

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Operative Medizin

Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. K.-H. Frosch

Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. F.T. Beil

Kognitive Leistungsfähigkeit von Patienten mit operationsbedürftiger

Koxarthrose

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Murteza Kazim

aus Kabul, Afghanistan

2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am:**

08.02.2023

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende:

PD Dr. Martin Petzold

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in:

Prof. Dr. Andreas Niemeier

Inhaltsverzeichnis

1. Artikel.....	4
2. Darstellung der Publikation.....	13
2.1 Einleitung	13
2.2 Methoden.....	14
2.2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	14
2.2.2 Demographische und klinische Daten	15
2.2.3 Neuropsychologische Testbatterie.....	15
2.2.4 Störfaktoren	15
2.2.5 Statistische Analyse.....	15
2.3 Ergebnisse	16
2.3.1 Gedächtnis	17
2.3.2 Aufmerksamkeit	17
2.3.3 Exekutivfunktion	17
2.3.4 Einfluss der Störfaktoren auf die Beziehung von Schmerzen und Kognition	18
2.4 Diskussion	18
2.5 Abbildungen und Tabellen	21
2.6 Literaturverzeichnis.....	27
3. Zusammenfassung/Summary	32
4. Erklärung zum Eigenanteil an der Publikation.....	33
5. Danksagung.....	34
6. Lebenslauf	35
7. Eidesstattliche Versicherung	36

1. Artikel

Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery
<https://doi.org/10.1007/s00402-022-04445-x>

HIP ARTHROPLASTY



Chronic pain in osteoarthritis of the hip is associated with selective cognitive impairment

Murteza Ali Kazim¹ · André Strahl¹ · Steffen Moritz² · Sönke Arlt² · Andreas Niemeier^{1,3}

Received: 5 January 2022 / Accepted: 10 April 2022
© The Author(s) 2022

Abstract

Introduction Chronic pain of various origin is known to be associated with selective cognitive impairment. Osteoarthritis (OA) of the hip is one of the leading causes of chronic pain in the adult population, but its association with cognitive performance has not been evaluated. Here, we investigate the effect of chronic pain due to unilateral OA of one hip and no further source of chronic pain on cognitive performance.

Materials and methods A neuropsychological test battery, consisting of the Mini-Mental State Examination, Rey–Osterrieth complex figure test, Rivermead behavioural memory test, d2 test of attention, and F-A-S test was applied in 148 patients and 82 healthy pain-free control individuals. The influence of potentially confounding factors such as depression and anxiety was examined.

Results Patients with OA of the hip showed decreased performance in specific neuropsychological tests. Performance in verbal and visual short-term and long-term memory and selective attention tests was significantly poorer compared to healthy controls. Whereas the executive functions “updating”, “set shifting”, “response inhibition” and “reflection” appear intact, “problem solving” and “planning” were impaired. None of the confounders showed any influence on cognitive performance in both study groups.

Conclusion We conclude that chronic pain secondary to end-stage hip OA is associated with selective cognitive impairment. Future studies are required to investigate the effect of total hip arthroplasty on cognitive performance.

Keywords Chronic pain · Hip osteoarthritis · Hip replacement · Cognitive impairment

Introduction

Chronic pain represents a crucial factor of direct, indirect, and intangible costs to society, economy, and affected patients with a reported prevalence of 19% in the European population [1]. It is well known that chronic pain has a

negative impact on cognitive performance. Jones [2] first described the impairment of episodic memory in patients with chronic pain in 1957. Since then, several studies have shown that chronic pain of various aetiologies, including musculoskeletal pain in conditions such as chronic back pain, rheumatoid arthritis, and others [3–10] can affect cognitive abilities, in particular working memory, attention, and executive functions. Many of these studies did not consider the influence of potential confounders such as depression and anxiety. Furthermore, the individual functional areas of cognition were investigated separately.

To the best of our knowledge, there are no studies examining all cognitive functional areas and considering potential confounders for a specific cause of chronic pain. Prakash et al. [11] showed that memory and pain activate the same central nervous pathways including the anterior cingulate cortex, prefrontal cortex, hypothalamus, island, hippocampus, and amygdala. This finding supports the relationship

✉ Murteza Ali Kazim
Murteza.k@hotmail.com

¹ Division of Orthopaedics, Department of Trauma and Orthopaedic Surgery, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

² Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Germany

³ Department of Biochemistry and Molecular Cell Biology, University Medical Center Hamburg-Eppendorf, Martinistraße 52, Hamburg, Germany

between the decrease of gray matter in different brain regions and chronic pain of various aetiologies [12–19].

Regarding OA of the hip, we have previously demonstrated that gray matter is reduced in patients with chronic pain in the anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex, dorsolateral prefrontal cortex, island, and operculum [13, 17]. Interestingly, despite these findings, the cognitive performance in patients with hip OA has not been examined in detail yet. One single study in the literature analyzed the physical limitation in hip OA and its interactions with body function, comorbidities, and cognition [8]. This study primarily focused on physical limitation and the results were not compared to standard values or to a control group (CG).

Although the prevalence of hip OA is > 7% within the age group of 60–90 years [20], and thus represents one of the leading causes of chronic pain [21], further studies focusing on cognition in patients with hip OA are lacking.

Since depression is associated with cognitive impairment [22], and the rate of depression is increased in patients with chronic pain, we hypothesize, that these two factors (depression and pain) may both be associated with cognitive impairment and may reinforce each other regarding the impact on cognition. We further hypothesize that also anxiety may add to cognitive impairment in patients with chronic hip OA pain, since there is an association of anxiety disorders and cognitive impairment, especially in the elderly [23].

The primary objective of the present study was to investigate the cognitive performance in chronic pain patients due to unilateral hip OA in comparison to a healthy CG. The secondary goal was to evaluate the effect of depression and anxiety on the relationship between pain and cognition.

Methods

Population and study design

This study was performed as a single institution prospective clinical trial. The inclusion criterion for the chronic pain group (CPG) was chronic pain caused by end-stage unilateral hip OA, scheduled for elective total hip replacement surgery. Based on patient's symptoms, orthopedic examination, and radiograph images the diagnosis of end-stage OA was confirmed. The severity of the OA was described by the Kellgren–Lawrence grade. Exclusion criteria were chronic pain of further origin, bilateral hip osteoarthritis, dementia, substance-related addiction (including alcohol, psychotropic intoxicants, or medication), current psychiatric treatment, untreated visual or hearing impairment or lack of German language skills. The same criteria were applied to the healthy CG, with the only difference being chronic pain of any origin as an exclusion criterion. The CG consisted of healthy volunteers recruited by word-of-mouth, e-mail

announcements, flyers placed in general practitioners' offices and through invitations to residents of senior citizen housing facilities. All study participants were informed about data protection regulations before the start of the study. Prior to study participation, written declaration of consent of all participants was signed and archived. The study conforms to the principles of the Declaration of Helsinki, was approved by the local research ethics committee (PV5016) and registered with ClinicalTrials.gov (NCT02997891).

Demographic and clinical data

Demographic and clinical data including age, gender, employment, comorbidities, pain medication and pain intensity in the last 7 days using the visual analog scale (VAS) were collected. Hip function was recorded by the Harris Hip Score (HHS) only in the CPG.

Neuropsychological tests

The Mini-Mental State Examination (MMSE) was performed to detect dementia and exclude patients and controls with a score of 24 and below. The distinct cognitive dimensions were investigated by the following neuropsychological tests:

Rey–Osterrieth complex figure test (ROCFT) [24]

The participant is requested to draw a complex figure with a total of 18 items, afterwards the figure must be drawn from memory and after another 30 min again. The ROCFT measures the visual construction and the visual memory performance.

Rivermead behavioral memory test (RBMT) [25]

The RBMT is a diagnostic test consisting of eleven tasks to identify memory problems. We used the sub-test “story” to examine verbal short- and long-term memory. A short story is read aloud, and the test person is asked to give a verbatim report of it (immediate recall). After 30 min, the participant is asked to repeat the story again (delayed recall). Each reproduced item was awarded with points for verbatim or analogous items reproduction. Conclusions about the executive functions “problem solving” and “planning” were drawn of the results.

d2 test of attention [26]

The participant must mark any letter “d” in 14 lines with two marks around above or below it in any order. The patient has 20 s per line to mark all items between wrong items. From the correct, incorrect, and omitted markings, scores can be

formed, of which the “concentration performance” (CONC) is derived. CONC describes the number of correctly detected target items minus the number of errors of commission. The test is suitable for the examination of selective attention. Furthermore, the evaluation of “wrong marking errors” allows conclusions about the executive function “response inhibition”.

Trail making test (TMT) [27]

The TMT part A comprises numbers from 1 to 25, which must be connected in ascending order as quickly as possible. In part B, letters are mixed in between, and the participant must alternately combine numbers and letters in sequence (1–A–2–B–3–C... 13–J). The time required for the two parts represents a measure of attention and executive function “updating” and “set shifting”. Psychomotor speed and visual perception exert a significant influence. By subtracting A from B, the influence of psychomotor speed can be reduced [28].

Verbal fluency F-A-S test [29]

The task of the F-A-S test is to enumerate as many words as possible with the initial letter “s” in 60 s. Personal names and words with the same word stem are not validated. The total number of words was not only used for the short-term memory, but also for the evaluation of the executive function [30]. “Set shifting” and “updating” play a decisive role completing this task.

Confounding factors

The potentially confounding factors depression and anxiety were determined by means of questionnaires. The Patients Health Questionnaire (PHQ-9) [31] and Generalized Anxiety Disorder (GAD-7) [32] questionnaire include items about depression and anxiety, covering core DSM-IV criteria of depressions and generalized anxiety disorders. Both scores differentiate between four levels from mild to severe depression/anxiety disorder.

