

Aus dem Universitätsklinikum Münster
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und
Schmerztherapie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Risikofaktoren der postoperativen kognitiven Dysfunktion nach nicht-kardiochirurgischen Operationen

INAUGURAL - DISSERTATION

zur

Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von

Nienhaus, Lydia Maria

aus Rhede

2018

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

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Mathias Herrmann
1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Henning Stubbe
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Rainer Dziewas
Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2018

Aus dem Universitätsklinikum Münster

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Alexander Zarbock

Referent: Priv. Doz. Dr. med. Henning Stubbe

Koreferent: Prof. Dr. med. Rainer Dziewas

ZUSAMMENFASSUNG

Risikofaktoren der postoperativen kognitiven Dysfunktion nach nicht-kardiochirurgischen Operationen

Nienhaus, Lydia Maria

Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) wird vor allem bei Patienten im höheren Lebensalter beobachtet. Über die Risikofaktoren, die zur Entwicklung einer POCD führen, ist bisher wenig bekannt. Die vorliegende Arbeit soll Daten zu den Risikofaktoren der POCD liefern. Weiterhin soll anhand der Entzündungsparameter untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen postoperativen Inflammationsprozessen und der Entwicklung einer POCD gibt. Die Daten dieser Arbeit wurden im Rahmen der „Pilotstudie zur Rolle der systemischen Entzündungsreaktion bei der Entstehung der postoperativen kognitiven Dysfunktion“ an 70 Patienten der Universitätsklinik Münster erhoben. Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe hat am 23.07.2008 unter dem Aktenzeichen 2008-274-f-S beschlossen, dass keine Bedenken gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens vorliegen. Patienten, die sich einem offenen allgemeinchirurgischen, urologischen oder orthopädischen Eingriff unterzogen, wurden mit Hilfe einer neuropsychologischen Testbatterie auf das Vorliegen einer POCD untersucht. Des Weiteren wurden sowohl Daten zu möglichen Risikofaktoren als auch prä- und postoperative Laborparameter aus dem Routinelabor ermittelt. Diese wurden in einer statistischen Analyse auf ihren Zusammenhang zur POCD untersucht. Bei 32,9% der Probanden konnte eine POCD diagnostiziert werden. Hinsichtlich der Risikofaktoren sowie der Laborparameter konnte kein signifikanter Zusammenhang zur POCD ermittelt werden. Tendenziell waren Patienten, die an einer POCD litten etwas älter, erhielten häufiger eine Regionalanästhesie und wiesen einen etwas höheren Body-Mass-Index auf. Zudem war der postoperative CRP-Wert der POCD-Patienten etwas höher, und sowohl die prä- als auch die postoperativen Hämoglobinkonzentrationen lagen bei Probanden mit einer POCD-Diagnose gering unter denen der Probanden ohne POCD. Die Aussagekraft der zugrunde liegenden Studie ist allerdings durch die geringe Fallzahl limitiert, die im Studiendesign begründet ist. Eine große randomisierte Studie zur statistischen Analyse der in dieser Arbeit ermittelten Tendenzen könnte in Zukunft angestrebt werden, um den Einfluss der Risikofaktoren auf die POCD zu verifizieren und daraus prophylaktische und therapeutische Maßnahmen zu erarbeiten.

Tag der mündlichen Prüfung: 16.11.2018

Eidesstattliche Erklärung

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

Risikofaktoren der postoperativen kognitiven Dysfunktion nach nicht-kardiochirurgischen Operationen

in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, operative Intensivmedizin und Schmerztherapie der Universitätsklinik Münster unter der Anleitung von Priv.-Doz. Dr.med. Henning Stubbe

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

Ort, Datum

Unterschrift

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1.	EINLEITUNG	1
1.1	Definition und Abgrenzung der POCD	1
1.2	Epidemiologie	3
1.2.1	Inzidenz der POCD im Alter	3
1.2.2	Inzidenz der POCD im mittleren Lebensalter	4
1.2.3	Inzidenz der POCD bei jungen Patienten	4
1.3	Risikofaktoren der POCD	4
1.3.1	Geschlecht, Lebensalter und Bildungsniveau	4
1.3.2	Art und Dauer der Operation	5
1.3.3	Regionalanästhesie versus Allgemeinanästhesie	7
1.3.4	ASA-Klasse und NYHA-Stadium	7
1.3.5	Body-Mass-Index (BMI)	8
1.3.6	Schmerzen und Schmerztherapiestrategien	8
1.3.7	Depression/Ängstlichkeit	10
1.3.8	Müdigkeit/Schlafarchitektur	11
1.4	Pathogenese der POCD	12
1.4.1	Vom chirurgischen Reiz zur Neuroinflammation	12
1.5	Diagnostik der POCD	15
1.5.1	Diagnostik mittels neuropsychologischer Testbatterie	15
1.5.2	Diagnostik mittels Biomarkern	17
1.5.2.1	Entzündungsparameter	17
1.5.2.2	spezifische Biomarker	18
1.5.2.3	Hämatokrit und Hämoglobin	19
1.6	Kontext der Studie	20
1.6.1	Zielsetzung	20
1.6.2	Fragestellung	20
2.	MATERIAL UND METHODEN	21
2.1	Studiendesign	21
2.2	Patientenkollektiv	22
2.2.1	Ein- und Ausschlusskriterien	22
2.3	Kontrollgruppe	22

2.4	Testbatterie	23
2.4.1	Mini-Mental Status Test (MMST)	23
2.4.2	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	24
2.4.3	Zahlennachsprechen	25
2.4.4	Farb-Wort-Test (FWT)	25
2.4.5	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)	26
2.4.6	Zahlen-Symbol-Test (ZST)	27
2.4.7	Trailmaking-Test (TMT)	27
2.4.8	Beck-Depressions-Inventar (BDI)	28
2.5	Erhebung der Laborwerte	28
2.6	Durchführung der Untersuchung	29
2.7	Erhebung weiterer Patientendaten	30
2.7.1	ASA-Klasse	31
2.7.2	NYHA-Stadium	31
2.7.3	Body-Mass-Index (BMI)	32
2.8	Auswertung der Testergebnisse	32
2.9	Statistische Auswertung	34
3.	ERGEBNISSE	35
3.1	Vollständig untersuchte Patienten und Dropout	35
3.2	Mini-Mental Status Test (MMST)	35
3.3	Inzidenz der POCD	36
3.4	Risikofaktoren der POCD	36
3.4.1	Geschlecht, Lebensalter und Bildungsniveau	36
3.4.2	Art und Dauer der Operation	38
3.4.3	Regionalanästhesie	39
3.4.4	ASA-Klasse und NYHA-Stadium	39
3.4.5	Body-Mass-Index (BMI)	40
3.4.6	Schmerzen	40
3.4.7	Angst und depressive Symptomatik	41
3.4.8	Müdigkeit	42
3.5	Ergebnisse der Laborwerte	43
3.5.1	Entzündungsparameter – CRP und Leukozytenkonzentration	43
3.5.2	Hämoglobinkonzentration	45

4.	DISKUSSION	47
4.1	Aufbau der Untersuchung	47
4.1.1	Das Patientenkollektiv	47
4.1.2	Die Kontrollgruppe	49
4.1.3	Durchführung der neuropsychologischen Testung	50
4.1.4	Auswahl der Testbatterie	51
4.1.5	Auswertung der Testbatterie	52
4.2	Ergebnisse und Ausblick	53
4.2.1	Inzidenz und Risikofaktoren der POCD	53
4.2.2	Laborwerte und POCD	57
4.2.2.1	Entzündungsparameter	57
4.2.2.2	Hämoglobinkonzentration	59
4.2.3	Fazit und Ausblick	60
5.	ZUSAMMENFASSUNG	62
6.	LITERATURVERZEICHNIS	64
7.	TABELLENVERZEICHNIS	78
8.	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	78
9.	LEBENS LAUF	79
10.	DANKSAGUNG	81
11.	ANHANG	I
11.1	Aufklärungsbogen	I
11.2	Neuropsychologische Testbatterie	VI
11.3	Ethik-Kommission	XVII

Liste der verwendeten Abkürzungen

ApoE ϵ 4-Allel	Apolipoprotein- ϵ -4-Allel
ASA	American Society of Anesthesiologists
AVLT	Auditory Verbal Learning Test
BDI	Beck-Depressions-Inventar
BMI	Body-Mass-Index
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
FWT	Farb-Wort-Test
IL	Interleukin
ISPOCD	International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction
KG	Kontrollgruppe
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMST	Mini-Mental Status Test
MW	Mittelwert
NAI	Nürnberger-Alters-Inventar
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
Q1	Unteres Quartil
Q3	Oberes Quartil
QQ-Plotting	Quantile-Quantile-Plotting
REM	Rapid Eye Movement
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SD	Standard Deviation

SLS	Sodium-Lauryl-Sulfat
Tab.	Tabelle
TEP	Totalendoprothese
TMT	Trailmaking-Test
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
Tsd.	Tausend
WAIS	Wechsler Adult Intelligence Scale
WIE	Wechsler Intelligenztest für Erwachsene
Z.n.	Zustand nach
ZAS	Zentral anticholinerges Syndrom
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZST	Zahlen-Symbol-Test

1. EINLEITUNG

„Unsere Großmutter war nach ihrer Operation nicht mehr dieselbe“. Diese und ähnliche Aussagen über seine Patienten bewegten Bedford im Jahre 1955 zu seinen umfassenden Beobachtungen auf einer geriatrischen Station (15). Seither ist die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) immer wieder Gegenstand der Forschung. Es wurden viele verschiedene Ursachen diskutiert und untersucht, bisher jedoch ohne klares Ergebnis. Dies führte zu der Annahme, dass sie durch ein multifaktorielles Geschehen verursacht wird. Trotz intensiver Forschungsbemühungen bleibt die Pathophysiologie der POCD weiterhin schwer fassbar. Aufgrund der alternden Gesellschaft ist der Großteil der Patienten, die sich einer Operation unterziehen im fortgeschrittenen Alter. Diese Entwicklung wird sich in den nächsten Jahren noch verstärken. Die Inzidenz der POCD steigt im höheren Alter und ist mit enormen Folgen für die Patienten und steigenden Kosten für das Gesundheitssystem verknüpft: die Mortalität ist bei Patienten mit POCD erhöht, sie benötigen mehr Hilfe bei der Bewältigung ihrer Alltagsaufgaben und nehmen Sozialleistungen über einen längeren Zeitraum in Anspruch (65,94). Deshalb ist die Erforschung der Ursachen und möglicher Behandlungsstrategien sowohl aus ökonomischen Gründen als auch zur Sicherung des Patientenwohls wichtig.

Diese Arbeit wurde im Rahmen einer Pilotstudie der Universitätsklinik Münster verfasst. Sie soll zum einen mögliche Risikofaktoren der POCD und zum anderen den Zusammenhang der POCD mit postoperativen inflammatorischen Prozessen und einem Hämoglobinabfall untersuchen. Die aktuelle wissenschaftliche Datenlage zu diesen Themen ist immer noch widersprüchlich. Somit soll diese Arbeit folgende Fragen untersuchen: Welche Risikofaktoren für die POCD können in dieser Studie ermittelt werden? Weisen erhöhte Entzündungsparameter sowie eine niedrigere Hämoglobin-Konzentration aus dem Routinelabor auf ein höheres POCD-Risiko hin? Die Untersuchung soll Hinweise darauf liefern, bei welchen Parametern es in Zukunft sinnvoll sein könnte, sie in großen randomisierten Studien eingehend zu untersuchen. Die Detektion der Risikofaktoren soll dazu dienen, die Ursachenforschung zum Thema POCD in die richtige Richtung zu lenken.

1.1 Definition und Abgrenzung der POCD

Obwohl schon seit vielen Jahren zum Thema POCD geforscht wird, gibt es bis heute keine einheitliche, international anerkannte Definition. Die postoperative kognitive

Dysfunktion kann beschrieben werden als eine neu aufgetretene kognitive Funktionsstörung nach einem operativen Eingriff (89). Es handelt sich dabei um eine feine Ausprägung einer kognitiven Störung, die sich in verschiedenen Bereichen zeigen kann, wie z.B. verbale/visuelle Merkfähigkeit, Sprachverständnis, visuospatiales Abstraktionsvermögen, Aufmerksamkeit und Konzentration (19). Die Einschränkung der Kognition bildet sich in der Regel innerhalb des ersten postoperativen Jahres vollständig zurück, aber bei ca. einem Prozent der Betroffenen bleibt die POCD über mehrere Jahre bestehen (2,52).

Rasmussen forscht seit mehr als 15 Jahren zum Thema POCD und seine Forschungsergebnisse gelten als richtungsweisend auf diesem Gebiet. Er ordnet die POCD den leichten neurokognitiven Störungen (Mild Cognitive Impairment, MCI) zu, zu denen auch das Prodromalstadium der Demenz gezählt wird. Voraussetzung für die Diagnose der POCD ist deren Verursachung durch eine medizinische Maßnahme oder Substanz und eine Feststellung des kognitiven Defizits in einer neuropsychologischen Testung (81). Im Gegensatz zur POCD beruht die Diagnose des MCI auf dem Vergleich eines Individuums mit einem Normkollektiv, wohingegen die POCD als individuelle Veränderung der Kognition über einen bestimmten Zeitraum erachtet werden kann (52). Diese Definition macht deutlich, dass die Erhebung eines Ausgangsbefundes vor einer Operation zur Diagnose der POCD wichtig ist. In der Vergangenheit gab es Studien, die nur postoperativ einen neuropsychologischen Befund erhoben haben. Dieses Vorgehen ist nicht zuverlässig (85).

Die Definition der POCD ist des Weiteren abhängig von der Auswahl der Testbatterie und deren Auswertungsmethode. Zur Definition ist es erforderlich, Diagnosekriterien zu bestimmen, die auf der Auswahl der Testbatterie basieren (81). In der Vergangenheit wurden verschiedene Diagnosekriterien verwendet, z.B. die SD-Methode oder die Methode der prozentualen Abweichung. Für die ISPOCD-Studien wurden der Z-Wert und der zusammengesetzte Z-Wert entwickelt, die auch im Rahmen dieser Studie verwendet wurden, da sie im Vergleich zu anderen Methoden verschiedene Vorteile bieten (siehe 2.8) (65,85).

Abzugrenzen ist die POCD vom postoperativen Delirium, bei dem sich zwar ebenfalls eine Störung der Kognition zeigt, aber auch weitere typische Symptome wie eine gestörte Bewusstseinslage sowie Störungen der Aufmerksamkeit und Wahrnehmung auftreten (4). Die Patienten können desorientiert und agitiert sein, unter

Halluzinationen leiden und einen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus aufweisen (77). Charakteristisch für das postoperative Delirium ist im Gegensatz zur POCD, dass sich die Symptomatik über einen kurzen Zeitraum entwickelt, im Verlauf des Tages fluktuiert und meistens am ersten oder zweiten postoperativen Tag auftritt (4, 77).

Eine weitere Differentialdiagnose zur POCD ist das zentral anticholinerge Syndrom (ZAS). Hierbei handelt es sich um eine medikamentös induzierte Psychose. Von mehr als 500 Medikamenten ist bekannt, dass sie eine anticholinerge Wirkung haben, darunter auch volatile Anästhetika, Injektionsanästhetika, Benzodiazepine, Opiate und Atropin. Das ZAS entsteht durch die Blockade zentraler cholinergischer Neurone bzw. durch Acetylcholinmangel im synaptischen Spalt. Unterschieden wird zwischen einer agitierten Form mit Desorientierung, Halluzinationen, gesteigerter Erregbarkeit und Krämpfen und einer schläfrig-komatösen Form mit psychomotorischer Dämpfung, Vigilanzminderung bis hin zum Koma. Die Diagnose kann gesichert werden, wenn die Symptomatik nach der Gabe von Physostigmin nachlässt (37).

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der POCD nach großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen variiert stark zwischen den einzelnen Studien. Sie ist unter anderem abhängig von der Art und Auswertung der Messmethode und dem Zeitpunkt der Testung. Erst durch die Verwendung einheitlicher Studienprotokolle ist es möglich geworden, die Studienergebnisse untereinander vergleichbar zu machen (27). Die Angaben zur Epidemiologie beziehen sich in dieser Arbeit auf die Studienergebnisse der ISPOCD-Gruppe oder auf Studien, die eine vergleichbare Methodik angewendet haben. Dabei handelt es sich um große, randomisierte Studien, die ein standardisiertes Vorgehen zur Diagnose der POCD verwendet haben. In allen genannten Studien wurde eine einheitliche Testbatterie verwendet, deren Zusammenstellung ausführlich von Rasmussen et al. in einem Review beschrieben wurde (85).

1.2.1 Inzidenz der POCD im Alter

Die Inzidenz der Früh-POCD (ca. eine Woche postoperativ) nach großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten, die 60 Jahre oder älter sind variiert je nach Studie zwischen 24,8% und 41,4% (2,65,67). Große nicht-kardiochirurgische Eingriffe wurden entweder definiert als abdominelle, orthopädische oder nicht-

kardiale Thoraxeingriffe mit einer stationären Liegedauer von mindestens vier Tagen oder als Operationen mit einer Dauer von mindestens zwei Stunden und einer stationären Liegedauer von mindestens zwei Tagen (2,65,67).

Auch drei Monate postoperativ ist die Inzidenz der POCD in der Gruppe der alten Patienten mit Werten zwischen 9,9% und 12,7% in allen drei Studien signifikant erhöht (2,65,67).

Abildstrom et al. untersuchten die Patienten der ISPOCD-Studien ein bis zwei Jahre postoperativ auf das Vorliegen einer POCD und kamen zu dem Ergebnis, dass nur bei sehr wenigen älteren Patienten eine POCD nach so langer Zeit vorkommt. Lediglich bei 0,9% der untersuchten Patienten konnte zu allen drei Zeitpunkten der postoperativen Testung (ca. eine Woche, drei Monate und ein bis zwei Jahre postoperativ) eine POCD nachgewiesen werden (2).

1.2.2 Inzidenz der POCD im mittleren Lebensalter

Eine Woche postoperativ konnten Johnson et al. eine erhöhte Inzidenz der POCD bei Patienten im mittleren Lebensalter (40. bis 59. Lebensjahr) nachweisen. 19,2% der untersuchten Patienten erhielten nach der neuropsychologischen Testung die Diagnose POCD (50). Das Vorkommen der Früh-POCD im mittleren Lebensalter wurde von Monk et al. bestätigt. Der Anteil der Patienten mit POCD lag in dieser Studie sogar bei 30,4% (67). Drei Monate postoperativ konnten weder bei Johnson et al. noch bei Monk et al. ein erhöhtes Vorkommen der POCD im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden (50,67)

1.2.3 Inzidenz der POCD bei jungen Patienten

Monk et al. untersuchten in ihrer Studie auch Patienten im Alter von 18 bis 39 Jahren. Eine Woche nach der Operation lag der Anteil der Patienten mit POCD bei 36,6%. Nach drei Monaten lag in dieser Altersgruppe der Anteil der an POCD erkrankten Patienten bei 5,7%, was im Vergleich zur Kontrollgruppe als nicht signifikant gedeutet werden konnte (67).

1.3 Risikofaktoren der POCD

1.3.1 Geschlecht, Lebensalter und Bildungsniveau

Steinmetz und Moller untersuchten in ihren Studien den Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Vorliegen einer POCD im Rahmen der ISPOCD-Studien, wobei sie keine signifikante Beziehung feststellen konnten (65,94).

Ein höheres Lebensalter wurde bereits mehrfach sowohl nach kardiochirurgischen als auch nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen als Risikofaktor für das Auftreten einer POCD identifiziert (65,71). Moller et al. untersuchten im Rahmen der ISPOCD1-Studie Patienten jenseits des 60. Lebensjahres auf das Vorliegen einer Früh- (eine Woche postoperativ) und einer Spät-POCD (3 Monate postoperativ). Sie kamen zu dem Ergebnis, dass Patienten sowohl mit Früh- als auch mit Spät-POCD signifikant älter waren (65). Zum gleichen Ergebnis kamen Steinmetz et al., die die in Dänemark erhobenen Daten aus den ISPOCD-Studien 1 und 2 auswerteten. In diese Untersuchung waren Patienten eingeschlossen, die 40 Jahre oder älter waren (94). Auch Monk et al. kamen zu dem Resultat, dass ein höheres Lebensalter die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einem nicht-kardiochirurgischem Eingriff begünstigt (50,67).

Die ISPOCD1-Studie führte unter anderem zu dem Ergebnis, dass das Auftreten der Früh-POCD mit einem niedrigen Bildungsstand assoziiert ist (65). Dieses Ergebnis konnten Monk et al. in einer Studie untermauern, die einen Zusammenhang zwischen Früh- und Spät-POCD und einem niedrigeren Bildungsniveau herstellen konnten (67). Vermutlich ist dies auf eine größere kognitive Reserve bei Patienten mit höherem Bildungsstand zurückzuführen. Studien haben gezeigt, dass eine höhere kognitive Reserve vor der Entwicklung einer Demenz schützen kann (103). Auch konnte gezeigt werden, dass sowohl ein höheres Bildungsniveau als auch bessere intellektuelle Fähigkeiten einem geistigen Abbau im Alter entgegenwirken können (111).

1.3.2 Art und Dauer der Operation

Die Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit nach kardiochirurgischen Eingriffen ist bereits lange bekannt und in diversen Studien eingehend untersucht worden. Die Inzidenz der POCD schwankt dabei abhängig von der Untersuchungsmethode und dem Zeitpunkt der Testung. Sie ist mit 50-80% am höchsten zum Zeitpunkt der Entlassung, nach sechs Wochen liegt sie bei 20-50% und nach sechs Monaten bei 10-30% (17,71,91). Somit liegt die Inzidenz der Früh-POCD bei kardiochirurgischen Operationen recht deutlich über der Inzidenz bei nicht-kardiochirurgischen Operationen, dieser Unterschied findet sich aber nicht mehr bei der Spät-POCD. Bestätigt werden konnte dies in einer Studie aus dem Jahr 2011, in der die Inzidenzen der POCD nach Koronarangiografie unter Sedierung sowie nach Hüft-

TEP oder Koronararterienbypass unter Vollnarkose direkt miteinander verglichen wurden. Auch hier lag der Anteil der Patienten mit einer Früh-POCD nach Koronararterienbypass deutlich über dem der Patienten nach Hüft-TEP (43% versus 17%), dieser Unterschied fand sich drei Monate später aber nicht mehr (16% versus 16%) (30).

Moller et. al konnten in ihrer Studie einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Dauer der Anästhesie und der Früh-POCD ermitteln, die Inzidenz der POCD stieg mit zunehmender Anästhesie-Dauer. Die Art der Operation (abdominal versus thorakal nicht-kardiochirurgisch versus orthopädisch) nahm in dieser Studie keinen Einfluss auf das Vorkommen der POCD (65). Die Ergebnisse von Johnson et al. bestätigten den Einfluss der Anästhesie-Dauer auf das Vorkommen der POCD, aber im Widerspruch zu Moller konnte ein signifikanter Unterschied der POCD-Inzidenz abhängig von der OP-Art festgestellt werden, wobei am häufigsten Patienten betroffen waren, die sich einer Operation am Oberbauch unterzogen, gefolgt von Patienten nach orthopädischen Eingriffen (50). Canet et al., die die POCD bei Patienten untersuchten, die sich einem kleinen chirurgischen Eingriff unterzogen, konnten keinen Einfluss der Anästhesiedauer auf die Inzidenz der POCD ermitteln, wobei die Anästhesiedauer insgesamt natürlich deutlich kürzer war als in den beiden zuvor genannten Studien (22). Monk et al. konnten in ihrer großen Studie einen Zusammenhang zwischen der OP-Art und dem Auftreten einer Früh-POCD entdecken, wobei die Inzidenz am höchsten in der Gruppe der Patienten mit abdominalen bzw. thorakalen Operationen war, gefolgt von orthopädischen Operationen. Die niedrigste Inzidenz wiesen Patienten nach minimal-invasiven Operationen auf. Es fand sich in dieser Studie keine Assoziation zwischen Früh- oder Spät-POCD und der Anästhesiedauer und zwischen der OP-Art und der Spät-POCD (67).

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass kardiochirurgische im Vergleich zu nicht-kardiochirurgischen Eingriffen mit einem deutlich höheren POCD-Risiko verknüpft sind. Bei den nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zeigen abdominale und thorakale gefolgt von orthopädischen Operationen das größte POCD-Risiko. Insgesamt steigt das POCD-Risiko mit zunehmender OP-Dauer.

1.3.3 Regionalanästhesie versus Allgemeinanästhesie

Der Großteil der durchgeführten Studien spricht gegen einen Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das Vorkommen einer POCD.

