daher wird der geriatrischen Medizin in Zukunft eine immer wichtiger werdende Rolle zufallen.

Mit Zunahme von Operationen an geriatrischen Patienten ist zu vermuten, dass auch ein postoperatives Auftreten von kognitiven Störungen häufiger im klinischen Alltag anzutreffen sein wird. Besteht bei dieser Patientengruppe nach Entlassung aus dem Krankenhaus weiterhin eine POCD-Symptomatik, konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes Risiko besteht innerhalb eines Jahres zu versterben [36, 98, 135, 136]. Des Weiteren kann es durch langfristig bestehende kognitive Einbußen zu einer schlechten postoperativen Rekonvaleszenz mit Verlust der Unabhängigkeit und vermehrter Inanspruchnahme von Transferleistungen durch notwendige Betreuungsmaßnahmen kommen [5, 116]. Eine frühzeitige Berentung konnte ebenfalls in einer Studie festgestellt werden [136]. Somit stellt die POCD auch einen Kostenfaktor dar, der zu diesem Zeitpunkt noch nicht ausreichend beziffert werden kann.

1.8. Diagnostik der POCD und Testmethoden

Um eine kognitive Beeinträchtigung adäquat zu diagnostizieren wurden bereits im Jahre 1995 Konsensus-Empfehlungen veröffentlicht [99]. Diese empfehlen den Einsatz einer Testbatterie bestehend aus mehreren Tests. Einzeltests werden als nicht ausreichend angesehen, da verschiedene Aspekte des Gedächtnisses betroffen sein können. Dabei müssen bei einer Beurteilung der Gedächtnisleistung immer folgende Aspekte mitberücksichtigt werden (siehe Tab.11).

Orientierung (zur Person, Zeit, Ort, Situation)
perzeptuelle Fähigkeiten (Sehen, Hören)
visuell-räumliche und räumlich-konstruktive Fähigkeiten
Aufmerksamkeit
Sprache
Intelligenz
Exekutivfunktionen
Antrieb
Depression
typische Verhaltensauffälligkeiten im Alltag wie z.B. Konfabulationen
andere Aspekte, die die Funktionsfähigkeit beeinflussen können (z. B. Schmerzen, Fatigue, Schlaf, Medikamente)

Tab.11: Wichtige Zusatzaspekte bei der neuropsychologischen Testung. Nach [142]

Hierbei ist zu beachten, dass die Gehirnleistungen häufig mit anderen Defiziten (insbesondere mit Störungen von Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen) einhergehen und eine differentialdiagnostische Abgrenzung notwendig ist [30].

Die verwendeten Einzeltests der Testbatterie sollten die verschiedenen Aspekte der Gedächtnisleistung möglichst umfassend abdecken. Dazu zählen zum Beispiel Lern- und Behaltensleistungen für verbales vs. visuelles Material, kurz-, mittel- und längerfristige Behaltensleistungen oder Lernen mit verschiedenen Abrufmodalitäten (z.B. freier Abruf vs. Rekognition). Zusätzlich können Teilaspekte mittels gezielter Subtests evaluiert werden [142]. Laut den Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) von 2012 [30] muss die Testbatterie mindestens ein Verfahren zur Erfassung folgender Aspekte beinhalten:

- Orientierung
- Gedächtnisspanne und Arbeitsgedächtnis
- unmittelbarer und verzögerter Reproduktion verbaler und figuraler Informationen
- ein Lernparadigma

Die DGN empfiehlt in Ihrer Leitlinie die Verwendung von Tests zur Erfassung des

Kurz-/Arbeitszeitgedächtnis

Kurzfristiges Halten und mentales Manipulieren verbaler und figuraler Informationen (z.B. Zahlen- oder Blockspannen aus dem Wechsler Memory Scale WMS-III)

Langzeitgedächtnis (Lern- und Behaltensleistung, Neugedächtnis)

Unmittelbare Reproduktion expliziter verbaler und figuraler Informationen, die im Umfang die Aufnahmekapazität des Kurzzeitgedächtnisses übersteigen (z. B. Wiedergabe eines Textes oder geometrischer Figuren

verzögerte Wiedergabe der unmittelbar reproduzierten Informationen nach einem Intervall von 20–30 Minuten, nach Möglichkeit auch nach 24 Stunden

Durchführung eines Lernparadigmas (z. B. Lernen einer Wortliste) zur Untersuchung des Lernzuwachses mit Wiederholung sowie Darstellung proaktiver und retroaktiver Interferenzeffekte

Überprüfung verschiedener Abrufmodalitäten (freier Abruf, Abruf mit Hinweisreizen, Wiedererkennen

Altgedächtnis (retrograde Amnesie)

Wiedergabe von autobiografischen und öffentlichen semantischen und episodischen Informationen aus verschiedenen Lebensabschnitten

subjektiv relevantes domänenspezifisches Wissen (z. B. berufliches Fachwissen)

Tab.12: Empfehlungen zur Erfassung von Gedächtnisleistungen der DGN. Nach [30]

Zusätzlich können folgende Gedächtnisaspekte überprüft werden:

posttraumatische Amnesie

implizites Gedächtnis

prospektives Gedächtnis

Metagedächtnis

Copingstrategien

Tab.13: Weitere überprüfbare Gedächtnisaspekte. Nach [142]

Die verwendeten Tests sollen ferner den allgemeinen Gütekriterien wie Objektivität, Reliabilität und Validität genügen, wie auch eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität besitzen. Dies konnte für die ISPOCD-Methode gezeigt werden [83, 109]. Ebenso sollten sie nicht zu leicht oder zu schwer sein um die Testergebnisse nicht durch Floor oder Ceiling Effekte zu beeinflussen. Zu dem Floor Effekt (Bodeneffekt) kommt es, wenn Aufgrund eines schweren Tests alle Ergebnisse im unteren Bereich angesiedelt sind und sich dadurch keine Diskrimination zwischen den Probanden erreichen lässt. Der Ceiling Effekt (Deckeneffekt) beschreibt den umgekehrten Fall, wenn die Testaufgaben zu leicht gestellt sind und alle Ergebnisse im oberen Bereich liegen. Auch hier lassen sich die Probanden nicht mehr adäquat unterscheiden [109].

Es sollte bei den Testungen nur einen geringen Einfluss durch Lerneffekte geben und Parallelversionen sollten bei Vorhandensein verwendet werden. Zudem muss zur Bestimmung von kognitiven Veränderungen nach einer Operation die Ausgangssituation des Patienten erfasst werden, also auch eine präoperative Testung erfolgen. Dabei sollten die Testverfahren einen hohen Grad an Standardisierung aufweisen um Einflüsse durch das Untersucher-Personal zu unterbinden.

Weiterhin hat auch die Anzahl der Untertests Einfluss auf das Ergebnis. So konnte Lewis et al. nachweisen, dass eine Erhöhung der Anzahl an Untertests zu einer

Erhöhung der falsch positiven Diagnosen führt [84]. Eine Beschränkung ist somit anzustreben.

Entsprechend diesen Empfehlungen wurde in der großen multizentrischen ISPOCD1-Studie [97] eine Auswahl an psychometrischen Testverfahren verwendet, an die sich auch die hier vorgelegte Studie orientiert hat. Da sich die POCD vornehmlich auf das Neugedächtnis und nicht auf das Altgedächtnis auswirkt, wurden vornehmlich entsprechende Testverfahren ausgewählt. Eine detaillierte Beschreibung der verwendeten Testbatterie erfolgt in Kapitel 2.3.

1.9. Höhere Hirnfunktionen und Gedächtnis

Die postoperative kognitive Dysfunktion stellt eine Einschränkung der Hirnleistung dar. Dabei können verschiedene Aspekte betroffen sein wie Merkfähigkeit für Wörter und Bilder also verbale und sprachliche Fähigkeiten, das Sprachverständnis, Lernen und Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit und Wahrnehmung, Kombinationsvermögen, numerische Fähigkeiten, visuell-motorische und manuelle Fähigkeiten, exekutive Funktionen und das visuell-räumliche Abstraktionsvermögen [5, 15, 100].

1.9.1 Gedächtnisprozesse, struktureller Aufbau und Gedächtnisarten

Da das Gehirn mit seinen Funktionen sehr komplex aufgebaut ist, sind viele Aspekte bisher noch nicht vollständig erforscht und verstanden. Gleiches gilt auch für die Hirnfunktion Gedächtnis. Im Folgenden soll eine Übersicht über Einteilungsmöglichkeiten und strukturellen Aufbau des Gedächtnisses gegeben werden sowie im anschließenden Kapitel eine Übersicht über anatomisch relevante Strukturen mit Beteiligung an Gedächtnisprozessen.

Eine Möglichkeit der Einteilung besteht darin, das Gedächtnis im zeitlichen Ablauf zu unterteilen. Dabei bezeichnet man Anteile die bereits eingespeichert sind als Altgedächtnis und Anteile die neu erlernt werden als Neugedächtnis. Dabei wird nach dem Mehrspeichermodell von Atkinson und Shiffrin aus dem Jahre 1968 das neu zu erwerbende Material über Sinneseindrücke (visuell, auditiv, haptisch) dem sensorischen Gedächtnis (auch Ultrakurzzeitgedächtnis genannt) und darüber dem

Kurzzeitgedächtnis zugeführt [8]. Das Kurzzeitgedächtnis stellt das Arbeitsgedächtnis dar. Im Kurzzeitgedächtnis können nur begrenzte Mengen an Informationen (7 ± 2 Elemente) für Sekunden bis Minuten gespeichert werden [95]. Relevante Informationen werden anschließend in das Langzeitgedächtnis überführt. Dieser Überführungsprozess wird auch Gedächtniskonsolidierung genannt und kann Tage bis Monate betragen. Dabei wird im Kurzzeitgedächtnis das aufgenommene Material gefiltert, strukturiert und für das Langzeitgedächtnis aufbereitet. Im Langzeitgedächtnis schließlich werden die Inhalte für Jahre bis Jahrzehnte eingespeichert. Aus dem Langzeitgedächtnis können diese Informationen wieder in das Kurzzeitgedächtnis zurück überführt werden. Das Langzeitgedächtnis stellt dabei den Gesamtspeicher dar, in dem das gesammelte Wissen abgespeichert ist [75, 156].

Das Langzeitgedächtnis lässt sich in vier grundsätzliche Prozesse unterteilen:

- Lernen/Enkodierung (neue Einspeicherung von Informationen)
- Speicherung/Konsolidierung (Aufbewahrung und Festigung von Informationen)
- Erinnern/Abrufen
- Vergessen

Des Weiteren lässt sich das prospektive Gedächtnis abgrenzen, welches dazu dient, Aufgaben oder Termine die zu einem späteren Zeitpunkt auszuführen sind, zu erinnern. Dazu werden unterschiedliche Fähigkeiten wie Aufmerksamkeits-, Gedächtnis und Exekutivfunktionen benötigt [142].

Bei der Konsolidierung werden die Gedächtnisinhalte nicht gleichförmig in das Langzeitgedächtnis eingespeichert sondern lassen sich unterteilen in ein prozedurales und ein deklaratives Gedächtnis. Das prozedurale Gedächtnis (auch implizites Gedächtnis genannt) beinhaltet dabei Fertigkeiten und Bewegungsabläufe wie zum Beispiel Klavierspielen oder Fahrradfahren. Die Prozesse des impliziten Gedächtnisses laufen zumeist unbewusst ab [21, 75, 142].

Dem gegenüber steht das deklarative (oder auch explizite) Gedächtnis, das als Informationsspeicher für Faktenwissen und Ereignisse dient. Diese Informationen können im Gegensatz zu impliziten Gedächtnisinhalten klar beschrieben und "deklariert" werden. Tulving unterteilte 1972 das deklarative Gedächtnis weiter in ein

episodisches und ein semantisches Gedächtnis. Dem episodischen Gedächtnis kommt dabei die Speicherung persönlicher autobiographischer Ereignisse zu. Das semantische Gedächtnis hingegen enthält von der Person unabhängiges Faktenwissen wie Formeln, Wörter, Weltwissen (z.B. Berlin ist die Hauptstadt von Deutschland) [21, 142, 147].

Tulving und Markowitsch unterteilten 2003 die Gedächtnisinhalte weiter in ein perzeptuelles Gedächtnis und in einen Teil der Priming (Prägung oder Bahnung) genannt wird. Diese beiden Inhaltsarten stehen neben den zuvor beschriebenen Teilen und sind keine weitere Unterteilung dieser. Das perzeptuelle Gedächtnis dient der Beurteilung wahrgenommener Reize bezüglich Neuigkeit und Familiarität. Das Priming stellt eine unbewusst ablaufende Form des Gedächtnisses dar. Es dient dazu, zuvor unbewusst wahrgenommene Reize bei erneutem auftreten besser wiederzuerkennen [142].

1.9.2 Gedächtnis und anatomisch relevante Strukturen

Im Folgenden soll eine schematische Übersicht über anatomisch relevante Strukturen gegeben werden, die an der Gedächtnisentwicklung mitbeteiligt sind.

Präfrontaler Cortex (PFC)

Der präfrontale Cortex (PFC) ist ein Teil des Frontallappens des Cortex cerebri (Großhirnrinde) und unterteilt sich in einen medialen, einen lateralen und einen orbitofrontalen Anteil. Der laterale Anteil lässt sich weiter in einen dorsolateralen und ventrolateralen Teil untergliedern [162]. Für die Gedächtnisfunktionen sind vor allen Dingen der dorsolaterale und der orbitofrontale Teil von Bedeutung [119, 140].

Der PFC besitzt enge Verbindungen zu sensorischen Gebieten des Cortex, zum Thalamus, zum limbischen System sowie den Basalganglien und stellt ein wichtiges Integrationszentrum des Cortex dar. Im PFC werden sensorische Informationen gesammelt und unter Einbezug des emotionalen Zustands adäquate Reaktionen auf den Reiz generiert [46, 119, 126]. Er ist somit verantwortlich für Exekutivfunktionen. Zudem stellt das Arbeitsgedächtnis eine weitere wichtige Leistung des PFC dar. Diese Leistungen werden vornehmlich vom dorsolateralen Teil ausgeführt [81, 94]. Da im PFC auch Emotionen reguliert werden, ist der PFC auch entscheidend beteiligt an der Persönlichkeitsstruktur. Dies erfolgt vornehmlich im orbitofrontalen Teil. Kommt es im

orbitofrontalen Bereich des PFC zu Läsionen, führt dies insbesondere zu Verhaltensänderungen [26, 80, 105, 160]. Bei Läsionen im dorsolateralen Bereich kann es auch zu Dysfunktionen im Kurzzeitgedächtnis sowie der Langzeitplanung kommen. Ebenfalls betroffen sein können Exekutivfunktionen wie Entscheidungsfindung und kognitive Flexibilität (Transferleistungen) [94].

Weiterhin ist der PFC an Erinnerungsvorgängen (retrieval) von Inhalten aus dem deklarativen Gedächtnis (episodisch und semantisch) beteiligt [72, 140, 154, 155].

In funktionellen bildgebenden Untersuchungen konnte zudem gezeigt werden, dass der linke PFC mehr an der Enkodierung episodischer Gedächtnisinhalte beteiligt ist, während der rechte PFC mehr für das Wiederabrufen dieser Inhalte verantwortlich ist. Dies scheint für verbale und non-verbale Informationen gleichermaßen zu gelten [50]. Dementsprechend führten diese Untersuchungen zur Entwicklung des sogenannten HERA-Modells von Tulving (hemispheric encoding/retrieval asymmetry) [50, 101, 146].

Limbisches System

Zum limbischen System zählen mehrere Strukturen, die gemeinsam in Form eines Rahmens oder Saums (lat. limbus) um den Thalamus und die Basalganglien herum angeordnet sind. Als wichtigste zu nennen sind der Hippocampus, die Fornix, das Corpus mamillare, der Gyrus cinguli, das Corpus amygdaloideum, einige Kerngebiete des Thalamus, der Gyrus parahippocampalis und das Septum pellucidum. Auf jeder Hemisphäre wird durch diese Komponenten die Saumstruktur gebildet. Dabei fällt dem Hippocampus eine zentrale Rolle bei der Überführung von Gedächtnisinhalten vom Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis zu (Konsolidierung). Oft beschrieben wurde der Fall des Patienten Henry Gustav Molaison (1926-2008), dem zur Behandlung einer Epilepsie beidseits die Hippocampi operativ entfernt wurden. Anschließend kam es zum Auftreten einer anterograden Amnesie, sodass sich Molaison keine Inhalte langfristig merken konnte. Das Kurzzeitgedächtnis war dabei weitestgehend intakt. Betroffen war dabei das deklarative Gedächtnis, das prozedurale Gedächtnis war nicht beeinträchtigt [129, 162].

Dem Hippocampus fließen aus verschiedenen sensorischen Systemen Informationen zu (siehe Abb.1). Diese Afferenzen werden im Hippocampus verarbeitet und anschließend

wieder an verschiedene Regionen vornehmlich über die Fornixbahn verteilt (siehe Abb.2) [145, 162].

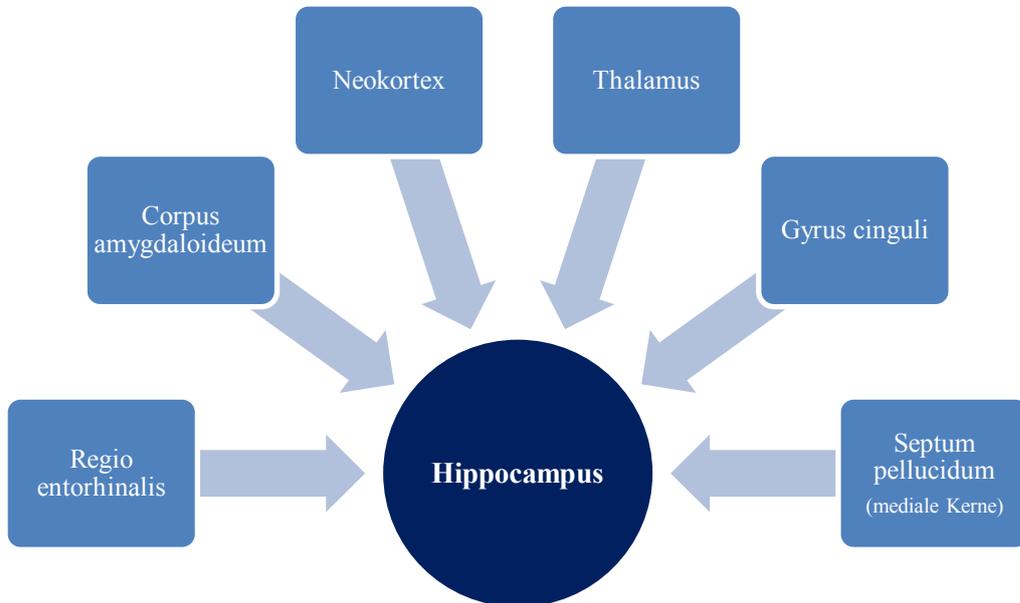


Abb.1: Afferenzen des Hippocampus. Modifiziert nach [145]

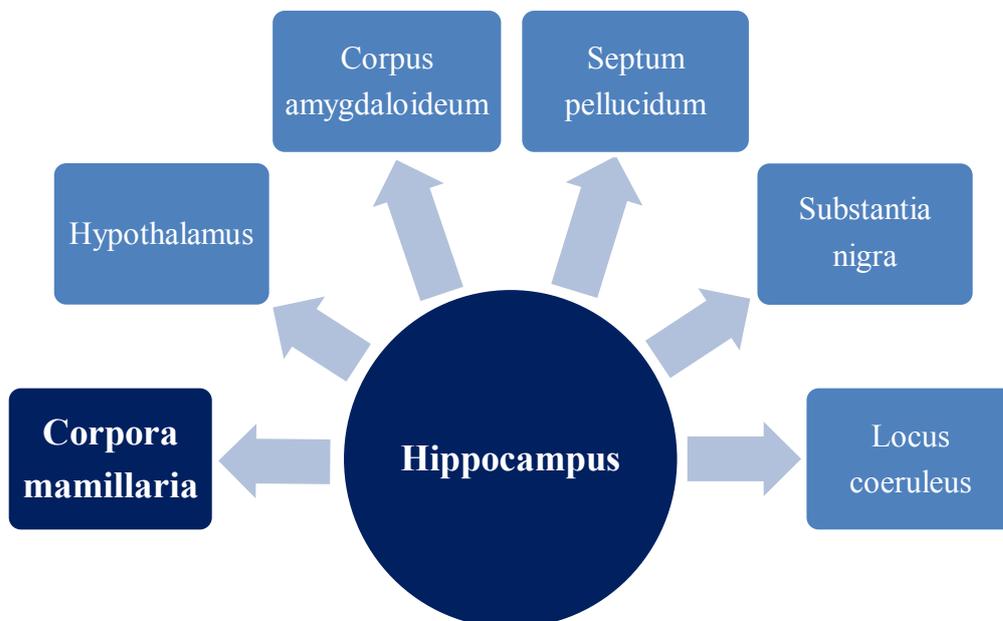


Abb.2: Efferenzen des Hippocampus. Modifiziert nach [145]

Aus den medialen Kernen des Septum pellucidum erhält der Hippocampus cholinerge Fasern, welche für die Enkodierung neuer Gedächtnisinhalte wichtig sind. Bei einer Schädigung des Septums kann es daher zu Gedächtnisstörungen kommen [27, 76, 125]. Der cholinergen Neurotransmission wird in diesem Kontext eine bedeutende Rolle zugeschrieben [24, 161]. In diesem Zusammenhang erscheinen die Hinweise auf kognitive Defizite nach anticholinergischer Medikation verständlich (vgl. auch 1.6 Prävention der POCD, Tab.8, Tab.9).