Statistical analysis

The primary outcome, differences in cognitive performance, was evaluated using independent *t*-tests for continuous data to determine whether significant differences exist between CPG and CG. To analyze whether these differences are also clinically relevant effect sizes according to Cohen (*d*-values between 0.2 and 0.5 represent a small effect without practical significance, *d*-values between 0.5 and 0.8 represent a medium effect with moderate practical significance, all values above 0.8 have a large effect with

high practical importance) were calculated for each *t*-test [33]. The effect size illustrates the practical relevance of statistically significant results. To evaluate the secondary goal, confounding effect of depression and anxiety, mediator analyses with multiple regressions were conducted for each neuropsychological test. This method can be used to examine potentially significant indirect effects of depression and anxiety on the relationship between pain and cognition. This relationship is described by the Pearson correlation (*r*). Since age has a possible influence on neuropsychological test results partial correlations (r_{partial}) were calculated to exclude the influence of this variable if necessary. Additionally, descriptive statistics were calculated to present demographic data by means, standard deviations, and percentages. Any differences in sociodemographic parameters were analyzed by *t*-tests for continuous data and Chi-square tests for categorical data. Data analyses were performed with SPSS statistical software version 25 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and JASP (Version 0.14) [34]. *P* values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

Results

The study enrolled 148 patients with unilateral OA of the hip into the CPG out of a total of 575 respondents who were screened for participation. In the CG, 83 participants out of a total 114 respondents were included. One participant of the CG had to be excluded from the study due to a MMSE result < 25 . Demographic and clinical data, including outcomes of depression and anxiety scores, are listed in Table 1. There were no significant differences between the two groups in age, sex, occupation, and number of comorbidities. Pain assessment by the visual analog scale (VAS) showed a highly significant difference ($p < 0.001$) in pain between CPG (mean 6.1 ± 2.1) and CG (0.9 ± 1.3). No neurological comorbidities, such as brain trauma, stroke or epilepsy were reported. A synopsis of means and standard deviates of the neuropsychological test results are presented in supplementary Table 1.

Memory

The impairment of the visual, spatial, and verbal short-term and long-term memory was tested by ROCFT and RBMT. In both tests, the results of the CPG were significantly lower with medium to large effect sizes (“ROCFTmemory” $p < 0.001$, $d = 0.62$; “ROCFTmemory quotient” $p = 0.001$, $d = 0.51$; “RBMTrecall” $p < 0.001$, $d = 0.80$; “RBMTdelayed recall” $p < 0.001$, $d = 1.15$; (Figs. 1 and 2).

Table 1 Demographic and clinical characteristics of the study cohorts

	Chronic pain group	Control group	<i>p</i> value
Age in years (mean, SD)	68.0 (9.9)	66.8 (7.8)	0.306
Sex (<i>N</i> , %)	78 females (52.7%)	44 females (53.7%)	0.889
Pain intensity (mean, SD)			
	6.1 (2.1)	0.9 (1.3)	< 0.001
Pain medication (<i>N</i> , %)			
Opiates + non-opiates	11 (7.8%)	2 (2.9%)	< 0.001
Non-opiates	61 (43.6%)	6 (8.7%)	
No pain medication	68 (48.6%) (8 missings)	61 (88.4%) (13 missings)	
Depression (<i>N</i> , %)			
Minimal	50 (38.5%)	63 (81.8%)	< 0.001
Mild	62 (47.7%)	12 (15.6%)	
Moderate	13 (10.0%)	1 (1.3%)	
Severe	5 (3.8%) (18 missings)	1 (1.3%) (5 missings)	
Anxiety (<i>N</i> , %)			
Minimal	91 (70.0%)	66 (85.7%)	0.01
Mild	33 (25.4%)	10 (13.0%)	
Moderate	4 (3.1%)	1 (1.3%)	
Severe	2 (1.5%) (18 missings)	0 (0%) (5 missings)	
Occupation (<i>N</i> , %)			
Full time	25 (19.4%)	20 (26.0%)	0.282
Half time	18 (14.0%)	6 (7.8%)	
Unemployed/pension	86 (66.6%) (19 missing)	51 (66.2%) (5 missing)	
Number of comorbidities (mean, SD)	1.0 ($\pm$ 0.9)	1.0 ($\pm$ 1.2)	0.957
HHS (mean, SD)	58.2 ($\pm$ 13.9)	–	–
Kellgren–Lawrence score			
0	0 (0.0%)	–	–
1	0 (0.0%)		
2	10 (6.8%)		
3	95 (64.2%)		
4	43 (29.1%)		

HHS Harris hip score, SD standard deviation

Attention

Selective attention, measured by d2 test, was significantly lower in the CPG with medium effect sizes (“total marks” $p < 0.001$, $d = 0.55$, “total marks – mistakes” $p < 0.001$, $d = 0.53$, “concentration performance” $p = 0.004$, $d = 0.42$). The investigation of split attention (TMTB) bordered on significance ($p = 0.09$; Figs. 3 and 4).

Executive function

Wrong markings from the d2 test were used as a measurement value for the executive function “response

inhibition”. There was no evidence for a significant deterioration of “response inhibition” in the CPG ($p = 0.234$). According to the results of TMTB and the.

F-A-S test (“TMTB” $p = 0.09$; “TMTB–A” $p = 0.296$; “F-A-S” $p = 0.129$), “set shifting”, “updating” and “complex executive functions” did not indicate significant differences between the groups (Figs. 4 and 5). On the contrary, considering the results of the ROCFT executive function such as “planning” and “problem solving” seem to be impaired.

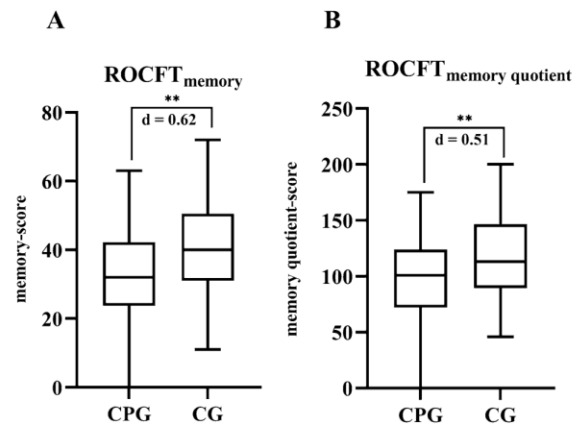


Fig. 1 The memory **A** and memory quotient **B** scores of the Rey–Osterrieth complex figure test (ROCFT) reveal a significant impairment of the memory in the chronic pain group (CPG) as compared to the control group (CG). ** $p < 0.001$

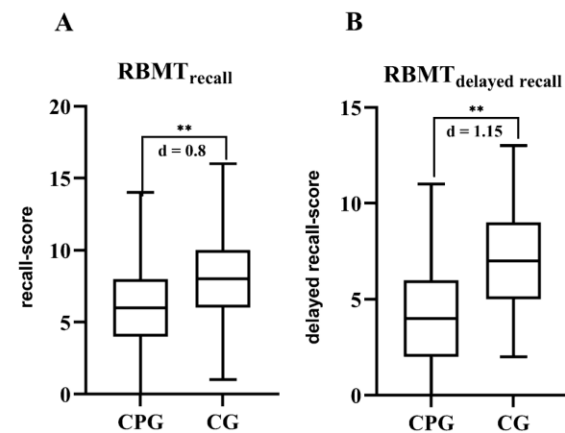


Fig. 2 The Rivermead behavioral memory test (RBMT) reveals a significant impairment of behavioral memory in the chronic pain group (CPG) as compared to the control group (CG) in both recall (**A**) and delayed recall (**B**) qualities. ** $p < 0.001$

Influence of depression and anxiety on the relationship between pain and cognition

Significant small to moderate correlations ($p < 0.001$) between $r = 0.225$ and $r = 0.446$ were found between age and all but one neuropsychological test parameter. The sum of errors of the d2 test showed no significant correlation with age ($p = 0.691$). Taken the effect of age into account, partial correlations between VAS pain intensity and neuropsychological test parameters demonstrated significant correlations for selective attention (“d2total marks” $r_{\text{partial}} = -0.268$, $p < 0.001$; “d2total marks – mistakes”

$r_{\text{partial}} = -0.262$, $p < 0.001$; “d2concentration performance” $r_{\text{partial}} = -0.194$, $p = 0.01$), visual memory (“ROCFT-memory” $r_{\text{partial}} = -0.322$, $p < 0.001$; “ROCFTmemory quotient” $r_{\text{partial}} = -0.266$, $p < 0.001$) and verbal memory (“RBMTrecall” $r_{\text{partial}} = -0.268$, $p < 0.001$; “RBMTdelayed recall” $r_{\text{partial}} = -0.396$, $p < 0.001$) but not for psychomotor speed (“TMTA” $p = 0.066$, “TMTB” $p = 0.17$, “TMTB–A” $p = 0.497$).

To evaluate the potential indirect effects of depression and anxiety as confounding variable on these significant relationships, a multivariate mediator analysis was performed. All analyses revealed no significant confounding influence of depression and anxiety (Table 2).

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first study to investigate cognition in patients with chronic pain caused by OA of the hip. We analyzed various facets of cognitive performance (selective/shared attention, verbal/visual memory, and executive functions) and the impact of potential confounding factors (depression and anxiety) on cognitive performance in 148 patients with chronic pain due to end-stage unilateral hip OA. We compared the results to a CG of 82 free of chronic pain of any cause. The major finding is that chronic pain due to hip OA is associated with significantly worse test results with high effect sizes in neuropsychological tests measuring verbal/visual short-term, long-term memory and selective attention. Executive functions are only partially impaired, with lower scores for “problem solving” and “planning”, while “updating”, “set shifting”, “response inhibition”, and “reflection” appeared intact. In a follow up study of this patient collective, Strahl et al. [35] demonstrated the improvement of cognition, measured by the same neuropsychological test battery, six months after total hip arthroplasty. The potential confounders do not appear to have measurable impact on cognition in the hip OA population. Since the neuropsychological test battery used in this study is available in many languages, reproducing these tests and findings in an English-speaking population is possible.

Cognitive functions

Regarding *memory* and *attention* (measured by ROCFT and RBMT), the present findings do correspond to previously published results on cognitive impairment in patients with chronic pain of other etiology [3–10, 36–40].