Rasmussen et al. führten 2003 eine randomisierte kontrollierte Multicenterstudie durch, bei der sich ältere Patienten (über 60 Jahre) einer nicht-kardiochirurgischen Operation entweder unter Allgemeinanästhesie oder unter Regionalanästhesie (Spinal- oder Epiduralanästhesie) unterzogen. Die Inzidenz der Früh- als auch der Spät- POCD wurde in beiden Gruppen verglichen. In der Intention-to-treat-Analyse konnte kein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Früh-POCD festgestellt werden, aber in der Per-Protocol-Analyse kam die Früh-POCD bei Patienten, die eine Regionalanästhesie erhielten, signifikant seltener vor. Kein signifikanter Unterschied konnte in der Häufigkeit der Spät-POCD nach Regional- versus Allgemeinanästhesie festgestellt werden (84).

Im Gegensatz dazu kamen Johnson et al. in einer großen Multicenterstudie zu dem Ergebnis, dass der perioperative Einsatz einer Epiduralanalgesie stark mit dem Auftreten der Früh-POCD assoziiert ist. Im Unterschied zur Studie von Rasmussen et al. wurde aber der perioperative Einsatz der Regionalanästhesie untersucht und nicht der alleinige intraoperative Einsatz. Es wurde diskutiert, ob Operationen, bei denen eine Epiduralanästhesie zum Einsatz kommt größere Eingriffe sind, was das Vorkommen einer POCD gegebenenfalls begünstigt (50).

Es gibt zudem einige Reviews, die sich diesem Thema gewidmet haben. Auch sie kommen insgesamt zu dem Ergebnis, dass die Wahl des Anästhesieverfahrens keinen Einfluss auf das Vorkommen einer POCD hat (19,113).

1.3.4 ASA-Klasse und NYHA-Stadium

Es ist naheliegend anzunehmen, dass eine Operation in höherem Alter bedingt durch Multimorbidität das Auftreten einer POCD begünstigt. Die Studienlage zu diesem Thema ist jedoch nicht eindeutig. In der ISPOCD1-Studie konnte kein Zusammenhang zwischen der ASA-Klasse und dem Vorliegen einer POCD hergestellt werden (65). Zum gleichen Ergebnis kommen Krenk et al. in einer aktuelleren Studie (51). Johnson et al. konnten hingegen eine höhere ASA-Klasse als einen signifikanten Risikofaktor für die Entstehung einer Früh-POCD identifizieren (50). Dieses Ergebnis wird durch die umfangreiche Studie von Monk et al. untermauert, in der eine höhere ASA-Klasse sowohl mit einer Früh- als auch Spät-

POCD assoziiert werden konnte. Außerdem wurde in dieser Studie auch die Klassifikation in ein höheres NYHA-Stadium als Risikofaktor für die Entstehung einer Spät-POCD identifiziert (67). Im Widerspruch dazu steht eine kleinere Untersuchung aus dem Jahr 2010, die die Risikofaktoren für die Früh-POCD nach Koronararterien-Bypass untersucht. Dort findet sich kein Zusammenhang zwischen der Früh-POCD und dem NYHA-Stadium der Patienten (74).

1.3.5 Body-Mass-Index (BMI)

Übergewicht und Adipositas als Risikofaktoren für die Entwicklung einer Demenz in der Allgemeinbevölkerung konnten in mehreren Studien bestätigt werden (7). Es gibt des Weiteren auch Hinweise darauf, dass Adipositas mit einer Abnahme des Hirnvolumens im Hippocampus assoziiert ist, was wiederum zu einer Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktionen führen kann (25). Außerdem konnte gezeigt werden, dass die Alzheimer-Erkrankung bei älteren Patienten mit einem metabolischen Syndrom häufiger vorkommt als bei Patienten ohne dieses Syndrom. (106). Dies legt die Vermutung nahe, dass Übergewicht/Adipositas oder das metabolische Syndrom ebenfalls die Entstehung einer POCD begünstigen könnten. Bisher gibt es noch wenige Studien, die sich diesem Thema widmen.

Evered et al. konnten in einer Studie von 2011 an 443 kardiochirurgischen Patienten keinen Einfluss des BMI auf die Entstehung der POCD ermitteln (30).

Im Gegensatz dazu gelang es Hudetz et al. im selben Jahr in einer Studie zu zeigen, dass Patienten mit einem metabolischen Syndrom mit einer höheren Wahrscheinlichkeit eine kurzfristige kognitive Schädigung nach einem kardiochirurgischen Eingriff erleiden als Patienten ohne metabolisches Syndrom. (47). Eine weitere Studie der gleichen Autoren an nicht-kardiochirurgischen Patienten führte zu ähnlichen Ergebnissen. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit metabolischem Syndrom einen Monat nach einer nicht-kardiochirurgischen Operation häufiger kognitive Defizite festgestellt werden können. Die Prävalenz der POCD war bei Patienten mit metabolischem Syndrom signifikant höher (46).

1.3.6 Schmerzen und Schmerztherapie-Strategien

Starke Schmerzen können sich negativ auf die Ergebnisse in neuropsychologischen Untersuchungen auswirken (42). Studien, die direkt den Einfluss des Schmerzniveaus auf das Vorkommen der POCD untersuchen gibt es aktuell nicht,

aber es gibt einige Untersuchungen, die sich mit postoperativen Schmerztherapiestrategien beschäftigen. Postoperative Schmerzen werden regelhaft mittels Opioiden behandelt. Sowohl Schmerzen als auch der Gebrauch von Opioiden führen zu einer gestörten Schlafarchitektur. Andererseits führt ein gestörter Schlaf wiederum zu einer Hyperalgesie, was den Gebrauch von Opioiden erhöht (69). Der Patient befindet sich in einem Teufelskreis, welcher in einer Reduktion der kognitiven Leistungsfähigkeit münden kann. Studien haben gezeigt, dass der Einsatz von Opioiden zu einer Abnahme von Adenosin und Acetylcholin im basalen Vorderhirn führt, welche unter anderem wichtige Mitspieler in der Regulation von zentraler Schmerzwahrnehmung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit sind (69,70,75). Die Abnahme dieser beiden Transmitter ist mitverantwortlich für eine gestörte Schlafarchitektur und eine gesteigerte Schmerzwahrnehmung nach gestörtem Schlaf (69,70,75). Zudem ist bekannt, dass sich die Einnahme anticholinergischer Medikamente negativ auf die kognitive Leistungsfähigkeit auswirkt und eine verringerte Konzentration von Acetylcholin die Entstehung einer Demenz begünstigen kann, vor allem bei älteren Patienten (13,21,62,68). Somit liegt es nahe, einen Zusammenhang zwischen der perioperativen Gabe von Opioiden und dem Vorkommen einer POCD zu vermuten.

Es gibt bisher wenige Studien, die sich diesem Thema widmen und die aktuelle Studienlage ist widersprüchlich. Die ISPOCD-Studien liefern folgende Ergebnisse: Johnson et al. konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gabe von Opioiden < 24 Stunden vor der neuropsychologischen Testung und der POCD herstellen (50). Hingegen hatte die ISPOCD1-Studie zum Ergebnis, dass die postoperative Schmerztherapie keinen Einfluss auf die Entwicklung einer Früh- oder Spät-POCD hat, wobei diesem Artikel keine genaueren Angaben zur Durchführung der Schmerztherapie zu entnehmen sind (65).

Zwei aktuelle Reviews untersuchten den Zusammenhang von postoperativer Analgesie und dem Auftreten einer kognitiven Dysfunktion. Fong et al. erarbeiteten einen Übersichtsartikel über Studien, die den Zusammenhang zwischen der postoperativen Gabe von Opioiden und dem Auftreten eines Deliriums und/oder eines kognitiven Abbaus untersuchten. Lediglich Pethidin konnte mit einer signifikant erhöhten Inzidenz eines Delirs verknüpft werden, bei der Anwendung der anderen Opioide konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Außerdem konnte

kein wesentlicher Unterschied zwischen epiduraler und intravenöser Gabe von Opioiden bezüglich der Entwicklung einer POCD gefunden werden (34).

Der zweite große Review untersucht unter anderem den Zusammenhang von postoperativen Schmerztherapie-Strategien bei Patienten nach Gelenkersatz mit dem Auftreten einer kognitiven Dysfunktion (120). Auch hier konnten Pethidin und außerdem Morphin mit einem höheren Risiko einer postoperativen kognitiven Dysfunktion in Zusammenhang gebracht werden. Bestätigt wurde ebenfalls, dass die epidurale versus intravenöse Applikation von Opioiden keinen Einfluss auf die Entstehung einer kognitiven Dysfunktion hat. Außerdem weisen einige Studien darauf hin, dass die Einsparung von Opioiden durch periphere Nervenblockaden und durch die Gabe von nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR) einen positiven Effekt auf das postoperative kognitive Outcome hat. Es zeigte sich zudem, dass die möglichst zügige Oralisierung von Opioiden das Risiko an einer POCD zu erkranken reduziert (110,120).

1.3.7 Depression/Ängstlichkeit

Aus der klinischen Psychiatrie ist bekannt, dass Depressionen mit einer kognitiven Beeinträchtigung einhergehen können. In der perioperativen Zeit leiden Patienten möglicherweise gehäuft an Angst und depressiven Verstimmungen, vor allem vor großen chirurgischen Eingriffen und wenn eine Krebs-Diagnose im Raum steht. Rasmussen et al. empfehlen deshalb, bei der Diagnostik der POCD auch eine depressive Symptomatik objektiv zu erfassen, weil diese die Motivation und Fähigkeit zur Durchführung der neuropsychologischen Testung negativ beeinflussen kann (85). In den großen Studien zur POCD konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten der POCD und der objektiven Erfassung einer depressiven Symptomatik bzw. einer Angstsymptomatik festgestellt werden (50,65,67). Im Gegensatz dazu erbrachte eine Studie aus dem Jahr 2000, dass die Ausprägung von präoperativer Depression und Angst einen negativen Einfluss auf das postoperative neuropsychologische Outcome in den Bereichen Aufmerksamkeit und Gedächtnis hat (6). Dieses Ergebnis wird bestätigt durch eine aktuelle interessante jedoch kleine Studie mit 42 kardiochirurgischen Probanden, die herausfand, dass eine vorbestehende depressive Symptomatik assoziiert ist mit einer Langzeit-Verschlechterung (18 Monate postoperativ) der Kognition (78).

Die aktuelle Studienlage im nicht-kardiochirurgischen Bereich ist bisher dürftig. Eine Studie aus dem Jahr 2001 an 140 älteren Patienten, die sich einer elektiven orthopädischen Operation unterzogen, identifizierte ein hohes Ausmaß an präoperativer depressiver Symptomatik als Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD (5).

Zusammenfassend liefern die genannten Studien Hinweise darauf, dass möglicherweise eine bereits präoperativ bestehende Depression die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit verschlechtern kann.

1.3.8 Müdigkeit / Schlafarchitektur

Schlaf ist wichtig für Reparationsprozesse im Körper, er bewirkt eine Verbesserung der Immunfunktion und der neurokognitiven Funktionen. Es ist bekannt, dass es postoperativ zu ausgeprägten Störungen in der Schlafarchitektur kommt, was zahlreiche Konsequenzen nach sich zieht. In der ersten und gelegentlich auch in der zweiten und dritten postoperativen Nacht nach größeren chirurgischen Eingriffen kommt es zum Verlust des REM-Schlafes mit einem anschließenden Rebound-Phänomen in den folgenden Nächten, in denen der REM-Schlaf dann gesteigert ist (36,88).

In verschiedenen Studien konnte nachgewiesen werden, dass Schlafstörungen zu kognitiven Störungen führen, es kommt sowohl zu einer Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses als auch des Langzeitgedächtnisses und der Fähigkeit zur Entscheidungsfindung (3,32,63,109). Außerdem wird die Entstehung eines Deliriums begünstigt (116).

Wie bereits unter 1.3.6 erläutert, führen Schlafstörungen zu einer gesteigerten Schmerzempfindung, was wiederum in einem erhöhten Bedarf an Opioiden münden kann. Opioide haben jedoch ihrerseits wieder einen negativen Einfluss auf die Schlafarchitektur (69). Weiterhin wirkt sich ein gestörter Schlaf ungünstig auf die Immunfunktion aus und führt zu gesteigerter Mortalität und Morbidität (35,48). In einer präklinischen Studie an männlichen Mäusen konnte nachgewiesen werden, dass Störungen des Schlafes eine Neuroinflammation im Hippocampus bewirken und in der Folge die Lernfähigkeit und die Gedächtnisleistung beeinträchtigen (118). Möglicherweise begünstigen Schlafstörungen folglich eine Neuroinflammation und somit das Vorkommen einer POCD.

Es wird ersichtlich, dass Schlafstörungen in vielerlei Hinsicht das postoperative Outcome beeinflussen können. Neben der Kognition können diverse Körperfunktionen negativ beeinflusst werden, welche wiederum Einfluss auf die Kognition haben können.

1.4 Pathogenese der POCD

Die Entstehungsmechanismen der POCD sind trotz intensiver Forschungsbemühungen weitestgehend unbekannt. Anfänglich wurde die POCD vor allem mit kardiochirurgischen Operationen in Zusammenhang gebracht. Lange Zeit wurde der kardiopulmonale Bypass für die Entstehung der POCD verantwortlich gemacht, dieser Zusammenhang konnte jedoch mehrfach widerlegt werden (58,104). Auch Mikroembolien sind als Ursache für die Entstehung einer POCD unwahrscheinlich (105). Später rückte die Untersuchung der POCD nach nicht-kardiochirurgischen Operationen in das Blickfeld der Forschung und es wurde nach Ursachen gesucht, die beide Operationsgebiete betreffen. So wurden sowohl die Rolle der Anästhetika als auch die Rolle des chirurgischen Eingriffs in aktuelleren Studien untersucht. Verschiedene Tierstudien geben Hinweise darauf, dass Anästhetika neurodegenerative Zellschäden auslösen und über eine gesteigerte Tau-Phosphorylierung sowie eine Anreicherung von Beta-Amyloid die Entstehung der Alzheimer-Erkrankung begünstigen (28,49). Folglich ist es naheliegend einen Zusammenhang zwischen der Applikation von Allgemeinanästhetika und der Entstehung einer POCD zu vermuten. Es gibt jedoch auch Hinweise darauf, dass die alleinige Gabe von Allgemeinanästhetika ohne die Durchführung einer Operation nicht zu einer kognitiven Verschlechterung führt (24,26). Vielmehr scheint es die Operation selbst zu sein, die über inflammatorische Prozesse zur Entstehung der POCD beiträgt.

1.4.1 Vom chirurgischen Reiz zur Neuroinflammation

Das chirurgische Trauma stört die Homöostase des Immunsystems empfindlich. Es löst durch die Gewebsverletzung eine starke Immunantwort aus. Zunächst kommt es zu einer Akute-Phase-Reaktion, die zur Ausschüttung von Zytokinen führt, zu denen auch der Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) und Interleukin-1 β (IL-1 β) gehören. Diese sorgen neben der körperlichen Reaktion in Form von Fieber und Tachykardie zu einer Freisetzung weiterer Zytokine wie Interleukin-6 (IL-6) (10,29). IL-6 reguliert

seinerseits wieder die hepatische Komponente der Akute-Phase-Reaktion und führt zu einer Freisetzung Akuter-Phase-Proteine einschließlich des C-reaktiven Proteins (CRP) (14). Der chirurgische Eingriff führt klinisch somit zunächst zu einer systemischen Entzündungsreaktion, dem systemischen inflammatorischen Response-Syndrom (SIRS).

Etwa zehn Tage nach dem chirurgischen Eingriff folgt auf die pro-inflammatorische eine anti-inflammatorische Phase. IL-6 bewirkt nach einiger Zeit eine Schwächung der TNF- α - und IL-1-Aktivität und es löst die Ausschüttung von Prostaglandin E₂, einem starken endogenen Immunsuppressor, aus (92,99). Klinisch wird diese Reaktion als kompensatorisches anti-inflammatorisches Response-Syndrom bezeichnet (CARS), welches in einer Immunsuppression und nicht zuletzt in septischen Komplikationen münden kann. Bei manchen Patienten kann dies zum multiplen Organversagen führen, welches auch Dysfunktionen des zentralen Nervensystems (ZNS) in Form einer Enzephalopathie beinhalten kann (18,64).

Die Überleitung der immunologischen Reaktion von der Peripherie in das ZNS kann über unterschiedliche Wege erfolgen. Zum einen können die Zytokine direkt über das fenestrierte Endothel der zirkumventrikulären Organe oder mithilfe saturierbarer Transporter über die Blut-Hirn-Schranke treten. Zum anderen kann die Inflammation indirekt über spezifische Zytokinrezeptoren an den Endothelzellen der neuronalen Kapillaren oder über den Vagusnerv auf das ZNS übertreten. Die Zytokine wirken im ZNS über spezifische Rezeptoren (38). Vor allem der Hippocampus, eine Hirnregion, die essentiell zum Lernen und zur Gedächtnisbildung beiträgt, verfügt über eine Vielzahl an pro-inflammatorischen Zytokinrezeptoren. Das Eindringen von peripheren Zytokinen in das ZNS löst wiederum eine de-novo-Produktion von pro-inflammatorischen Zytokinen im ZNS aus, wie z.B. IL-1 β . Dieses wird sogar für normales Lernen und die Gedächtnisbildung benötigt, zu hohe Level an IL-1 β können jedoch die kognitive Funktion beeinträchtigen (44,102).

Sowohl die periphere als auch die zentrale Immunantwort verändern sich im Laufe des Alterungsprozesses. So ist z.B. die periphere Ausschüttung von IL-6 nach einem Immunreiz bei älteren Mäusen ausgeprägter als bei jüngeren Mäusen (90). Zentrale pro-inflammatorische Zytokine werden von Mikrogliazellen ausgeschüttet, den primären Immunzellen des ZNS. Mikrogliazellen scheinen im Alter in einer Art erhöhtem Aktivitätszustand zu sein (11). Die zentrale Ausschüttung von IL-1 β und TNF- α nach peripherer Verabreichung von Lipopolysacchariden, die ein Bestandteil

der Zellwände gramnegativer Bakterien sind, scheint mit dem Alter anzusteigen (96,114). Die gesteigerte Immunantwort im Alter und die damit verbundene erhöhte Zytokinausschüttung im ZNS könnten ein Grund dafür sein, dass die POCD vor allem mit einem höheren Lebensalter verknüpft ist. Die inflammatorische Antwort könnte auch ein wichtiger Faktor bei der Entstehung einer Alzheimer-Erkrankung sein, da diese charakterisiert ist durch chronische Inflammationsvorgänge, die vor dem klinischen Erscheinen der Demenz beobachtet werden können (100). Noch ist unklar, ob die POCD und die Alzheimer-Erkrankung durch den gleichen neuroinflammatorischen Prozess ausgelöst werden und ob sie sich gegenseitig beeinflussen. Ungewiss ist auch noch, ob Inflammationsprozesse die Neurodegeneration auslösen oder eine bereits bestehende Neurodegeneration exazerbieren. Möglicherweise entsteht die POCD auf dem Boden einer bereits bestehenden aber klinisch inapparenten Demenz. Vielleicht ist sie aber auch ein eigenständiges Krankheitsbild, das unabhängig von einer dementiellen Entwicklung entsteht.

Nichtsdestotrotz ist die Rolle der systemischen Entzündungsreaktion bei der Entstehung kognitiver postoperativer Defizite in vielen aktuellen Tierstudien belegt worden. Eine Reihe von Studien konnte zeigen, dass es durch einen chirurgischen Reiz über die Ausschüttung peripherer Zytokine zu einer verstärkten Zytokinausschüttung im Hippocampus kommt und dass diese einhergeht mit kognitiven Einschränkungen wie Gedächtnisstörungen. Außerdem wurde in einigen dieser Studien beobachtet, dass die Gabe anti-inflammatorischer Medikamente (wie Antibiotika oder Anti-TNF-Antikörper) die Zytokinausschüttung und den Grad der Neuroinflammation einschränkt und sich positiv auf das kognitive Outcome auswirkt (24,26,97,98).

Die Neuroinflammation beschränkt sich jedoch keineswegs nur auf den Hippocampus. Hovens et al. führten 2015 eine Studie an Ratten durch, bei der die Menge und Morphologie der Mikroglia in verschiedenen Hirnregionen (Hippocampus, präfrontaler Kortex, Striatum, Amygdala) untersucht wurde. Beobachtet wurde in dieser Studie eine altersabhängige postoperative Schädigung von Lernen, Gedächtnis und Verhalten. Zusätzlich war der chirurgische Eingriff bei alten Ratten assoziiert mit der Aktivierung der Mikroglia in Hirnregionen, die sich der kognitiven Schädigung zuordnen ließen (44).

Eine Ursache postoperativer kognitiver Defizite ist möglicherweise die Interaktion pro-inflammatorischer Zytokine mit Wachstumsfaktoren, was zu einer Störung des Wachstums von Synapsen und zu einer negativen Beeinflussung der neuronalen Plastizität führt (12,87,107,108).

Die aktuelle Studienlage zeigt am Tiermodell, dass das chirurgische Trauma zu einem Inflammationsprozess führt, der in Form einer Neuroinflammation auf das ZNS übertreten kann und folglich zu einer kognitiven Beeinträchtigung führt. Ob es sich bei dieser Beeinträchtigung tatsächlich um eine POCD oder um eine dementielle Entwicklung im Sinne einer Alzheimer-Erkrankung handelt und ob es einen Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen gibt, ist nach wie vor unklar.

1.5 Diagnostik der POCD

1.5.1 Diagnostik mittels neuropsychologischer Testbatterie

Bisher ist die POCD nur mittels einer aufwändigen Testbatterie, die die verschiedenen neuropsychologischen Bereiche erfasst, zu diagnostizieren. Trotz der intensiven Forschung in diesem Bereich finden sich in der Literatur sehr unterschiedliche Zusammenstellungen von Tests und statistischen Methoden (siehe auch 2.8). Im Rahmen der ISPOCD-Studien wurde eine einheitliche Testbatterie sowie ein Vorschlag zur statistischen Auswertung erarbeitet, welche unter 2.8 erläutert werden (85). Leider wird dieses Verfahren nicht einheitlich angewendet, was dazu führt, dass die Inzidenz der POCD in den einzelnen Studien stark schwankt. Die Vergleichbarkeit der Studien leidet darunter und vor allem werden unter Umständen die falschen Patienten einer weiteren Untersuchung unterzogen, um die Pathophysiologie, die Risikofaktoren oder Behandlungsmöglichkeiten zu eruieren.

Die POCD ist charakterisiert durch eine Verschlechterung der kognitiven Leistung nach einem operativen Eingriff. Dies bedeutet, dass der neuropsychologische Status des Patienten präoperativ und postoperativ erhoben werden muss und die Ergebnisse miteinander verglichen werden müssen. Dieses Verfahren ist im klinischen Alltag sehr aufwändig und kaum durchführbar. Zudem sind auch die Zeitpunkte, zu denen die neuropsychologische Testung durchgeführt werden sollte, nicht klar definiert. In der frühen postoperativen Phase können beispielsweise Schmerzen, die Wirkung von Schmerzmedikamenten, Schlafentzug sowie die allgemeine körperliche Verfassung oder ein Delir die Testergebnisse beeinflussen.

Wird der Patient zu spät getestet, kann es sein, dass sich die kognitiven Einbußen schon wieder verflüchtigt haben (85).

Wie bereits unter 1.1 erläutert, setzt sich die kognitive Leistung aus verschiedenen neuropsychologischen Bereichen zusammen. In der Regel werden zur Testung der Patienten Intelligenz-Tests oder Testbatterien aus dem Bereich der klinischen Neuropsychologie verwendet. Es gibt jedoch auch Studien, in denen nur ein Test, z.B. der Mini-Mental Status Test (MMST) verwendet wurden, was nicht ausreichend sein kann, um das Spektrum der POCD zu erfassen (20,115,119). In anderen Studien wurden die kognitiven Veränderungen lediglich subjektiv erfasst, aber es konnte keine Korrelation zwischen einer subjektiven und objektiven Beurteilung der Kognition festgestellt werden (43,72). Somit ist auch dieses Verfahren ungeeignet.

Rasmussen et al. geben in einem Artikel folgende Empfehlungen zur Diagnostik der POCD (85): Die ausgewählten Testverfahren sollten eine gut untersuchte Sensitivität aufweisen und für chirurgische Patienten geeignet sein, das heißt es sollten Parallelversionen existieren, um den Lerneffekt bei Testwiederholung zu minimieren. Um den verbleibenden Lerneffekt zu korrigieren, ist eine Kontrollgruppe, die die gleichen Tests zu ähnlichen Zeitpunkten absolviert, unbedingt erforderlich. Die Tests sollten in ihrem Schwierigkeitsgrad so ausgewählt sein, dass Boden- und Deckeneffekte gering gehalten werden. Aus dem gleichen Grund sollte die Testbatterie aus Tests zusammengestellt sein, die sowohl Scores als auch Zeitmessungen zum Ergebnis haben. Das Testpersonal und die räumliche Umgebung sollten zwischen prä- und postoperativer Testung möglichst nicht wechseln, um den Einfluss von Umgebungsfaktoren gering zu halten. Die Dropout-Rate und die Gründe dafür müssen dokumentiert werden, da gerade Patienten, die keine postoperative Testung absolvieren an einer POCD leiden könnten (85).