So beschreibt Markowitsch „was auf lange Zeit abrufbar bleiben soll, das muss offenbar durch das Nadelöhr des Hippocampus“ [142]. Untersuchungen mittels funktioneller Bildgebung konnten zeigen, dass Wortlisten am besten erinnert wurden, wenn die Hippocampusformation vermehrt aktiv war.

Der Hippocampus bildet mit anderen Strukturen des limbischen Systems eine funktionelle Einheit, den sogenannten Papez'schen Schaltkreis (siehe Abb.3).

Papez'scher Schaltkreis

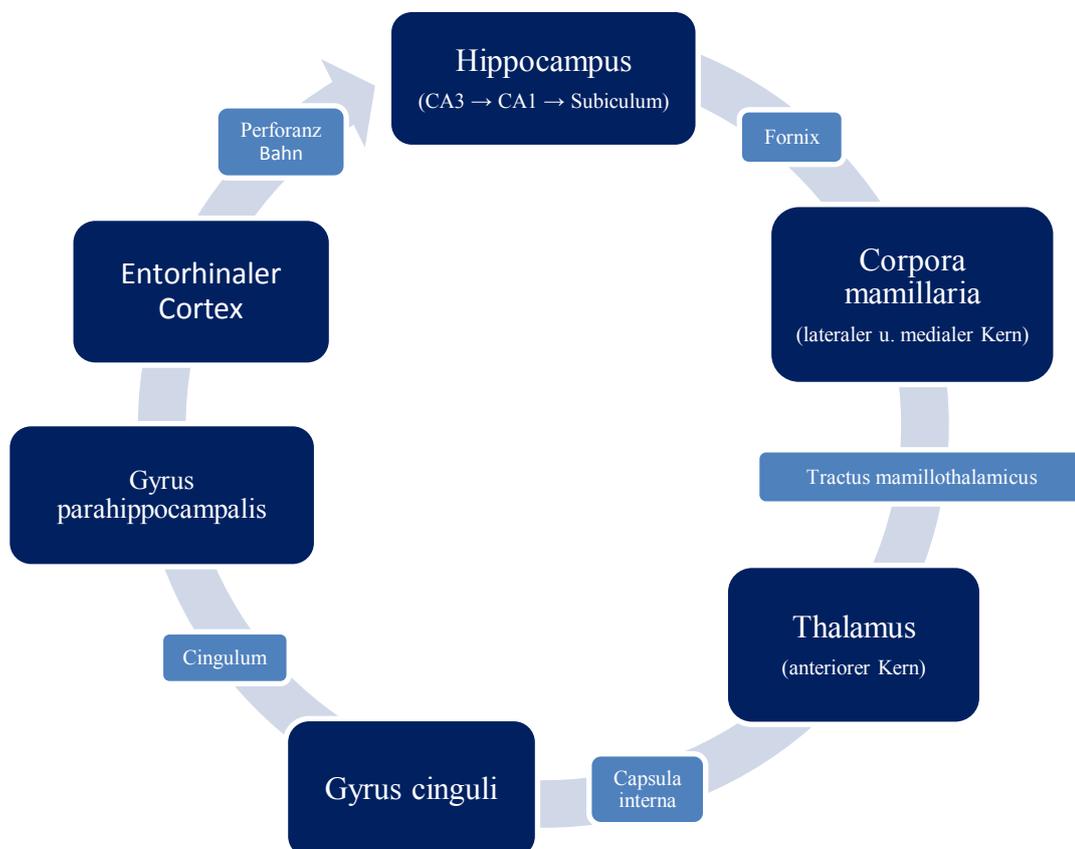


Abb.3: Papez'scher Schaltkreis (dunkelblau = Kerngebiete, hellblau = Faserbahnen).
Modifiziert nach [131, 142, 145]

Der Papez'sche Schaltkreis wurde 1937 von James W. Papez beschrieben. Papez postulierte, dass der Schaltkreis primär für die Emotionsentwicklung verantwortlich sei. 1949 wurde der Papez'sche Schaltkreis durch Paul MacLean korrigiert und vervollständigt. MacLean prägte auch den Begriff „Limbisches System“.

Es zeigte sich, dass der Papez'sche Schaltkreis nicht so sehr in die Emotionsbildung einbezogen ist, sondern in die Gedächtniskonsolidierung vornehmlich kognitiver anstatt emotiver Inhalte [142]. So werden frische Erinnerungen aus dem Hippocampus im Papez-Kreis gefestigt und in das Langzeitgedächtnis überführt. Kommt es innerhalb des Papez-Kreises zu einer Läsion, führt dies zu Einschränkungen in der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten. Weitere wichtige Strukturen innerhalb des Papez-Kreises sind die Corpora mamillaria. So konnte gezeigt werden, dass es infolge von exzessivem Alkoholismus zu Läsionen wie Einblutungen, Entzündungen und Nervenzell-Degenerationen kommen kann. Beispielhaft sei hier das Wernicke-Korsakow-Syndrom genannt. Dieses äußert sich klinisch in Gedächtnislücken, die der Betroffene durch erfundene Inhalte (Konfabulationen) ausfüllt. Patienten mit langjährigem Alkoholabusus tragen ein höheres Risiko für POCD und zeigen Einschränkungen in ihren visuell-räumlichen Fähigkeiten sowie in Exekutivfunktionen [59, 62].

Basolateraler limbischer Schaltkreis

Der basolaterale limbische Schaltkreis wurde 1985 von Sarter und Markowitsch beschrieben [124]. Es zeigte sich, dass dieser Kreis vornehmlich für die Selektion emotiver Aspekte verantwortlich ist [142]. So spielt auch die Amygdala eine Rolle bei der Gedächtnisbildung. Je emotionaler die aus dem präfrontalen Cortex stammenden Gedächtnisinhalte bewertet und eingefärbt werden, desto besser können diese Inhalte eingespeichert werden. Es werden die Inhalte also mit Gefühlen verbunden und in ihrer Bedeutung hervorgehoben [91, 92, 106, 107, 124]. Eine schematische Darstellung des basolateralen limbischen Schaltkreises zeigt Abb.4.

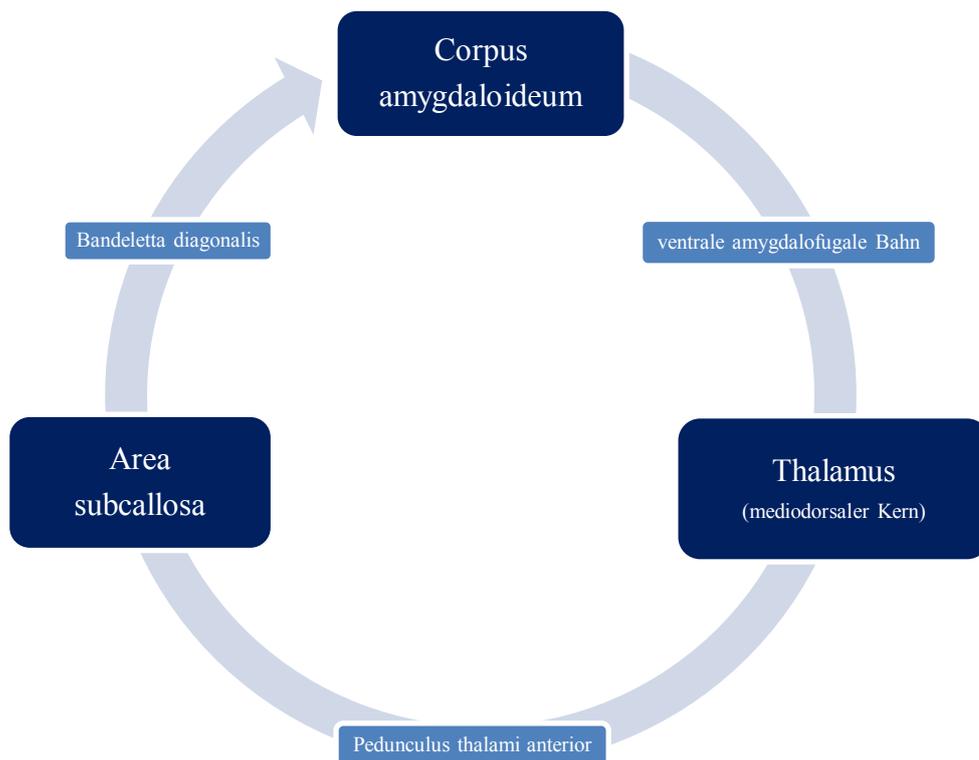


Abb.4: Basolateraler limbischer Schaltkreis (dunkelblau = Kerngebiete, hellblau = Faserbahnen). Nach [142]

Cortex cerebri (Neocortex)

Dem Neocortex kommt die Rolle der Langzeitspeicherung und weiterer Konsolidierung zu. Dabei werden Gedächtnisinhalte in unterschiedlichsten Regionen abgelegt. Es zeigen sich dabei Unterschiede zwischen der rechten und der linken Hemisphäre. So ist die linke Hemisphäre mehr mit diesen Aufgaben befasst als die rechte. Untersuchungen legen nahe, dass der Abruf von Inhalten des Wissenssystems aus den kortikalen Netzen im Frontalhirn und Temporallappen der linken Hemisphäre stattfindet [142]. Das rechte fronto-temporale Übergangsgebiet ist vornehmlich an Abrufvorgängen von episodischen Inhalten beteiligt. So zeigte sich bei einem 33 Jahre alten Patienten nach einem kleineren cerebralen Trauma mit Nachweis einer rechtstemporalen Läsion eine retrograde Amnesie (auch als Mnestic Block bezeichnet) [130].

Die einzelnen Regionen des Cortex sind in ihrer Aufgabenbewältigung aber nicht scharf voneinander abgegrenzt, sondern es gibt Schwerpunkte, die sich untereinander auch Aufgaben teilen und ein cortikales Netzwerk bilden (Interdependenzen) [142].

Markowitsch zeigte 2001 auf, dass die langfristige Informationsverarbeitung auch von Umwelteinflüssen wie Stress und Trauma sowie von hormonalen Veränderungen abhängt. So sind Glukokortikoidrezeptoren (Stresshormone) sehr zahlreich im Hippocampus und in der Amygdala vertreten [142]. So zeigte Rasmussen 2005, dass eine erhöhte Cortisolproduktion mit einem vermehrten Auftreten von POCD vergesellschaftet war [113].

Zusammenfassend und vereinfachend lässt sich sagen, dass für die Aufgabenbewältigung (Exekutivfunktionen) und kurzfristigen Merkfähigkeitsleistungen der präfrontale Cortex zuständig ist, längerfristige Merkfähigkeitsleistungen bedürfen schließlich des Hippocampus und des Papez'schen Schaltkreises in Zusammenspiel mit dem basolateralen limbischen Schaltkreis. Daher wurden auch Tests mit verzögertem Abruf von Gedächtnisinhalten in die Testbatterie mit einbezogen (siehe VLMT in Kapitel 2.3.5).

Die Abb.5 publiziert von Squire zeigt eine inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses in Systeme mit den zugehörigen Hirnregionen, die an der entsprechenden Gedächtnisleistung beteiligt sind.

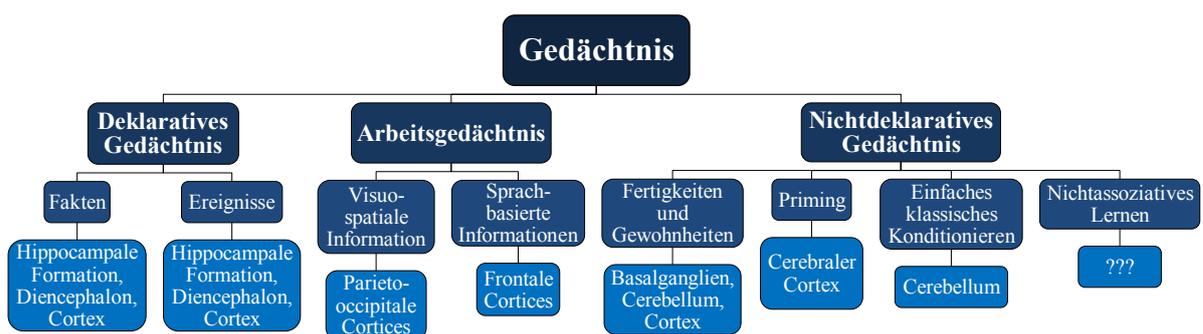


Abb.5: Inhaltliche Unterteilung des Gedächtnisses in Systeme mit daran beteiligten Hirnregionen (grob verallgemeinert). Nach [142]

1.10. Testbatterie und erfasste Gedächtnisaspekte

Die verwendete Testbatterie dient der Erfassung unterschiedlicher Gedächtnisaspekte, die bei einer POCD beeinträchtigt sein können. Eine Übersicht gibt Tab.14. Aus Gründen der Übersichtlichkeit wurde auf eine ausführliche Beschreibung der Testverfahren in der Legende in den betroffenen Tabellen verzichtet.

Test	Untertest	untersuchte Gedächtnisart	untersuchte Gedächtnisaspekte
VLMT	VLMT Σ 1-5	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	deklaratives Verbalgedächtnis, Supraspanne, Lernleistung
	VLMT 7	Enkodierung / Langzeitgedächtnis	deklaratives Verbalgedächtnis, langfristige Enkodierungs- bzw. Abrufleistung
	VLMT W-F	Enkodierung / Langzeitgedächtnis	deklaratives Verbalgedächtnis, Wiedererkennungslleistung
ZNS	vorwärts	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	Zahlengedächtnis, Merkfähigkeit
	rückwärts	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	Zahlengedächtnis, Merkfähigkeit, Umstellleistung
FWT	FWT II	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	optisch-verbale Informations-Verarbeitung, Aufmerksamkeit, Leistungstempo
	FWT III	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	optisch-verbale Informations-Verarbeitung, Aufmerksamkeit, Leistungstempo bei Interferenz
ZST	ZST	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	Such- und Zuordnungsfunktionen, Merkfähigkeit, visuell-motorische Koordination, Leistungstempo, Aufmerksamkeit
TMT	TMT A	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	Leistungstempo, Aufmerksamkeit, visuell-motorische Koordination
	TMT B	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	Leistungstempo, Aufmerksamkeit, visuell-motorische Koordination
RWT	RWT S	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	formallexikalische Wortflüssigkeit, Leistungstempo
	RWT Tiere	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	semantische Wortflüssigkeit, Leistungstempo
	RWT Sportart-Frucht	Kurzzeit-/Arbeits-Gedächtnis	Wortflüssigkeit, Umstellleistung, Leistungstempo

Tab.14: Untersuchte Gedächtnisart und Gedächtnisaspekte der verwendeten Testverfahren. Nach [6, 7, 56, 102, 114, 115]

1.11. Ziele der Arbeit

Die vorliegende Erhebung wurde als Pilotstudie geplant und sollte der wissenschaftlichen Untersuchung der POCD-Diagnostik mit nachfolgender Etablierung an der Universitätsklinik Münster dienen.

Es soll untersucht werden, ob die vorliegende, an die ISPOCD-Studie angelehnte Testbatterie ein adäquates Erhebungsinstrument für die POCD-Diagnostik darstellt und inwieweit die eingesetzten Testverfahren spezifische Bereiche der Gedächtnisleistung erfassen und überprüfen. Weiterhin sollen die erhobenen Daten mit den Ergebnissen einer bereits publizierten Dissertation aus dem gleichen Patientenkollektiv korreliert werden, in der Patienten mit einer diagnostizierten POCD zum Nachweis möglicher Hirnstoffwechselstörungen in relevanten Arealen einer PET/CT-Diagnostik unterzogen wurden [32].

In der vorliegenden Arbeit sollen die verwendeten Testverfahren bezüglich einer möglichen positiven Prädiktion für die Diagnosestellung einer POCD untersucht werden. Weiterhin soll anhand ausgewählter Studienpatienten eine mögliche positive Prädiktion durch die Testverfahren für Auffälligkeiten in einer bildgebenden Diagnostik (PET/CT) überprüft werden.

So wäre die zu überprüfende Nullhypothese 1, dass die in der vorliegenden Untersuchung eingesetzten Testverfahren keinen positiv prädiktiven Wert hinsichtlich der Erfassung einer POCD besitzen. Die entsprechende Alternativhypothese 1 wäre, dass die eingesetzten Testverfahren einen positiven Vorhersagewert für die Erfassung einer POCD besitzen.

Die zu prüfende Nullhypothese 2 wäre, dass keine Korrelation zwischen einer positiven Prädiktion einzelner Testverfahren und Auffälligkeiten in einer bildgebenden Diagnostik der Hirnfunktion an ausgewählten Patienten existiert. Die Alternativhypothese 2 wäre, dass eine Korrelation zwischen einer positiven Prädiktion einzelner Testverfahren und einer positiven bildgebenden Diagnostik an ausgewählten Patienten des Studienkollektivs besteht.

2. Material und Methoden

2.1. Studiendesign

Es handelt sich bei der hier durchgeführten Pilotstudie um eine nicht randomisierte, prospektive klinische Studie einer repräsentativen Kohorte. Dabei wurden Patienten aus den Bereichen Viszeralchirurgie, Orthopädie und Urologie an zwei Zeitpunkten mehreren neuropsychologischen Testverfahren unterzogen. Patienten der Kardiochirurgie wurden explizit ausgeschlossen. Die erste Testung erfolgte am Vorabend der Operation, die zweite Testung eine Woche nach Operation. Insgesamt wurden alle Testungen von drei verschiedenen Untersuchern durchgeführt. Im Rahmen der Studie wurden keine Interventionen durchgeführt. Bei den durchgeführten neuropsychologischen Testungen wurden die Patienten keinem zusätzlichen Risiko ausgesetzt. Die ärztliche Schweigepflicht sowie die geltenden Datenschutzbestimmungen wurden beachtet.

Die Studie wurde am 27.06.2008 unter der Studiennummer 05-AnIt-08 / Aktenzeichen 2008/274-f-S von der Ethikkommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität genehmigt (siehe Anhang).

2.2. Studienbeschreibung

2.2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Studie wurden Patienten beiderlei Geschlechts aus den Kliniken für Viszeralchirurgie, Orthopädie und Urologie eingeschlossen. Diese befanden sich zu einem stationären Aufenthalt in der Universitätsklinik Münster. Einschlusskriterien für die vorliegende Studie war ein Patientenalter über 70 Jahre, größere (> 2 Std. dauernde) Operationen mit Bauch- oder Knocheneingriff in den oben genannten Abteilungen sowie eine uneingeschränkte mentale Hirnfunktion. Ausschlusskriterien waren neurologische und psychiatrische ZNS-Erkrankungen mit möglichen Funktionsdefiziten (zerebral-ischämischer Insult, Depression, Psychosen, etc.), Herzerkrankungen mit möglicher ZNS-Beteiligung (Vorhofflimmern, Vorhofflattern und damit

einhergehendem Risiko der Thrombembolie und Schlaganfall), kardiochirurgische und gefäßchirurgische Eingriffe mit der Möglichkeit der Hirnaffektion, Verengungen der hirnversorgenden Gefäße mit einem Ausmaß $\geq 75\%$ sowie die Einnahme von zentral wirksamen Substanzen innerhalb von 24 Stunden vor Testung (siehe Tab.15).

Zentral wirksame Substanzen
Opiate und Opioide
Benzodiazepine, Sedativa, Hypnotika
Antihistaminika
Nichtsteroidale Antiphlogistika
Anticholinergika
Antiparkinson-Medikamente
Neuroleptika
Trizyklische Antidepressiva
Zentrale $\alpha 2$ -Agonisten
Klasse-1-Antiarrhythmika
H2-Antagonisten
Sonstige kardiovaskulär wirksame Substanzen

Tab.15: Zentral wirksame Substanzen mit Einfluss auf die kognitive Funktion. Modifiziert nach [10, 122].