Regarding *executive function*, the effect of chronic pain is more diverse. Executive functions are a set of cognitive processes that are necessary for cognitive control of behavior. Some executive functions are clearly impaired in hip OA such as “planning” and “problem solving” (measured

Fig. 3 The d2 test reveals significant differences in the total marks (A), total marks minus mistakes (D) and concentration performance (E) indicating an impairment of selective attention and executive function in the chronic pain group (CPG) as compared to the control group (CG). Omit mistakes (B) and wrong marks (C) displayed no significant differences. $**p < 0.001$

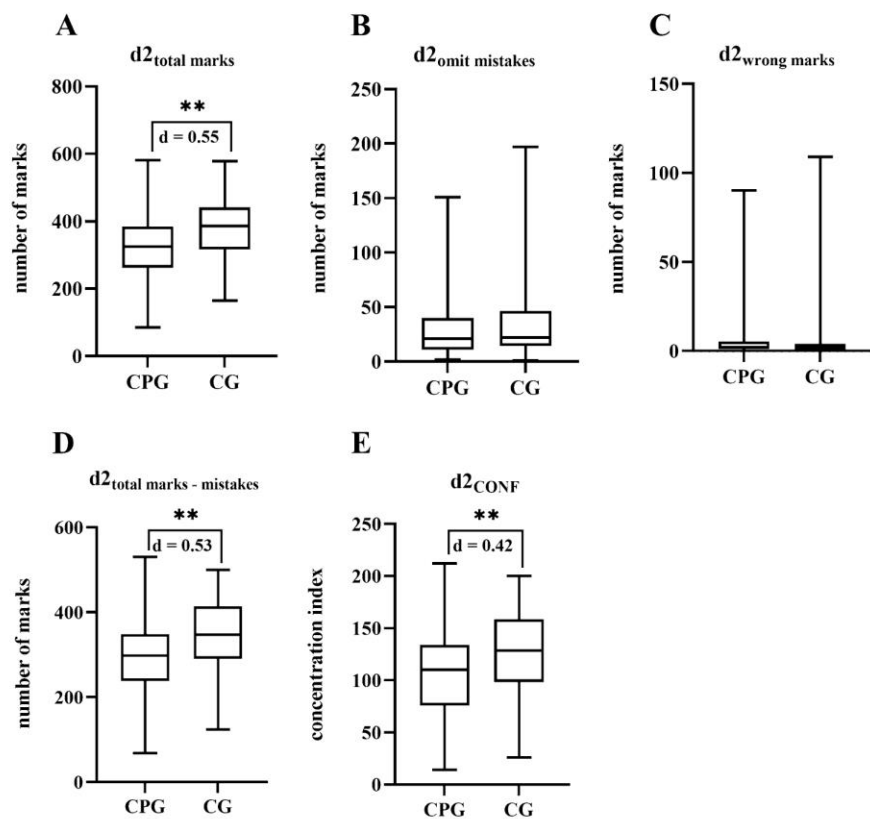
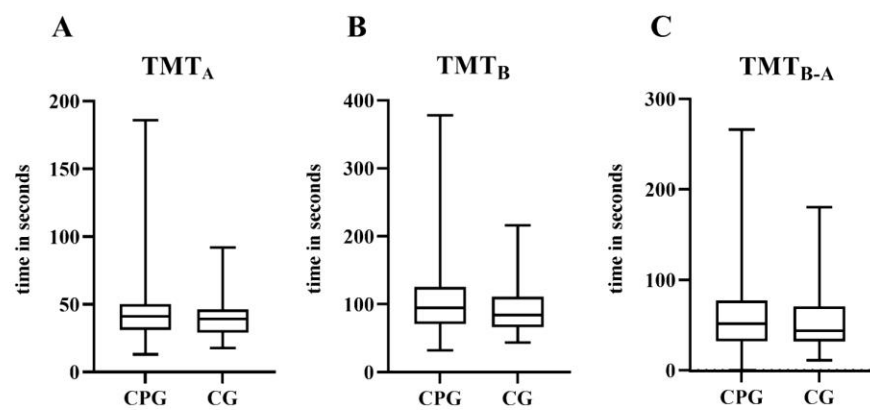


Fig. 4 A, B, C The Trail Making Test (TMT) does not reveal differences in the executive functions *set shifting* and *updating* between the chronic pain group (CPG) and the control group (CG). These functions appear to be unaffected by hip OA



by ROCFT), while others do not seem to be altered in patients with chronic hip OA pain. For example, “response inhibition” (measured by wrong markings in the d2 test), “reflecting” (measured by F-A-S), “set shifting” and “updating” (measured by TMTB and TMTB–A) did not show any difference.

Interestingly, some of these qualities, which are not affected by chronic hip OA, have been previously described to be altered in patients with other chronic

pain conditions. Specifically, “set shifting” was shown to be impaired in patients with fibromyalgia [19, 41] and chronic pain conditions due to visceral, musculoskeletal, and neuropathic pain [42]. We believe that cognitive aging is the reason for this discrepancy [43]. The average age of patients in the present was 68.0 years while the average age of the previously published work ranged from 48.1 years to 53.6 years. Therefore, it is conceivable that a significantly younger study group with hip OA may also

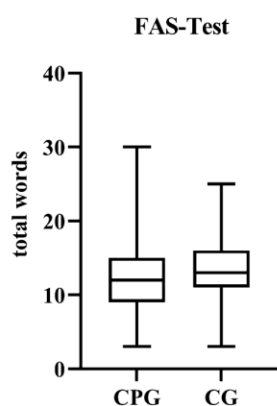


Fig. 5 The verbal fluency test F-A-S does not reveal any differences in the executive functions *set shifting* and *updating* between the chronic pain group (CPG) and the control group (CG)

present impaired “set shifting” as compared to an CG of the same age.

Other qualities such as “planning” and “problem solving” have previously been shown to remain unaffected in patients with rheumatoid arthritis compared to a healthy CG [44].

Taken together, the present results and previously published work demonstrate that cognitive functions are subject to change in patients with chronic musculoskeletal pain

in a complex, not a uniform, manner. The extent of cognitive impairment appears to depend on the cause of chronic musculoskeletal pain, pain intensity, pain progress and pain localization. Further delineating specific interactions of the various qualities of the CNS cognitive function with various chronic OA pain qualities from, e.g., knee, hip, and shoulder, may help counseling patients regarding the options and expected benefits of elective joint replacement surgery beyond pain control.

Potential confounders

In the present study, there was no significant influence of depression or anxiety on cognition (Table 2). This is consistent with published literature in that depression and anxiety secondary to chronic pain of different causes were not associated with impaired cognition [5, 42, 45, 46], while primary depression or anxiety disorders were related to cognitive impairment [22, 23, 41, 47–49]. Obviously, when depression or anxiety is secondary to pain, their effect on cognition is run over by a dominant effect of pain on cognition.

Pain severity

Increasing pain severity has been demonstrated to be associated with decreased cognitive performance in patients with chronic back pain, visceral, musculoskeletal, and

Table 2 Multivariate mediator analysis for indirect effects of depression and anxiety on the relationship between pain and cognition

Indirect effects of depression	Estimate	SD error	z-value	p value	95% confidence interval	
					Lower	Upper
VAS pain → PHQ → d2 _{total marks}	0.275	1.426	0.193	0.847	−2.519	3.070
VAS pain → PHQ → d2 _{total marks-mistakes}	0.482	1.278	0.377	0.706	−2.024	2.988
VAS pain → PHQ → d2 _{concentration performance}	0.425	0.593	0.717	0.473	−0.737	1.588
VAS pain → PHQ → ROCFT _{memory}	−0.207	0.214	−0.966	0.334	−0.626	0.212
VAS pain → PHQ → ROCFT _{memory quotient}	−0.647	0.599	−1.081	0.280	−1.820	0.526
VAS pain → PHQ → RBMT _{recall}	0.010	0.044	0.223	0.823	−0.076	0.096
VAS pain → PHQ → RBMT _{delayed recall}	0.009	0.042	0.203	0.839	−0.074	0.092
Indirect effects of anxiety	Estimate	SD error	z-value	p value	95% confidence interval	
					Lower	Upper
VAS pain → GAD → d2 _{total marks}	0.527	0.687	0.768	0.443	−0.819	1.873
VAS pain → GAD → d2 _{total marks-mistakes}	0.597	0.619	0.964	0.335	−0.616	1.811
VAS pain → GAD → d2 _{concentration performance}	0.337	0.290	1.161	0.246	−0.232	0.906
VAS pain → GAD → ROCFT _{memory}	0.025	0.102	0.250	0.802	−0.174	0.225
VAS pain → GAD → ROCFT _{memory quotient}	0.003	0.286	0.011	0.991	−0.558	0.564
VAS pain → GAD → RBMT _{recall}	−0.003	0.021	−0.150	0.881	−0.045	0.038
VAS pain → GAD → RBMT _{delayed recall}	0.008	0.020	0.386	0.700	−0.032	0.047

SD error Delta method standard mistakes: Estimate = ML estimator, PHQ Patient Health Questionnaire, GAD generalized anxiety disorder scale

neuropathic pain [46, 50, 51]. Our results also confirm these findings for pain due to hip OA. First, we found weak to moderate significant correlations between pain intensity and our neuropsychological parameter. Second, our CG with a low level of pain showed significantly higher neuropsychological test results as the CPG.

Limitation

Patients were generally tested a week or two before elective total hip arthroplasty. Awaiting surgery might have an influence on performance in neuropsychological tests. However, since anxiety had no influence on the test results, we consider it rather unlikely, that the prospect of surgery played a significant role.

Conclusions

Chronic pain due to end-stage hip OA is part of an emerging complex network of CNS interaction with the musculoskeletal system. It is associated with selective impairment of certain qualities of cognitive performance and this effect is independent of depression or anxiety. The current findings provide the rationale for future studies investigating to which extent total hip arthroplasty may improve cognition in elderly patients and, thus, provide benefits that may go well beyond pain control.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00402-022-04445-x>.

Acknowledgements We thank Maike Niemann, study nurse, Nils Katwinkler and Wiebke Hauskeller, medical students, for their crucial role as contributors in data collection and documentation.

Funding Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. This work was supported by the "Stiftung Endoprothetik" [grant number S01/15].

Declarations

Conflict of interest The authors declare that they do not have a conflict of interest.

Ethical approval The study conforms to the principles of the Declaration of Helsinki and was approved by the local research ethics committee (PV5016).