Es gibt noch immer keinen Konsens über die Diagnostik der POCD. Die Testbatterie aus den ISPOCD-Studien scheint am besten geeignet, sie wurde sorgfältig ausgewählt und nachvollziehbar begründet. Die Durchführung dieser Testbatterie ist mit einem erheblichen Aufwand verbunden und erfordert eine motivierte Mitarbeit der Patienten. Trotzdem kann derzeit die Diagnose der POCD nur auf diesem aufwändigen Weg gestellt werden und es wäre wünschenswert, dass im Rahmen von Studien eine einheitliche Testbatterie verwendet wird, um diese vergleichbar zu machen und die richtigen Patienten weiteren Untersuchungen zuzuführen.

1.5.2 Diagnostik mittels Biomarkern

Wie bereits im Kapitel 1.4.1 beschrieben, kommt es durch den chirurgischen Reiz zu einer peripheren Immunantwort, die in einer Neuroinflammation münden kann. Aufgrund der zunehmenden Anzahl älterer Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen, wäre es einfach und praktikabel einen Plasma-Biomarker zu finden, der Patienten mit einem erhöhten POCD-Risiko perioperativ identifiziert.

Der Zusammenhang zwischen peripherer und zentraler Inflammation und der POCD wurde in verschiedensten Studien untersucht. Klinische Studien fokussieren sich hierbei auf Entzündungsmarker wie das C-reaktive Protein (CRP), Interleukin-6 (IL-6), Interleukin-1 (IL-1) bzw. Interleukin-1 β (IL-1 β) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α). Des Weiteren wurden spezifische Proteine des ZNS untersucht, die im Zusammenhang mit einer Hirnschädigung stehen. Dazu zählen beispielsweise die neuronenspezifische Enolase (NSE) und das S-100 β -Protein.

1.5.2.1 Entzündungsparameter

In vielen Studien konnte ein Zusammenhang zwischen erhöhten postoperativen Entzündungswerten und der POCD hergestellt werden. Ramlawi et. al führten eine Studie an 64 Patienten durch, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff mit kardiopulmonalem Bypass unterzogen. Das Ergebnis war, dass sich bei Patienten mit einer postoperativen kognitiven Verschlechterung ein früher Anstieg des CRP findet, der in seinem Ausmaß signifikant stärker war als bei Patienten ohne kognitive Einbußen. Das gleiche galt für periphere Zytokine wie IL-1 β und IL-10 (80). Eine weitere Studie an 68 kardiochirurgischen Patienten zeigte, dass erhöhte postoperative CRP- und IL-6-Werte mit der Entstehung der POCD assoziiert werden können (45). Auch nicht-kardiochirurgische Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang herstellen. Bei Patienten nach Lebertransplantation konnten erhöhte postoperative CRP-Spiegel assoziiert werden mit der Entwicklung einer POCD (54). Eine Studie an Patienten, bei denen eine lumbale Diskektomie durchgeführt wurde hatte zum Ergebnis, dass erhöhte pro-inflammatorische Werte (CRP, IL-6, IL-10) zu einem erhöhten Vorkommen der POCD im Alter führt. Vor allem Patienten, bei denen sich 72 Stunden postoperativ extrem erhöhte CRP-Werte nachweisen ließen, hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit eine POCD zu entwickeln (117).

Es finden sich jedoch auch Studien, die diesen Ergebnissen widersprechen. So kommt eine Untersuchung aus dem Jahr 2012 an Patienten nach Hüft-TEP zu dem

Resümee, dass weder die Höhe von prä- noch von postoperativ erhobenen TNF- α -, IL-1- und CRP-Spiegeln sich bei Patienten mit oder ohne Früh-POCD unterscheiden. Unmittelbar postoperativ erhöhte IL-6-Werte konnten jedoch mit der Früh-POCD korreliert werden (55).

Insgesamt muss aufgrund der Studienergebnisse davon ausgegangen werden, dass es einen Zusammenhang zwischen erhöhten Entzündungsparametern und der POCD gibt. Vor allem postoperativ erhöhte CRP- und IL-6-Werte scheinen mit der POCD assoziiert zu sein.

1.5.2.2 Spezifische Biomarker

Das S-100 β -Protein und die neuronenspezifische Enolase (NSE) sind Proteine des ZNS und beide werden klinisch als Indikatoren für eine Schädigung von Neuronen beispielsweise nach Schädel-Hirn-Trauma, Apoplex oder Reanimation genutzt. Das S-100 β -Protein wird hauptsächlich von den Astrozyten im ZNS gebildet, die NSE ist ein Enzym des Glucosestoffwechsels (79,82).

Rasmussen et al. führten Studien an kardiochirurgischen und nicht-kardiochirurgischen Patienten durch, um den Zusammenhang der POCD mit erhöhten Konzentrationen von NSE und S-100 β -Protein im Plasma zu untersuchen. Diese kamen zu der Schlussfolgerung, dass NSE ein nützlicher Marker für die Früh-POCD nach arterio-koronarem Bypass zu sein scheint. Außerdem zeigten Patienten mit postoperativem Delir nach einem abdominalchirurgischen Eingriff erhöhte Konzentrationen von S-100 β -Protein. Kein Zusammenhang ließ sich ausmachen zwischen der POCD und erhöhten NSE- sowie S-100 β -Konzentrationen nach Abdominalchirurgie (82,83). Eine weitere Studie, die das Vorkommen der Spät-POCD bei Patienten nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen untersuchte, fand keinerlei Zusammenhang zwischen der Höhe von NSE und S-100 β -Protein und dem Auftreten einer POCD sechs Wochen bzw. ein Jahr postoperativ (60).

Ein anderer wichtiger Biomarker der POCD könnte das Apolipoprotein- ϵ -4-Allel (ApoE ϵ 4-Allel) sein. Apolipoprotein E4 ist ein Lipoprotein, das eine wichtige Rolle im Fettstoffwechsel spielt. Mutationen des Allels führen zu Fettstoffwechsel-Störungen und konnten mit der Entstehung einer Alzheimer-Erkrankung und der Arteriosklerose in Verbindung gebracht werden. Eine aktuelle Meta-Analyse, die Daten von über 4000 Patienten zusammenführte, untersuchte das Vorkommen der POCD bei Trägern des ApoE ϵ 4-Allels. Die Analyse kommt zu dem Ergebnis, dass die Früh-

POCD bei Trägern des Allels signifikant häufiger vorkommt (23). Problematisch an dieser Studie ist, dass hierbei eine Untersuchung mit 2000 Patienten eingeschlossen wurde, die zur neuropsychologischen Testung lediglich den Mini-Mental Status Test (MMST) nutzte (20). Schließt man diese Studie aus der Analyse aus, so lässt sich kein Zusammenhang zwischen der POCD und dem ApoE ϵ 4-Allel feststellen (23). Auch andere Studien sprechen gegen diesen Zusammenhang (1,60).

Demzufolge ist die aktuelle Studienlage zur Diagnostik der POCD mittels spezifischer Biomarker noch sehr dürftig. Zum jetzigen Zeitpunkt gibt es noch keinen geeigneten Biomarker, um Patienten mit einem erhöhten POCD-Risiko perioperativ zu detektieren.

1.5.2.3 Hämatokrit und Hämoglobin

Auch die Hämoglobin-Konzentration bzw. der Hämatokrit könnten mit dem Auftreten der POCD assoziiert sein. Die zerebrale Oxygenierung beruht auf dem Blutfluss, der Hämoglobin-Konzentration und der arteriellen Sauerstoffsättigung. Ein mangelndes Sauerstoffangebot im zentralen Nervensystem führt zu einer Schädigung des Organs. Perioperativ kommt es gehäuft zu Abfällen der Sauerstoffsättigung, des Blutdrucks und der Hämoglobin-Konzentration. Weder ein moderater transients Abfall der Sauerstoffsättigung noch mäßige, länger dauernde Episoden von Blutdruckabfällen scheinen jedoch einen Einfluss auf die Inzidenz der POCD zu haben (65,66,112). Dahingegen gibt es Hinweise darauf, dass die Hämoglobinkonzentration bzw. der Hämatokrit Einfluss auf das kognitive postoperative Outcome haben. Eine Studie aus dem Jahr 1998 hatte zum Ergebnis, dass das postoperative Delir bei Patienten mit einem größeren intraoperativen Blutverlust, mehr postoperativen Bluttransfusionen und einem Hämatokrit < 30% signifikant häufiger auftritt (59). Aktuellere Studien weisen auf einen Zusammenhang zwischen Hämoglobin-Konzentration und POCD hin. Zhu et al. fanden in einer Studie an älteren Patienten, die sich einer elektiven Hüft-TEP unterzogen heraus, dass Patienten mit POCD eine niedrigere präoperative Hämoglobin-Konzentration und einen größeren Blutverlust aufwiesen (119). Zum gleichen Ergebnis kommt eine Studie an wirbelsäulenchirurgischen Patienten (115). Zudem konnte die Transfusion von mehr als drei Erythrozytenkonzentraten als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer POCD identifiziert werden (119). Die Transfusion allogener Blutprodukte kann zu einer gesteigerten akuten inflammatorischen Reaktion mit

erhöhten Konzentrationen von Tumornekrosefaktor- α , Interleukin-1 β , Interleukin-6 und anderen Zytokinen führen und mündet in einem höheren Risiko für die Entwicklung einer POCD (31,101,119).

1.6 Kontext der Studie

1.6.1 Zielsetzung

Diese Arbeit wurde im Rahmen einer Pilotstudie der Universitätsklinik Münster erstellt. Ziel der Pilotstudie war die Untersuchung der Methodik zur Diagnostik der POCD mit anschließender Etablierung an der Universitätsklinik Münster. Bei Patienten mit POCD-Diagnose wurde postoperativ eine PET-CT-Untersuchung durchgeführt, um zu ermitteln, ob ein organisches Korrelat zur POCD-Diagnose gefunden werden kann.

Die Daten der vorliegenden Arbeit wurden im Rahmen dieser Pilotstudie gesammelt, mit dem Ziel, Risikofaktoren der POCD zu ermitteln. Außerdem sollte anhand der Entzündungsparameter (CRP und Leukozytenkonzentration) untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen postoperativen Inflammationsprozessen und der Entwicklung einer POCD geben könnte und ob Patienten mit POCD niedrigere perioperative Hämoglobinkonzentrationen aufweisen.

Die durch diese Untersuchung anhand einer kleinen Anzahl von Probanden gewonnenen Daten können der Hypothesengenerierung für größere randomisierte Studien dienen, in denen die hier ermittelten Trends auf ihre statistische Gültigkeit untersucht werden.

1.6.2 Fragestellung

Die Fragestellungen der Studie sind:

- I. Welche Risikofaktoren sind mit der Entstehung der POCD verknüpft?
- II. Haben Patienten mit diagnostizierter POCD höhere perioperative Entzündungsparameter oder niedrigere Hämoglobinwerte als Patienten ohne POCD?

2. MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als Teil einer nicht randomisierten, prospektiven klinischen Studie mit dem Titel „Pilotstudie zur Rolle der systemischen Entzündungsreaktion bei der Entstehung der postoperativen kognitiven Dysfunktion“ erstellt. Die Pilotstudie wurde an der Universitätsklinik Münster durch die Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie in Kooperation mit der Klinik und Poliklinik für Neurologie sowie der Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin realisiert.

Die Pilotstudie hatte zum Ziel, den Zusammenhang einer postoperativen Entzündungsreaktion mit dem Auftreten einer POCD zu untersuchen und mittels einer PET-CT-Untersuchung ein organisches Korrelat zur POCD-Diagnose zu finden. Sie sollte außerdem zeigen, ob sich die verwendete Methodik zur Etablierung an der Universitätsklinik Münster eignet.

Zu diesem Zweck wurden Patienten über 70 Jahren, die sich einer offenen allgemeinchirurgischen, orthopädischen oder urologischen Operation unterziehen mussten, auf das Vorliegen einer POCD untersucht. Diese Untersuchung erfolgte mittels einer neuropsychologischen Testbatterie, die vor und nach der Operation durchgeführt wurde. Patienten, bei denen eine POCD diagnostiziert wurde und die damit einverstanden waren, wurden einer PET-CT-Untersuchung unterzogen. Zudem sollten aus dem Routinelabor folgende Blutwerte vor und nach der Operation entnommen werden: C-reaktives-Protein sowie Leukozyten- und Hämoglobin-Konzentration. Hierbei sollte untersucht werden, ob es eine Korrelation zwischen diesen Laborparametern und dem Vorliegen einer POCD gibt.

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster hat am 23.07.2008 unter dem Aktenzeichen 2008-274-f-S beschlossen, dass keine grundsätzlichen Bedenken ethischer oder rechtlicher Art gegen die Durchführung des Forschungsvorhabens vorliegen (siehe 11.3). Voraussetzung für die Teilnahme der Patienten ist ein ausführliches Aufklärungsgespräch und die schriftliche Einverständniserklärung der Patienten.

Diese Arbeit beschäftigt sich mit der Auswertung der Daten des Routinelabors und der Risikofaktoren der POCD. Die PET-CT-Untersuchungen wurden im Rahmen einer weiteren Arbeit ausgewertet.

2.2 Patientenkollektiv

2.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie sind in Tabelle 1 zusammengefasst:

Einschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Patientenalter mindestens 70 Jahre • Elektive offene Operation aus der Allgemeinchirurgie, Orthopädie oder Urologie • OP-Dauer von mindestens 120 Minuten • Schriftliches Einverständnis der Patienten 	
Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none"> • Minimalinvasive Operation • Organische Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z.B. Z.n. Apoplex, Parkinson, Epilepsie) • Erkrankungen, die mit zerebralen Embolien einhergehen (z.B. Vorhofflimmern, Vorhofflattern, stattgehabte Herz-Operation) • Psychiatrische Erkrankungen • Alkohol- oder Drogenabhängigkeit in der Anamnese • Einnahme zentral wirksamer Substanzen < 24 Stunden vor der Testung • Bereits bekannte Demenz oder Mini-Mental Status Test < 24 Punkte in der präoperativen Testung • Starke Beeinträchtigung des Hörens und Sehens • Analphabetismus 	

Tab. 1: Ein- und Ausschlusskriterien

2.3 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe wurde so ausgewählt, dass sie bezüglich des Alters, Geschlechts und des Bildungsstandes soweit möglich die gleichen Kriterien erfüllte wie die Patientengruppe. Die Teilnahme der Probanden war freiwillig und unentgeltlich. Es galten folgende Ausschlusskriterien für die Kontrollgruppe:

- Organische Erkrankungen des zentralen Nervensystems (z.B. Z.n. Apoplex, Parkinson, Epilepsie)
- Bereits bekannte Demenz
- Einnahme zentral wirksamer Substanzen (z.B. Schlafmittel, Anxiolytika, Neuroleptika)

Die neuropsychologische Testung der Probanden erfolgte jeweils in deren häuslichem Umfeld. Der Ablauf und die Zusammenstellung der Testbatterie waren exakt wie in der Patientengruppe. Der Abstand von der ersten zur zweiten Testung betrug sieben Tage.

Die erhobenen Daten der Kontrollgruppe wurden benötigt, um den Übungseffekt in der Patientengruppe von der prä- zur postoperativen Testung zu korrigieren. Sie dienten der Berechnung des Z-Wertes und des zusammengesetzten Z-Wertes (siehe auch 2.8).

2.4 Testbatterie

Die Testbatterie wurde in Anlehnung an die verwendeten Tests aus den ISPOCD-Studien zusammengestellt (2,50,65). Da nicht alle Testbestandteile in deutscher Sprache erhältlich waren, musste teilweise auf andere Tests ausgewichen werden. Wichtig war hierbei, dass trotzdem dieselben Testdomänen wie in den ISPOCD-Studien erfasst wurden (2,50,65). Bei der Zusammenstellung der Testbatterie zu den ISPOCD-Studien wurde auf verschiedene Testkriterien besonders geachtet. Dazu zählten vor allem eine hohe Sensitivität, eine hohe Retest-Reliabilität sowie möglichst geringe Boden- und Deckeneffekte der einzelnen Tests (85). Des Weiteren wird die Verwendung von Parallelversionen empfohlen, um die Lerneffekte so gering wie möglich zu halten (85). Diese Anforderungen wurden auch in dieser Studie bei der Auswahl der Tests erfüllt.

Die Testbatterie wurde in der Reihenfolge durchgeführt, in der sie im Folgenden im Text erläutert wird. Die Testung dauerte ca. 60 bis 90 Minuten und wurde in einem ruhigen, separaten Raum durchgeführt.

2.4.1 Mini-Mental Status Test (MMST)

Der MMST wird als Screening-Instrument im klinischen Alltag häufig verwendet. Er dient dazu, eine dementielle Entwicklung aufzudecken und deren Schwere zu beurteilen. Über den MMST werden folgende Leistungen erfasst: Orientierung, Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit, Lesen, Schreiben und visuokonstruktive Fähigkeiten (33). Für jede richtige Antwort wird ein Punkt vergeben, die maximal zu erreichende Punktzahl liegt bei 30 Punkten. Ab einem Wert von 24 Punkten oder weniger ist von einer dementiellen Erkrankung auszugehen, Werte von 10 Punkten oder weniger sprechen für eine schwere

Demenz. Der MMST ist nicht geeignet, eine Demenz im Frühstadium zu detektieren. Auch wenn der Proband mehr als 24 Punkte erreicht, ist eine beginnende Demenz nicht auszuschließen (33).

Der Einsatz des MMST diente in dieser Untersuchung nicht zur Diagnose einer POCD, sondern zur Identifizierung einer bereits bestehenden Demenz. Ein Wert unter 24 Punkten führte zum Ausschluss des Patienten aus der Studie.

2.4.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT erfasst unterschiedliche Bereiche des deklarativen Verbalgedächtnisses, zu denen die Supraspanne, die Lern- sowie die Abruf- und Wiedererkennungslleistung zählen (41).

Dem Patienten wird zunächst eine Liste aus 15 semantisch nicht verwandten Wörtern insgesamt fünfmal langsam vorgelesen (Durchgang 1 bis 5). Nach jedem Durchgang wird der Patient dazu aufgefordert, die erinnerten Wörter in beliebiger Reihenfolge zu nennen (Lernleistung). Nach dem fünften Durchgang wird dem Patienten eine andere Liste mit ebenfalls fünfzehn Wörtern vorgelesen, diesmal jedoch nur einmal (Interferenzliste). Auch hier soll der Patient die von ihm erinnerten Wörter wiedergeben. Im Anschluss daran wird der Patient aufgefordert, so viele Wörter wie möglich aus der ersten Liste in beliebiger Reihenfolge zu nennen (Durchgang 6, Abrufleistung nach Interferenz). Nun wird der Test für 20 bis 30 Minuten unterbrochen, in unserem Fall wurde nach dem sechsten Durchgang das Zahlennachsprechen durchgeführt (siehe 2.4.3). In der Unterbrechungszeit darf kein sprachlicher Gedächtnistest durchgeführt werden (41) .

Nach dieser Unterbrechung wird der Patient erneut nach den Wörtern gefragt, an die er sich aus der ersten Liste erinnern kann (Durchgang 7, Abrufleistung nach zeitlicher Verzögerung) (41) .

Für jedes richtig erinnerte Wort wird ein Punkt vergeben. Außerdem können der Verlust nach Interferenz (Durchgang 5 minus Durchgang 6) sowie der Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Durchgang 5 minus Durchgang 7) berechnet werden (41).

Zum Schluss (Durchgang 8) wird dem Patienten eine Liste von 50 Wörtern vorgelesen, die aus Wörtern der ersten Liste und der Interferenzliste sowie aus 20 ähnlichen, neuen Wörtern besteht. Die Aufgabe des Patienten ist es, die Wörter aus der ersten Liste wiederzuerkennen. Auch hier gibt es für jedes richtig wiedererkannte

Wort einen Punkt. Von diesem Wert werden die falsch wiedererkannten Wörter subtrahiert (Wiedererkennung nach Korrektur) (41).

In dieser Studie wurden Parallelversionen bei der prä- und postoperativen Testung verwendet.

2.4.3 Zahlennachsprechen

Das Zahlennachsprechen ist ein Untertest des Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (WIE). Der Untertest Zahlennachsprechen ist einer von 14 Untertests des WIE und dient der Erfassung des Arbeitsgedächtnisses (9). Dieser Test wurde zusätzlich zu den Tests der ISPOCD-Studien in die Untersuchung aufgenommen, da er kognitive Veränderungen sensitiv erfasst.

Dem Patienten werden einstellige Zahlen vorgelesen und er soll diese nachsprechen. Der Test beginnt mit zwei Zahlen und die Anzahl der Zahlen erhöht sich bei jedem zweiten Durchgang um eine Zahl. Abgebrochen wird der Test, wenn der Patient zwei Zahlenfolgen gleicher Länge falsch wiedergibt. Für jede richtig wiedergegebene Zahlenfolge wird ein Punkt vergeben (9).

Danach soll der Patient bei gleichem Testaufbau und bei gleicher Punktvergabe die Zahlenreihen, die ihm vorgelesen wurden, rückwärts wiedergeben. Die Punkte aus dem Zahlennachsprechen vorwärts und rückwärts werden addiert zu einer Gesamtpunktzahl (9).

2.4.4 Farb-Wort-Test (FWT)

Der FWT ist ein Untertest des Nürnberger-Alters-Inventars (NAI). Das NAI ist eine Testbatterie bestehend aus 19 Untertests, welche speziell für die Demenzdiagnostik älterer Menschen entwickelt wurde (76).

Der FWT ist durch die Verkürzung der Testzeit und eine größere Druckschrift eine altersentsprechende Anpassung des Stroop-Testes (95). Der FWT untersucht elementare Fähigkeiten der Informationsverarbeitung im optisch-verbale Bereich. Störungen von Konzentration und Aufmerksamkeit werden erfasst. Dem Patienten werden insgesamt drei Tafeln präsentiert. Auf der ersten Tafel sind verschiedene Farben als Wörter in schwarzer Schrift gedruckt (gelb, rot, grün, blau). Der Patient soll diese Wörter so schnell wie möglich vorlesen. Auf der zweiten Tafel sind Rechtecke in verschiedenen Farben gedruckt. Der Patient soll die Farben der Rechtecke nun ebenfalls so schnell wie möglich der Reihe nach benennen. Diese

beiden ersten Tafeln dienen der Einschätzung des kognitiven Leistungstempos. Auf der dritten Tafel sind nun wieder Farben als Wörter gedruckt. Die Schrift ist in verschiedenen Farben gehalten, aber die Farbe der Schrift stimmt nicht mit der geschriebenen Farbe überein (z.B. wurde das Wort Grün in roter Schrift gedruckt). Der Patient soll in diesem Fall nicht das Wort vorlesen (im oben genannten Beispiel Grün), sondern die Farbe benennen, in der das Wort gedruckt wurde (im Beispiel also Rot). Stroop stellte die Theorie auf, dass automatisierte Handlungen (in diesem Fall das Lesen) weniger Aufmerksamkeit erfordern als ungewohnte Handlungen (in diesem Fall das Unterdrücken des Lesens und Benennen der Farbe). Das Unterdrücken des automatisierten Lesens führt zu einer erhöhten Bearbeitungszeit (95). Der Unterschied der Bearbeitungszeiten wird berechnet, indem die Bearbeitungszeit für die zweite Tafel von der Bearbeitungszeit für die dritte Tafel subtrahiert wird (76).

Die Bearbeitungszeiten der einzelnen Tafeln werden mit der Stoppuhr erfasst. Wenn der Patient einen Fehler macht, wird er vom Tester darauf hingewiesen und dazu aufgefordert, den Fehler zu korrigieren, so dass sich die Bearbeitungszeit erhöht.

2.4.5 Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

Der RWT dient der Erfassung der Wortflüssigkeit. In den ISPOCD-Studien wurde der RWT nicht eingesetzt (2,50,65). In diese Studie wurde er zusätzlich aufgenommen, da er sich als sehr sensitiv zur Erfassung von Hirnschäden erwiesen hat (8).

Der RWT setzt sich aus insgesamt 14 Untertests zusammen, von denen in der vorliegenden Studie 3 durchgeführt wurden: Es wurde jeweils ein Test zur formallexikalischen und semantischen Wortflüssigkeit verwendet sowie ein weiterer Test zur Erfassung des Kategoriewechsels in formallexikalischer und semantischer Wortflüssigkeit.

Im formallexikalischen Untertest soll der Patient möglichst viele Wörter nennen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen (in dieser Studie der Buchstabe „S“). Eigennamen (z.B. Städte) oder Wörter mit gleichem Wortstamm (z.B. backen und Bäcker) sind nicht gültig. Über diesen Teil des RWT werden das Tempo kognitiver Verarbeitungsprozesse und die Fähigkeit, effiziente Suchstrategien anzuwenden erfasst (8).

Im semantischen Untertest wird dem Patienten die Aufgabe gestellt, möglichst viele Wörter einer bestimmten Kategorie zu nennen (in dieser Studie die Kategorie

„Tiere“). Über diesen Untertest wird vor allem die kognitive Geschwindigkeit ermittelt. Beim Untertest zum Kategoriewechsel ist vor allem die kognitive Flexibilität des Patienten gefordert. In dieser Studie sollte der Patient im Wechsel möglichst viele Wörter aus den Kategorien „Sportart“ und „Frucht“ nennen (8).