Insgesamt wurden 93 Patienten anhand der Einschluss- und Ausschlusskriterien als für die Pilotstudie passend ausgewählt. Davon wurden 23 Patienten ausgeschlossen. Die Gründe dafür waren auffällige Ergebnisse in dem Screening Test für Demenz (MMST), ein Abbruch der Testung während der prä- oder postoperativen Testung durch den Patienten sowie eine vorzeitige Entlassung nach stattgehabter Operation.

2.2.2. Durchführungsbedingungen der Untersuchungen

Die Untersuchungen wurden an zwei verschiedenen Tagen in gleicher Weise und zu möglichst gleichen Uhrzeiten durchgeführt. Die erste Testung erfolgte am Vorabend der Operation zur Evaluation der präoperativen kognitiven Fähigkeiten. Nach einer Woche wurde dann die zweite Testung durchgeführt, bei der Paralleltestversionen Verwendung fanden, wenn diese vorhanden waren. Beide Testungen erfolgten durch den gleichen Prüfer um möglichst konstante Testbedingungen herzustellen. Es wurde auf eine ruhige Umgebung in adäquaten und separierten Räumlichkeiten geachtet. Ebenso wurde auf

eine konsequente Abschirmung von Störungen durch anderweitiges Personal Wert gelegt, um Unterbrechungen der Testungen zu unterbinden. Insgesamt wurden die Testungen bei den 70 evaluierten Patienten von 3 unterschiedlichen Prüfern durchgeführt. Die Akquirierung der Patienten vollzog sich über eine Dauer von 4 Jahren.

2.3. Testverfahren

Zur neuropsychologischen Erfassung von kognitiven Veränderungen existiert eine große Vielzahl von Testverfahren. Im folgenden Abschnitt werden die in der durchgeführten Studie gestellten Fragen zu den allgemeinen Patientendaten sowie die verwendeten neuropsychologischen Tests näher beschrieben.

Zu Beginn der Testung wurden Daten zum Patienten über Alter, Geschlecht, das Vorhandensein einer Brille, Dauer der Schulzeit, höchster erreichter Schulabschluss sowie der ausgeübte Beruf erfasst. Anschließend erfolgte die Einstufung des aktuellen Schmerzniveaus auf einer Skala von 0-10 (NRS), das allgemeine körperliche Befinden, die aktuell empfundene Müdigkeit auf einer Skala von 0-5 sowie Nervosität und Ängstlichkeit. Zudem wurde Datum und Uhrzeit der Testung festgehalten.

Nachfolgend wurde die Testung mittels zusammengestellter Testbatterie durchgeführt. Diese Testverfahren wurden nach den Vorgaben der in der ISPOCD1-Studie [97] verwendeten Testbatterie sowie den Konsensus-Empfehlungen [99] ausgewählt. Sie zeichnen sich durch eine hohe Sensitivität, sowie hohe Re-Test-Reliabilität aus. Bei Vorhandensein von Parallelversionen wurden diese in der postoperativen Testung verwendet um die Beeinflussung der Testergebnisse durch Lerneffekte möglichst auszuschließen bzw. gering zu halten. Die Testverfahren werden im Folgenden der Reihe nach, wie bei der Testung angewendet, erörtert.

Es wurde in bereits durchgeführten Studien empfohlen, die Untersuchungsdauer auf eine Zeit von ca. 45 Minuten zu beschränken, da sich gezeigt hat, dass eine längere Testungsdauer die Akquirierung von Testpatienten deutlich erschwert. Die Befragungsdauer mittels der hier verwendeten Testbatterie betrug ca. 60 Minuten.

2.3.1. ASA-, NYHA- und OP-Klassifikation

Bei der anästhesiologischen Prämedikation wurden die Patienten durch die aufklärenden Anästhesisten in die ASA-, NYHA- und OP-Klassifikation eingeteilt.

Die ASA-Klassifikation stellt eine Einteilung über den körperlichen Zustand des Patienten und dem damit einhergehenden Risiko für die Narkose dar und wird wie folgt unterteilt:

ASA-I	-	gesunder Patienten ohne systemische Erkrankungen
ASA-II	-	milde systemische Erkrankungen
ASA-III	-	schwere systemische Erkrankungen
ASA-IV	-	schwere lebensbedrohliche systemische Erkrankungen
ASA-V	-	moribunder Patient, geringe Überlebenschance trotz Operation
ASA-VI	-	hirntoter Patient, Organe zur Organspende freigegeben

Die letzten zwei Gruppen sind aufgrund der Erkrankungsschwere und der damit einhergehenden Unfähigkeit zur Durchführung der Testverfahren in diese Untersuchung nicht eingeschlossen worden, sodass ausschließlich die Patienten der ersten vier Klassen eingeschlossen und in die Gruppen ASA-I/II und ASA-III/IV unterteilt wurden.

Bei der NYHA-Klassifikation handelt es sich um eine Einteilung zur Herzinsuffizienz. Dabei wird die körperliche Belastbarkeit in vier Stadien unterteilt.

NYHA-I	-	Beschwerdefreiheit, normale körperliche Belastbarkeit
NYHA-II	-	Beschwerden bei stärkerer körperlicher Belastung
NYHA-III	-	Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
NYHA-IV	-	Beschwerden in Ruhe

Patienten der Kategorie IV sind körperlich nicht mehr Leistungsfähig und wurden für diese Untersuchung aus Gründen der Evaluierbarkeit nicht berücksichtigt.

Zur Einteilung der operationsschwere wird bei der Prämedikation durch den Anästhesisten eine Einteilung in die OP-Klassifikation für nicht-kardiochirurgische elektive Eingriffe durchgeführt.

- OP-Klasse I** - **geringes kardiales Risiko (< 1%)**
- ambulante Eingriffe
 - endoskopische Operationen
 - Mammachirurgie
 - oberflächliche Eingriffe
 - Kataraktchirurgie
- OP-Klasse II** - **mittleres kardiales Risiko (1-5%)**
- intraperitoneale und intrathorakale Eingriffe
 - Karotis-Operationen
 - Kopf- und Halschirurgie
 - orthopädische Operationen
 - Prostatachirurgie
- OP-Klasse III** - **hohes kardiales Risiko (> 5%)**
- Aorten- und andere größere Gefäßchirurgie
 - periphere Gefäßchirurgie

2.3.2. Laborparameter

Aus dem Laborsystem der Universitätsklinik Münster wurden die Daten zur Hämoglobin-Konzentration vor der Operation sowie der niedrigste gemessene Hb-Wert nach der Operation bis zur zweiten Testung ausgelesen und ausgewertet.

2.3.3. Regionalanästhesieverfahren

Aufgrund der höheren operativen Invasivität mit vermehrten postoperativen Schmerzen wurde bei einem Teil der Patienten eine Kombinationsanästhesie aus Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie durchgeführt. Zu den verwendeten Regionalanästhesieverfahren zählten der Periduralkatheter (PDK), die Nervus femoralis und ischiadicus-Katheter (NFK/NIK) sowie der interskalenäre Katheter (ISK).

2.3.4. Mini-Mental-State Examination (MMSE/MMST)

Der Mini-Mental-State Test (MMST) wurde 1975 von Folstein und Mitarbeitern entwickelt und ist als psychometrischer Screening-Schnelltest für die Beurteilung des Vorhandenseins und des Schweregrades einer Demenz konzipiert worden [42]. Der MMST ist zusammengefasst aus Aufgaben zur zeitlichen und räumlichen Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Aufgaben zur Sprache und der Fähigkeit zu zeichnen und zu schreiben. Für richtige Antworten wird jeweils ein Punkt vergeben. Der Proband kann eine Gesamtpunktzahl von 30 Punkten erreichen. Werte unterhalb von 24-26 entsprechen laut Folstein einem pathologischen kognitiven Defizit, Werte unterhalb 18-20 einer mittelschweren, und Werte unterhalb zehn einer schweren Demenzausprägung. Bei Werten über 26 ist der MMSE dabei wenig sensitiv für eine milde bzw. frühzeitige Demenz. Ebenso tritt bei mehrfachen Anwendungen des Tests ein ausgeprägter Lerneffekt auf, da Paralleltests zum MMSE fehlen [55]. Durch diesen Umstand kann es zu falsch positiven Ergebnissen kommen. Er ist daher für eine POCD-Diagnosestellung nicht geeignet und wird in der vorliegenden Studie lediglich zum Demenzscreening verwendet. In Anlehnung an die ISPOCD1-Studie von Moller und Kollegen wurden Patienten mit einem Ausgangswert von weniger als 23 Punkten in der Ausgangstestung von der Studie ausgeschlossen. Da bei diesen Patienten bereits präoperativ ein ausgeprägtes kognitives Defizit bestand, hätte ein Einschluss möglicherweise zu verfälschten Ergebnissen geführt.

2.3.5. Verbaler Lern- und Merkfähigkeits-Test (VLMT)

Von Helmstaedter und Kollegen wurde 2001 der VLMT als Übersetzung und Überarbeitung des Auditory Verbal Learning Test (AVLT) von Rey (1964) entwickelt [56]. Mittels des VLMT können verschiedene Eigenschaften des deklarativen bzw. episodischen Sprachgedächtnisses überprüft werden. Da zu dem VLMT Parallelversionen existieren, wurde bei der präoperativen Testung die Version A und bei der postoperativen Testung die Version C verwendet.

Der VLMT setzt sich zusammen aus einer Gruppe von 15 semantisch unverwandten Wörtern, welche dem Probanden in der Lernphase in gleicher Weise fünfmal in Folge vorgelesen werden. Nach jeder vorgelesenen Liste wird der Proband aufgefordert die 15

Wörter so vollständig wie möglich wiederzugeben. Die Reihenfolge ist dabei nicht von Bedeutung. Durchgang eins bezeichnet man dabei als Supraspanne, die Anzahl der wiedergegebenen Wörter nach dem fünften Durchgang als Lernleistung. Alle fünf Durchgänge zusammen addiert ergeben die Gesamtlernleistung. Nach diesen Durchgängen wird einmalig eine neue, als Interferenz bezeichnete Wortliste mit 15 weiteren Wörtern präsentiert. Der Proband muss erneut diese neuen Wörter aus dem Gedächtnis wiederholen. Anschließend soll der Proband die Wörter der ersten Wortliste wiedergeben. Eine neue Präsentation der ersten Wortliste findet dabei nicht statt. Dieser Durchgang sechs wird als Abrufleistung nach Interferenz bezeichnet. Nach 20 bis 30 Minuten wird der Proband erneut gebeten die Wörter der ersten Wortliste aufzuzählen (Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung - Durchgang sieben). Zwischen Durchgang sechs und sieben dürfen keinerlei Tests mit dem Schwerpunkt Sprache durchgeführt werden. Des Weiteren kann man den Verlust zwischen Durchgang fünf und sechs sowie Durchgang fünf und sieben bestimmen, indem die Anzahl an wiedergegebenen Wörtern jeweils subtrahiert wird (fünf – sechs und fünf – sieben).

Nach diesem ersten Teil des VLMT erfolgt eine Aufgabe zur Wiedererkennung der Wörter der ersten Wortliste aus einem Kollektiv von 50 Wörtern, wobei Wörter aus der ersten Liste, der Interferenzliste und 20 neue semantisch ähnliche sogenannte Distraktorwörter enthalten sind. Die Menge an erkannten Wörtern aus der ersten Wortliste wird als Wiedererkennungsleistung (W) bezeichnet. Die Wörter die fälschlicherweise als zur ersten Wortliste zugehörig erkannt wurden, werden als Fehler (F) benannt. Subtrahiert man die Fehler von der Wiedererkennungsleistung erhält man die korrigierte Wiedererkennungsleistung ($W - F$).

2.3.6. Zahlennachsprechen (ZNS)

Das Zahlennachsprechen ist dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) entnommen, welcher die deutschsprachige Ausführung des Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-III) darstellt [7, 153].

Mit diesem Test kann die kognitive Leistung des Arbeitsgedächtnisses evaluiert werden. Er enthält zwei Untertests, das Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts. Dabei wird der Proband im ersteren Fall gebeten Zahlenreihen nachzusprechen, die vom Untersucher vorgelesen werden. Begonnen wird mit einer Anzahl von zwei Zahlen bis

zu einer Anzahl von neun Zahlen. Pro Anzahl an Zahlen gibt es immer zwei Durchgänge mit einer jeweils vergebenen Punktzahl von eins. Die Tests werden solange fortgeführt bis der Proband zwei fehlerhafte Wiederholungen der Zahlenreihe in Folge wiedergibt. Die Punkte aller richtig nachgesprochenen Reihen werden aufsummiert (maximale Punktzahl ist 16).

Beim Zahlennachsprechen rückwärts wird die Zahlenreihe vorwärts vorgelesen, der Patient wird aber gebeten die Zahlen in umgekehrter Reihenfolge aufzuzählen. Auch hier werden immer zwei Durchgänge pro Zahlenmenge durchgeführt und bei zwei Fehlern in Folge abgebrochen. Die maximal erreichbare Punktzahl ist 14.

Im Anschluss werden die Punkte aus beiden Tests zu einer Gesamtpunktzahl addiert.

Mit steigender Anzahl an Zahlen steigt stetig die Anforderung an das Arbeitsgedächtnis, so dass das Zahlennachsprechen eine gute Korrelation mit einer möglichen kognitiven Leistungsminderung zeigt.

2.3.7. Farb-Wort-Test (FWT)

Der Farb-Wort-Test (FWT) wurde dem Nürnberger-Alters-Inventar (NAI) [102] entnommen, welcher sich speziell an Probanden gehobenen Alters richtet und die visuelle Konzentrationsfähigkeit erfasst. Das NAI ist dabei angelehnt an den Stroop-Test aus dem Jahre 1935 [139] und wurde durch Verkürzung der Tests sowie optische Vergrößerung der Darstellungen an die ältere Zielgruppe angepasst.

Der FWT besteht aus drei Tafeln im queren DinA4 Format. Die erste Tafel beinhaltet in schwarzer Schrift dargestellte Wörter (grün, gelb, rot, blau), welche jeweils zu sechst in einer Reihe hintereinander angeordnet sind. Von diesen Reihen sind insgesamt sechs vorhanden. Diese Tafel dient vornehmlich zu Übungszwecken.

Der Proband wird gebeten die Wörter der Reihe nach in höchstmöglicher Geschwindigkeit vorzulesen.

Die zweite Tafel enthält farbige Rechtecke in grün, gelb, rot und blau. Diese Rechtecke sind in gleicher Anzahl, also sechs Rechtecke pro Reihe in sechs Reihen angeordnet. Hier muss der Proband die Farben benennen, wobei die benötigte Zeit mittels Stoppuhr gemessen wird.

Bei der dritten Tafel werden die Wörter aus der ersten Tafel nicht in schwarz sondern in den zuvor verwendeten Farben (grün, gelb, rot, blau) dargestellt. Hier soll der Proband nicht die Wörter benennen, sondern die Farbe in der die Wörter geschrieben sind.

Auch hier wird die Zeit zur Bewältigung der Aufgabe gemessen. Entstehen dabei der Bearbeitung der Tafeln Fehler, wird der Proband aufgefordert den Fehler zu korrigieren, was zu einer Erhöhung der Bearbeitungszeit führt. Somit gehen nicht nur die Bearbeitungszeit, sondern auch die entstandenen Fehler indirekt in die Evaluierung ein.

Insbesondere in Tafel III treten gehäuft Fehler auf, da nach der Theorie von Stroop der Proband seine Lesereaktion unterdrücken muss, was zu einer erhöhten Interferenz führt [139]. Um diese Interferenz zu erfassen wird im Anschluss die benötigte Zeit von Tafel II von der Zeit von Tafel III subtrahiert, welches das Endresultat des Tests ergibt.

2.3.8. Zahlen-Symbol-Test (ZST)

Auch der Zahlen-Symbol-Test (ZST) wurde dem Nürnberger-Alters-Inventar (NAI) [102] entnommen, welcher ebenfalls wie der Farb-Wort-Test durch seine vergrößerten Zahlen- und Symbol-Darstellungen dem gehobenen Alter angepasst wurde und sich an dem entsprechenden Test aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) orientiert [7].

Der ZST enthält eine Tabelle mit Ziffern (eins – neun), denen Symbole zugeordnet wurden. Im unteren Teil des Tests werden schließlich Zahlenreihen abgebildet, denen der Proband innerhalb von 90 Sekunden möglichst schnell die passenden Symbole zuordnen soll. Auch hier wird der Proband auf Fehler hingewiesen und muss diese korrigieren was zu einer erhöhten Bearbeitungszeit und damit einer Erfassung der gemachten Fehler führt. Die Anzahl der nach Korrektur richtig zugeordneten Symbole ergibt die erreichte Punktzahl.

Da von diesem Test Parallelversionen existieren, wurde für die präoperative Testung die Version A verwendet und für die postoperative Testung die Version B.

Der ZST dient der Evaluation der Geschwindigkeit, mit der kognitive Fähigkeiten wie Such- und Zuordnungs-Funktionen aber auch Merkfähigkeit und visuell-motorische Koordination abgerufen werden können.

2.3.9. Trail-Making-Test (TMT)

Der Trail-Making-Test (TMT) ist der Halstaed-Reitan-Battery [114, 143] entnommen und evaluiert die Verarbeitungsgeschwindigkeit von Informationen, der Vigilanz sowie der visuell-motorischen Fähigkeiten des Probanden.

Der TMT besitzt zwei Teile, den TMT Teil-A und den TMT Teil-B. Bei dem TMT Teil-A wird dem Probanden ein DinA4-Blatt vorgelegt, auf dem umkreiste Ziffern (1-25) willkürlich angeordnet sind. Der Proband wird gebeten möglichst schnell die Ziffern in aufsteigender Weise mit einem Stift zu verbinden. Dabei müssen eventuelle Fehler wieder korrigiert werden und gehen damit indirekt über die Bearbeitungsgeschwindigkeit in die Erhebung ein.

Der TMT Teil-B ist ähnlich aufgebaut. Es sind wiederum umkreiste Ziffern (1-13) aber auch umkreiste Buchstaben (A-L) willkürlich auf dem DinA4-Blatt angeordnet. Hier muss der Proband in aufsteigender und auch abwechselnder Reihenfolge eine Ziffer mit einem Buchstaben verbinden (1A-2B-3C...). Es wird erneut die Zeit für die Bearbeitung der Aufgabe genommen. Auch hier müssen gemachte Fehler korrigiert werden. Der Teil-B erfasst zusätzlich die Fähigkeiten des Probanden zur Umstellung zwischen verschiedenen Kategorien.

In Anlehnung an den TMT wurde in den Untersuchungen der ISPOCD-Studie ein ähnlicher Test (concept shifting test) aus der Halstaed-Reitan-Battery verwendet.

2.3.10. Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

Der Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) [6] enthält mehrere Untertests, welche die Flüssigkeit im Denken und der Wiedergabe von Wort und Sprache erfasst. Da sich gezeigt hat, dass sich neurologische Beeinträchtigungen negativ auf die Wortflüssigkeit auswirken können [6], wurden drei der Untertests aus dem RWT der an die ISPOCD-Studie angelehnten Testbatterie hinzugefügt.

Die insgesamt 14 Untertests des RWT lassen sich unterteilen in der Evaluierung der formallexikalischen sowie der semantischen Wortflüssigkeit. Des Weiteren enthalten sind Tests mit Kategorienwechseln im Bereich der formallexikalischen und semantischen Wortflüssigkeit.

Bei dem ersten Test wird der Proband gebeten, innerhalb von zwei Minuten möglichst viele Begriffe mit dem Anfangsbuchstaben S zu nennen (S-Test). Dabei sind Namen jeglicher Art sowie Wörter mit gleichem Wortstamm nicht erlaubt und werden bei Nennung nicht mitgezählt. Dieser Test dient der Erfassung der formallexikalischen Wortflüssigkeit.

Der zweite Test beinhaltet, dass der Proband innerhalb der zwei Minuten möglichst viele verschiedene Tiere benennt (Tier-Test). Dabei darf der Anfangsbuchstabe variieren. Wiederum werden Tier-Nennungen mit gleichem Wortstamm nicht mitgezählt.

Im dritten Test werden die Fähigkeiten zur Flexibilität im Kategorienwechsel untersucht. Dabei soll der Proband innerhalb von zwei Minuten abwechselnd immer eine Sportart und eine Frucht nennen. Auch hier sind die Anfangsbuchstaben frei wählbar.

Zuletzt wird bestimmt, wie viele Nennungen in der ersten Minute und in der zweiten Minute erfolgt sind. Daraus ergeben sich die resultierenden Punkte der einzelnen Tests.