Informed consent Prior to study participation, written declaration of consent of all participants was signed and archived.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long

as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

1. Phillips CJ (2009) The cost and burden of chronic pain. *Rev Pain* 3(1):2–5
2. Jones E (1957) Pain. *Int J Psychoanal* 38:255–257
3. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ (2001) Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum* 44(9):2125–2133
4. Shin SY, Katz P, Wallhagen M, Julian L (2012) Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 64(8):1144–1150
5. Ferreira Kdos S, Oliver GZ, Thomaz DC et al (2016) Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. *Arq Neuropsiquiatr* 74(5):361–366
6. Karp JF, Reynolds CF 3rd, Butters MA et al (2006) The relationship between pain and mental flexibility in older adult pain clinic patients. *Pain Med* 7(5):444–452
7. Dick BD, Rashedi S (2007) Disruption of attention and working memory traces in individuals with chronic pain. *Anesth Analg* 104(5):1223–1229
8. van Dijk GM, Veenhof C, Lankhorst GJ, Dekker J (2009) Limitations in activities in patients with osteoarthritis of the hip or knee: the relationship with body functions, comorbidity and cognitive functioning. *Disabil Rehabil* 31(20):1685–1691
9. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijk AJ et al (2011) Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. *Clin J Pain* 27(1):70–75
10. Liu X, Li L, Tang F et al (2014) Memory impairment in chronic pain patients and the related neuropsychological mechanisms: a review. *Acta Neuropsychiatr* 26(4):195–201
11. Prakash S, Golwala P (2011) Phantom headache: pain-memory-emotion hypothesis for chronic daily headache? *J Headache Pain* 12(3):281–286
12. Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA et al (2007) Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci* 27(15):4004–4007
13. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K et al (2009) Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci* 29(44):13746–13750
14. Fritz HC, McAuley JH, Wittfeld K et al (2016) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and anterior insular gray matter: results from a population-based cohort study. *J Pain* 17(1):111–118
15. Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S et al (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci* 24(46):10410–10415
16. Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A et al (2005) Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology* 65(9):1483–1486
17. Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K et al (2013) Structural brain changes in chronic pain reflect probably neither damage nor atrophy. *PLoS ONE* 8(2):e54475

18. Gwilym SE, Filippini N, Douaud G et al (2010) Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum* 62(10):2930–2940
19. Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T (2008) Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain* 131(12):3222–3231
20. Quintana JM, Arostegui I, Escobar A et al (2008) Prevalence of knee and hip osteoarthritis and the appropriateness of joint replacement in an older population. *Arch Intern Med* 168(14):1576–1584
21. Cheng Y, Hootman JM, Murphy L et al (2010) Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation – United States, 2007–2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 59:1261–1265
22. Moritz S, Stöckert K, Hauschildt M et al (2017) Are we exaggerating neuropsychological impairment in depression? Reopening a closed chapter. *Expert Rev Neurother* 17(8):839–846
23. Mantella RC, Butters MA, Dew MA et al (2007) Cognitive impairment in late-life generalized anxiety disorder. *Am J Geriatr Psychiatry* 15(8):673–679
24. Osterrieth PA (1944) Le test de copie d'une figure complexe. *Arch Psychol* 30:206–356
25. Wilson B, Cockburn J, Baddeley AD (1985) Rivermead Behavioral Memory Test, 1st edn. Thames Valley, Suffolk
26. Brickenkamp R, Zillmer E (1998) D2 Test of Attention: Manual, 1st edn. Hogrefe and Huber, Oxford
27. Spreen S (1998) A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms, and commentary. 2nd ed. New York: Oxford University Press; p. 447
28. Fals-Stewart W (1992) An interrater reliability study of the Trail Making Test (parts A and B). *Percept Mot Skills* 74:39–42
29. Muriel Deutsch Lezak (1995) Neuropsychological Assessment, 3rd edn. Oxford University Press; p. New York, p 545
30. Stuss DT, Alexander MP (2000) Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res* 63:289–298
31. Löwe B, Kroenke K, Herzog W, Gräfe K (2004) Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J Affect Disord* 81(1):61–66
32. Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW et al (2006) A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch Intern Med* 166(10):1092
33. Cohen J (1988) Statistical power analysis for the behavioural sciences, 2nd edn. Hillsdale, Erlbaum
34. JASP Team (2020). JASP (Version 0.14)[Computer software]
35. Strahl A, Kazim MA, Kattwinkel N et al (2022) Mid-term improvement of cognitive performance after total hip arthroplasty in patients with osteoarthritis of the hip: A prospective cohort study. *Bone Joint J.* 104-B(3):331–340
36. Berryman C, Stanton TR, Jane Bowering K et al (2013) Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain* 154(8):1181–1196
37. Berryman C, Stanton TR, Bowering KJ et al (2014) Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clin Psychol Rev* 34(7):563–579
38. Moore DJ, Meints SM, Lazaridou A et al (2019) The effect of induced and chronic pain on attention. *J Pain* 20(11):1353–1361
39. Meade T, Manolios N, Cumming SR et al (2018) Cognitive impairment in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Care Res* 70(1):39–52
40. Mazza S, Frot M, Rey AE (2018) A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 87(Pt B):183–192
41. Suhr JA (2003) Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue, and pain. *J Psychosom Res* 55:321–329
42. Oosterman J, Derksen LC, van Wijck A et al (2012) Executive and attentional functions in chronic pain: does performance decrease with increasing task load? *Pain Res Manag* 17(3):159–165
43. Anderson ND, Craik FI (2017) 50 Years of Cognitive Aging Theory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci* 72(1):1–6
44. Roldán-Tapia L, Canovas-Lopez R, Cimadevilla J et al (2007) Cognition and perception deficits in fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Clin* 3:101–109
45. Sjogren P, Thomsen AB, Olsen AK (2000) Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage* 19(2):100–108
46. Weiner DK, Rudy TE, Morrow L et al (2006) The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Med* 7(1):60–70
47. Tempesta D, Mazza M, Serroni N et al (2013) Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiatry* 45:236–241
48. Roca M, Vives M, López-Navarro E et al (2015) Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas Esp Psiquiatr* 43(5):187–193
49. Beekman ATF, Comijs HC, Deeg DJH et al (2014) A 13-year prospective cohort study on the effects of aging and frailty on the depression-pain relationship in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 30(7):751–757
50. Eccleston C (1995) Chronic pain and distraction: An experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behav Res Ther* 33(4):391–405
51. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ et al (2011) Memory functions in chronic pain: Examining contributions of attention and age to test performance. *Clin J Pain* 27:70–75

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

2. Darstellung der Publikation

2.1 Einleitung

Mit einer Prävalenz von 19 % in der europäischen Population repräsentieren chronische Schmerzen einen essenziellen Faktor von direkten, indirekten und immateriellen Kosten für die Gesellschaft, die Wirtschaft und die betroffenen Personen (1). Aus der Literatur ist bekannt, dass chronische Schmerzen einen negativen Effekt auf die Kognition ausüben können. Erstbeschrieben ist die Einschränkung des episodischen Gedächtnisses bei Patienten mit chronischen Schmerzen durch Jones im Jahre 1957 (2). Seither wurde in vielen weiteren Studien die Einschränkung der Kognition durch chronische Schmerzen unterschiedlichster Ätiologie untersucht. Dazu zählen unter anderem muskuloskelettale Schmerzzustände, wie chronische Rückenschmerzen, rheumatoide Arthritis und weitere (3-10). Die Schwächen der bisherigen Studien liegen in der Untersuchung von lediglich einzelnen kognitiven Domänen und dem Außerachtlassen von potenziellen Einflussfaktoren, wie Depressionen, Angststörungen und Schmerzintensität. Prakash et al. (11) beschrieben, dass das Gedächtnis und Schmerzen dieselben zentralnervösen Pfade, einschließlich dem anterioren cingulären Cortex, dem präfrontalem Cortex, dem Hypothalamus, der Insel, dem Hippocampus und der Amygdala, aktivieren. Dieser Befund unterstützt auch die nachgewiesene Beziehung zwischen der Abnahme grauer Substanz in verschiedenen Hirnregionen und chronischen Schmerzen unterschiedlichster Ätiologie (12-19).

Die Reduktion grauer Substanz im anterioren cingulären Cortex, im dorsolateralen präfrontalem Cortex, in der Inselregion und im Operculum ist bereits bei Patienten mit chronischen Hüftschmerzen nachgewiesen worden (13,17). Obwohl die Prävalenz der Hüftarthrose (HA) mehr als 7% in der Altersgruppe zwischen 60 – 90 Jahren beträgt (20) und

somit eine der Hauptursachen für chronische Schmerzen repräsentiert (21), fehlen weiterführende Studien bezüglich der Kognition bei Patienten mit HA.

Weiterhin wurden Kognitionseinschränkungen bei Depressionen und Angststörungen, sowie erhöhte Raten von Depressionen und Angststörungen bei chronischen Schmerzpatienten nachgewiesen (22,23). Eine zusätzliche Einschränkung der Kognition aufgrund dieser psychischen Erkrankungen ist somit bei Patienten mit HA nicht auszuschließen.

Das primäre Ziel der vorliegenden Arbeit ist die Kognition bei Patientin mit chronischen Schmerzen, verursacht durch eine unilaterale HA, zu untersuchen und diese mit einer gesunden Kontrollgruppe (KG) zu vergleichen. Das sekundäre Ziel ist die Evaluierung eines möglichen Effektes von Depressionen und Angststörungen, sowie Schmerzintensität in Bezug auf Schmerzen und die Kognition.

2.2 Methoden

2.2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Untersuchung wurde als monozentrische und prospektive Beobachtungsstudie durchgeführt. Das Einschlusskriterium für die Patienten in der chronischen Schmerzgruppe (CSG) war chronische Schmerzen verursacht durch eine fortgeschrittene unilaterale HA mit geplanter operativer Therapie (Implantation einer Hüftgelenktotalendoprothese). Die Ausschlusskriterien waren: Chronische Schmerzen anderer Genese, bilaterale HA, Demenz, Substanzmittelabhängigkeit, fortlaufende psychiatrische Behandlung, unbehandelte Seh- oder Hörstörung, mangelnde Sprachkenntnisse. Dieselben Ausschlusskriterien wurden mit Ausnahme des Einschlusskriteriums für die KG angewandt. Die KG wurde aus gesunden Probanden rekrutiert, welche mündlich, per Emailanschreiben oder Flyer kontaktiert wurden.

Die Studie entspricht den ethischen Grundsätzen der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission angenommen.

2.2.2 Demographische und klinische Daten

Folgende demographische und klinische Daten wurden erhoben: Alter, Geschlecht, Berufstätigkeit, Komorbiditäten und Schmerzmedikation. Die Hüftfunktion wurde durch den Harris Hip Score (HHS) in der CSG beurteilt.