Für jeden Untertest beträgt die Bearbeitungszeit zwei Minuten. Es werden die Begriffe gezählt, die jeweils nach einer und nach zwei Minuten genannt wurden (8). Die Zeiten werden mit einer Stoppuhr gemessen.

2.4.6 Zahlen-Symbol-Test (ZST)

Der ZST ist ein Untertest des Nürnberger-Alters-Inventars (76). Durch eine Vergrößerung der Zahlen und Symbole ist er eine Adaptation des Zahlen-Symbol-Tests aus dem Wechsler Intelligenztest für Erwachsene (WIE) an das höhere Lebensalter (9). Er erfasst das kognitive Leistungstempo sowie die visuomotorische Koordination (76). Da Parallelversionen existieren, wurden diese bei der prä- und postoperativen Testung in dieser Studie verwendet.

In der obersten Zeile sind die Zahlen von eins bis neun jeweils verschiedenen Symbolen zugeordnet. In den Zeilen darunter sind die Zahlen in zufälliger Reihenfolge aufgeführt. Die Aufgabe des Patienten ist es nun, schnellstmöglich unter die Zahlen das durch die oberste Zeile vorgegebene Symbol zu zeichnen. Für diese Aufgabe hat er 90 Sekunden Zeit. Die korrekt eingetragenen Symbole werden gezählt (76).

2.4.7 Trailmaking-Test (TMT)

Der TMT ist ein Untertest der Halstead-Reitan Battery (86). Der TMT dient der Beurteilung der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktionen sowie der visuomotorischen Fähigkeiten. Er besteht aus zwei Teilen, dem TMT-A und dem TMT-B. Im TMT-A sind auf einem Blatt Zahlen von 1 bis 25 gedruckt. Der Patient wird dazu aufgefordert, die Zahlen möglichst schnell in aufsteigender Reihenfolge miteinander zu verbinden. Im TMT-B sind sowohl Zahlen von 1 bis 13 als auch Buchstaben von A bis L gedruckt. Nun soll der Patient im Wechsel eine Zahl (in aufsteigender Reihenfolge) und einen Buchstaben (entsprechend des Alphabets) miteinander verbinden, also 1-A-2-B-3-C usw. Dabei ist vom Patienten vor allem seine kognitive Umstellfähigkeit und Flexibilität gefordert (86).

Sowohl im TMT-A als auch im TMT-B wird die benötigte Zeit mittels Stoppuhr gemessen. Wenn der Patient einen Fehler macht, wird er dazu aufgefordert ihn zu verbessern, was zu einer erhöhten Bearbeitungszeit führt.

2.4.8 Beck-Depressions-Inventar (BDI)

Das Beck-Depressions-Inventar ist ein psychologisches Selbstbeurteilungsinstrument, das die Schwere einer depressiven Symptomatik erfasst (39). Es besteht aus 21 Fragen, die typische Symptome einer Depression erfassen: Traurigkeit, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussunfähigkeit, negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie und Libidoverlust. Der Patient soll auf einer Skala von 0 bis 3 Punkten angeben, in welcher Intensität die genannten Symptome innerhalb der vergangenen Woche vor der Befragung vorlagen. Je höher der vom Patienten angegebene Wert, desto ausgeprägter ist die depressive Symptomatik. Die angegebenen Werte der einzelnen Fragen werden addiert und ergeben einen Gesamtwert von 0 bis 63 Punkten. Der Gesamtwert wird wie folgt beurteilt (39):

- 0 bis 10 Punkte: keine depressive Symptomatik
- 11 bis 17 Punkte: milde bis mäßig ausgeprägte depressive Symptomatik
- ≥ 18 Punkten: klinisch relevante depressive Symptomatik

Rasmussen et al. empfehlen, bei der Diagnostik der POCD auch eine depressive Symptomatik objektiv zu erfassen, weil diese die Motivation und Fähigkeit zur Durchführung der neuropsychologischen Testung negativ beeinflussen kann (85). Aus diesem Grund wird das BDI auch in dieser Studie eingesetzt, es dient nicht der Diagnostik der POCD.

2.5 Erhebung der Laborwerte

Da es sich bei dieser Studie nicht um eine Interventionsstudie handelt, wurden die Laborwerte aus dem prä- und postoperativen Routinelabor entnommen. Folgende Laborwerte wurden ermittelt: C-reaktives Protein (CRP) sowie Leukozyten- und Hämoglobinkonzentration.

In der Universitätsklinik Münster werden die Laborwerte mittels folgender Methoden bestimmt:

- CRP: immunturbidimetrischer Test
- Leukozytenkonzentration: Flowzytometrie mittels Halbleiterlaser, Vorwärts- und Seitwärts- Streulicht
- Hämoglobin: SLS-Hämoglobin-Methode

Die Einheiten der Laborwerte sind nachstehende:

- CRP: mg/dl
- Leukozytenkonzentration: Tausend/ μ l
- Hämoglobinkonzentration: g/dl

Bei den postoperativen Laborwerten handelt es sich um den höchsten CRP-Wert bzw. die höchste Leukozytenkonzentration nach der Operation jedoch vor der postoperativen Testung. Im Gegenzug dazu handelt es sich bei den postoperativen Hämoglobinwerten um die niedrigsten Werte nach der Operation aber vor der postoperativen Testung.

2.6 Durchführung der Untersuchung

Die Untersuchung der Patienten erfolgte von August 2008 bis September 2012.

Aus den Operationsplänen der Universitätsklinik Münster wurden Patienten herausgesucht, die für die Studie in Frage kamen. Ein Arzt überprüfte die Ein- und Ausschlusskriterien (siehe 2.2.1) durch Einsicht in die Patientenakte sowie ein persönliches Gespräch mit dem Patienten am Aufnahmetag. Im Rahmen dieses Gesprächs fand die Aufklärung des Patienten über den genauen Ablauf und die Zielsetzung der Studie statt. Wenn der Patient der Teilnahme an der Studie schriftlich zugestimmt hat, wurde noch am gleichen Tag die präoperative neuropsychologische Testung mittels der in 2.4 beschriebenen Testbatterie durchgeführt. Sie wurde in einem ruhigen Raum auf der Station durchgeführt (z.B. im Patientenzimmer oder in einem Untersuchungsraum). In der Regel wurde der Patient am nächsten Tag operiert.

Die postoperative Testung sollte ca. sieben Tage nach der Operation durchgeführt werden. Vor der Testung wurde durch einen Arzt sichergestellt, dass der Patient körperlich in der Lage war, an der Untersuchung teilzunehmen und dass er innerhalb der letzten 24 Stunden keine Opiate zur Schmerztherapie erhalten hatte. Des Weiteren musste der Patient sein mündliches Einverständnis geben.

Die Testung des Patienten wurde möglichst im selben Raum und zur selben Uhrzeit wie die präoperative Testung durchgeführt, um äußere Einflussfaktoren auf das Testergebnis gering zu halten.

Wenn die Patienten positiv auf das Vorliegen einer POCD getestet wurden, fand ein ärztliches Gespräch statt. In diesem wurden die Patienten über das Ergebnis informiert und über die möglichen Folgen einer POCD aufgeklärt.

2.7 Erhebung weiterer Patientendaten

Vor Durchführung der Testbatterie wurden mittels Fragebogen noch weitere Daten der Patienten erfasst. Dazu zählen

- höchster erreichter Schulabschluss, kategorisiert nach
 - Volks- bzw. Hauptschulabschluss
 - mittlerer Reife
 - Abitur
 - Hochschulabschluss
- das Schmerzniveau, erfasst mittels Numerischer Rating-Skala (NRS)
 - Patienten konnten Angaben von 0 (kein Schmerz) bis hin zu 10 (maximal vorstellbarer Schmerz) machen
- Grad der aktuellen Müdigkeit
 - Patienten konnten Angaben von 0 (nicht müde) bis hin zu 5 (sehr müde) machen
- Nervosität/Angst
 - kategorisiert nach „Ja“ (Patient leidet unter Nervosität/Angst) oder „Nein“ (Patient leidet nicht unter Nervosität/Angst“)

Zudem wurden das Geschlecht und das Lebensalter in Jahren anhand des Geburtsdatums erfasst sowie aus den Anästhesieprotokollen folgende Daten ermittelt:

- Art der Operation (allgemeinchirurgisch, orthopädisch oder urologisch)
- OP-Dauer in Minuten
- Durchführung einer Regionalanästhesie (Ja/Nein)

Zusätzlich wurden aus den Anästhesieprotokollen die unter 2.7.1 bis 2.7.3 beschriebenen Informationen entnommen:

2.7.1 ASA-Klasse

Die ASA-Klassifikation ist eine Klassifikation der American Society of Anesthesiologists, die den körperlichen Status des Patienten vor der Operation erfasst. Die ASA-Klassifikation ist Teil vieler Narkoseprotokollbögen und erfasst den körperlichen Status wie in Tabelle 2 beschrieben (40):

ASA-Klasse	Körperlicher Status
ASA 1	Gesunder Patient
ASA 2	Patient mit leichter Systemerkrankung
ASA 3	Patient mit schwerer Systemerkrankung und Leistungseinschränkung
ASA 4	Patient mit schwerer Systemerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt
ASA 5	Moribunder Patient, bei dem die Lebenserwartung mit oder ohne Operation geringer als 24 Stunden ist.

Tab. 2: ASA-Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (40)

2.7.2 NYHA-Stadium

Die New York Heart Association teilt die Herzinsuffizienz nach subjektiven Beschwerden in vier Stadien ein (siehe Tabelle 3) (61).

NYHA-Stadium	Subjektive Beschwerden bei Herzinsuffizienz
I	Keine Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Normale körperliche Aktivität führt nicht zu übermäßiger Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder Palpitationen.
II	Geringe Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe, aber normale körperliche Aktivität führt zu Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder Palpitationen.
III	Deutliche Einschränkung der körperlichen Belastbarkeit. Keine Beschwerden in Ruhe, aber eine geringe körperliche Aktivität führt bereits zu Kurzatmigkeit, Müdigkeit oder Palpitationen.
IV	Jede körperliche Aktivität führt zu Beschwerden, die bei der Durchführung zunehmen. Beschwerden in Ruhe können bestehen.

Tab. 3: NYHA-Stadien der New York Heart Association (61)

2.7.3 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI berechnet sich nach folgender Formel (16):

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht (in Kilogramm)}}{(\text{Körpergröße in Metern})^2}$$

Zur Berechnung des BMI wurden aus den Narkoseprotokollen das Körpergewicht und die Körpergröße entnommen.

2.8 Auswertung der Testergebnisse

In den ISPOCD-Studien wurden zur Auswertung der Testergebnisse der Z-Wert und der zusammengesetzte Z-Wert verwendet (65). Vorteile dieser Methode sind zum einen die Vergleichbarkeit verschiedener Studien miteinander sowie die Berücksichtigung des Lerneffektes bei Testwiederholung als auch die Anwendbarkeit auf eine verschiedene Anzahl von Tests und der geringe Einfluss von Boden- und Deckeneffekten. Außerdem sind die Cut-Off-Werte theoretisch begründet (85).

Über den einfachen Z-Wert wird die Veränderung von prä- zu postoperativer Testung eines Patienten in einzelnen Tests beurteilt. Über diesen Wert wird folglich eine Aussage zu einzelnen spezifischen kognitiven Bereichen gemacht. Der zusammengesetzte Z-Wert hingegen macht eine Aussage über die allgemeine kognitive Leistungsfähigkeit. In dieser Studie werden beide Z-Werte als Diagnosekriterium herangezogen, um sowohl eine Verschlechterung in einzelnen kognitiven Bereichen (einfacher Z-Wert) als auch eine generelle Verschlechterung der Kognition zu erfassen (zusammengesetzter Z-Wert).

Der einfache Z-Wert wird folgendermaßen definiert (85):

$$Z = \frac{\Delta X - \Delta X \text{ KG}}{\text{SD } \Delta X \text{ KG}}$$

ΔX = postoperativer Testwert minus präoperativer Testwert des Patienten

$\Delta X \text{ KG}$ = Mittelwert der Veränderung der Kontrollgruppe
(Veränderung = postoperativer Testwert minus präoperativer Testwert)

$\text{SD } \Delta X \text{ KG}$ = Standardabweichung der Veränderung der Kontrollgruppe

Über die Berechnung von $\Delta X \text{ KG}$ wird der Lerneffekt durch die Testwiederholung korrigiert. Bei den Tests auf Zeit (TMT und FWT) wurden die Daten logarithmiert, um eine Annäherung an eine Normalverteilung zu erreichen. Dies entspricht dem Vorgehen in den ISPOCD-Studien (2,50,65).

Der zusammengesetzte Z-Wert berechnet sich aus der Summe der Z-Werte eines Patienten dividiert durch die Standardabweichung der Summe der Z-Werte in der Kontrollgruppe (85).

In den ISPOCD-Studien wurde die POCD folgendermaßen definiert (85):

- kombinierter Z-Wert > 2 oder
- zwei Z-Werte in Einzeltests > 2

Der Wert > 2 wurde festgelegt, weil nur 2,5 % der Probanden aus der Kontrollgruppe im ISPOCD-Projekt einen Z-Wert > 2 hatten. Somit wird ein Z-Wert > 2 als eine ernst zu nehmende und unerwartete Verschlechterung interpretiert (85).

Nicht alle Bestandteile der einzelnen Tests wurden in die Auswertung einbezogen, da sich bei der Verwendung sehr vieler Variablen die Wahrscheinlichkeit erhöht, POCD-Diagnosen aufgrund von Zufall zu stellen. In Anlehnung an die ISPOCD-Studien wurden folgende Parameter in die Auswertung einbezogen (2,50,65):

- VLMT:
 - Summe der erinnerten Wörter aus Durchgang 1 bis 5 (Lernleistung)
 - Summe der erinnerten Wörter aus Durchgang 7 (Abruffleistung nach zeitlicher Verzögerung)
 - Summe der richtig wiedererkannten Wörter aus Durchgang 8 (Wiedererkennungslleistung)
- Zahlennachsprechen: Summe der vorwärts und rückwärts korrekt wiedergegebenen Zahlenreihen
- FWT: Zeiten in Sekunden der zweiten und dritten Tafel (FWT II und FWT III)
- ZST: Anzahl der richtig zugeordneten Symbole
- TMT A und TMT B: Zeiten in Sekunden aus jeweils beiden Testteilen
- RWT: bei jedem Teil dieses Test wurden die Summen der genannten Wörter bzw. Wortpaare gezählt, die der Patient in der ersten Minute genannt hat
 - Summe der genannten Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „S“
 - Summe der genannten Wörter aus der Kategorie „Tiere“
 - Summe der Wortpaare aus den Kategorien „Sportart“ und „Frucht“ im Wechsel

Die Bestimmung des Z-Wertes sowie des zusammengesetzten Z-Wertes erfolgte mit Hilfe von Microsoft Excel.

2.9 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit Hilfe von IBM SPSS ® Statistics 23 for Windows (IBM Corporation, Somers, New York, USA) durchgeführt.

Die stetigen Größen (Alter, BMI, OP-Dauer, Laborwerte) wurden mittels Histogrammen, Berechnung der Schiefe und Kurtosis, QQ-Plotting sowie Durchführung des Kolmogorow-Smirnow-Tests auf ihre Normalverteilung untersucht. Bei den normalverteilten Daten wurden die Mittelwerte und deren Standardabweichungen berechnet und sie wurden zur Ermittlung des p-Wertes einem T-Test unterzogen.

Die nicht normalverteilten stetigen Größen wurden weiter mittels Berechnung des Medians sowie unterem und oberem Quartil (Q1 und Q3) untersucht. Außerdem wurde bei diesen Daten der Mann-Whitney-Test zur Berechnung der jeweiligen p-Werte durchgeführt. Ordinale Daten wie Schmerzstärke, Grad der Müdigkeit, Testergebnisse im BDI und MMST wurden den gleichen Untersuchungen unterzogen.

Um die Veränderung des Schmerzniveaus vom Zeitpunkt der prä- zur postoperativen Testung zu untersuchen, wurde zudem die Differenz von postoperativem minus präoperativem Schmerzniveau berechnet. Je höher die Werte sind, desto größer ist die Zunahme der Schmerzen zwischen den beiden Testungen. Da es sich auch hierbei um ordinale Daten handelt, wurde bei ihnen anschließend der Median mit unterem und oberem Quartil berechnet sowie der Mann-Whitney-Test zur Berechnung des p-Wertes durchgeführt.

Baseline Daten (Geschlecht, Schulbildung, ASA-Klasse, NYHA-Stadium, Durchführung einer Regionalanästhesie, OP-Art, Angst) wurden mittels Kreuztabellen und Chi-Quadrat-Test analysiert.

Als statistisch signifikant gelten p-Werte $< 5\%$. Somit wurde auch in dieser Untersuchung der Zusammenhang zwischen einer POCD und den einzelnen untersuchten Einflussfaktoren auf ein Signifikanzniveau von $< 5\%$ festgesetzt.

3. ERGEBNISSE

3.1 Vollständig untersuchte Patienten und Dropout

Präoperativ wurden insgesamt 118 Patienten neuropsychologisch untersucht. Die vollständige neuropsychologische postoperative Testung konnte bei 70 Patienten durchgeführt werden. Bei 48 Patienten war die postoperative Testung bzw. die vollständige präoperative Testung nicht möglich, was einer Dropout-Rate von 40,7% entspricht. Folgende Gründe führten zum Dropout:

- Einnahme von Opioiden bis zum Tag der Entlassung (14 Patienten, Ausschlusskriterium)
- vorzeitige Entlassung der Patienten (10 Patienten)
- Abbruch bzw. Ablehnung der prä- oder postoperativen Testung durch den Patienten (12 Patienten)
- komplizierter postoperativer Verlauf wie langer Aufenthalt auf der Intensivstation, postoperative Reanimation (3 Patienten)
- < 24 Punkte im MMST in der präoperativen Testung (3 Patienten, Ausschlusskriterium)
- Absage der geplanten Operation bzw. Durchführung einer laparoskopischen statt offen chirurgischen Operation (3 Patienten)
- sonstige Gründe (3 Patienten)

3.2 Mini-Mental Status Test (MMST)

Im Vergleich der beiden Patientengruppen (Patienten mit und ohne POCD) finden sich sowohl prä- als auch postoperativ kaum Unterschiede in der erreichten Punktzahl im MMST, wie auch in Tabelle 4 dargestellt.

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert
MMST präoperativ (Median, [Q1; Q3])	28,0 [27,0; 30,0]	28,0 [27,0; 29,0]	0,707
MMST postoperativ (Median, [Q1; Q3])	28,0 [28,0; 30,0]	28,0 [27,0; 28,0]	0,055

Tab. 4: Ergebnisse im MMST

3.3 Inzidenz der POCD

Von den vollständig prä- und postoperativ untersuchten Patienten (n=70) wurde bei 67,1% keine POCD diagnostiziert (n=47). 32,9% der Patienten (n=23) wiesen nach der postoperativen Testung eine POCD gemäß den Diagnosekriterien auf (siehe Abbildung 1).

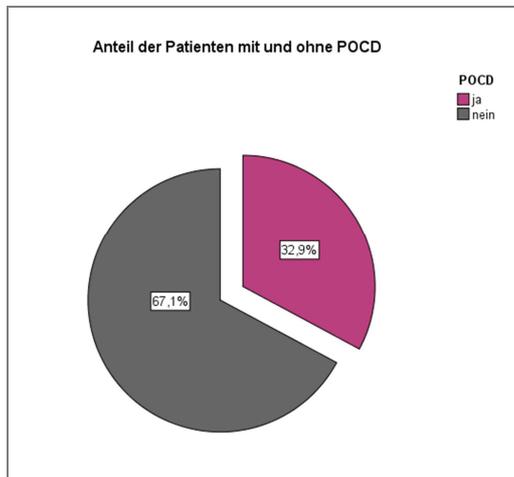


Abb. 1: Inzidenz der POCD

3.4 Risikofaktoren der POCD

3.4.1 Geschlecht, Lebensalter und Bildungsniveau

Von den insgesamt 70 vollständig untersuchten Patienten waren 41 (58,6%) Männer und 29 (41,4%) Frauen. Das Geschlechterverhältnis bei Patienten mit und ohne POCD ist in Abbildung 2 dargestellt.

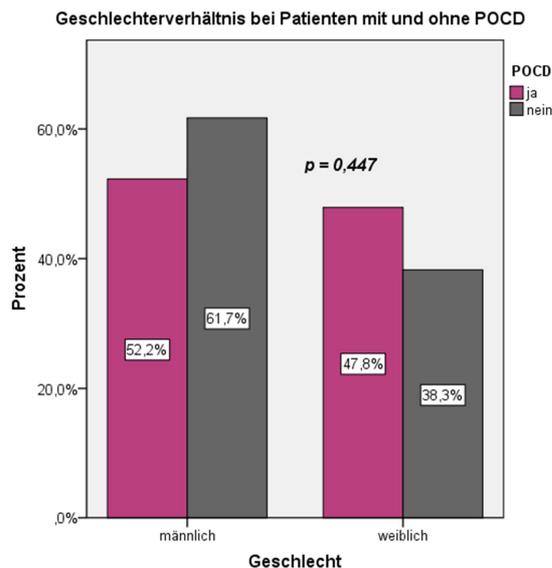


Abb. 2: Geschlechterverhältnis

Männliche Patienten sind von einer POCD in geringem Maße häufiger betroffen. Der p-Wert beträgt 0,447.

Die Altersverteilung bei Patienten mit und ohne POCD-Diagnose findet sich in Tabelle 5. Das Alter der Patienten mit POCD ist im Median etwas höher.

	POCD negativ (n= 47)	POCD positiv (n= 23)	p-Wert = 0,801
Alter (Median, [Q1; Q3])	73,00 [72,00; 76,00]	74,00 [71,00; 78,00]	

Tab. 5: Altersverteilung der Probanden

Im gesamten Patientenkollektiv hatten die meisten Patienten einen Volksschul- bzw. Hauptschulabschluss (61,4%; n=43), gefolgt vom Hochschulabschluss (24,3%; n=17), Mittlerer Reife (12,9%; n=9) und Abitur (1,4%, n=1). Teilt man die Patientengruppe nach Patienten mit und ohne POCD auf, so finden sich in beiden Gruppen ebenfalls am häufigsten der Volksschul- bzw. Hauptschulabschluss (Patienten mit POCD = 60,9%; Patienten ohne POCD = 61,7%). In der Gruppe der Patienten ohne POCD finden sich jedoch mehr Personen mit einem Hochschulabschluss (Patienten ohne POCD = 25,5%; Patienten mit POCD = 21,7%). Die Mittlere Reife kommt in der Gruppe der Patienten mit POCD am zweithäufigsten vor (17,4%), in der Gruppe der Patienten ohne POCD am dritthäufigsten (10,6%). Das Abitur ohne Hochschulabschluss machte nur ein Patient ohne POCD (2,1%). Der p-Wert beträgt 0,770 (siehe auch Abbildung 3).

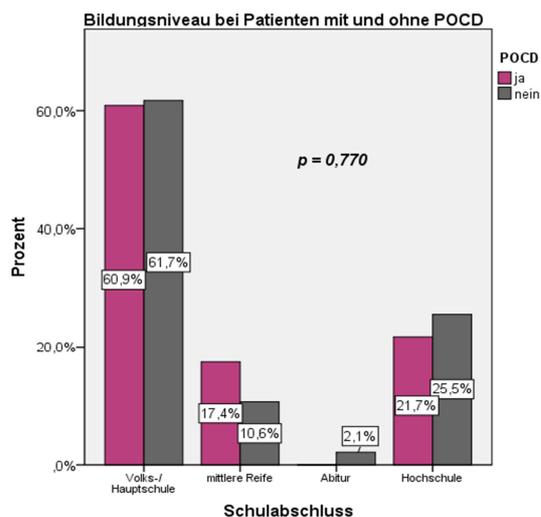


Abb. 3: Bildungsniveau

3.4.2 Art und Dauer der Operation

Das Patientenkollektiv wurde aus Patienten der Abteilungen Orthopädie, Urologie und Allgemeinchirurgie der Universitätsklinik Münster rekrutiert. 45,7% (n=32) des gesamten Patientenkollektivs unterzogen sich dabei einer orthopädischen, 30% (n=21) einer urologischen und 24,3% (n=17) einer allgemein chirurgischen Operation. Die unterschiedlichen OP-Arten aufgeteilt nach Patienten mit und ohne POCD sind in Abbildung 4 dargestellt. Aus der Grafik geht hervor, dass die OP-Art keinen wesentlichen Einfluss auf das Auftreten einer POCD hat, was durch den p-Wert von 0,958 bestätigt wird.