2.3.11. Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar (BDI) [54] ist ein Fragebogen, der zur Erfassung von depressiven Symptomen und deren Ausprägung entwickelt wurde. Er besteht aus 21 Fragen-Blöcken, welche jeweils vier abgestufte Fragen zu einem für die Depression relevanten Themenkomplex beinhaltet. Der Proband wird gebeten, die Fragen im Hinblick auf die Stimmung innerhalb der letzten Woche zu beantworten. Diese Fragen werden je nach Schweregrad einer Zahl zugeordnet (0 = keine depressive Symptomatik bis 3 = schwere depressive Symptomatik). Die aufsummierten Resultate der Fragen-Blöcke ergeben die Gesamtpunktzahl. Laut den Autoren werden Punktwerte unter elf als nicht auffällig beurteilt, Werte zwischen elf und 17 zeigen die Möglichkeit einer milden Ausprägung einer Depression auf und Werte über 18 sprechen für eine klinisch relevante Ausprägung.

2.4. Datenerfassung und statistische Analyse

Die Datenerfassung sowie die statistische Auswertung orientieren sich an der ISPOCD-Studie von Moller et. al [97]. Für diese Studie wurde eine Auswertungsanalyse, genannt Z-Score-Methode, entwickelt, die sich an den Reliable Change Index (RCI) anlehnt. Der RCI berücksichtigt genauer die Messfehler, die bei neuropsychologischen Testungen auftreten können [82]. So stellt der RCI einen standardisierten Wert dar, der bei überschreiten eines Cutoff-Wertes von 1,96 eine signifikante Veränderung anzeigt [22]. Somit wird von verschiedenen Autoren der RCI als Grundlage für die Diagnosestellung einer POCD im Gegensatz zu einer Betrachtung von Gruppenmittelwerten als valider angesehen [22, 109].

Bei der in der ISPOCD-Studie verwendeten Z-Score-Methode wurden für jeden Patienten Z-Werte für die einzelnen Testverfahren ermittelt sowie ein zusammengesetzter Z-Wert (der sogenannte Composite-Z-Wert). Bei der Berechnung der Z-Werte werden Testergebnisse von Kontrollpatienten benötigt, die keine POCD aufweisen. Die Einbeziehung der Kontrollpatientenergebnisse dient dazu, die Lerneffekte, die zwischen der präoperativen zur postoperativen Testung stattfinden, zu berücksichtigen und bei der Auswertung zu minimieren [97].

In der vorliegenden Erhebung wurden 10 Kontrollprobanden in gleicher Weise wie das Patientenkollektiv getestet. Die Kontrollprobanden wurden dabei mit den gleichen demographischen sowie medizinischen Daten ausgewählt wie in den Einschlusskriterien für die Patienten gefordert wurde. Die postoperative Testung erfolgte nach 7 Tagen.

Um den einfachen Z-Wert pro Testverfahren zu berechnen, wird primär die Differenz aus den Ergebnissen des jeweiligen Test gebildet (ΔX) (also: Testwertdifferenz = präoperatives Ergebnis – postoperatives Ergebnis). Dieser Wert wird vom Mittelwert der Testwertdifferenzen der Kontrollgruppe ($\bar{\Delta X}_{KG}$) subtrahiert. Das Ergebnis wird schließlich durch die Standardabweichung der Testwertdifferenzen der Kontrollgruppe ($SD \Delta X_{KG}$) geteilt. Die vollständige Formel ist nachfolgend angegeben.

$$Z = \frac{\Delta X - \bar{\Delta X}_{KG}}{SD \Delta X_{KG}}$$

Die Vorzeichen der Z-Werte werden dabei transformiert. Dadurch zeigt ein positiver Z-Wert eine Verschlechterung an. Weiterhin wird wie bei der ISPOCD-Studie eine Logarithmierung der Testergebnisse des FWT sowie des TMT vorgenommen um eine annähernde Normalverteilung herzustellen [97, 109].

Der zusammengesetzte Z-Wert wird berechnet, indem man alle einzelnen Z-Werte der durchgeführten Tests des Patienten summiert, den Mittelwert bildet ($MW \sum Z$) und das Ergebnis durch die Standardabweichung der Summe der einzelnen Z-Werte des Patienten ($SD \sum Z$) teilt.

$$\text{Composite - Z} = \frac{MW \sum Z}{SD \sum Z}$$

Entsprechend dem RCI wurde in der ISPOCD-Studie eine POCD diagnostiziert wenn zwei der einzelnen Z-Werte oder der Composite-Z-Wert über einem Cutoff-Wert von 1,96 waren [97]. In der Literatur finden sich bezüglich des Cutoff-Wertes unterschiedliche Aussagen. So verwendet Rasmussen einen Cutoff-Wert von 2,0. Dieser höhere Cutoff-Wert führt zu einer geringeren aber valideren Anzahl an POCD-Diagnosen [109]. Da der Composite-Z-Wert ein zusammengesetzter Wert aus allen Tests ist, geht dabei die Erfassung von Einzelleistungen verloren und es wird eine globale Leistungsminderung abgebildet.

Aus den Einzeltests der Testbatterie wurde aus einer Vielzahl an Variablen eine reduzierte Auswahl getroffen, um falsch-positive POCD-Diagnosen durch zufällig signifikante Testresultate zu verhindern.

Folgende Variablen wurden verwendet:

VLMT	Summe der Anzahl der erinnerten Wörter aus Durchgang 1-5 (VLMT Σ 1-5)
	Anzahl der erinnerten Wörter aus Durchgang 7 (VLMT 7)
	Anzahl der wiedererkannten Wörter aus Durchgang 8 (VLMT W-F)
ZNS	Summe der erlangten Punkte aus dem Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts
FWT	benötigte Zeit der Tafel II des FWT
	benötigte Zeit der Tafel III des FWT
ZST	Anzahl der innerhalb 90 Sekunden korrekt zugeordneten Symbole
TMT	benötigte Zeit für die Verbindung der Zahlen (TMT A)
	benötigte Zeit für die alternierende Verbindung der Zahlen mit den Buchstaben (TMT B)
RWT	Anzahl der innerhalb 1 Minute genannten Wörter mit dem Anfangsbuchstaben S (RWT S)
	Anzahl der innerhalb 1 Minute genannten Tiere (RWT Tiere)
	Anzahl der innerhalb 1 Minute alternierend genannten Wörter aus der Kategorie Sportart und Frucht (RWT Sportart-Frucht)

Die Berechnung der einzelnen Z-Werte sowie des zusammengesetzten Z-Wertes erfolgte mittels einer Excel-Tabelle.

Die weiteren statistischen Analysen wurden mittels SPSS (Version 22, IBM) durchgeführt, eingesetzte Testverfahren waren ANOVA (analysis of variance)/Student-Newman-Keul (SNK), Mann-Whitney, Kruskal-Wallis und der Chi-Quadrat-Test ($\chi^2 - Test$).

3. Ergebnisse

3.1. Patientenkollektiv, Ausschlussgründe und ermittelte POCD-Inzidenz

Es wurden primär 117 Patienten in die Studie eingeschlossen. Davon wurden 47 Patienten nachträglich ausgeschlossen. Die Gründe für den Studienausschluss waren bei drei Patienten ein zu geringer Punktwert in der MMST-Erhebung und somit der Verdacht auf eine bereits vorliegende demenzielle Erkrankung. Ein weiterer Ausschlussgrund war bei 14 Patienten eine Opiateinnahme bis zur Entlassung, sodass eine postoperative Testung ohne Wertverfälschung nicht möglich war. Des Weiteren konnte die postoperative Testung bei zehn Patienten aufgrund einer vorzeitigen Entlassung nicht durchgeführt werden. Ebenso musste die präoperative Testung bei zwei Patienten sowie die postoperative Testung bei elf Patienten auf Wunsch der Patienten abgebrochen werden. Bei drei Patienten kam es postoperativ zu einem komplizierten Verlauf mit längerfristigem Aufenthalt auf der Intensivstation, bei einem Patienten war das durchgeführte Operationsausmaß geringer als vorher angenommen, sodass das Einschlusskriterium der großen Invasivität nicht mehr gegeben war. Bei zwei Patienten wurde die Operation abgesagt und zwei weitere Patienten wurden aus sonstigen Gründen aus der Studie ausgeschlossen. Eine Übersicht über die Gründe eines Studienausschlusses zeigt Tab.16.

Ausschlussgründe	Patientenanzahl	Prozent
MMST-Punkte < 23	3	6,4%
Opiateinnahme bis zur Entlassung	14	29,8%
vorzeitige Entlassung	10	21,3%
1.Testung abgebrochen oder abgelehnt	2	4,3%
2.Testung abgebrochen oder abgelehnt	11	23,4%
komplizierter postoperativer Verlauf	3	6,4%
nur gering-invasive Operation	1	2,1%
Operation nicht durchgeführt	2	4,3%
sonstige Gründe	2	4,3%

Tab.16: Übersicht über die Gründe für einen Studienausschluss

Von den 117 Patienten konnten schließlich 70 Patienten erfolgreich prä- und postoperativ getestet werden. Davon wurden 47 Patienten POCD-negativ und 23 Patienten POCD-positiv getestet. Eine Übersicht gibt Abb.6.

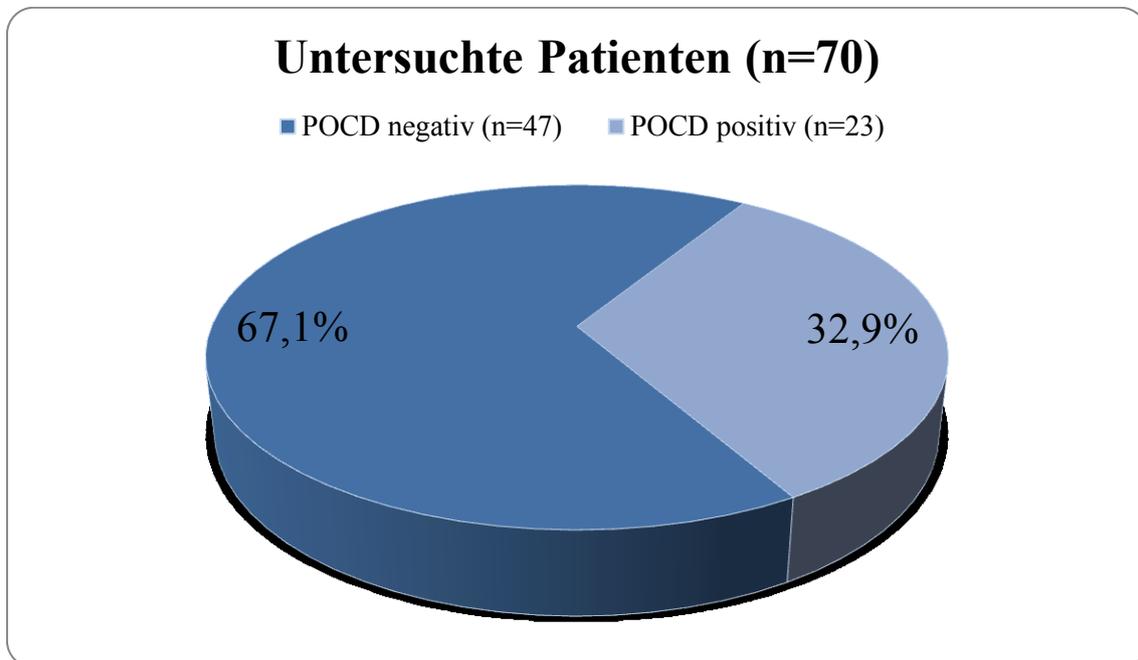


Abb.6: POCD Inzidenz im untersuchten Kollektiv

3.2. Beschreibung der demographischen und deskriptiven Daten

Nachfolgend werden die Daten zum Alter, Body-Maß-Index (BMI), Geschlechterverteilung, ASA- und NYHA-Status, Verteilung der Kombinationsanästhesie (Allgemeinanästhesie kombiniert mit Regionalanästhesie) sowie der Operationszeit und dem Zeitintervall zwischen der präoperativen und der postoperativen Testung, aufgeteilt in POCD-negative und POCD-positive Patienten, beschrieben. Zudem werden die relevanten Daten der Kontrollgruppe zum Vergleich mit dargestellt.

Die POCD-negativen Patienten wiesen ein mittleres Alter von 74,7 Jahren auf, während die POCD-positiven Patienten ein mittleres Alter von 75,0 Jahren hatten. Das mittlere Alter der Probanden der Kontrollgruppe betrug 76,6 Jahre. Der p-Wert beträgt 0,846.

Es wurden die Daten zu Größe und Gewicht ermittelt und daraus der Body-Maß-Index (BMI) berechnet. Die POCD-negativen Patienten hatten einen durchschnittlichen BMI von 26,8, die POCD-positiven von 28,1. Der p-Wert beträgt 0,260.

Die Verteilung der Geschlechtszugehörigkeit zeigte bei der POCD-negativen Gruppe 63% männliche und 47% weibliche Patienten während sich die POCD-positive Gruppe in 48% männliche und 52% weibliche Patienten aufteilte. Die Geschlechterverteilung innerhalb der Kontrollprobanden war 20% männlich und 80% weiblich. Der p-Wert beträgt 0,223.

Bei der Einteilung zur ASA-Klassifikation durch den aufklärenden Anästhesisten ergaben sich in der POCD-negativen Gruppe 37 ASA-I/II und zehn ASA-III/IV Patienten sowie in der POCD-positiven Gruppe 19 ASA-I/II und vier ASA-III/IV Patienten. Der p-Wert beträgt 0,703.

Die Auswertung der NYHA-Einteilung ergab, dass innerhalb der POCD-negativen Patienten 27 Patienten als NYHA-I, 16 Patienten als NYHA-II und drei Patienten als NYHA-III klassifiziert wurden. Bei der POCD-positiven Gruppe wurden elf Patienten als NYHA-I, neun Patienten als NYHA-II und ein Patient als NYHA-III eingestuft. Der p-Wert beträgt 0,807.

Im POCD-negativen Patientenkollektiv wurde bei vier Patienten eine Operation der Klasse I durchgeführt, bei 23 Patienten eine Operation der Klasse II und 20 Patienten eine Operation der Klasse III. Im POCD-positiven Patientenkollektiv erfolgte bei 12 Patienten eine Operation der Klasse II und acht Patienten eine Operation der Klasse III. Eine Operation der Klasse I erfolgte bei keinem der Patienten der POCD-positiven Gruppe.

Kombinationsanästhesien wurden bei 63,8% der POCD-negativen und 69,6% der POCD-positiven Patienten eingesetzt. Dabei erhielten bei den POCD-negativen Patienten 18 Patienten einen PDK und fünf Patienten einen NFK/NIK, bei den POCD-positiven Patienten erhielten zehn Patienten einen PDK, vier Patienten einen NFK/NIK und ein Patient einen ISK. Der p-Wert beträgt 0,635.

Die durchschnittliche Operationszeit betrug im Median bei den POCD-negativen Patienten 180 Minuten und bei den POCD-positiven Patienten 164 Minuten. Der p-Wert beträgt 0,480.

Das Zeitintervall zwischen der präoperativen und der postoperativen Testung lag bei den POCD-negativen Patienten im Mittel bei 7,98 Tagen, bei den POCD-positiven Patienten bei 8,61 Tagen und bei der Kontrollgruppe bei 6,9 Tagen.

Eine Übersicht über die grundlegenden Charakteristika des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe zeigt Tab.17.

	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert	Kontroll- gruppe (n = 10)
Alter (Jahre)	74,74 ± 4,40	74,96 ± 4,20	0,846	76,6 ± 6,6
Body-Maß-Index (BMI)	26,76 ± 4,83	28,13 ± 4,64	0,260	
Geschlecht (m/w)	63% / 47%	48% / 52%	0,223	20%/80%
ASA (I-II / III-IV)	37 / 10	19 / 4	0,703	
NYHA (I/II/III)	27 / 16 / 3	11 / 9 / 1	0,807	
OP-Klassifikation (I/II/III)	4 / 23 / 20	0 / 12 / 8		
Kombinationsanästhesie	63,8%	69,6%	0,635	
Operationszeit (Min.)	180[120/240]	164[109/270]	0,480	
Zeitintervall zwischen der Testung (Tage)	7,98 ± 3,31	8,61 ± 3,96		6,9 ± 0,74

Tab.17: Charakteristika des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe (MW±SD und Median [Q1/Q3])

Die eingeschlossenen Patienten wurden aus den operativen Fachgebieten der Orthopädie, Urologie und Viszeralchirurgie rekrutiert. Die Verteilung zu den einzelnen Fachdisziplinen gestaltete sich wie folgt: 22 Patienten der POCD-negativen Gruppe wurden einem orthopädischen Eingriff, 14 Patienten einem urologischen und elf Patienten einem viszeralchirurgischen Eingriff unterzogen. Bei der POCD-positiven Gruppe wurden zehn Patienten einem orthopädischen Eingriff, sieben Patienten einem urologischen und sechs Patienten einem viszeralchirurgischen Eingriff unterzogen. Eine Übersicht gibt Tab.18.

operatives Fachgebiet	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)
Orthopädie	22 (46,8%)	10 (43,5%)
Urologie	14 (29,6%)	7 (30,4%)
Viszeralchirurgie	11 (23,4%)	6 (26,1%)

Tab.18: Aufteilung der operativen Fachgebiete innerhalb des Studienkollektivs

Bezüglich der abgeschlossenen Schulbildung wurden die Patienten in vier Gruppen unterteilt. Gruppe eins hatte ein niedriges Bildungsniveau vergleichbar mit einem Hauptschulabschluss (früher Volksschule genannt), Gruppe zwei hatte einen mittleren Schulabschluss vergleichbar einer Realschule (mittlere Reife), Gruppe drei hatte einen hohen Schulabschluss (Gymnasium) und Gruppe vier hatte ein abgeschlossenes Hochschulstudium absolviert. 29 Patienten der POCD-negativen Gruppe hatten ein niedriges, fünf Patienten ein mittleres, ein Patient ein hohes und zwölf Patienten ein sehr hohes Bildungsniveau. In der POCD-positiven Gruppe hatten 14 Patienten ein niedriges, vier Patienten ein mittleres, und fünf Patienten ein sehr hohes Bildungsniveau. Eine Übersicht gibt Tab.19.

Schulbildung	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)
niedrig (Hauptschule)	29 (61,7%)	14 (60,7%)
mittel (Realschule)	5 (10,6%)	4 (17,4%)
hoch (Gymnasium)	1 (2,1%)	0
sehr hoch (Universität)	12 (25,5%)	5 (21,7%)

Tab.19: Angaben zur Schulbildung des Studienkollektivs

3.3. Ergebnisse zu Angst, Schmerzen, Müdigkeit und Hämoglobinkonzentration

Es wurden zu Beginn der prä- und postoperativen Testung jeweils die Angaben zur Nervosität bzw. Angst (ja / nein), zum aktuellen Schmerzempfinden (NRS 0 bis 10) und zur Müdigkeit (0-5) abgefragt. Zudem wurden aus den Laborwerten des Patienten die prä- und postoperativen Hämoglobinwerte (g/dl) ausgewertet.

Die Angaben zur Nervosität und Angst zeigten präoperativ höhere Werte als postoperativ. So gaben präoperativ in der POCD-negativen Gruppe 21 Patienten Angst zu haben und in der POCD-positiven Gruppe zehn Patienten. Postoperativ gaben vier Patienten aus der POCD-negativen Gruppe und ein Patient aus der POCD-positiven Gruppe Angst an. Es zeigten sich dabei aber keine relevanten Unterschiede zwischen der POCD-negativen und der POCD-positiven Gruppe. Eine Übersicht in Prozent zeigt Tab.20.

Nervosität / Angst	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert
präoperativ	45%	44%	0,924
postoperativ	9%	4%	0,525

Tab.20: Angaben zur Nervosität / Angst des Studienkollektivs

Schmerzen wurden auf der NRS-Skala (Numerische Rating Skala) von null bis zehn abgefragt, wobei null keine Schmerzen bedeutet und zehn ein Maximalschmerz. Schmerzen bis drei werden in aller Regel als gut tolerabel eingestuft, drei bis fünf auf der NRS-Skala gilt als mittlerer Schmerz der bereits Behandlungsbedürftig ist und Schmerzen über fünf gelten als sehr unangenehm und bedürfen sofortiger Therapie.

In der POCD-negativen Gruppe gaben präoperativ 39 Patienten einen NRS-Wert \leq zwei an, fünf Patienten einen NRS-Wert von drei bis vier und drei Patienten einen NRS-Wert \geq fünf. Bei den POCD-positiven Patienten wurden präoperativ bei 19 Patienten NRS-Werte \leq zwei angegeben, ein Patient gab einen Wert von drei bis vier an und drei Patienten einen Wert \geq fünf. Postoperativ wurden von der POCD-negativen Gruppe bei 31 Patienten ein NRS-Wert von \leq zwei angegeben, bei zehn Patienten ein NRS-Wert von drei bis vier und bei sechs Patienten ein Wert \geq fünf. Bei der POCD-positiven Gruppe war ein NRS-Wert \leq zwei bei 16 Patienten angegeben worden, ein Wert von drei bis vier bei fünf Patienten und ein Wert \geq fünf bei zwei Patienten. In der Kontrollgruppe gaben bei der ersten Testung alle zehn Probanden einen NRS-Wert \leq zwei an, bei der zweiten Testung neun Probanden. Ein Proband hatte bei der zweiten Testung einen NRS-Wert \geq fünf.