2.2.3 Neuropsychologische Testbatterie

Der Mini-Mental-Status-Test (MMST) wurde zum Screening von Demenzerkrankungen durchgeführt. Ein Ausschluss von der Studie erfolgte ab einem Testergebnis von 24 Punkten. Die neuropsychologische Testbatterie zur Untersuchung der kognitiven Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen bestand aus den folgenden Messinstrumenten:

1. Rey-Osterrieth Complex Figure Test (ROCFT) (24)
2. Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) (25)
3. d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test (26)
4. Trail Making Test (TMT) (27, 28).
5. Wortflüssigkeitstest (F-A-S Test) (29, 30)

2.2.4 Störfaktoren

Die potenziellen Störfaktoren, Depression und Angststörung, wurden über Fragebögen (Patients Health Questionnaire (PHQ-9), Generalized Anxiety Disorder (GAD-7)) erhoben (31,32). Die Schmerzintensität wurde anhand der visuellen Analogskala (VAS) ermittelt.

2.2.5 Statistische Analyse

Zur Überprüfung der primären Hypothese, Unterschiede zwischen der CSG und der KG bezüglich der Kognition, wurden t-Tests für unabhängige Stichproben angewandt. Zur Analyse der klinischen Relevanz dieser Unterschiede wurde für jeden t-Test die Effektstärke

nach Cohen (Cohen's d) berechnet. Die Effektstärke wird als klein ($d = 0,2 - 0,5$), mittel ($d = 0,5 - 0,8$) und groß ($d > 0,8$) definiert (33). Diese Grenzen sind jedoch nicht starr zu interpretieren, da auch kleine Effektstärken relevante klinischen Auswirkungen haben können. Zur Beurteilung der Störfaktoren auf die Beziehung von Schmerzen und Kognition wurden Mediatoranalysen mit multiplen Regressionen herangezogen. Das Verhältnis dieser Variablen wurde durch den Pearson Korrelationskoeffizient (r) definiert. Hierbei zeigte die Variable „Alter“ einen negativen Einfluss auf die Ergebnisse der neuropsychologischen Testbatterie, sodass diese Variable mittels partieller Korrelationen (r_{partial}) eliminiert wurde. Die Darstellung der soziodemographischen Daten erfolgte anhand von Mittelwerten, Standardabweichung und prozentualen Verteilungen. Unterschiede der soziodemographischen Parameter wurden mit dem t-Test und dem Chi-Quadrat-Test untersucht. Die Datenanalyse wurde mit Hilfe des Programmpakets SPSS 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) and JASP (Version 0.14) durchgeführt (34). Für alle Analysen wurde der Signifikanz-Wert (p) kleiner als 0,05 als statistisch signifikant definiert.

2.3 Ergebnisse

Insgesamt wurden 148 Teilnehmer in die CSG und 82 Teilnehmer in die KG eingeschlossen. Die soziodemographischen und klinischen Daten, sowie die Ergebnisse der Fragebögen, sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der CSG und der KG für die Variablen Alter, Geschlecht, Berufstätigkeit oder Anzahl der Komorbiditäten festgestellt werden. Hingegen konnte ein signifikanter Unterschied ($p < 0,001$) in Bezug auf Schmerzintensität zwischen der CSG (VAS $6,1 \pm 2,1$) und der KG (VAS $0,9 \pm 1,3$) ermittelt werden. Eine Zusammenfassung der einzelnen neuropsychologischen Testergebnisse sind in der supplementären Tabelle 1 präsentiert.

2.3.1 Gedächtnis

Die Beeinträchtigung des visuellen, räumlichen und verbalen Kurz- und Langzeitgedächtnisses wurde mittels des ROCFT und des RBMT untersucht. Die CSG zeigte in beiden Tests ein signifikant schlechteres Ergebnis mit mittleren bis großen Effektstärken (“ROCFT-Gedächtnis” $p < 0,001$; $d = 0,62$; “ROCFT-Gedächtnisquotient” $p = 0,001$; $d = 0,51$; “RBMT-unmittelbarer Abruf” $p < 0,001$; $d = 0,80$; “RBMT-verzögerter Abruf” $p < 0,001$; $d = 1,15$; Abbildung 1 und 2).

2.3.2 Aufmerksamkeit

Die selektive Aufmerksamkeit, erhoben mit dem d2 Test, zeigte für die CSG im Vergleich mit der KG signifikant schlechtere Ergebnisse mit mittleren Effektstärken (“Gesamtzahl aller markierten Zeichen” $p < 0,001$; $d = 0,55$; “Gesamtzahl aller markierten Zeichen - Fehlerrohwert” $p < 0,001$; $d = 0,53$; “Konzentrationsleistung” $p = 0,004$; $d = 0,42$). Die Untersuchung der geteilten Aufmerksamkeit (TMT B) zeigte bei einem p -Wert von 0,09 keinen signifikanten Unterschied (Abbildung 3 und 4).

2.3.3 Exekutivfunktion

Verwechslungsfehler des d2 Testes wurden zur Bewertung der exekutiven Funktion „inhibition“ (Inhibition dominanter Antworttendenzen) genutzt. Bezüglich dieser kognitiven Domäne zeigte sich keine signifikante Einschränkung in der CSG ($p = 0,234$). Auch die Ergebnisse des TMT B und des F-A-S Testes (“TMT B” $p = 0,09$; “TMT B-A” $p = 0,296$; “F-A-S” $p = 0,129$) zeigten keine signifikant schlechteren Ergebnisse in Bezug auf das „set shifting“ (Wechsel von Aufmerksamkeitsfokus) und „updating“ (Aktualisierung von Arbeitsgedächtnisinhalten) im Vergleich zwischen den Gruppen (Abbildung 4 und 5). Im Gegensatz dazu, scheinen in Anbetracht der ROCFT-Ergebnisse die Exekutivfunktion „Planen“ und „Problemlösung“ signifikant beeinträchtigt.

2.3.4 Einfluss der Störfaktoren auf die Beziehung von Schmerzen und Kognition

Unter Ausschluss der Variable „Alter“ demonstrierten die partiellen Korrelationen zwischen Schmerzintensität (VAS) und den neuropsychologischen Parametern eine signifikante Korrelation zur selektiven Aufmerksamkeit (d2 „Gesamtzahl aller markierten Zeichen“ $r_{\text{partial}} = -0,268$; $p < 0,001$; d2 „Gesamtzahl aller markierten Zahlen - Fehlerrohwer“ $r_{\text{partial}} = -0,262$; $p < 0,001$; d2 „Konzentrationsleistung“ $r_{\text{partial}} = -0,194$; $p = 0,01$), zum visuellen Gedächtnis („ROCFT-Gedächtnis“ $r_{\text{partial}} = -0,322$, $p < 0,001$; „ROCFT-Gedächtnisquotient“ $r_{\text{partial}} = -0,266$; $p < 0,001$) und zum Gedächtnis („RBMT-unmittelbarer Abruf“ $r_{\text{partial}} = -0,268$; $p < 0,001$; „RBMT-verzögerter Abruf“ $r_{\text{partial}} = -0,396$; $p < 0,001$). Die psychomotorische Geschwindigkeit („TMT A“ $p = 0,066$; „TMT B“ $p = 0,17$; „TMTB-A“ $p = 0,497$) hingegen zeigte keine signifikante Korrelation.

Zur Evaluierung des Einflusses der Störfaktoren Depression und Angststörung auf die oben genannten Korrelationen wurde eine multivariate Mediatoranalyse durchgeführt. Diese Analyse zeigte keinen signifikanten Einfluss der untersuchten Störfaktoren auf die kognitiven Einschränkungen (Tabelle 2).

2.4 Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden unterschiedliche Domänen der Kognition (Aufmerksamkeit, Gedächtnis und Exekutivfunktionen) und der Einfluss von potenziellen Störfaktoren (Depression, Angststörung und Schmerzintensität) auf den Zusammenhang von Schmerzen und Kognition bei 148 Patienten mit einer unilateralen HA untersucht und mit einer gesunden KG von 82 Teilnehmern verglichen. Die bedeutendste Erkenntnis dieser Studie besteht darin, dass chronische Hüftschmerzen mit signifikant schlechteren Ergebnissen in den neuropsychologischen Testungen mit moderaten bis hohen Effektstärken assoziiert

sind. Dies betrifft insbesondere das verbale/visuelle Kurz- und Langzeitgedächtnis und die selektive Aufmerksamkeit. Die Exekutivfunktionen hingegen sind nur teilweise betroffen. Während „Problemlösung“ und „Planen“ eingeschränkt scheinen, sind die „inhibition“, das „updating“ und das „set shifting“ intakt. In einer weiterführenden Studie konnten Strahl et al. (35) an diesem Patientenkollektiv anhand einer Wiederholung der gleichen Testungen eine Verbesserung der Kognition nach Implantation einer Hüftgelenksendoprothese sechs Monate postoperativ nachweisen. Die potenziellen Störfaktoren, Depression und Angststörung, scheinen keinen messbaren Effekt auf die Kognition in dem Kollektiv mit HA zu haben.

Kognitive Fähigkeiten

Bezüglich des Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit (gemessen durch ROCFT und RBMT) entsprechen die vorgestellten Befunde den bisher veröffentlichten Ergebnissen zu kognitiven Einschränkungen bei Patienten mit chronischen Schmerzen anderer Ätiologie (3-10, 36-40). Jedoch herrscht über die Auswirkungen von chronischen Schmerzen auf die Exekutivfunktionen weiterhin Uneinigkeit. Die Exekutivfunktionen repräsentieren eine Zusammenstellung von kognitiven Prozessen, welche zur Kontrolle des Verhaltens notwendig sind. Während „Problemlösung“ und „Planen“ (gemessen durch ROCFT) scheinbar durch eine HA eingeschränkt wurden, sind andere Exekutivfunktionen nicht betroffen. Die „inhibition“ (gemessen durch Falschmarkierungen des d2-Testes) das „updating“ und das „set shifting“ (gemessen durch TMT B und TMT B-A) sind nicht eingeschränkt. Interessanterweise wiesen einige Studien bei den drei zuletzt genannten Exekutivfunktionen, in Zusammenhang mit anderen chronischen Schmerzzuständen eine Beeinträchtigung nach. Insbesondere beim „set shifting“ wurde eine Einschränkung bei Patienten mit Fibromyalgie (19,41) und bei chronischen viszerale oder neuropathischen Schmerzen demonstriert (42). Ein möglicher Erklärungsansatz besteht darin, dass ein kognitiver Alterungsprozess der Grund

für diese Diskrepanz darstellen könnte (43). Das durchschnittliche Alter unseres Patientenkollektives lag bei 68 Jahren, hingegen lag das Patientenalter der oben aufgeführten Studien im Bereich von 48,1 bis 53,6 Jahren. Daher ist eine Beeinträchtigung des „set shifting“ in einem jüngeren Patientenkollektiv mit HA erdenklich. Hingegen bestätigt die in der Literatur beschriebene Einschränkung der Domänen „Planen“ und „Problemlösung“ bei Patienten mit rheumatoider Arthritis die Ergebnisse dieser Studie (44).