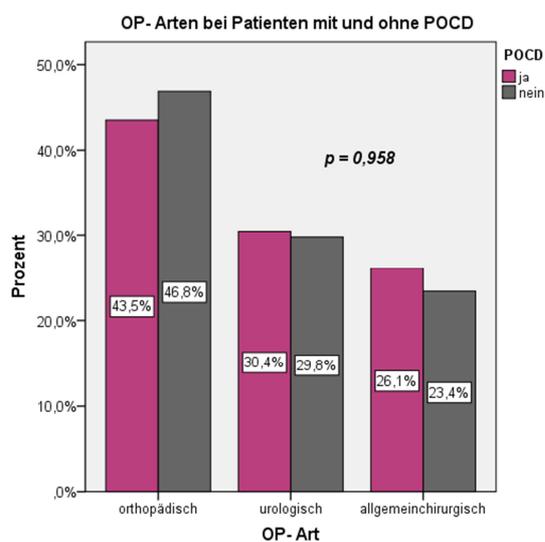


Abb. 4: OP-Art

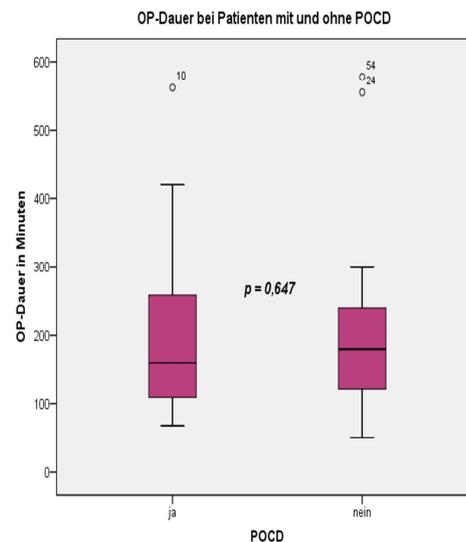


Abb. 5: OP-Dauer

Die Ergebnisse zur OP-Dauer sind in Abbildung 5 dargestellt. Der Median der OP-Dauer beträgt im gesamten Patientenkollektiv 172 Minuten mit einem 25%-Quartil von 118 Minuten und einem 75%-Quartil von 253 Minuten. Nicht bei allen Patienten konnte die Mindestdauer der Operation von 120 Minuten eingehalten werden. Bei zwölf Patienten ohne POCD und bei fünf Patienten mit POCD beträgt die Dauer der Operation weniger als 120 Minuten.

In der Gruppe der Patienten mit POCD ergibt sich ein Median der OP-Dauer von 159,5 Minuten mit einem 25%-Quartil von 108,75 und einem 75%-Quartil von 261 Minuten. In der Patientengruppe ohne POCD errechnet sich ein Median von 180 Minuten OP-Dauer (25%-Quartil von 120 Minuten und 75%-Quartil von 240 Minuten). Im Median ist die OP-Dauer in der Gruppe der Patienten mit POCD folglich niedriger als in der Gruppe der Patienten ohne POCD. Der p-Wert beträgt 0,647.

3.4.3 Regionalanästhesie

65,7% (n=46) des gesamten Patientenkollektivs erhielten vor der Operation eine Regionalanästhesie (z.B. Spinal-/Epiduralanästhesie oder Blockade peripherer Nerven). Bei 34,3% (n=24) der Patienten wurde keine Regionalanästhesie durchgeführt.

Bei den Patienten mit POCD beträgt die Rate an Regionalanästhesien 69,9% (n=16), bei den Patienten ohne POCD 63,8% (n=30). Tendenziell erhielten somit Patienten mit POCD häufiger eine Regionalanästhesie. Der p-Wert beträgt 0,635.

3.4.4 ASA-Klasse und NYHA-Stadium

Die einzelnen ASA-Klassen konnten bei allen Patienten aus den Narkoseprotokollen entnommen werden. Die überwiegende Anzahl der Patienten sowohl im Kollektiv der Patienten mit als auch im Kollektiv der Patienten ohne POCD wurden in die ASA-Klassen I und II eingeordnet. In der statistischen Analyse ergibt sich ein p-Wert von 0,909. Die Ergebnisse zur ASA-Klasse sind in Tabelle 6 aufgeführt.

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert = 0,909
ASA I	2 (4,3%)	1 (4,3%)	
ASA II	35 (74,5%)	18 (78,3%)	
ASA III	9 (19,1%)	4 (17,4%)	
ASA IV	1 (2,1%)	0	

Tab. 6: ASA-Klassen der Probanden

Des Weiteren wurden, soweit vorhanden, aus den Narkoseprotokollen die NYHA-Stadien der Patienten entnommen. Die NYHA-Stadien waren bei 67 Patienten im Narkoseprotokoll vermerkt, bei 3 Patienten fehlten diese Angaben. Es kann kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem NYHA-Stadium und dem Vorliegen einer POCD hergestellt werden (siehe Tabelle 7).

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert = 0,807
NYHA I	27 (57,4%)	11 (47,8%)	
NYHA II	16 (34,0%)	9 (39,1%)	
NYHA III	3 (6,4%)	1 (4,3%)	

Tab. 7: NYHA-Stadien der Probanden

3.4.5 Body-Mass-Index (BMI)

Der durchschnittliche BMI beträgt in der gesamten Patientengruppe im Mittel 27,21 kg/m² mit einer Standardabweichung von $\pm 4,78$ kg/m². Im Vergleich unterscheiden sich die Werte der Patienten mit und ohne POCD wenig voneinander. Der BMI der Patienten mit POCD (MW = 28,13 kg/m² $\pm 4,64$ kg/m²) liegt gering über dem BMI der Patienten ohne POCD (MW = 26,76 kg/m² $\pm 4,83$ kg/m²). Der p-Wert beträgt 0,260. Die Ergebnisse sind in Abbildung 6 grafisch dargestellt.

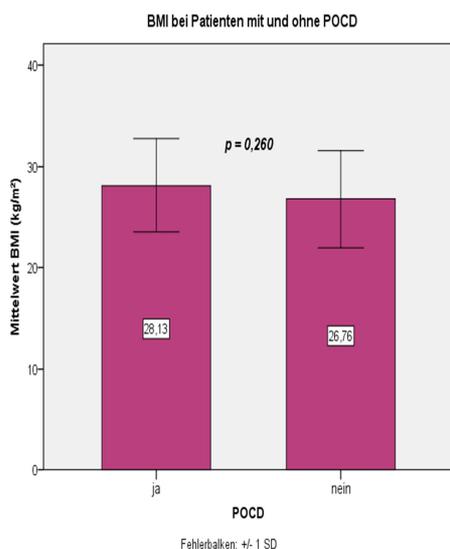


Abb. 6: Body-Mass-Index

3.4.6 Schmerzen

Es ergeben sich keine signifikanten Unterschiede bei der Untersuchung der Angaben zu prä- und postoperativen Schmerzen in den Gruppen der Patienten mit und ohne POCD, wie Tabelle 8 zu entnehmen ist. Das Schmerzniveau ist im Median in beiden Gruppen identisch.

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert
Schmerzskala präoperativ (Median, [Q1; Q3])	0,0 [0,0; 2,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,742
Schmerzskala postoperativ (Median, [Q1; Q3])	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 3,0]	0,742

Tab. 8: Schmerzniveau der Probanden

Auch bei der Analyse der Differenz des Schmerzniveaus von prä- zu postoperativer Testung ergeben sich keine signifikanten Unterschiede in den einzelnen Gruppen (siehe Tabelle 9).

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert
Schmerzskala postoperativ minus präoperativ (Median, [Q1; Q3])	0,0 [0,0; 3,0]	0,0 [0,0; 2,0]	0,577

Tab. 9: Veränderung des Schmerzniveaus

3.4.7 Angst und depressive Symptomatik

Insgesamt berichteten 31 Patienten (44,3%) präoperativ unter Angst zu leiden, postoperativ hingegen lediglich fünf Patienten (7,1%). In der Gruppe der Patienten ohne POCD liegt der Anteil der Patienten, die präoperativ unter Angst litten bei 44,7% (n=21), postoperativ reduziert sich dieser Anteil auf 8,5% (n=4).

43,5% (n=10) der Patienten, bei denen eine POCD diagnostiziert wurde gaben an, präoperativ unter Angst zu leiden. Auch in dieser Gruppe sank der Anteil der Patienten mit Angst postoperativ deutlich ab auf 4,3% (n=1). Die Ergebnisse zur Angst sind auch in Tabelle 10 aufgeführt.

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert
Angst präoperativ	21 (44,7%)	10 (43,5%)	0,924
Angst postoperativ	4 (8,5%)	1 (4,3%)	0,525

Tab. 10: Angst prä- und postoperativ

Die depressive Symptomatik der Patienten wurde mit Hilfe des BDI erhoben. Im Vergleich finden sich in der prä- und postoperativen Auswertung des BDI bei den meisten Patienten keine Veränderungen der depressiven Symptomatik. Dies gilt sowohl für Patienten mit als auch für Patienten ohne POCD. So konnten 82,6% der Patienten mit POCD und 80,9% der Patienten ohne POCD in dieselbe Kategorie des BDI eingeordnet werden. Die einzelnen Ergebnisse der Patienten ohne Wechsel der

Kategorie zwischen prä- und postoperativer Testung können Tabelle 11 entnommen werden:

Prä- und postoperativ	POCD negativ	POCD positiv
Keine Depression	31 Patienten	17 Patienten
Milde Depression	5 Patienten	2 Patienten
Klinisch relevante Depression	2 Patienten	---

Tab. 11: Depressive Symptomatik der Patienten

Darüber hinaus zeigten einige Patienten eine Veränderung der depressiven Symptomatik zwischen prä- und postoperativer Testung. Bei den Patienten mit POCD ergab sich bei zwei Patienten eine Zunahme, bei zwei weiteren Patienten hingegen eine Abnahme der depressiven Symptomatik.

In der Gruppe der POCD-negativen-Patienten kam es bei vier Patienten zu einer Zunahme und bei fünf Patienten zu einer Abnahme der depressiven Symptomatik. In der statistischen Untersuchung lassen sich kaum Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne POCD feststellen, wie Tabelle 12 zu entnehmen ist.

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert
BDI präoperativ (Median, [Q1; Q3])	7,0 [4,0; 12,0]	7,0 [4,0; 10,0]	0,905
BDI postoperativ (Median, [Q1; Q3])	6,0 [3,0; 11,0]	6,0 [2,0; 10,0]	0,638

Tab. 12: Ergebnisse im BDI

3.4.8 Müdigkeit

Im gesamten Patientenkollektiv (n = 70) machten 38 Patienten (54,3%) die Aussage, präoperativ unter Müdigkeit zu leiden. Die Werte bewegten sich hierbei zwischen 1 und 4. Postoperativ gaben 44 Patienten (62,9%) an, unter Müdigkeit im Wertebereich zwischen 1 und 5 zu leiden.

In der Gruppe der Patienten ohne POCD liegt der Median der ermittelten Werte zur Müdigkeit präoperativ bei 1,0 mit einem 25%-Quartil von 0,0 und einem 75%-Quartil von 2,0. Postoperativ liegt der Median in dieser Patientengruppe ebenfalls bei 1,0 (25%-Quartil von 0,0; 75%-Quartil von 3,0).

Bei den Patienten mit POCD-Diagnose liegt der Median präoperativ bei 1,0 mit einem 25%-Quartil von 0,0 und einem 75%-Quartil von 2,0. Die gleichen Werte, sowohl was den Median als auch was die Quartile betreffen, finden sich in dieser Gruppe auch postoperativ. Der Grad der Müdigkeit scheint keinen Einfluss auf das Vorliegen einer POCD zu haben. Die Ergebnisse zum Müdigkeitsniveau sind Tabelle 13 zu entnehmen.

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert
Müdigkeit präoperativ (Median, [Q1; Q3])	1,0 [0,0; 2,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,894
Müdigkeit postoperativ (Median, [Q1; Q3])	1,0 [0,0; 3,0]	1,0 [0,0; 2,0]	0,871

Tab. 13: Müdigkeitsniveau der Probanden

3.5 Ergebnisse der Laborwerte

3.5.1 Entzündungsparameter – CRP und Leukozytenkonzentration

Die CRP-Werte wurden präoperativ nicht bei allen Patienten im Routinelabor bestimmt, insgesamt fehlen hier bei über der Hälfte der Patienten die Werte, davon bei 13 Patienten mit POCD- und bei 26 Patienten ohne POCD-Diagnose.

Die präoperativen CRP-Werte unterscheiden sich nur sehr gering zwischen den einzelnen Patientengruppen. Der p-Wert beträgt 1,0.

Erwartungsgemäß stiegen die CRP-Werte postoperativ bei allen Patienten, bei denen das CRP im Routinelabor bestimmt wurde, über die Norm hinaus an. Auch hier fehlen einige Werte, das CRP wurde bei fünf POCD-positiven und bei 12 POCD-negativen Patienten postoperativ nicht bestimmt. Die CRP-Werte liegen im Median in der Gruppe der POCD-Patienten nur wenig über denen der Patienten ohne POCD. Die Ergebnisse zu den CRP-Werten finden sich zusammengefasst in Tabelle 14 sowie grafisch dargestellt in Abbildung 7 und 8.

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert
CRP präoperativ in mg/dl (Median, [Q1; Q3])	0,0 [0,0; 0,90]	0,0 [0,0; 1,20]	1,0
CRP postoperativ in mg/dl (Median, [Q1; Q3])	6,30 [3,70; 8,80]	7,45 [2,98; 11,18]	0,548

Tab. 14: Prä- und postoperative CRP-Werte

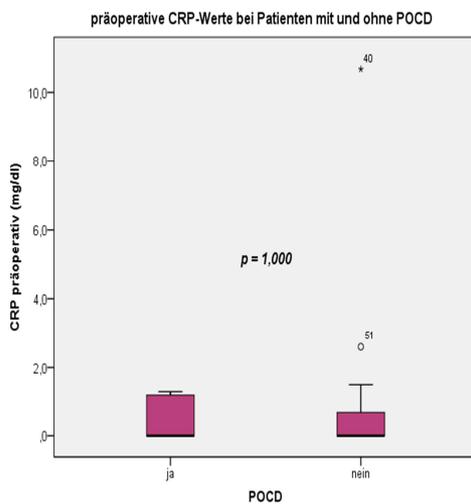


Abb. 7: Präoperative CRP-Werte

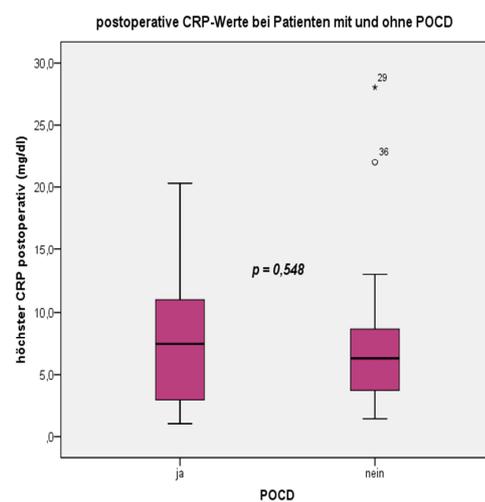


Abb. 8: Postoperative CRP-Werte

Die Leukozytenwerte wurden im Routinelabor sowohl prä- als auch postoperativ deutlich häufiger bestimmt als das CRP. Es fehlen präoperativ zwei Werte in der POCD-positiven und drei Werte in der POCD-negativen Gruppe. Postoperativ fehlen die Leukozytenwerte bei einem POCD-positiven und bei drei POCD-negativen Patienten. Die Ergebnisse der statistischen Analyse sind in Tabelle 15 und in den Abbildungen 9 und 10 dargestellt.

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert
Leukozytenwert präoperativ in Tsd/ μ l (MW \pm SD)	6,40 \pm 1,65	6,53 \pm 1,94	0,768
Leukozytenwert postoperativ in Tsd/ μ l (MW \pm SD)	10,20 \pm 2,86	10,40 \pm 2,99	0,787

Tab. 15: Prä- und postoperative Leukozytenwerte

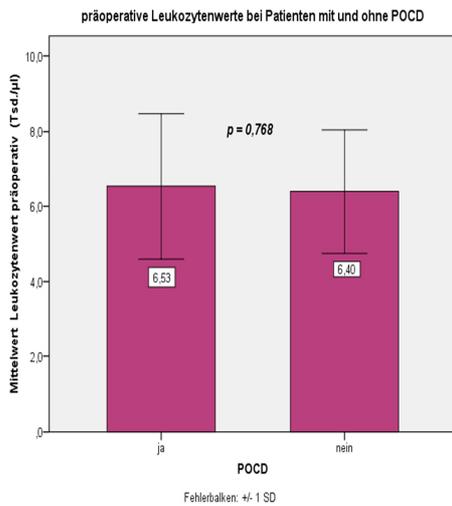


Abb. 9: Präoperative Leukozytenwerte

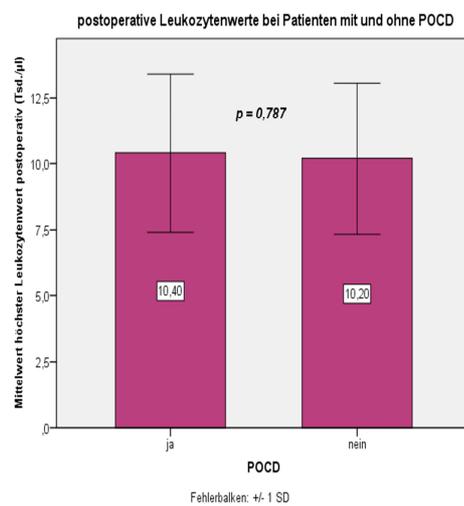


Abb. 10: Postoperative Leukozytenwerte

3.5.2 Hämoglobinkonzentration

Im Routinelabor wurde nicht bei allen Patienten die Hämoglobinkonzentration bestimmt. So fehlen in der POCD-Gruppe bei zwei Patienten die präoperative und bei einem Patienten die postoperative Hämoglobinkonzentration. Bei den POCD-negativen Patienten fehlen jeweils drei Hämoglobinwerte sowohl prä- als auch postoperativ.

Die Hämoglobinkonzentrationen liegen prä- und postoperativ bei den Patienten mit POCD gering unter den Werten der Patienten ohne POCD. In Tabelle 16 sind die Ergebnisse zu den Hämoglobinwerten zusammengefasst und in den Abbildungen 11 und 12 grafisch dargestellt.

	POCD negativ (n=47)	POCD positiv (n=23)	p-Wert
Hämoglobinwert präoperativ in g/dl (MW ± SD)	13,74 ± 1,45	13,32 ± 1,87	0,326
Hämoglobinwert postoperativ in g/dl (MW ± SD)	10,49 ± 1,66	10,07 ± 1,59	0,324

Tab. 16: Prä- und postoperative Hämoglobinwerte

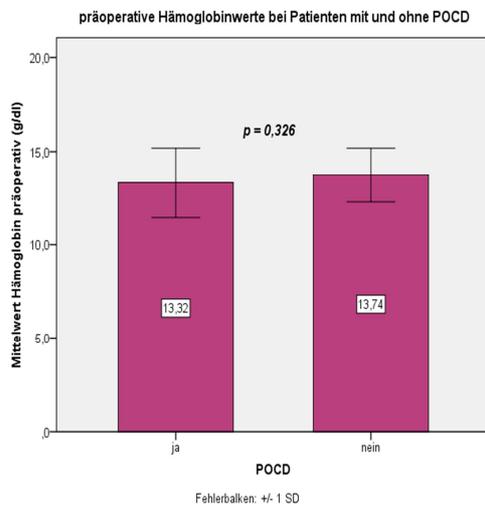


Abb. 11: Präoperative Hämoglobinwerte

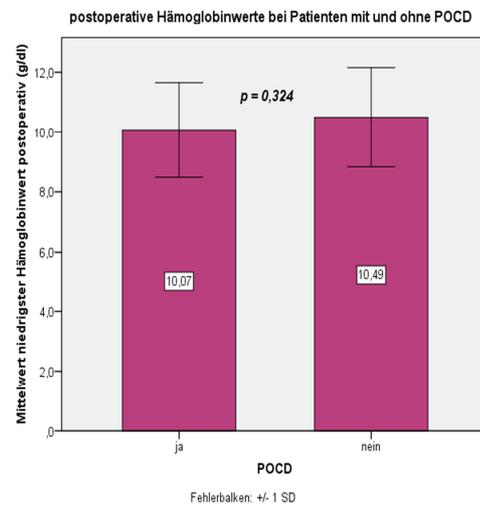


Abb. 12: Postoperative Hämoglobinwerte

4. DISKUSSION

4.1 Aufbau der Untersuchung

Ziel dieser Arbeit war es anhand einer kleinen Anzahl von Patienten Daten aus einer Pilotstudie der Universitätsklinik Münster zu extrahieren, um Erkenntnisse zu den Risikofaktoren der POCD zu gewinnen. Außerdem sollte anhand der Entzündungsparameter (CRP und Leukozytenkonzentration) untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen postoperativen Inflammationsprozessen und der Entwicklung einer POCD geben könnte und ob Patienten mit POCD niedrigere perioperative Hämoglobinkonzentrationen aufweisen. Die in dieser Arbeit ermittelten Trends sollten der Hypothesengenerierung für größere randomisierte Studien dienen. Nun soll zunächst diskutiert werden, ob der Aufbau der Untersuchung im Hinblick auf die Zielsetzung geeignet war.

4.1.1 Das Patientenkollektiv

Die Patienten wurden aus den Operationsplänen der Universitätsklinik Münster unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert. Sie mussten 70 Jahre oder älter sein, durften jedoch keine organischen Erkrankungen des ZNS, des Herzens oder psychiatrische Erkrankungen aufweisen. Die Kombination aus relativ hohem Alter bei physischer und psychischer Gesundheit machte die Rekrutierung der Patienten schwierig und zeitaufwändig.

Innerhalb von vier Jahren konnten so 118 Patienten für die Studie gewonnen werden, die die präoperative Testung absolvierten. Von diesen Patienten konnten letztlich 70 Patienten auch die postoperative Testung abschließen. Dies entspricht einer Dropout-Rate von 40,7%. Zu den häufigsten Gründen für den Dropout zählten

- die Einnahme von Opioiden bis zum Tag der Entlassung (14 Patienten bzw. 29,2%)
- der Abbruch bzw. die Ablehnung der postoperativen Testung (12 Patienten bzw. 25%)
- die vorzeitige Entlassung der Patienten aus dem Krankenhaus (10 Patienten bzw. 20,8%)

Die Einnahme von Opioiden bis zur Entlassung führte zum Ausschluss von der Studie. Begründet ist dies durch eine Studie von Johnson et al., die einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Gabe von Opioiden < 24 Stunden vor der

neuropsychologischen Testung und der POCD ermitteln konnten (50). Um den Einfluss der Einnahme von Opioiden auf das Auftreten einer POCD zu vermeiden, ist der Ausschluss dieser Patienten sinnvoll.

Sowohl die Gabe von Opioiden bis zur Entlassung als auch die vorzeitige Entlassung aus dem Krankenhaus sind als Zufall zu werten und führen somit vermutlich nicht zu einer Beeinflussung der Studienergebnisse. Die Ablehnung bzw. der Abbruch der Testung könnte jedoch zu einer Verfälschung der POCD-Rate führen. Eine POCD mag dazu führen, dass ein Patient nicht in der Lage ist die postoperative Testung durchzuführen. Oder die POCD bewegt den Patienten dazu, die Testung abubrechen oder zu verweigern, in der Hoffnung die Erkrankung dadurch zu verbergen (85). Patienten, die einen komplizierten postoperativen Verlauf aufweisen, der ggf. mit einer höheren POCD-Wahrscheinlichkeit einhergeht, könnten die zweite Testung ebenfalls eher ablehnen. Somit ist es möglich, dass die POCD-Rate deutlich höher ist, als in dieser Studie ermittelt.

Eine Limitation dieser Studie ist die geringe Fallzahl, die durch das Studiendesign begründet ist. Die schwierige Patientenrekrutierung sollte bei weiteren Studien dennoch im Vorfeld bedacht werden. So könnten beispielsweise von vornherein mehrere Kliniken an zukünftigen Studien beteiligt werden, wobei durch dieses Vorgehen weitere Einflussfaktoren wie unterschiedliche Routinen in den jeweiligen Krankenhäusern bedacht werden müssen. Die Einbeziehung weiterer Kliniken macht eine Standardisierung der Prozesse notwendig, um die Ergebnisse vergleichbar zu machen.

Die Ein- und Ausschlusskriterien waren in dieser Studie streng definiert. Diese könnten zum Zweck eines größeren Patientenkollektivs verändert werden. Das Patientenalter war mit 70 Jahren oder älter recht hoch angesetzt, in den ISPOCD-Studien galten Patienten ab einem Alter von 60 Jahren als alt. Diese Altersgrenze hätte in der vorliegenden Studie vermutlich zu einer deutlich höheren Probandenzahl geführt. Außerdem könnten beispielweise noch andere nicht-kardiochirurgische Disziplinen mit einbezogen werden, die ähnlich große Operationen durchführen (z.B. gynäkologische Operationen oder nicht-kardiochirurgische Thoraxeingriffe). Wichtig ist, zwischen kleinen und großen chirurgischen Eingriffen zu differenzieren, denn kleine Operationen gehen wahrscheinlich mit einer niedrigeren POCD-Rate einher (22).