Eine Übersicht über die Schmerzangaben in Median und 1. Quartil / 3. Quartil gibt Tab.21.

Schmerzen (NRS-Scale 0-10)	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert	Kontrollgruppe (n = 10)
präoperativ	0,0 [0,0 / 2,0]	0,0 [0,0 / 2,0]	0,742	0,0 [0,0 / 0,0]
postoperativ	0,0 [0,0 / 3,0]	0,0 [0,0 / 3,0]	0,742	0,0 [0,0 / 0,0]

Tab.21: Schmerzniveau des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe (Median [Q1/Q3])

Die Patienten wurden gebeten, Ihr Müdigkeitsniveau auf einer Skala von null bis fünf subjektiv einzuschätzen. Dabei wurde die Skala in drei Teile unterteilt. Null bis eins entspricht einer geringen Müdigkeit, zwei bis drei einer mittleren Müdigkeit und vier bis fünf einer starken Müdigkeit. In der POCD-negativen Gruppe gaben präoperativ 28 Patienten einen Müdigkeits-Wert von null bis eins an, 18 Patienten einen Wert von zwei bis drei und ein Patient einen Wert von vier bis fünf, während in der POCD-positiven Gruppe 13 Patienten einen Wert von null bis eins angaben, neun Patienten einen Wert von zwei bis drei und ein Patient einen Wert von vier bis fünf.

Postoperativ gaben in der POCD-negativen Gruppe 25 Patienten einen Müdigkeits-Wert von null bis eins an, 16 Patienten einen Wert von zwei bis drei und sechs Patienten einen Wert von vier bis fünf. In der POCD-positiven Gruppe gaben postoperativ 12 Patienten einen Wert von null bis eins an, neun Patienten einen Wert von zwei bis drei und zwei Patienten einen Wert von vier bis fünf.

Bei den Probanden der Kontrollgruppe gab ein Proband bei der ersten Testung einen Müdigkeits-Wert von vier an, die restlichen neun Probanden einen Wert von null, während bei der zweiten Testung drei Probanden einen Müdigkeits-Wert von zwei bis drei angaben, die restlichen Probanden wiederum einen Wert von null.

Eine Übersicht über die Angaben zur Müdigkeit in Median und 1. Quartil / 3. Quartil gibt Tab.22.

Müdigkeit (0-5)	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert	Kontrollgruppe (n = 10)
präoperativ	1,0 [0,0 / 2,0]	1,0 [0,0 / 2,0]	0,894	0,0 [0,0 / 0,0]
postoperativ	1,0 [0,0 / 3,0]	1,0 [0,0 / 2,0]	0,871	0,0 [0,0 / 1,5]

Tab.22: Müdigkeitsniveau des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe (Median [Q1/Q3])

Die Hämoglobin-Konzentration wurde vor sowie nach der Operation bis zur zweiten Testung gemessen. Dabei hatte die POCD-negative Gruppe im Mittel einen präoperativen Hb-Wert von 13,74 und die POCD-positive Gruppe von 13,31. Der P-Wert beträgt 0,326. Postoperativ war die Hämoglobin-Konzentration in der POCD-negativen Gruppe im Mittel bei 10,49 und bei der POCD-positiven Gruppe bei 10,07. Der P-Wert beträgt 0,324. Die Hämoglobin-Wert-Veränderung zeigte in der POCD-

negativen Gruppe einen Median-Wert von -2,70 und in der POCD-positiven Gruppe von -2,95. Der P-Wert beträgt dabei 0,710.

Eine Übersicht über die Hämoglobin-Konzentration und Veränderung in Mittelwert und Standardabweichung sowie Median und 1. Quartil / 3. Quartil gibt Tab.23.

Hämoglobin (Hb)	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert
präoperativ	13,74 ± 1,45	13,31 ± 1,87	0,326
postoperativ	10,49 ± 1,66	10,07 ± 1,58	0,324
ΔHb (prä/post)	-2,70 [-4,30 / -1,45]	-2,95 [-4,90 / -1,48]	0,710

Tab.23: Hämoglobin-Konzentration und Veränderung innerhalb des Studienkollektivs in g/dl (MW±SD, Median [Q1/Q3])

3.4. Ergebnisse zum MMST und BDI

Vor der neuropsychologischen Testung wurden die Patienten sowie die Kontrollprobanden gebeten, die Aufgaben des Mini-Mental Status Test (MMST) zu bearbeiten. Bei Werten unterhalb von 23 Punkten wurden die Patienten aus der Studie ausgeschlossen. Der MMST zeigte präoperativ bei drei der untersuchten Patienten der POCD-negativen Gruppe einen Wert von 25 Punkten. Die übrigen Patienten hatten Werte oberhalb von 26 Punkten. Der Median lag bei 28,0 Punkten. Die Probanden der Kontrollgruppe hatten einen medianen Wert von 27,0 Punkten.

Postoperativ erlangten zwei Patienten der POCD-negativen Gruppe eine Punktzahl von 25, 2 Patienten eine Punktzahl von 23 und ein Patient von 22. Bei dem letztgenannten Patienten lag die präoperative Testung bei 27 Punkten. Der Median lag bei 28,0 Punkten. Die Kontrollprobanden erlangten einen medianen Wert von 27,5 Punkten.

Präoperativ wurde in der POCD-positiven Gruppe bei einem Patienten ein Wert von 24 Punkten erreicht. Die restlichen Patienten erlangten Werte oberhalb von 26 Punkten. Der Median lag bei 28,0 Punkten. In der postoperativen Testung hatten zwei Patienten der POCD-positiven Gruppe eine Punktzahl von 25. Die übrigen Patienten erlangten Werte über 26 Punkten. Der Median betrug 28,0 Punkte. Bei den präoperativen Testungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied bei den beiden Gruppen ($p=0,707$). Postoperativ zeigten sich tendenziell niedrigere Werte bei der POCD-positiven Gruppe, eine statistische Signifikanz wurde jedoch nicht erreicht ($p= 0,055$).

Eine Übersicht über die Ergebnisse des MMST innerhalb des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe in Median und 1. Quartil / 3. Quartil zeigt Tab.24.

MMST	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert	Kontrollgruppe (n = 10)
präoperativ	28,0 [26,0 / 30,0]	28,0 [26,0 / 29,0]	0,707	27,0 [26,0 / 27,8]
postoperativ	28,0 [25,0 / 30,0]	28,0 [25,4 / 28,0]	0,055	27,5 [26,3 / 28,0]

Tab.24: Ergebnisse des MMST des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe (Median [Q1/Q3])

Der neuropsychologischen Testbatterie wurde ein Fragebogen zur Überprüfung einer Depression, das Beck-Depressions-Inventar (BDI), beigelegt. In der POCD-negativen Gruppe erlangten präoperativ 35 Patienten eine Punktzahl unterhalb von 11 (= keine Depression), neun Patienten eine Punktzahl zwischen 12 und 17 (= milde Depression) und drei Patienten eine Punktzahl über 18 (= klinisch relevante Depression). Postoperativ wurde in der POCD-negativen Gruppe bei 38 Patienten ein Wert unterhalb von 11, bei sechs Patienten ein Wert zwischen 12 und 17 und bei drei Patienten ein Wert oberhalb von 18 erreicht. Der Median betrug 7,0 Punkte. Die Kontrollpatienten erreichten einen Median von 8,0 Punkten.

Präoperativ wurde in der POCD-positiven Gruppe bei 18 Patienten ein Wert unter 11, bei vier Patienten ein Wert zwischen 12 und 17 und bei einem Patienten ein Wert über 18 erreicht. Der Median betrug 7,0 Punkte. In der postoperativen Testung war ein Punktwert unter 11 bei 20 Patienten erlangt worden, ein Wert zwischen 12 und 17 bei zwei Patienten und ein Wert über 18 bei einem Patienten. Der Median betrug 6,0 Punkte. Die Kontrollpatienten erreichten einen Median von 7,0 Punkten.

Zwischen der POCD-negativen und der POCD-positiven Gruppe konnte in beiden Testungen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden (präoperativ: $p=0,905$ / postoperativ: $p=0,980$).

Eine Übersicht über die Ergebnisse des BDI innerhalb des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe in Median und 1. Quartil / 3. Quartil gibt Tab.25.

BDI	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert	Kontrollgruppe (n = 10)
präoperativ	7,0 [4,0 / 12,0]	7,0 [4,0 / 10,0]	0,905	8,0 [7,3 / 11,5]
postoperativ	6,0 [3,0 / 11,0]	6,0 [4,0 / 10,0]	0,980	7,0 [7,0 / 10,5]

Tab.25: Ergebnisse des BDI des Studienkollektivs sowie der Kontrollgruppe (Median [Q1/Q3])

3.5. Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie

Insgesamt wurde die Diagnose POCD bei 21 Patienten über die einzelnen Z-Werte und bei zwei Patienten über den zusammengesetzten Z-Wert (Composite-Z-Score) gestellt.

Nachfolgend wurden die präoperativen Testergebnisse zwischen der POCD-negativen und der POCD-positiven Gruppe verglichen. Bei allen Tests der Testbatterie zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Eine Übersicht der präoperativen Testergebnisse in Mittelwert und Standardabweichung sowie dem p-Wert zeigt Tab.26.

Testverfahren	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert
VLMT Σ 1-5	42,53 \pm 11,09	41,26 \pm 10,15	0,645
VLMT 7	8,40 \pm 3,31	7,87 \pm 3,25	0,524
VLMT W-F	9,79 \pm 4,56	9,17 \pm 5,87	0,633
ZNS	13,60 \pm 3,31	14,87 \pm 3,57	0,146
FWT II	25,57 \pm 5,93	25,09 \pm 3,96	0,722
FWT III	57,17 \pm 16,96	57,00 \pm 11,35	0,965
ZST	34,26 \pm 10,59	33,91 \pm 10,69	0,898
TMT-A	52,37 \pm 21,81	52,65 \pm 22,00	0,960
TMT-B	158,67 \pm 91,03	129,09 \pm 51,63	0,154
RWT S	11,51 \pm 4,79	12,61 \pm 3,22	0,324
RWT T	18,09 \pm 4,55	19,17 \pm 3,79	0,325
RWT S/F	6,83 \pm 2,99	6,87 \pm 3,44	0,959

Tab.26: Aufteilung der präoperativen Testergebnisse innerhalb des Studienkollektivs (MW \pm SD)

Die postoperativen Testergebnisse der POCD-negativen und der POCD-positiven Gruppe zeigten bei dem VLMT und dem FWT eine signifikante Verschlechterung in der POCD-positiven Gruppe. Der VLMT Σ 1-5 der POCD-negativen Gruppe zeigte einen medianen Wert von 42,36, der Wert der POCD-positiven Gruppe 37,30. Der p-

Wert beträgt 0,042. Beim VLMT 7 hatte die POCD-negative Gruppe einen Mittelwert von 6,91 und die POCD-positive Gruppe von 4,43. Der p-Wert beträgt 0,006. In dem VTMT W-F Untertest erlangte die POCD-negative Gruppe einen Mittelwert von 7,21 und die POCD-positive Gruppe 2,78. Der p-Wert beträgt 0,003.

In der FWT II Testung zeigte die POCD-negative Gruppe einen Mittelwert von 25,81, während die POCD-positive Gruppe einen Wert von 29,26 aufwies. Der p-Wert beträgt 0,04. Beim FWT III erlangte die POCD-negative Gruppe einen Mittelwert von 56,06 und die POCD-positive Gruppe einen Wert von 66,39. Der p-Wert beträgt 0,032.

Die anderen Testergebnisse zeigen in den postoperativen Testergebnissen keinen signifikanten Unterschied zwischen der POCD-negativen und der POCD-positiven Gruppe. Die signifikanten Testergebnisse wurden in rot hervorgehoben.

Eine Übersicht über die postoperativen Testergebnisse in Mittelwert und Standardabweichung sowie den p-Wert zeigt Tab.27.

Testverfahren	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert
VLMT Σ 1-5	42,36 ± 9,76	37,30 ± 9,27	0,042
VLMT 7	6,91 ± 3,68	4,43 ± 2,98	0,006
VLMT W-F	7,21 ± 5,23	2,78 ± 6,55	0,003
ZNS	13,26 ± 3,34	14,26 ± 3,28	0,238
FWT II	25,81 ± 5,93	29,26 ± 7,46	0,040
FWT III	56,06 ± 13,83	66,39 ± 25,71	0,032
ZST	34,15 ± 10,17	31,22 ± 9,45	0,252
TMT-A	47,07 ± 17,62	54,48 ± 19,15	0,114
TMT-B	146,76 ± 83,35	147,35 ± 50,96	0,971
RWT S	11,85 ± 5,00	12,00 ± 5,03	0,907
RWT T	17,28 ± 4,93	18,30 ± 3,96	0,387
RWT S/F	7,28 ± 3,14	6,00 ± 2,58	0,095

Tab.27: Aufteilung der postoperativen Testergebnisse innerhalb des Studienkollektivs (MW ± SD), signifikante Ergebnisse sind rot hervorgehoben

Weiterhin wurden die Testergebnisse mittels Z-Score-Methode mit den Testergebnissen der Kontrollgruppe verglichen. Dabei zeigten sich signifikante Verschlechterungen bei der POCD-positiven Gruppe im VLMT 7, im VLMT W-F, im FWT II und FWT III. Die POCD-negative Gruppe hatte im VLMT 7 einen medianen Wert von 0,54, die POCD-positive Gruppe von 2,02. Der p-Wert beträgt 0,025. Im VLMT W-F hatte die POCD-negative Gruppe einen medianen Wert von 0,92 und die POCD-positive Gruppe

von 1,56. Der p-Wert beträgt 0,004. Beim FWT II Test erlangte die POCD-negative Gruppe einen medianen Wert von 1,76 und die POCD-positive Gruppe von 2,29. Der p-Wert beträgt 0,047. In der FWT III Testung zeigte die POCD-negative Gruppe einen medianen Wert von 0,63 und die POCD-positive Gruppe von 0,94. Der p-Wert beträgt 0,02. Die signifikanten Testergebnisse wurden in rot hervorgehoben. Die übrigen Testungen zeigten keine signifikanten Veränderungen zwischen beiden Gruppen.

Eine Übersicht über die Testergebnisse im Vergleich mit den Ergebnissen der Kontrollprobanden in Median und Standardabweichung sowie den p-Wert zeigt Tab.28.

Testverfahren	POCD negativ (n = 47)	POCD positiv (n = 23)	p-Wert
Z-score VLMT Σ 1-5	0,68 [0,27 / 1,30]	0,68 [0,06 / 1,51]	0,619
Z-score VLMT 7	0,54 [0,05 / 1,03]	2,02 [0,05 / 2,02]	0,025
Z-score VLMT W-F	0,92 [0,62 / 1,56]	1,56 [0,71 / 2,63]	0,004
Z-score ZNS	0,46 [0,46 / 0,96]	0,96 [0,46 / 0,96]	0,336
Z-score FWT II	1,76 [1,42 / 2,28]	2,29 [1,67 / 3,01]	0,047
Z-score FWT III	0,63 [0,47 / 1,00]	0,94 [0,45 / 1,33]	0,020
Z-score ZST	-0,47 [-0,84 / 0,25]	-0,11 [-0,84 / 1,35]	0,185
Z-score TMT-A	1,08 [0,84 / 1,63]	1,03 [0,84 / 1,66]	0,970
Z-score TMT-B	1,55 [0,78 / 2,10]	2,24 [0,64 / 3,58]	0,154
Z-score RWT S	1,09 [0,75 / 1,43]	1,09 [0,75 / 2,11]	0,390
Z-score RWT T	0,83 [0,34 / 1,08]	0,83 [0,59 / 1,32]	0,766
Z-score RWT S/F	0,14 [-0,32 / 0,60]	0,14 [0,14 / 0,60]	0,106
Composite Z-score	1,04 [0,86 / 1,22]	1,09 [0,96 / 1,39]	0,062

Tab.28: Aufteilung der Testergebnisse innerhalb des Studienkollektivs bezogen auf die Kontrollgruppe (Median [Q1/Q3]), signifikante Ergebnisse sind rot hervorgehoben

Es wurde für die einzelnen Tests aus den Ergebnissen der 70 untersuchten Patienten die Prävalenz, die Sensitivität, die Spezifität, der positive und der negative prädiktive Wert zur Vorhersage einer POCD-Diagnose berechnet.

Die Prävalenz (PRÄ) beschreibt die Häufigkeit einer Erkrankung in einem Kollektiv zu einem bestimmten Zeitpunkt [PRÄ = Menge(betroffen) / Menge(gesamt)].

Dabei zeigte sich im Vergleich zu den übrigen Tests eine geringgradig höhere Prävalenz in den Tests VLMT 7 (25,7%), VLMT W-F (15,7%), FWT II (31,4%) und TMT-B (18,6%).

Die Sensitivität (SENS) beschreibt, wie viele der Patienten mit POCD-Diagnose durch das jeweilige Testverfahren auch als POCD-positiv erkannt wurden [SENS = richtig positive / (richtig positive + falsch negative)].

Höhere Werte für die Sensitivität zeigten die Tests VLMT 7 (52,2%), VLMT W-F (43,5%) FWT II (56,5%) und TMT-B (39,1%). Die übrigen Testverfahren zeigten Sensitivitätswerte bis maximal 13%.

Die Spezifität (SPEZ) beschreibt, wie viele der Patienten die keine POCD haben durch das jeweilige Testverfahren auch als POCD-negativ erkannt wurden [SPEZ = richtig negative / (richtig negative + falsch positive)].

Es zeigten alle Testverfahren hohe Wert für die Spezifität. Bei den Test VLMT 7, FWT II und TMT-B waren die Werte geringgradig niedriger als bei den übrigen Testverfahren.

Der positive prädiktive Wert (PPV) (oder auch positive Vorhersagewert) beschreibt, wie viele der durch das jeweilige Testverfahren als POCD-positiv erkannt wurden auch wirklich POCD-positiv sind [PPV = richtig positive / (richtig positive + falsch positive)].

Die Test ZNS, FWT III, ZST und RWT S/F zeigten in dem untersuchten Kollektiv einen positiven Vorhersagewert von 100%. Höhere Werte hatten weiterhin noch die Tests VLMT 7 (58,6%, VLMT W-F (79,2%), FWT II (57,7%) und TMT-B (51,2%). Die übrigen Tests zeigten einen positiven Vorhersagewert von maximal 27,1%.

Der negative prädiktive Wert (NPV) (oder auch negativer Vorhersagewert) beschreibt, wie viele der durch das Testverfahren als POCD-negativ diagnostizierten Patienten auch tatsächlich keine POCD haben [NPV = richtig negative / (richtig negative + falsch negative)].

Alle Testverfahren zeigten dabei hohe Werte für die negative Vorhersage. Die Tests VLMT 7 (84%), FWT II (80,2%) und TMT-B (86,8%) waren im Gegensatz zu den übrigen Testverfahren geringgradig niedriger.

Eine Übersicht über die Ergebnisse zur Prävalenz, Sensitivität, Spezifität sowie positivem und negativem prädiktivem Wert für die POCD-Diagnose innerhalb des Studienkollektivs in Prozent gibt Tab.29.

Testverfahren	Prävalenz	Sensitivität	Spezifität	Positiv Prädiktiver Wert	Negativ Prädiktiver Wert
VLMT Σ 1-5	4,3%	8,7%	97,9%	15,5%	96%
VLMT 7	25,7%	52,2%	87,2%	58,6%	84%
VLMT W-F	15,7%	43,5%	97,9%	79,2%	90,3%
ZNS	1,4%	4,3%	100%	100%	98,6%
FWT II	31,4%	56,5%	80,9%	57,5%	80,2%
FWT III	4,3%	13%	100%	100%	96,3%
ZST	4,3%	13%	100%	100%	96,3%
TMT-A	4,3%	8,7%	97,9%	15,5%	96%
TMT-B	18,6%	39,1%	91,5%	51,2%	86,8%
RWT S	7,1%	13%	95,7%	19,1%	93,5%
RWT T	5,7%	13%	97,9%	27,1%	94,9%
RWT S/F	1,4%	4,3%	100%	100%	98,6%

Tab.29: Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädiktiver Wert und Negativ Prädiktiver Wert der Testverfahren zur Vorhersage einer POCD-Diagnose innerhalb der 70 Patienten des Studienkollektivs (in %)

4. Diskussion

Die vorliegende Studie untersucht erstmals Patienten der Universitätsklinik Münster im Hinblick auf eine POCD-Entwicklung. Ziel ist unter anderem, mögliche Störeinflüsse zu entdecken und die Verfahren für nachfolgende Studien zu optimieren. Da bisher keinerlei Untersuchungen zur POCD in Münster durchgeführt wurden, mussten die Testmethoden zunächst zusammengestellt und etabliert werden. Dabei erfolgte eine Anlehnung an die internationale multizentrische ISPOCD-Studie bezüglich der Testbatterie und den dort untersuchten Gedächtnisaspekten wie auch der Auswertung über die international anerkannte Z-score-Methode [97]. Dies ermöglicht es, die vergleichsweise geringe Patientenzahl von n=70 in der vorliegenden Erhebung mit den Ergebnissen der deutlich umfangreicheren ISPOCD-Studie (n=1218) zu vergleichen. Die Akquirierung der 70 operativen Patienten erfolgte im Zeitraum vom 28.08.2008 bis zum 04.09.2012. Es zeigte sich die Schwierigkeit, eine ausreichende Anzahl an Patienten zu gewinnen, sodass sich die Pilotstudie auf einen Zeitraum von 4 Jahren erstreckte.