Anhand vorliegender und vorheriger Arbeiten lässt sich zusammenfassend feststellen, dass die kognitiven Funktionen von Patienten mit muskuloskelettalen Schmerzen multiplen und komplexen Veränderungen unterliegen. Das Ausmaß der kognitiven Einschränkung hängt im Wesentlichen von der muskuloskelettalen Schmerzursache, Schmerzintensität, Schmerzverlauf und Schmerzlokalisation ab. Weitere Interaktionen zwischen den Domänen der Kognition mit den unterschiedlichen Schmerzqualitäten von Knie-, Hüft-, oder Schulterarthrose können hilfreich für die Beratung des Patienten in Bezug auf Behandlungsoption und den zu erwartenden Vorteilen einer elektiven Gelenkersatzoperation neben der Schmerzfreiheit sein.

Potenzielle Störfaktoren

In der vorliegenden Arbeit wurde kein signifikanter Einfluss von Depressionen oder Angststörungen nachgewiesen (Tabelle 2). Diese Ergebnisse stimmen mit der aktuellen Literatur überein. Depressionen und Angststörungen hatten im Zusammenhang mit chronischen Schmerzen anderer Genese keinen Effekt auf die Kognition (5,42,45,46), während primäre Formen dieser psychischen Erkrankungen sich negativ auf die kognitive Funktionsfähigkeit auswirken (22,23,41,47-49). Anscheinend wird dieser Effekt durch einen dominanteren Effekt chronischer Schmerzen auf die Kognition überlagert. In Bezug auf die Schmerzintensität findet sich ebenfalls eine Übereinstimmung mit bisheriger Datenlage. Hier

wurden bei erhöhten Schmerzintensitäten kognitive Einbußen bei Patienten mit chronischen Rückenschmerzen, viszeralen, muskuloskelettalen und neuropathischen Schmerzen festgestellt (46,50,51).

2.5 Abbildungen und Tabellen

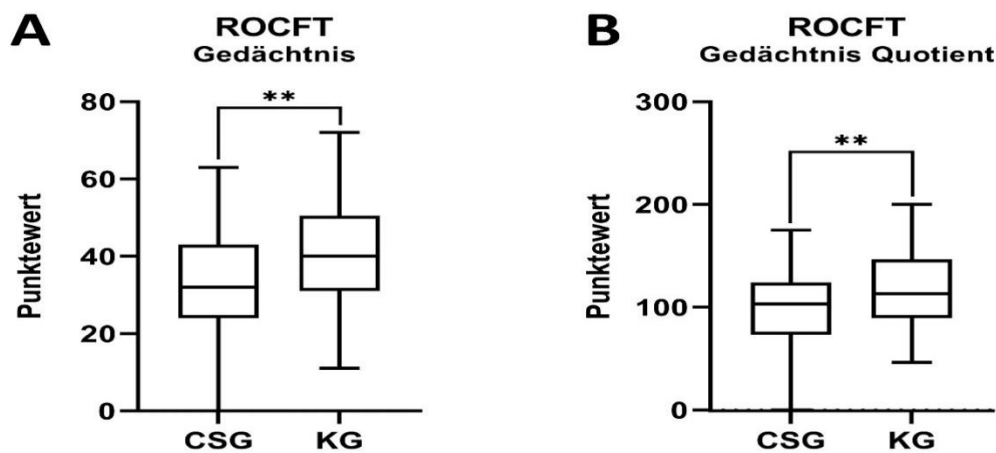


Abbildung 1. Der Gedächtnis- und der Gedächtnisquotient-Wert des Rey-Osterrieth komplexen Figurentestes (ROCFT) zeigen eine signifikante Einschränkung des Gedächtnisses der chronischen Schmerzgruppe (CSG). ** $p < 0,001$.

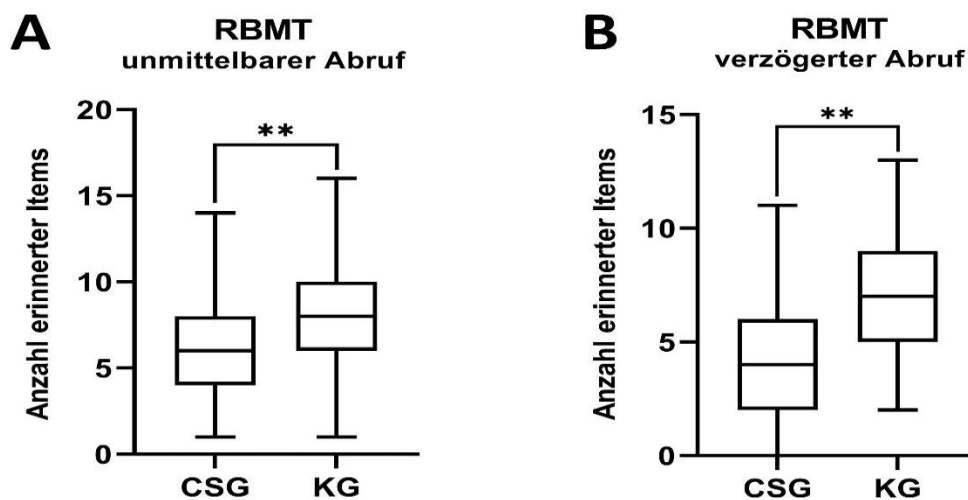


Abbildung 2. Im Vergleich zur KG deckt der Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) eine signifikante Verschlechterung im unmittelbaren und verzögerten Abruf der CSG auf. ** $p < 0,001$.

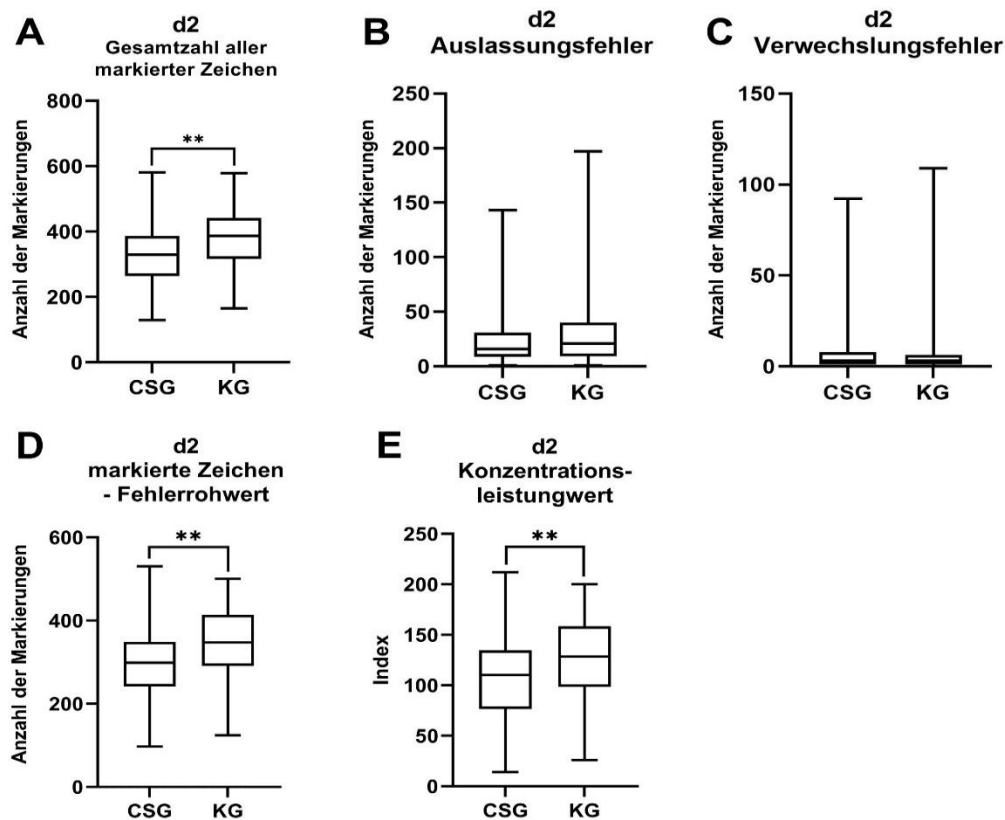


Abbildung 3. Der d2-Test zeigt signifikante Unterschiede Werte für Gesamtzahl aller markierten Zeichen (A), markierte Zeichen – Fehlerrohwert (D), und der Konzentrationsleistung (E), dies deutet auf eine Einschränkung der selektiven Aufmerksamkeit und von Exekutivfunktionen der CSG hin. Auslassungsfehler und Verwechslungsfehler waren nicht signifikant unterschiedlich. ** $p < 0.001$.

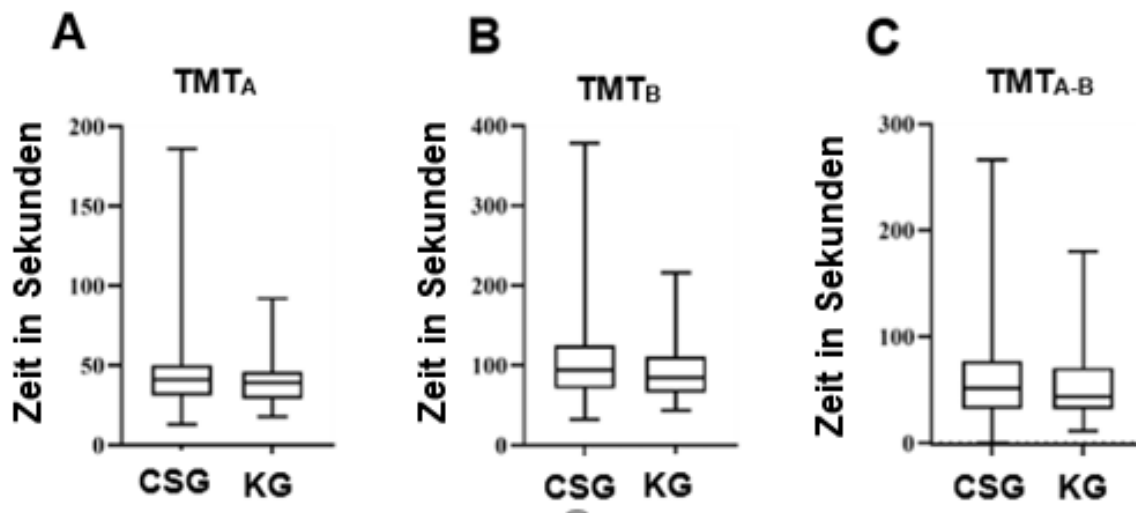


Abbildung 4. Der Trail Making Test (TMT) zeigt keine Unterschiede der Exekutivfunktion *set shifting* und *updating* zwischen den Gruppen. Diese Funktionen scheinen von der HA unbeeinflusst.