In dieser Studie sollte die angestrebte OP-Dauer bei mindestens 120 Minuten liegen. Dieses Kriterium konnte nicht in jedem Fall eingehalten werden, da die Eingriffe teilweise in kürzerer Zeit durchgeführt werden konnten. Insgesamt bei 17 Patienten betrug die Dauer der Operation weniger als 120 Minuten, davon bei 12 Patienten ohne und bei 5 Patienten mit POCD. Die OP-Dauer lag jedoch bei allen Patienten im Median bei über 120 Minuten, die Patienten mit POCD wiesen eine durchschnittliche OP-Dauer von 159,5 Minuten auf und die Patienten ohne POCD 180 Minuten. Des Weiteren konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der OP-Dauer und dem Auftreten einer POCD hergestellt werden. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Dauer der Operation keinen Einfluss auf die weiteren Ergebnisse der Studie hatte.

Patienten mit einer bereits bekannten Demenz bzw. einem MMST < 24 Punkten wurden von der Studie ausgeschlossen. In der aktuellen Literatur wird jedoch der Zusammenhang zwischen einer bereits bestehenden Demenz und der POCD diskutiert. Möglicherweise liegen beiden Erkrankungen die gleichen pathogenetischen Mechanismen zugrunde. Inflammationsprozesse gelten als wichtige Auslöser der Alzheimer-Erkrankung (100). Zudem konnten Mutationen des Apolipoprotein-ε-4-Allels sowohl mit der Entstehung der Alzheimer-Erkrankung als auch der POCD in Zusammenhang gebracht werden (23). Künftige Studien mit veränderter Methodik, die Patienten mit beginnender Demenz einschließen, können vor diesem Hintergrund sinnvoll sein, um die Entstehung der POCD durch zentrale Inflammationsprozesse weiter zu untersuchen.

4.1.2 Die Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe wurde so ausgewählt, dass sie bezüglich des Alters, Geschlechts und des Bildungsstandes soweit möglich die gleichen Kriterien erfüllte, wie die Patientengruppe. Eine bekannte Demenz oder andere organische Erkrankungen des ZNS sowie die Einnahme zentralwirksamer Substanzen galten auch hier als Ausschlusskriterien. Trotz dieser Bemühungen, die Kontrollgruppe möglichst an das Patientenkollektiv anzupassen, darf nicht außer Acht gelassen werden, dass die Personen der Kontrollgruppe zu Hause getestet wurden. Sie unterlagen nicht dem Stress einer ungewohnten Umgebung und einer bevorstehenden Operation. Auch eine mögliche Krebsdiagnose stand nicht im Raum, wie es bei einigen Patienten der Studie der Fall war. Der Stress eines Krankenhausaufenthaltes kann beispielsweise

mit einer schlechteren Schlafqualität oder einer verminderten Konzentrationsfähigkeit einhergehen. Unter diesen Faktoren litten die Personen der Kontrollgruppe nicht, so dass nicht auszuschließen ist, dass deren Testergebnisse allein aufgrund der äußeren Umstände besser ausgefallen sind. In einer Studie konnte bereits gezeigt werden, dass eine neuropsychologische Testung im Krankenhaus im Vergleich zu einer Testung zu Hause mit einer höheren POCD-Rate assoziiert ist (22). Da die Ergebnisse der Kontrollgruppe dazu dienen den Lerneffekt zu korrigieren, ist es möglich, dass die Ergebnisse der Z-Werte verzerrt sind, was ggf. zu falschen POCD-Diagnosen geführt haben könnte.

In künftigen Studien sollte die Kontrollgruppe daher bestenfalls aus Patienten bestehen, die sich im Krankenhaus befinden und sich keiner Operation unterziehen müssen. Somit wären zumindest die äußeren Umstände gleich, was einer Verfälschung der Studienergebnisse entgegenwirkt.

4.1.3 Durchführung der neuropsychologischen Testung

Nicht auf jeder Station stand ein Untersuchungsraum zur Verfügung, so dass die Testungen in unterschiedlichen Räumen stattfinden mussten. Um einer Beeinflussung der Testergebnisse durch unterschiedliche Untersuchungsbedingungen entgegen zu wirken, wurden die prä- und postoperative Testung der einzelnen Patienten jedoch möglichst unter den gleichen Bedingungen durchgeführt (gleiche Tageszeit, gleicher Raum, gleicher Untersucher).

Aufgrund der langen Dauer der Datenerfassung führten verschiedene Personen die Testung und die Auswertung der Testergebnisse durch. Diese Personen wurden hinsichtlich der standardisierten Durchführung der Testung und deren Auswertung geschult. Trotz dieser Bemühungen zu einem standardisierten Vorgehen ist eine Verfälschung der Studienergebnisse durch unterschiedliche Untersuchungsbedingungen und wechselnde Untersucher nicht auszuschließen.

Die präoperative Testung fand am Tag der Aufnahme des Patienten statt, in der Regel wurde der Patient am nächsten Tag operiert. Am Aufnahmetag sind Patienten großem organisatorischem Stress ausgeliefert. Zudem gaben insgesamt 31 Patienten (44,3%) an, unter Angst aufgrund der bevorstehenden Operation zu leiden. Folglich ist es wahrscheinlich, dass die Patienten in der präoperativen Testung nicht ihre beste Leistung zeigen konnten, so dass die POCD-Rate eigentlich höher ist, als in dieser Studie ermittelt. Rasmussen et al. empfehlen deshalb, die

präoperative Testung ein bis zwei Wochen vor der Operation durchzuführen, z.B. wenn sich der Patient zur Planung des Eingriffs im Krankenhaus vorstellt (85).

Bisher gibt es keinen allgemeinen Konsens, welcher zeitliche Abstand zwischen der Operation und der postoperativen Testung liegen sollte. In dieser Studie wurde, wie auch in den ISPOCD-Studien, ein Abstand von sieben Tagen angestrebt. Der Patient sollte zum Zeitpunkt der zweiten Testung nicht mehr unter postoperativen Komplikationen leiden, die zu Müdigkeit oder mangelnder Motivation führen könnten (85). Die Einhaltung dieses Zeitfensters war aufgrund unterschiedlicher postoperativer Verläufe nicht immer möglich. In der ISPOCD1-Studie konnte keine signifikante Korrelation zwischen den Testergebnissen und dem Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung festgestellt werden (65). Diese Feststellung deckt sich mit den Ergebnissen dieser Studie. Im Median betrug der Abstand sowohl für die Patienten mit als auch ohne POCD 8 Tage, so dass davon ausgegangen werden kann, dass das Zeitintervall zwischen den Testungen keinen Einfluss auf die Diagnosestellung genommen hat.

4.1.4 Auswahl der Testbatterie

Es gibt nach wie vor keinen Standard zur Diagnosestellung der POCD, was zur Folge hat, dass die einzelnen Studien aufgrund der verschiedenen Methodiken nicht miteinander vergleichbar sind. Dies behindert die Sammlung valider Daten zum Thema POCD enorm. Da es keine eigene Testbatterie zur Diagnosestellung der POCD gibt, wurden in den verschiedenen Studien Tests aus der neuropsychologischen Diagnostik „entliehen“, was einige Probleme mit sich bringt. So sind diese Tests nicht darauf ausgelegt mehrfach in kurzem zeitlichem Abstand durchgeführt zu werden. Der Lerneffekt bei mehrfacher Anwendung von Tests ist bekannt, die Patienten erbringen in der zweiten Anwendung bessere Ergebnisse. Aufgrund dessen empfehlen Rasmussen et al., Parallelversionen zu verwenden und mit Hilfe einer Kontrollgruppe den Lerneffekt zu berichtigen (85).

In dieser Studie basiert die Auswahl der Testbatterie auf der Zusammenstellung der Tests in den ISPOCD-Studien, was als Stärke zu werten ist. Zum einen wird aufgrund dessen diese Studie mit den großen ISPOCD-Studien vergleichbar, zum anderen ist die Zusammenstellung der Tests in den ISPOCD-Studien hervorragend theoretisch begründet und berücksichtigt die Nachteile anderer Vorgehensweisen. So wird, wie oben erläutert, der Lerneffekt bedacht. Zudem wurden Tests mit einer

hohen Sensitivität zur Detektion kognitiver Störungen ausgewählt und die Tests verfügen über eine hohe Test-Retest-Reliabilität. Boden- und Deckeneffekte wurden durch die Zusammenstellung von Tests auf Zeit und Tests, bei denen eine Punktzahl erreicht werden konnte, minimiert.

Ziel der neuropsychologischen Untersuchung war die objektive Erfassung des kognitiven Status des Patienten und die Veränderung der Kognition vom prä- zum postoperativen Zeitpunkt. Wichtig war hierbei die Erfassung der unterschiedlichen Bereiche der Kognition, so dass ein möglichst genaues Bild entstand. Inhalt der Testung waren die Lern- und Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit, Konzentration, visuomotorische Koordination, Informationsverarbeitung, Wortflüssigkeit und die Problemlösefähigkeit. Dementsprechend ist die gewählte Testbatterie deutlich umfangreicher als in einer Vielzahl anderer Studien und die Durchführung dauerte 60 bis 90 Minuten. Eine motivierte Mitarbeit des Patienten war Voraussetzung, was vor allem unter dem Einfluss einer anstehenden oder gerade stattgehabten Operation schwierig war. Möglicherweise haben manche Patienten allein aufgrund des Umfangs die Testung abgebrochen, was zu einer Beeinflussung der Ergebnisse geführt haben könnte. Trotzdem sollte eine solch umfangreiche Testbatterie verwendet werden, da es sich bei der POCD um eine feine Ausprägung einer kognitiven Störung handelt, die sich sowohl in einer generellen Verschlechterung als auch in einzelnen Bereichen der Kognition bemerkbar machen kann. Ein Test, der nur einige wenige Bereiche der Kognition erfasst, würde vermutlich die POCD nicht in jedem Fall detektieren. Trotzdem muss die Auswahl der einzelnen Tests begrenzt sein, um deren Einsatz praktikabel zu machen und die Patienten nicht zu überfordern. Außerdem würde eine zu große Anzahl an Untertests die Wahrscheinlichkeit erhöhen, POCD-Diagnosen aufgrund von Zufall zu stellen (85).

4.1.5 Auswertung der Testbatterie

In der Literatur werden verschiedene Verfahren zur Diagnose einer POCD verwendet. So gibt es z.B. die SD-Methode, die Methode der prozentualen Abweichung und die Bestimmung des Z-Wertes bzw. zusammengesetzten Z-Wertes. Die SD-Methode definiert eine POCD als Verschlechterung um eine Standardabweichung im Vergleich zur präoperativen Testung in einer bestimmten Anzahl von Tests, z.B. 2 Tests. Nachteile dieser Methode sind: der Anteil der POCD-Diagnosen aufgrund von Zufall ist hoch, die Anzahl der berücksichtigten Tests

beeinflusst das Auftreten einer POCD stark und der Vergleich zwischen einzelnen Studien ist nicht möglich (85). Außerdem wirken sich Bodeneffekte stark auf die Diagnose einer POCD aus (57).

Bei der Methode der prozentualen Abweichung wird eine POCD diagnostiziert, wenn sich der Patient von der prä- zur postoperativen Testung um einen bestimmten Prozentsatz verschlechtert, z.B. Verschlechterung um 20% in zwei Tests. Problematisch hierbei ist, dass bei Patienten mit geringem Ausgangswert schon eine geringe Verschlechterung zu einer POCD-Diagnose führt (93). Beide Methoden haben den Nachteil, dass die festgesetzten Cut-Off-Werte willkürlich festgesetzt sind und der Lerneffekt bei wiederholten Messungen nicht berücksichtigt wird (53).

In den ISPOCD-Studien und auch in dieser Studie wurde die Diagnose der POCD anhand von Z-Werten gestellt. Leistungen in einzelnen Tests wurden mittels des einfachen Z-Wertes berechnet, die Gesamtleistung mittels des zusammengesetzten Z-Wertes. Die Verwendung des Z-Wertes hat verschiedene Vorteile. Zum einen spielt die Anzahl der verwendeten Tests eine untergeordnete Rolle, auch Boden- und Deckeneffekte sind weniger wichtig, denn es wird jede Art der Verschlechterung in die Berechnung einbezogen. Zum anderen führt sowohl eine generelle Verschlechterung im gesamten Test als auch eine schwerwiegende Verschlechterung in einzelnen Untertests zu einer POCD-Diagnose. Die Cutt-Off-Werte sind theoretisch begründet durch den Vergleich der Testergebnisse mit einer Kontrollgruppe und nicht willkürlich festgelegt. Folglich bietet der Z-Wert viele Vorteile im Vergleich zu den beiden anderen genannten Methoden und ist aktuell die beste verfügbare Möglichkeit zur Diagnostik der POCD.

Kritisch betrachtet werden muss allerdings, wie bereits unter 4.1.2 erwähnt, die Auswahl der Kontrollgruppe, deren Ergebnisse maßgeblich in die Berechnung der Z-Werte einfließen.

4.2 Ergebnisse und Ausblick

4.2.1 Inzidenz und Risikofaktoren der POCD

Die Inzidenz der Früh-POCD bei älteren Patienten liegt in den großen Studien zwischen 24,8% und 41,4% (2,65,67). Somit liegt das Ergebnis der vorliegenden Arbeit mit 32,9% ungefähr im Mittelfeld und deckt sich mit der aktuellen Literatur.

Zwei ISPOCD-Studien untersuchten den Einfluss des Geschlechtes auf die POCD und konnten keinen signifikanten Zusammenhang ermitteln, was mit den

Ergebnissen dieser Untersuchung übereinstimmt (65,94). Männer sind nur zu einem geringen Prozentsatz häufiger betroffen als Frauen (52,2% versus 47,8%). In der Studie von Steinmetz et al. litten Männer ebenfalls etwas häufiger an einer POCD (41,3% versus 48,4%), jedoch wie erwähnt ohne statistische Signifikanz (94). Da es bisher nur wenig veröffentlichte Daten zu diesem Thema gibt, könnte eine weitere Untersuchung dieses Faktors noch andere Ergebnisse liefern. Aus den bereits bestehenden Datensätzen der ISPOCD-Studien könnte beispielsweise noch nachträglich der Einfluss des Geschlechtes auf die POCD ermittelt werden.

Der Einfluss des Patientenalters auf die Entwicklung einer POCD wurde ausgiebig untersucht und gilt als einer der wenigen gesicherten Risikofaktoren (65,67,94). In der vorliegenden Untersuchung sind Patienten mit diagnostizierter POCD im Median tendenziell etwas älter (74 versus 73 Jahre). Es ist gut möglich, dass die Unterschiede im Alter zwischen Patienten mit und ohne POCD bei einer höheren Probandenzahl stärker ausgeprägt wären. Zudem waren die Probanden in dieser Untersuchung 70 Jahre oder älter, in den ISPOCD-Studien lag das Patientenalter bei 60 Jahren oder älter. Die höher angesetzte Altersgrenze könnte zu der Abweichung der Ergebnisse dieser Studie im Vergleich zu den ISPOCD-Studien geführt haben.

Neben dem Patientenalter gilt auch ein geringerer Bildungsgrad als ein sicherer Risikofaktor für die POCD (50,65,67). In der vorliegenden Studie konnte jedoch keine Beziehung zwischen dem Bildungsgrad und der POCD hergestellt werden, was wahrscheinlich auf der geringen Probandenzahl beruht. In der Gruppe der Patienten ohne POCD kommt der Hochschulabschluss etwas häufiger vor (25,5 versus 21,7%), was für die protektive Wirkung eines höheren Bildungsniveaus sprechen könnte.

In diese Studie wurden Patienten der Orthopädie, Urologie und Allgemein Chirurgie einbezogen. Bezüglich der OP-Art konnte hier keine Korrelation mit dem Auftreten der POCD festgestellt werden. Die Studienergebnisse der ISPOCD-Studien sind widersprüchlich. So konnten Moller et al. keinen Einfluss der OP-Art auf das Vorkommen der POCD eruieren, hingegen stellten Johnson et al. und Monk et al. fest, dass vor allem abdominale, thorakale und orthopädische Operationen mit einem erhöhten POCD-Risiko verknüpft sind (50,65,67). Es bedarf aktuell also noch weiterer Studien mit guter statistischer Aussagekraft, die sich mit diesem Thema auseinandersetzen. Denkbar wäre auch, die Probanden in

zukünftigen Studien nicht nach der OP-Art einzuteilen, sondern nach der Größe des chirurgischen Traumas. Eine größere Wundfläche geht möglicherweise mit stärkeren inflammatorischen Prozessen einher und könnte somit eher zu einer POCD führen (73). So gibt es im Gegenzug Hinweise darauf, dass minimalinvasiv durchgeführte Operationen mit einem geringeren POCD-Risiko einhergehen (22,67).

In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass das Risiko an einer POCD zu erkranken mit zunehmender Anästhesie- bzw. OP-Dauer steigt (50,65). Es gibt aber auch Studien, die diesen Ergebnissen widersprechen (22,67). In der hier präsentierten Arbeit zeigt sich sogar, dass POCD-Patienten im Median kürzer operiert wurden (159,5 versus 180 Minuten). Die Aussagekraft dieser Arbeit ist aufgrund der geringen Probandenzahl eingeschränkt. Weitere Studien mit einer ausreichend großen Probandenzahl sind sinnvoll, um die OP-Dauer als möglichen Risikofaktor zu identifizieren bzw. auszuschließen.

Patienten dieser Studie, die eine Regionalanästhesie erhielten, litten tendenziell häufiger unter einer POCD (69,9% versus 63,8%). Dies deckt sich mit der aktuellen Studienlage zu diesem Risikofaktor. In der vorliegenden Studie wurde jedoch lediglich erfasst, ob die Patienten eine Regionalanästhesie erhielten oder nicht. Ob die Patienten auch unter alleiniger Regionalanästhesie oder unter einer kombinierten Anästhesie bzw. Allgemeinanästhesie operiert wurden, wurde nicht ermittelt. Für zukünftige Studien wäre die Einteilung der Probanden in intraoperative Regionalanästhesie, kombinierte Anästhesie oder Allgemeinanästhesie sinnvoll. Insgesamt ist eine weitere Untersuchung dieses Risikofaktors sinnvoll, da sich die aktuell vorliegenden Studien aufgrund stark unterschiedlicher Designs nicht miteinander vergleichen lassen.

In der vorliegenden Studie ließ sich kein Zusammenhang zwischen der ASA-Klasse oder dem NYHA-Stadium und der POCD ausmachen. In den ISPOCD-Studien wurde der Einfluss der ASA-Klasse ebenfalls untersucht, wobei Moller et al. einen Zusammenhang zur POCD ausmachen konnten, Johnson et al. und Monk et al. hingegen nicht (50,65,67). Monk et al. konnten neben der ASA-Klasse auch das NYHA-Stadium mit der POCD in Verbindung bringen (67). Eine Risikostratifizierung anhand der ASA-Klasse bzw. des NYHA-Stadiums wäre sowohl für künftige Studien als auch für den klinischen Alltag nützlich, da beide Klassifikationen schnell und einfach angewendet werden können. Größere Studien könnten diesen Risikofaktoren in Zukunft mit einbeziehen, wobei berücksichtigt werden muss, dass vor allem die

ASA-Klassifikation eine nur sehr grobe Einschätzung des Gesundheitszustandes eines Patienten ist. Interessant zu untersuchen ist für künftige Studien wohl auch, welche Erkrankungen konkret die Entstehung einer POCD begünstigen und ob diese beispielsweise mit Inflammationsprozessen in Verbindung gebracht werden können.

Der Body-Mass-Index (BMI) der Probanden mit POCD lag in dieser Arbeit im Mittel gering über dem der POCD-negativen Patienten (28,13 kg/m² versus 26,76 kg/m²). Insgesamt ist die Studienlage zum Einfluss des BMI auf das Vorkommen der POCD sehr dürftig. Eine Studie aus dem Jahr 2011 konnte keinen Zusammenhang zwischen einer POCD und einem erhöhten BMI nachweisen (30). Im Gegenzug dazu konnte in zwei Studien gezeigt werden, dass Patienten mit einem metabolischen Syndrom häufiger an einer POCD leiden (46,47). Des Weiteren konnten mehrere Studien belegen, dass Übergewicht, Adipositas und das metabolische Syndrom die Entwicklung der Alzheimer-Demenz begünstigen (7,25,106). Möglicherweise fördern Adipositas oder das metabolische Syndrom auch die Entstehung einer Neuroinflammation. Es gibt noch viele offene Fragen, so dass große Studien den Einfluss der Adipositas/des metabolischen Syndroms auf die Entstehung der POCD bzw. der Alzheimer-Erkrankung und deren möglichen gemeinsamen Ursachen untersuchen sollten.

Die Ergebnisse zum Schmerzniveau zeigten keine Unterschiede in den einzelnen Patientengruppen. Kritisch betrachtet werden muss jedoch, dass sich sowohl die Angaben zu prä- als auch zu postoperativen Schmerzen im unteren Bereich der Numerischen Rating-Skala (NRS) befanden, so dass dies zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt haben könnte.

Die Angaben der Probanden zur Angst und die Ergebnisse des Beck-Depressions-Inventars (BDI) ergeben keinen Zusammenhang zur POCD. Die Ergebnisse des BDI könnten jedoch ebenfalls verfälscht sein, da sich die Angaben der Patienten im Median im unteren Punktebereich bewegen. Es ist nicht auszuschließen, dass Patienten im Rahmen der Studie ihre depressive Symptomatik heruntergespielt haben. Lediglich 2 der insgesamt 70 Probanden zeigten sowohl zum prä- als auch zum postoperativen Zeitpunkt eine klinisch relevante depressive Symptomatik. Die Fragen im BDI sind sehr persönlich und letztlich hatten die Untersucher wenig Zeit, um ein Vertrauensverhältnis zu den Probanden aufzubauen. Im Vergleich stimmt das Ergebnis dieser Studie mit den Ergebnissen der ISPOCD-Studien überein (50,65,67). Es gibt jedoch auch einige kleinere Studien, die

vermuten lassen, dass sich eine bereits präoperativ bestehende depressive Symptomatik negativ auf das postoperative Outcome auswirkt (5,6,78). Somit lässt sich auch hier resümieren, dass der Einfluss der Depression auf die POCD noch nicht geklärt ist und in größeren Studien weiter untersucht werden könnte. Von Depressionen ist eine Vielzahl an Patienten betroffen und zur Risikostratifizierung wäre das Wissen um den Einfluss dieser Erkrankung auf die postoperative Kognition von großem Nutzen.

Bei der Auswertung der Angaben zur Müdigkeit ließ sich kein Unterschied in den Probandengruppen feststellen. Dies kann bedeuten, dass der Grad der Müdigkeit keinen Einfluss auf die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit hat. Es konnte jedoch nachgewiesen werden, dass es nach Operationen zu Schlafstörungen kommt und dass Schlafmangel zu kognitiven Einschränkungen führt (3,32,36,63,88). Zudem führen Schlafstörungen möglicherweise zur Neuroinflammation (118). Aus diesen Gründen könnte eine weitere Untersuchung des Einflusses der Schlafqualität auf die POCD durchaus sinnvoll sein. Fraglich ist, ob die Erfassung des Müdigkeitsgrades ausreichend ist, um einen Einfluss zu ermitteln. Sinnvoll ist sicherlich, auch die Schlafqualität zu erfragen oder diese sogar objektiv in einem Schlaflabor zu eruieren.

4.2.2 Laborwerte und POCD

4.2.2.1 Entzündungsparameter

Die Entzündungsparameter CRP und Leukozytenkonzentration konnten in dieser Studie nicht mit dem Vorkommen einer POCD korreliert werden. Lediglich der postoperative Anstieg der CRP-Werte liegt im Median bei den POCD-positiven Patienten leicht über dem der POCD-negativen Patienten (7,45 mg/dl versus 6,30 mg/dl). Dass kein Zusammenhang gefunden werden konnte ist vermutlich einer Vielzahl an Faktoren geschuldet, die im Folgenden erläutert werden sollen.

Die vorliegende Studie ist eine Pilotstudie. Aus diesem Grund wurden die Laborwerte aus dem Routinelabor entnommen. In die Studie einbezogen wurden zum einen die präoperativen Leukozyten-/CRP-Werte, die in der Regel aus dem Aufnahmelabor entnommen wurden (d.h. einen Tag präoperativ). Zum anderen handelt es sich bei den postoperativen Entzündungsparametern um die höchsten Leukozyten-/CRP-Werte nach der Operation jedoch vor der zweiten neuropsychologischen Testung. Die postoperativen Laborwerte wurden also zu höchst unterschiedlichen Zeitpunkten

erhoben, was ein Defizit dieser Arbeit darstellt, aber durch das Studiendesign begründet ist. Es ist gut möglich, dass die hier ermittelten erhöhten Entzündungsparameter nicht mehr direkt mit der eigentlichen Operation in Zusammenhang gebracht werden können, sondern beispielsweise auf postoperative Komplikationen wie Wundinfektionen oder eine Pneumonie zurückzuführen sind.

Direkt postoperativ kommt es regelhaft zu einer reaktiven Leukozytose, die ihren Höhepunkt bereits nach 24 Stunden erreicht und bei unkompliziertem postoperativem Verlauf nach 3 bis 4 Tagen wieder abklingt. Der CRP-Wert steigt 4 bis 12 Stunden postoperativ an, erreicht nach 24 bis 72 Stunden seinen Höhepunkt und bleibt insgesamt für circa 2 Wochen erhöht (73).

Bisher gibt es wenige Erkenntnisse darüber, wie sich die Verläufe von Entzündungsparametern bei Patienten mit und ohne POCD unterscheiden. Studien, die einen Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Werten und der POCD herstellen konnten, haben das CRP zu mehreren definierten Zeitpunkten ermittelt. Dabei finden sich Korrelationen zwischen der POCD und erhöhten CRP-Werten von 6 Stunden bis hin zu 4 Tagen postoperativ (45,54,80,117). Sinnvoll wäre somit eine definierte Erhebung der Entzündungsparameter beispielsweise 6, 24, 48 und 72 Stunden postoperativ. Die erhobenen Entzündungswerte können so folglich auch noch zeitlich in Zusammenhang mit der Operation gebracht werden. Um über einen Ausgangswert zu verfügen und bereits präoperativ erhöhte Entzündungswerte auszuschließen, sollte das Labor auch unmittelbar vor der Operation erhoben werden, im Idealfall zum Beispiel direkt vor der Inzision.

Neben den unterschiedlichen Zeitpunkten der Blutentnahmen ist ein weiteres Defizit, dass viele Laborwerte der Patienten fehlen. So fehlen 39 prä- und 17 postoperative CRP-Werte sowie 5 prä- und 4 postoperative Leukozytenwerte. Vor allem im Hinblick auf die hohe Anzahl fehlender CRP-Werte sollte die Aussagekraft der Laborergebnisse in Frage gestellt werden. Aus der hier vorliegenden Arbeit lässt sich keine Notwendigkeit zur Durchführung weiterer Untersuchungen zum Thema periphere Entzündungsparameter und POCD ableiten.

Da es jedoch viele Hinweise gibt, die für einen Zusammenhang der POCD mit Inflammationsprozessen sprechen, ist eine weitere Untersuchung der peripheren Entzündungsparameter möglicherweise vielversprechend. Die aktuelle Studienlage zu diesem Thema ist noch beklagenswert. Die bestehenden Studien sprechen zwar in der Summe für einen Zusammenhang zwischen Entzündungswerten und der

POCD – hier sind vor allem das CRP und das IL-6 zu nennen - ein Defizit all dieser Studien ist jedoch ihre geringe Fallzahl (45,54,80,117). Große prospektive Studien könnten nicht nur Hinweise zu den Ursachen liefern, sondern auch den Weg ebnen für mögliche prophylaktische Maßnahmen zur Verhinderung der POCD beispielsweise in Form anti-inflammatorischer Medikamente.

4.2.2.2 Hämoglobinkonzentration

Die Hämoglobinkonzentration lag in dieser Studie bei Patienten mit POCD sowohl prä- als auch postoperativ gering unterhalb der Patienten ohne POCD. Es ist nicht auszuschließen, dass dieser Unterschied bei einer größeren Probandenzahl zu einem signifikanten Ergebnis geführt hätte.

Wie bei den Entzündungsparametern, gelten auch bei der Hämoglobinkonzentration ähnliche Einschränkungen der Aussagekraft, die bedingt sind durch das Studiendesign einer Pilotstudie. So ist die Hämoglobinkonzentration im postoperativen Verlauf individuell sehr unterschiedlich. Zum einen weisen die Patienten stark unterschiedliche präoperative Werte auf, zum anderen hängt der postoperative Wert davon ab, wie viel Blut der Patient während der Operation verloren hat, wie viele Infusionen er erhalten hat und ob er Bluttransfusionen bekommen hat. Außerdem kann es auch postoperativ noch zu Nachblutungen kommen. In der vorliegenden Studie wurden die präoperative Hämoglobinkonzentration und die niedrigste postoperative Hämoglobinkonzentration vor der postoperativen neuropsychologischen Testung in die statistische Analyse einbezogen. Auch bei den Hämoglobin-Werten ist es als kritisch zu erachten, dass die Zeitpunkte der Blutentnahmen bei den Patienten sehr unterschiedlich waren. Wenn mehrere Tage zwischen den Blutentnahmen gelegen haben, kann nicht gewährleistet sein, dass die tatsächlich niedrigste Hämoglobinkonzentration erfasst wurde. Um die Ergebnisse zwischen den einzelnen Patienten überhaupt vergleichbar zu machen, sind auch hier definierte Zeitpunkte zur Hämoglobin-Bestimmung wünschenswert. Auch die Höhe des intraoperativen Blutverlustes sowie die Gabe von Blutprodukten sollten erfasst werden, um ein umfassendes Bild des perioperativen Verlaufs zu erhalten.

Große Studien zum Thema Hämoglobinkonzentration und POCD sucht man vergebens. Lediglich eine große Studie kommt zu dem Ergebnis, dass das postoperative Delir assoziiert ist mit einem größeren intraoperativen Blutverlust, mehr

postoperativen Bluttransfusionen und einem Hämatokrit $< 30\%$ (59). Zwei kleinere Studien konnten einen Zusammenhang zwischen niedrigerer präoperativer Hämoglobinkonzentration, einem höheren intraoperativen Blutverlust sowie der Transfusion von mehr als 3 Erythrozytenkonzentraten und dem Auftreten der POCD herstellen (115,119). Auch wenn die vorliegende Arbeit keine Ergebnisse liefert, die für die Durchführung großer Studien zu diesem Thema sprechen, so rechtfertigen dies womöglich die genannten existierenden Studien. Wenn ein Zusammenhang zwischen POCD und der Hämoglobinkonzentration gefunden werden kann, könnte mit recht einfachen Mitteln die Patientenversorgung verbessert werden. So wäre eine wichtige Fragestellung künftiger Studien, ob die POCD assoziiert ist mit einer niedrigen präoperativen Hämoglobinkonzentration. Dieses Wissen könnte direkt genutzt werden, um die Patientenversorgung mit relativ einfachen Mitteln wie der Verbesserung der Hämoglobinkonzentration vor einem elektiven Eingriff zu optimieren. Auch die Transfusion von Erythrozytenkonzentraten sollte kritisch betrachtet und in Studien untersucht werden. Sie geht eventuell nicht nur mit einer erhöhten Mortalität einher, sondern auch mit einer höheren POCD-Rate, möglicherweise ausgelöst durch eine Immunreaktion (31,101,119).

4.2.3 Fazit und Ausblick

Die vorliegende Studie konnte einige Tendenzen zu den Risikofaktoren der POCD herausarbeiten. Tendenziell waren Patienten, die an einer POCD litten etwas älter, erhielten häufiger eine Regionalanästhesie und wiesen einen etwas höheren Body-Mass-Index auf. POCD-negative Patienten hatten etwas häufiger einen Hochschulabschluss absolviert als Patienten mit POCD. Zudem war der postoperative CRP-Wert der POCD-Patienten geringgradig höher, und sowohl die prä- als auch die postoperativen Hämoglobinkonzentrationen lagen bei Probanden mit einer POCD-Diagnose etwas unter denen der Probanden ohne POCD.

Eine größere Fallzahl hätte in dieser Studie wahrscheinlich zu signifikanten Ergebnissen geführt. Die Aussagekraft der zugrunde liegenden Studie ist allerdings durch die geringe Fallzahl limitiert, die auf das Studiendesign zurückzuführen ist.

Aktuell gelten als gesicherte Risikofaktoren der POCD lediglich ein höheres Patientenalter und ein geringerer Bildungsgrad. Die Kenntnis der Risikofaktoren ebnet jedoch den Weg für die Ursachenforschung der POCD, die noch immer an ihrem Anfang steht. Auch für den klinischen Alltag ist die Erforschung der

Risikofaktoren wichtig, um vulnerable Patienten präoperativ identifizieren und präventive Maßnahmen ergreifen zu können. Es gibt viele spannende Fragen, die noch beantwortet werden müssen. Können beispielsweise Art und Dauer der Operation das postoperative kognitive Outcome beeinflussen? Können wir durch kürzere Operationszeiten und kleinere Wundflächen die Erkrankung an einer POCD verhindern? Könnte auch dies durch eine geringere Immunreaktion begründet sein? Beruht die POCD auf einer Neuroinflammation und gibt es Gemeinsamkeiten mit der Alzheimer-Erkrankung? Welche Rolle spielt dabei der BMI?

Die Untersuchung der perioperativen Entzündungswerte ist ebenfalls ein Forschungsfeld, zu dem bisher wenig publiziert wurde. Sie kann zum einen wichtige Erkenntnisse zu den Ursachen der POCD liefern, zum anderen bietet sie interessante Ansatzpunkte für die Prophylaxe der POCD. Es gibt beispielsweise sowohl tierexperimentelle als auch klinische Studien, die dafür sprechen, dass sich die Gabe anti-inflammatorischer Medikamente positiv auf das kognitive Outcome nach Operationen auswirkt (26,56,98).

Dass postoperative Inflammationsprozesse mit einer Neuroinflammation einhergehen und zu einer Beeinträchtigung der Kognition führen, konnte bisher in Tierstudien gezeigt werden (24,26,97,98). Die Untersuchung am Menschen steht bisher noch aus. Bisher gibt es jedoch noch kein geeignetes Mittel, z.B. in Form eines bildgebenden Verfahrens oder eines Laborwertes, mit dessen Hilfe die Diagnose der POCD gestellt bzw. ein organisches Korrelat identifiziert werden könnte. Neben der Untersuchung der peripheren Entzündungsparameter wäre somit auch die Forschung an hirnspezifischen Biomarkern der POCD zum Nachweis einer Neuroinflammation von großer Bedeutung, um ein Verständnis für die Pathogenese dieser Erkrankung zu erlangen. So könnte der Bezug von peripheren zu zentralen Inflammationsprozessen hergestellt werden.

Untersuchungen zum perioperativen Verlauf der Hämoglobin-Konzentration können vor allem für den klinischen Alltag von großem Interesse sein. Es muss weiter untersucht werden, ob sich zum Beispiel die Erhöhung der Hämoglobin-Konzentration vor einem elektiven Eingriff positiv auf die kognitiven Fähigkeiten auswirkt. Zudem muss in diesem Zusammenhang auch der Einfluss der perioperativen Gabe von Blutprodukten kritisch geprüft werden. Es gibt zu wenig fundierte Erkenntnisse über den Einfluss dieser beiden Faktoren auf das Vorkommen der POCD.

Die Studienlage zu den Risikofaktoren auf die POCD ist bis heute sehr dünn, es mangelt vor allem an vergleichbaren Studien mit ausreichend großen Probandenzahlen. Solche Untersuchungen sollten in Zukunft angestrebt werden. Zu diesem Zweck ist primär ein Konsens zu den diagnostischen Methoden der POCD notwendig, die das größte Unterscheidungsmerkmal in den aktuellen Studien sind. Die Empfehlungen von Rasmussen et al. zur Diagnostik der POCD bieten dazu eine gute Diskussionsgrundlage (85).

5. ZUSAMMENFASSUNG

Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) tritt sowohl nach kardiochirurgischen als auch nach nicht-kardiochirurgischen Operationen auf. Die Inzidenz steigt im höheren Lebensalter und ist mit enormen Folgen für die betroffenen Patienten und steigenden Kosten für das Gesundheitssystem verknüpft. Über die Risikofaktoren, die zu einer POCD führen, ist bisher trotz intensiver Forschungsbemühungen wenig bekannt. Als gesicherte Risikofaktoren gelten lediglich ein höheres Lebensalter und ein geringer Bildungsgrad.

Die vorliegende Arbeit wurde als Teil der „Pilotstudie zur Rolle der systemischen Entzündungsreaktion bei der Entstehung der postoperativen kognitiven Dysfunktion“ der Universitätsklinik Münster erstellt. Sie sollte Daten zu möglichen Risikofaktoren der POCD liefern. Außerdem sollte anhand der Entzündungsparameter (CRP und Leukozytenkonzentration) untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen postoperativen Inflammationsprozessen und der Entwicklung einer POCD geben könnte und ob Patienten mit POCD niedrigere perioperative Hämoglobinkonzentrationen aufweisen. Die in dieser Arbeit ermittelten Trends sollten der Hypothesengenerierung für größere randomisierte Studien dienen.

Zu diesem Zweck wurden 70 Patienten, die 70 Jahre oder älter waren und sich einem offenen allgemeinchirurgischen, orthopädischen oder urologischen Eingriff von mindestens 120 Minuten Dauer unterzogen, auf das Vorliegen einer POCD untersucht. Die Diagnose der POCD wurde anhand einer neuropsychologischen Testbatterie erhoben, die sowohl prä- als auch postoperativ durchgeführt wurde. Folgende mögliche Risikofaktoren wurden in einer statistischen Analyse auf ihren Zusammenhang zur POCD untersucht: Geschlecht, Alter, Bildungsniveau, Art und Dauer der Operation, Durchführung einer

Regionalanästhesie, ASA-Klasse, NYHA-Stadium, Body-Mass-Index, Schmerzniveau, Angst/Depression sowie Grad der Müdigkeit. Außerdem wurde der Einfluss folgender Laborparameter aus dem Routinelabor auf das Vorkommen der POCD eruiert: CRP-Wert, Leukozyten- und Hämoglobinkonzentration.

Bei 32,9% der Probanden konnte eine POCD diagnostiziert werden. Hinsichtlich der Risikofaktoren sowie der Laborparameter konnte kein signifikanter Zusammenhang zur POCD ermittelt werden. Tendenziell waren Patienten, die an einer POCD litten etwas älter, erhielten häufiger eine Regionalanästhesie und wiesen einen etwas höheren Body-Mass-Index auf. Zudem war der postoperative CRP-Wert der POCD-Patienten etwas höher, und sowohl die prä- als auch die postoperativen Hämoglobinkonzentrationen lagen bei Probanden mit einer POCD-Diagnose gering unter denen der Probanden ohne POCD.

Die Aussagekraft der zugrunde liegenden Studie ist allerdings durch die geringe Fallzahl limitiert, die auf das Studiendesign zurückzuführen ist. Es ist gut möglich, dass die in dieser Arbeit ermittelten Tendenzen bei einer größeren Fallzahl ein statistisch signifikantes Niveau erreicht hätten. Eine große randomisierte Studie zur statistischen Analyse der in dieser Arbeit ermittelten Tendenzen könnte in Zukunft angestrebt werden, um die Risikofaktoren der POCD zu verifizieren. Das daraus gewonnene Wissen kann genutzt werden, um Risikopatienten perioperativ zu identifizieren und mögliche prophylaktische Maßnahmen zu untersuchen und letztlich auch anzuwenden.

6. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS, ISPOCD2 Investigators (2004). Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 101(4):855-861.
- (2) 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.
- (3) Alhola P, Polo-Kantola P (2007). Sleep deprivation: impact on cognitive performance. *Neuropsychiatr Dis Treat* 3(5):553-567.
- (4) American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5), 5.th Edition. Washington DC: American Psychiatric Association.
- (5) 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.
- (6) Andrew MJ, Baker RA, Kneebone AC, Knight JL (2000). Mood state as a predictor of neuropsychological deficits following cardiac surgery. *J Psychosom Res* 48(6):537-546.
- (7) Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J (2011). Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev* 12(5):e426-37.
- (8) Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW (2000). Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT). Göttingen, Bern: Hogrefe-Verlag GmbH & KoKG.
- (9) 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.

- (10) Baigrie RJ, Lamont PM, Kwiatkowski D, Dallman MJ, Morris PJ (1992). Systemic cytokine response after major surgery. *Br J Surg* 79(8):757-760.
- (11) 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.
- (12) Barrientos RM, Higgins EA, Sprunger DB, Watkins LR, Rudy JW, Maier SF (2002). Memory for context is impaired by a post context exposure injection of interleukin-1 beta into dorsal hippocampus. *Behav Brain Res* 134(1-2):291-298.
- (13) Bartus RT, Dean RL 3rd, Beer B, Lippa AS (1982). The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217(4558):408-414.
- (14) Baumann H, Gauldie J (1994). The acute phase response. *Immunol Today* 15(2):74-80.
- (15) Bedford PD (1955). Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 269(6884):259-263.
- (16) Blackburn H, Jacobs D Jr (2014). Commentary: origins and evolution of body mass index (BMI): continuing saga. *Int J Epidemiol* 43(3):665-669.
- (17) Blumenthal JA, Mahanna EP, Madden DJ, White WD, Croughwell ND, Newman MF (1995). Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 59(5):1345-1350.
- (18) Bone RC (1995). Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 125(8):680-687.
- (19) 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.

- (20) Cai Y, Hu H, Liu P, Feng G, Dong W, Yu B, Zhu Y, Song J, Zhao M (2012). Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 116(1):84-93.
- (21) Cancelli I, Beltrame M, Gigli GL, Valente M (2009). Drugs with anticholinergic properties: cognitive and neuropsychiatric side-effects in elderly patients. *Neurol Sci* 30(2):87-92.
- (22) 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, Muñoz Corsini L, Silverstein JH, Nielsen IK, Moller JT; ISPOCD2 investigators (2003). Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 47(10):1204-1210.
- (23) 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.
- (24) 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.
- (25) Cherbuin N, Sargent-Cox K, Fraser M, Sachdev P, Anstey KJ (2015). Being overweight is associated with hippocampal atrophy: the PATH through life study. *Int J Obes (Lond)* 39(10):1509-1514.
- (26) 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.
- (27) Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G (2010). Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prophylaxis. *Anaesthesist* 59(2):177-185.

- (28) Culley DJ, Xie Z, Crosby G (2007). General anesthetic-induced neurotoxicity: an emerging problem for the young and old? *Curr Opin Anaesthesiol* 20(5):408-413.
- (29) Desborough JP (2000). The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 85(1):109-117.
- (30) 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.
- (31) Ferraris VA, Ballert EQ, Mahan A (2013). The relationship between intraoperative blood transfusion and postoperative systemic inflammatory response syndrome. *Am J Surg* 205(4):457-465.
- (32) Ferrie JE, Shipley MJ, Akbaraly TN, Marmot MG, Kivimaki M, Singh-Manoux A (2011). Change in sleep duration and cognitive function: findings from the Whitehall II study. *Sleep* 34(5):565-573.
- (33) 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.
- (34) 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.
- (35) Gallicchio L, Kalesan B (2009). Sleep duration and mortality: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 18(2):148-158.
- (36) Gogenur I, Wildschiotz G, Rosenberg J (2008). Circadian distribution of sleep phases after major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 100(1):45-49.
- (37) Haase U, Rundshagen I (2007). Pharmacotherapy--physostigmine administered post-operatively. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 42(3):188-189.

- (38) Haseneder R, Kochs E, Jungwirth B (2012). Postoperative cognitive dysfunction. Possible neuronal mechanisms and practical consequences for clinical routine. *Anaesthesist* 61(5):437-443.
- (39) Hautzinger M, Bailer M, Worall H, Keller F (1995). Beck-Depressions-Inventar (BDI), Testhandbuch. Bern: Hans Huber.
- (40) Haynes SR, Lawler PG (1995). An assessment of the consistency of ASA physical status classification allocation. *Anaesthesia* 50(3):195-199.
- (41) Helmstaedter C, Lendt M, Lux S (2001). Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, Manual. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- (42) 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.
- (43) Hole A, Terjesen T, Breivik H (1980). Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 24(4):279-287.
- (44) Hovens IB, van Leeuwen BL, Nyakas C, Heineman E, van der Zee EA, Schoemaker RG (2015). Postoperative cognitive dysfunction and microglial activation in associated brain regions in old rats. *Neurobiol Learn Mem* 118:74-79.
- (45) 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.
- (46) 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.
- (47) 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.

- (48) Irwin M, McClintick J, Costlow C, Fortner M, White J, Gillin JC (1996). Partial night sleep deprivation reduces natural killer and cellular immune responses in humans. *FASEB J* 10(5):643-653.
- (49) Jevtovic-Todorovic V, Hartman RE, Izumi Y, Benshoff ND, Dikranian K, Zorumski CF, Olney JW, Wozniak DF (2003). Early exposure to common anesthetic agents causes widespread neurodegeneration in the developing rat brain and persistent learning deficits. *J Neurosci* 23(3):876-882.
- (50) Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibañez MT, Moller JT; ISPOCD2 Investigators (2002). Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 96(6):1351-1357.
- (51) Krenk L, Kehlet H, Baek Hansen T, Solgaard S, Soballe K, Rasmussen LS (2014). Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesth Analg* 118(5):1034-1040.
- (52) Lewis M, Maruff P, Silbert B. Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction (2004). *Neurosci Biobehav Rev* 28(4):433-440.
- (53) 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.
- (54) Li X, Wen DX, Zhao YH, Hang YN, Mandell MS (2013). Increase of beta-amyloid and C-reactive protein in liver transplant recipients with postoperative cognitive dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int* 12(4):370-376.
- (55) Li YC, Xi CH, An YF, Dong WH, Zhou M (2012). Perioperative inflammatory response and protein S-100beta concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 56(5):595-600.

- (56) Lili X, Zhiyong H, Jianjun S (2013). A preliminary study of the effects of ulinastatin on early postoperative cognition function in patients undergoing abdominal surgery. *Neurosci Lett* 541:15-19.
- (57) Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, Newman MF (1996). Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 61(5):1342-1347.
- (58) Marasco SF, Sharwood LN, Abramson MJ (2008). No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 33(6):961-970.
- (59) Marcantonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH (1998). The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med* 105(5):380-384.
- (60) McDonagh DL, Mathew JP, White WD, Phillips-Bute B, Laskowitz DT, Podgoreanu MV, Newman MF; Neurologic Outcome Research Group (2010). Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. *Anesthesiology* 112(4):852-859.
- (61) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, et al. (2012). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 33(14):1787-1847.
- (62) Mintzer J, Burns A (2000). Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med* 93(9):457-462.
- (63) Misra S, Malow BA (2008). Evaluation of sleep disturbances in older adults. *Clin Geriatr Med* 24(1):15-26
- (64) Mokart D, Capo C, Blache JL, Delperro JR, Houvenaeghel G, Martin C, Mege JL (2002). Early postoperative compensatory anti-inflammatory response syndrome is

associated with septic complications after major surgical trauma in patients with cancer. *Br J Surg* 89(11):1450-1456.

(65) 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.

(66) Moller JT, Svennild I, Johannessen NW, Jensen PF, Espersen K, Gravenstein JS, Cooper JB, Djernes M, Johansen SH (1993). Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 71(3):340-347.

(67) 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.

(68) Moore AR, O'Keeffe ST (1999). Drug-induced cognitive impairment in the elderly. *Drugs Aging* 15(1):15-28.

(69) Moore JT, Kelz MB (2009). Opiates, sleep, and pain: the adenosinergic link. *Anesthesiology* 111(6):1175-1176.

(70) Nelson AM, Battersby AS, Baghdoyan HA, Lydic R (2009). Opioid-induced decreases in rat brain adenosine levels are reversed by inhibiting adenosine deaminase. *Anesthesiology* 111(6):1327-1333.

(71) Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA; Neurological Outcome Research Group and the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors Investigators (2001). Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 344(6):395-402.

- (72) Newman S, Klinger L, Venn G, Smith P, Harrison M, Treasure T (1989). Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery. *J Psychosom Res* 33(2):227-233.
- (73) Ni Choileain N, Redmond HP (2006). Cell response to surgery. *Arch Surg* 141(11):1132-1140.
- (74) Norkiene I, Samalavicius R, Misiuriene I, Paulauskiene K, Budrys V, Ivaskevicius J (2010). Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Medicina (Kaunas)* 46(7):460-464.
- (75) Osman NI, Baghdoyan HA, Lydic R (2005). Morphine inhibits acetylcholine release in rat prefrontal cortex when delivered systemically or by microdialysis to basal forebrain. *Anesthesiology* 103(4):779-787.
- (76) Oswald WD, Fleischmann UM (1995). *Nürnberg-Agers-Inventar (NAI). Testmanual und Textband. 3. Auflage.* Göttingen, Bern: Hogrefe-Verlag GmbH & KoKG
- (77) Parikh SS, Chung F (1995). Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 80(6):1223-1232.
- (78) Patron E, Messerotti Benvenuti S, Zanatta P, Polesel E, Palomba D (2013). Preexisting depressive symptoms are associated with long-term cognitive decline in patients after cardiac surgery. *Gen Hosp Psychiatry* 35(5):472-479.
- (79) Peng L, Xu L, Ouyang W (2013). Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One* 13;8(11):e79624.
- (80) Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Feng J, Boodhwani M, Khabbaz K, Levkoff SE, Marcantonio ER, Bianchi C, Sellke FW (2006). C-reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery* 140(2):221-226.
- (81) Rasmussen LS (1998). Defining postoperative cognitive dysfunction. *Eur J Anaesthesiol* 15(6):761-764.

(82) Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT (1999). Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 43(5):495-500.

(83) Rasmussen LS, Christiansen M, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT (2000). Do blood concentrations of neurone specific enolase and S-100 beta protein reflect cognitive dysfunction after abdominal surgery? ISPOCD Group. *Br J Anaesth* 84(2):242-244.

(84) 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; ISPOCD2 Investigators (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.

(85) Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, ISPOCD group (2001). The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 45(3):275-289.

(86) Reitan RM (1979). Manual for administration and scoring of the Halstead-Reitan neuropsychological test battery for adults and children. Tucson, AZ: Neuropsychology Press.

(87) Riedel B, Browne K, Silbert B (2014). Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol* 27(1):89-97.

(88) Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C, Rosenberg J (1996). Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *Br J Anaesth* 76(4):552-559.

(89) Rundshagen I , (2014). Postoperative kognitive Dysfunktion. *Dtsch Arztebl Int*, 111(8):119-125.

- (90) Saito H, Sherwood ER, Varma TK, Evers BM (2003). Effects of aging on mortality, hypothermia, and cytokine induction in mice with endotoxemia or sepsis. *Mech Ageing Dev* 124(10-12):1047-1058.
- (91) Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, McKhann GM (1999). Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 353(9164):1601-1606.
- (92) Sheeran P, Hall GM (1997). Cytokines in anaesthesia. *Br J Anaesth* 78(2):201-219.
- (93) Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S (2007). Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 106(3):622-628.
- (94) Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, ISPOCD Group (2009). Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 110(3):548-555.
- (95) Stroop JR (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 18(6):643-662.
- (96) Terao A, Apte-Deshpande A, Dousman L, Morairty S, Eynon BP, Kilduff TS, Freund YR (2002). Immune response gene expression increases in the aging murine hippocampus. *J Neuroimmunol* 132(1-2):99-112.
- (97) Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M, Jonsson Fagerlund M, Charo IF, Akassoglou K, Maze M (2011). Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol* 70(6):986-995.
- (98) 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.
- (99) Tilg H, Trehu E, Atkins MB, Dinarello CA, Mier JW (1994). Interleukin-6 (IL-6) as an anti-inflammatory cytokine: induction of circulating IL-1 receptor antagonist and soluble tumor necrosis factor receptor p55. *Blood* 83(1):113-118.

- (100) Uchoa MF, Alexandra Moser V, Pike CJ (2016). Interactions between inflammation, sex steroids, and Alzheimer's disease risk factors. *Front Neuroendocrinol* 43:60-82.
- (101) Urner M, Herrmann IK, Buddeberg F, Schuppli C, Roth Z'graggen B, Hasler M, Schanz U, Mehr M, Spahn DR, Beck Schimmer B (2012). Effects of blood products on inflammatory response in endothelial cells in vitro. *PLoS One* 7(3):e33403.
- (102) Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M (2013). The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull* 106:161-178.
- (103) Valenzuela MJ, Sachdev P (2006). Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychol Med* 36(8):1065-1073.
- (104) Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, Lahpor JR, Borst C, Keizer AM, Nathoe HM, Grobbee DE, De Jaegere PP, Kalkman CJ; Octopus Study Group (2002). Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA* 287(11):1405-1412.
- (105) Van Dijk D, Kalkman CJ (2009). Why are cerebral microemboli not associated with cognitive decline? *Anesth Analg* 109(4):1006-1008.
- (106) Vanhanen M, Koivisto K, Moilanen L, Helkala EL, Hanninen T, Soininen H, Kervinen K, Kesäniemi YA, Laakso M, Kuusisto J (2006). Association of metabolic syndrome with Alzheimer disease: a population-based study. *Neurology* 67(5):843-847.
- (107) Vereker E, Campbell V, Roche E, McEntee E, Lynch MA (2000). Lipopolysaccharide inhibits long term potentiation in the rat dentate gyrus by activating caspase-1. *J Biol Chem* 275(34):26252-26258.
- (108) Vereker E, O'Donnell E, Lynch MA (2000). The inhibitory effect of interleukin-1beta on long-term potentiation is coupled with increased activity of stress-activated protein kinases. *J Neurosci* 20(18):6811-6819.
- (109) Walker MP (2008). Cognitive consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med* 9 Suppl 1:S29-34.

- (110) Wang Y, Sands LP, Vaurio L, Mullen EA, Leung JM (2007). The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 15(1):50-59.
- (111) Whalley LJ, Deary IJ, Appleton CL, Starr JM (2004). Cognitive reserve and the neurobiology of cognitive aging. *Ageing Res Rev* 3(4):369-382.
- (112) Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Liguori GA, Mancuso C, Peterson MG, Hollenberg J, Ranawat C, Salvati E, Sculco T (1999). Randomized trial of hypotensive epidural anesthesia in older adults. *Anesthesiology* 91(4):926-935.
- (113) Wu CL, Hsu W, Richman JM, Raja SN (2004). Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 29(3):257-268.
- (114) Xie Z, Morgan TE, Rozovsky I, Finch CE (2003). Aging and glial responses to lipopolysaccharide in vitro: greater induction of IL-1 and IL-6, but smaller induction of neurotoxicity. *Exp Neurol* 182(1):135-141.
- (115) Xu X, Wang Y, Zhang J, Du Y, Li Y, Xing N, Wei X, Li Z, Wang Z, Xue J, Yan J, Zhang W (2015). The association of perioperative autologous blood transfusion with the early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following lumbar surgery. *Transfus Apher Sci* 53(1):48-51.
- (116) Yildizeli B, Ozyurtkan MO, Batirel HF, Kuscu K, Bekiroglu N, Yuksel M (2005). Factors associated with postoperative delirium after thoracic surgery. *Ann Thorac Surg* 79(3):1004-1009.
- (117) Zhang YH, Guo XH, Zhang QM, Yan GT, Wang TL (2015). Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients. *Int J Neurosci* 125(7):501-506.
- (118) Zhu B, Dong Y, Xu Z, Gompf HS, Ward SA, Xue Z, Miao C, Zhang Y, Chamberlin NL, Xie Z (2012). Sleep disturbance induces neuroinflammation and impairment of learning and memory. *Neurobiol Dis* 48(3):348-355.

(119) Zhu SH, Ji MH, Gao DP, Li WY, Yang JJ (2014). Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery. *Ups J Med Sci* 119(3):262-267.

(120) Zywił MG, Prabhu A, Perruccio AV, Gandhi R (2014). The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. *Clin Orthop Relat Res* 472(5):1453-1466.

7. TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1	Ein- und Ausschlusskriterien	22
Tab. 2	ASA-Klassifikation der American Society of Anesthesiologists	31
Tab. 3	NYHA-Stadien der New York Heart Assoziation	31
Tab. 4	Ergebnisse im MMST	35
Tab. 5	Altersverteilung der Probanden	37
Tab. 6	ASA-Klassen der Probanden	39
Tab. 7	NYHA-Stadien der Probanden	39
Tab. 8	Schmerzniveau der Probanden	40
Tab. 9	Veränderung des Schmerzniveaus	41
Tab. 10	Angst prä- und postoperativ	41
Tab. 11	Depressive Symptomatik der Patienten	42
Tab. 12	Ergebnisse im BDI	42
Tab. 13	Müdigkeitsniveau der Probanden	43
Tab. 14	Prä- und postoperative CRP-Werte	44
Tab. 15	Prä- und postoperative Leukozytenwerte	45
Tab. 16	Prä- und postoperative Hämoglobinwerte	46

8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1	Inzidenz der POCD	36
Abb. 2	Geschlechterverhältnis	36
Abb. 3	Bildungsniveau	37
Abb. 4	OP-Art	38
Abb. 5	OP-Dauer	38
Abb. 6	Body-Mass-Index	40
Abb. 7	Präoperative CRP-Werte	44
Abb. 8	Postoperative CRP-Werte	44
Abb. 9	Präoperative Leukozytenwerte	45
Abb. 10	Postoperative Leukozytenwerte	45
Abb. 11	Präoperative Hämoglobinwerte	46
Abb. 12	Postoperative Hämoglobinwerte	46

10. DANKSAGUNG

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Henning Stubbe für die Begleitung dieser Arbeit über mehrere Jahre hinweg. Außerdem danke ich Herrn Dr. med. Jan Herter, der mir für Fragen immer wieder zur Verfügung stand. Auch Frau Dr. Susanne Amler vom Institut für Biometrie und Klinische Forschung der Universität Münster danke ich sehr für die hervorragende Unterstützung bei der statistischen Datenanalyse.

Ganz besonders und von ganzem Herzen danke ich Jochen Niemerg, meinem Wegbegleiter seit 16 Jahren. Er hat mich nicht nur bei dieser Doktorarbeit immer wieder unterstützt, auch sonst steht er mir in allen Lebenslagen mit Taten und ehrlichen Worten zur Seite. Meinen Eltern danke ich ebenfalls von Herzen, die es mir überhaupt erst ermöglicht haben eine Promotion zu schreiben. Meine Mutter hat durch ihr beharrliches Nachfragen nicht unwesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen. Zu guter Letzt möchte ich mich auch bei den Patienten bedanken, die sich trotz der Sorge, die eine bevorstehende Operation mit sich bringt zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben. Ohne sie wäre diese Arbeit erst gar nicht entstanden.

11. ANHANG

11.1 Aufklärungsbogen



Westfälische
Wilhelms-Universität
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, 09.01.2019

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.

Hintergrund

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

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

An der Untersuchung teilnehmen können Patienten mit einem Lebensalter von mindestens 70 Jahren, die sich einem größeren (> 2 Std. dauernden) operativen Eingriff im Bauchraum oder an Knochen der Hüfte, des Beins oder Schultergürtels unterziehen müssen. Ausgeschlossen von der Untersuchung sind Patienten bei denen eine psychiatrische oder hirnorganische Erkrankung, z.B. Depression, Drogenmissbrauch oder Schlaganfall bekannt sind. Weiterhin sind Erkrankungen oder vollzogene Operationen ein Ausschlussgrund, die häufig mit ausgeprägten Durchblutungsstörungen des Gehirns einhergehen

können (z.B. Vorhofflimmern, hochgradige Herz- oder Lungenfunktionsstörung, Operationen am Herzen oder herznahen Gefäßen).

Ablauf der Studie

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

Freiwilligkeit

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

Fragen und Kommentare:

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

11.2 Neuropsychologische Testbatterie

präoperativer Protokollbogen

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				

postoperativer Protokollbogen

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				

Mini-Mental Status Test (MMST)

Demenz-Test		
Mini-Mental Status Test (MMST)		
Name _____	Datum _____	Score _____
A. Orientierung		
<i>Zeit</i> (z. B. Welchen Tag haben wir heute?)	1. Jahr	①
	2. Jahreszeit	①
	3. Datum	①
	4. Wochentag	①
	5. Monat	①
<i>Ort</i> (z. B. Wo sind wir?)	6. Land/Staat	①
	7. Bundesland	①
	8. Stadt/Ortschaft	①
	9. Klinik/Praxis/Altersheim	①
	10. Stockwerk	①
	Summe (max. 10):	<input type="text"/>
B. Merkfähigkeit		
<i>Der Untersucher nennt folgende drei Gegenstände und fordert den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt für jede richtige Antwort). Der Untersucher wiederholt die Wörter so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (höchstens 6 Wiederholungen).</i>	1. >Auto<	①
	2. >Blume<	①
	3. >Kerze<	①
	Summe (max. 3):	<input type="text"/>
C. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit		
<i>Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechenfehler gemacht wird und die darauf folgenden Ergebnisse „verschoben“ sind, so wird nur ein Fehler gegeben.</i>	1. >93<	①
<i>ODER</i>	2. >86<	①
<i>Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann oder will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen: O-I-D-A-R</i>	3. >79<	①
	4. >72<	①
	5. >65<	①
	1. O	①
	2. I	①
	3. D	①
	4. A	①
	5. R	①
	Summe (max. 5):	<input type="text"/>
D. Erinnerungsfähigkeit		
<i>Der Untersucher fragt nach den drei zuvor genannten Wörtern.</i>	1. >Auto<	①
	2. >Blume<	①
	3. >Kerze<	①
	Summe (max. 3):	<input type="text"/>
E. Sprache		
<i>Der Untersucher zeigt zwei Gegenstände und fordert den Patienten auf, sie zu benennen.</i>	1. Armbanduhr	①
	2. Bleistift	①
<i>Der Untersucher fordert den Patienten auf, nachzusprechen</i>	3. "Sie leiht ihm kein Geld mehr"	①
<i>Der Untersucher läßt den Patienten folgendes Kommando befolgen.</i>	4. „Nehmen Sie dieses Blatt in die rechte Hand“	①
	5. „Falten Sie es in der Mitte“	①
	6. „Legen Sie es auf den Boden“	①
<i>Der Untersucher bittet den Patienten,</i>	7. die Anweisung auf der Rückseite zu befolgen	①
<i>Der Untersucher dreht das Blatt um und fordert den Patienten auf,</i>	8. einen vollständigen Satz zu schreiben (Rückseite).	①
<i>Der Untersucher läßt den Patienten die auf der Rückseite vorgegebene Figur malen (1 Punkt, wenn alle Seiten und Winkel stimmen und die sich überschneidenden Linien ein Viereck bilden).</i>	9. Nachzeichnen (Rückseite)	①
	Summe (max. 9):	<input type="text"/>
Gesamtsumme bitte oben eintragen		

ZST: Form B (postoperative Testung)

© 1984 W.D. Gattell & L.M. Friedman, "University of Oregon-Nürnberg Universität Nürnberg Nürnberg-Altstadt-Nürnberg NA Zahlen-Symbol-Test B	<table border="1" style="margin: 0 auto; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="padding: 5px;">1 +</td> <td style="padding: 5px;">2 □</td> <td style="padding: 5px;">3 =</td> <td style="padding: 5px;">4 □</td> <td style="padding: 5px;">5 □</td> <td style="padding: 5px;">6 N</td> <td style="padding: 5px;">7 T</td> <td style="padding: 5px;">8 X</td> <td style="padding: 5px;">9 V</td> </tr> </table>	1 +	2 □	3 =	4 □	5 □	6 N	7 T	8 X	9 V	INITIALNAME NUMMER DATUM NAI ZAHLENSYMBOL-TEST B																																									
1 +	2 □	3 =	4 □	5 □	6 N	7 T	8 X	9 V																																												
Beispiel:																																																				
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">1</td> </tr> <tr> <td style="background-color: #cccccc;"></td><td style="background-color: #cccccc;"></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			2	1	2	3	1	3	4	5	4	1	2	7	9	5	6	8	3	8	6	5	2	4	3	7	1																									
2	1	2	3	1	3	4	5	4	1	2	7	9	5	6	8	3	8	6	5	2	4	3	7	1																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">3</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			9	5	9	8	3	7	2	6	4	1	9	4	7	6	5	2	8	1	3	7	9	8	6	1	3																									
9	5	9	8	3	7	2	6	4	1	9	4	7	6	5	2	8	1	3	7	9	8	6	1	3																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <tr> <td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">9</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">8</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">7</td><td style="width: 10%;">2</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">1</td><td style="width: 10%;">5</td><td style="width: 10%;">4</td><td style="width: 10%;">6</td><td style="width: 10%;">3</td><td style="width: 10%;">7</td> </tr> <tr> <td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td><td></td> </tr> </table>			6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7																									
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7																												
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 10%;"></td><td style="width: 10%;"></td> </tr> </table>																																																				

Trailmaking-Test (TMT)

Teil A

Teil B

--	--

Farb-Wort-Test (FWT)

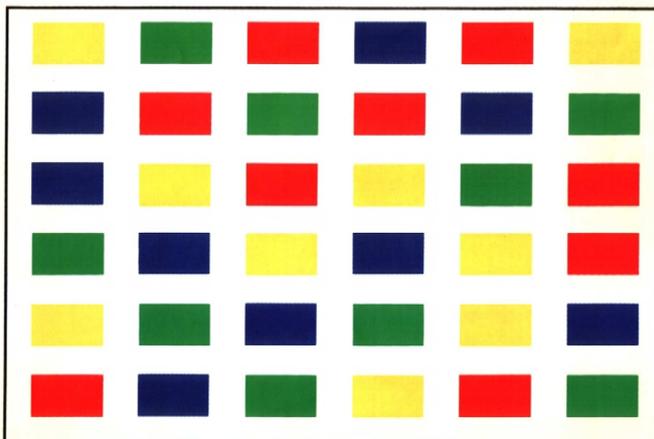
I

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

grün	gelb	grün	rot	blau	rot
gelb	blau	rot	grün	rot	blau
grün	blau	gelb	rot	gelb	grün
rot	grün	blau	gelb	blau	gelb
rot	gelb	grün	blau	grün	gelb
blau	rot	blau	grün	gelb	rot

II

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



III

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

rot	grün	gelb	blau	gelb	grün
grün	rot	gelb	grün	blau	rot
blau	gelb	grün	blau	grün	gelb
rot	gelb	blau	gelb	blau	grün
rot	grün	gelb	rot	gelb	blau
grün	blau	rot	grün	rot	blau
gelb	rot	blau	rot	grün	gelb

Beck-Depressions-Inventar (BDI)

BDI

Name: _____

Geschlecht: _____

Geburtsdatum: _____

Ausfülldatum: _____

Dieser Fragebogen enthält 21 Gruppen von Aussagen. Bitte lesen Sie jede Gruppe sorgfältig durch. Suchen Sie dann die eine Aussage in jeder Gruppe heraus, die am besten beschreibt, wie Sie sich in dieser Woche einschließlich heute gefühlt haben und kreuzen Sie die dazugehörige Ziffer (0, 1, 2 oder 3) an. Falls mehrere Aussagen einer Gruppe gleichermaßen zutreffen, können Sie auch mehrere Ziffern markieren. Lesen Sie auf jeden Fall alle Aussagen in jeder Gruppe, bevor Sie Ihre Wahl treffen.

A

- 0 Ich bin nicht traurig.
- 1 Ich bin traurig.
- 2 Ich bin die ganze Zeit traurig und komme nicht davon los.
- 3 Ich bin so traurig oder unglücklich, daß ich es kaum noch ertrage.

B

- 0 Ich sehe nicht besonders mutlos in die Zukunft.
- 1 Ich sehe mutlos in die Zukunft.
- 2 Ich habe nichts, worauf ich mich freuen kann.
- 3 Ich habe das Gefühl, daß die Zukunft hoffnungslos ist, und daß die Situation nicht besser werden kann.

C

- 0 Ich fühle mich nicht als Versager.
- 1 Ich habe das Gefühl, öfter versagt zu haben als der Durchschnitt,
- 2 Wenn ich auf mein Leben zurückblicke, sehe ich bloß eine Menge Fehlschläge.
- 3 Ich habe das Gefühl, als Mensch ein völliger Versager zu sein.

D

- 0 Ich kann die Dinge genauso genießen wie früher.
- 1 Ich kann die Dinge nicht mehr so genießen wie früher.
- 2 Ich kann aus nichts mehr eine echte Befriedigung ziehen.
- 3 Ich bin mit allem unzufrieden oder gelangweilt.

E

- 0 Ich habe keine Schuldgefühle.
- 1 Ich habe häufig Schuldgefühle.
- 2 Ich habe fast immer Schuldgefühle.
- 3 Ich habe immer Schuldgefühle.

F

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, gestraft zu sein.
- 1 Ich habe das Gefühl, vielleicht bestraft zu werden.
- 2 Ich erwarte, bestraft zu werden.
- 3 Ich habe das Gefühl, bestraft zu sein.

G

- 0 Ich bin nicht von mir enttäuscht.
- 1 Ich bin von mir enttäuscht.
- 2 Ich finde mich fürchterlich.
- 3 Ich hasse mich.

H

- 0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter zu sein als alle anderen.
- 1 Ich kritisiere mich wegen meiner Fehler und Schwächen.
- 2 Ich mache mir die ganze Zeit Vorwürfe wegen meiner Mängel.
- 3 Ich gebe mir für alles die Schuld, was schiefgeht.

I

- 0 Ich denke nicht daran, mir etwas anzutun.
- 1 Ich denke manchmal an Selbstmord, aber ich würde es nicht tun.
- 2 Ich möchte mich am liebsten umbringen.
- 3 Ich würde mich umbringen, wenn ich die Gelegenheit hätte.

J

- 0 Ich weine nicht öfter als früher.
- 1 Ich weine jetzt mehr als früher.
- 2 Ich weine jetzt die ganze Zeit.
- 3 Früher konnte ich weinen, aber jetzt kann ich es nicht mehr, obwohl ich es möchte.

_____ Subtotal Seite 1

The Psychological Corporation Harcourt Brace Jovanovich, Inc.
 Copyright © 1978 by Aron T. Beck. All rights reserved.
 Deutsche Ausgabe 1993 bei Verlag Hans Huber, Bern.
 Das Fotokopieren und Nachdrucken dieses Fragebogens ist
 nicht erlaubt!

Fortsetzung auf der Rückseite

<p>K</p> <p>0 Ich bin nicht reizbarer als sonst.</p> <p>1 Ich bin jetzt leichter verärgert oder gereizt als früher.</p> <p>2 Ich fühle mich dauernd gereizt.</p> <p>3 Die Dinge, die mich früher geärgert haben, berühren mich nicht mehr.</p> <p>L</p> <p>0 Ich habe nicht das Interesse an Menschen verloren.</p> <p>1 Ich interessiere mich jetzt weniger für Menschen als früher.</p> <p>2 Ich habe mein Interesse an anderen Menschen zum größten Teil verloren.</p> <p>3 Ich habe mein ganzes Interesse an anderen Menschen verloren.</p> <p>M</p> <p>0 Ich bin so entschlußfreudig wie immer.</p> <p>1 Ich schiebe Entscheidungen jetzt öfter als früher auf.</p> <p>2 Es fällt mir jetzt schwerer als früher, Entscheidungen zu treffen.</p> <p>3 Ich kann überhaupt keine Entscheidungen mehr treffen.</p> <p>N</p> <p>0 Ich habe nicht das Gefühl, schlechter auszu-sehen als früher.</p> <p>1 Ich mache mir Sorgen, daß ich alt oder unattraktiv aussehe.</p> <p>2 Ich habe das Gefühl, daß Veränderungen in meinem Aussehen eintreten, die mich häßlich machen.</p> <p>3 Ich finde mich häßlich.</p> <p>O</p> <p>0 Ich kann so gut arbeiten wie früher.</p> <p>1 Ich muß mir einen Ruck geben, bevor ich eine Tätigkeit in Angriff nehme.</p> <p>2 Ich muß mich zu jeder Tätigkeit zwingen.</p> <p>3 Ich bin unfähig zu arbeiten.</p> <p>P</p> <p>0 Ich schlafe so gut wie sonst.</p> <p>1 Ich schlafe nicht mehr so gut wie früher.</p> <p>2 Ich wache 1 bis 2 Stunden früher auf als sonst, und es fällt mir schwer, wieder einzuschlafen.</p> <p>3 Ich wache mehrere Stunden früher auf als sonst und kann nicht mehr einschlafen.</p>	<p>Q</p> <p>0 Ich ermüde nicht stärker als sonst.</p> <p>1 Ich ermüde schneller als früher.</p> <p>2 Fast alles ermüdet mich.</p> <p>3 Ich bin zu müde, um etwas zu tun.</p> <p>R</p> <p>0 Mein Appetit ist nicht schlechter als sonst.</p> <p>1 Mein Appetit ist nicht mehr so gut wie früher.</p> <p>2 Mein Appetit hat sehr stark nachgelassen.</p> <p>3 Ich habe überhaupt keinen Appetit mehr.</p> <p>S</p> <p>0 Ich habe in letzter Zeit kaum abgenommen.</p> <p>1 Ich habe mehr als 2 Kilo abgenommen.</p> <p>2 Ich habe mehr als 5 Kilo abgenommen.</p> <p>3 Ich habe mehr als 8 Kilo abgenommen.</p> <p>Ich esse absichtlich weniger, um abzunehmen: <input type="checkbox"/> JA <input type="checkbox"/> NEIN</p> <p>T</p> <p>0 Ich mache mir keine größeren Sorgen um meine Gesundheit als sonst.</p> <p>1 Ich mache mir Sorgen über körperliche Probleme, wie Schmerzen, Magenbeschwerden oder Verstopfung.</p> <p>2 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß es mir schwerfällt, an etwas anderes zu denken.</p> <p>3 Ich mache mir so große Sorgen über gesundheitliche Probleme, daß ich an nichts anderes mehr denken kann.</p> <p>U</p> <p>0 Ich habe in letzter Zeit keine Veränderung meines Interesses an Sex bemerkt.</p> <p>1 Ich interessiere mich weniger für Sex als früher.</p> <p>2 Ich interessiere mich jetzt viel weniger für Sex.</p> <p>3 Ich habe das Interesse an Sex völlig verloren.</p> <p>_____ Subtotal Seite 2</p> <p>_____ Subtotal Seite 1</p> <p>_____ <u>Summenwert</u></p>
---	--

11.3 Ethik-Kommission



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

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

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

Von-Esmarch-Str. 62
D-48149 Münster

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

Bearbeiter: Pa

gedruckt: 23. Juli 2008

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

Titel des Forschungsvorhabens:

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

Sehr geehrter Herr Dr. Stubbe,

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

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

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

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

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

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

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/ictrp/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