4.1. Interpretation der demographischen und deskriptiven Daten

Betrachtet man die Inzidenz der POCD innerhalb des Studienkollektivs, so ist eine Inzidenz von 32,9% vergleichbar mit Inzidenzen aus anderen Studien (siehe Tab.1 und Abb.6) [97, 98, 133]. Bezüglich der demographischen Daten wie Alter, Geschlecht, Body-Maß-Index und Schulbildung aber auch dem ASA- und NYHA-Status, der OP-Klassifikation und der Verwendung von Regionalanästhesietechniken konnten keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Insbesondere zur Schulbildung wurde in der Literatur ein Einfluss auf die Erlangung einer POCD beschrieben [97]. Möglicherweise wurde in dieser Erhebung aufgrund der geringen Anzahl von 23 POCD-positiven Patienten der Einfluss des Ausbildungsgrades nicht ausreichend sichtbar.

Die durchschnittliche Operationszeit war in der POCD-positiven Gruppe im Median geringgradig kürzer als in der POCD-negativen Gruppe, zeigte aber ein größeres 75%-Quartil, da es mehrere Patienten mit höheren Operationszeiten gab. Wird der Mittelwert

berechnet, so ergibt sich in der POCD-positiven Gruppe ein Wert von 213,48 Minuten und in der POCD-negativen Gruppe ein Wert von 185,21 Minuten.

Dies würde sich mit Aussagen anderer Autoren decken, die eine vermehrte POCD-Inzidenz bei umfangreicheren längeren Operationen im Gegensatz zu ambulanten kurzen Operationen darlegen konnten [97, 112]. Die Ergebnisse zur Operationszeit in dieser Erhebung erreichten jedoch keine statistische Signifikanz. Eine höhere Anzahl an untersuchten Patienten sollte in zukünftigen Studien angestrebt werden.

Die Ergebnisse zur Ängstlichkeit und zur Schmerzeinschätzung zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen der POCD-negativen und der POCD-positiven Gruppe sowie in der Kontrollgruppe. Andere Autoren beschreiben, dass sich ein erhöhtes Schmerzniveau negativ auf die Testresultate in neuropsychologischen Testungen auswirken kann [57]. Da der größere Anteil der untersuchten Patienten nur ein geringes Schmerzniveau aufwies, könnten die Ergebnisse für eine fehlende Korrelation zwischen Schmerzen und POCD sprechen. Die Ergebnisse könnten jedoch auch durch einen Bias-Effekt verfälscht sein, da Patienten mit erhöhten Schmerzskaleten unterdurchschnittlich repräsentiert sind. In künftigen Studien sollten Patienten der kompletten Schmerzskala evaluiert werden.

Die Ergebnisse des Screening Test zur Depression (BDI) zeigten im Studienkollektiv sowie in der Kontrollgruppe keine signifikanten Veränderungen in der prä- und postoperativen Testung. Somit lässt sich ein Einfluss einer manifesten Depression auf die Datenerhebung ausschließen.

Bezüglich des Screening Tests zur Demenz (MMST) zeigte sich eine Tendenz zu niedrigeren Ergebnissen bei den Patienten mit POCD-Diagnose. Eine statistische Signifikanz wurde aber nicht erreicht. In der Literatur wird aktuell der Einfluss einer demenziellen Entwicklung auf die POCD diskutiert, und ob die POCD möglicherweise eine Aggravierung einer bereits vorbestehenden milden Demenz darstellt [12, 41, 58, 149, 159]. Die Ergebnisse des MMST würden diese Überlegung zwar unterstützen, in Anbetracht der geringen Stichprobengröße von $n=70$ und der nicht vorhandenen Signifikanz sind die Daten aber nur eingeschränkt zu bewerten.

4.2. Interpretation der Daten der neuropsychologischen Testbatterie

Die Auswertung der neuropsychologischen Testbatterie zeigte keine Unterschiede in den präoperativ durchgeführten Untertests zwischen der POCD-negativen und der POCD-positiven Gruppe.

In der postoperativen Testung konnte ein signifikanter Unterschied in den Untertests VLMT Σ 1-5, VLMT 7, VLMT W-F, FWT II und FWT III gefunden werden. Bei diesen Untertests werden vornehmlich verbale Gedächtnisleistungen untersucht. Minderleistungen im VLMT Σ 1-5 zeigen kognitive Defizite in der Einspeicherung einer Wortliste im Kurzzeitgedächtnis an. Minderleistungen in den Tests VLMT 7 und VLMT W-F zeigen vornehmlich Defizite bei der langfristigen Enkodierungs-, Abruf- und Wiedererkennungsleistung im deklarativen Verbalgedächtnis an, da eine zeitliche Verzögerung bis zur Abfrage der Wortliste implementiert ist. Da für die Überführung von Informationen in das Langzeitgedächtnis die Hippocampusformation zuständig ist, ist eine Beeinträchtigung in diesem Bereich möglich, aber auch der frontale Cortex ist an der Sprachverarbeitung beteiligt. Jetter et al. beschrieb bereits 1986 an Patienten mit frontalen Läsionen die klassische „frontale“ Symptomatik, welche sich in einer reduzierten Aufmerksamkeit mit mangelnder Initiative, Antrieb und Konzentration sowie einer ausgeprägten Störung des Langzeitgedächtnisses insbesondere für die Einspeicherung von Wortlisten äußert [70]. Weiterhin zeigten PET-CT-Untersuchungen von Kapur et al. an Patienten, während sie verbale Übungen absolvierten, Aktivierungen unter anderem im linken präfrontalen Cortex (PFC). Dabei waren insbesondere der anteriore und der inferiore Bereich des PFC (Brodmann Areal 45, 46) beteiligt. Diese Bereiche wurden durch die Autoren der Prozessierung von semantischem Material zugeordnet [73].

Zusammenfassend lässt sich an dieser Stelle postulieren, dass auf Grund der erhobenen Parameter der Testverfahren VLMT und FWT eine strukturelle hirnrnorganische Schädigung in den Bereichen der Hippocampusformation sowie des präfrontalen Cortex möglich bis wahrscheinlich ist.

Verwendet man die ISPOCD-Z-Wert-Methode und eliminiert durch die Verwendung einer Kontrollgruppe die Lerneffekte, so zeigen sich signifikante Verschlechterungen der POCD-positiven Gruppe nur noch in den Untertests VLMT 7, VLMT W-F, FWT II

und FWT III. Interessanterweise konnte im VLMT Σ 1-5, der die Abspeicherungsleistung einer Wortliste im Kurzzeitgedächtnis überprüft, keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen der POCD-negativen und der POCD-positiven Gruppe festgestellt werden (vgl. Tab.27 und Tab.28). Da der VLMT in der prä- und postoperativen Testung Parallelformen verwendet, sollten Lerneffekte keinen maßgeblichen Einfluss haben. Es wäre aber denkbar, dass sich die kognitiven Defizite hervorgerufen durch eine POCD stärker auf die verbale Enkodierung ins Langzeitgedächtnis als auf das Arbeitsgedächtnis auswirken. Solche Überlegungen müssen aber in Anbetracht der geringen Stichprobengröße des Studienkollektivs wie auch der Kontrollprobanden mit aller gebotenen Vorsicht erfolgen.

Die Untertests FWT II und FWT III stellen Tests zur optisch-verbale Informations-Verarbeitung, zur Aufmerksamkeit, zum Leistungstempo und zum Leistungstempo bei Interferenz dar. Es werden wiederum sprachliche Fähigkeiten aber auch die Konzentrationsfähigkeit und Exekutivfunktionen evaluiert. Da keine zeitliche Verzögerung in den FWT-Tests implementiert ist, wird vornehmlich das Kurzzeit- bzw. Arbeitsgedächtnis untersucht, welche vornehmlich eine Leistung des frontalen bzw. präfrontalen Cortex darstellt. Einschränkungen in diesen Tests könnten auf Beeinträchtigungen in diesen Bereichen hindeuten (siehe dazu Abb.5).

Price et al. untersuchte 2008 an 337 nicht-kardiochirurgischen Patienten die Art und Schwere der kognitiven Einschränkung nach stattgehabter Operation und deren Auswirkung auf die Verrichtungen des täglichen Lebens. Laut Autor zeigten von 186 Patienten (56%), die eine postoperative kognitive Einschränkung aufwiesen, nach drei Monaten 42 Patienten (13,6%) ausschließlich Gedächtnisstörungen, 26 Patienten (8,4%) ausschließlich Störungen der Exekutivfunktionen und neun Patienten (2,9%) zeigten Störungen im Gedächtnis und der Exekutivfunktionen. Eben diese letzte Gruppe wies größere Beeinträchtigungen im Alltag auf [108]. So scheint es, dass erst reduzierte Leistungen in mehreren Domänen des Gedächtnisses zu schwerwiegenden Einschränkungen im täglichen Leben führen.

4.2.1. Sensitivität, Spezifität und die Möglichkeit zur positiven Prädiktion einer POCD durch die Testverfahren

Betrachtet man die Prävalenz der POCD in Bezug auf die einzelnen Testverfahren, so zeigt sich eine häufigere Diagnosestellung über die Tests VLMT 7 (25,7%), VLMT W-F (15,7%), FWT II (31,4%) und TMT-B (18,6%). Diese Testverfahren zeigen für das untersuchte Kollektiv eine höhere Sensitivität im Vergleich zu den übrigen Tests (vgl. Tab.29) bei gleichzeitig geringerer Spezifität.

Berechnet man aus den Ergebnissen den positiven prädiktiven Wert für die einzelnen Testverfahren, so zeigen die Tests VLMT 7 (58,6%), VLMT W-F (79,2%), FWT II (57,5%) und TMT-B (51,2%) analog zur Sensitivität höhere Werte. Der negativ prädiktive Wert dieser Tests ist im Vergleich zu den übrigen Tests leichtgradig geringer. Daraus lässt sich schließen, dass die Tests VLMT 7, VLMT W-F, FWT II und TMT-B für die Diagnostik einer POCD empfindlicher sind, bei allerdings gleichzeitig geringerer Genauigkeit. So kommt es bei diesen Tests auch zu falsch positiven Ergebnissen.

Betrachtet man den positiven prädiktiven Wert der Tests ZNS (100%), FWT II (100%), ZST (100%) und RWT S/F (100%), so zeigen die Tests zwar eine sehr hohe positive Prädiktion an, besitzen dabei aber eine geringe Sensitivität bei sehr guter Spezifität. Das bedeutet, dass diese Testverfahren seltener eine POCD anzeigen, dieses aber sehr präzise tun bzw. eine POCD bei Positivität des Testes sehr wahrscheinlich ist. So haben diese Tests auch einen hohen negativen prädiktiven Wert.

Die Tests VLMT Σ 1-5 (15,5%), TMT-A (15,5%), RWT S (19,1%) und RWT T (27,1%) zeigen nur geringe positive Vorhersagewerte. Auch die Sensitivitätswerte sind bei diesen Tests gering (vgl. Tab.29). In der vorliegenden Untersuchung scheinen diese Untertests keine hohe Aussagekraft hinsichtlich Prädiktion oder Erfassung einer bestehenden POCD zu besitzen. Daten zu dieser Thematik in bereits bestehenden Studien wie der großen ISPOCD-Studie zu finden gestaltete sich schwierig, da es in den Publikationen keine Ausführungen zu den Einzeltestergebnissen der jeweiligen Testverfahren gab.

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung lässt sich grundsätzlich ableiten, dass einige der verwendeten Testverfahren eine bessere, einige eine schlechtere Eignung für eine Testbatterie zur POCD-Diagnostik besitzen.

So erscheint es, dass Tests mit dem Fokus auf verbale Gedächtnisaspekte (VLMT, FWT) aber auch Tests die das Leistungstempo und die Konzentrationsfähigkeit insbesondere bei Umstelleistung überprüfen (ZNS, ZST, TMT-B, RWT S/F), zu bevorzugen sind. Aufgrund der geringen Patientenzahl sowie der Anzahl an Probanden der Kontrollgruppe müssen die Resultate allerdings mit gebotener Vorsicht betrachtet werden. Ein größeres Studienkollektiv wäre bei Folgeuntersuchungen dringend geboten. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die in dieser Untersuchung eingesetzten Testverfahren zu einem großen Teil eine positive Prädiktion zur Erfassung einer POCD besitzen. Die Nullhypothese 1 wäre damit wiederlegt und die Alternativhypothese 1 bestätigt.

4.2.2. Überlegungen zur positiven Prädiktion von Störungen im Hirnstoffwechsel durch die Testverfahren

Aus der POCD-positiven Gruppe wurde bei zehn Patienten nach deren Einwilligung eine Bildgebung mittels Positronen-Emissions-Tomographie (PET) durchgeführt. Die Ergebnisse aus dieser Untersuchung wurden bereits 2015 in einer Dissertation veröffentlicht [32]. Den Patienten wurde für die Untersuchung Fluordesoxyglucose (FDG) appliziert, welches wie normale Glucose durch die Nervenzellen aufgenommen wird. Die Fluordesoxyglucose enthält das Radionuklid ^{18}F , welches beim Zerfall ein Positron freisetzt. Trifft diese Positron auf ein Elektron im Gewebe, werden beide Teilchen ausgelöscht und erzeugen zwei entgegengesetzte Gammastrahlen (Vernichtungsstrahlung), die über den Tomographen detektiert werden können. Über Laufzeitunterschiede kann schließlich die Position lokalisiert werden. Da aktive Nervenzellen vermehrt Glucose aufnehmen, können über die erhöhte Stoffwechselleistung aktive Regionen des Gehirns sichtbar gemacht werden. Gleichzeitig lässt eine niedrige Glukoseaufnahme auf eine verminderte Nervenzellaktivität rückschließen. Betrachtet man speziell die für die Gedächtnisleistung relevanten Regionen, kann die PET-Diagnostik Hinweise auf Funktionsminderungen in diesen Bereichen aufzeigen. Beispielfhaft sollen Anhand vierer Patienten die Ergebnisse dargestellt werden.

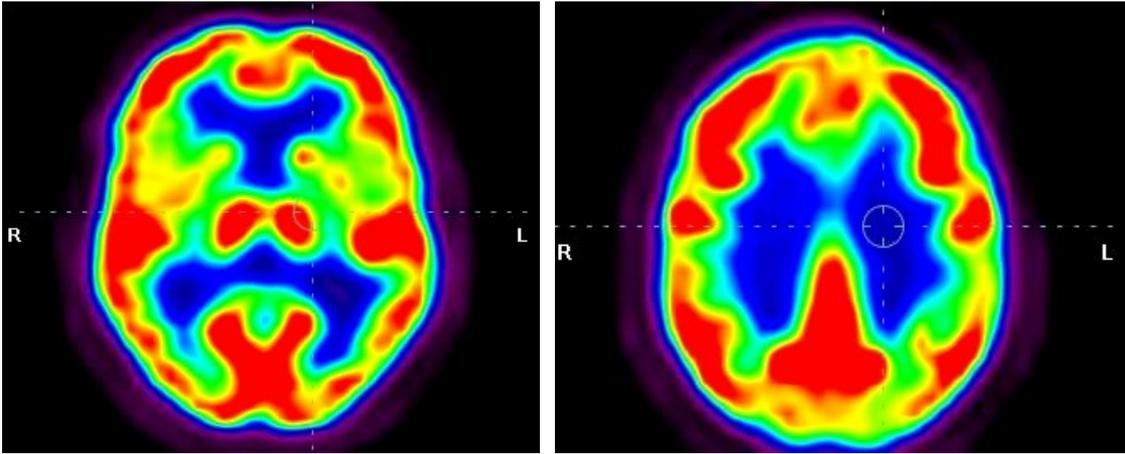


Abb.7: PET-Diagnostik, Patient GB280938, Normalbefund

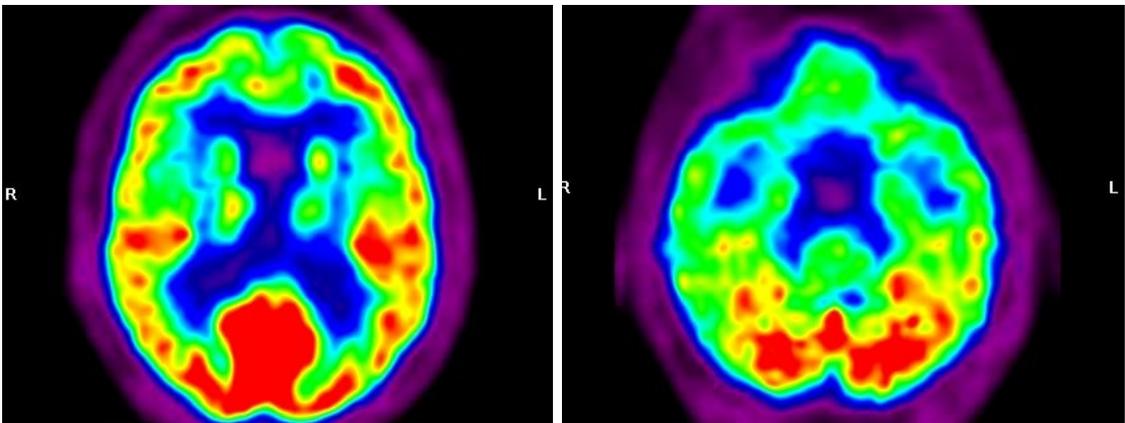


Abb.8: PET-Diagnostik, Patient JF221034, fronto-temporal verminderte Hirnaktivität

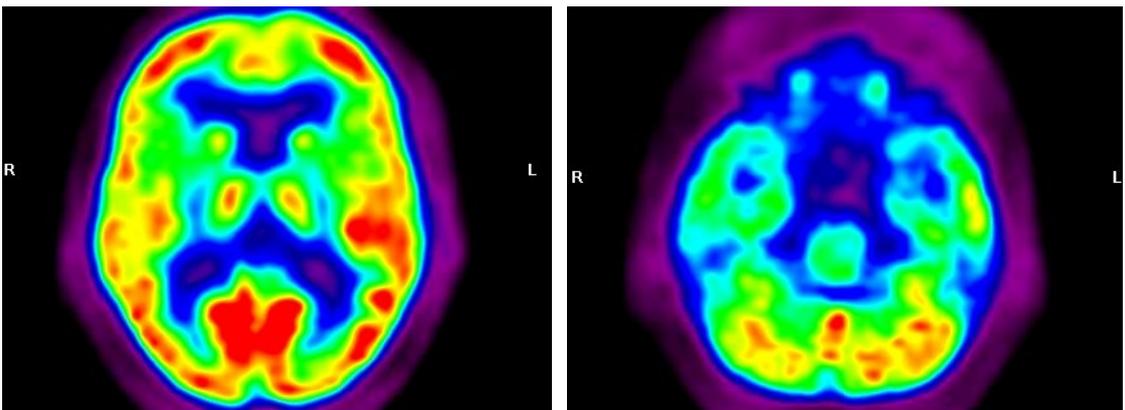


Abb.9: PET-Diagnostik, Patient CA021039, fronto-temporal verminderte Hirnaktivität

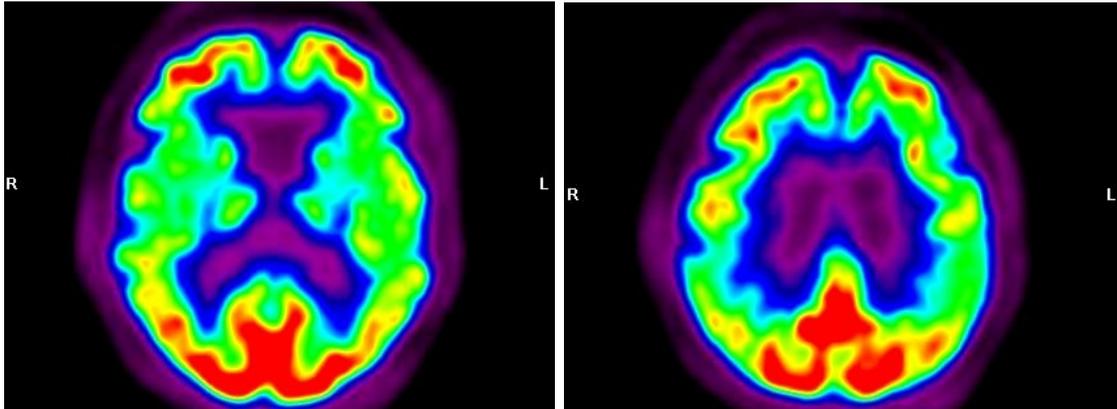


Abb.10: PET-Diagnostik, Patient MW261140, Quantitativ vereinbar mit Alzheimer Demenz jedoch nicht ganz typisches Muster da viel Atrophie

Betrachtet man die PET-Untersuchungen, so zeigt die Bildgebung bei dem Patienten GB280938 (siehe Abb.7) einen Normalbefund mit ubiquitär deutlicher Anreicherung des Cortex sowie der zentraler gelegenen Hippocampus-Region mit FDG (angezeigt durch eine vornehmlich rötliche Färbung). Im Gegensatz dazu zeigt die Bildgebung von Patient JF221034 (siehe Abb.8) und CA021039 (siehe Abb.9) im fronto-temporalen Bereich deutlich verminderte Anreicherungen (angezeigt durch die vornehmlich grünlich-bläuliche Färbung). Eine solche Befundkonstellation kann mit einer fronto-temporalen Demenz (FTD) bzw. einer fronto-temporalen Lobärdegeneration (FTLD) vergesellschaftet sein.