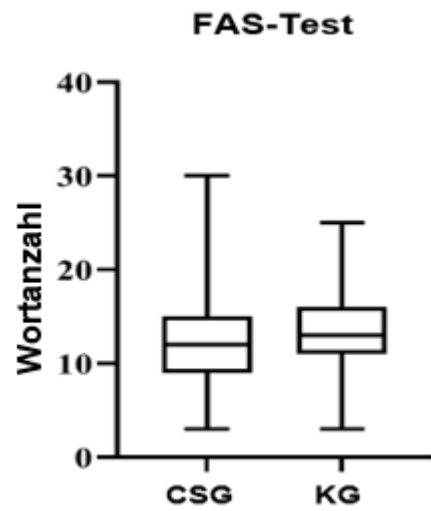


Abbildung 5. Der verbal fluency test F-A-S zeigt keine Einschränkung der Exekutivfunktionen *set shifting* und *updating* zwischen den Gruppen.

Tabelle 1. Demographische und klinische Daten der Gruppen

	CSG	KG	p-Wert
Alter (M, SD)	68,0 (9.9)	66,8 (7,8)	0,306
Geschlecht (N, %)	78 weiblich (52.7 %)	44 weiblich (53.7 %)	0,889
Schmerzintensität (M, SA)	6,1 (2,1)	0,9 (1,3)	< 0,001
Schmerzmedikation (N, %)			
Opiate + Nicht-Opiate	11 (7,8 %)	2 (2,9 %)	< 0,001
Nicht-Opiate	61 (43,6 %)	6 (8,7 %)	
Keine Schmerzmedikation	68 (48,6 %) (8 fehlend)	61 (88,4 %) (13 fehlend)	
Depression (N, %)			
minimal	50 (38,5 %)	63 (81,8 %)	< 0,001
mild	62 (47,7 %)	12 (15,6 %)	
moderat	13 (10,0 %)	1 (1,3 %)	
schwer	5 (3,8 %) (18 fehlend)	1 (1,3 %) (5 fehlend)	
Angststörung (N, %)			
minimal	91 (70,0 %)	66 (85,7 %)	< 0,001
mild	33 (25,4 %)	10 (13,0 %)	
moderat	4 (3,1 %)	1 (1,3 %)	
schwer	2 (1,5 %) (18 fehlend)	0 (0 %) (5 fehlend)	
Berufsstatus (N, %)			
Vollzeit	25 (19,4 %)	20 (26,0 %)	0,282
halbtags	18 (14,0 %)	6 (7,8 %)	
arbeitslos/pensioniert	86 (66,6 %) (19 fehlend)	51 (66,2 %) (5 fehlend)	
Anzahl der Komorbiditäten (M, SA)	1,0 ($\pm$ 0,9)	1,0 ($\pm$ 1,2)	0,957
HHS (M, SA)	58,2 ($\pm$ 13,9)	-	-
Kellgren-Lawrence score			
0	0 (0,0 %)	-	-
1	0 (0,0 %)		
2	10 (6,8 %)		
3	95 (64,2 %)		
4	43 (29,1 %)		

Abkürzung: HHS = Harris hip score; M = Mittelwert; SA = Standardabweichung

Tabelle 2. Multivariate Mediatoranalyse für indirekte Effekte von Depressionen und Angststörungen auf die Beziehung zwischen Schmerzen und Kognition

Indirekte Effekte von Depressionen	Schätzung	Standardfehler	z-Wert	p Wert	95% Konfidenz Intervall	
					untere	obere
VAS → PHQ → d2 _{GZ}	0,275	1,426	0,193	0,847	-2,519	3,070
VAS → PHQ → d2 _{GZ} - Fehler	0,482	1,278	0,377	0,706	-2,024	2,988
VAS → PHQ → d2 _{KL}	0,425	0,593	0,717	0,473	-0,737	1,588
VAS → PHQ → ROCFT _{Gedächtnis}	-0,207	0,214	-0,966	0,334	-0,626	0,212
VAS → PHQ → ROCFT _{Gedächtnis Quotient}	-0,647	0,599	-1,081	0,280	-1,820	0,526
VAS → PHQ → RBMT _{Abruf}	0,010	0,044	0,223	0,823	-0,076	0,096
VAS → PHQ → RBMT _{verzögerter Abruf}	0,009	0,042	0,203	0,839	-0,074	0,092

Indirekte Effekte von Angststörungen	Schätzung	Standardfehler	z-Wert	p Wert	95% Konfidenz Intervall	
					untere	obere
VAS → GAD → d2 _{GZ}	0,527	0,687	0,768	0,443	-0,819	1,873
VAS → GAD → d2 _{GZ} - Fehler	0,597	0,619	0,964	0,335	-0,616	1,811
VAS → GAD → d2 _{KL}	0,337	0,290	1,161	0,246	-0,232	0,906
VAS → GAD → ROCFT _{Gedächtnis}	0,025	0,102	0,250	0,802	-0,174	0,225
VAS → GAD → ROCFT _{Gedächtnis Quotient}	0,003	0,286	0,011	0,991	-0,558	0,564
VAS → GAD → RBMT _{Abruf}	-0,003	0,021	-0,150	0,881	-0,045	0,038
VAS → GAD → RBMT _{verzögerter Abruf}	0,008	0,020	0,386	0,700	-0,032	0,047

Abkürzungen: GAD = Generalized Anxiety Disorder Scale; GZ = Gesamtzahl; KL = Konzentrationsleistung; PHQ = Patient Health Questionnaire;

Supplementäre Tabelle 1. Mittelwerte, Standardabweichungen, Standardfehler der neuropsychologischen Testbatterie

	Gruppe	M	SA	SF
ROCFT _{Gedächtnis}	CSG	32,281	13,733	1,137
	KG	40,981	14,346	1,594
ROFCT _{Gedächtnis Quotient}	CSG	97,695	38,511	3,187
	KG	117,263	38,213	4,246
d2 _{GZ}	CSG	328,957	95,566	8,106
	KG	381,243	96,057	11,166
d2 _{GZ} - Fehler	CSG	297,129	88,355	7,494
	KG	343,608	88,090	10,240
d2 _{KL}	CSG	107,835	40,432	3,429
	KG	124,919	40,620	4,722
TMT _A	CSG	46,545	25,434	2,105
	KG	39,721	13,536	1,495
TMT _B	CSG	105,735	53,582	4,497
	KG	94,172	39,099	4,344
TMT _{B-A}	CSG	60,012	40,798	3,424
	KG	54,457	32,690	3,632
F-A-S	CSG	12,345	4,691	0,390
	KG	13,305	4,334	0,479
RBMT _{Abruf}	CSG	5,735	2,666	0,220
	KG	7,978	3,054	0,337
RBMT _{verzögerter Abruf}	CSG	4,069	2,336	0,195
	KG	6,933	2,738	0,302

Abkürzungen: GZ = Gesamtzahl; KL = Konzentrationsleistung; M = Mittelwert; SA = Standardabweichung; SF = Standardfehler

2.6 Literaturverzeichnis

1. Phillips CJ (2009) The Cost and Burden of Chronic Pain. *Rev. Pain.* 3(1):2-5.
2. Jones E (1957) Pain. *Int J Psychoanal.* 38:255–7.
3. Park DC, Glass JM, Minear M, Crofford LJ (2001) Cognitive function in fibromyalgia patients. *Arthritis Rheum.* 44(9):2125-33.
4. Shin SY, Katz P, Wallhagen M, Julian L (2012) Cognitive impairment in persons with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res.* 64(8):1144-50.
5. Ferreira Kdos S, Oliver GZ, Thomaz DC, et al (2016) Cognitive deficits in chronic pain patients, in a brief screening test, are independent of comorbidities and medication use. *Arq Neuropsiquiatr.* 74(5):361-6.
6. Karp JF, Reynolds CF 3rd, Butters MA, et al (2006) The relationship between pain and mental flexibility in older adult pain clinic patients. *Pain Med.* 7(5):444-52.
7. Dick BD, Rashid S (2007) Disruption of attention and working memory traces in individuals with chronic pain. *Anesth Analg.* 104(5):1223-9.
8. van Dijk GM, Veenhof C, Lankhorst GJ, Dekker J (2009) Limitations in activities in patients with osteoarthritis of the hip or knee: the relationship with body functions, comorbidity, and cognitive functioning. *Disabil Rehabil.* 31(20):1685-91.
9. Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ, et al (2011) Memory functions in chronic pain: examining contributions of attention and age to test performance. *Clin J Pain.* 27(1):70-5.
10. Liu X, Li L, Tang F, et al (2014) Memory impairment in chronic pain patients and the related neuropsychological mechanisms: a review. *Acta Neuropsychiatr.* 26(4):195-201.
11. Prakash S, Golwala P (2011) Phantom headache: pain-memory-emotion hypothesis for chronic daily headache? *J Headache Pain.* 12(3):281-6.