Bei Patient MW261140 (siehe Abb.10) zeigen sich verminderte FDG-Anreicherungen im temporalen Bereich sowie in der Hippocampus-Region. Diese Befundkonstellation ist vereinbar mit einer Alzheimer Demenz. Da gleichzeitig eine starke Atrophie besteht (sichtbar an den vergrößerten Liquorräumen und der rarifizierten Hirnmasse), stellt der Befund kein ganz typisches Muster für eine Alzheimer Demenz dar.

Da zu den postoperativen PET-Untersuchungen aus ethischen Gründen keine präoperativen Vergleichsuntersuchungen durchgeführt werden konnten, sind Aussagen über den perioperativen Neuerwerb der Befunde nicht zu treffen. Aufgrund der Strahlenbelastung der applizierten Fluordesoxyglucose sind präoperative PET-Untersuchungen aus ethischen Gründen nicht umsetzbar und stellen somit eine Limitation dieser Erhebung dar.

Betrachtet man die einzelnen Testergebnisse der drei zuvor beschriebenen Patienten, so zeigen sich bei allen drei Patienten Auffälligkeiten in den Tests VLMT (7 oder W-F)

sowie FWT (II und/oder III). Patient CA021039 zeigte zusätzlich Auffälligkeiten in den Tests ZST und TMT A und B. So scheinen erneut die sprachbasierten Testverfahren sensibler für Auffälligkeiten in der PET-Diagnostik zu sein. Dies zeigt sich auch in einer höheren Prävalenz sowie höheren Sensitivität bei den Tests VLMT 7, VLMT W-F und FWT II aber auch TMT-B (vgl. Tab.30).

Wird aus den Daten die Sensitivität und der positive Vorhersagewert berechnet, ergeben sich für die Tests FWT III, ZST und TMT-A Sensitivitäten von 100%, für die Tests RWT T und TMT-B 80 %, für die Tests FWT II und RWT S 60% und für die Tests VLMT W-F 40% sowie VLMT 7 nur 20%. Somit haben die Tests FWT III, ZST und TMT-A einen positiven Vorhersagewert von 100%, VLMT W-F von 75,7%, FWT II von 75%, TMT-B von 66,7% und VLMT 7 von 42,9%.

Die Testverfahren mit höherer Prävalenz sowie Sensitivität (VLMT 7, VLMT W-F, FWT II und TMT-B) scheinen auffällige PET-Befunde häufiger, aber dafür nicht so spezifisch vorherzusagen während die Testverfahren mit hoher Spezifität aber geringerer Sensitivität (FWT III, ZST, TMT-A) Auffälligkeiten seltener, aber dafür sehr spezifisch diagnostizieren.

Da diese Berechnungen auf einer Datengrundlage von lediglich 10 Patienten beruhen, muss ausdrücklich betont werden, dass diese Ergebnisse nur orientierend gewertet werden können und eventuell zu einer Hypothesen-Generierung für nachfolgende Studien beitragen könnten.

Testverfahren	Prävalenz	Sensitivität	Spezifität	Positiv Prädiktiver Wert	Negativ Prädiktiver Wert
VLMT \sum 1-5	0%	-	-	-	-
VLMT 7	60%	40%	20%	42,9%	18,2%
VLMT W-F	70%	80%	40%	75,7%	46,2%
ZNS	0%	-	-	-	-
FWT II	60%	80%	60%	75%	66,7%
FWT III	20%	40%	100%	100%	87%
ZST	10%	20%	100%	100%	91,8%
TMT-A	10%	20%	100%	100%	91,8%
TMT-B	40%	60%	80%	66,7%	75%
RWT S	20%	0%	60%	0%	70,6%
RWT T	10%	0%	80%	0%	87,8%
RWT S/F	0%	-	-	-	-

Tab.30: Prävalenz, Sensitivität, Spezifität, Positiv Prädiktiver Wert und Negativ Prädiktiver Wert der Testverfahren zur Vorhersage von Auffälligkeiten in der PET-Diagnostik innerhalb der 10 Patienten des Studienkollektivs, die eine PET-Diagnostik erhielten (in %)

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass zwischen einer positiven Prädiktion einzelner Testverfahren und Auffälligkeiten in einer bildgebenden Diagnostik der Hirnfunktion eine gewisse Korrelation besteht. So kann die Nullhypothese 2 unter dem Vorbehalt der geringen Stichprobengröße als widerlegt und die Alternativhypothese 2 als bestätigt angesehen werden.

4.3. Einfluss der Einschluss- und Ausschlusskriterien auf die Datenerhebung sowie sonstige Störeinflüsse

Wie bereits beschrieben, wurden aus dem Patientenkollektiv der Universitätsklinik Münster Patienten mit einem Alter oberhalb von 70 Jahren eingeschlossen im Gegensatz zu den meisten POCD-Studien, wo ein Alter oberhalb von 60 Jahren zugrunde gelegt wurde. Da die POCD-Diagnostik bisher noch nicht in Münster durchgeführt wurde, sollte dadurch im Rahmen der Pilotstudie sichergestellt werden, möglichst viele POCD-Patienten zu erfassen ohne sehr große Patientenzahlen testen zu müssen. Dies sollte in nachfolgenden Untersuchungen durchgeführt werden. Durch die Anhebung des Eintrittsalters entfällt eine größere Anzahl an Patienten, die ansonsten eingeschlossen worden wären. Zudem ist dadurch das Patientenkollektiv nicht exakt

vergleichbar mit anderen Studien, da mit höherem Patientenalter eine höhere Morbidität besteht und daher anzunehmen ist, dass die kognitive Reserve geringer ausfällt.

Betrachtet man die Inzidenzen anderer Studien, so stellt eine Inzidenz von 32,9% einen Wert dar, der etwas oberhalb der Inzidenz der ISPOCD Studie von 25,8% liegt [97]. Da das Studienkollektiv im Vergleich zum Kollektiv der ISPOCD Studie älter ist, ist eine leicht höhere Inzidenz gut nachvollziehbar (vgl. Tab.1).

Ein Ausschlusskriterium für diese Erhebung war, dass keine vorbestehende Inflammation bestand, welche die Ergebnisse verfälschen könnte. Dafür wurden die Patienten während des Aufklärungsgespräches nach klinischen Infektionszeichen und dem Aufnahmegrund befragt. So wurden zum Beispiel Patienten mit infizierter Hüftprothese nicht eingeschlossen. Der Ausschluss dieser Patienten erfolgte, da in mehrfachen Studien eine Hypothese war, dass die durch den operativen Eingriff hervorgerufenen Inflammationsprozesse zum Auftreten einer POCD führen können. Dem wurde mit dem Ausschlusskriterium Rechnung getragen. Es wäre aber auch denkbar, dass durch den Ausschluss von Patienten mit Inflammationsprozessen gerade die Patienten, die besonders gefährdet sind eine POCD zu entwickeln, nicht evaluiert werden. Gleiches gilt für Patienten mit einer demenziellen sowie einer depressiven Erkrankung. Auch diese Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen. In nachfolgenden Erhebungen wäre eine Überprüfung auch dieser Subgruppen zu erwägen. Untersuchungen haben gezeigt, dass Patienten, die sich Revisionseingriffen unterziehen mussten oder Komplikationen erleideten, vermehrt eine POCD entwickelten. In dieser Erhebung kam es bei 3 Patienten (6,4%) zu einem komplizierten Verlauf mit längerem Intensivstationsaufenthalt, sodass keine Patienten mit Revisionseingriffen oder Komplikationen in dieser Studie exploriert wurden. Dies stellt eine Limitation dieser Erhebung dar.

Ein weiterer Kritikpunkt ist zur Rekrutierung der Kontrollgruppe zu nennen. Diese wurde aus Bekannten und Verwandten der Untersucher zusammengestellt. Die Auswahl der Kontrollprobanden wurde möglichst genau an die Patienten angeglichen (Paarbildung/Matching), in Zukunft sollte sich die Kontrollgruppe aber aus Patienten der Universitätsklinik Münster rekrutieren, die sich keinem operativen Eingriff unterziehen. Somit lässt sich sicherstellen, dass die ungewohnte Klinikumgebung mit ihren Stressfaktoren (Schlafmangel, Lautstärke und ähnliches) keinen Einfluss auf die

Datenergebnisse hat. Zudem sollte die Kontrollgruppe aus einer größeren Anzahl an Probanden bestehen.

Betrachtet man die Patientengruppe, die einer Teilnahme an der Erhebung nicht zugestimmt haben, so war der Eindruck der Untersuchenden, dass häufig Patienten mit einem geringeren Bildungsstand die Teilnahme an der Studie ablehnten. Aus einer anderen großen Studie wurde aber gerade ein größerer Einfluss des Bildungsstandes auf die Erlangung einer POCD beschrieben [97]. In der vorliegenden Erhebung zeigte sich hingegen kein Einfluss der Schulbildung auf eine POCD-Akquirierung. Dies hängt eventuell mit der zuvor beschriebenen geringeren Teilnahme von Patienten mit geringerem Bildungsniveau zusammen. Ein weiterer Grund könnte auch hier die geringe Stichprobengröße der Studie sein.

5. Schlussfolgerungen

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Erhebung, dass die untersuchten Patienten aus den Bereichen Orthopädie, Urologie und Viszeralchirurgie der Universitätsklinik Münster zwischen 2008 und 2012 eine POCD-Prävalenz von 32,9% aufweisen. Damit liegt die Prävalenz in vergleichbarer Höhe wie in anderen international anerkannten Studien [97, 98, 133].

Hinsichtlich einer positiven Vorhersage zur Diagnose einer POCD zeigte sich die Testbatterie als geeignet. Insbesondere die Untertests VLMT 7, VLMT W-F, FWT II und TMT-B waren dabei sensitiver als die übrigen Untertests. So scheinen Testungen der verbalen Gedächtnisleistungen sowie der Exekutivfunktionen für die POCD-Evaluation von besonderer Wichtigkeit zu sein. Gleiches lässt sich über die positive Vorhersage zu Auffälligkeiten in einer bildgebenden Diagnostik sagen, dies aber mit deutlich abgeschwächter Gewichtung.

6. Literaturverzeichnis

1. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT, (2000). 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(10):1246-1251.
2. Altavilla D, Guarini S, Bitto A, Mioni C, Giuliani D, Bigiani A, Squadrito G, Minutoli L, Venuti FS, Messineo F, De Meo V, Bazzani C, Squadrito F, (2006). Activation of the cholinergic anti-inflammatory pathway reduces NF-kappab activation, blunts TNF-alpha production, and protects againts splanchnic artery occlusion shock. *Shock*, 25(5):500-506.
3. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K, (2006). Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*, 332(7539):455-459.
4. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K, (2001). Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry*, 178:360-366.
5. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R, (2015). Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci*, 7:112.
6. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW, (2000). *Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)*. Göttingen, Bern: Hogrefe-Verlag GmbH & Co KG.
7. Aster M, Neubauer A, Horn R, (2006). *Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE). Deutschsprachige Bearbeitung und Adaptation des WAIS-III von David Wechsler*. Frankfurt: Harcourt Test Services.
8. Atkinson RC, Shiffrin RM, Human memory: A proposed system and its control processes. In., vol. 2. New York: Spence, K.W.; Spence, J.T. The psychology control learning and motivation. Academic Press; 1968: 89–195.
9. Ballard C, Jones E, Gauge N, Aarsland D, Nilsen OB, Saxby BK, Lowery D, Corbett A, Wesnes K, Katsaiti E, Arden J, Amoako D, Prophet N, Purushothaman B, Green D, (2012). Optimised anaesthesia to reduce post operative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomised controlled trial. *PLoS One*, 7(6):e37410.
10. Barrientos RM, Higgins EA, Biedenkapp JC, Sprunger DB, Wright-Hardesty KJ, Watkins LR, Rudy JW, Maier SF, (2006). Peripheral infection and aging interact to impair hippocampal memory consolidation. *Neurobiol Aging*, 27(5):723-732.
11. Bedford PD, (1955). Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 266:259-263.
12. Bilotta F, Doronzio A, Stazi E, Titi L, Fodale V, Di Nino G, Rosa G, (2010). Postoperative cognitive dysfunction: toward the Alzheimer's disease pathomechanism hypothesis. *J Alzheimers Dis*, 22 Suppl 3:81-89.
13. Bloom GS, (2014). Amyloid-beta and tau: the trigger and bullet in Alzheimer disease pathogenesis. *JAMA Neurol*, 71(4):505-508.
14. Browne SM, Halligan PW, Wade DT, Taggart DP, (2003). Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(4):1061-1064.
15. Bryson GL, Wyand A, (2006). Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*, 53(7):669-677.

16. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, Jolles J, Korttila K, Siersma VD, Dodds C, Abildstrom H, Sneyd JR, Vila P, Johnson T, Munoz Corsini L, Silverstein JH, Nielsen IK, Moller JT, (2003). Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47(10):1204-1210.
17. Cao L, Wang K, Gu T, Du B, Song J, (2014). Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci*, 124(7):478-485.
18. Cao XZ, Ma H, Wang JK, Liu F, Wu BY, Tian AY, Wang LL, Tan WF, (2010). Postoperative cognitive deficits and neuroinflammation in the hippocampus triggered by surgical trauma are exacerbated in aged rats. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 34(8):1426-1432.
19. Caza N, Taha R, Qi Y, Blaise G, (2008). The effects of surgery and anesthesia on memory and cognition. *Prog Brain Res*, 169:409-422.
20. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, Takata M, Lever IJ, Nanchahal J, Fanselow MS, Maze M, (2010). Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol*, 68(3):360-368.
21. Cohen NJ, Squire LR, (1980). Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science*, 210(4466):207-210.
22. Collie A, Darby DG, Falleti MG, Silbert BS, Maruff P, (2002). Determining the extent of cognitive change after coronary surgery: a review of statistical procedures. *Ann Thorac Surg*, 73(6):2005-2011.
23. Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel DE, Gaskell PC, Small GW, Roses AD, Haines JL, Pericak-Vance MA, (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science*, 261(5123):921-923.
24. Coyle JT, Price DL, DeLong MR, (1983). Alzheimer's disease: a disorder of cortical cholinergic innervation. *Science*, 219(4589):1184-1190.
25. Dahn J, Eckert S, Oster M, Suselbeck T, Ellinger K, van Ackern K, Daffertshofer M, Segiet W, (2003). Cognitive functions and cerebral oxygenation of older patients after general and regional anaesthesia. *Anaesthesist*, 52(7):596-605.
26. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR, (1994). The return of Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. *Science*, 264(5162):1102-1105.
27. Dannenberg H, Pabst M, Braganza O, Schoch S, Niediek J, Bayraktar M, Mormann F, Beck H, (2015). Synergy of direct and indirect cholinergic septo-hippocampal pathways coordinates firing in hippocampal networks. *J Neurosci*, 35(22):8394-8410.
28. Deiner S, Luo X, Silverstein JH, Sano M, (2015). Can Intraoperative Processed EEG Predict Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly? *Clin Ther*, 37(12):2700-2705.
29. Deng X, Sriram S, (2005). Role of microglia in multiple sclerosis. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 5(3):239-244.
30. Deutsche Gesellschaft fuer Neurologie, (2012). Leitlinie: Diagnostik und Therapie von Gedächtnisstörungen. *AWMF-Register-Nr.: 030/124*, Access Date: 17.04.2016, URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/030-124.html>.
31. Deutsche Gesellschaft fuer Neurologie, (2016). S3-Leitlinie: Demenzen. *AWMF-Register-Nr.: 038/013*, Access Date: 15.04.2016, URL: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/038-013.html>.
32. Dieterich CL, (2015). PET-CT-Analyse von Patienten mit POCD – eine Pilotstudie. Westfälische Wilhelms-Universität Münster.
33. Ebert D, (2011). *Psychiatrie systematisch*: UNI-MED Verlag.

34. Engelhard K, Werner C, (2008). Postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 43(9):606-614; quiz 615.
35. Engelhard K, Werner C, (2005). Postoperatives kognitives Defizit. *Anaesthesist*, 54:588-594.
36. Enlund A, Enlund M, (2009). Postoperative cognitive dysfunction can be connected to 1-year mortality. The role of anesthetics is not yet clear. *Lakartidningen*, 106(4):184-187.
37. Ernest CS, Worcester MU, Tatoulis J, Elliott PC, Murphy BM, Higgins RO, Le Grande MR, Goble AJ, (2006). Neurocognitive outcomes in off-pump versus on-pump bypass surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*, 81(6):2105-2114.
38. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P, (2011). Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*, 112(5):1179-1185.
39. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ, (2006). Is depth of anesthesia, as assessed by the Bispectral Index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? *Anesth Analg*, 103(3):633-640.
40. Flick RP, Katusic SK, Colligan RC, Wilder RT, Voigt RG, Olson MD, Sprung J, Weaver AL, Schroeder DR, Warner DO, (2011). Cognitive and behavioral outcomes after early exposure to anesthesia and surgery. *Pediatrics*, 128(5):e1053-1061.
41. Fodale V, Santamaria LB, Schifilliti D, Mandal PK, (2010). Anaesthetics and postoperative cognitive dysfunction: a pathological mechanism mimicking Alzheimer's disease. *Anaesthesia*, 65(4):388-395.
42. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12(3):189-198.
43. Fong HK, Sands LP, Leung JM, (2006). The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg*, 102(4):1255-1266.
44. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK, Boustani M, Kwok CS, Glover M, Koopmans I, Campbell N, (2014). Effect of medications with anti-cholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age Ageing*, 43(5):604-615.
45. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS, (2010). Methodological issues of postoperative cognitive dysfunction research. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 14(2):119-122.
46. Fuster JM, (2001). The prefrontal cortex--an update: time is of the essence. *Neuron*, 30(2):319-333.
47. Ge Y, Ma Z, Shi H, Zhao Y, Gu X, Wei H, (2014). Incidence and risk factors of postoperative cognitive dysfunction in patients underwent coronary artery bypass grafting surgery. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, 39(10):1049-1055.
48. Gogenur I, Middleton B, Burgdorf S, Rasmussen LS, Skene DJ, Rosenberg J, (2007). Impact of sleep and circadian disturbances in urinary 6-sulphatoxymelatonin levels, on cognitive function after major surgery. *J Pineal Res*, 43(2):179-184.
49. Haase U, Rundshagen I, (2007). Pharmacotherapy--physostigmine administered post-operatively. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 42(3):188-189.
50. Habib R, Nyberg L, Tulving E, (2003). Hemispheric asymmetries of memory: the HERA model revisited. *Trends Cogn Sci*, 7(6):241-245.
51. Hall GM, Peerbhoy D, Shenkin A, Parker CJ, Salmon P, (2001). Relationship of the functional recovery after hip arthroplasty to the neuroendocrine and inflammatory responses. *Br J Anaesth*, 87(4):537-542.
52. Hartholt KA, van der Cammen TJ, Klimek M, (2012). Postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients. *Z Gerontol Geriatr*, 45(5):411-416.

53. Haseneder R, Kochs E, Jungwirth B, (2012). Postoperative cognitive dysfunction : Possible neuronal mechanisms and practical consequences for clinical routine. *Anaesthesist*, 61(5):437-443.
54. Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F, (1995). *Beck-Depressions-Inventar (BDI), Testhandbuch*. Bern: Huber Verlag.
55. Helkala EL, Kivipelto M, Hallikainen M, Alhainen K, Heinonen H, Tuomilehto J, Soininen H, Nissinen A, (2002). Usefulness of repeated presentation of Mini-Mental State Examination as a diagnostic procedure--a population-based study. *Acta Neurol Scand*, 106(6):341-346.
56. Helmstaedter C, Lendt M, Lux S, (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
57. Heyer EJ, Sharma R, Winfree CJ, Mocco J, McMahon DJ, McCormick PA, Quest DO, McMurtry JG, 3rd, Riedel CJ, Lazar RM, Stern Y, Connolly ES, Jr., (2000). Severe pain confounds neuropsychological test performance. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(5):633-639.
58. Hu Z, Ou Y, Duan K, Jiang X, (2010). Inflammation: a bridge between postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer's disease. *Med Hypotheses*, 74(4):722-724.
59. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, Hudetz AG, Warltier DC, (2007). Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology*, 106(3):423-430.
60. Hudetz JA, Patterson KM, Amole O, Riley AV, Pagel PS, (2011). Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome. *J Anesth*, 25(3):337-344.
61. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS, (2011). Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J Anesth*, 25(1):1-9.
62. Hudetz JA, Patterson KM, Byrne AJ, Iqbal Z, Gandhi SD, Warltier DC, Pagel PS, (2009). A history of alcohol dependence increases the incidence and severity of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgical patients. *Int J Environ Res Public Health*, 6(11):2725-2739.
63. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Pagel PS, (2011). Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 25(2):282-287.
64. Ing C, DiMaggio C, Whitehouse A, Hegarty MK, Brady J, von Ungern-Sternberg BS, Davidson A, Wood AJ, Li G, Sun LS, (2012). Long-term differences in language and cognitive function after childhood exposure to anesthesia. *Pediatrics*, 130(3):e476-485.
65. Inouye SK, (1994). The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med*, 97(3):278-288.
66. Iohom G, Szarvas S, Larney V, O'Brien J, Buckley E, Butler M, Shorten G, (2004). Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy. *Anesth Analg*, 99(4):1245-1252, table of contents.
67. Isik B, (2015). Postoperative cognitive dysfunction and Alzheimer disease. *Turk J Med Sci*, 45(5):1015-1019.
68. Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbruchel DA, (2006). Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation*, 113(24):2790-2795.

69. Jensen BO, Rasmussen LS, Steinbruchel DA, (2008). Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg*, 34(5):1016-1021.
70. Jetter W, Poser U, Freeman RB, Jr., Markowitsch HJ, (1986). A verbal long term memory deficit in frontal lobe damaged patients. *Cortex*, 22(2):229-242.
71. Ji MH, Shen JC, Gao R, Liu XY, Yuan HM, Dong L, Wu J, Feng SW, Li WY, Yang JJ, (2013). Early postoperative cognitive dysfunction is associated with higher cortisol levels in aged patients following hip fracture surgery. *J Anesth*, 27(6):942-944.
72. Kapur S, Craik FI, Jones C, Brown GM, Houle S, Tulving E, (1995). Functional role of the prefrontal cortex in retrieval of memories: a PET study. *Neuroreport*, 6(14):1880-1884.
73. Kapur S, Tulving E, Cabeza R, McIntosh AR, Houle S, Craik FI, (1996). The neural correlates of intentional learning of verbal materials: a PET study in humans. *Brain Res Cogn Brain Res*, 4(4):243-249.
74. Kettenmann H, Verkhratsky A, (2011). Neuroglia--living nerve glue. *Fortschr Neurol Psychiatr*, 79(10):588-597.
75. Kluwe RH, Lüer G, Rösler F, (2003). *Principles of learning and memory: The principle of bottleneck structures*. Basel: Birkhäuser Verlag.
76. Knox D, Keller SM, (2016). Cholinergic neuronal lesions in the medial septum and vertical limb of the diagonal bands of Broca induce contextual fear memory generalization and impair acquisition of fear extinction. *Hippocampus*, 26(6):718-726.
77. Krenk L, Rasmussen LS, (2011). Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anesthesiol*, 77(7):742-749.
78. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H, (2010). New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 54(8):951-956.
79. Laalou FZ, Jochum D, Pain L, (2011). Postoperative cognitive dysfunction (POCD): strategy of prevention, assessment and management. *Ann Fr Anesth Reanim*, 30(10):e49-53.
80. Larquet M, Coricelli G, Opolczynski G, Thibaut F, (2010). Impaired decision making in schizophrenia and orbitofrontal cortex lesion patients. *Schizophr Res*, 116(2-3):266-273.
81. Levy R, Goldman-Rakic PS, (2000). Segregation of working memory functions within the dorsolateral prefrontal cortex. *Exp Brain Res*, 133(1):23-32.
82. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered LA, Scott DA, (2007). The influence of different error estimates in the detection of postoperative cognitive dysfunction using reliable change indices with correction for practice effects. *Arch Clin Neuropsychol*, 22(2):249-257.
83. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered LA, Scott DA, (2006). The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 50(1):50-57.
84. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered LA, Scott DA, (2006). Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. *Ann Thorac Surg*, 81(6):2097-2104.
85. Lin D, Zuo Z, (2011). Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats. *Neuropharmacology*, 61(8):1354-1359.
86. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M, (2002). Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 46(4):384-389.

87. Linstedt U, Kropp P, Moller C, Zenz M, (2000). Diagnostic value of s-100 protein and neuron-specific enolase as serum markers for cerebral deficiency after general anesthesia. Study in patient with hip or knee replacement. *Anaesthetist*, 49(10):887-892.
88. Liu F, Liang Z, Gong CX, (2006). Hyperphosphorylation of tau and protein phosphatases in Alzheimer disease. *Panminerva Med*, 48(2):97-108.
89. Lorenzl S, Fusgen I, Noachtar S, (2012). Acute confusional States in the elderly--diagnosis and treatment. *Dtsch Arztebl Int*, 109(21):391-399; quiz 400.
90. Mandal PK, Fodale V, (2009). Isoflurane and desflurane at clinically relevant concentrations induce amyloid beta-peptide oligomerization: an NMR study. *Biochem Biophys Res Commun*, 379(3):716-720.
91. Markowitsch HJ, (1998). Differential contribution of right and left amygdala to affective information processing. *Behav Neurol*, 11(4):233-244.
92. Markowitsch HJ, Staniloiu A, (2011). Amygdala in action: relaying biological and social significance to autobiographical memory. *Neuropsychologia*, 49(4):718-733.
93. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW, (2010). The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 22 Suppl 3:67-79.
94. Miller B, Cummings J, (2007). *The Human Frontal Lobes: Functions and Disorders*, Second Edition edn: The Guilford Press.
95. Miller GA, (1956). The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol Rev*, 63(2):81-97.
96. Mintzer J, Burns A, (2000). Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*, 93(9):457-462.
97. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS, (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351(9106):857-861.
98. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS, (2008). Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 108(1):18-30.
99. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA, (1995). Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 59(5):1289-1295.
100. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M, (2007). Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*, 106(3):572-590.
101. Nyberg L, Cabeza R, Tulving E, (1996). PET studies of encoding and retrieval: The HERA model. *Psychon Bull Rev*, 3(2):135-148.
102. Oswald DW, Fleischmann UM, (1997). *Nürnbergger-Alters-Inventar*. Göttingen: Hogrefe Verlag.
103. Parikh SS, Chung F, (1995). Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg*, 80(6):1223-1232.
104. Peng L, Xu L, Ouyang W, (2013). Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*, 8(11):e79624.

105. Perry A, Lwi SJ, Verstaen A, Dewar C, Levenson RW, Knight RT, (2016). The role of the orbitofrontal cortex in regulation of interpersonal space: evidence from frontal lesion and frontotemporal dementia patients. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 11(12):1894-1901.
106. Phelps EA, Anderson AK, (1997). Emotional memory: what does the amygdala do? *Curr Biol*, 7(5):R311-314.
107. Phelps EA, (2004). Human emotion and memory: interactions of the amygdala and hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol*, 14(2):198-202.
108. Price CC, Garvan CW, Monk TG, (2008). Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 108(1):8-17.
109. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, (2001). The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45(3):275-289.
110. Rasmussen LS, (2006). Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 20(2):315-330.
111. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT, (2003). Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47(3):260-266.
112. Rasmussen LS, Steinmetz J, (2015). Ambulatory anaesthesia and cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol*, 28(6):631-635.
113. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J, Hanning CD, Kuipers HM, Abildstrom H, Papaioannou A, Raeder J, Yli-Hankala A, Sneyd JR, Munoz L, Moller JT, (2005). Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand*, 49(9):1225-1231.
114. Reitan RM, (1979). Manual for administration and scoring of the Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery for adults and children. *Neuropsychology Press*.
115. Reitan RM, Wolfson, D., (1985). The Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery: Therapy and clinical interpretation. *Tucson, AZ: Neuropsychological Press*.
116. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C, (1996). Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*, 335(25):1857-1863.
117. Rodriguez RA, Tellier A, Grabowski J, Fazekas A, Turek M, Miller D, Wherrett C, Villeneuve PJ, Giachino A, (2005). Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty: effects of intraoperative cerebral embolization and postoperative complications. *J Arthroplasty*, 20(6):763-771.
118. Rohan D, Buggy DJ, Crowley S, Ling FK, Gallagher H, Regan C, Moriarty DC, (2005). Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth*, 52(2):137-142.
119. Rolls ET, (2004). The functions of the orbitofrontal cortex. *Brain Cogn*, 55(1):11-29.
120. Rosas-Ballina M, Ochani M, Parrish WR, Ochani K, Harris YT, Huston JM, Chavan S, Tracey KJ, (2008). Splenic nerve is required for cholinergic antiinflammatory pathway control of TNF in endotoxemia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105(31):11008-11013.
121. Royse CF, Andrews DT, Newman SN, Stygall J, Williams Z, Pang J, Royse AG, (2011). The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*, 66(6):455-464.
122. Rundshagen I, (2008). Postoperative kognitive Dysfunktion. *AnästH Intensivmed*, 49:566-580.

123. Rundshagen I, (2014). Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 111(8):119-125.
124. Sarter M, Markowitsch HJ, (1985). Involvement of the amygdala in learning and memory: a critical review, with emphasis on anatomical relations. *Behav Neurosci*, 99(2):342-380.
125. Sarwar M, (1989). The septum pellucidum: normal and abnormal. *AJNR Am J Neuroradiol*, 10(5):989-1005.
126. Savage CR, Deckersbach T, Wilhelm S, Rauch SL, Baer L, Reid T, Jenike MA, (2000). Strategic processing and episodic memory impairment in obsessive compulsive disorder. *Neuropsychology*, 14(1):141-151.
127. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU, Hueppe M, Heringlake M, (2011). Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 106(6):840-850.
128. Schwab S. SP, Werner C., Unterberg A., Hacke W., (2015). *NeuroIntensiv*: Springer Verlage Berlin Heidelberg.
129. Scoville WB, Milner B, (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 20(1):11-21.
130. Sellal F, Manning L, Seegmuller C, Scheiber C, Schoenfelder F, (2002). Pure retrograde amnesia following a mild head trauma: a neuropsychological and metabolic study. *Cortex*, 38(4):499-509.
131. Shah A, Jhawar SS, Goel A, (2012). Analysis of the anatomy of the Papez circuit and adjoining limbic system by fiber dissection techniques. *J Clin Neurosci*, 19(2):289-298.
132. Silbert B, Evered L, Scott DA, McMahan S, Choong P, Ames D, Maruff P, Jamrozik K, (2015). Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology*, 122(6):1224-1234.
133. Steinmetz J, Jespersgaard C, Dalhoff K, Hedley P, Abildstrom H, Christiansen M, Rasmussen LS, (2012). Cytochrome P450 polymorphism and postoperative cognitive dysfunction. *Minerva Anesthesiol*, 78(3):303-309.
134. Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV, Rasmussen LS, (2012). Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *Br J Anaesth*.
135. Steinmetz J, Rasmussen LS, (2008). Cognitive deterioration after surgery. *Ugeskr Laeger*, 170(49):4032-4034.
136. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, (2009). Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 110(3):548-555.
137. Steinmetz J, Rasmussen LS, (2016). Peri-operative cognitive dysfunction and protection. *Anaesthesia*, 71 Suppl 1:58-63.
138. Strobach D, (2013). Anticholinerge Arzneistoffe - Erkennen, erklären, ersetzen. *Pharmazeutische Zeitung*, (Ausgabe 41/2013).
139. Stroop JR, (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18:643-662.
140. Stuss DT, Kaplan EF, Benson DF, Weir WS, Chiulli S, Sarazin FF, (1982). Evidence for the involvement of orbitofrontal cortex in memory functions: an interference effect. *J Comp Physiol Psychol*, 96(6):913-925.
141. Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BM, Feldmann M, Maze M, (2010). Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107(47):20518-20522.
142. Thöne-Otto A. MHJ, (2004). *Gedächtnisstörungen nach Hirnschäden*: Hogrefe-Verlag.
143. Tombaugh TN, (2004). Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol*, 19(2):203-214.

144. Tracey KJ, (2007). Physiology and immunology of the cholinergic antiinflammatory pathway. *J Clin Invest*, 117(2):289-296.
145. Trepel, (1999). *Neuroanatomie - Struktur und Funktion*, vol. 2. Auflage: Urban & Fischer Verlag.
146. Tulving E, Kapur S, Craik FI, Moscovitch M, Houle S, (1994). Hemispheric encoding/retrieval asymmetry in episodic memory: positron emission tomography findings. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 91(6):2016-2020.
147. Tulving E, Donaldson W, (1972). *Organization of Memory: Episodic and semantic memory*. New York: Academic Press.
148. Uchino H, Nagashima F, Nishiyama R, Ishida Y, Saiki I, Yara M, Hara N, (2014). Pathophysiology and mechanisms of postoperative cognitive dysfunction. *Masui*, 63(11):1202-1210.
149. Vanderweyde T, Bednar MM, Forman SA, Wolozin B, (2010). Iatrogenic risk factors for Alzheimer's disease: surgery and anesthesia. *J Alzheimers Dis*, 22 Suppl 3:91-104.
150. Wan Y, Xu J, Meng F, Bao Y, Ge Y, Lobo N, Vizcaychipi MP, Zhang D, Gentleman SM, Maze M, Ma D, (2010). Cognitive decline following major surgery is associated with gliosis, beta-amyloid accumulation, and tau phosphorylation in old mice. *Crit Care Med*, 38(11):2190-2198.
151. Wang HL, Ma RH, Fang H, Xue ZG, Liao QW, (2015). Impaired Spatial Learning Memory after Isoflurane Anesthesia or Appendectomy in Aged Mice is Associated with Microglia Activation. *J Cell Death*, 8:9-19.
152. Ward B, Imarengiaye C, Peirovy J, Chung F, (2005). Cognitive function is minimally impaired after ambulatory surgery. *Can J Anaesth*, 52(10):1017-1021.
153. Wechsler D, (1997). *Wechsler Adult Intelligence Scale. (Third Edition ed.)*. San Antonio: The Psychological Corporation.
154. Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E, (1997). Toward a theory of episodic memory: the frontal lobes and autonoetic consciousness. *Psychol Bull*, 121(3):331-354.
155. Wheeler MA, Stuss DT, Tulving E, (1995). Frontal lobe damage produces episodic memory impairment. *J Int Neuropsychol Soc*, 1(6):525-536.
156. Wood R, Baxter P, Belpaeme T, (2011). A review of long-term memory in natural and synthetic systems. *Adaptive Behavior, Volume: 20(Issue: 2)*:81-103.
URL: <https://doi.org/10.1177/1059712311421219>.
157. World Health Organization, (2014). Facts about ageing. Access Date: 05.04.2016,
URL: <http://www.who.int/ageing/about/facts/en>.
158. Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN, (2004). Postoperative cognitive function as an outcome parameter of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med*, 29(3):257-268.
159. Xie Z, Tanzi RE, (2006). Alzheimer's disease and post-operative cognitive dysfunction. *Exp Gerontol*, 41(4):346-359.
160. Yang Y, Raine A, (2009). Prefrontal structural and functional brain imaging findings in antisocial, violent, and psychopathic individuals: a meta-analysis. *Psychiatry Res*, 174(2):81-88.
161. Yang Y, Paspalas CD, Jin LE, Picciotto MR, Arnsten AF, Wang M, (2013). Nicotinic alpha7 receptors enhance NMDA cognitive circuits in dorsolateral prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 110(29):12078-12083.
162. Zilles K, Rehkämper G, (1998). *Funktionelle Neuroanatomie*. Berlin: Springer Verlag.

7. Abkürzungsverzeichnis

AD	Alzheimer Disease / Alzheimer Demenz
ASA	American Society of Anesthesiologists
BDI	Beck Depression Inventar
CCAB	Conventional Coronary Artery Bypass
FTD	Fronto-temporale Demenz
FTLD	Fronto-temporale Lobärdegeneration
FWT	Farbe-Wort Test
HERA	Hemispheric encoding/retrieval asymmetry
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
ISPOCD	International study of post-operative cognitive dysfunction
MCI	Mild cognitive impairment
MMSE	Mini-mental State Examination
MMST	Mini-mental Status Test
MPS	Mononukleäres Phagozyten System
MW	Mittelwert
NAI	Nürnberger Alters Inventar
NPV	Negative predictive value / negativ prädiktiver Wert
NRS	Numerische Rating Skala / Schmerzskala
NSE	Neuronen Spezifische Enolase
NYHA	New York Heart Association
OPCAB	Off-Pump Coronary Artery Bypass
PET	Positronen Emissions Tomographie
PFC	Präfrontaler Cortex
POCD	Postoperative cognitive dysfunction
PPV	Positive predictive value / positive prädiktiver Wert
PRÄ	Prävalenz
Q1	Quartel 1
Q3	Quartel 3
RCI	Reliable Change Index

RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SD	Standardabweichung
SENS	Sensitivität
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SPEZ	Spezifität
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TMT	Trail-Making Test
TNF α	Tumor Nekrose Faktor α
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WHO	World Health Organisation
WMS	Wechsel-Memory Scale
ZAS	Zentral anticholinerges Syndrom
ZNS	Zahlennachsprechen
ZST	Zahlen-Symbol Test

8. Anhang



Westfälische
Wilhelms-Universität
Münster

Universitätsklinikum Münster • Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin • 48129 Münster



**Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin**
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h. c. H. Van Aken, FRCA, FANZCA

Albert-Schweitzer-Straße 33
48149 Münster

Priv.-Doz. Dr. med. H. Stubbe
- Studienleiter -

Telefon/phone: (02 51) 83 – 47255

E-Mail: stubbe@anit.uni-muenster.de

<http://anaesthesie.uni-muenster.de>

48129 Münster, 09.05.2016

Patienteninformation

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

(Studiencode: 05-AnIt-08)

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.

Das Universitätsklinikum Münster ist zu erreichen mit den Buslinien Nr. 3, 4, 5, 11, 12, 14, 20, 34, R63, R64, S63 und S64.
Aufgrund der Parkplatzsituation raten wir von der Anreise mit dem Pkw ab.

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 himorganische 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

gestestet 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:

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

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



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.

Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster
unser Az. 2008-274-F-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/ictcp/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

Übersichtsblatt – Ergebnisse (präoperativ)

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

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

Geschlecht: o männlich o weiblich

Brille: o ja o nein

Höchster erreichter Schulabschluss: _____

Dauer der Schulzeit: _____

Beruf: _____

Schmerzniveau: _____

Körperliche Befindlichkeit: _____

Müdigkeit: _____

Nervosität/ Ängstlichkeit: _____

Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung -präoperativ-

Datum und 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./2 min.)				
„S“				
„Tiere“				
„Sportart – Frucht“				
Mini Mental State				
BDI				

Übersichtsblatt – Ergebnisse (postoperativ)

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

Ergebnisse der neuropsychologischen Untersuchung -postoperativ-

Datum und Uhrzeit: _____ Probanden-Code: _____

Schmerzniveau: _____

Körperliche Befindlichkeit: _____

Müdigkeit: _____

Nervosität/ Ängstlichkeit: _____

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./ 2 min.)				
„S“				
„Tiere“				
„Sportart – Frucht“				
Mini Mental State				

9. Lebenslauf

10. Danksagung

Zu Beginn möchte ich mich bei Herrn PD Dr. med. Henning Stubbe für die initiale Betreuung sowie Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. Hugo Van Aken für die Fortführung der Betreuung ganz herzlich bedanken. Ebenso gilt mein Dank Herrn Dr. med. Jan Herter, der für Fragen immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Ganz besonderer Dank gilt aber vor allen Dingen meinem guten Freund Herrn Dr. med. Tim Kampmeier für die enge Betreuung und den ständigen Ansporn voran zu kommen. Ohne Dich wäre vieles nicht möglich gewesen. Ganz herzlichen Dank!

Zuletzt auch herzlichen Dank an meine Eltern Jürgen und Franziska Brenscheid, meinen Bruder Rajko Brenscheid und an seine Frau Daniela Brenscheid sowie ihren Kindern Lasse und Smilla Brenscheid.