- 12.** Kuchinad A, Schweinhardt P, Seminowicz DA, et al (2007) Accelerated brain gray matter loss in fibromyalgia patients: premature aging of the brain? *J Neurosci.* 27(15):4004-7.
- 13.** Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K, et al (2009) Brain gray matter decrease in chronic pain is the consequence and not the cause of pain. *J Neurosci.* 29(44):13746-50.
- 14.** Fritz HC, McAuley JH, Wittfeld K, et al (2016) Chronic Back Pain Is Associated with Decreased Prefrontal and Anterior Insular Gray Matter: Results from a Population-Based Cohort Study. *J Pain.* 17(1):111-8.
- 15.** Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S et al (2004) Chronic back pain is associated with decreased prefrontal and thalamic gray matter density. *J Neurosci.* 24(46):10410-5.
- 16.** Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A et al (2005) Gray matter decrease in patients with chronic tension type headache. *Neurology.* 65(9):1483-6.
- 17.** Rodriguez-Raecke R, Niemeier A, Ihle K et al (2013) Structural brain changes in chronic pain reflect probably neither damage nor atrophy. *PloS One.* 8(2):e54475.
- 18.** Gwilym SE, Filippini N, Douaud G, et al (2010) Thalamic atrophy associated with painful osteoarthritis of the hip is reversible after arthroplasty: a longitudinal voxel-based morphometric study. *Arthritis Rheum.* 62(10):2930-40.
- 19.** Luerding R, Weigand T, Bogdahn U, Schmidt-Wilcke T (2008) Working memory performance is correlated with local brain morphology in the medial frontal and anterior cingulate cortex in fibromyalgia patients: structural correlates of pain-cognition interaction. *Brain.* 131(12):3222-31.
- 20.** Quintana JM, Arostegui I, Escobar A et al (2008) Prevalence of knee and hip osteoarthritis and the appropriateness of joint replacement in an older population. *Arch Intern Med.* 168(14):1576–84.

21. Cheng Y, Hootman JM, Murphy L et al (2010) Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation – United States, 2007 -2009. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 59:1261–5.
22. Moritz S, Stöckert K, Hauschildt M et al. (2017) Are we exaggerating neuropsychological impairment in depression? Reopening a closed chapter. *Expert Rev. Neurother.* 17(8):839–846.
23. Mantella RC, Butters MA, Dew MA et al (2007) Cognitive Impairment in Late-Life Generalized Anxiety Disorder. *Am. J. Geriatr. Psychiatry* 15(8):673–679.
24. Osterrieth PA (1944) Le test de copie d’une figure complexe. *Arch Psychol.* 30:206-356.
25. Wilson B, Cockburn J, Baddeley AD (1985) *Rivermead Behavioral Memory Test*. 1st ed. Suffolk: Thames Valley.
26. Brickenkamp R, Zillmer E (1998) *D2 Test of Attention: Manual*. 1st ed. Oxford: Hogrefe and Huber.
27. Spreen S (1998) *A Compendium of Neuropsychological Tests. Administration, Norms, and Commentary*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; p. 447.
28. Fals-Stewart W (1992) An interrater reliability study of the Trail Making Test (parts A and B). *Percept Mot Skills* 74, 39–42.
29. Muriel Deutsch Lezak (1995) *Neuropsychological Assessment*. 3rd ed. New York: Oxford University Press; p. 545.
30. Stuss DT, Alexander MP (2000) Executive functions and the frontal lobes: a conceptual view. *Psychol Res.* 63:289–98.
31. Löwe B, Kroenke K, Herzog W, Gräfe K (2004) Measuring depression outcome with a brief self-report instrument: sensitivity to change of the Patient Health Questionnaire (PHQ-9). *J. Affect. Disord.* 81(1):61–66.

- 32.** Spitzer RL, Kroenke K, Williams JBW et al (2006) A brief measure for assessing generalized anxiety disorder. *Arch. Intern. Med.* 166(10):1092.
- 33.** Cohen J (1988) *Statistical power analysis for the behavioural sciences*, 2nd ed. Erlbaum: Hillsdale
- 34.** JASP Team (2020). JASP (Version 0.14)[Computer software].
- 35.** Strahl A, Kazim MA, Kattwinkel N et al. (2022) Mid-term improvement of cognitive performance after total hip arthroplasty in patients with osteoarthritis of the hip: A prospective cohort study. *Bone Joint J.* 104-B(3):331-340.
- 36.** Berryman C, Stanton TR, Jane Bowering K et al (2013) Evidence for working memory deficits in chronic pain: a systematic review and meta-analysis. *Pain.* 154(8):1181-96.
- 37.** Berryman C, Stanton TR, Bowering KJ et al (2014) Do people with chronic pain have impaired executive function? A meta-analytical review. *Clin Psychol Rev.* 34(7):563-79.
- 38.** Moore DJ, Meints SM, Lazaridou A et al. (2019) The Effect of Induced and Chronic Pain on Attention. *J Pain.* 20(11):1353-1361.
- 39.** Meade T, Manolios N, Cumming SR et al. (2018) Cognitive Impairment in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Arthritis Care Res* 70(1):39-52.
- 40.** Mazza S, Frot M, Rey AE (2018) A comprehensive literature review of chronic pain and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 87(Pt B):183-192.
- 41.** Suhr JA (2003) Neuropsychological impairment in fibromyalgia: relation to depression, fatigue, and pain. *J Psychosom Res.* 55, 321–29.
- 42.** Oosterman J, Derksen LC, van Wijck A et al (2012) Executive and attentional functions in chronic pain: does performance decrease with increasing task load? *Pain Res Manag.* 17(3):159-65.

- 43.** Anderson ND, Craik FI (2017) 50 Years of Cognitive Aging Theory. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci.* 72(1):1-6.
- 44.** Roldán-Tapia L, Canovas-Lopez R., Cimadevilla J et al (2007) Cognition and perception deficits in fibromyalgia and rheumatoid arthritis. *Rheumatol Clin.* 3:101-9.
- 45.** Sjogren P, Thomsen AB, Olsen AK (2000) Impaired neuropsychological performance in chronic nonmalignant pain patients receiving long-term oral opioid therapy. *J Pain Symptom Manage.* 19(2):100-8.
- 46.** Weiner DK, Rudy TE, Morrow L et al (2006) The relationship between pain, neuropsychological performance, and physical function in community-dwelling older adults with chronic low back pain. *Pain Med.* 7(1):60-70.
- 47.** Tempesta D, Mazza M, Serroni N et al (2013) Neuropsychological functioning in young subjects with generalized anxiety disorder with and without pharmacotherapy. *Prog. Neuro-Psychopharmacology Biol. Psychiatry* 45:236–241.
- 48.** Roca M, Vives M, López-Navarro E et al (2015) Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas Esp. Psiquiatr.* 43(5):187–93.
- 49.** Beekman ATF, Comijs HC, Deeg DJH et al (2014) A 13-year prospective cohort study on the effects of aging and frailty on the depression-pain relationship in older adults. *Int. J. Geriatr. Psychiatry* 30(7):751–757.
- 50.** Eccleston C (1995) Chronic pain and distraction: An experimental investigation into the role of sustained and shifting attention in the processing of chronic persistent pain. *Behav Res Ther.* 33(4):391-405.
- 51.** Oosterman JM, Derksen LC, van Wijck AJ et al (2011) Memory functions in chronic pain: Examining contributions of attention and age to test performance. *Clin J Pain.* 27:70-5.

3. Zusammenfassung/Summary

Chronische Schmerzen verursacht durch eine HA im Endstadium ist Teil eines auftauchenden komplexen Netzwerkes von zentralnervösen Interaktionen mit dem muskuloskelettalen System. Diese gehen mit Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit einher. Hierbei sind die Aufmerksamkeit und das Gedächtnis und einige Exekutivfunktionen betroffen. Ein kumulativer negativer Effekt zwischen Depressionen und Angststörungen auf die Kognition von chronischen Schmerzpatienten konnte nicht nachgewiesen werden. Die vorliegenden Befunde liefern eine solide Basis für künftige Studien weiterführende Untersuchungen bezüglich einer möglichen Verbesserung Kognition nach Hüftgelenkersatzoperationen durchzuführen. Weiterhin werden Vorteile vorgelegt, dass dieser operative Eingriff eventuell über die Schmerzfreiheit hinausgeht.

Chronic pain due to end-stage hip OA is part of an emerging complex network of central nervous interaction with the musculoskeletal system. It is associated with selective impairment of certain qualities of cognitive performance and this effect is independent of depression or anxiety. The current findings provide the rationale for future studies investigating whether total hip arthroplasty improves cognition in elderly patients and thus provides benefits that may go well beyond pain control.

4. Erklärung zum Eigenanteil an der Publikation

Die Arbeit wurde im Fachbereich Orthopädie der Klinik und Poliklinik für Unfallchirurgie und Orthopädie des Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf sowie der Klinik für Orthopädie und orthopädische Rheumatologie in Bad Bramstedt unter Betreuung von Prof. Dr. Niemeier durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. Niemeier (ehemalig leitender Arzt der Klinik), Prof. Dr. Arlt (Oberarzt in der Psychiatrie des UKE's) und Dr. Strahl (wissenschaftlicher Mitarbeiter der orthopädischen Klinik).

Nach Einweisung der Mitarbeiter in das Studiendesign und die Abläufe wurden die neuropsychologischen Testungen von den Doktoranden Murteza Kazim, Nils Kattwinkel und Wiebke Hauskeller, sowie der Study Nurse Frau Niemann durchgeführt. Einarbeitung und Information der Klinikmitarbeiter (Klinikärzte) überwiegend durch Murteza Kazim und in Teilen Frau Niemann.

Die Zusammenführung und Dokumentation der Daten wurde überwiegend durch Murteza Kazim und in Teilen von Frau Niemann vorgenommen. Eine umfangreiche Literaturrecherche wurde vollständig von Murteza Kazim durchgeführt.

Die statistische Auswertung der Versuchsdaten erfolgte durch Murteza Kazim in Zusammenarbeit mit Dr. Strahl. Zusätzlich erfolgte eine Beratung durch Prof. Dr. Niemeier. Die Abbildungen wurden durch Murteza Kazim erstellt.

5. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei allen bedanken, die mich während der Anfertigung dieser Arbeit unterstützt und angespornt haben.

Zuerst gebührt mein Dank meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben und mich unermüdlich zu neuen Errungenschaften inspiriert haben. Auch meiner liebevollen Ehefrau möchte ich herzlich für die moralische Unterstützung und die stetigen Motivationsansprachen danken. Ein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. R. Burghardt und Herrn Dr. A. Strahl. Beide betreuten mich ausgezeichnet und standen mir stets bezüglich methodischer und inhaltlicher Fragen bei. Aus dieser Zusammenarbeit entstand damit eine bis heute andauernde Freundschaft zu diesen Herren.

Ohne diese Personen wäre mir dieser Erfolg nicht vergönnt.

Murteza Kazim

Halstenbek, 13.06.2022

6. Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

7. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: