

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. Christian Zöllner

Der Einfluss von pulmonalen und renalen Vorerkrankungen sowie des Rauchens auf das Auftreten von Postoperativer kognitiver Dysfunktion bei kardiochirurgischen Patienten

Dissertation

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

vorgelegt von

Dorothee Iris von Moers

aus Berlin

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 01.09.2025**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Markus Rinschen

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Rainer Kiefmann

Paul, Helene und meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	VI
1 Einleitung	1
2 Theoretischer Hintergrund	2
2.1 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD).....	2
2.1.1 Definition und Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen.....	2
2.1.2 Messung	3
2.1.3 Epidemiologie bei kardiochirurgischen und nicht-kardiochirurgischen Eingriffen	4
2.1.4 Pathophysiologie	5
2.1.5 Risikofaktoren	7
2.1.6 Behandlung und Prävention	11
2.2 Renale und pulmonale Vorerkrankungen sowie Rauchen im Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten und POCD	12
2.2.1 Renale Erkrankungen	12
2.2.2 Pulmonale Erkrankungen	16
2.2.3 Rauchen im Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten und POCD	18
3 Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen.....	20
4 Methodik	22
4.1 Studiendesign	22
4.2 Ethik	22
4.3 Stichprobenrekrutierung	22
4.4 Ablauf der Untersuchung	23
4.4.1 Erster Messzeitpunkt	23
4.4.2 Zweiter Messzeitpunkt	24
4.4.3 Dritter Messzeitpunkt.....	24
4.4.4 Zusammenfassende Übersicht.....	25
4.5 Messinstrumente.....	25
4.5.1 Testbatterie	25
4.5.2 Erhebungsbögen und weitere Variablen.....	30
4.6 Definition der Vergleichsgruppen	31
4.6.1 Einteilung nach Vorerkrankungen.....	31
4.6.2 Einteilung nach Laborparametern	32
4.6.3 Einteilung nach Raucherstatus	33
4.7 Statistische Auswertung	33
5 Ergebnisse	36
5.1 Stichprobe.....	36
5.1.1 Teilnahmequoten.....	36
5.1.2 Prüfung der Repräsentativität der Stichprobe	37

5.1.3 Soziodemografische und medizinische Charakteristika der T0-Stichprobe.....	41
5.1.4 Vorerkrankungen, Laborparameter und Raucherstatus in der Stichprobe	41
5.2 Kognitives Ausgangslevel.....	44
5.3 Kognitive Verläufe und POCD-Raten.....	48
5.3.1 Kognitive Verläufe bis drei Monate postoperativ	48
5.3.2 Häufigkeit von POCD eine Woche und drei Monate postoperativ	54
5.4 Untersuchung von unabhängigen Risikofaktoren für eine frühe POCD	57
5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse	59
6 Diskussion	61
6.1 Kritische Betrachtung methodischer Aspekte	62
6.1.1 Durchführung der Studie.....	62
6.1.1 Messzeitpunkte.....	63
6.1.2 Messinstrumente.....	64
6.2 Diskussion der Ergebnisse.....	65
6.2.1 Repräsentativität der Stichprobe	65
6.2.2 Kognitives Ausgangslevel.....	70
6.2.3 Kognitive Verläufe.....	73
6.2.4 POCD-Raten.....	74
6.2.5 Analyse von unabhängigen Risikofaktoren für eine frühe POCD	76
6.3 Zusammenfassende Schlussfolgerungen und Forschungsausblicke.....	78
7 Zusammenfassung/Summary	81
8 Literaturverzeichnis.....	86
9 Tabellenverzeichnis.....	93
10 Abbildungsverzeichnis	94
11 Anhang	95
A Patienteninformation und Einverständniserklärung	95
A.1 Patienteninformation	95
A.2 Einverständniserklärung.....	99
B Erhebungsinstrumente	101
B.1 Prämedikationsbogen.....	101
B.2 Überwachungsbogen	102
B.3 Delirerfassung.....	104
12 Dank	105
13 Lebenslauf.....	106
14 Eidesstattliche Versicherung	107

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Analysis of Variance/ Varianzanalyse
ASA-Status	American Society of Anesthesiologists-Status
BOLD	Burden of Obstructive Lung Disease
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Units
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease/ Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
DTI	Diffusion Tensor Imaging
(e)GFR	(estimated) Glomerular Filtration Rate/ (berechnete) Glomeruläre Filtrationsrate
FEV1	Forcierte Einsekundenkapazität
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease
HADS(-D)	Hospital Anxiety and Depression Scale (deutsche Fassung)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HOMA2-IR	Homeostasis Model Assessment 2-Insulin Resistance
IADL	Instrumental Activities of Daily Living
ICD-10	International Classification of Diseases (10th Revision)
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-6	Interleukin-6
IL-18	Interleukin-18
ISPOCD	International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction
KHK	Koronare Herzerkrankung
M	Mittelwert
MAO	Monoaminoxidase
MAP	Mean Arterial Pressure
MMSE	Mini-Mental State Examination
MoCA	Montreal Cognitive Assessment
MRT	Magnetresonanztomografie

MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NRS	Numerische Rating-Skala
PY	Pack Year/ Packungsjahre
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction/ Postoperative kognitive Dysfunktion
POD	Postoperatives Delir
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale
RCI	Reliable Change Index
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SD	Standard Deviation/ Standardabweichung
SE	Standard Error/ Standardfehler
SDS	Self Rating Depression Scale
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
T0/1/2	Testung 0/1/2
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TEP	Totalendoprothese
TMT	Trail Making Test
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
V.a.	Verdacht auf
VLMT	Verbaler Merk- und Lernfähigkeitstest
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale-Fourth Edition
Z.n.	Zustand nach
ZNS	Zentrales Nervensystem

Anmerkung

Aus Gründen der leichteren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Doktorarbeit auf die Verwendung genderneutraler Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten – sofern nicht näher bestimmt – gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Einleitung

Das Auftreten von kognitiven Störungen nach Operationen in Vollnarkose ist seit Jahrzehnten bekannt und wurde bereits 1955 in der Arbeit „Adverse cerebral effects of anesthesia on old people“ beschrieben (Bedford, 1955). Seitdem wurden zahlreiche Studien zu Postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD) und ihren möglichen Ursachen und Risikofaktoren durchgeführt.

Das Risiko eine POCD zu entwickeln steigt mit zunehmendem Alter (Monk, Weldon, Garvan et al., 2008), weshalb das Thema im Zuge des demografischen Wandels in Deutschland hin zu einer überalterten Gesellschaft und auf Grund des wachsenden Bedarfs an operativen Eingriffen stark an Bedeutung gewinnt.

Die Auswirkungen von POCD betreffen sowohl den einzelnen Patienten in der Bewältigung seines Alltags als auch die Gesellschaft. Es hat sich gezeigt, dass die Lebensqualität von Patienten, deren kognitive Fähigkeiten sich in Folge von kardiochirurgischen Eingriffen kurz- oder langfristig verschlechtern, ein Jahr nach dem Eingriff signifikant beeinträchtigt ist (Phillips-Bute, Mathew, Blumenthal et al., 2006). Insbesondere können eine Abnahme der funktionellen Leistungskapazität (Belastbarkeit), ein höheres Maß an Depressivität, Einschränkungen der Lebensqualität durch Krankheitssymptome und einem negativeren Bild des eigenen Gesundheitszustandes auftreten (Phillips-Bute et al., 2006). Darüber hinaus weisen Patienten, die zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus sowie drei Monate postoperativ an einer POCD leiden, ein erhöhtes Risiko auf innerhalb des ersten Jahres nach der Operation zu versterben (Monk et al., 2008). Auch hat sich in einer Studie mit einem Nachuntersuchungszeitraum von achteinhalb Jahren eine Assoziation zwischen POCD zum Zeitpunkt drei Monate postoperativ und einer insgesamt erhöhten Mortalität gezeigt (Steinmetz, Christensen, Lund et al., 2009).

Neben enormen sozialen Herausforderungen ergeben sich jedoch auch ökonomische Konsequenzen für die Gesellschaft und das Gesundheitssystem. So wurde gezeigt, dass eine frühe POCD (eine Woche postoperativ) das Risiko steigert, den Arbeitsmarkt frühzeitig zu verlassen und Frührente zu beziehen, wodurch Betroffene länger von Sozialleistungen abhängig sind (Steinmetz et al., 2009).

Bisher ist die genaue Pathogenese von kognitiver Verschlechterung als Folge von Operationen unverstanden. Es scheint, als ob die Entstehung einer POCD einem multifaktoriellen Geschehen zugrunde liegt. Im Rahmen dessen wird vermutet, dass neben Embolien und einer verminderten zerebralen Perfusion auch neuronale und systemische Entzündungsreaktionen einen Anteil an der Entstehung haben könnten (Patel, Minhas & Chung, 2015). Zu den bisher identifizierten unabhängigen Risikofaktoren zählen beispielsweise ein höheres Alter, ein niedriger Bildungsstatus

und in der Vorgeschichte aufgetretene zerebrale Gefäßerkrankungen ohne Residuen (Monk et al., 2008) sowie weitere Faktoren.

Organischen Begleiterkrankungen der Nieren und der Lunge und u.a. dem daran beteiligten Nikotinabusus wurden im Rahmen der POCD-Ursachenforschung bisher nur wenig Beachtung geschenkt. Bisher gibt es nur einige wenige Studien, welche erhöhte präoperative Nierenretentionswerte als Risikofaktor für eine frühe POCD anhand kognitiver Kurztests identifiziert haben, wobei nur unzureichend postoperative Veränderungen der Nierenwerte in die Untersuchungen eingeschlossen bzw. keine ausführlichen Testbatterien verwendet worden sind. Hinsichtlich pulmonalen Vorerkrankungen und dem Rauchen gibt es bisher keine tiefergehenden Erkenntnisse. Auch ist die Frage offen, ob eine anamnestiche Erfassung von Vorerkrankungen ausreichend ist oder weitere Diagnostik (ergänzende Laborwerte, Lungenfunktionstestung etc.) zur Identifikation von Risikogruppen in Zukunft erforderlich sind. Diese Forschungslücke soll mit der vorliegenden Doktorarbeit geschlossen werden, die das Ziel hat, mögliche Auswirkungen von renalen und pulmonalen Vorerkrankungen sowie des Rauchens auf die Entstehung einer POCD näher zu untersuchen und zu klären, ob diese unabhängige Risikofaktoren für eine POCD darstellen.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)

2.1.1 Definition und Abgrenzung zu Differenzialdiagnosen

Bisher wurde POCD nicht in die Liste der „International Classification of Diseases“ (ICD-10) aufgenommen, weshalb keine standardisierten Kriterien zur Definition sowie zur Diagnosestellung existieren (World Health Organization, 2018).

Grundsätzlich wird unter einer POCD eine neuauftretene Verschlechterung von kognitiven Fähigkeiten in Folge einer Operation verstanden. Die Verschlechterung wird durch den Vergleich von präoperativen zu postoperativen Werten mit Hilfe neuropsychologischer Tests erfasst. Dabei werden sowohl übergreifende kognitive Fähigkeiten gemessen als auch einzelne kognitive Bereiche genauer untersucht (Berger, Nadler, Browndyke et al., 2015). Von einer Verschlechterung betroffen sein können beispielsweise die Bereiche Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Reaktionsvermögen und visuell-räumliches Denken (Safavynia & Goldstein, 2018).

Ein weiteres wichtiges Merkmal ist die zeitliche Begrenzung der Erkrankung. Es zeigte sich, dass POCD bei der Mehrheit der Patienten nach Vollnarkose reversibel ist. Bei ca. 1 % der Patienten

können kognitive Einschränkungen jedoch persistieren (Abildstrom, Rasmussen, Rentowl et al., 2000).

POCD sollte klar von anderen Differentialdiagnosen abgegrenzt werden, insbesondere zur Demenz und zum Postoperativen Delir (POD). Letzteres ist durch eine zeitgleiche Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Wahrnehmung, des Denkens, des Gedächtnisses, des psychomotorischen Verhaltens, der Emotionen sowie des Tag-Nacht-Rhythmus charakterisiert. Es kann zu einem fluktuierenden Verlauf über den Tag kommen (World Health Organization, 2018). Weiterhin gibt es andere kognitive Beeinträchtigungen, die unter den Begriff „mild cognitive impairment“ (leichte kognitive Beeinträchtigungen) fallen, wobei hier der Graubereich zwischen den kognitiven Veränderungen des Alterns und der sehr frühen Form einer Demenz gemeint ist (Petersen, 2016).

2.1.2 Messung

Eine POCD wird anhand von Unterschieden zwischen prä- und postoperativ gemessenen Werten kognitiver Tests festgestellt. Dabei ist nicht der absolute Wert eines Tests ausschlaggebend, sondern die Abweichungen vom Ausgangswert (Krenk & Rasmussen, 2011).

Die Zusammenstellung der Tests für eine Gesamtuntersuchung wird als Testbatterie bezeichnet. Es gelten allgemeine Anforderungen an die Qualität der Tests. Die einzelnen Untertests sollten eine möglichst hohe Sensitivität und Spezifität aufweisen, sodass eine gezielte Messung der einzelnen kognitiven Domänen möglich ist und auch kleinste kognitive Veränderungen registriert werden. Des Weiteren ist ein geschultes Personal, welches die Tests standardisiert durchführen kann, von großer Bedeutung. Bei der Nutzung von Testbatterien sollte ein Fokus auf diejenigen kognitiven Bereiche gelegt werden, die häufig von POCD betroffen sind. Dazu gehören Aufmerksamkeit, Gedächtnis, sensomotorische Geschwindigkeit und Flexibilität (Krenk & Rasmussen, 2011). Es gibt zum aktuellen Zeitpunkt keine standardisierte Definition oder klare Diagnosekriterien für eine POCD. So unterscheiden sich die in den bisherigen Studien verwendeten statistischen Methoden zur Auswertung der Testergebnisse und Berechnung der POCD-Raten.

Um die Auftretenshäufigkeit von POCD zu berechnen, ist es grundsätzlich notwendig, zunächst Kriterien festzulegen, nach denen die Auswertung der Testergebnisse erfolgt. In den bisherigen Studien wurden verschiedene statistische Definitionen für POCD benutzt. So wurde POCD beispielsweise als Abweichung in der Größenordnung einer Standardabweichung in mindestens einem, zwei oder drei Untertests einer Testbatterie festgelegt. In anderen Studien wurden Abweichungen der Testergebnisse von 20-25 % vom Basiswert in mindestens ein oder zwei Untertests definiert. Häufig werden hierfür Standardwerte (z-Werte) betrachtet und die POCD als eine Abweichung des z-Wertes (z.B. zwei Standardabweichungen unterhalb der Testnorm) in einer

Mindestanzahl von Untertests (z.B. zwei Untertests) definiert (Rasmussen, Larsen, Houx et al., 2001).

Zudem kann auch der Reliable Change Index (RCI) als alternative Methode verwendet werden, welcher zunehmend in der POCD-Forschung genutzt wird (van Harten, Scheeren & Absalom, 2012). Hierbei wird geprüft, ob die Veränderung [der kognitiven Leistungen bzw. der Testergebnisse zwischen dem Zeitpunkt präoperativ und eine Woche bzw. drei Monate postoperativ] stärker ausgeprägt ist, als dies aufgrund der mangelnden Zuverlässigkeit der Messungen erwartet werden kann. Dabei wird die Reliabilität des Tests mit eingepreist und geprüft, ob die Veränderung bei einer Person statistisch signifikant sind (Wirtz, 2019).

2.1.3 Epidemiologie bei kardiochirurgischen und nicht-kardiochirurgischen Eingriffen

Wie bereits genannt, ist es auf Grund von fehlenden standardisierten Kriterien hinsichtlich der Definition und Diagnostik einer POCD schwierig, bisherige Ergebnisse bezüglich der Auftretenshäufigkeit von POCD zu vergleichen. Auch wenn neuropsychologische Tests theoretisch eine hohe Sensitivität zur Messung von kognitiven Veränderungen bieten, variieren sowohl die neuropsychologischen Testbatterien als auch die Messzeitpunkte zwischen vielen Studien. Somit gibt es große Variationen in der Rate von POCD (Patel et al., 2015).

Im Jahr 1998 wurde eine großangelegte Multicenter-Studie (ISPOCD1) mit 1.218 Patienten in Dänemark, Frankreich, Deutschland, Griechenland, den Niederlanden, Spanien, Großbritannien und den USA mit einer zusätzlichen Kontrollgruppe aus Großbritannien initiiert. Es wurde das Auftreten von POCD nach orthopädischen und abdominalen Eingriffen bei ≥ 60 -jährigen Patienten untersucht. Kognitive Fähigkeiten wurden zu drei Zeitpunkten gemessen. Eine präoperative Messung diente zur Festlegung des Ausgangswertes des kognitiven Status. Eine Woche postoperativ betrug die POCD-Rate in diesem Patientenkollektiv 25,8 %, nach drei Monate noch 9,9 % (Moller, Cluitmans, Rasmussen et al., 1998). Bei identischen Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv und Messmethoden wurde fünf Jahre später eine Studie zu kleineren Operationen bei ≥ 60 -jährigen Patienten von einigen Mitgliedern der ISPOCD1-Forschungsgruppe durchgeführt. Zu kleineren Operationen wurden beispielsweise gastrointestinale, gynäkologische, urologische Eingriffe sowie Eingriffe an Ohren, Nase, Mund, Rachen und Extremitäten gezählt. Hierbei zeigte sich eine Woche postoperativ eine deutlich geringere Rate an POCD mit 6,8 %, die sich in vergleichbarer Höhe (6,6 %) drei Monate später finden ließ (Canet, Raeder, Rasmussen et al., 2003). Monk et al. (2008) zeigten dagegen für ≥ 60 -jährige, nicht-kardiochirurgische Patienten eine POCD-Rate von 41,4 % zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus. Drei Monate postoperativ betrug die Rate in diesem Kollektiv noch 12,7 %.

Bei kardiochirurgischen Eingriffen mit Bypass (CABG) wurden deutlich höhere POCD-Raten sowie eine längere Persistenz der kognitiven Defizite gemessen. Zum Zeitpunkt der Entlassung waren 53 % der Patienten betroffen, 36 % nach sechs Wochen, 24 % nach sechs Monaten und 42 % beim Fünfjahres-Follow-Up (Newman, Kirchner, Phillips-Bute et al., 2001). In einer Meta-Analyse, welche ebenfalls nur kardiochirurgische Eingriffe einschloss, zeigten sich ebenfalls höhere Raten im Vergleich zu nicht-kardiochirurgischen Eingriffen. Hier trat eine POCD eine Woche postoperativ bei ca. 50-70 % der Patienten auf, nach 8-10 Wochen bei 30-50 % und nach einem Jahr bei 10-20 % (Patel et al., 2015).

Aus diesen Ergebnissen geht deutlich hervor, dass insbesondere kardiochirurgische Eingriffe mit einer Rate von 50-70%, gefolgt von orthopädischen und abdominellen Eingriffen mit einer Rate von 25,8%, das Risiko einer frühen POCD erhöhen. Im Gegensatz hierzu lag die Rate bei weniger invasiven Eingriffen bei 6,8%.

2.1.4 Pathophysiologie

Derzeit gilt eine multifaktorielle Genese für die Entwicklung einer POCD als ursächlich, die genauen Pathogenitätsmechanismen sind jedoch unklar (Patel et al., 2015). Nachfolgend werden verschiedene Mechanismen aufgegriffen und erläutert.

Herz-Lungen-Maschine

Ab Mitte der 1990er Jahre legten Studien ihren Fokus auf die Betrachtung von Herz-Lungen-Maschinen (HLM). So zeigte sich in einigen Studien, dass eine POCD nach kardiochirurgischen Eingriffen mit HLM signifikant häufiger auftritt als bei kardiochirurgischen Eingriffen ohne HLM im zeitlichen Intervall ein bis zwei Wochen und drei Monate postoperativ (Sun, Wu, Wang et al., 2012). Auch zeigte sich eine Korrelation zwischen der Dauer an der HLM und dem Auftreten einer frühen POCD eine Woche postoperativ (Tang, Jiang, Wang et al., 2017).

Es wurde angenommen, dass HLM die Bildung von (Mikro-)Embolien fördern und in der Folge zu POCD führen könnten (Mitchell & Merry, 2015). Als mögliche Emboliequellen (z.B. in Form von Gasembolien, aggregierten Plättchen oder atherosklerotischen Ablagerungen) kamen Teile von HLM, beispielsweise der Oxygenator, der Filter oder das venöse Reservoir, in Frage. Iatrogene Faktoren wie Kanülierung und Klemmen der Aorta, Manipulation am Herzen, Medikamentengaben und patientenbezogene Faktoren wie vorbestehende Arteriosklerose und Vorhofflimmern kamen hinzu. Zur Neuroprotektion wurden dementsprechende Maßnahmen eingeführt. Dazu zählten beispielsweise die Benutzung von Membran-Oxygenatoren und arteriellen Filtern/ Blasen-Fallen, neue technische Maßnahmen zur Vermeidung von Lufteinschlüssen ins venöse Reservoir, die Reduzierung von kardialer Manipulation auf das Minimum, erweiterte Überwachung mittels

Transösophagealem Ultraschall bei Vorhofflimmern sowie kontinuierliche Infusionsgaben und viele weitere Maßnahmen (Bruggemans, 2013).

Trotz der Einführung technischer Maßnahmen und der Minimierung von Risikofaktoren, welche neurologische Komplikationen potenziell begünstigen können, tritt POCD weiterhin auf. Zudem konnten die genannten Ergebnisse in anderen Studien nicht bestätigt werden. Es fanden sich keine signifikanten Unterschiede in den Ergebnissen neuropsychologischer Tests zwischen Patienten, die mit und Patienten, die ohne HLM operiert worden sind, bis zwölf Monate postoperativ (Marasco, Sharwood & Abramson, 2008).

Insgesamt ist weiterhin uneindeutig, ob der Einsatz von HLM das Risiko einer POCD erhöht. Es scheint jedoch, dass die Entstehung von POCD nicht ausschließlich auf HLM zurückgeführt werden kann und weitere Ursachen, wie z.B. Entzündungsreaktionen, in Betracht gezogen werden müssen.

Systemische Entzündungsreaktion

Als Ursache für die Entstehung einer POCD wird eine systemische Entzündungsreaktion diskutiert: Z.B. kann eine durch ein chirurgisches Trauma ausgelöste Entzündungsreaktion zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und einem Hirnödem führen, was folglich POCD begünstigt (Glumac, Kardum & Karanovic, 2019).

Auch Eckenhoff und Laudansky (2013) sehen die Erforschung von Entzündungsreaktion im Rahmen der POCD-Pathogenese als essenziell. Sie beschreiben ebenfalls, dass durch ein chirurgisches Trauma eine Entzündungskaskade ausgelöst werden kann, wobei die Entzündungsmediatoren Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), Interleukin-1 β (IL-1 β) und Interleukin-6 (IL-6) hierbei im Vordergrund stehen. Diese gelangen über den Kreislauf zur Blut-Hirn-Schranke, welche möglicherweise durch die Operation oder Anästhesie geschwächt ist, und somit leichter für Entzündungsmediatoren passierbar ist. In der Folge kommt es zu einer überschießenden neuro-inflammatorischen Antwort, wodurch Synapsen und Neurone geschädigt werden (Eckenhoff & Laudansky, 2013).

Dazu passend zeigten weitere Studien, dass hohe Entzündungswerte mit dem Auftreten von POCD korrelieren. Tang et al. (2017) beschreiben einen Zusammenhang zwischen der Konzentration der Entzündungsmediatoren IL-6 und TNF- α mit dem Auftreten von POCD eine Woche postoperativ. Weitere Studien fanden einen Zusammenhang zwischen erhöhten Werten von IL-6 und S-100 β -Protein (als Marker für eine Hirnschädigung) und POCD (Li, Xi, An et al., 2012; Peng, Xu & Ouyang, 2013).

Veränderungen der zerebralen Perfusion

Veränderungen der zerebralen Perfusion scheinen die Entstehung einer POCD ebenfalls begünstigen zu können. Auch hierzu ist die Studienlage jedoch nicht einheitlich.

Normalerweise ist die zerebrale Perfusion unabhängig vom Blutdruck, solange der zerebrale Perfusionsdruck innerhalb des physiologischen Bereiches liegt (ungefähr 60-140 mmHg). Die Perfusion kann jedoch vom systemischen Blutdruck abhängig werden, wenn die zerebrale Autoregulation versagt und/ oder der zerebrale Perfusionsdruck außerhalb des normalen Bereichs liegt. Es gibt verschiedene Gründe warum die Autoregulation während eines chirurgischen Eingriffs gestört sein kann, wobei jedoch eine Hauptursache Hypothermie ist. Hypothermie wird während kardiochirurgischer Eingriffe induziert bzw. toleriert, um die metabolischen Prozesse des Gehirns zu verringern, um das Risiko für ischämische und hypoxische Gehirnschäden zu verringern. Im Rahmen der Wiedererwärmung kann es jedoch zu einer Störung der Autoregulation kommen. Bei einer zu schnellen Wiedererwärmung kann es zu zerebraler Hyperthermie kommen, was mit unerwünschten kognitiven Veränderungen einher gehen kann. Zudem ist das Gehirn bei zu niedrigen oder zu hohen Perfusionsdrücken anfällig für Ischämien oder Hyperämien, woraus ebenfalls kognitive Beeinträchtigungen resultieren können (van Harten et al., 2012). Weitere Faktoren können eine zerebrale Hypoperfusion während des kardiochirurgischen Eingriffs begünstigen. So können neben Temperaturveränderungen und Veränderungen des Blutdruckes auch Störungen der HLM, des Säure-Base-Haushalts, des Blutzuckers und viele weitere Faktoren Auswirkungen auf die Perfusion haben (Bruggemans, 2013).

Demgegenüber steht jedoch eine Studie, welche die zerebrale Perfusion mit Hilfe von Positronenemissions-Computertomografie untersucht hat. Hierbei konnte kein Zusammenhang zwischen Veränderungen des regionalen und globalen zerebralen Blutflusses und POCD nachgewiesen werden (van Harten et al., 2012).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die Entwicklung einer POCD nicht eindeutig auf einen Faktor zurückgeführt werden kann, sondern auf Grundlage multipler Faktoren entsteht (Patel et al., 2015). Der Fokus der Ursachenforschung verschiebt sich derzeit weg von der Betrachtung von eingriffsbezogenen Faktoren hin zur Erforschung von patientenbezogenen Ursachen (Evered, Scott, Silbert et al., 2011).

2.1.5 Risikofaktoren

Nachfolgend werden Risikofaktoren einer POCD in patientenbezogene und eingriffsbezogene Risikofaktoren gegliedert. Einige der hier genannten Faktoren werden kontrovers diskutiert und konnten bisher nicht eindeutig als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden. Für diese soll jedoch ebenfalls der aktuelle Stand der Forschung gezeigt werden.

2.1.5.1 Patientenbezogene Risikofaktoren

Alter

Ein höheres Alter gilt als unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD (Moller et al., 1998; Tang et al., 2017). Patienten mit einem Alter von ≥ 60 Jahren sind deutlich häufiger von einer POCD betroffen als junge (18- bis 39-Jährige) und mittelalte (40- bis 59-Jährige) Patienten (Monk et al., 2008).

Bildungsniveau

In zahlreichen Studien wurde das Bildungsniveau im Zusammenhang mit POCD untersucht. Patienten mit vergleichsweise höherem Bildungsstand haben ein geringeres Risiko, eine POCD zu entwickeln, als Patienten mit geringerem Bildungsstand (Feinkohl et al., 2017b). Sowohl für die Entwicklung einer frühen POCD eine Woche postoperativ (Moller et al., 1998) als auch einer mittelfristigen POCD drei Monate postoperativ (Monk et al., 2008) ist ein niedrigeres Bildungsniveau ein unabhängiger Risikofaktor.

Metabolisches Syndrom und Diabetes

In jüngerer Zeit wurden das Metabolische Syndrom und Diabetes als weitere Risikofaktoren identifiziert. Hudetz, Patterson, Iqbal et al. (2011) initiierten eine Studie zum Metabolischen Syndrom und POCD an kardiochirurgischen Patienten mit einem Nachuntersuchungszeitraum von einer Woche. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit Metabolischem Syndrom kognitive Defizite ausgeprägter waren als bei der nicht-betroffenen Kontrollgruppe. Des Weiteren wiesen Patienten mit Metabolischem Syndrom bereits eine reduzierte kognitive Funktion im präoperativen Ausgangswert auf (Hudetz et al., 2011). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Tang et al. (2017). Sie fanden eine Assoziation zwischen Patienten mit bestehender Insulinresistenz und POCD sieben Tage nach Austausch von Herzklappen unter Zuhilfenahme einer HLM. In einer Meta-Analyse berechneten Feinkohl, Winterer und Pischon (2017a) für Patienten mit vorbestehendem Diabetes ein um 26 % gesteigertes Risiko, eine POCD zu entwickeln.

Depression

Eine vorbestehende Depression gilt sowohl als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer frühen POCD (Tang et al., 2017) als auch als signifikanter Risikofaktor für eine POCD 18 Monate nach einem kardiochirurgischen Eingriff (Patron, Messerotti Benvenuti, Zanatta et al., 2013). Es ist bekannt, dass Depressionen gehäuft bei Patienten mit Herzerkrankungen auftreten (Seligman & Nemeroff, 2015).

Schlaganfall, Alkoholabhängigkeit und das Konzept der kognitiven Reserve

Asymptomatische Patienten mit einem Schlaganfall in der Vorgeschichte haben eine erhöhte Wahrscheinlichkeit eine POCD drei Monate postoperativ zu entwickeln. Einen Schlaganfall identifizierten Monk et al. (2008) als unabhängigen Risikofaktor. Die Autoren erwähnen in ihrer Studie, dass eine kognitive Verschlechterung bei Patienten mit Zustand nach Schlaganfall auf das Konzept der kognitiven Reserve zurückzuführen sein könnte.

Auch eine vorangegangene Alkoholabhängigkeit scheint das Risiko für die Entwicklung einer frühen POCD zu erhöhen. Es zeigte sich, dass kognitive Fähigkeiten bei ≥ 55 -jährigen Patienten mit Z.n. Alkoholabusus nach kardiochirurgischen Operationen signifikant reduziert waren. Die Autoren der Studie führten auch hier eine verminderte kognitive Reserve als mögliche Ursache für die Entwicklung einer POCD an (Hudetz, Patterson, Byrne et al., 2009).

Das Konzept der kognitiven Reserve beschreibt den Zusammenhang zwischen niedrigem Bildungsstand/ sozioökonomischen Status (geringe kognitive Fähigkeiten) und einem erhöhten Risiko für kognitive Beeinträchtigungen im Alter. Abhängig von ihrer kognitiven Reserve können Menschen alters- und krankheitsbedingte neuropathologische Belastungen besser oder schlechter bewältigen (Feinkohl, Winterer, Spies et al., 2017b).

Postoperatives Delir

Die Mehrheit der aktuellen Studien konnten einen Zusammenhang zwischen POD und einer frühen POCD aufweisen.

POD steigert das Risiko einer frühen POCD signifikant, insbesondere wenn POD $\geq$ drei Tage andauert (Rudolph, Marcantonio, Culley et al., 2008). Auch weitere Studien, zeigten dass ein POD mit einem erhöhten Risiko einer frühen POCD im postoperativen Intervall bis einen Monat assoziiert ist (Marcantonio, Flacker, Michaels et al., 2000; Brown, Probert, Healy et al., 2018; Daiello, Racine, Yun Gou et al., 2019). Ergänzend zu den frühen postoperativen Ergebnissen ergab sich, dass Patienten mit einem postoperativen Delir eine signifikant geringere Wahrscheinlichkeit haben, nach sechs Monaten wieder ihr präoperatives, kognitives Ausgangslevel zu erreichen (Saczynski, Marcantonio, Quach et al., 2012), wobei weitere Studien zu den Langzeitauswirkungen benötigt werden.

ASA-Status

Der American Society of Anesthesiologists-Physical Status (ASA-Status) dient vor Narkosen zur Einteilung von Patienten in Risikoklassen anhand ihres körperlichen Status und ihrer Vorerkrankungen. In der Frage, ob ein höherer ASA-Status eines Patienten, das heißt das Vorliegen einer stärkeren körperlichen Beeinträchtigung, zu einem höheren Risiko für die Entwicklung einer POCD führt, ist die Studienlage nicht einheitlich.

In der ISPOCD1-Studie von 1998 mit Patienten ≥ 60 Jahren, welche sich einem orthopädischen und abdominalen Eingriff unterzogen, sahen die Autoren keinen Zusammenhang zwischen ASA-Status und dem Auftreten einer POCD (Moller et al., 1998).

In einer Folgestudie der ISPOCD-Gruppe, diesmal im Kollektiv der 40- bis 60-jährigen (mittelalten) Patienten, zeigte sich in der Gruppe der Patienten mit einem ASA-1 oder ASA-2-Status eine POCD-Rate von 16,7 %. In der Gruppe der Patienten, die als ASA-3 oder ASA-4 klassifiziert worden sind, ergab sich eine nahezu doppelte Rate von 31,7 %. Somit konnte gezeigt werden, dass eine Einordnung in den Status ASA-3 oder ASA-4 gegenüber dem Status ASA-1 oder ASA-2 möglicherweise doch ein Risikofaktor für eine frühe POCD eine Woche postoperativ darstellt (Johnson, Monk, Rasmussen et al., 2002).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass ein höheres Alter, ein niedriger Bildungsstatus, ein metabolisches Syndrom und Diabetes, Depression, ein Schlaganfall und eine stattgehabte Alkoholabhängigkeit sowie ein POD unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer POCD darstellen. Im Hinblick auf den ASA-Status können bisher keine eindeutigen Aussagen getroffen werden.

2.1.5.2 Eingriffsbezogene Risikofaktoren

Dauer des Eingriffs und der Narkose

Eine längere Operationsdauer sowie eine längere Nachbeatmungsdauer sind mit einem signifikant höheren Risiko für die Entwicklung einer frühen POCD nach kardiochirurgischen Eingriffen verbunden. Eine Operationsdauer von über vier Stunden und eine maschinelle Nachbeatmungszeit von über sechs Stunden gelten als unabhängige Risikofaktoren (Norkiene, Samalavicius, Misiuriene et al., 2010). Auch bei abdominalen Eingriffen steigt das Risiko für eine frühe POCD mit zunehmender Operations- und Narkosedauer (Müller, Krause, Schmidt et al., 2004).

Die ISPOCD1-Studie konnte ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer frühen POCD und ansteigender Dauer der Narkose nachweisen. Allerdings war hierbei nach drei Monaten kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen festzustellen (Moller et al., 1998).

Narkoseformen

Die aktuelle Studienlage ist kontrovers, ob einige Narkoseformen das Risiko für POCD erhöhen. Es wurden sowohl Regionalanästhesien vs. Vollnarkosen als auch volatile vs. intravenöse Narkosen im Hinblick auf das Auftreten einer POCD untersucht.

Die POCD-Rate zeigte sich bei Patienten mit Vollnarkose eine Woche postoperativ signifikant höher als in der Gruppe der Patienten, die eine Regionalanästhesie erhielten. Nach drei Monaten konnte jedoch kein signifikanter Unterschied mehr zwischen den Gruppen gemessen werden (Rasmussen, Johnson, Kuipers et al., 2003). In einer Meta-Analyse von Mason, Noel-Storr und Ritchie (2010) hingegen konnte lediglich ein marginaler, jedoch kein statistisch signifikanter

Zusammenhang festgestellt werden. Es bleibt insgesamt fraglich ob POCD häufiger bei Vollnarkosen als bei Regionalanästhesien auftritt.

Auch im Hinblick auf volatile vs. intravenöse Vollnarkosen ist die Studienlage nicht einheitlich. In einer Studie an nicht-kardiochirurgischen Patienten zeigten Patienten, welche Sevofluran erhielten signifikant schlechtere kognitive Leistungen eine Woche postoperativ als Patienten, welche Propofol erhielten (Qiao, Feng, Zhao et al., 2015). Weitere Studien kamen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass Sevofluran möglicherweise neurodegenerative Prozesse begünstigt (Dong, Zhang, Zhang et al., 2009; Eckenhoff, Johansson, Wei et al., 2004). Widersprüchlich hierzu ist jedoch das Ergebnis aus einem Vergleich von Sevofluran- und Propofol-Narkosen in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv. Die Sevofluran-basierte Narkose war hier mit besseren kognitiven Ergebnissen eine Woche postoperativ assoziiert als die Propofol-basierte Narkose (Schoen, Husemann, Tiemeyer et al., 2011). Auch Royse, Andrews, Newman et al. (2011) zeigten bei kardiochirurgischen Patienten (CABG) in einem Vergleich zwischen Desfluran und Propofol, dass eine Woche postoperativ signifikant mehr Patienten mit Propofol von POCD betroffen waren als Patienten mit Desfluran. Nach drei Monaten war zwischen den Gruppen jedoch kein Unterschied in der POCD-Rate mehr nachweisbar.

Art der Operation

Bei invasiven, kardiochirurgischen Eingriffen zeigen sich in der Literatur hohe POCD-Raten sowie eine längere Persistenz der kognitiven Defizite (Newman et al., 2001). In einer Meta-Analyse mit kardiochirurgischen Patienten variierte die POCD-Rate eine Woche postoperativ zwischen 50-70 %, nach 8-10 Wochen bei 30-50 % und nach einem Jahr bei 10-20 % (Patel et al., 2015). Im Rahmen von orthopädischen und abdominalen Eingriffen ergab sich eine Woche postoperativ eine POCD-Rate von 25,8 %, nach drei Monate noch von 9,9 % (Moller et al., 1998). Im Gegensatz hierzu zeigte sich bei weniger invasiven Operationen (gastrointestinale, gynäkologische, urologische Eingriffe sowie Eingriffe an Ohren, Nase, Mund, Rachen und Extremitäten) eine Woche postoperativ eine deutlich geringere POCD-Rate von 6,8 %, die sich in vergleichbarer Höhe (6,6 %) drei Monate später finden ließ (Canet et al., 2003). Aus diesen Ergebnissen geht deutlich hervor, dass insbesondere kardiochirurgische Eingriffe, gefolgt von orthopädischen und abdominalen Eingriffen, das Risiko für die Entwicklung einer frühen POCD erhöhen. Im Gegensatz war die Rate bei weniger invasiven Eingriffen gering.

2.1.6 Behandlung und Prävention

Bisher konnte keine kausale Therapie für POCD gefunden werden, jedoch ist es umso wichtiger, präventive Maßnahmen gezielt einzusetzen und Risikofaktoren früh zu erkennen und zu minimieren. Präventive Strategien sollten eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen

Chirurgen, Anästhesisten und Geriatern beinhalten. Ziel ist es, den Krankenhausaufenthalt zu verkürzen, die beste und kürzeste Operationstechnik zu finden, um inflammatorische Prozesse zu minimieren. Zudem sollte ein perioperatives Monitoring der Anästhesietiefe erfolgen, da eine geringere Narkosetiefe das Risiko für POCD senkt (Kotekar, Shenkar & Nagaraj, 2018).

Zudem scheinen eine gute Schlafqualität sowie ein normaler Schlaf-Wach-Rhythmus präventiv zu wirken. Es zeigte sich in einer klinischen Studie nach Gabe von Melatonin eine Stunde vor Schlafbeginn in den Tagen prä- und postoperativ eine signifikante Reduktion von POCD. Zudem können weitere Maßnahmen förderlich sein, um Patienten eine angenehme Umgebung für die Zeit der Genesung zu schaffen und das Erreichen des kognitiven Ausgangslevels zu unterstützen. Hierzu zählen regelmäßige postoperative Erhebungen des kognitiven Status, das Bereitstellen von Seh- und Hörhilfen, Rehabilitationsmaßnahmen, psychologische/soziale Unterstützung und die Vermeidung von Polypharmazie (Borozdina, Qeva, Cinicola et al., 2018).

Auch präoperatives kognitives Training scheint präventiv gegen eine frühe POCD zu wirken (Saleh, Tang, Hadi et al., 2015). Zudem sollte eine ausreichende bedarfsgerechte Analgesie postoperativ erfolgen, da eine gute Schmerzkontrolle das Risiko für POCD zu senken scheint (Halaszynski, 2009).

2.2 Renale und pulmonale Vorerkrankungen sowie Rauchen im Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten und POCD

Bisherige Untersuchungen haben ihren Forschungsschwerpunkt auf eine Fülle an potentiellen Risikofaktoren gelegt, wobei jedoch zum Zusammenhang zwischen chronischen Nieren- und Lungenvorerkrankungen sowie Rauchen und POCD nur wenig bekannt ist.

2.2.1 Renale Erkrankungen

Stellvertretend für sämtliche renale Erkrankungen soll in der vorliegenden Arbeit fokussiert auf die chronische Niereninsuffizienz als eines der häufigsten renalen Krankheitsbilder eingegangen werden.

Chronische Niereninsuffizienz

Die chronische Niereninsuffizienz ist definiert als vom gesunden Zustand abweichende Veränderungen der Nierenstruktur oder der -funktion, welche über drei Monate bestehen und Auswirkungen auf die Gesundheit haben (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2017). In Deutschland sind ca. 2,3 % der Bevölkerung im Alter zwischen 18-79 Jahren mit einer berechneten (estimated) Glomerulären Filtrationsrate (eGFR) $< 60 \text{ ml/min/1,73m}^2$ von einer Niereninsuffizienz betroffen, das heißt 1,53 Millionen Menschen (Stand: 2011). Das Risiko einer

Erkrankung steigt mit zunehmendem Alter. In der Gruppe der unter 50-Jährigen sind nur wenige Menschen betroffen. Hingegen in der Gruppe der 70- bis 79-Jährigen hat jede achte Person eine eingeschränkte Nierenfunktion. In der Gruppe der >80-Jährigen wird die Prävalenz noch höher geschätzt. Insgesamt belaufen sich Schätzungen zur Gesamtprävalenz – die Gruppe der >80-Jährigen eingeschlossen – auf eine Zahl von 2,5 Millionen Betroffenen in Deutschland (Girndt, Trocchi, Scheidt-Nave et al., 2016). Als mit Abstand häufigste Ursache einer Niereninsuffizienz gelten die diabetische und hypertensive Nephropathie (Girndt et al., 2016). Weitere Ursachen können beispielsweise Glomerulonephritiden, Systemerkrankungen, interstitielle Nephropathien und hereditäre Nierenerkrankungen sein (Herold, 2019, S. 640). Anhand der GFR kann die Erkrankung in fünf Stadien eingeteilt werden (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2017):

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz
(nach Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) (2017))

Stadium	Bezeichnung	GFR (ml/min/1,73m²)
1	Nierenschädigung bei normaler Nierenfunktion	≥90
2	Nierenschädigung mit leicht verminderter eGFR	60-89
3a	Mittelschwere Verminderung der eGFR	45-59
3b		30-44
4	Schwere Verminderung der eGFR	15-29
5	Nierenversagen	< 15

Die GFR direkt zu messen ist methodisch schwierig, sodass sie im klinischen Alltag routinemäßig als „estimated“ GFR (berechnete GFR) empirisch abgeschätzt wird (Girndt et al., 2016). Studien haben ergeben, dass die Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI)-Formel am besten zur Abschätzung der GFR geeignet ist, sodass sie als Methode der Wahl in der Leitlinie der KDIGO empfohlen wird. In der Formel enthalten sind Serumkreatinin, Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft (hell- oder dunkelhäutig) angepasst an die Körperoberfläche (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2013). Anzumerken ist jedoch, dass bei Erstellung der Formel nur wenige Teilnehmer >70 Jahre und ethnische Minderheiten einbezogen wurden (Levey, Stevens, Schmid et al., 2009).

Des Weiteren findet die physiologische Abnahme der Nierenfunktion im Laufe des Lebens und eine individuelle Anpassung der GFR ans Alter keine ausreichende Beachtung, sodass es zu einer Überschätzung der Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz bei Älteren (durch Betrachtung von Referenzwerten von Jüngeren) kommen kann. Die durchschnittliche GFR ist bei älteren Menschen niedriger als bei jungen Menschen. Dies ist eine Konsequenz von biologischen Alterungsprozessen, manchmal jedoch auch durch vaskuläre Erkrankungen zusätzlich begünstigt.

Altersgrenzen überschreitende Messungen der GFR bei gesunden Personen, z.B. bei potenziellen Nierenspendern, haben ergeben, dass es eine Abnahme der GFR von 6-8ml/min/1.73 m² pro Dekade gibt, sodass die Mehrzahl der Personen >40 Jahren eine als reduziert geltende Nierenfunktion hätten. Somit stellt eine niedrige, aber stabile GFR bei Älteren, sofern sie physiologisch ausreichend ist um homöostatische Anforderungen zu erfüllen, nicht per se eine Krankheit dar (Winearls & Glassock, 2011). Hierzu soll die vorliegende Arbeit durch eine angepasste GFR-Berechnung nach Herold (Herold, 2019, S. 968) ebenfalls einen Beitrag leisten.

Chronische Niereninsuffizienz im Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten und POCD

Der Großteil der aktuellen Studien sieht einen klaren Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten Nierenfunktion und kognitiven Defiziten – unabhängig von einer Operation. Dabei scheint der Zusammenhang zwischen dem Ausmaß an kognitiver Beeinträchtigung und dem Stadium der Niereninsuffizienz zu korrelieren (Brodski, Rossell, Castle et al., 2019; Nasser Mel, Shawki, El Shahawy et al., 2012). In einem Review mit 15 eingeschlossenen Studien zeigen sich kognitive Veränderungen in den Bereichen Verarbeitungsgeschwindigkeit, Aufmerksamkeit, Reaktionsvermögen und Kurzzeitgedächtnis im frühen Krankheitsverlauf (Stadium 1 und 2). In mittleren Stadien (Stadium 3 und 4) treten Defizite insbesondere in den Bereichen Exekutivfunktionen, Wortflüssigkeit, Logisches Gedächtnis, Orientierung und Konzentration auf. Bei einer terminalen Niereninsuffizienz (Stadium 5) manifestieren sich starke Einschränkungen sowohl in allen zuvor genannten als auch zusätzlich in den Bereichen kognitive Kontrolle, Langzeitgedächtnis und visuell-räumliches Denken. Es können im terminalen Stadium zudem auch übergreifende (globale) kognitive Beeinträchtigungen auftreten (Brodski et al., 2019). Auch eine taiwanesishe Studie mit einem mittleren Beobachtungszeitraum von 5,4 Jahren zeigt, dass Patienten mit einem Abfall der eGFR >20 % pro Jahr ein deutlich erhöhtes Risiko von 36 % für eine kognitive Verschlechterung im Gegensatz zu Patienten mit stabiler eGFR haben (Chen, Weng, Liu et al., 2017).

Es gibt bisher jedoch nur wenig Wissen zum Zusammenhang von chronischer Niereninsuffizienz und POCD nach kardiochirurgischen Operationen.

Eine Studie in Japan untersuchte bisher den Zusammenhang von chronischer Niereninsuffizienz und POCD bei Patienten mit Bypass-Operation (CABG). Es konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz (eingeteilt nach eGFR >60 ml/min/1,73 m², 30-60 ml/min/1,73 m², <30 ml/min/1,73 m²) ein höheres Risiko haben eine frühe POCD zu entwickeln, was - nach Meinung der Autoren – der hohen Prävalenz an vorbestehenden Schäden in der weißen Substanz innerhalb dieses Patientenkollektivs geschuldet ist. Präoperativ wurde im Rahmen dieser Studie bei jedem Patienten ein zerebrales MRT durchgeführt, wobei zerebrale ischämische Läsionen hier in

drei Stadien eingeteilt wurden: 1. Kein zerebraler Infarkt, 2. Vorliegen von mehreren kleinen Infarkten, 3. Vorliegen von multiplen lakunären Infarkten oder ausgedehnte zerebrale Infarkte. Es erfolgte - im Gegensatz zu dieser Arbeit - kein Ausschluss von Patienten mit vorbestehenden Infarkten. Zudem wurden - ebenfalls im Gegensatz zu dieser Arbeit - Patienten mit Dialysepflichtigkeit in die Untersuchung eingeschlossen (Miyagawa, Baba, Maekawa et al., 2017).

Zwei weitere Studien konnten präoperativ erhöhte Kreatininwerte als unabhängigen Risikofaktor für eine frühe POCD nach kardiochirurgischen Eingriffen identifizieren (Boodhwani, Rubens, Wozny et al., 2006; Ghaffary, Hajhossein Talasaz, Ghaeli et al., 2015), wobei hier jedoch nur kognitive Kurztests anstelle von ausführlichen Testbatterien verwendet worden sind. Eine weitere Studie konnte ein präoperativ erhöhtes Serumkreatinin >2 mg/dl als Risikofaktor für eine kognitive Dysfunktion nach sechs Monaten nach Bypass-Operation identifizieren (Kadoi & Goto, 2006). Es wurde bislang nur in einer Studie auf peri-/ bzw. frühe postoperative Veränderungen des Serumkreatinins eingegangen. Dabei wurde die maximale Differenz aus prä- und postoperativem Kreatinin berechnet und in Bezug auf POCD nach sechs Wochen untersucht. Hierbei konnte kein Zusammenhang gefunden werden (Swaminathan, McCreath, Phillips-Bute et al., 2002). Bei keiner dieser Studien wird explizit auf postoperative Veränderungen der Kreatinin- oder GFR-Werte zwischen dem ersten bis siebten postoperativen Tag in Bezug auf die Entwicklung einer frühen POCD eingegangen.

Zudem stellt sich allgemein die Frage, ob anamnestische Angaben zur Erfassung von Nierenerkrankungen zur präoperativen Risikoeinschätzung ausreichen sind oder ein ergänzendes präoperatives Labor notwendig ist. Bisher existiert keine Leitlinie zur präoperativen Diagnostik bei kardiochirurgischen Eingriffen. In der gemeinsamen Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin, der Deutschen Gesellschaft für Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin für nicht-kardiochirurgische Eingriffe wird von Routineuntersuchungen ohne anamnestischen oder klinischen Hinweis auf Vorerkrankungen generell abgeraten. Bei dem Vorliegen von Herz-/Lungen-/Nierenerkrankungen wird jedoch die Bestimmung von Natrium, Kalium, Hämoglobin und Kreatinin präoperativ als sinnvoller Minimalstandard angesehen (Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin (DIM), Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) et al., 2019).

Insgesamt sind weitere Untersuchungen anhand ausführlicher kognitiver Testbatterien und eine gezielte Untersuchung von prä- und postoperativen Nierenwerten in Bezug auf POCD zur Identifikation von Risikogruppen notwendig, wozu diese Arbeit einen Beitrag leisten soll. Auch soll geschaut werden, ob anamnestische Angaben zur Erfassung einer chronischen

Niereninsuffizienz ausreichend sind oder zwingend prä-/ postoperative Nierenretentionsparameter erfasst werden sollten.

2.2.2 Pulmonale Erkrankungen

In der vorliegenden Arbeit werden die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) und Asthma in Bezug auf kognitive Fähigkeiten/ POCD genauer untersucht. Es existieren bereits viele Studien, welche COPD und ihre Auswirkungen auf kognitive Fähigkeiten untersucht haben. Dagegen gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nur wenig Wissen in Bezug auf COPD als ein möglicher Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD. Zum Zusammenhang von Asthma und POCD ist bisher keine Literatur verfügbar.

Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) und Asthma

COPD ist charakterisiert durch eine persistierende und üblicherweise progrediente Atemwegsobstruktion. Die Erkrankung ist mit einer gesteigerten Entzündungsreaktion in den Atemwegen assoziiert, die durch langjährige Inhalation von Partikeln und Gasen, insbesondere durch Tabakrauch, ausgelöst wird (Vogelmeier, Buhl, Burghuber et al., 2018). Laut der Prognosen der Global Burden of Disease Study wird die COPD im Jahr 2020 die dritthäufigste Todesursache nach ischämischen Herzerkrankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen sein. Im Jahr 1990 war COPD noch die sechsthäufigste Todesursache (Murray & Lopez, 1997). Die Angaben zur Prävalenz variieren stark in der Literatur, Schätzungen zufolge sind 210 Millionen Menschen weltweit von COPD betroffen (Dodd, 2015). In ihrem Review von 2012 nennen Rycroft, Heyes, Lanza et al. (2012) eine Spanne von 0,2 % bis 37 %, wobei die Angaben stark zwischen Ländern und Populationen und bezüglich der Methodik der Diagnosestellung und Einteilung von COPD variieren.

Asthma ist ebenfalls eine häufige Lungenerkrankung mit steigender Prävalenz und tritt weltweit geschätzt bei 300 Millionen Menschen auf (Masoli, Fabian, Holt et al., 2004). Es ist einerseits durch das Auftreten von Symptomen wie Kurzatmigkeit, Brustenge, Husten und andererseits mit intermittierenden Einschränkungen des Luftflusses aufgrund von pulmonaler Obstruktion definiert. Als ursächlich werden hierbei zudem entzündliche Prozesse und das Vorliegen einer Atopie (Allergie, Ekzeme, Heuschnupfen) angesehen, wohingegen Rauchen in der Pathogenese keine Bedeutung hat.

COPD im Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten und POCD

Mehrere Studien konnten den Zusammenhang zwischen COPD und einer Verschlechterung von kognitiven Leistungen – unabhängig von einer Operation – aufzeigen. In einer Studie, in der kognitive Fähigkeiten bei Patienten mit und ohne COPD verglichen worden sind, konnten bei 56,7 % der Patienten mit COPD globale kognitive Beeinträchtigungen nachgewiesen werden – im

Gegensatz zur Kontrollgruppe, in der lediglich 13,3 % der Patienten betroffen waren. In einer weiteren Studie, in der kognitive Funktionen sowohl bei COPD-Patienten als auch bei Patienten mit chronisch nicht-obstruktiver Bronchitis und bei asymptomatischen Rauchern untersucht wurden, zeigte sich, dass kognitive Einschränkungen bereits in frühen Stadien von Atemwegserkrankungen auftreten und sich mit voranschreitender Krankheit verschlechtern, jedoch bei COPD-Patienten besonders ausgeprägt sind. Somit konnte eine direkte Korrelation zwischen kognitiver Beeinträchtigung und dem Ausmaß der Atemwegserkrankung nachgewiesen werden. Zudem zeigten die Ergebnisse, dass das Ausmaß von kognitiver Verschlechterung bei 40- bis 69-jährigen Patienten mit Atemwegserkrankungen dem Grad der kognitiven Verschlechterung bei 70- bis 79-jährigen Gesunden entspricht. Daraus resümieren die Autoren, dass chronische Beeinträchtigungen der Atemwege, vor allem bei COPD-Patienten, ein starker Trigger für Alterungsprozesse sind und zu einer früheren Verschlechterung kognitiver Fähigkeiten führen (Dal Negro, Bonadiman, Tognella et al., 2014).

Potenziell begünstigende Faktoren, die die Entstehung von kognitiven Einschränkungen bei COPD-Patienten beeinflussen könnten, fasst Dodd (2015) in seinem Review zusammen: Hypoxämie, Gefäßveränderungen im Rahmen von Mikroangiopathien (small-vessel disease) und atherosklerotischen Prozessen, systemische Entzündungsreaktionen, oxidativer Stress (durch Aktivierung von Matrix-Metalloproteasen), physiologischer Stress (Hypoxie, Aktivierung des sympathischen Nervensystems), beschleunigte Alterungsprozesse und ein Ungleichgewicht von Proteasen und Antiproteasen sowie eine akute Exazerbation einer COPD. Der exakte Zusammenhang zwischen einer COPD und kognitiven Einschränkungen ist jedoch weiterhin unklar.

Bisher gibt es nur eine Studie zum Zusammenhang von COPD und POCD. Diese 2015 veröffentlichte Studie des Teheran Heart Center konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer COPD (nicht näher klassifiziert) und dem Auftreten einer POCD nach kardiochirurgischen Operationen mit HLM bei 45- bis 75-jährigen Patienten aufzeigen. Hierbei entwickelten 64,4 % der Patienten eine frühe POCD (drei bis fünf Tage postoperativ). Zur Messung drei Monate postoperativ erschienen 57,4 % der Studienteilnehmer, wovon nahezu 100 % wieder das Ausgangslevel ihrer kognitiven Fähigkeiten erreicht hatten (Ghaffary et al., 2015). Grundlage für die Definition einer POCD war hierbei ein Kurztest (Wechsler Memory Test). Weitere vergleichende Literatur zum Zusammenhang von COPD und POCD existiert bisher nicht.

Asthma im Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten und POCD

Die derzeitige Studienlage zum Zusammenhang von Asthma und einer kognitiven Verschlechterung ist weitestgehend unklar. Es gibt sowohl Studien, die einen Zusammenhang fanden, als auch Studien, die einen solchen nicht beobachten konnten (Dodd, 2015). Im Folgenden

werden exemplarisch einige Studienbeispiele beschrieben, welche einen Zusammenhang nachweisen konnten:

In einer Studie aus Texas, bei der mit Hilfe des Montreal Cognitive Assessment (MoCA) kognitive Funktionen von ≥ 55 -jährigen Patienten mit und ohne Asthma untersucht worden sind, konnte nachgewiesen werden, dass Patienten mit Asthma ein um 78 % erhöhtes Risiko haben kognitive Beeinträchtigungen zu entwickeln. Das Risiko korrelierte hier jedoch nicht mit der Schwere des Asthmas (Caldera-Alvarado, Khan, Defina et al., 2013).

In einer Meta-Analyse konnte ein niedriger bis mittelstarker statistischer Zusammenhang aufgezeigt werden. Patienten mit Asthma litten auch hier unter kognitiven Einschränkungen, wobei insbesondere Patienten mit schwerem Asthma, die möglicherweise ein erhöhtes Risiko für schwere zerebrale Hypoxien haben, betroffen waren. Zudem wurden die größten kognitiven Belastungen bei jungen Männern aus benachteiligten sozio-ökonomischen Hintergründen und ethnischen Minderheiten gefunden (Irani, Barbone, Beausoleil et al., 2017).

In einer weiteren Studie wurden kognitive Beeinträchtigungen sowohl mittels neuropsychologischer Tests als auch mit spezieller zerebraler MRT-Bildgebung (diffusion tensor imaging, DTI) untersucht. Patienten mit Asthma zeigten vielfältige kognitive Defizite (vor allem innerhalb der Bereiche Sprachfähigkeit, Exekutivfunktionen und visuell-räumliches Denken) und Auffälligkeiten in der Mikrostruktur der weißen Substanz, wobei geringere Leistungen in Exekutivfunktionen eng mit Abnormitäten der weißen Substanz korrelierten (Bian, Zhang, Yang et al., 2018).

Es existiert jedoch bisher keine Studie, welche den Zusammenhang zwischen Asthma und POCD untersucht.

2.2.3 Rauchen im Zusammenhang mit kognitiven Fähigkeiten und POCD

Zu den Auswirkungen des Rauchens auf kognitive Fähigkeiten, unabhängig von einer Operation, wurden zahlreiche Studien durchgeführt. Dabei werden in der Literatur meistens kurzfristige von langfristigen Auswirkungen unterschieden. Im Gegensatz dazu ist über den Zusammenhang von Rauchen und POCD bisher nur wenig bekannt. Insbesondere im Bereich kardiochirurgischer Eingriffe gibt es zum aktuellen Zeitpunkt keine ausreichenden wissenschaftlichen Erkenntnisse.

Es konnte in diversen Studien gezeigt werden, dass Nikotin als Bestandteil des Tabakrauchs kurzfristig zu einer Verbesserung von kognitiven Leistungen führen kann.

So kann die Aufnahme von Nikotin kurzfristig Leistungen insbesondere in den Bereichen Aufmerksamkeit, Arbeitsgedächtnis und Exekutivfunktionen fördern. Durch Tier- und Humanversuche in vivo sowie in einer postmortalen Studie konnte gezeigt werden, dass durch chronische Nikotinexposition die Anzahl der nikotinischen Acetylcholinrezeptoren im Gehirn

hochreguliert wird. Durch Bindung von Nikotin an diese Rezeptoren werden bestimmte Bereiche des Gehirns aktiviert, vor allem Regelkreise zwischen dem Kortex, den Basalganglien und dem Thalamus. Es wird vermutet, dass dies entweder durch eine direkte Stimulation der Acetylcholinrezeptoren oder durch eine direkte Freisetzung von Dopamin geschieht. Des Weiteren könnte auch eine Inhibierung der Monoaminoxidasen (MAO) in den Basalganglien (und damit ein verlangsamter Abbau von beispielsweise Dopamin) ursächlich sein. Diese Aktivierung könnte der Grund für die kurzfristige Verbesserung von kognitiven Leistungen nach Nikotinaufnahme sein (Swan & Lessov-Schlaggar, 2007).

Andere Studien stellen die Langzeitauswirkungen von chronischem Rauchen in den Vordergrund. So konnte gezeigt werden, dass chronisches Rauchen mit einem signifikant schlechteren Abschneiden in den kognitiven Bereichen Exekutivfunktionen (Planungs- und Handlungskompetenzen), Geschicklichkeit und Feinmotorik, allgemeine Intelligenz, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, auditorisch-verbales und visuell-räumliches Lernen sowie visuell-räumliches Gedächtnis assoziiert ist. Zudem korrelierte eine größere Anzahl an Raucherjahren mit geringerer kognitiver Effizienz (Leistung pro Zeit), kognitiver Verarbeitungsgeschwindigkeit und visuell-räumlichen Fertigkeiten (Durazzo, Meyerhoff & Nixon, 2012). In weiteren Studien wurde gezeigt, dass insbesondere Raucher ≥ 75 Jahre deutlich schlechter in kognitiven Test abschnitten und eine schnellere Abnahme von Gedächtnisfunktionen hatten als Nicht- oder Ex-Raucher (Reitz, Luchsinger, Tang et al., 2005) beziehungsweise, dass Raucher und Ex-Raucher schlechtere kognitive Fähigkeiten aufweisen als Nicht-Raucher (North, Palmer, Lewis et al., 2015). Bisher ist die Pathogenese einer kognitiven Verschlechterung bei chronischem Rauchen nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise haben folgende Faktoren einen Einfluss: Neurotoxische Bestandteile des Tabakrauches, vaskuläre Faktoren wie Atherosklerose und stille Gehirnfarkte, eine Abnahme des Gehirnvolumens, oxidativer Stress, eine verminderte Lungenfunktion oder Depression als Kofaktor (Swan & Lessov-Schlaggar, 2007).

Unklar ist jedoch weiterhin, welche kurz- und langfristigen Auswirkungen Rauchen in Bezug auf eine POCD hat. Eine Studie mit ≥ 60 -jährigen, nicht-kardiochirurgischen Patienten konnte zeigen, dass Rauchen das Risiko einer frühen POCD senkt, wobei die Autoren von einer antiinflammatorischen Wirkung des Rauchens ausgehen (Wang, Wang, Liu et al., 2019). Hinsichtlich der antiinflammatorischen Wirkung des Rauchens konnten Studien zeigen, dass Nikotin und Acetylcholin über die Bindung an den nikotinischen Acetylcholinrezeptor die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen (TNF- α , IL-1 β , IL-6 und IL-18) in vivo signifikant senken (Borovikova, Ivanova, Zhang et al., 2000; Yang, Shi, Shi et al., 2014). Möglicherweise wird durch die antiinflammatorische Wirkung des Rauchens die Entstehung einer POCD, getriggert durch eine systemische Entzündungsreaktion im Rahmen eines chirurgischen Traumas, abgemildert.

Weitere vergleichende Literatur zum Auftreten von POCD bei Rauchern, insbesondere im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen, ist in dieser Fragestellung derzeit nicht verfügbar, wozu die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten soll.

3 Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen

Die vorliegende Arbeit zielt auf die Beantwortung der Frage, ob kardiochirurgische Patienten mit pulmonalen und/oder renalen Begleiterkrankungen sowie Raucher ein höheres Risiko für die Entwicklung einer POCD aufweisen als kardiochirurgische Patienten ohne Begleiterkrankungen sowie Nicht-Raucher, was für die Evaluation und Anwendung von prä-/ peri-/ postinterventioneller Überwachung sowie präventiven Maßnahmen von Bedeutung ist. Dabei soll geprüft werden, ob organische Begleiterkrankungen und Rauchen das kognitive Ausgangslevel und den postoperativen Verlauf beeinflussen sowie unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer POCD darstellen. Zur Erfassung von renalen Erkrankungen wurden sowohl anamnestisch Vordiagnosen als auch ergänzend die Nierenretentionsparameter Serumkreatinin und GFR (präoperativ und zwischen dem ersten und siebten Tag postoperativ) erhoben, welche ebenfalls zur Beantwortung der Frage, ob diese vulnerable Patientengruppe ein höheres Risiko für die Entwicklung einer POCD aufweist, in die Untersuchungen einfließen sollen.

Im Rahmen dieser Arbeit werden die folgenden Fragestellungen beantwortet und Hypothesen geprüft:

Fragestellung 1

Weisen Patienten mit pulmonalen und/oder renalen Vorerkrankungen, mit präoperativ auffälligen Nierenretentionsparametern und Raucher vor kardiochirurgischen Eingriffen (T0) eine schlechtere Leistung in kognitiven Tests auf als Patienten ohne pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen, Patienten mit normwertigen Nierenretentionsparametern und Nicht-Raucher?

Hypothese 1.1

Patienten mit pulmonalen und/oder renalen Vorerkrankungen und/oder mit präoperativ auffälligen Nierenretentionsparametern weisen präoperativ (T0) eine schlechtere Leistung in kognitiven Tests auf als Patienten ohne pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen und/oder Patienten mit normwertigen Nierenretentionsparametern.

Hypothese 1.2

Raucher weisen präoperativ (T0) eine schlechtere Leistung in kognitiven Tests auf als Nicht-Raucher.

Fragestellung 2

Zeigt sich bei Patienten mit pulmonalen und/oder renalen Vorerkrankungen, bei Patienten mit präoperativ auffälligen Nierenretentionsparametern und bei Rauchern bis drei Monate postoperativ (T2) ein anderer Verlauf kognitiver Leistungen im Vergleich zu Patienten ohne pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen, Patienten mit normwertigen Nierenretentionsparametern und Nicht-Rauchern?

Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer frühen (T1) sowie der Häufigkeit einer mittelfristigen (T2) POCD zwischen Patienten mit pulmonalen und/oder renalen Vorerkrankungen, Patienten mit auffälligen Nierenretentionsparametern sowie Rauchern und Patienten ohne pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen, Patienten mit normwertigen Nierenretentionsparametern und Nicht-Rauchern?

Hypothese 2.1

Patienten mit pulmonalen und/oder renalen Vorerkrankungen, Patienten mit auffälligen Nierenretentionsparametern und Raucher zeigen einen schlechteren Verlauf kognitiver Leistungen bis drei Monate postoperativ als Patienten ohne pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen und Nicht-Raucher.

Hypothese 2.2

Eine Woche postoperativ (T1) sind Patienten mit pulmonalen und/oder renalen Vorerkrankungen, Patienten mit auffälligen Nierenretentionsparametern und Raucher häufiger von einer POCD betroffen als Patienten ohne pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen und Nicht-Raucher.

Hypothese 2.3

Drei Monate postoperativ (T2) sind Patienten mit pulmonalen und/oder renalen Vorerkrankungen, Patienten mit auffälligen Nierenretentionsparametern und Raucher häufiger von einer POCD betroffen als Patienten ohne pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen und Nicht-Raucher.

Fragestellung 3

Handelt es sich bei pulmonalen und/oder renalen Vorerkrankungen, bei auffälligen Nierenretentionsparametern bzw. einer Verschlechterung der GFR prä- zu postoperativ und Rauchen um unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer frühen POCD (T1)?

Hypothese 3

Pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen, auffällige Nierenretentionsparameter bzw. eine Verschlechterung der GFR prä-zu postoperativ und Rauchen sind unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer frühen POCD (T1).

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Bei der Studie handelt es sich um eine prospektive longitudinale Beobachtungsstudie. Die vorliegende Arbeit ist als Substudie im Rahmen einer randomisierten, kontrollierten Studie zum Thema „*Wirken Maßnahmen zur Delirprävention ebenfalls präventiv auf die Entstehung von postoperativem kognitivem Defizit (POCD)?*“ in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) entstanden. Hierbei wurden postoperative Veränderungen, insbesondere in den kognitiven Bereichen Aufmerksamkeitsleistung, Merkfähigkeit und Exekutivfunktion, untersucht. Zu deren Erfassung kam eine neuropsychologische Testbatterie zu vier Messzeitpunkten zum Einsatz. Die ersten drei Messzeitpunkte werden in der vorliegenden Arbeit thematisiert, der vierte Messzeitpunkt (ein Jahr postoperativ) wird in anderen Arbeiten untersucht, welche Langzeitauswirkungen erforschen.

4.2 Ethik

Ein positives Ethikvotum lag für die randomisierte kontrollierte Hauptstudie vor (Ethik-Kommission der Hamburger Ärztekammer, Bearbeitungsnummer PV4654 vom 10.03.2014).

Voraussetzung war eine umfassende Aufklärung der Patienten in mündlicher und schriftlicher Form. Hierbei wurde konkret auf den Zweck und die Inhalte des Forschungsprojektes eingegangen. Zudem wurde auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen sowie auf den vertraulichen Umgang mit den Daten. Eine Pseudonymisierung der personenbezogenen Daten und Befunde wurde für die wissenschaftliche Auswertung nach den geltenden Datenschutzbestimmungen vorgenommen. Jeder Teilnehmer unterzeichnete eine Einverständniserklärung, welche die Möglichkeit beinhaltete, die Teilnahme zu jedem Zeitpunkt zu widerrufen.

4.3 Stichprobenrekrutierung

In die Studie wurden Patienten des Universitären Herzzentrums am UKE eingeschlossen, die sich im Zeitraum von Januar 2015 bis Juni 2015 einem kardiochirurgischen Eingriff unterzogen haben. Dabei wurden von der Autorin dieser Arbeit 107 Patienten rekrutiert und untersucht. Zusätzlich wurden Untersuchungen von einer weiteren Doktorandin durchgeführt, deren Patientendaten ebenfalls in die Auswertung dieser Arbeit eingeflossen sind, sodass insgesamt Daten von 182 Teilnehmern ausgewertet werden konnten. Die Patienten wurden in der Regel am Tag der stationären Aufnahme anhand des Operationsplans unter Berücksichtigung der Ein- und Ausschlusskriterien gesichtet und gezielt angesprochen. Es folgte eine umfassende Information und

Aufklärung der Patienten, sofern die Einschlusskriterien erfüllt bzw. die Ausschlusskriterien – soweit ohne direkten Patientenkontakt prüfbar – nicht erfüllt waren. Die beiden folgenden Tabellen geben eine Übersicht über die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Tabelle 2: Einschlusskriterien

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Alter ≥ 60 Jahre• geplanter invasiver kardiochirurgischer Eingriff (z.B. Klappenersatz, Einbringung einer Aortenprothese, Anlage eines Bypasses)• Narkoselänge >120 Minuten |
|--|

Tabelle 3: Ausschlusskriterien

- | |
|--|
| <ul style="list-style-type: none">• Deutsch nicht als Muttersprache oder unzureichende Deutschkenntnisse• fehlende Lese-/Schreibkenntnisse• fehlendes Einverständnis• mentale Retardierung• MMST < 24 Punkte bzw. diagnostizierte Demenz• neurologische Vorerkrankungen: Z.n. Apoplex, Z.n. Intrazerebraler Blutung, Multiple Sklerose, Morbus Parkinson, (Z.n.) Hirntumor, Z.n. schwerem Schädel-Hirn-Trauma, Epilepsie• aktueller oder stattgehabter Alkohol- und/oder Drogenabusus• Einnahme von Benzodiazepinen >2x/Woche• Psychose• schwere Leber-/Nierenerkrankungen• Blindheit/Taubheit |
|--|

4.4 Ablauf der Untersuchung

Nach erfolgreicher Rekrutierung, umfassender Aufklärung und schriftlichem Einverständnis konnte zeitnah mit der Durchführung der Studie begonnen werden.

4.4.1 Erster Messzeitpunkt

Die erste Testung (T0) wurde im Zeitraum 1-14 Tage präoperativ in einem gesonderten Testraum im Universitären Herzzentrum durchgeführt. In der Regel fand die Testung am Tag der Aufnahme oder am Folgetag zwischen oder nach erfolgten Voruntersuchungen für den kardiochirurgischen Eingriff statt. Die T0-Testung diente dazu, einen individuellen Ausgangswert kognitiver Fähigkeiten zu ermitteln. Vor Beginn der Testung wurden zusätzlich medizinische Daten mit Hilfe des Prämedikationsbogens erhoben (siehe *Abschnitt 4.5.2.1*). Zudem wurden ausgewählte

Laborparameter auf einem Überwachungsbogen dokumentiert, welche bei einer Blutentnahme in Vorbereitung auf die Operation durch das medizinische Personal des Herzzentrums erfasst worden sind. Dazu zählten Hämoglobin, Schilddrüsenparameter, Calcium, Kreatinin, Harnstoff und die GFR. Neben medizinischen Parametern wurden auch soziodemografische Daten erfasst (siehe *Abschnitt 4.5.2.2*). Zudem wurden Beeinträchtigungen, beispielsweise in Form von Hör- und Sehhilfen, auf den Visitenbögen dokumentiert (siehe *Abschnitt 4.5.2.3*).

4.4.2 Zweiter Messzeitpunkt

Die zweite Testung (T1) erfolgte zwischen dem 5.-10. postoperativen Tag in der Regel kurz vor Entlassung der Patienten. In vielen Fällen konnte die Testung im Testraum durchgeführt werden. Wenn die Patienten jedoch noch überwachungspflichtig oder zu stark belastet waren, wurde die Testung in Ausnahmefällen im Patientenzimmer am Bett durchgeführt, um ein Drop Out zu verhindern. In diesen Fällen wurde eine ruhige Umgebung geschaffen, Bettnachbarn und Besucher herausgebeten und ein Hinweisschild an der Tür befestigt.

Zusätzlich wurden ab dem Tag der Operation und in den Folgetagen (erster bis fünfter sowie siebter postoperativer Tag) täglich Visiten morgens und spät nachmittags durchgeführt.

Die Visiten hatten das Ziel, den postoperativen Verlauf engmaschig zu überwachen und gegebenenfalls frühzeitig Veränderungen wie zum Beispiel das Auftreten eines Delirs festzustellen, um Einflussgrößen auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu erfassen.

Nach Durchführung der T1-Testung wurde bereits auf die poststationäre Follow Up-Testung nach ca. drei Monaten hingewiesen.

4.4.3 Dritter Messzeitpunkt

Die dritte Testung (T2) wurde im Zeitraum 90 ± 28 Tage postoperativ durchgeführt. Der Termin wurde ca. eineinhalb Monate nach Entlassung telefonisch mit den Patienten vereinbart und ebenfalls im Universitären Herzzentrum des UKE von der Autorin in ruhiger Umgebung unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Das Intervall für die T2-Testung war in der Hauptstudie auf 90 ± 14 Tage festgelegt. Um Drop Outs zu verhindern, wurde das Zeitfenster für die vorliegende Arbeit um 14 Tage erweitert.

4.4.4 Zusammenfassende Übersicht

Die folgende Abbildung soll eine Übersicht über die zeitliche Abfolge einzelner Erhebungsschritte geben:

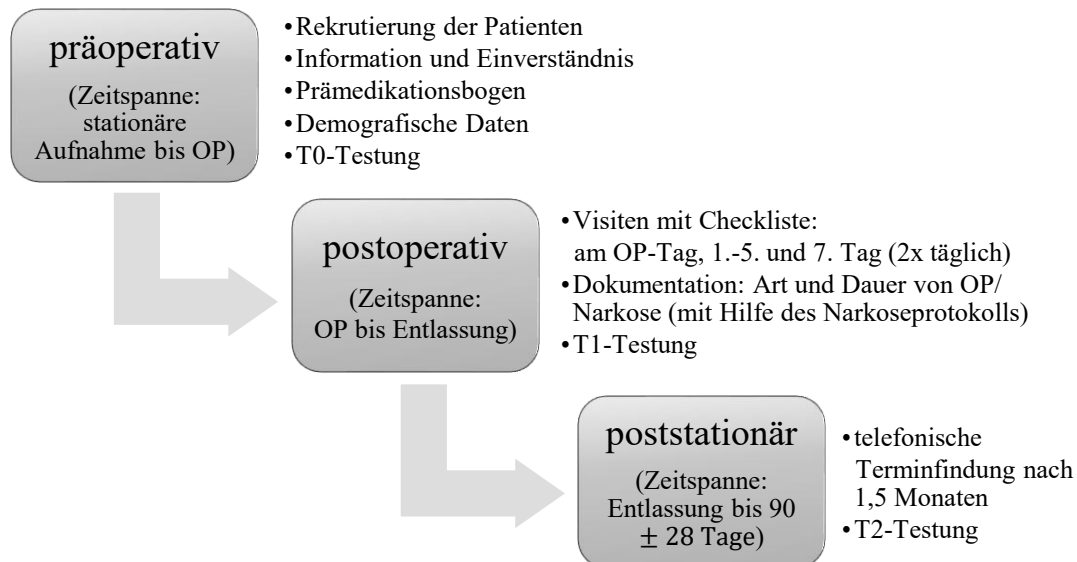


Abbildung 1: Schaubild Studienablauf

4.5 Messinstrumente

4.5.1 Testbatterie

Im folgenden Abschnitt wird die neuropsychologische Testbatterie, welche zu den Messzeitpunkten T0, T1 und T2 durchgeführt worden ist, ausführlich beschrieben. Die Dauer einer Testung lag im Mittel bei ca. 90 Minuten. Erfasst wurden die Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis sowie Exekutivfunktionen.

4.5.1.1 Aufmerksamkeit

Intakte Aufmerksamkeitsfunktionen sind die Basis für andere kognitive Prozesse. Zu deren Prüfung wurden der Untertest *Alertness* aus der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP; Zimmermann & Fimm, 2012; Version 2.3) sowie der *Trail Making Test A und B* (TMT-A und B; Reitan, 1992) verwendet.

Alertness

Zimmermann und Fimm (2012) beschreiben den Begriff „Alertness“ als allgemeinen Wachzustand einer Person, welcher eine essenzielle Grundlage für eine rasche und angemessene Reaktion auf Anforderungen in der Umwelt ist.

In diesem gleichnamigen Untertest wird sowohl die intrinsische als auch die phasische Aufmerksamkeit getestet. Unter intrinsischer Aufmerksamkeit wird generell „die Aufrechterhaltung der Reaktionsbereitschaft über eine längere Zeitspanne“ verstanden. Die phasische Aufmerksamkeit beschreibt „die kurzfristige Fokussierung der Aufmerksamkeit auf ein erwartetes Ereignis“.

Die Aufmerksamkeitsmessung erfolgt in diesem Untertest anhand zweier Bedingungen.

Erste Bedingung: Zunächst soll der Patient schnellstmöglich bei Erscheinen eines Kreuzes in der Bildschirmmitte auf eine Reaktionstaste drücken. Es erscheinen mehrere Kreuze hintereinander. Die Intervalle zwischen den einzelnen Kreuzen sind zufällig variierend. Hierbei wird eine einfache Reaktionszeitmessung durchgeführt, wobei die intrinsische Aufmerksamkeit erfasst wird.

Zweite Bedingung: Im folgenden Durchgang ertönt erst ein Warnton bevor das Kreuz in der Bildschirmmitte erscheint. Der Patient soll die Reaktionstaste erst drücken, wenn das Kreuz sichtbar ist, nicht schon beim Warnton. Hierbei wird die Reaktionszeit mit einem dem kritischen Reiz vorausgehenden Hinweisreiz gemessen. Dabei wird die phasische Aufmerksamkeit untersucht.

Der Test besteht aus vier Durchgängen, wobei der erste und vierte Durchgang ohne Warnton und der zweite und dritte Durchgang mit Warnton durchgeführt werden. Dies dient dazu Ermüdungseffekte auszugleichen. Im Rahmen der Auswertung werden sowohl die Mittelwerte, Mediane und Standardabweichungen der Reaktionszeit gemessen als auch „die Anzahl der richtigen Reaktionen, der Auslassungen [...], der Ausreißer [...] und der Antizipationen [...]“. Zusätzlich wird ein Kennwert für die phasische Alertness berechnet“ (Zimmermann & Fimm, 2012).

Trail Making Test A und B

Der *Trail Making Test* (Reitan, 1992) misst die Aufmerksamkeit, jedoch gibt es auch Überlappungen zum Bereich der Exekutivfunktionen. Es ist ein Papier- und Bleistifttest, der aus zwei Teilen A und B besteht. Insbesondere Teil B überprüft die kognitive Flexibilität.

Durchführung:

Teil A: Dem Patienten wird ein Vordruck mit Zahlen vorgelegt. Die Zahlen auf dem Vordruck sind ungeordnet über das gesamte Blatt verteilt. Aufgabe ist es die Zahlen in aufsteigender Reihenfolge schnellstmöglich miteinander zu verbinden. Der Testleiter stoppt die Zeit (in Sekunden) mittels Stoppuhr, das Abbruchkriterium ist nach 180 Sekunden erreicht.

Teil B: Dem Patienten wird ein Vordruck mit Zahlen und Buchstaben vorgelegt. Die Zahlen und Buchstaben auf dem Vordruck sind - wie in Teil A - ungeordnet über das gesamte Blatt verteilt. Nun soll der Patient die Zahlen und Buchstaben alternierend in aufsteigender Reihenfolge bzw. alphabetisch schnellstmöglich miteinander verbinden (zum Beispiel: 1-A-2-B-3...). Auch hier wird die Zeit (in Sekunden) vom Testleiter gemessen, das Abbruchkriterium ist hier nach 320 Sekunden erreicht (Reitan, 1992).

4.5.1.2 Gedächtnis/Merkfähigkeit

Zur Messung von Gedächtnisfunktionen wurden die Untertest *Zahlennachsprechen* und *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest* verwendet.

Zahlennachsprechen

Der Test *Zahlennachsprechen* ist ein Untertest der Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS- IV; Petermann, 2012) zur Prüfung des Arbeitsgedächtnisses. Für die Untersuchung wurden die zwei Teilaufgaben *Zahlennachsprechen vorwärts* und *Zahlennachsprechen rückwärts* ausgewählt.

Hierbei steht das „Speichern und Wiederabrufen von Informationen durch unmittelbaren auditiven Abruf“ im Vordergrund. Bei der Teilaufgabe *Zahlennachsprechen rückwärts* werden „zusätzliche Anforderungen an die Aufmerksamkeit und die Leistung des Arbeitsgedächtnisses“ gestellt.

Durchführung: In der Teilaufgabe *Zahlennachsprechen vorwärts* „hat die Testperson die Aufgabe, die Zahlen in der gleichen Reihenfolge zu wiederholen, in der sie der Testleiter vorgelesen hat“.

Bei der Teilaufgabe *Zahlennachsprechen rückwärts* soll die Zahlenfolge in umgekehrter Reihenfolge wiedergeben werden. Pro Zahlenfolge hat die Testperson zwei Versuche die Folge korrekt wiederzugeben. Insgesamt gibt es acht Durchgänge mit stetig länger werdenden Zahlenfolgen. Der Test gilt als abgeschlossen, wenn die maximale Länge erreicht worden ist. Der Test wird abgebrochen, falls beide Versuche scheitern.

Pro korrekt durgeführtem Versuch wird ein Punkt vergeben, das heißt bei einer maximalen Zahlenfolge von neun Ziffern (beginnend mit einer Zahlenfolge von zwei Ziffern) können maximal 16 Punkte (Gesamtrohwert) pro Teilaufgabe erreicht werden (Petermann, 2012).

Verbaler Lern- & Merkfähigkeitstest

Der *verbale Merk- und Lernfähigkeitstest* (VLMT; Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001) dient der Erfassung des Kurz- und Langzeitgedächtnisses als auch von Arbeitsspeicher- und Wiedererkennungsprozessen.

Durchführung: Es werden zunächst 15 Hauptwörter (Lernliste) von der Studienleitung in fünf Lerndurchgängen laut vorgelesen. „Nach jeder der fünf Präsentationen der Lernliste erfolgt die freie Reproduktion des gelernten Materials“ durch den Patienten. Nach Abschluss der Lernphase folgt ein weiterer Durchgang. Hierbei wird jedoch eine Interferenzliste von 15 anderen

Hauptwörtern vorgelesen und abgefragt. Die Interferenzliste dient der Distraction. Im direkten Anschluss werden die ersten 15 Wörter (Lernliste) ohne erneute Darbietung abgefragt. Nun wird der Test vorläufig beendet und die Testbatterie mit anderen Untertests fortgeführt.

Mit einer Verzögerung von circa 30 Minuten wird die Abfrage der Lernliste ohne erneute Darbietung wiederholt. „Abschließend wird mit Hilfe der Wiedererkennensliste und Ja-Nein-Antworten geprüft, welche Wörter der Lernliste“ der Patient wiedererkennt. Das Ergebnis der Wiedererkennensliste ist jedoch in der vorliegenden Arbeit nicht in die Berechnung des POCD-Scores eingeflossen.

In den unterschiedlichen Testversionen (VLMT A, C und D) werden jeweils unterschiedliche Wortlisten verwendet, um Lerneffekte im zeitlichen Verlauf von der T0- bis zur T2-Testung zu vermeiden. Für die Auswertung der Rohwerte relevant war die Summe aller richtigen Worte aus den Durchgängen 1-5 sowie die Anzahl der richtig reproduzierten Worte aus dem Durchgang (Helmstaedter et al., 2001).

4.5.1.3 Exekutivfunktion

Der Begriff „Exekutivfunktion“ ist ein Sammelbegriff für kognitive Fähigkeiten und Domänen, zu denen z.B. Problemlösung, Planung, Organisation des eigenen Handelns, kognitive Flexibilität und das Arbeitsgedächtnis gezählt werden. Des Weiteren werden auch weitere Fähigkeiten des präfrontalen Kortex, welche die Steuerung des eigenen Verhaltens betreffen, wie Selbstkontrolle und Anpassungsfähigkeit dazugezählt (Müller, 2009). Zur Ausführung und Umsetzung dieser Fähigkeiten ist die kognitive Flexibilität von Bedeutung, welche in der vorliegenden Studie mit Hilfe des *Regensburger Wortflüssigkeits-Tests* gemessen worden ist.

Regensburger Wortflüssigkeits-Test

Mithilfe zweier Teilaufgaben des *Regensburger Wortflüssigkeits-Tests* (RWT; Aschenbrenner, Tucha & Lange, 2000) können sowohl die semantische als auch die formallexikalische Wortflüssigkeit getestet werden. Hierbei hat der Patient für jede Teilaufgabe zwei Minuten Zeit und soll innerhalb dieser Zeitspanne „möglichst viele Worte nennen, die mit einem bestimmten Buchstaben beginnen oder einer bestimmten Kategorie entsprechen“.

Durchführung: Zur Testung der formallexikalischen Wortflüssigkeit (Wechsel) wird der Patient in der ersten Teilaufgabe aufgefordert zu zwei zuvor festgelegten Anfangsbuchstaben alternierend Worte mit dem jeweiligen Anfangsbuchstaben zu finden. In der zweiten Teilaufgabe wird die semantische Wortflüssigkeit (Wechsel) getestet. Hierbei sollen nun - unabhängig vom Anfangsbuchstaben - abwechselnd Begriffe aus zuvor festgelegten Kategorien gefunden werden. Der Wechsel zwischen den Anfangsbuchstaben bzw. den Kategorien testet die kognitive Flexibilität (Shifting), welche – wie bereits beschrieben - einen wichtigen Teil der Exekutivfunktionen darstellt.

Die pro Subtest korrekt produzierten Worte werden im Rahmen der Rohdatenauswertung zunächst summiert. Dabei werden Mehrfachnennungen, Eigennamen oder Wortstammverlängerungen nicht gewertet. Anschließend können die Ergebnisse (altersabhängigen) Prozenträngen einer vorgegebenen Eichstichprobe zugeordnet werden (Aschenbrenner et al., 2000).

4.5.1.4 Auflistung zusätzlicher Einzeltests

Weitere Einzeltests und ein Fragebogen wurden innerhalb der 90-minütigen Testungen im Rahmen der Hauptstudie durchgeführt. Der Vollständigkeit halber werden diese Bestandteile aufgelistet, um den Umfang der Gesamttestung abzubilden. Sie sind jedoch für die vorliegende Arbeit von untergeordneter Bedeutung und fließen nicht in die Auswertung ein.

Zu Testbeginn wurde zu allen Messzeitpunkten der *MMSE* (Folstein, Folstein, White et al., 2010) als globales Screening kognitiver Funktionen durchgeführt. Hierbei durfte ein Ergebnis von 24 Punkten (von 30 möglichen Punkten) im Rahmen der T0-Testung nicht unterschritten werden, da dies als Ausschlusskriterium galt.

Innerhalb der TAP-Testung wurden neben dem Untertest *Alertness* auch die Untertests *Go/Nogo* und *Inkompatibilität* durchgeführt. Zudem wurde der *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest B* (MWT-B; Lehrl, 2005) zur Schätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus eingesetzt. Nach Beendigung der Testbatterie wurden abschließend Schmerzen über ein Einzelitem (Numerische Ratingskala) sowie die Lebensqualität und Angst/Depressivität mit Hilfe von Fragebögen, dem *Short-Form-Health-Survey* (SF-12 als Kurzversion des SF-36; (Morfeld, Kirchberger & Bullinger, 2011)) und der *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS(-D); Hermann-Lingen, Buss & Snaith, 2011) zu allen Messzeitpunkten erhoben.

4.5.1.5 Ablauf der Testbatterie

Nachfolgend sind alle Untertests der kognitiven Testbatterie (zum Zeitpunkt T0, T1, T2) in der Reihenfolge ihrer Durchführung aufgeführt.

Tabelle 4: Testbatterie

• MMSE (nur zu T0) • VLMT A (Teil 1)¹ • TMT A und B • TAP-Testung: Alertness, Go/Nogo, Inkompatibilität • VLMT A (Teil 2)¹ • Zahlennachsprechen vorwärts • Zahlennachsprechen rückwärts

- RWT Buchstabenwechsel²
- RWT Kategoriewechsel²
- MWT-B (nur zu T0)
- (Item bzw. Fragebögen zur Erfassung von Schmerzen, Lebensqualität, Angst/Depressivität)

Anmerkungen:

¹ Zu T1 wurde der Paralleltest VLMT C und zu T2 der Paralleltest VLMT D mit anderen Wortlisten verwendet

² Zu den einzelnen Messzeitpunkten wurden jeweils unterschiedliche Buchstaben und Kategorien verwendet

4.5.2 Erhebungsbögen und weitere Variablen

4.5.2.1 Prämedikationsbogen

Mit Hilfe des Prämedikationsbogens wurden medizinische Daten zur Patientenvorgeschichte anamnestisch erhoben sowie mit Hilfe von Vorbefunden ergänzt. Hierbei waren für die vorliegende Arbeit insbesondere Lungenvorerkrankungen, Nierenvorerkrankungen und der Raucherstatus wichtig. Zudem wurden die körperliche Belastbarkeit sowie sämtliche Vorerkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems, des Nervensystems, der Leber, des Stoffwechsels (Diabetes mellitus) und der Schilddrüse erfragt. Auch psychische Erkrankungen (z.B. Depression) und Alkoholkonsum wurden erfasst sowie eine Medikamentenanamnese durchgeführt. Der Prämedikationsbogen wird in *Anhang B.1* aufgelistet.

4.5.2.2 Soziodemografische Daten

Vor Beginn der ersten Testung (T0) wurden soziodemografische Daten erhoben. Dazu zählten: Alter, Geschlecht, Bildungsgrad (Schulabschluss), berufliche Situation, Familienstatus und Partnerschaft. Diese Daten wurden zur deskriptiven Analyse der Stichprobe herangezogen.

4.5.2.3 Überwachungsbogen

Im Rahmen der Visiten wurden (die in *Anhang B.2* abgebildeten) Überwachungsbögen eingesetzt und die Patienten engmaschig visitiert. Das Augenmerk wurde insbesondere auf Komplikationen gerichtet, welche die Kognition beeinflussen können. Neben Vitalparametern, Schmerzen und Schlafqualität wurden Fragen im Hinblick auf ein mögliches postoperatives Delir, wie z.B. zum Tag-Nacht-Rhythmus, gestellt und der Gebrauch von Antipsychotika sowie sedierenden Medikamenten dokumentiert. Auch der Gebrauch von Hör- und Sehhilfen wurde abgefragt. Zudem wurde das Kreatinin als wichtiger Laborparameter für die Nierenfunktion im postoperativen Verlauf dokumentiert, welches insbesondere für die vorliegende Arbeit von Bedeutung ist. Im Rahmen der Hauptstudie mit der Fragestellung, ob Maßnahmen zur Prävention eines Delirs auch

präventiv auf die Entwicklung einer POCD wirken, wurden die Patienten randomisiert und in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Interventionsgruppe erhielt - im Gegensatz zur Kontrollgruppe – eine gezielte Delirprophylaxe, die im Rahmen der vorliegenden Arbeit als potentieller Confounder berücksichtigt wird. Auch das Auftreten eines Delirs wird als potentieller Confounder in die Auswertung einbezogen.

4.5.2.4 Delirerfassung

Bei Verdacht auf ein postoperatives Delir wurde im Rahmen der Visiten entweder die deutsche Version des *Confusion Assessment Method for Intensive Care Units (CAM-ICU)*-Tests nach der Originalversion von Ely, Margolin, Francis et al. (2001) oder die modifizierte deutsche Version der *Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)* nach Originalversion von Ely, Truman, Shintani et al. (2003) in Rücksprache mit den behandelnden Ärzten oder dem Pflegepersonal verwendet. Zudem wurde das betreuende Personal zu Auffälligkeiten des Verhaltens im Hinblick auf ein mögliches Delir und zum Bedarf an Benzodiazepinen und/oder Antipsychotika befragt. Die genannten Messinstrumente sind in *Anhang B.3* zu finden.

4.6 Definition der Vergleichsgruppen

Von allen Studienteilnehmern (n= 182) wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit die folgenden Merkmale erhoben: renale/ pulmonale Vorerkrankungen, die Nierenretentionsparameter Serumkreatinin und GFR (prä- und eine Woche postoperativ) sowie der Raucherstatus. Alle Teilnehmer wurden – je nach Fragestellung – anhand der erhobenen Merkmale für die statistische Auswertung in die folgenden Vergleichsgruppen eingeteilt: Vorerkrankte vs. Nicht-Erkrankte, Patienten mit auffälligen vs. normwertigen Nierenretentionsparametern, Nicht-Raucher vs. Jemals-Raucher. Die Vergleichsgruppen werden im Folgenden genauer beschrieben.

4.6.1 Einteilung nach Vorerkrankungen

In der Vergleichsgruppe der Vorerkrankten wurden renal und/oder pulmonal vorerkrankte Patienten aufgrund der jeweils kleinen Fallzahlen zusammengefasst.

Von den Patienten mit renal Vorerkrankungen wurden nur diejenigen mit einer bekannten, diagnostizierten chronischen Niereninsuffizienz in die Berechnungen einbezogen (entsprechend definiert als vom gesunden Zustand abweichende Veränderungen der Nierenstruktur oder der -funktion, welche über drei Monate bestehen und Auswirkungen auf die Gesundheit haben (Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO), 2017)). Dies begründete sich darin, dass die weiteren Nierenerkrankungen eine zu geringe Fallzahl aufwiesen und die Krankheitsausprägung oftmals unbekannt war. Bei den pulmonalen Erkrankungen wurden nur Asthma und COPD als

persistierende chronische Erkrankungen in die Gruppe der Vorerkrankten aufgenommen. Einzelne Fälle von Asbestose, stattgehabten Lungenembolien oder Tuberkulose, wurden von der Analyse ausgeschlossen, da die Krankheitsaktivität bzw. das Ausmaß einer potenziellen Lungenschädigung weitestgehend unbekannt waren. Patienten mit einer unkomplizierten, ausgeheilten Pneumonie in der Vorgeschichte (ohne Residuen) wurden in die Gruppe der Nicht-Erkrankten aufgenommen, da von einer vollständigen Ausheilung ausgegangen werden konnte.

Auf eine gesonderte Analyse der Untergruppen (chronische Niereninsuffizienz, COPD und Asthma) wurde verzichtet, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen. Die Daten zu Vorerkrankungen wurden mittels anamnestischer Erhebung oder aus vorliegenden Krankenakten erfasst.

4.6.2 Einteilung nach Laborparametern

Ergänzend zur anamnestischen Erfassung von renal/pulmonal Vorerkrankten, wurden die Laborparameter Serumkreatinin/ GFR zur objektiven Beurteilung der Nierenfunktion in die Untersuchung eingeschlossen – unabhängig davon, ob eine chronische Niereninsuffizienz vorlag oder nicht. Es ist wichtig hervorzuheben, dass die Definition einer chronischen Niereninsuffizienz erst erfüllt ist, wenn die Werteveränderungen mindestens über drei Monate vorliegen. Durch Erfassung der Laborparameter sollten ebenfalls Patienten mit auffälligen Retentionsparametern erfasst werden, welche womöglich (noch) nicht die Definition einer chronischen Niereninsuffizienz erfüllen. Anzumerken ist, dass in dieser Arbeit deutlich mehr Teilnehmer erhöhte Nierenretentionsparameter aufwiesen im Vergleich zu denjenigen, welche eine gesicherte chronische Niereninsuffizienz anamnestisch angaben.

Die Nierenretentionsparameter wurden sowohl präoperativ als auch postoperativ (zwischen dem 1.-7. postoperativen Tag, zeitnah zur T1-Testung) erhoben. Anhand des Serumkreatinins [Normwerte: Frauen <0,9 mg/dl, Männer <1,1 mg/dl (Herold, 2019, S. 968)] wurden alle Studienteilnehmer in die Vergleichsgruppen *normwertig* und *auffällig* eingeteilt.

Mit Hilfe der CKD-EPI-Formel konnte die GFR anhand des Serumkreatinins mit Korrekturfaktor für Alter, Geschlecht und Hautfarbe berechnet werden. Normbereiche der GFR sind bei Männern bis zum 30. Lebensjahr ≥ 110 ml/min und bei Frauen ≥ 95 ml/min. Ab dem 30. Lebensjahr fällt die GFR pro Dekade um ca. 10 ml ab (Herold, 2019, S. 968). In der vorliegenden Arbeit wurden alle Studienteilnehmer anhand der berechneten GFR ebenfalls in die Gruppen *normwertig* oder *auffällig* eingeteilt. Das Besondere ist jedoch, dass hierbei die physiologische Abnahme der Nierenfunktion nach Herold einbezogen worden ist, d.h. es wurden alters- und geschlechtsadaptierte individuelle Normwerte für jedes Alter berechnet. Limitierend lagen jedoch

keine Laborwerte nach drei Monaten (T2) vor. Somit waren vorrangig Aussagen über den kurzfristigen Verlauf möglich.

Die Einteilung der Studienteilnehmer nach Laborwerten diente u.a. zur Beantwortung der Frage, ob anamnestische Angaben zur Erfassung von Nierenvorerkrankungen im Hinblick auf eine POCD ausreichend sind oder ergänzend Laborwerte prä-/postoperativ zur Beurteilung der Nierenfunktion erhoben werden sollten.

4.6.3 Einteilung nach Raucherstatus

Die Patienten wurden anhand anamnestischer Angaben in zwei Vergleichsgruppen eingeteilt. In die Gruppe der Nicht-Raucher fielen alle Patienten, die niemals geraucht haben. Jemals-Raucher waren sowohl aktuelle Raucher als auch Ex-Raucher.

4.7 Statistische Auswertung

Für die statistische Auswertung wurde das Analyse- und Statistikprogramm SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) Version 26, 27 und 28 verwendet. Zur Analyse soziodemografischer und medizinischer Charakteristika der Stichprobe wurden deskriptive Statistiken als auch statistische Verfahren zur Untersuchung von Zusammenhängen und Unterschieden verwendet. Dafür wurden unterschiedliche statistische Verfahren je nach Art der Skalierung der entsprechenden Variablen herangezogen. Zur Untersuchung von Häufigkeitsunterschieden bei nominalskalierten Variablen wurde ein Chi-Quadrat-Test durchgeführt. Bei metrischen Variablen wurde der t-Test für unabhängige Stichproben angewendet. Dieser fand unter anderem zur Beantwortung von Fragestellung 1 Anwendung, in der Unterschiede im kognitiven Ausgangslevel (T0) untersucht werden sollten. Hierfür war zunächst eine Datenaufbereitung erforderlich. Um die Ergebnisse der einzelnen kognitiven Untertests mit ihren individuellen Skalierungen unter den Teilnehmern vergleichen zu können, wurden anhand der Testmanuale aus den Testrohwerten (unter Verwendung von Mittelwerten und Standardabweichungen der Normstichprobe) standardisierte z-Werte berechnet. Dabei wurden das Alter und der Bildungsgrad in die Berechnungen einbezogen. Höhere z-Werte entsprechen einer besseren kognitiven Leistung und niedrigere z-Werte einer geringeren kognitiven Leistung. In der Auswertung wurden in diesem Abschnitt sowohl die z-Werte der einzelnen Untertests als auch die globalen z-Werte betrachtet. Die globalen z-Werte konnten aus der Summe der einzelnen z-Werte geteilt durch die Anzahl der verwendeten Untertests berechnet werden. Um zu überprüfen, ob Varianzhomogenität als Voraussetzung vorlag, wurde der Levene-Test durchgeführt. War Varianzhomogenität gegeben, wurde im nächsten Schritt der t-Test für unabhängige Stichproben

verwendet. Zusätzlich wurde die Effektstärke d nach Cohen (1988) berechnet (Hemmerich, 2015). Dabei wurde die Effektstärke mithilfe der folgenden Faustregel interpretiert:

$|d| \leq 0,2$: kleiner Effekt
 $|d| > 0,2$ und $\leq 0,5$: mittlerer Effekt
 $|d| > 0,5$ und $\leq 0,8$: großer Effekt

In Fragestellung 2 sollten kognitive Leistungen im zeitlichen Verlauf zwischen den Gruppen verglichen werden. Hierzu wurde einerseits zur Beantwortung von Hypothese 2.1 übergreifend analysiert, ob es einen Unterschied (untersucht anhand der globalen z -Werte mit grafischer Darstellung) in den gesamten Verläufen bis T2 gibt. In Hypothese 2.2 und 2.3 sollte gezielt die Häufigkeit einer POCD (definiert als signifikante Veränderung im Sinne einer kognitiven Verschlechterung in mindestens zwei Untertests der gesamten Testbatterie) zu T1 und T2 analysiert werden, um diese mit anderen internationalen Studien vergleichen zu können.

Zur Beantwortung von Hypothese 2.1 wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung durchgeführt. Zunächst mussten jedoch die Voraussetzungen zur Durchführung der Varianzanalyse überprüft werden. Zu Beginn wurden die Gruppen auf Fälle von extremen Ausreißern getestet ($\geq$ drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt). Im nächsten Schritt wurde die Normalverteilung der Residuen mittels Shapiro-Wilk-Test überprüft (Bedingung erfüllt, wenn $p > 0,05$). Mit Hilfe des Mauchly-Tests konnte sichergestellt werden, dass Sphärizität gegeben war (Bedingung erfüllt, wenn $p > 0,05$) beziehungsweise ein geeignetes Korrekturverfahren (Greenhouse-Geisser) gewählt werden. Zudem konnte anhand des Levene-Tests für alle Variablen überprüft werden, ob Varianzgleichheit zwischen den Gruppen vorlag (Bedingung erfüllt, wenn $p > 0,05$). Zudem wurde zusätzlich die Effektstärke η^2 (partielles Eta-Quadrat) berechnet. Dabei wurde die Effektstärke mithilfe der folgenden Faustregel nach Cohen interpretiert (Ellis, 2010):

$\eta^2_{\text{Part}} \leq 0,01$: kleiner Effekt
 $\eta^2_{\text{Part}} > 0,01$ und $\leq 0,06$: mittlerer Effekt
 $\eta^2_{\text{Part}} > 0,06$ und $\leq 0,14$: großer Effekt

Für die Beantwortung von Fragestellung Hypothese 2.2 und 2.3, ob es Unterschiede zwischen den Gruppen in der Auftretenshäufigkeit einer POCD zu T1 und/oder T2 gibt, wurde der Reliable Change Index (RCI) nach Jacobson und Truax (1991) verwendet. Dabei wurden die Veränderungen der Messwerte „ins Verhältnis zur Reliabilität der Messung und der Standardabweichung zum Prä-Zeitpunkt [...] gesetzt. Betragswerte $> 1,96$ zeigen eine signifikante Veränderung des Individuums (Signifikanzniveau von 5%)“ (Wirtz, 2019). In den POCD-Score sind die Ergebnisse der folgenden neun Untertests bzw. Teilaufgaben eingeflossen: *VLMT Lerndurchgänge (1 bis 5)*, *VLMT Verlust nach Verzögerung (Durchgang 7)*, *TMT-A*, *TMT-B*, *TAP Alertness*, *Zahlennachsprechen vorwärts*, *Zahlennachsprechen rückwärts*, *RWT*

Buchstabenwechsel, RWT Kategorienwechsel. Es wurden für alle Patienten die RCIs der genannten Untertests berechnet. Dies wurde sowohl für die Intervalle T0 bis T1 als auch T0 bis T2 berechnet, um Aussagen über das Auftreten von POCD zu den Zeitpunkten T1 und T2 treffen zu können. Dabei wurde eine POCD als signifikante Veränderung (im Sinne einer kognitiven Verschlechterung) in mindestens zwei Untertests definiert. Im Anschluss wurde ein Chi-Quadrat-Test zu den Zeitpunkten T1 und T2 durchgeführt. In Fällen, in denen mehr als 20 % der Felder eine erwartete Häufigkeit kleiner fünf hatten, fand der exakte Test nach Fisher Anwendung. Da die Hypothesen in dieser Fragestellung gerichtet formuliert sind, wurden einseitige Signifikanztests verwendet. Zusätzlich wurde die Effektstärke ϕ (Phi für Chi-Quadrat-Test mit 2x2 Kreuztabelle) berechnet. Dabei wurde die Effektstärke mithilfe der folgenden Faustregel nach Cohen interpretiert (Ellis, 2010):

$\phi \leq 0,10$ =: kleiner Effekt

$\phi > 0,10$ und $\leq 0,30$: mittlerer Effekt

$\phi > 0,30$ und $\leq 0,50$: großer Effekt

(Anmerkung: Der Phi-Koeffizient kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen)

In Fragestellung 3 sollte untersucht werden, ob renale und/oder pulmonale Vorerkrankungen, prä- bzw. postoperativ auffällige Nierenretentionsparameter oder insgesamt eine Verschlechterung der GFR (Differenz prä- zu postoperativ) sowie das Rauchen unabhängige Risikofaktoren für eine frühe POCD zu T1 darstellen. Zunächst sollten potenzielle Störgrößen (Confounder) identifiziert werden, wobei aus der Literatur bekannte Risikofaktoren in ein multiples logistisches Regressionsmodell eingeschlossen worden sind. Zudem sollte als weitere Voraussetzung Multikollinearität der Variablen mittels Pearson-Korrelations-Test ausgeschlossen werden (Pearson-Korrelation $>0,7$: Multikollinearität kann nicht ausgeschlossen werden). Nach Überprüfung der Voraussetzungen und Identifizierung von Confoundern konnten die Variablen *Vorerkrankungen*, *Raucherstatus*, *prä- und postoperative GFR*, *GFR-Verschlechterung* (Differenz prä- zu postoperativ) und *Narkosedauer* in das finale Modell in einem Schritt eingeschlossen werden und anhand einer binär logistischen Regressionsanalyse zur Beantwortung von *Hypothese 3* untersucht werden. Die Modellgüte wurde mit Hilfe des Omnibus-Tests und Nagelkerkes R-Quadrat geprüft. Es wurde untersucht, ob das 95%-Konfidenzintervall die 1 enthält (kein signifikanter Zusammenhang) oder nicht (signifikanter Zusammenhang) sowie das Odds Ratio angegeben, um die Stärke von Zusammenhängen zu beschreiben.

Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests auf 5 % festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Stichprobe

5.1.1 Teilnahmequoten

Im Zeitraum zwischen Januar bis Juni 2015 wurden 420 Patienten, die anhand der Vorbefunde keine Ausschlusskriterien erfüllten, gezielt im Universitären Herzzentrum angesprochen und über die vorliegende Studie informiert. Von 420 angesprochenen Patienten entschieden sich 184 (43,8 %) für eine Teilnahme an der Studie und 236 (56,2 %) dagegen. Die Gründe für eine Nicht-Teilnahme sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

Tabelle 5: Gründe für Nicht-Teilnahme

	Anzahl (n)	Prozent (%)
<u>Nicht-Teilnahme</u>	236	56,2
- kein Einverständnis	73	17,4
- kein Interesse	11	2,6
- zu krank	3	0,7
- zu stark belastet	10	2,4
- organisatorische Gründe ¹	138	32,9
- Teilnahme bereits an anderer Studie	1	0,2

¹ Aufschlüsselung organisatorischer Gründe:

- zeitliche Gründe der Patienten, wenn kein freies Zeitfenster für eine Studienteilnahme zwischen den Voruntersuchungen zu finden war
- logistische Gründe und Kapazitätsprobleme der Studienleitung, da an manchen Tagen zu viele Testungen anderer Verlaufspatienten (T1- und T2-Testungen) durchzuführen waren
- eine zu weite Anreise für viele Patienten, weshalb eine Teilnahme an der T2-Testung von Beginn an aktiv ausgeschlossen worden ist
- Monitorpflicht und/oder Immobilität einiger Patienten
- Hygieneisolation bei Patienten, welche eine Besiedlung mit multiresistenten Erregern hatten

Im Verlauf der Studie mussten zwei Patienten nachträglich ausgeschlossen werden, da in einem Fall ein MMSE-Wert <24 Punkte (von 30 möglichen Punkten) erreicht wurde und im anderen Fall die Narkosedauer <120 Minuten betrug.

Über den gesamten Zeitraum kam es zu einer Drop Out-Rate von 108 Patienten (59,3 %) bis zum Zeitpunkt drei Monate postoperativ (T2). Vor der T1-Testung im Intervall zwischen dem fünften bis zehnten postoperativen Tag schieden 32 Personen (17,6 %) aus. Gründe hierfür waren abgesagte Operationen oder eine zu starke körperliche Belastung. Zum Zeitpunkt drei Monate postoperativ schieden erneut 76 Patienten (41,8 %) aus. Hauptgrund hierfür waren organisatorische Gründe, da sich für viele Teilnehmer die erneute Anreise nachträglich als zu weit herausstellte.

Tabelle 6: Nachträglicher Ausschluss und Drop Outs

	Anzahl (n)	Prozent (%)
<u>Nachträglicher Ausschluss</u>	2	
- MMSE <24 Punkte	1	
- Narkosedauer <120 Minuten	1	
<u>Teilnehmer (gesamt)</u>	182	100
<u>Verlaufsteilnehmer (T0, T1, T2)</u>	74	40,7
<u>Drop Out (gesamt)</u>	108	59,3
<u>Drop Out zu T1:</u>	32	17,6
- keine Operation	15	8,2
- körperlich zu belastet	7	3,9
- organisatorische Gründe ¹	5	2,8
- kein Interesse	4	2,2
- verstorben	1	0,6
<u>Drop Out zu T2:</u>	76	41,8
- organisatorische Gründe ²	37	20,3
- kein Interesse	21	11,5
- körperlich zu belastet	9	5,0
- nicht dokumentiert	5	2,8
- verstorben	4	2,2

¹ Aufschlüsselung organisatorischer Gründe (DO zu T1):

- medizinische Gründe, welche nicht mit einer Testung im Zeitfenster 5.-10. postoperativer Tag vereinbar waren
- eine frühzeitige Entlassung (vor dem 5. postoperativen Tag)

² Aufschlüsselung organisatorische Gründe (DO zu T2):

- eine zu weite Anreise
- zeitliche Gründe, durch die keine Testung innerhalb des Zeitfensters 90 ± 28 Tage postoperativ möglich war
- fehlende telefonische Erreichbarkeit der Patienten, wodurch eine Terminvereinbarung nicht möglich war

5.1.2 Prüfung der Repräsentativität der Stichprobe

5.1.2.1 Studienteilnehmer vs. Nicht-Teilnehmer

In der folgenden Tabelle werden die Teilnehmer mit den Nicht-Teilnehmern bezüglich des Alters und des Geschlechts verglichen.

Tabelle 7: Teilnehmer vs. Nicht-Teilnehmer

	Teilnehmer	Nicht-Teilnehmer	p-Wert
<u>Anzahl (n)</u>	182	236	
<u>Alter (in Jahren):</u>			
Mittelwert (SD)	72,3 (6,7)	74,3 (7,1)	0,004*
Range	60 - 91	61 - 94	
nicht dokumentiert (n)	0	8	0,586
<u>Geschlecht:</u>			
weiblich	71	95	
männlich	111	133	
nicht dokumentiert (n)	0	8	

Bezüglich des Alters waren die Teilnehmer mit durchschnittlich 72,3 Jahren zwei Jahre jünger als die Nicht-Teilnehmer mit durchschnittlich 74,3 Jahren. Es zeigte sich ein statistisch signifikanter Altersunterschied (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(416) = -2,936$, $p = 0,004$), weshalb eine Verzerrung hin zu einer jüngeren Stichprobe vorlag.

Hinsichtlich des Geschlechts gab es keine signifikanten Unterschiede (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 0,296$, $p = 0,586$) zwischen den Gruppen.

5.1.2.2 Verlaufspatienten vs. Drop Out-Patienten

Im folgenden Abschnitt werden Verlaufspatienten und Drop Out-Patienten hinsichtlich soziodemografischer und medizinischer Charakteristika sowie in Bezug auf das kognitive Ausgangslevel verglichen.

Tabelle 8: Verlaufspatienten vs. Drop Out-Patienten

	Verlaufspatienten	Drop Out-Patienten	p-Werte
Soziodemografische Charakteristika			
<u>Alter (in Jahren):</u>			
Mittelwert (SD)	70,1 ($\pm 6,7$)	73,9 ($\pm 6,2$)	$<0,001^*$
Range	60-88	60-91	
Alterskategorien:			0,001*
- 60-69 Jährige	37 (20,3 %)	26 (14,3 %)	
- 70-79 Jährige	32 (17,6 %)	61 (33,5 %)	
- 80-89 Jährige	5 (2,7 %)	20 (11 %)	
- 90-99 Jährige	0 (0 %)	1 (0,6 %)	
<u>Geschlecht:</u>			0,015*
männlich	53 (29,1 %)	58 (31,9 %)	
weiblich	21 (11,5 %)	50 (27,5 %)	
<u>Familienstand:</u>			0,02*
ledig	5 (2,8 %)	7 (3,8 %)	

verheiratet	54 (29,7 %)	57 (31,3 %)	
geschieden/getrennt	5 (2,8 %)	8 (4,4 %)	
verwitwet	10 (5,5 %)	36 (19,8 %)	
<u>Partnerschaft:</u>			0,003*
ja	60 (33 %)	68 (37,4 %)	
nein	11 (6,0 %)	38 (20,9 %)	
<u>Schulabschluss:</u>			<0,001*
Haupt-/Volksschule	26 (14,3 %)	70 (38,5 %)	
Realschule	22 (12,1 %)	25 (13,7 %)	
(Fach-)Abitur	25 (13,7 %)	12 (6,6 %)	
<u>Berufliche Situation:</u>			0,118
berentet	59 (32,4 %)	95 (52,2 %)	
Vollzeitarbeit	7 (3,8 %)	4 (2,2 %)	
Medizinische Charakteristika			
<u>Narkosedauer (in Minuten):</u>	310 (± 116)	294 (± 129)	0,411
<u>Operationsdauer (in Minuten):</u>	238 (± 81)	204 (± 82)	0,012*
<u>Diagnosen:</u>			0,924
- KHK	22 (12,1 %)	32 (17,6 %)	
- Aortenklappenerkr.	17 (9,3 %)	29 (15,9 %)	
- komb.Gefäß- und Klappenerkr.	12 (6,6 %)	18 (9,9 %)	
<u>Belastbarkeit:</u>			0,005*
Anzahl (n)	74	74	
- sportlich	17 (23 %)	12 (16,2 %)	
- ≥ 2 Stockwerke	34 (45,9 %)	17 (23 %)	
- < 2 Stockwerke	14 (18,9 %)	27 (36,5 %)	
- Laufen in Ebene	8 (10,8 %)	15 (20,3 %)	
- Laufen mit Gehhilfe	1 (1,4 %)	2 (2,7 %)	
- bettlägerig	0 (0 %)	1 (1,4 %)	
Kognitives Ausgangslevel			
Globaler z-Wert (T0)	-0,15 (±0,51)	-0,30 (±0,53)	0,063

Soziodemografische Charakteristika: Bezüglich des Alters zeigte sich ein signifikanter Altersunterschied (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(180) = -3,908$, $p < 0,001$). Die Verlaufspatienten waren mit 70,1 Jahren wesentlich jünger als die Drop Out-Patienten mit 73,9 Jahren. Auch im Vergleich zwischen den Altersgruppen (ohne den einen Patienten in der Altersgruppe der >90-Jährigen) zeigte sich, dass signifikant mehr jüngere Teilnehmer in der Verlaufsgruppe waren als in der Gruppe der Drop Out-Patienten (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(2) = 14,427$, $p = 0,001$). Signifikant mehr weibliche Teilnehmer schieden frühzeitig aus der Studie aus (Chi-

Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 5,925$, $p = 0,015$). In der Kategorie Familienstand war die Drop Out-Rate unter den verwitweten Teilnehmern deutlich höher als unter den restlichen Teilnehmern (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(3) = 9,792$, $p = 0,02$). Auch bei der Frage nach einer Partnerschaft zeigte sich eine höhere Drop Out-Rate unter den Alleinstehenden (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 8,801$, $p = 0,003$). Im Bereich der Bildung hatten signifikant mehr Verlaufspatienten ein Abitur und signifikant weniger einen Haupt- oder Volksschulabschluss im Vergleich zur Gruppe der Drop Out-Patienten (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(2) = 19,188$, $p < 0,001$). Beruflich gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (Exakter Test nach Fisher: $p = 0,118$ (zweiseitige Signifikanz)).

Medizinische Charakteristika: Im Hinblick auf die Narkosedauer gab es keinen Unterschied zwischen Verlaufsteilnehmern und Drop Out-Patienten (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(153) = 0,825$, $p = 0,411$)¹. Bezüglich der Operationsdauer zeigte sich eine signifikant kürzere Operationsdauer in der Gruppe der Drop Out-Patienten (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(154) = 2,547$, $p = 0,012$).

Die körperliche Belastbarkeit wurde als weiterer Parameter zur Einschätzung des medizinischen Zustands herangezogen. Dabei konnten die Patienten anhand der folgenden Skala Angaben machen: 1=sportlich/ keine Einschränkungen, 2=Treppensteigen $\geq$ zwei Stockwerke ohne Pause möglich, 3=Treppensteigen $<$ zwei Stockwerke ohne Pause möglich, 4=Laufen in der Ebene, 5=Laufen mit Gehhilfe/Rollator, 6=bettlägerig. Hierbei ergaben sich deutliche Unterschiede zwischen den Gruppen. 69 % der Verlaufspatienten zeigten eine Belastbarkeit innerhalb von Kategorie 1 oder 2, 31 % eine Belastbarkeit entsprechend den Kategorien 3-6. Bei den Drop Out-Patienten erfüllten lediglich 39 % die Kriterien für Kategorie 1 oder 2 und 61 % für die Kategorien 3-6. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(3) = 12,756$, $p = 0,005$) in der Belastbarkeit zwischen den Gruppen, wobei die Drop Out-Patienten insgesamt deutlich weniger belastbar waren².

Bei den Diagnosen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(2) = 0,159$, $p = 0,924$). Am häufigsten lag eine KHK vor, gefolgt von Erkrankungen der Aortenklappe und an dritter Stelle stehend eine Kombination aus Gefäß- und Klappenerkrankung.

Kognitives Ausgangslevel: Um das kognitive Ausgangslevel zwischen Verlaufsteilnehmern und Drop Out-Patienten zu vergleichen, wurden die globalen z-Werte (T0) berechnet. Das Ergebnis lag hierbei knapp oberhalb des statistisch signifikanten Bereichs (t-Test für unabhängige Stichproben:

¹ An dieser Stelle wurde ein Patient mit einer Narkosedauer (incl. Nachbeatmungszeit) von 6600 Minuten von der Analyse ausgenommen, da die Narkosedauer einen extremen Ausreißer darstellte und insgesamt zu einer Verzerrung der restlichen Stichprobe hinsichtlich der durchschnittlichen Narkosedauer geführt hätte.

² An dieser Stelle wurden die beiden Kategorien 5 und 6 (*Laufen mit Gehhilfe* und *bettlägerig*) wegen zu geringer Fallzahlen nicht in den Chi-Quadrat-Test einbezogen.

$t(180) = 1,874, p = 0,063$), sodass nicht von einem Unterschied im kognitiven Ausgangslevel ausgegangen werden konnte.

Es lässt sich nicht ausschließen, dass die aufgezeigten Unterschiede zwischen Studienteilnehmern und Nicht-Teilnehmern sowie zwischen Verlaufs- und Drop Out-Patienten möglicherweise einen Einfluss auf die Ergebnisse kognitiver Leistungen beziehungsweise die POCD-Rate gehabt haben könnten.

5.1.3 Soziodemografische und medizinische Charakteristika der T0-Stichprobe

In der T0-Stichprobe zeigte sich ein durchschnittliches Alter von 72,3 Jahren. Etwa die Hälfte der Patienten (51,1 %) war in der Altersklasse der 70-79-Jährigen, ca. ein Drittel (34,6 %) in der Altersklasse der 60-69-Jährigen. Nur 13,7 % waren zwischen 80-89 Jahre alt und 0,6 % (eine Person) älter als 90 Jahre. Es nahmen deutlich mehr männliche Patienten als weibliche Patienten teil. Der Anteil der männlichen Teilnehmer betrug 61,0 % und der Anteil der weiblichen Teilnehmer 39,0 %. Im Bereich der Bildung gab die Hälfte der Patient (52,8 %) an, einen Haupt- oder Volksschulabschluss zu haben, ein Viertel einen Realschulabschluss (25,8 %) und ein Fünftel (20,3 %) (Fach-)Abitur. Nur zwei Personen (1,1 %) gaben an keinen Schulabschluss zu haben. Ihre berufliche Situation gaben 84,6 % der Teilnehmer mit dem Status berentet an, lediglich 7,7 % waren zum Zeitpunkt der T0-Testung erwerbstätig (Vollzeit, Teilzeit oder Minijob). In der Kategorie Familienstand war die Mehrheit der Patienten (61,0 %) verheiratet, ein Viertel (25,3 %) verwitwet und 13,7 % geschieden/ getrennt lebend oder alleinstehend. Insgesamt befand sich der Großteil der Patienten in einer Partnerschaft (70,3 %).

Hauptdiagnosen in der T0-Stichprobe waren – analog zu den Gruppen der Verlaufs- und Drop Out-Patienten – eine KHK, Erkrankungen der Aortenklappe oder die Kombination aus Klappen- und Gefäßerkrankungen. Dementsprechend waren die häufigsten durchgeführten Operationen Bypass-Operationen und Aortenklappenersätze. Durchschnittlich betrug die Operationsdauer 220 Minuten (± 83 Minuten) und die Narkosedauer beziehungsweise Nachbeatmungszeit 302 Minuten (± 123 Minuten)³.

5.1.4 Vorerkrankungen, Laborparameter und Raucherstatus in der Stichprobe

5.1.4.1 Renale und/oder pulmonale Vorerkrankungen

Von 182 Patienten gaben 20,9 % (38 Patienten) an, eine renale und/oder pulmonale Vorerkrankung zu haben. Insgesamt litten 12,6 % (23 Patienten) an einer chronischen Niereninsuffizienz und 8,2

³ Auch hier wurde der bereits erwähnte Patient mit einer Narkosedauer von 6600 Minuten wiederholt von der Analyse ausgeschlossen.

% (15 Patienten) an einer pulmonalen Vorerkrankung. Hierbei lag zehn Mal die Diagnose COPD und acht Mal die Diagnose Asthma vor, wovon jedoch drei Patienten angaben, sowohl COPD als auch Asthma zu haben, sodass in drei Fällen Mehrfachnennungen vorlagen. Andere Nieren- und Lungenvorerkrankungen wurden aufgrund zu geringer Fallzahlen bzw. aufgrund von Ausheilung ohne Residuen - wie in *Abschnitt 4.6.1* beschrieben - ausgeschlossen. Bei den ausgeschlossenen Nierenerkrankungen handelte es sich um folgende Diagnosen: Z.n. Nephrektomie (n= 1), Zystennieren (n= 1), Nierenarterienstenose (n= 1) und akute Niereninsuffizienz (n= 1). Zu den ausgeschlossenen Lungenvorerkrankungen zählten: Z.n. Pneumonie ohne Residuen (n= 25), V.a. COPD, jedoch keine gesicherte Diagnose (n= 3), V.a. Asthma, jedoch keine gesicherte Diagnose (n= 1), Z.n. Tuberkulose (n= 5), Z.n. Lungenembolie (n= 4), Z.n. Pleuraerguss (n= 2), Asbestose (n= 1), Z.n. Lobektomie (n= 1), Z.n. Pleuritis (n= 1), Pulmonale Hypertonie (n= 1), Sarkoidose (n= 1).

Es konnten 69,8 % (127 Patienten) in die Gruppe der Nicht-Vorerkrankten in die Berechnungen eingeschlossen werden.

5.1.4.2 Laborparameter: Serumkreatinin und GFR

Präoperativ wiesen 40,1 % (73 Patienten) auffällige Kreatininwerte und 34,6 % (63 Patienten) eine auffällige GFR auf. Postoperativ (1. – 7. postoperativer Tag) zeigten sich die Laborparameter in vielen Fällen verändert. Insgesamt stieg die Anzahl der Patienten mit auffälligen Kreatininwerten auf 54,7 % (82 Patienten) bzw. 48 % (72 Patienten) mit einer auffälligen GFR.

Eine Erfassung der Laborwerte nach drei Monaten zur T2-Testung war im Rahmen der Studie nicht möglich.

5.1.4.3 Rauchen

Bei der Frage nach dem Raucherstatus gaben 61 % (111 Patienten) an Jemals-Raucher und 38,5 % (70 Patienten) Nicht-Raucher zu sein. Von den Jemals-Rauchern waren 7,7 % (14 Personen) Raucher und 53,3 % (97 Patienten) Ex-Raucher.

In der folgenden Tabelle werden Vorerkrankungen, Laborparameter sowie der Raucherstatus zusammenfassend aufgeführt:

Tabelle 9: Nieren- und Lungenvorerkrankungen, Laborparameter und Raucherstatus

	Anzahl (n)	Prozent (%)
Anzahl Patienten (präoperativ)	182	100
Vorerkrankte		
<u>renale Erkrankungen:</u>	38	20,9
- chronische Niereninsuffizienz		
○ <i>Grad 1</i>	23	12,6
○ <i>Grad 2</i>	0	0
○ <i>Grad 3a</i>	3	1,7
○ <i>Grad 3b</i>	9	5,0
○ <i>Grad 4</i>	5	2,8
○ <i>Grad 5</i>	4	2,2
	2	1,1
<u>pulmonale Erkrankungen:</u>		
- COPD ²	15 ¹	8,2
○ <i>GOLD I</i>	10	5,5
○ <i>GOLD II</i>	1	0,6
○ <i>GOLD III</i>	4	2,2
○ <i>GOLD IV</i>	2	1,1
○ <i>Stadium unklar</i>	0	0
- Asthma	3	1,7
	8	4,4
<u>Ausschluss anderer Erkrankter</u> <u>aufgrund zu niedriger Fallzahl</u>	17	9,3
Nicht-Vorerkrankte	127	69,8
Raucherstatus		
- Jemals-Raucher:	111	61
○ Raucher	14	7,7
○ Ex-Raucher	97	53,3
- Nicht-Raucher	70	38,5
(- fehlende Angaben)	1	0,5
Laborparameter präoperativ		
<u>Serumkreatinin:</u>		
- normwertig	97	53,3
- erhöht	73	40,1
(- fehlende Angaben)	12	6,6
<u>GFR:</u>		
- normwertig	105	57,7
- erniedrigt	63	34,6
(- fehlende Angaben)	14	7,7
Anzahl Patienten (postoperativ zu T1)	150	100
Laborparameter postoperativ		
<u>Serumkreatinin:</u>		
- normwertig	67	44,7
- erhöht	82	54,7
(- fehlende Angaben)	1	0,7

<u>GFR:</u>		
- normwertig	77	51,3
- erniedrigt	72	48,0
(- fehlende Angaben)	1	0,7

¹ Bei drei Fällen mit einer pulmonalen Erkrankung lag sowohl die Diagnose Asthma als auch die Diagnose COPD vor, sodass trotz 18 vorliegenden Diagnosen nur 15 Patienten eingeschlossen worden sind.

² Anmerkung zur Klassifikation der COPD: Die Stadieneinteilung nach der Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease in GOLD I-IV, welche sich nur nach der in der Lungenfunktion gemessenen forcierten Einsekundenkapazität (FEV1) richtet, war zum Zeitpunkt der Datenerhebung (2015) die gängige Klassifikationsart. Seit 2017 wird jedoch insbesondere für die Therapieplanung die Einteilung in GOLD A-D empfohlen, welche sich nach der Symptomschwere und der Anzahl der Exazerbationen richtet (Arand, 2017).

5.2 Kognitives Ausgangslevel

In Fragestellung 1 sollte untersucht werden, ob Patienten mit renalen und/oder pulmonalen Vorerkrankungen, Patienten mit auffälligen Nierenretentionsparametern und Raucher vor kardiochirurgischen Eingriffen eine schlechtere Leistung in kognitiven Tests aufwiesen als Patienten ohne diese Vorerkrankungen, Patienten mit normwertigen Nierenretentionsparametern und Nicht-Raucher. In diesem Rahmen sollten *Hypothese 1.1* und *Hypothese 1.2* überprüft werden, welche besagen, dass Patienten mit renalen und/oder pulmonalen Vorerkrankungen sowie Raucher präoperativ eine schlechtere Leistung in kognitiven Tests aufweisen als Patienten ohne diese Vorerkrankungen und Nicht-Raucher.

Zunächst wurden für die ausgewählten Gruppen die statistischen Voraussetzungen – wie im Methodikteil beschrieben – geprüft, wobei sich eine Unabhängigkeit der Stichproben zeigte, keine Ausreißer in den Gruppen vorlagen, Normalverteilung angenommen werden konnte und mittels Levene-Test Varianzhomogenität geprüft wurde.

5.2.1 Vorerkrankte vs. Nicht-Erkrankte

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im kognitiven Ausgangslevel zwischen Vorerkrankten ($n=38$) und Nicht-Erkrankten ($n=127$). Sowohl in sämtlichen Untertests als auch im Vergleich der globalen z-Werte (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(163)=0,507$, $p=0,613$, $d=0,094$) unterschieden sich die Leistungen der beiden Vergleichsgruppen nicht signifikant voneinander.

Tabelle 10: Ausgangslevel (T0) Nicht-Erkrankte vs. Vorerkrankte

kognitiver Test	Nicht-Erkrankte [Mittelwert (SD)]	Vorerkrankte [Mittelwert (SD)]	p-Wert	Effektstärke Cohens $ d $
VLMT Lerndurchgänge	-1,03 (0,94)	-1,14 (1,05)	0,539	0,114
VLMT Delay	-0,23 (1,06)	0,02 (1,05)	0,212	-0,232
TMT-A	0,24 (1,17)	0,12 (1,26)	0,613	0,098
TMT-B	0,03 (1,12)	-0,14 (1,11)	0,438	0,153
TAP Alertness	-0,37 (0,95)	-0,25 (1,19)	0,576	-0,119
Zahlennachspr. (vor)	-0,14 (0,93)	-0,41 (1,10)	0,132	0,280
Zahlennachspr. (rück)	-0,34 (0,91)	-0,37 (1,01)	0,867	0,031
RWT (Buchstabenwechsel)	-0,13 (0,78)	-0,07 (0,95)	0,693	-0,76
RWT (Kategorienwechsel)	-0,21 (0,75)	-0,09 (0,67)	0,632	0,091
Globaler z-Wert	-0,22 (0,52)	-0,27 (0,58)	0,613	0,094

5.2.2 Normwertige Laborparameter vs. auffällige Laborparameter

Hingegen im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit normwertigem Kreatinin ($n=99$) und auffälligem Kreatinin ($n=73$) zeigten sich signifikante Unterschiede im kognitiven Ausgangslevel. Sowohl in den Untertests *TMT-B* (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(162)=2,363$, $p=0,019$, $d=0,375$) und *Zahlennachsprechen vorwärts* (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(170)=2,129$, $p=0,035$, $d=0,328$) als auch im globalen z-Wert (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(170)=2,379$, $p=0,018$, $d=0,367$) wiesen Patienten mit normwertigem Kreatinin ein signifikant besseres kognitives Ausgangslevel auf.

Tabelle 11: Ausgangslevel (T0) Kreatinin (präoperativ) normwertig vs. auffällig

kognitiver Test	Kreatinin: normwertig [Mittelwert (SD)]	Kreatinin: auffällig [Mittelwert (SD)]	p-Wert	Effektstärke Cohens $ d $
VLMT Lerndurchgänge	-0,98 (1,03)	-1,18 (0,89)	0,190	0,203
VLMT Delay	-0,19 (1,06)	-0,21 (1,01)	0,913	0,017
TMT-A	0,30 (1,22)	0,05 (1,16)	0,187	0,208
TMT-B	0,16 (1,06)	-0,24 (1,06)	0,019*	0,375
TAP Alertness	-0,44 (1,04)	-0,32 (0,98)	0,459	-0,115
Zahlennachspr. (vor)	-0,05 (0,92)	-0,37 (0,99)	0,035*	0,328
Zahlennachspr. (rück)	-0,30 (0,88)	-0,43 (0,95)	0,329	0,151
RWT (Buchstabenwechsel)	0,00 (0,77)	-0,22 (0,88)	0,098	0,267
RWT (Kategorienwechsel)	0,03 (0,79)	-0,14 (0,62)	0,147	0,233
Globaler z-Wert	-0,16 (0,49)	-0,35 (0,51)	0,018*	0,367

Im Gruppenvergleich zwischen Patienten mit normwertiger ($n=107$) und auffälliger GFR ($n=63$) ergaben sich signifikante Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit in den Untertests *VLMT (Lerndurchgänge)* (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(168)=2,875$, $p=0,005$, $d=0,457$), *TMT-B* (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(160)=2,169$, $p=0,032$, $d=0,354$) und *RWT (Kategorienwechsel)* (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(157)=2,289$, $p=0,023$, $d=0,379$) als auch im globalen z-Wert (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(168)=2,898$, $p=0,004$, $d=0,460$). Dabei wiesen Patienten mit normwertiger GFR signifikant bessere Leistungen im kognitiven Ausgangslevel auf.

Tabelle 12: Ausgangslevel (T0) GFR (präoperativ) normwertig vs. auffällig

kognitiver Test	GFR: normwertig [Mittelwert (SD)]	GFR: auffällig [Mittelwert (SD)]	p-Wert	Effektstärke Cohens $ d $
VLMT Lerndurchgänge	-0,90 (1,0)	-1,34 (0,85)	0,005*	0,457
VLMT Delay	-0,23 (1,06)	-0,13 (1,01)	0,553	-0,095
TMT-A	0,34 (1,17)	-0,02 (1,24)	0,065	0,301
TMT-B	0,14 (1,03)	-0,24 (1,13)	0,032*	0,354
TAP Alertness	-0,37 (1,05)	-0,43 (0,97)	0,700	0,062
Zahlennachspr. (vor)	-0,08 (0,95)	-0,35 (0,95)	0,079	0,281
Zahlennachspr. (rück)	-0,30 (0,89)	-0,42 (0,94)	0,378	0,140
RWT (Buchstabenwechsel)	-0,01 (0,75)	-0,22 (0,91)	0,111	0,268
RWT (Kategorienwechsel)	0,06 (0,74)	-0,21 (0,67)	0,023*	0,379
Globaler z-Wert	-0,15 (0,46)	-0,38 (0,55)	0,004*	0,460

5.2.3 Nicht-Raucher vs. Jemals-Raucher

In diesem Abschnitt wurden die kognitiven Leistungen von Nicht-Rauchern ($n=71$) mit denen von Jemals-Rauchern, d.h. aktuellen Rauchern und Ex-Rauchern, ($n=110$) verglichen. Zwischen den Vergleichsgruppen zeigten sich in den Untertests *VLMT A (Lerndurchgänge)* (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(179)=2,618$, $p=0,010$, $d=0,399$) und *RWT (Kategorienwechsel)* (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(168)=2,308$, $p=0,022$, $d=0,362$) signifikante Unterschiede zu Gunsten der Nicht-Raucher. Im globalen z-Wert zeigte sich jedoch kein signifikantes Ergebnis (t-Test für unabhängige Stichproben: $t(179)=1,698$, $p=0,091$, $d=0,259$), sodass zum Messzeitpunkt T0 im globalen Vergleich kein Unterschied im kognitiven Ausgangslevel zwischen den Gruppen zu finden war.

Tabelle 13: Ausgangslevel (T0) Nicht-Raucher vs. Jemals-Raucher

kognitiver Test	Nicht-Raucher [Mittelwert (SD)]	Jemals-Raucher [Mittelwert (SD)]	p-Wert	Effektstärke Cohens $ d $
VLMT Lerndurchgänge	-0,84 (0,90)	-1,22 (0,99)	0,01*	0,399
VLMT Delay	-0,31 (1,18)	-0,13 (0,95)	0,248	-0,177
TMT-A	0,28 (1,32)	0,14 (1,15)	0,465	0,114
TMT-B	-0,06 (1,10)	0,002 (1,10)	0,730	-0,54
TAP Alertness	-0,23 (0,97)	-0,46 (1,03)	0,136	0,229
Zahlennachspr. (vor)	-0,07 (0,92)	-0,24 (0,96)	0,241	0,179
Zahlennachspr. (rück)	-0,28 (0,87)	-0,39 (0,96)	0,404	0,127
RWT (Buchstabenwechsel)	-0,01 (0,84)	-0,16 (0,83)	0,244	0,185
RWT (Kategorienwechsel)	0,13 (0,74)	-0,13 (0,74)	0,022*	0,362
Globaler z-Wert	-0,16 (0,53)	-0,29 (0,51)	0,091	0,259

Zusammenfassend lassen sich für Fragestellung 1 mit der Frage nach Unterschieden im kognitiven Ausgangslevel die folgenden Ergebnisse festhalten:

Für *Hypothese 1.1*, welche besagt, dass vorerkrankte Patienten ein schlechteres kognitives Ausgangslevel aufweisen, konnte die Studie keine Evidenz liefern (die Nullhypothese konnte auf dem Signifikanzniveau von 5 % nicht abgelehnt werden). Es zeigte sich jedoch, dass Patienten mit präoperativ auffälligem Serumkreatinin und/oder auffälliger GFR signifikant geringere präoperative Leistungen aufwiesen als Patienten mit normwertigen Laborparametern.

Für *Hypothese 1.2*, welche besagt, dass Raucher ein schlechteres kognitives Ausgangslevel aufweisen, konnte die Studie ebenfalls keine Evidenz liefern (die Nullhypothese konnte auf dem Signifikanzniveau von 5 % nicht abgelehnt werden). Nicht-Raucher wiesen zwar in einzelnen

Untertests signifikant bessere Leistungen als Jemals-Raucher auf, im globalen kognitiven Vergleich konnten jedoch keine Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Möglicherweise kann hier von Unterschieden in einzelnen kognitiven Domänen ausgegangen werden, jedoch nicht von Unterschieden im globalen kognitiven Ausgangslevel.

5.3 Kognitive Verläufe und POCD-Raten

5.3.1 Kognitive Verläufe bis drei Monate postoperativ

In Fragestellung 2 wurde zunächst untersucht, ob Patienten mit renalen und/oder pulmonalen Vorerkrankungen, Patienten mit erhöhten Nierenretentionsparametern und Raucher im zeitlichen Verlauf bis drei Monate postoperativ schlechtere Ergebnisse in kognitiven Tests aufwiesen als Patienten ohne renale und/oder pulmonale Vorerkrankungen, Patienten mit normwertigen Nierenretentionsparametern und Nicht-Raucher. Dabei sollte *Hypothese 2.1* überprüft werden, welche besagt, dass Patienten mit renalen und/oder pulmonalen Vorerkrankungen und Raucher einen schlechteren Verlauf kognitiver Leistungen bis drei Monate postoperativ zeigen als Patienten ohne diese Vorerkrankungen und Nicht-Raucher.

Nicht-Erkrankte vs. Vorerkrankte: Bei der Überprüfung der Voraussetzungen zeigte sich, dass alle Werte in die Analyse eingeschlossen werden konnten, da keine extremen Ausreißer ($\geq$ drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) vorlagen. Die Ergebnisse der globalen z-Werte waren für beide Gruppen zu allen drei Testzeitpunkten (T0, T1, T2) – bis auf die Gruppe ohne Vorerkrankungen zu T0 – normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p > 0,05$). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Varianzanalysen relativ robust gegenüber einer Verletzung der Normalverteilung sind (Berkovits, Hancock & Nevitt, 2000), weshalb in diesem Fall mit der Analyse fortgefahren werden konnte. Da eine Verletzung der Sphärizität vorlag ($p > 0,05$, $p = 0,033$), wurde eine Korrektur der Freiheitsgrade nach Greenhouse-Geisser vorgenommen. Varianzgleichheit war gegeben (Levene-Test: $p > 0,05$). Insgesamt konnten 63 Patienten (davon 16 Vorerkrankte und 47 Nicht-Erkrankte) in die Varianzanalyse mit Messwiederholung einbezogen werden.

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem Faktor Zeitpunkt (Verlaufsmessungen zu T0, T1 und T2) und dem Faktor Gruppe (Vorerkrankungen vs. keine Vorerkrankungen) (zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung: Greenhouse-Geisser $F(1,806, 110,170) = 0,201$, $p = 0,796$, partielles $\eta^2 = 0,003$). Daraus folgt, dass renale und/oder pulmonale Vorerkrankungen keinen Einfluss auf den kognitiven Verlauf bis drei Monate postoperativ zu haben scheinen und *Hypothese 2.1* nicht angenommen werden kann.

Der Haupteffekt Zeitpunkt zeigte jedoch ein signifikantes Ergebnis (zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung: Greenhouse-Geisser $F(1,806, 110,170) = 14,702$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,194$). Die kognitive Leistungsfähigkeit (globaler z-Wert) hängt somit mit dem Messzeitpunkt zusammen. Post-hoc Tests (Bonferroni-korrigierte paarweise Vergleiche) weisen darauf hin, dass die kognitive Leistungsfähigkeit bei beiden Vergleichsgruppen zu T1 signifikant schlechter ausfällt als zu T0 ($M_{T1} = -0,439$, $SE_{T1} = 0,087$, 95%-KI $[-0,613, -0,265]$ vs. $M_{T0} = -0,177$, $SE_{T0} = 0,076$, 95%-KI $[-0,328, -0,026]$, $p < 0,001$) und T2 ($M_{T1} = -0,439$, $SE_{T1} = 0,087$, 95%-KI $[-0,613, -0,265]$ vs. $M_{T2} = -0,130$, $SE_{T2} = 0,084$, 95%-KI $[-0,298, 0,037]$, $p < 0,001$). Dagegen unterscheidet sich die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen T0 und T2 nicht bedeutsam voneinander. Für den Haupteffekt Gruppe (Vorerkrankungen) zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($F(1, 61) = 1,145$, $p = 0,289$, partielles $\eta^2 = 0,018$).

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei vorerkrankten Patienten keine schlechteren Verläufe der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb der ersten drei Monate postoperativ (gemessen anhand der Veränderungen der globalen z-Werte) im Vergleich zu nicht-erkrankten Patienten zu erwarten sind. Sowohl die Gruppe der Nicht-Erkrankten als auch die Gruppe der Vorerkrankten zeigten einen ähnlichen Verlauf: Bis ca. eine Woche postoperativ (bis T1) zeigte sich eine signifikante Abnahme der kognitiven Leistungen, welche sich jedoch im Verlauf bis drei Monate postoperativ (T2) wieder normalisierte.

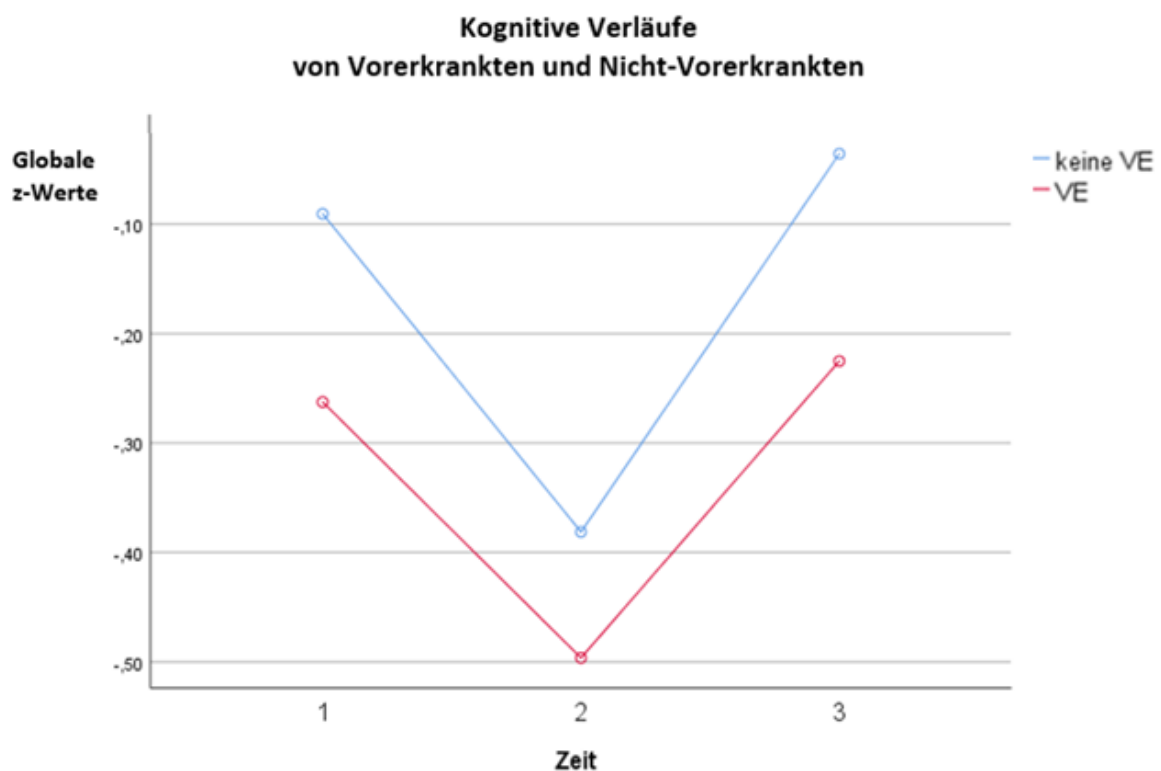


Abbildung 2: Kognitive Verläufe von Vorerkrankten und Nicht-Vorerkrankten

Präoperativ normwertige vs. auffällige GFR: Bei der Überprüfung der Voraussetzungen zeigte sich, dass alle Werte in die Analyse eingeschlossen werden konnten, da keine extremen Ausreißer ($\geq$ drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) vorlagen. Die Ergebnisse der globalen z-Werte waren für beide Gruppen zu allen drei Testzeitpunkten (T0, T1, T2) – bis auf die Gruppe mit präoperativ normwertiger GFR zu T0 – normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p > 0,05$). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Varianzanalysen relativ robust gegenüber einer Verletzung der Normalverteilung sind (Berkovits et al., 2000), weshalb in diesem Fall mit der Analyse fortgefahren werden konnte. Es lag keine Verletzung der Sphärizität vor ($p = 0,118$). Insgesamt konnten 72 Patienten (davon 51 mit normwertiger GFR und 21 mit auffälliger GFR) in die Varianzanalyse mit Messwiederholung einbezogen werden.

Es zeigt sich keine signifikante Interaktion zwischen dem Faktor Zeitpunkt (Verlaufsmessungen zu T0, T1 und T2) und dem Faktor Gruppe (auffällige vs. normwertige GFR): $F(2, 140) = 2,692$, $p = 0,071$, partielles $\eta^2 = 0,037$. Somit weisen Patienten mit präoperativ auffälliger GFR keinen signifikant schlechteren kognitiven Verlauf auf als Patienten mit präoperativ normwertiger GFR.

Der Haupteffekt Zeitpunkt zeigte jedoch ein signifikantes Ergebnis (zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung: $F(2, 140) = 15,061$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,177$). Die kognitive Leistungsfähigkeit (globale z-Werte) hängt somit mit dem Messzeitpunkt zusammen. Post-hoc Tests (Bonferroni-korrigierte paarweise Vergleiche) weisen darauf hin, dass die kognitive Leistungsfähigkeit zu T1 bei beiden Vergleichsgruppen signifikant schlechter ausfällt als zu T0 ($M_{T1} = -0,43$, $SD_{T1} = 0,08$ vs. $M_{T0} = -0,19$, $SD_{T0} = 0,07$, $p < 0,001$) und T2 ($M_{T1} = -0,43$, $SD_{T1} = 0,08$ vs. $M_{T2} = -0,14$, $SD_{T2} = 0,07$, $p < 0,001$). Dagegen unterscheidet sich die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen T0 und T2 nicht bedeutsam voneinander. Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt Gruppe ($F(1, 70) = 0,05$, $p = 0,824$, partielles $\eta^2 = 0,001$).

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei Patienten mit präoperativ auffälliger GFR keine schlechteren Verläufe der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb der ersten drei Monate postoperativ (gemessen anhand der Veränderungen der globalen z-Werte) im Vergleich zu Patienten mit präoperativ normwertiger GFR zu erwarten sind. Sowohl die Gruppe der Patientin mit normwertiger GFR als auch die Gruppe der Patienten mit einer auffälligen GFR zeigten einen ähnlichen Verlauf: Bis ca. eine Woche postoperativ (bis T1) zeigte sich eine signifikante Abnahme der kognitiven Leistungen, welche sich jedoch im Verlauf bis drei Monate postoperativ (T2) wieder normalisierte. Dies wird in der folgenden Abbildung visualisiert:

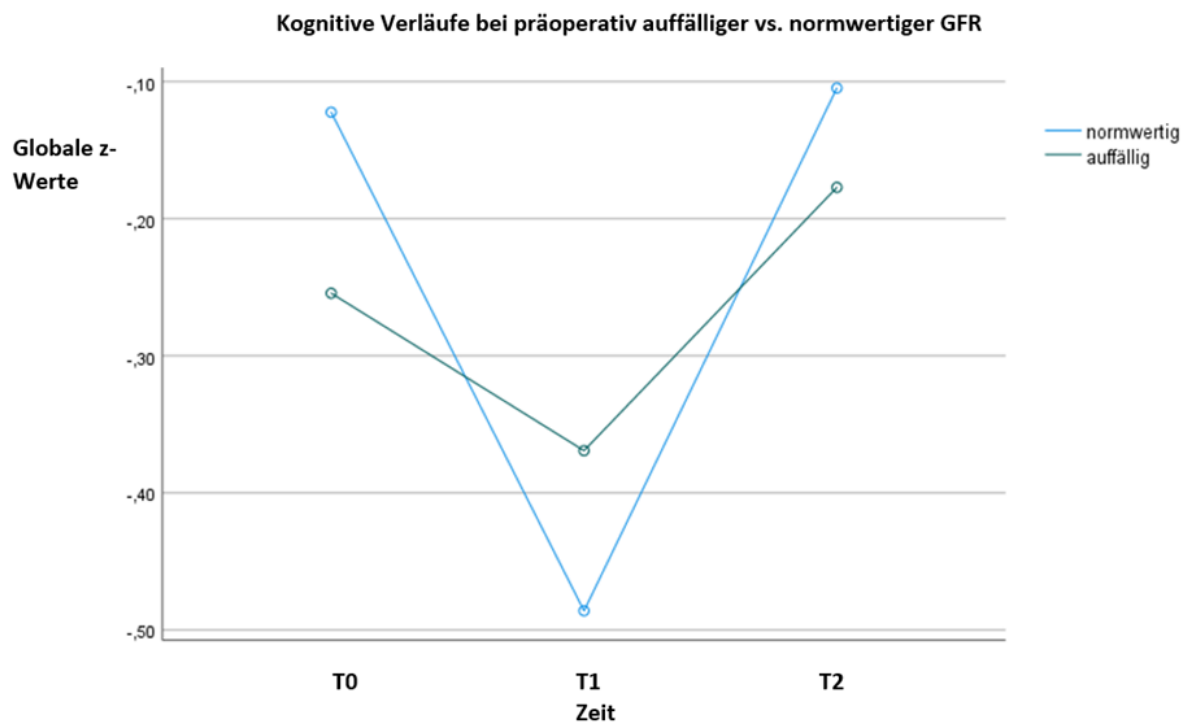


Abbildung 3: Kognitive Verläufe bei präoperativ auffälliger vs. normwertiger GFR

Präoperativ normwertiges vs. auffälliges Kreatinin: Bei der Überprüfung der Voraussetzungen zeigte sich, dass alle Werte in die Analyse eingeschlossen werden konnten, da keine extremen Ausreißer ($\geq$ drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) vorlagen. Die Ergebnisse der globalen z-Werte waren für beide Gruppen zu allen drei Testzeitpunkten (T0, T1, T2) – bis auf die Gruppe mit präoperativ normwertigem Kreatinin zu T0 – normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p > 0,05$). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass Varianzanalysen relativ robust gegenüber einer Verletzung der Normalverteilung sind (Berkovits et al., 2000), weshalb in diesem Fall mit der Analyse fortgefahren werden konnte. Es lag keine Verletzung der Sphärizität vor ($p = 0,109$). Insgesamt konnten 73 Patienten (davon 48 mit normwertigem Kreatinin und 25 mit auffälligem Kreatinin) in die Varianzanalyse mit Messwiederholung einbezogen werden.

Es zeigt sich keine signifikante Interaktion zwischen dem Faktor Zeitpunkt (Verlaufsmessungen zu T0, T1 und T2) und dem Faktor Gruppe (auffälliges vs. normwertiges Kreatinin) (zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung: $F(2, 142) = 1,508$, $p = 0,225$, partielles $\eta^2 = 0,21$). Somit weisen Patienten mit präoperativ auffälligem Kreatinin keinen signifikant schlechteren kognitiven Verlauf auf als Patienten mit präoperativ normwertigem Kreatinin.

Der Haupteffekt Zeitpunkt zeigte jedoch ein signifikantes Ergebnis (zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung: $F(2, 142) = 19,341$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,214$). Die kognitive

Leistungsfähigkeit (globale z-Werte) hängt somit mit dem Messzeitpunkt zusammen. Post-hoc Tests (Bonferroni-korrigierte paarweise Vergleiche) weisen darauf hin, dass die kognitive Leistungsfähigkeit zu T1 bei beiden Vergleichsgruppen signifikant schlechter ausfällt als zu T0 ($M_{T1}=-0,43$, $SD_{T1}=0,08$ vs. $M_{T0}=-0,17$, $SD_{T0}=0,06$, $p<0,001$) und T2 ($M_{T1}=-0,43$, $SD_{T1}=0,08$ vs. $M_{T2}=-0,13$, $SD_{T2}=0,07$, $p<0,001$). Dagegen unterscheidet sich die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen T0 und T2 nicht bedeutsam voneinander. Es zeigte sich kein signifikanter Haupteffekt Gruppe ($F(1, 71)=0,061$, $p=0,805$, partielles $\eta^2=0,001$).

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei Patienten mit präoperativ auffälligem Kreatinin keine schlechteren Verläufe der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb der ersten drei Monate postoperativ (gemessen anhand der Veränderungen der globalen z-Werte) im Vergleich zu Patienten mit präoperativ normwertigem Kreatinin zu erwarten sind. Sowohl die Gruppe der Patientin mit normwertigem Kreatinin als auch die Gruppe der Patienten mit auffälligem Kreatinin zeigten einen ähnlichen Verlauf: Bis ca. eine Woche postoperativ (bis T1) zeigte sich eine signifikante Abnahme der kognitiven Leistungen, welche sich jedoch im Verlauf bis drei Monate postoperativ (T2) wieder normalisierte.

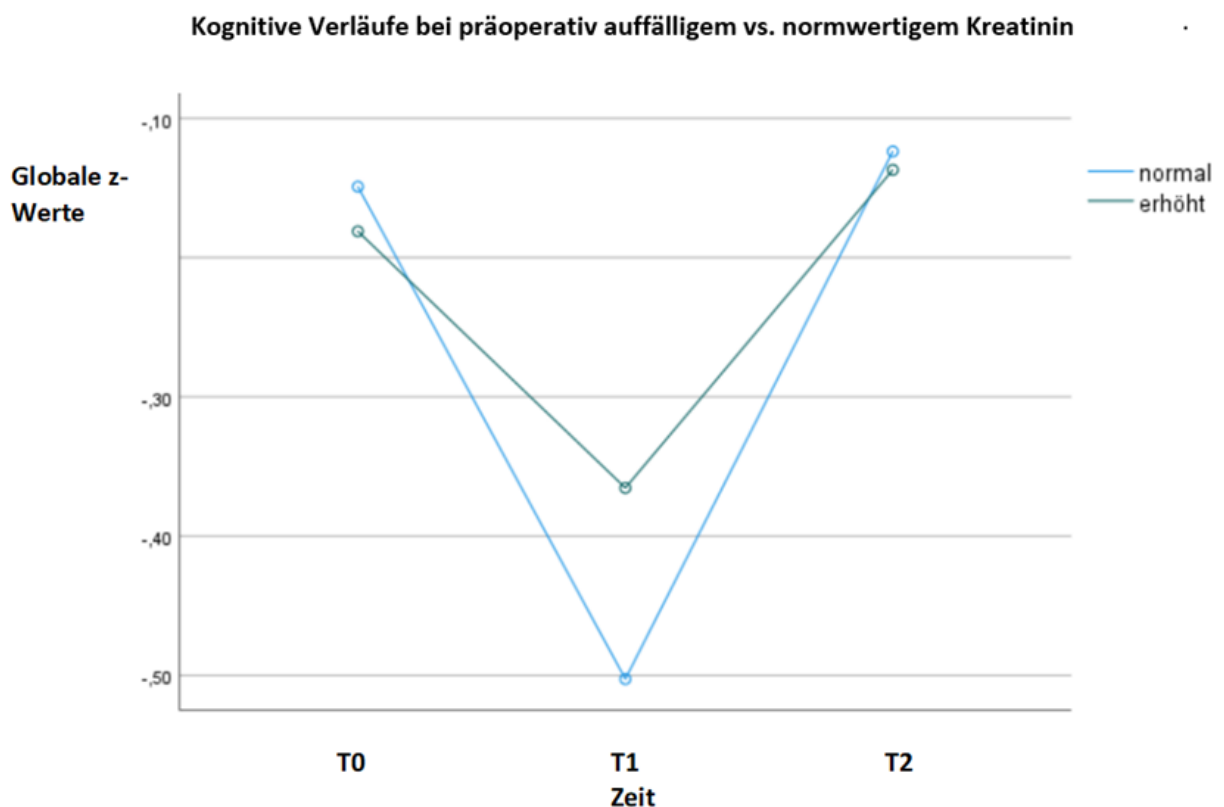


Abbildung 4: Kognitive Verläufe bei präoperativ auffälligem vs. normwertigem Kreatinin

Nicht-Raucher vs. Jemals-Raucher: Bei der Überprüfung der Voraussetzungen zeigte sich, dass alle Werte in die Analyse eingeschlossen werden konnten, da keine extremen Ausreißer ($\geq$ drei Standardabweichungen vom Mittelwert entfernt) vorlagen. Die Ergebnisse der globalen z-Werte waren für beide Gruppen zu allen drei Testzeitpunkten (T0, T1, T2) – bis auf die Gruppe der Nicht-Raucher zu T0 – normalverteilt, wie eine Überprüfung mit dem Shapiro-Wilk-Test ergab ($p > 0,05$). Wie bereits im vorangehenden Abschnitt genannt, konnte in Studien gezeigt werden, dass Varianzanalysen relativ robust gegenüber einer Verletzung der Normalverteilung sind (Berkovits et al., 2000), weshalb auch in diesem Fall mit der Analyse fortgefahren werden konnte. Sphärizität konnte angenommen werden (Mauchly-Test: $p = 0,088$). Zudem war Varianzgleichheit gegeben (Levene-Test: $p > 0,05$). Insgesamt konnten 73 Patienten (davon 48 Jemals-Raucher und 25 Nicht-Raucher) in die Varianzanalyse mit Messwiederholung einbezogen werden.

Es zeigte sich keine statistisch signifikante Interaktion zwischen dem Faktor Zeitpunkt (Verlaufsmessungen zu T0, T1 und T2) und dem Faktor Gruppe (Jemals-Raucher vs. Nicht-Raucher) (zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung: $F(2, 142) = 0,239$, $p = 0,788$, partielles $\eta^2 = 0,003$). Daraus folgt, dass Rauchen keinen Einfluss auf den kognitiven Verlauf bis drei Monate postoperativ zu haben scheint und *Hypothese 2.1* nicht angenommen werden kann.

Der Haupteffekt Zeitpunkt zeigte jedoch ein signifikantes Ergebnis (zweifaktorielle Varianzanalyse mit Messwiederholung: $F(2, 142) = 20,996$, $p < 0,001$, partielles $\eta^2 = 0,228$). Die kognitive Leistungsfähigkeit (globaler z-Wert) hängt somit mit dem Messzeitpunkt zusammen. Post-hoc Tests (Bonferroni-korrigierte paarweise Vergleiche) weisen darauf hin, dass die kognitive Leistungsfähigkeit bei beiden Vergleichsgruppen zu T1 signifikant schlechter ausfällt als zu T0 ($M_{T1} = -0,415$, $SE_{T1} = 0,074$, 95%-KI $[-0,561, -0,268]$ vs. $M_{T0} = -0,129$, $SE_{T0} = 0,061$, 95%-KI $[-0,251, -0,008]$, $p < 0,001$) und T2 ($M_{T1} = -0,415$, $SE_{T1} = 0,074$, 95%-KI $[-0,561, -0,268]$ vs. $M_{T2} = -0,097$, $SE_{T2} = 0,069$, 95%-KI $[-0,236, 0,041]$, $p < 0,001$). Dagegen unterscheidet sich die kognitive Leistungsfähigkeit zwischen T0 und T2 nicht bedeutsam voneinander.

Für den Haupteffekt Gruppe (Raucher) zeigte sich kein signifikantes Ergebnis ($F(1, 71) = 3,194$, $p = 0,078$, partielles $\eta^2 = 0,043$).

Insgesamt weisen die Ergebnisse darauf hin, dass bei Jemals-Rauchern keine schlechteren Verläufe der kognitiven Leistungsfähigkeit innerhalb der ersten drei Monate postoperativ (gemessen anhand der Veränderungen der globalen z-Werte) im Vergleich zu Nicht-Rauchern zu erwarten sind.

Sowohl die Gruppe der Nicht-Raucher als auch die Gruppe der Jemals-Raucher (Intergruppenvergleich) zeigten einen ähnlichen Verlauf: Bis ca. eine Woche postoperativ (bis T1) zeigte sich eine signifikante Abnahme der kognitiven Leistungen, welche sich jedoch im Verlauf bis drei Monate postoperativ (T2) wieder normalisierte.

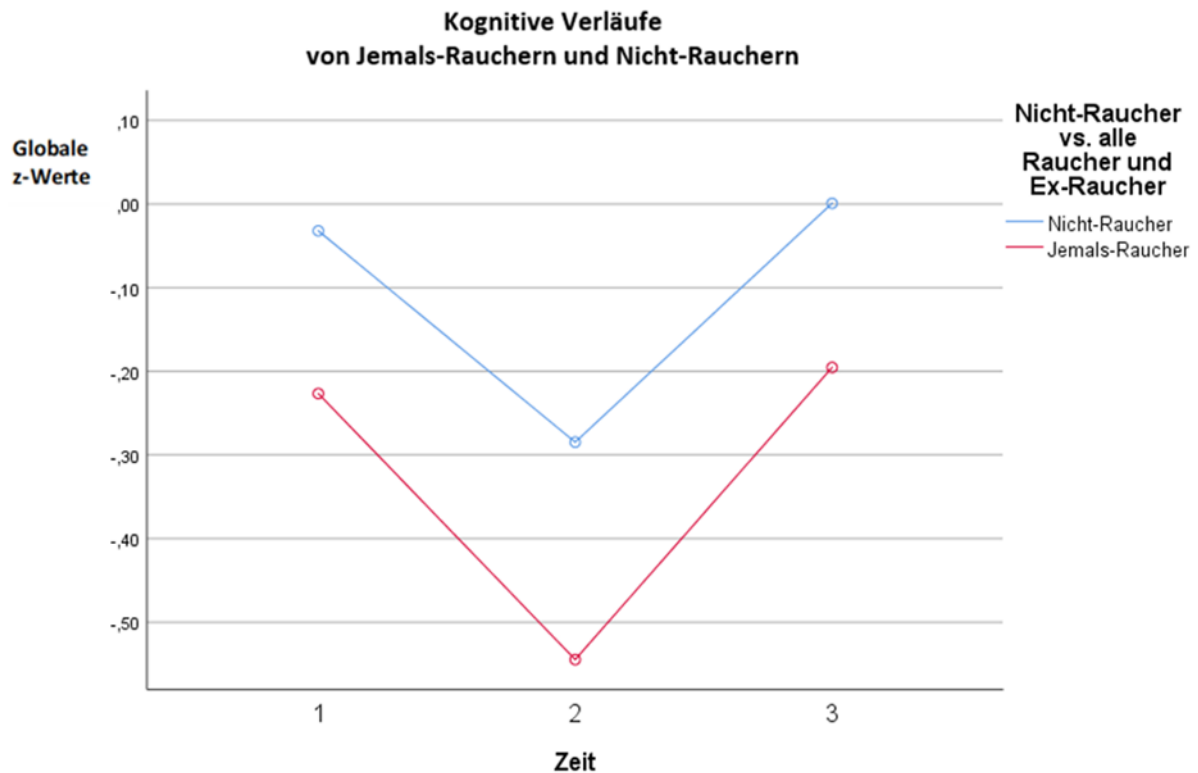


Abbildung 5: Kognitive Verläufe von Jemals-Rauchern und Nicht-Rauchern

Für *Hypothese 2.1*, welche besagt, dass Patienten mit renalen und/oder pulmonalen Vorerkrankungen und Raucher einen schlechteren Verlauf kognitiver Leistungen bis drei Monate postoperativ zeigen als Patienten ohne diese Vorerkrankungen und Nicht-Raucher, konnte die Studie keine Evidenz liefern (die Nullhypothese konnte auf dem Signifikanzniveau von 5 % nicht abgelehnt werden). Auch zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen kognitiven Verläufen bei Patienten mit präoperativ auffälligen Nierenretentionsparametern im Vergleich zu Patienten mit normwertigen Nierenretentionsparametern. Die jeweiligen Intergruppenvergleiche erbrachten keine signifikanten Unterschiede in den kognitiven Verläufen bis T2.

5.3.2 Häufigkeit von POCD eine Woche und drei Monate postoperativ

In Fragestellung 2 sollten *Hypothese 2.2* und *Hypothese 2.3* geprüft werden, welche besagen, dass Patienten mit renalen und/oder pulmonalen Vorerkrankungen, präoperativ/ postoperativ auffälligen Nierenretentionsparametern und Raucher eine Woche postoperativ (T1) und drei Monate postoperativ (T2) häufiger von einer POCD betroffen sind als Patienten ohne diese Vorerkrankungen und Nicht-Raucher.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 14: POCD-Raten

Patientengruppen	POCD-Rate zu T1	p-Wert (T1)	Effektstärke Phi	POCD-Rate zu T2	p-Wert (T2)	Effektstärke Phi
Patienten (gesamt)	48/148 (32,4%)	-		4/74 (5,4%)	-	
Vorerkrankungen						
• Nicht-Erkrankte vs. Vorerkrankte	30/98 (30,6%) 10/35 (28,6%)	0,821	0,020	4/48 (8,3%) 0/16 (0%)	0,306 ^a	0,149
Laborwerte (präoperativ)						
• Kreatinin normwertig vs. Kreatinin auffällig	31/51 (60,8%) 17/49 (34,7 %)	0,120	-0,128	4/45 (8,9%) 0/25 (0%)	0,184 ^a	-0,171
• GFR normwertig vs. GFR auffällig	31/92 (33,7%) 17/54 (31,5%)	0,783	-0,023	4/48 (8,3%) 0/21 (0%)	0,249 ^a	-0,153
Laborwerte (postoperativ, zeitnah zu T1)						
• Kreatinin normwertig vs. Kreatinin auffällig	16/66 (24,2%) 32/82 (39,0%)	0,056	0,157	- ^b -	-	
• GFR normwertig vs. GFR auffällig	17/76 (22,4%) 31/72 (43,1%)	0,007*	0,221	- -	-	
Raucherstatus						
• Nicht-Raucher vs. Jemals- Raucher	19/58 (32,8%) 29/90 (32,2%)	0,946	0,006	1/26 (3,9%) 3/48 (6,3%)	0,560 ^a	0,051

^a Exakter Test nach Fisher (einseitige Signifikanz)

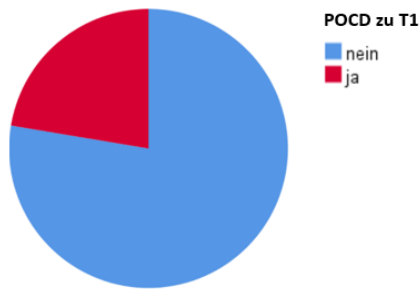
^b Da drei Monate postoperativ keine Nierenretentionsparameter im Rahmen der Studie erfasst werden konnten, erfolgte keine Berechnung zum Zusammenhang zwischen postoperativ auffälligen Nierenretentionsparametern und POCD zum Zeitpunkt T2

In der untersuchten Stichprobe entwickelten 32,4 % der Patienten eine frühe POCD (T1) und 5,4 % eine mittelfristige POCD (T2). Zwischen Vorerkrankten und Nicht-Erkrankten zeigten sich weder zu T1 noch zu T2 signifikante Unterschiede in den POCD-Raten (Chi-Quadrat-Test T1: $\chi^2(1)=0,051$, $p=0,821$, $\phi=0,020$; Chi-Quadrat-Test T2: $\chi^2(1)=1,422$, $p=0,306$, $\phi=0,149$).

Auffälligkeiten zeigten sich jedoch im Vergleich der POCD-Prävalenzen zwischen den Gruppen mit postoperativ normwertigen bzw. auffälligen Nierenretentionsparametern, wohingegen bei Patienten mit präoperativ normwertigen bzw. auffälligen Laborparametern keine signifikanten Unterschiede zu T1 und T2 gefunden werden konnten.

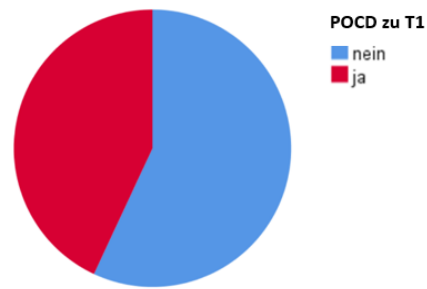
Patienten mit postoperativ auffälliger GFR (43,1 %) wiesen signifikant höhere POCD-Raten zu T1 auf als Patienten mit normwertiger GFR (22,4 %) (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1)=7,220$, $p=0,007$, $\phi=0,221$).

**POCD-Raten bei Patienten
mit normwertige GFR**



bei normwertiger GFR: 22,4 %

**POCD-Raten bei Patienten
mit auffälliger GFR**

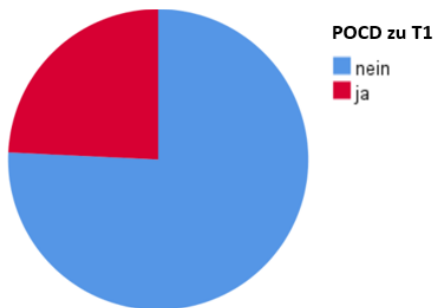


bei auffälliger GFR: 43,1 %

Abbildung 6: Vergleich der POCD-Raten zu T1 anhand der GFR

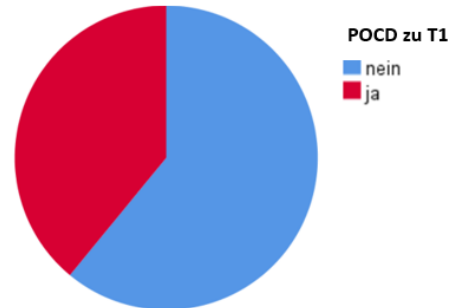
Patienten mit postoperativ auffälligem Kreatinin entwickelten deutlich häufiger eine frühe POCD als Patienten mit normwertigem Kreatinin (39,0 % vs. 24,2 %), jedoch lagen die Ergebnisse knapp oberhalb des statistisch signifikanten Bereichs (Chi-Quadrat-Test: $\chi^2(1) = 3,646$, $p = 0,056$, $\phi = 0,157$), sodass nicht von einem Zusammenhang ausgegangen werden kann.

**POCD-Raten bei Patienten
mit normwertigem Kreatinin**



bei normwertigem Kreatinin: 24,2 %

**POCD-Raten bei Patienten
mit auffälligem Kreatinin**



bei auffälligem Kreatinin: 39,0 %

Abbildung 7: Vergleich der POCD-Raten zu T1 anhand des Kreatinins

Zwischen Jemals-Rauchern (T1: 32,3 %, T2: 6,3 %) und Nicht-Rauchern (T1: 32,8 %, T2: 3,9 %) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den POCD-Raten zu T1 und T2 in der vorliegenden Stichprobe (Chi-Quadrat-Test T1: $\chi^2(1) = 0,005$, $p = 0,946$, $\phi = 0,006$; Chi-Quadrat-Test T2: $\chi^2(1) = , p = 0,560$, $\phi = 0,051$).

Für Hypothese 2.2 welche besagt, dass Patienten mit renalen und/oder pulmonalen Vorerkrankungen und Raucher eine Woche postoperativ (T1) häufiger von einer POCD betroffen sind als Patienten ohne renale oder pulmonale Vorerkrankungen und Nicht-Raucher, konnte die Studie keine Evidenz liefern (die Nullhypothese konnte auf dem Signifikanzniveau von 5 % nicht

abgelehnt werden). Jedoch litten signifikant mehr Patienten mit einer postoperativ auffälligen GFR unter einer frühen POCD (T1) als Patienten mit normwertiger GFR. Zudem wiesen mehr Patienten mit einem postoperativ erhöhten Kreatininwert (39,0 %) eine frühe POCD (T1) auf als Patienten mit normwertigem Kreatinin (24,2 %), die Unterschiede lagen jedoch knapp oberhalb des statistisch signifikanten Bereichs. Zwischen Patienten mit präoperativ erhöhter GFR/ erhöhtem Serumkreatinin und Patienten mit normwertigen Nierenretentionswerten ergaben sich keine Unterschiede in den POCD-Raten.

Für Hypothese 2.3, welche besagt, dass Patienten mit renalen oder pulmonalen Vorerkrankungen und Raucher drei Monate postoperativ (T2) häufiger von einer POCD betroffen sind als Patienten ohne renale und/oder pulmonale Vorerkrankungen und Nicht-Raucher, konnte die Studie ebenfalls keine Evidenz liefern (die Nullhypothese konnte auf dem Signifikanzniveau von 5 % nicht abgelehnt werden). Auch zeigten Patienten mit präoperativ auffälligen Nierenretentionsparametern nicht signifikant häufiger einer POCD zu T2 als Patienten mit präoperativ normwertigen Nierenretentionsparametern.

5.4 Untersuchung von unabhängigen Risikofaktoren für eine frühe POCD

In Fragestellung 3 wurde mittels binär logistischer Regression untersucht, ob pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen, eine auffällige prä- oder postoperative GFR bzw. insgesamt eine GFR-Differenz im Sinne einer Verschlechterung (gebildet aus der Differenz prä- zu postoperativ) sowie das Rauchen unabhängige Risikofaktoren für eine frühen POCD (T1) sind.

Zur Identifikation potenzieller Störgrößen (Confounder) in der vorliegenden Stichprobe wurden bereits bekannte Risikofaktoren in die Analyse eingeschlossen: Alter, Bildungsstatus (Anzahl der Ausbildungsjahre), postoperatives Delir, Narkosedauer und Diabetes. Da die Patienten im Rahmen der Hauptstudie für eine Intervention in eine Delirprophylaxe- und eine Standardgruppe randomisiert worden sind, wurde diese Variable ebenfalls in die Analyse eingeschlossen.

Das Regressionsmodell war statistisch signifikant ($\chi^2(6) = 15,525$, $p = 0,017$) mit einer zufriedenstellenden Varianzaufklärung von Nagelkerkes $R^2 = 0,158$. Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation betrug 69,5%. Von den sechs Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, war eine signifikant, die Narkosedauer (logistische Regression: $p = 0,02$, Odds Ratio 1,006, 95%-Konfidenzintervall [1,001-1,011]), während Alter ($p = 0,998$), Bildungsstatus ($p = 0,664$), postoperatives Delir ($p = 0,108$), Diabetes ($p = 0,269$) und Delirprophylaxe ($p = 0,775$) keinen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells hatten.

Als weitere Voraussetzung sollte Multikollinearität ausgeschlossen werden. In die Berechnung wurden die Variablen Vorerkrankungen, Raucherstatus, Narkosedauer, präoperative GFR/

präoperatives Kreatinin bzw. postoperative GFR/ postoperatives Kreatinin einbezogen. Da die Variablen GFR und Kreatinin sowohl prä- als auch postoperativ eine Korrelation nach Pearson von $> 0,7$ ergaben (präoperative GFR/ präoperatives Kreatinin: Korrelation nach Pearson= 0,762; postoperative GFR/ postoperatives Kreatinin Korrelation nach Pearson= 0,862), konnte Multikollinearität nicht ausgeschlossen werden, weshalb die Variable Kreatinin aus den Berechnungen ausgeschlossen wurde.

In das finale Modell wurden nun die Variablen Vorerkrankungen (kategorial), Raucherstatus (kategorial), Narkosedauer (numerisch), präoperative GFR (kategorial), postoperative GFR (kategorial) und die GFR-Differenz (numerisch) in einem Schritt aufgenommen.

Das Regressionsmodell war statistisch signifikant ($\chi^2(6) = 17,648$, $p = 0,007$) mit einer zufriedenstellenden Modellgüte (Nagelkerkes $R^2 = 0,184$ und Hosmer Lemeshow-Test ($\chi^2(8) = 7,683$, $p = 0,465$). Der Gesamtprozentsatz korrekter Klassifikation betrug 72,4%. Im Datensatz lagen keine Ausreißer > 3 SD vor, somit erfolgte kein Fallausschluss. Multikollinearität konnte ausgeschlossen werden (Pearson $< 0,7$). Von den sechs Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, waren zwei signifikant, die Narkosedauer ($p = 0,033$) und die postoperative GFR ($p = 0,021$), während Vorerkrankungen ($p = 0,977$), Rauchen ($p = 0,273$), die präoperative GFR ($p = 0,160$) und eine GFR-Differenz im Sinne einer Verschlechterung ($p = 0,911$) keinen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells hatten.

Die Ergebnisse sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 15: Berechnung von unabhängigen Risikofaktoren für eine frühe POCD (T1) (n=129)

unabhängige Variablen	p	Odds Ratio	95%-Konfidenzintervall
Vorerkrankungen	0,977	1,015	[0,357-2,885]
GFR präoperativ	0,160	0,431	[0,134-1,393]
GFR postoperativ	0,021*	4,246	[1,244-14,490]
GFR-Differenz	0,911	0,998	[0,965-1,032]
Rauchen	0,273	0,607	[0,249-1,481]
Narkosedauer	0,033*	1,005	[1,000-1,010]

Abhängige Variable: POCD (T1)

Modellgüte: Omnibustest $p = 0,007$, Hosmer-Lemeshow-Test $p = 0,465$, Nagelkerkes $R^2 = 0,184$, Klassifizierung 72,4%

Zusammenfassend zeigte sich, dass neben der Narkosedauer - als bereits bekannter Risikofaktor - die postoperative GFR als unabhängiger Risikofaktor für eine frühe POCD (T1) identifiziert werden konnte. Patienten mit einer postoperativ auffälligen GFR scheinen eine 4,3-fach erhöhte Erkrankungschance für die Entwicklung einer frühen POCD zu haben.

Für Hypothese 3, welche besagt, dass pulmonale und/oder renale Vorerkrankungen, eine auffällige präoperative GFR, eine GFR-Verschlechterung (prä- zu postoperativ) und Rauchen unabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung einer frühen POCD (T1) sind, konnte die Studie keine Evidenz liefern (die Nullhypothese konnte auf dem Signifikanzniveau von 5 % nicht abgelehnt werden). Hingegen konnte eine postoperativ auffällige GFR als unabhängiger Risikofaktor für eine frühe POCD identifiziert werden. Zusätzlich konnte eine lange Narkosedauer als bereits bekannter unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden.

5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Arbeit untersucht die Entstehung einer frühen (T1) und mittelfristigen (T2) POCD bei kardiochirurgischen Patienten mit renalen und/oder pulmonalen Vorerkrankungen und Rauchern im Vergleich zu Patienten ohne renale/ pulmonale Vorerkrankungen und Nicht-Rauchern. Zudem werden ergänzend kognitive Leistungen und die Entstehung einer POCD zu T1/T2 in Abhängigkeit von den Nierenretentionsparametern GFR und Kreatinin analysiert.

Von 420 angesprochenen Patienten konnten 182 Patienten in die Studie eingeschlossen werden, 236 Patienten entschieden sich gegen eine Teilnahme und zwei Patienten mussten aufgrund von erfüllten Ausschlusskriterien nachträglich ausgeschlossen werden. Im Verlauf nahmen 150 Patienten an der Testung nach einer Woche (T1) und 74 Patienten nach drei Monaten (T2) teil. Insgesamt kam es bis drei Monate postoperativ zu einer Drop Out-Rate von 59,3 % (108 Patienten).

Im Vergleich zu den Nicht-Teilnehmern waren die Teilnehmer durchschnittlich zwei Jahre jünger. Die Gruppe der Drop Out-Patienten unterschied sich in den folgenden Charakteristika signifikant von den Verlaufsteilnehmern: höheres Alter, mehr Frauen als Männer, niedrigerer Bildungsstatus (gemessen am Schulabschluss), mehr Alleinstehende, kürzere OP-Dauer und geringere körperliche Belastbarkeit. Es zeigten sich jedoch keine Unterschiede im kognitiven Ausgangslevel.

Wie bereits in Abschnitt 4.6 (Definition der Vergleichsgruppen) beschrieben, wurden alle Teilnehmer in je nach Merkmalsausprägung in Vergleichsgruppen eingeteilt, wobei aufgrund der jeweils kleinen Fallzahlen einige Untergruppen zusammengefasst werden mussten, um die statistische Aussagekraft zu erhöhen. Es zeigten sich niedrige Fallzahlen bei Lungenvorerkrankten (Asthma/ COPD) in der untersuchten Stichprobe, sodass die Vergleichsgruppe Vorerkrankte aus Patienten mit Asthma, COPD und chronischer Niereninsuffizienz zusammengefasst werden musste. Ergänzend zur Gruppe der Vorerkrankten, welche aus anamnestisch erhobenen Daten zusammengefasst wurde, wurden die prä-/ postoperativen (1.-7. Tag) Laborparameter Serumkreatinin/ GFR zur objektiven Beurteilung der Nierenfunktion in die Untersuchung eingeschlossen und als gesonderte Vergleichsgruppen (Patienten mit normwertigen vs. auffälligen

Kreatinin- bzw. GFR-Werten) betrachtet. Zudem erfolgte eine Einteilung in Nicht-Raucher und Jemals-Raucher, wobei Jemals-Raucher aus aktuellen und Ex-Rauchern zusammengefasst wurden.

In der untersuchten Stichprobe gaben 20,9 % (38 Patienten) an eine renale und/oder pulmonale Vorerkrankung zu haben. Auffällige Kreatininwerte zeigten sich präoperativ bei 40,1 % (73 Patienten) und postoperativ bei 54,7 % (82 Patienten). Eine auffällige GFR wiesen präoperativ 34,6 % (63 Patienten) und postoperativ 48 % (72 Patienten) auf. Anhand dieser Zahlen wird deutlich, dass mehr Patienten laborchemisch eine auffällige Nierenfunktion aufwiesen, als anamnestisch angaben, eine chronische Niereninsuffizienz zu haben. Insgesamt 61 % (111 Patienten) waren Jemals-Raucher und 38,5 % (70 Patienten) Nicht-Raucher.

Fragestellung 1: Im kognitiven Ausgangslevel (T0) zeigten sich keine Unterschiede im Intergruppenvergleich zwischen Vorerkrankten und Nicht-Erkrankten sowie zwischen Jemals-Rauchern und Nicht-Rauchern. Jedoch wiesen Patienten mit normwertigem Kreatinin und normwertiger GFR ein signifikant besseres kognitives Ausgangslevel auf als Patienten mit auffälligen Laborparametern.

Fragestellung 2: Im kognitiven Verlauf bis drei Monate postoperativ (T2) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Intergruppenvergleich zwischen Vorerkrankten und Nicht-Erkrankten, zwischen Patienten mit präoperativ auffälligen und normwertigen Laborparametern sowie zwischen Jemals-Rauchern und Nicht-Rauchern. Zur Verlaufsberechnung wurden Abweichungen der z-Werte vom Ausgangswert berechnet und mittels Varianzanalyse ausgewertet. Alle Vergleichsgruppen zeigten zu T1 eine deutliche Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit, wobei sich das kognitive Ausgangslevel zu T2 wieder dem Ausgangslevel zu T0 anglich.

Die Raten für eine frühe POCD (T1) unterschieden sich im Intergruppenvergleich zwischen Vorerkrankten und Nicht-Erkrankten, zwischen Patienten mit präoperativ auffälligen und normwertigen Laborparametern sowie zwischen Jemals-Rauchern und Nicht-Rauchern nicht signifikant voneinander. Jedoch wiesen signifikant mehr Patienten mit postoperativ auffälliger GFR eine frühe POCD (T1) auf als Patienten mit normwertiger GFR. In Bezug auf Kreatinin wiesen ebenfalls mehr Patienten mit auffälligen Werten eine frühe POCD auf, die Ergebnisse lagen jedoch geringfügig oberhalb des signifikanten Bereichs.

Zum Zeitpunkt nach drei Monaten (T2) zeigten sich keine Unterschiede in den POCD-Raten im Intergruppenvergleich zwischen Vorerkrankten und Nicht-Erkrankten, zwischen Patienten mit präoperativ auffälligen und normwertigen Laborparametern sowie zwischen Jemals-Rauchern und Nicht-Rauchern. Zu diesem Messzeitpunkt waren keine Laborparameter verfügbar, sodass ein potenzieller Zusammenhang zwischen auffälligen Laborparametern nach drei Monaten und POCD (T2) und an dieser Stelle nicht untersucht werden konnte.

Fragestellung 3: Als unabhängige Risikofaktoren für eine frühe POCD (T1) konnte eine postoperativ auffällige GFR identifiziert werden. Auch die Narkosedauer – als bereits bekannter Risikofaktor – konnte in der vorliegenden Stichprobe als unabhängiger Risikofaktor bestätigt werden. Renale und pulmonale Vorerkrankungen, eine präoperativ auffällige GFR, eine Verschlechterung der GFR von prä- zu postoperativ sowie das Rauchen stellten keine Risikofaktoren für eine frühe POCD (T1) dar.

6 Diskussion

Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich mit den Auswirkungen von renalen und pulmonalen Vorerkrankungen und Rauchen auf die Entwicklung einer POCD bei kardiochirurgischen Patienten. Zusätzlich zu anamnestisch erfassten renalen Vorerkrankungen wurden die Laborparameter Serumkreatinin und GFR als objektive Parameter der Nierenfunktion im Zusammenhang mit POCD in die Untersuchungen einbezogen. Zunächst wurden das Ausgangslevel und kognitive Verläufe bis drei Monate postoperativ näher betrachtet und überprüft, ob Unterschiede in den Häufigkeiten einer frühen und mittelfristigen POCD zwischen den Untersuchungsgruppen auftraten. Zudem wurde getestet, ob diese Variablen unabhängige Risikofaktoren für eine frühe POCD sind.

Die Auswirkungen von POCD sind vielfältig. Signifikante Einschränkungen der Lebensqualität (Phillips-Bute et al., 2006), eine Abnahme der funktionellen Leistungskapazität (Belastbarkeit), ein höheres Maß an Depressivität und ein negativeres Bild des eigenen Gesundheitszustandes (Phillips-Bute et al., 2006) sowie eine insgesamt erhöhte Mortalität (Monk et al., 2008; Steinmetz et al., 2009) können zu einer massiven Belastung der betroffenen Patienten führen. In den letzten Jahrzehnten wurde bereits viel zu POCD geforscht, wobei die Vergleichbarkeit von Studien aufgrund von fehlenden standardisierten Diagnosekriterien und abweichenden Testmethoden stark eingeschränkt ist (Rasmussen et al., 2001). Bisher konnte keine kausale Therapie für POCD gefunden werden, jedoch ist es umso wichtiger, Risikofaktoren früh zu erkennen und zu minimieren sowie präventive Maßnahmen gezielt zu entwickeln und einzusetzen.

Bisherige Untersuchungen haben ihren Forschungsschwerpunkt auf eine Fülle an potentiellen Risikofaktoren gelegt, wobei jedoch zu chronischen Nieren- und Lungenvorerkrankungen sowie zum Rauchen nur unzureichend Wissen verfügbar ist.

Es gibt nur wenige Studien, welche eine chronische Niereninsuffizienz (Miyagawa et al., 2017) oder präoperativ erhöhte Nierenretentionsparameter (Miyagawa et al., 2017; Boodhwani et al., 2006; Ghaffary et al., 2015; Kadoi & Goto, 2006) als Risikofaktor für eine POCD anhand kognitiver Kurztests identifiziert haben, wobei nicht auf postoperative Veränderungen der

Nierenretentionsparameter eingegangen wurde und keine ausführlichen Testbatterien verwendet worden sind. Hinsichtlich pulmonaler Vorerkrankungen gibt es bisher keine tiefergehenden Erkenntnisse. Lediglich in einer Studie mit kardiochirurgischen Patienten zwischen 45-75 Jahren konnte eine bestehende COPD als unabhängiger Risikofaktor für eine frühe POCD auf Grundlage eines Kurztests (Wechsler Memory Test) identifiziert werden (Ghaffary et al., 2015). Weitere vergleichende Literatur zum Zusammenhang von COPD und POCD existiert bisher nicht. Auch potenzielle Auswirkungen einer Asthmaerkrankung auf kognitive Fähigkeiten wurden bisher noch nicht untersucht. Hinsichtlich des Rauchens konnte eine Studie mit ≥ 60 -jährigen, nicht-kardiochirurgischen Patienten zeigen, dass Rauchen das Risiko für eine frühe POCD senkt (Wang et al., 2019). Weitere vergleichende Literatur ist auch in dieser Fragestellung derzeit nicht verfügbar.

Diese Arbeit soll einen Beitrag leisten bestehende Forschungslücken zu schließen beziehungsweise bisherige Ergebnisse zu überprüfen und zu ergänzen. Dabei steht insbesondere die POCD zum Zeitpunkt nach einer Woche im Fokus, es soll jedoch auch der Verlauf bis drei Monate postoperativ untersucht werden. Auch soll diskutiert werden, ob für die Identifikation von Risikogruppen mit Vorerkrankungen eine anamnestiche Datenerfassung ausreichend ist oder zusätzlich Laborwerte erhoben und ggf. weitere Diagnostik eingesetzt werden sollte, was zukünftig für die Erstellung von Screening-Mechanismen von Bedeutung sein könnte. Die folgende Diskussion gliedert sich in drei Abschnitte. Dabei werden zunächst methodische Aspekte und die Repräsentativität der Stichprobe beleuchtet. Im Folgenden sollen die Ergebnisse kritisch diskutiert und zusammengefasst werden und dem Leser schlussendlich Anregungen für zukünftige Forschungsprojekte gegeben werden.

6.1 Kritische Betrachtung methodischer Aspekte

6.1.1 Durchführung der Studie

Die Studie wurde als prospektive Längsschnittstudie geplant. Es wurden drei Messzeitpunkte festgelegt, mit dem Ziel präoperative kognitive Leistungen mit denen eine Woche und drei Monate postoperativ zwischen verschiedenen Patientengruppen zu vergleichen. Zudem wurden während des Krankenhausaufenthaltes engmaschige Visiten durchgeführt, um den Genesungsprozess zu dokumentieren, Komplikationen rechtzeitig zu erkennen und die Compliance der Patienten zu fördern.

Die Rekrutierung und Aufklärung erfolgten in ruhiger Umgebung in mündlicher und schriftlicher Form. Dabei wurde Wert auf ausreichend Bedenkzeit gelegt und auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen.

In der Literatur wird empfohlen, dass Testungen unter standardisierten Bedingungen von der gleichen Testleitung in ruhiger Umgebung durchgeführt werden sollen, um möglichst optimale Voraussetzungen zu schaffen (Rasmussen et al., 2001). Die Testungen wurden nach umfangreichen Schulungen durch eine Neuropsychologin von der Autorin und ihrer Teampartnerin durchgeführt. Auf standardisierte Bedingungen wurde stets geachtet und Abweichungen und/oder Störungen protokolliert sowie in der Auswertung berücksichtigt.

Trotz Optimierung der Bedingungen mussten wiederholt Herausforderungen bewältigt werden, um eine korrekte Durchführung der Studie zu gewährleisten. Eingebettet in den klinischen Arbeitsalltag fanden die Testungen zwischen oder nach erfolgten Voruntersuchungen für die geplanten kardiochirurgischen Eingriffe statt. Dies erforderte genaue Absprachen mit den betreuenden Pflegekräften auf den Stationen, mit dem (kardiochirurgischen als auch anästhesiologischen) ärztlichen Personal und den Angehörigen. Neben organisatorischen Herausforderungen stellte die Studienteilnahme jedoch auch psychische Anforderungen an die Patienten. Verständlicher Weise ist die Situation vor einer invasiven Herzoperation ein Ausnahmezustand für die allermeisten Patienten. Die 90-minütigen kognitiven Testungen wurden - je nach individuellem Empfinden - als positive Bereicherung oder negative zusätzliche Belastung gewertet und so von einem Teil der Patienten rückgemeldet.

6.1.1 Messzeitpunkte

Die drei Messzeitpunkte T0 (präoperative Ausgangstestung), T1 (5.-10. Tag postoperativ) und T2 (90±28 Tage postoperativ) wurden analog zu den Messzeitpunkten bisheriger großer Studien zum Thema POCD ausgewählt (Johnson et al., 2002; Steinmetz et al., 2009; Monk et al., 2008). Somit wurden die Messzeitpunkte inhaltlich sinnvoll gewählt, sodass die Ergebnisse gut vergleichbar waren. In der Hauptstudie, innerhalb derer die vorliegende Arbeit realisiert wurde, wurde für die T2-Testung ein Zeitraum von 90±14 Tagen festgelegt. Für diese Arbeit wurde der Nachuntersuchungszeitraum jedoch auf 90±28 Tage erweitert, um die Drop Out-Rate zu verringern.

Die Ausgangstestung (T0) wurde in der Regel am Tag der stationären Aufnahme durchgeführt. Die ausgewählten kognitiven Tests bieten hierfür im Allgemeinen eine gute Grundlage. Trotzdem bleibt jedoch eine gewisse Unsicherheit bestehen, inwiefern sich die psychische Belastung vor dem Eingriff auf die Konzentrationsfähigkeit und damit auf die exakte Messung des Ausgangslevels bei den Patienten ausgewirkt hat. Abweichungen vom kognitiven Ausgangslevel, welches im Alltag ohne eine bevorstehende Operation erreicht wird, konnten nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Auch Rasmussen et al. (2001) sehen eine Gefahr darin, dass Patienten, die am Tag der Aufnahme oder der Operation getestet werden, müde oder ängstlich sein könnten. Um dem vorzubeugen,

empfehlen die Autoren eine Ausgangstestung ein bis zwei Wochen vor der geplanten Operation als optimalen Zeitpunkt. Dieses Intervall war in der vorliegenden Studie aus organisatorischen Gründen nicht umsetzbar.

Trotz dieser Argumente konnten die Ergebnisse innerhalb der Stichprobe verglichen werden, da sich zumindest alle Patienten in einer ähnlichen Ausgangssituation befunden haben. Die Interpretation der Ergebnisse muss jedoch mit Vorsicht behandelt werden und es sollte eher von Tendenzen als von absoluten Werten im Ausgangslevel ausgegangen werden.

6.1.2 Messinstrumente

6.1.2.1 Testbatterie und POCD-Score

Es gibt bis heute keine einheitliche internationale Definition für POCD sowie keine festgelegten Diagnosekriterien. Die verwendeten Messinstrumente, die Intervalle zwischen den Testungen und die statistischen Methoden unterscheiden sich in bisherigen Studien stark voneinander, sodass ein Vergleich der Ergebnisse untereinander oftmals schwierig ist (Rasmussen et al., 2001).

In der vorliegenden Arbeit wurde die verwendete Testbatterie aus insgesamt 13 Einzeltests/ Teilaufgaben zusammengestellt (*MMSE, VLMT (Teil 1), TMT-A, TMT-B, TAP-Testung: Alertness, Go/Nogo, Inkompatibilität, VLMT (Teil 2), Zahlennachsprechen vorwärts/rückwärts, RWT Buchstabenwechsel/ Kategoriewechsel, MWT-B*). Die Einzeltests wurden sorgfältig ausgewählt. Sie sind seit vielen Jahren bewährte Instrumente sowohl in klinisch-neuropsychologischen Untersuchungen als auch in einer großen Anzahl an POCD-Studien (Evered et al., 2011; Kadoi & Goto, 2006; Royse et al., 2011). Somit sind die vorliegenden Ergebnisse aussagekräftig und können gut mit anderen Studien verglichen werden.

Für die Definition einer POCD wurde der RCI als bewährtes Instrument ausgewählt (Rasmussen et al., 2001; Lewis, Maruff, Silbert et al., 2006; Kneebone, Andrew, Baker et al., 1998). Dabei mussten in mindestens zwei Einzeltests signifikante Veränderungen - Betragswerte $>1,96$ (Wirtz, 2019) - im RCI im Sinne einer kognitiven Verschlechterung vorliegen, um die Definition einer POCD zu erfüllen.

6.1.2.2 Prämedikationsbogen

Mit Hilfe des Prämedikationsbogens konnten aktuelle Beschwerden, Diagnosen, Vorerkrankungen, Medikamente und der Genussmittelkonsum anamnestisch und ergänzend aus Vorbefunden strukturiert erhoben werden. Für die vorliegende Arbeit war hierbei insbesondere die Erhebung von Nieren- und Lungenvorerkrankungen sowie der Raucherstatus von großer Bedeutung. Der Prämedikationsbogen erwies sich hierfür als geeignetes Erfassungsinstrument.

6.1.2.3 Überwachungsbögen

Die Überwachungsbögen wurden als Hilfsmittel für die Visiten verwendet. Diese dienten der Erfassung der postoperativen Genesung und beinhalteten die Erfassung von Komplikationen, wie z.B. ein postoperatives Delir. Zudem wurden Informationen aus den OP- und Narkoseprotokollen auf den Bögen vermerkt. Insgesamt stellte der Überwachungsbogen ein gutes und übersichtliches Instrument zur Beurteilung des postoperativen Verlaufs dar und war ein gutes Hilfsmittel für die engmaschigen Visiten.

Zudem wurden die Laborparameter Kreatinin und die GFR auf den Überwachungsbögen dokumentiert. Die Werte konnten prä- als auch im frühen postoperativen Verlauf aus den Patientenakten erfasst werden. Zum Zeitpunkt nach drei Monaten konnten diese jedoch – rein für die Studie - aus personellen, organisatorischen und finanziellen Gründen nicht gesondert erhoben werden. Dies sollte in zukünftigen Studien eingeplant werden, sodass Werte aller Messzeitpunkte in die Auswertung einbezogen werden können.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Repräsentativität der Stichprobe

6.2.1.1 Quoten von Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern

Die Teilnahmequote betrug 43,8 %, das heißt von 420 angesprochenen Patienten entschieden sich 184 Patienten (bzw. 182 Patienten nach nachträglichem Ausschluss) für eine Teilnahme an der Studie. Hauptgründe, die gegen eine Teilnahme sprachen, waren in vielen Fällen organisatorische Gegebenheiten oder Desinteresse. Oftmals wurde die erneute Anreise nach drei Monaten bereits im Vorhinein als nicht machbar eingeschätzt. Viele Patienten stammten nicht aus Hamburg, sondern aus weit entfernten Orten innerhalb Schleswig-Holsteins, Niedersachsens und Mecklenburg-Vorpommerns. Dies verdeutlicht die Größe des Einzugsgebiets des Universitären Herzzentrums. Die weiten Anreisen als Abbruchkriterium der Studie spiegeln sich auch in der Drop Out-Rate drei Monate postoperativ (T2) wider.

Die Teilnehmer wurden hinsichtlich des Alters und des Geschlechts mit den Nicht-Teilnehmern verglichen. Hierbei zeigte sich, dass die Teilnehmer im Mittel zwei Jahre jünger waren, wodurch es zu einer statistisch signifikanten Verzerrung hin zu einer jüngeren Stichprobe kam. Bezüglich des Geschlechts gab es keine signifikanten Unterschiede.

6.2.1.2 Drop Out-Raten

Insgesamt nahmen 40,7 % (74 Personen) über den gesamten Studienzeitraum an allen drei Testungen (T0, T1 und T2) teil, wobei eine niedrigere Drop Out-Rate für zukünftige Forschungsvorhaben erstrebenswert ist. Deshalb ist es wichtig die Drop Out-Gründe genauer zu untersuchen und Strategien zu entwickeln, um diesem Problem zukünftig besser begegnen zu können.

Im zeitlichen Verlauf kam es nach einer Woche (T1) zunächst zu einer Drop-Out-Rate von 17,6 % (32 Personen). Gründe hierfür waren abgesagte Operationen, was zuvor nicht abschbar war, sowie medizinische Gründe. Einige Patienten waren bis zum zehnten Tag nach der Operation körperlich zu stark belastet und sahen sich nicht in der Lage eine 90-minütige Testung zu absolvieren. Andere lagen noch auf der Intensivstation, sodass in all diesen Fällen keine weitere Testung innerhalb des Zeitfensters möglich war. Bei einigen Patienten konnte ein frühzeitiges Ausscheiden jedoch auch gezielt verhindert werden. So wurden von Monitorpflichtigkeit betroffene Patienten im Patientenzimmer am Bett getestet. In diesen Situationen wurden Nachbarpatienten und Besucher aus dem Zimmer gebeten und ein Hinweisschild an der Tür befestigt, um eine ruhige Testumgebung zu schaffen.

Zum Zeitpunkt nach drei Monaten (T2) schieden erneut 41,8 % (76 Personen) aus der Studie aus. Wie bereits genannt, stellte sich für viele eine erneute Anreise als organisatorisch nicht machbar heraus, was im Vorhinein oft anders eingeschätzt worden ist. Wenn man jedoch als Konsequenz im weiteren Verlauf nur noch Patienten aus Hamburg in die Studie eingeschlossen hätte, wären einerseits die Auswirkungen auf die Repräsentativität der Stichprobe bedenklich gewesen und andererseits hätte die Durchführbarkeit aufgrund zu geringer Patientenzahlen in Frage gestanden. Zudem wurde häufiger die Frage nach einer Fahrtkostenerstattung gestellt, was auf Grund begrenzter Mittel im Rahmen dieser Studie nicht finanzierbar war. In wenigen Fällen waren Patienten sowohl telefonisch als auch postalisch nicht erreichbar. Insgesamt verstarben fünf Patienten im Zeitraum der Studie. Erfreulicher Weise konnte jedoch auch im Rahmen der T2-Testungen in zwei Fällen ein frühzeitiges Ausscheiden aufgrund von Immobilität aus der Studie verhindert werden. Die betroffenen Patienten willigten ein in ihrer häuslichen Umgebung besucht und in ruhiger Umgebung getestet zu werden.

Insgesamt stellen hohe Drop Out-Raten eine große Herausforderung in der POCD-Forschung dar. Auch Rasmussen et al. (2001) sehen ein Problem darin, dass fehlende Follow-Up-Untersuchungen eine korrekte Auswertung beeinträchtigen können. Dies ist vor allem bei denjenigen Patienten ein Problem, die sich außerstande fühlen oder unwillig erscheinen, da oftmals genau diese Patienten anfällig für eine POCD sind.

Für zukünftige Forschungsvorhaben sollten präventive Strategien bereits in der Planungsphase erarbeitet werden. Konzepte könnten die folgenden Punkte enthalten:

1. Die Durchführung von kürzeren Testbatterien mit einer Beschränkung auf die aussagekräftigsten Einzeltests.

Die in der vorliegenden Studie verwendete Testbatterie könnte beispielsweise wie folgt modifiziert werden: Statt drei könnte die *TAP-Testung* auf einen Untertest reduziert werden (z.B. auf den Untertest *Alertness*). Der *MMSE* könnte nur in der Ausgangstestung als globales Screening kognitiver Funktionen zum Ausschluss kognitiv auffälliger Personen, jedoch nicht in den Folgetestungen, durchgeführt werden. Zudem sollte erwogen werden die psychologischen Fragebögen mit einem zeitlichen Abstand von einigen Stunden zur Testung von den Patienten ausfüllen zu lassen.

2. Verstärkt Anreize für eine Studienteilnahme schaffen

Es könnte beispielweise eine persönliche Auswertung angeboten werden oder eine Aufwandsentschädigung. Dazu müssten jedoch verstärkt personelle und finanzielle Kapazitäten eingeplant werden.

3. Fahrtkostenerstattung ermöglichen, Transporte organisieren oder wohnortnahe Testungen

Als Anreiz könnte man Benzinkosten erstatten, Zugtickets bezahlen, Fahrgemeinschaften für Patienten bilden oder einen Transport organisieren. Zudem könnten die Testleiter die Patienten in ihrer häuslichen Umgebung in ruhiger Atmosphäre testen.

4. Koordinierung von Follow Up-Terminen mit kardiochirurgischen Nachuntersuchungen

Dieser Punkt ist sehr essenziell und erspart möglicherweise Kosten, welche unter Punkt 3 aufgeführt werden. Viele Patienten kommen zu kardiologischen Nachuntersuchungen ca. drei Monate postoperativ. Es wurde bereits oftmals versucht diese Termine mit der T2-Testung zu koordinieren, wobei dies nicht in allen Fällen möglich war. Eine bessere Vernetzung wäre hierbei von Vorteil.

6.2.1.3 Vergleich von Verlaufs- und Drop Out-Patienten

Hinsichtlich soziodemografischer Charakteristika zeigten sich zum Teil signifikante Unterschiede zwischen den Verlaufsteilnehmern und den Drop Out-Patienten. Die Drop Out-Patienten waren mit durchschnittlich 73,9 Jahren signifikant älter als die Teilnehmer (70,1 Jahre). Bezüglich des Geschlechts nahmen signifikant mehr Männer über den gesamten Zeitraum teil, d.h. deutlich mehr Frauen verließen die Studie frühzeitig. Des Weiteren waren unter den Drop Out-Patienten signifikant mehr Personen verwitwet und alleinstehend und zeigten zudem einen signifikant niedrigeren Bildungsstatus. Sowohl bei der Betrachtung der beruflichen Situation als auch in Bezug auf das präoperative kognitive Ausgangslevel zeigten sich jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Ein höheres Alter stellt einen Risikofaktor für die Entstehung einer POCD dar (Monk et al., 2008). Zudem zeigte sich in vorangehenden Studien ein höherer Bildungsgrad präventiv für POCD (Monk et al., 2008; Moller et al., 1998; Feinkohl et al., 2017b). Da die Verlaufspatienten in der vorliegenden Stichprobe signifikant jünger und bildungsstärker im Vergleich zu den Drop Out-Patienten waren, ist nicht auszuschließen, dass die Prävalenz von POCD hin zu einer geringeren Rate verzerrt sein könnte.

Hinsichtlich der medizinischen Daten zeigte sich bei den Diagnosen und der Narkosedauer kein Unterschied zwischen den Gruppen. Bei der Operationsdauer fiel jedoch auf, dass die Drop Out-Patienten eine signifikant kürzere Dauer hatten, was eventuell auf die geringere Belastbarkeit der Patienten und damit einhergehend auf eine Minimierung des Operationsrisikos durch den Operateur zurückzuführen sein könnte. Präoperativ wiesen die Drop Out-Patienten eine signifikant geringere körperliche Belastbarkeit auf als die Patienten mit vollständiger Teilnahme an allen Testungen.

Insgesamt ist eine Verzerrung hin zu einer weniger belasteten, jüngeren und bildungsstärkeren Stichprobe nicht auszuschließen, weshalb möglicherweise weniger Patienten von einer POCD betroffen waren.

6.2.1.4 Analyse der Fallzahlen in Stichprobe vs. Allgemeinbevölkerung im Hinblick auf die vorgenommene Einteilung der Vergleichsgruppen

In der untersuchten Stichprobe ließen sich folgende Häufigkeiten von renalen und pulmonalen Vorerkrankungen sowie den Angaben zum Raucherstatus finden: 12,6 % der Patienten gaben an, an einer chronischen Niereninsuffizienz zu leiden, 8,2 % an einer COPD und/oder Asthma (10 Fälle mit COPD (5,5%) und 8 Fälle (4,4 %) mit Asthma, wobei bei drei Patienten sowohl die Diagnose Asthma als auch die Diagnose COPD vorlag). Bei der Frage nach den Rauchgewohnheiten gaben 7,7 % an Raucher, 53,3 % Ex-Raucher und 38,5 % Nicht-Raucher zu sein.

Im Folgenden sollen die Krankheitshäufigkeiten in der Stichprobe mit der Krankheitshäufigkeit in der Allgemeinbevölkerung zur Einschätzung der Repräsentativität und im Hinblick auf die vorgenommene Einteilung der Vergleichsgruppen verglichen werden:

In einer Meta-Analyse zur Prävalenz von chronischer Niereninsuffizienz mit Daten von 100 internationalen Studien zeigte sich eine große Varianz in der errechneten Prävalenz zwischen den eingeschlossenen Studien. Die errechnete Prävalenz für Europa für Grad 3-5 liegt bei 11,9 %. Die weltweiten altersadjustierten Daten zeigen für Grad 3-5 in der Altersgruppe der 60-69-Jährigen eine Prävalenz von 11,3 % und für die Altersgruppe der 70-79-Jährigen eine Prävalenz von 27,9 %

(Hill, Fatoba, Oke et al., 2016). In der vorliegenden Stichprobe hatten von den 12,6 % betroffenen Patienten eine chronische Niereninsuffizienz Grad 3-5 (20 von 23 Patienten), weshalb sich die Prävalenz mit den Angaben zur Allgemeinbevölkerung in der Altersgruppe der 60-69-Jährigen deckt, jedoch für die älteren Altersgruppen zu niedrig und somit nicht repräsentativ erscheint.

Eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist die zusätzliche Erfassung der Nierenretentionsparameter (GFR und Kreatinin präoperativ und zwischen dem 1.-7. Tag postoperativ) zur ergänzenden Untersuchung der Nierenfunktion in Hinblick auf die Entwicklung einer POCD. Im Vergleich zur anamnestischen Erfassung einer chronischen Niereninsuffizienz zeigte sich in der untersuchten Stichprobe, dass deutlich mehr Studienteilnehmer auffällige Nierenretentionsparameter präoperativ aufwiesen (auffälliges Serumkreatinin: 40,1 %; auffällige GFR: 34,6 %) als angaben eine chronische Niereninsuffizienz (12,6 %) zu haben. Dies verdeutlicht die Wichtigkeit zusätzlich zu anamnestischen Angaben weitere Laborwerte zu erheben, um gezielter die tatsächliche Nierenfunktion in Hinblick auf kognitive Fähigkeiten untersuchen zu können - unabhängig davon, ob eine Nierenerkrankung vorbekannt ist oder nicht.

Die Angaben zur Prävalenz von COPD variieren ebenfalls stark je nach Region und Nationalität der Studienpopulation. In der 2007 veröffentlichten BOLD-Studie (Burden Of Obstructive Lung Disease) zur Prävalenz von COPD wurde eine länderübergreifende Prävalenz für COPD ab Grad II (oder höher) von 10,1 % gefunden (11,8 % Männer, 8,5 % Frauen). Für Deutschland ergab sich aus der Studie hervorgehend eine Rate von 13,2 % (18 % Männer, 9,3 % Frauen) (Buist, McBurnie, Vollmer et al., 2007). Die Prävalenz von COPD in der untersuchten Stichprobe ist mit 5,5 % deutlich niedriger als in der Literatur. Eine mögliche Erklärung ist, dass einige Teilnehmer lediglich unzureichende Angaben zu einer fraglich bestehenden COPD machen konnten und somit nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten. Dies hat insgesamt zu geringen Fallzahlen in der Stichprobe geführt und die statistische Auswertung erschwert. Diesbezüglich wäre ergänzend zu den anamnestischen Angaben eine weiterführende Lungenfunktionstestung zum Erhalt aktueller medizinischer Daten wünschenswert gewesen und sollte in zukünftigen Forschungsvorhaben bedacht werden.

Von Asthma sind in Deutschland 4-6% der Erwachsenen betroffen (Kroegel, 2002, S. VII). Diese Angaben decken sich mit der Prävalenz in der untersuchten Stichprobe.

In der „Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS₁)“ vom Robert-Koch-Institut in den Jahren 2008-2011 ergaben sich folgende Zahlen zum Raucherstatus in der Allgemeinbevölkerung: 29,7 % der 18-79-Jährigen sind aktive Raucher, wobei Rauchen unter jungen Erwachsenen generell am stärksten verbreitet ist und nach dem 65. Lebensjahr ein deutlicher Rückgang zu verzeichnen ist. In der Altersgruppe der 65-79-Jährigen ist zwischen den

Geschlechtern zu unterscheiden. Unter den Frauen rauchen 8,9 % täglich oder gelegentlich, 20 % sind Ex-Raucher und 71,1 % Nicht-Raucher. Unter den Männern sind 11,6 % Raucher, 50,8 % Ex-Raucher und 37,6 % Nicht-Raucher (Lampert, von der Lippe & Muters, 2013). Die in der vorliegenden Arbeit errechnete Prävalenz deckt sich ungefähr mit der Prävalenz der 65-79-Jährigen Männer in der Allgemeinbevölkerung, sodass diese Stichprobe repräsentativ erscheint.

Zusammenfassend lässt sich im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung folgendes festhalten: Die Prävalenz der chronische Niereninsuffizienz deckt sich in der Altersgruppe der 60-69-Jährige mit der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, hingegen ist die Prävalenz in den älteren Altersgruppen in der Stichprobe zu niedrig. Gleiches gilt für die Prävalenz von COPD, weshalb die Fallzahlen in der untersuchten Stichprobe nicht repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung sind. Die Rate an Asthma-Erkrankungen und Rauchern deckt sich mit der Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. Insgesamt gab es zu wenig Fälle von Nieren- und Lungenvorerkrankungen in der untersuchten Stichprobe, wodurch es notwendig wurde die Gruppen der pulmonal und renal Vorerkrankten innerhalb einer Vergleichsgruppe zusammenzufassen, um eine aussagekräftige statistische Auswertung durchführen zu können. Durch die ergänzende Untersuchung von Vergleichsgruppen, welche nach auffälligen vs. normwertigen Nierenretentionsparametern (Kreatinin und GFR) eingeteilt wurden, konnten jedoch ergänzend zur anamnestischen Erfassung von renalen Vorerkrankungen der Zusammenhang von auffälligen Nierenretentionsparametern und POCD untersucht werden, was eine Stärke der vorliegenden Arbeit darstellt. Die Gruppen der Nicht-Raucher vs. der Jemals-Raucher ließen sich anhand der vorliegenden Fallzahlen zufriedenstellend untersuchen.

6.2.2 Kognitives Ausgangslevel

In der vorliegenden Stichprobe konnten in Bezug auf Fragestellung 1 keine Unterschiede im kognitiven Ausgangslevel zwischen Patienten mit und ohne renale/ pulmonale Vorerkrankungen gefunden werden, was weitestgehend konträr zur bisherigen Literatur erscheint.

In vorangegangenen Studien zeigte sich, dass eine chronische Niereninsuffizienz mit geringeren kognitiven Leistungen vergesellschaftet ist. Dies konnte beispielsweise in einer Meta-Analyse mit 44 eingeschlossenen Studien und einer Stichprobengröße von 51.575 Teilnehmern nachgewiesen werden. Kognitive Verschlechterungen können bereits in frühen Stadien einer chronischen Niereninsuffizienz gemessen werden und nehmen mit abnehmender GFR zu (Berger, Wu, Masson et al., 2016).

Auch stellte eine bestehende COPD in der Mehrheit der Studien einen signifikanten Risikofaktor für das Auftreten von kognitiven Beeinträchtigungen dar. So hatten Patienten mit COPD ein höheres Risiko globale kognitive Beeinträchtigungen aufzuweisen – insbesondere in den Domänen psychomotorische Geschwindigkeit, Planungsfähigkeit und kognitive Flexibilität (Cleutjens,

Franssen, Spruit et al., 2017). Zudem konnte gezeigt werden, dass chronische Beeinträchtigungen der Atemwege, insbesondere bei COPD-Patienten, ein starker Trigger für Alterungsprozesse sind und zu einer früheren Abnahme kognitiver Fähigkeiten führen (Dal Negro et al., 2014). Auch in einer Meta-Analyse mit 64.272 Personen (22.524 COPD-Patienten und 41.748 Kontrollpersonen) bestätigten sich die genannten Ergebnisse. Hierbei zeigte sich ebenfalls, dass COPD-Patienten ein erhöhtes Risiko haben, kognitive Beeinträchtigungen insbesondere bei Exazerbationen zu entwickeln (Zhang, Cai, Shi et al., 2016).

Es sind Überlegungen anzustellen, warum – im Gegensatz zur bisherigen Literatur – Vorerkrankungen keinen Zusammenhang mit dem kognitiven Ausgangslevel innerhalb der Stichprobe zeigten.

Hierfür sind mehrere Erklärungen denkbar. Möglicherweise war die Anzahl der untersuchten Fälle zu gering um einen statistischen Effekt zu finden, wie bereits im vorangehenden Abschnitt analysiert worden ist. Es ist zudem anzunehmen, dass mit Hilfe der dichotomen Einteilung der chronischen Niereninsuffizienz (ja/nein) nicht alle Patienten korrekt erfasst worden sind. Bei der Betrachtung der zusätzlich erfassten Laborparameter – wie im vorangehenden Abschnitt beschrieben – zeigte sich, dass deutlich mehr Patienten auffällige Nierenwerten aufwiesen als angegeben haben eine Nierenerkrankung zu haben. Auffällige Nierenwerte sind zwar nicht zwingend mit einer Nierenerkrankung gleichzusetzen, können aber ein Hinweis für ein pathologisches Geschehen sein. Daraus lässt sich vermuten, dass nicht alle Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz in der Gruppe der Vorerkrankten richtig erfasst worden sind. Demzufolge gab es möglicherweise einige Patienten, welche bereits – ohne Diagnosestellung – erkrankt waren und somit fälschlicherweise in die Gruppe der Nicht-Erkrankten eingeteilt worden sind.

Auch scheint die Anzahl an Patienten mit COPD in der vorliegenden Arbeit zu gering sein, um einen statistischen Effekt finden zu können. Zudem scheint ein möglicher Effekt abhängig vom Stadium der Erkrankung zu sein. So zeigten Li, Huang und Fei (2013), dass der Grad der kognitiven Beeinträchtigung mit dem Schweregrad der Erkrankung assoziiert ist. In der untersuchten Stichprobe war das Krankheitsstadium lediglich von sieben (bei insgesamt zehn) Patienten mit COPD bekannt: So hatte ein Patient ein Stadium I, vier Patienten ein Stadium II, ein Patient ein Stadium II-III und ein Patient ein Stadium III, während das Stadium IV nicht vorkam. Somit wurden Patienten in eher frühen Krankheitsstadien untersucht, weshalb kognitive Defizite – falls vorhanden - womöglich nur geringfügig ausgeprägt und somit schwer messbar waren.

Auch der Zusammenhang zwischen Asthma und kognitiver Verschlechterung bleibt unklar. In der vorliegenden Stichprobe konnte kein Zusammenhang gefunden werden, weshalb folgende Überlegungen anzustellen sind. Entweder hat ein bestehendes Asthma tatsächlich keinen Effekt auf kognitive Fähigkeiten oder es wurden womöglich nur Patienten mit einem gut kontrollierten Asthma untersucht, bei denen sich eine Erkrankung – wenn überhaupt – nur geringfügig auf

kognitive Fähigkeiten auswirken würde. Dies knüpft an eine Meta-Analyse an, welche einen Zusammenhang zwischen Asthma und kognitiven Defiziten fand und zeigte, dass die Schwere des Asthmas mit dem Ausmaß kognitiver Defizite positiv assoziiert ist (Irani et al., 2017). Darüber hinaus könnte auch hier die Größe der Stichprobe an Patienten mit Asthma für eine aussagekräftige Auswertung zu klein gewesen sein. Dodd (2015) beschrieb bereits, dass die Studienlage uneinheitlich ist und es sowohl Studien gibt, welche einen erkennbaren Zusammenhang fanden, als auch Studien, welche keinen Zusammenhang feststellen konnten.

Eine weitere mögliche Erklärung ist, dass die Ergebnisse durch eine Verzerrung hin zu einer weniger belasteten Stichprobe verfälscht sein könnten und somit kognitive Defizite weniger ausgeprägt/vorhanden waren.

Insgesamt könnte eine ergänzende präoperative Lungenfunktionstestung zusätzlich zur anamnestischen Erfassung von Asthma/ COPD helfen, sowohl gesicherte Diagnosen zu stellen als auch die tatsächliche Lungenfunktion/ Krankheitsaktivität bei Erkrankten objektiv zu messen und soll für zukünftige Studien als Anregung dienen.

Im Gegensatz zur Vergleichsgruppe mit Vorerkrankungen zeigte sich innerhalb der vorliegenden Stichprobe, dass Patienten mit präoperativ normwertigem Kreatinin/ normwertiger GFR signifikant bessere Leistungen im kognitiven Ausgangslevel erzielten als Patienten mit auffälligen Werten. Dieses Ergebnis steht im Einklang mit bereits beschriebenen Ergebnissen aus früheren Studien. So zeigte sich, dass höhere Kreatininwerte mit geringeren Ergebnissen in kognitiven Tests assoziiert sind (Elias, Elias, Seliger et al., 2009). Auch Chen et al. (2017) konnten einen deutlichen Zusammenhang zwischen der GFR und der kognitiven Leistungsfähigkeit finden. Somit haben Patienten mit einem Abfall der GFR >20 % pro Jahr ein deutlich erhöhtes Risiko (von 36 %) für eine kognitive Verschlechterung im Gegensatz zu Patienten mit einer stabilen GFR.

Auch hier zeigt sich, dass die zusätzliche Erfassung der Nierenretentionsparameter eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist und zwingend ergänzend zur anamnestischen Erfassung von Nierenvorerkrankungen erfolgen sollte. Somit sollten präoperativ Nierenretentionswerte vor kardiochirurgischen Eingriffen erhoben werden, um diese vulnerable Patientengruppe zu identifizieren – auch wenn es bisher keine konkrete Leitlinie zum präoperativen laborchemischen Monitoring bei kardiochirurgischen Eingriffen gibt.

In Bezug auf den Raucherstatus zeigten sich im globalen kognitiven Vergleich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Nicht-Raucher wiesen jedoch gegenüber Jemals-Rauchern in den Untertests *VLMT (Lerndurchgänge)* und *RWT (Kategorienwechsel)* signifikant bessere Leistungen auf, wobei die Effektstärken klein waren.

Auch wenn die Mittelwerte im globalen kognitiven Vergleich statistisch nicht signifikant verschieden waren, sind die genannten Ergebnisse der Untertests nicht zu vernachlässigen und

gegebenenfalls an einer größeren Stichprobe zu wiederholen. Auch in der Literatur werden kognitive Defizite bei Rauchern insbesondere im Bereich der Prozessgeschwindigkeit und des verbalen Gedächtnisses beschrieben, was mit den Ergebnissen der Untertests *VLMT* und *RWT* vereinbar ist (Dodd, Getov & Jones, 2010).

6.2.3 Kognitive Verläufe

In Fragestellung 2 sollten die kognitiven Verläufe über drei Messzeitpunkte (T0, T1, T2) im Intragruppenvergleich zwischen den Vergleichsgruppen untersucht werden. Hierbei zeigte sich in der gesamten Stichprobe eine signifikante Abnahme kognitiver Leistungen im frühen postoperativen Intervall (T1) im Vergleich zum Ausgangslevel (T0). Im weiteren Verlauf kam es jedoch zu einer deutlichen Verbesserung, sodass zum Zeitpunkt nach drei Monaten (T2) im Durchschnitt geringfügig höhere Ergebnisse als in der kognitiven Ausgangstestung (T0) erzielt werden konnten. Für den zeitlichen Verlauf – unabhängig von den Vergleichsgruppen – ergab sich in den Berechnungen eine große Effektstärke. Die Verläufe der jeweiligen Vergleichsgruppen (Vorerkrankte vs. Nicht-Erkrankte/ Teilnehmer mit präoperativ auffälligen vs. normwertigen Nierenretentionsparametern/ Jemals-Raucher vs. Nicht-Raucher) entsprachen dem beschriebenen Verlauf der Gesamtstichprobe. Es konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen gefunden werden, d.h. es zeigten sich keine signifikanten Interaktionen zwischen dem zeitlichen Verlauf und den Vergleichsgruppen.

Der beschriebene Verlauf kognitiver Leistungen ist sehr typisch und bereits in Studien mit ähnlichen Messzeitpunkten beschrieben worden (Johnson et al., 2002; Moller et al., 1998; Monk et al., 2008). Auch in einer Arbeit von Ghaffary et al. (2015) wurden die Messungen (*Wechsler Memory Test*) präoperativ, drei bis fünf Tage postoperativ und drei Monate postoperativ durchgeführt. Hierbei zeigte sich ebenfalls ein deutlicher Abfall der kognitiven Leistungsfähigkeit im frühen postoperativen Intervall. Im zeitlichen Verlauf kam es jedoch zu einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit, sodass die Ergebnisse nach drei Monaten leicht oberhalb des Ausgangslevels lagen.

Es sind einige Überlegungen zu den Verläufen sowohl in der Gesamtstichprobe als auch in den einzelnen Vergleichsgruppen in Betracht zu ziehen:

Die kognitive Verschlechterung der Gesamtstichprobe im frühen postoperativen Verlauf fällt in das Intervall der größten körperlichen Belastung. Durch die Operation wird der Körper stark geschwächt, was sich auf den gesamten Organismus auswirkt. Als logische Konsequenz sind kognitive Fähigkeiten davon nicht ausgenommen. Weiterhin ist zu überlegen, warum es drei Monate postoperativ im Vergleich zum kognitiven Ausgangslevel teilweise zu einer geringfügigen Verbesserung der kognitiven Leistung kam. Einerseits müssen Übungseffekte bedacht werden.

Zudem ist anzunehmen, dass die Patienten zu diesem Zeitpunkt entspannter und ausgeruhter gewesen sind. Die Operation war bereits überstanden, womit sich Ängste, Anspannung und Müdigkeit – wie von Rasmussen et al. (2001) beschrieben – nicht mehr negativ auf kognitive Fähigkeiten auswirken konnten.

Bezüglich der jeweiligen Vergleichsgruppen könnte womöglich aufgrund der geringen Fallzahlen – insbesondere im Hinblick auf die hohe Drop Out-Quote in der untersuchten Stichprobe – ein statistischer Effekt nicht darstellbar sein.

Womöglich ist ebenfalls in der Vergleichsgruppe der Patienten mit auffälligen vs. normwertigen Nierenretentionsparametern kein Unterschied in den kognitiven Verläufen darstellbar, da die Nierenretentionsparameter sich bei einigen Patienten von prä- (T0) zu postoperativ (T1) teilweise verändert/ verschlechtert haben und somit die Einteilung der Vergleichsgruppe anhand der präoperativen Nierenretentionsparameter über den gesamten Zeitraum bis drei Monate postoperativ (T2) nicht repräsentativ ist.

In zukünftigen Studien sollten die Ergebnisse hinsichtlich der kognitiven Verläufe womöglich anhand größerer Fallzahlen erneut überprüft werden. Außerdem sollten zudem gezielt Nierenretentionsparameter ergänzend nach drei Monaten (T2) erhoben werden, sodass die kognitiven Verläufe bis drei Monate postoperativ im Zusammenhang mit den postoperativen Veränderungen der Nierenretentionsparameter vollständig untersucht werden können.

6.2.4 POCD-Raten

In der untersuchten Stichprobe entwickelten ein Drittel der Patienten (32,4 %) eine frühe POCD (T1) und 5,4 % eine mittelfristige POCD (T2).

In bisherigen Studien zeigten sich große Variationen in den POCD-Raten (Patel et al., 2015). In der ISPOCD-Studie mit orthopädischen und abdominal-chirurgischen Eingriffen ergaben sich folgende Raten: Eine Woche postoperativ waren 25,8 % und drei Monate postoperativ 9,9 % betroffen (Moller et al., 1998). In einem anderen nicht-kardiochirurgischen Patientenkollektiv entwickelten 41,4 % eine frühe und 12,7 % nach drei Monaten eine POCD (Monk et al., 2008). In kardiochirurgischen Studien konnten im Vergleich deutlich höhere Raten gemessen werden: 53 % waren nach einer Woche betroffen (Newman et al., 2001) beziehungsweise 50-70 % nach einer Woche und 30-50 % nach 8-10 Wochen (Patel et al., 2015). Demnach fallen die Raten in der untersuchten Stichprobe geringer aus, was für eine Verzerrung hin zu einer weniger belasteten Stichprobe spricht.

Zwischen Vorerkrankten und Nicht-Erkrankten zeigten sich weder zu T1 noch zu T2 signifikante Unterschiede in den POCD-Raten (T1: 28,6 % Vorerkrankte vs. 30,6 % Nicht-Erkrankte; T2: 0 % Vorerkrankte vs. 8,3 % Nicht-Erkrankte). Die Raten waren ähnlich zur Gesamtprävalenz innerhalb

der Stichprobe. In der Literatur sind derzeit keine Vergleichswerte für diese Fragestellung zu finden.

Hingegen wiesen Patienten mit postoperativ auffälliger GFR (43,1 %) signifikant höhere POCD-Raten zu T1 auf als Patienten mit normwertiger GFR (22,4 %). Patienten mit erhöhtem Serumkreatinin (39,0 %) entwickelten deutlich häufiger eine frühe POCD als Patienten mit normwertigem Kreatinin (24,2 %), jedoch lagen die Ergebnisse hier geringfügig oberhalb des statistisch signifikanten Bereichs ($p = 0,056$), sodass in der vorliegenden Stichprobe nicht von einem Zusammenhang ausgegangen werden kann. Patienten mit präoperativ auffälligen Nierenretentionsparametern wiesen keine erhöhten POCD-Raten zu T1 und T2 auf. Insgesamt zeigt dieses Ergebnis, dass die Erfassung von Nierenretentionsparametern eine Stärke der vorliegenden Arbeit ist. Die Erfassung von postoperativen Nierenretentionsparametern scheint für die Identifikation von Risikogruppen entscheidend zu sein könnte zukünftig im Rahmen eines postoperativen Monitorings eingesetzt werden, um im weiteren Verlauf gezielte Prophylaxemaßnahmen zur Vorbeugung einer frühen POCD innerhalb der Risikogruppe mit postoperativ auffälliger GFR einsetzen zu können.

Diese Ergebnisse sollten ergänzend an einer größeren Stichprobe überprüft werden, da dies bisher die erste Arbeit ist, welche postoperative Nierenretentionswerte in die Analyse einbezieht und somit keine Vergleichsliteratur vorliegt.

Zwischen Jemals-Rauchern (T1: 32,3 %, T2: 6,3 %) und Nicht-Rauchern (T1: 32,8 %, T2: 3,9 %) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den POCD-Raten in der vorliegenden Stichprobe. Zudem waren die Ergebnisse in dieser Gruppe ähnlich zur Gesamtprävalenz innerhalb der Stichprobe. In der Literatur finden sich variierende POCD-Raten in Bezug auf den Raucherstatus. So konnten Wang et al. (2019) zeigen, dass am fünften postoperativen Tag 13,1 % der Raucher und 16,0 % der Nicht-Raucher eine POCD aufwiesen und am siebten postoperativen Tag 10,2 % der Raucher und 13,4 % der Nicht-Raucher. Hierbei war der Unterschied statistisch signifikant, wobei Raucher signifikant seltener von einer POCD betroffen waren als Nicht-Raucher. In einer anderen Studie ergab sich bei Rauchern eine POCD-Rate von 36,2 % und bei Nicht-Rauchern von 36,6 % zum Zeitpunkt nach sechs Wochen. Hierbei zeigte Rauchen keinen Einfluss auf die POCD-Raten (Djaiani, Phillips-Bute, Blumenthal et al., 2003).

Insgesamt müssen die Häufigkeiten von POCD in der untersuchten Stichprobe vorsichtig betrachtet werden. Es ist möglich, dass die hohe Zahl an Drop Outs zu einer Verzerrung hin zu einer weniger belasteten Stichprobe geführt hat, wodurch die Raten in der Stichprobe im Vergleich zu anderen kardiochirurgischen Studien geringer ausgefallen sind. Wichtig scheint jedoch die Erfassung von postoperativen Nierenretentionsparametern für die Identifikation von Risikogruppen zu sein, da sich gezeigt hat, dass Patienten mit postoperativ auffälliger GFR ein signifikant höheres

Risiko für eine frühe POCD aufweisen als Patienten mit normwertiger GFR. Die Erfassung von Nierenretentionsparametern könnte zukünftig im Rahmen eines postoperativen Monitorings eingesetzt werden, um im weiteren Verlauf gezielte Prophylaxemaßnahmen zur Vorbeugung einer frühen POCD innerhalb der Risikogruppe mit postoperativ auffälliger GFR einsetzen zu können.

6.2.5 Analyse von unabhängigen Risikofaktoren für eine frühe POCD

In Fragestellung 3 sollten mittels logistischer Regression unabhängige Risikofaktoren für eine frühe POCD untersucht werden. In der vorliegenden Stichprobe konnte eine auffällige postoperative GFR als unabhängiger Risikofaktoren für eine frühe POCD identifiziert werden sowie die Narkosedauer als bereits bekannter Risikofaktor bestätigt werden. Für die Variablen Vorerkrankungen, Rauchen, auffällige präoperative GFR (T0) und GFR-Verschlechterung (prä- (T0) zu postoperativ (T1)) konnte kein statistisch bedeutsamer Zusammenhang aufgezeigt werden. Es soll an dieser Stelle näher auf die GFR, Vorerkrankungen und Rauchen eingegangen werden, die Untersuchung der Narkosedauer als unabhängiger Risikofaktor steht nicht im Fokus dieser Arbeit.

Patienten mit einer postoperativ auffälligen GFR scheinen eine 4,3-fach erhöhte Erkrankungschance für die Entwicklung einer frühen POCD zu haben im Gegensatz zu Patienten mit normwertiger GFR. Hingegen eine auffällige präoperative GFR sowie eine Verschlechterung der GFR von prä- zu postoperativ konnten in der untersuchten Stichprobe nicht als unabhängige Risikofaktoren identifiziert werden.

In der bisherigen Literatur wurde die Assoziation zwischen präoperativen Kreatininwerten und dem kognitiven Outcome untersucht, wobei erhöhte Nierenretentionsparameter in einigen Studien als Risikofaktoren identifiziert werden konnten, jedoch fanden postoperative Veränderungen der Laborparameter keine Beachtung (Boodhwani et al., 2006; Ghaffary et al., 2015; Kadoi & Goto, 2006). In zukünftigen Studien sollten erneut auffällige präoperative GFR-Werte sowie eine Verschlechterung der GFR von prä- zu postoperativ als potenzielle unabhängige Risikofaktoren an einer größeren Stichprobe untersucht werden, da die vorliegende Stichprobe möglicherweise zu klein ist, um einen signifikanten Effekt aufzeigen zu können.

Die Einbeziehung der postoperativen Laborparameter ist eine deutliche Stärke der vorliegenden Arbeit. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein Monitoring der Nierenretentionsparameter zukünftig sinnvoll sein könnte, um gezielte Prophylaxemaßnahmen bei Patienten mit auffälligen Laborwerten zur Prävention einer frühen POCD anbieten zu können.

Wie bereits genannt, konnten renale/ pulmonale Vorerkrankungen und Rauchen nicht als unabhängige Risikofaktoren für eine frühe POCD identifiziert werden, passend zu den Ergebnissen aus Fragestellung 1 und 2.

Zum Zusammenhang von chronischer Niereninsuffizienz und POCD ist lediglich eine Vergleichsstudie zu finden. In dieser in Japan durchgeführten Studie konnte gezeigt werden, dass Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz ein höheres Risiko haben eine frühe POCD zu entwickeln, was - nach Meinung der Autoren - der hohen Prävalenz an Schäden in der weißen Substanz innerhalb dieses Patientenkollektivs geschuldet ist (Miyagawa et al., 2017).

Die Ergebnisse innerhalb der untersuchten Stichprobe sind konträr. Hierbei konnte kein Zusammenhang aufgezeigt werden. Es muss jedoch auch an dieser Stelle kritisch hinterfragt werden, ob – wie bereits in *Abschnitt 6.2.2* geschildert worden ist – die Gruppen mit und ohne chronische Niereninsuffizienz korrekt erfasst worden sind.

Im Hinblick auf COPD als potenzieller Risikofaktor gibt es bisher eine Studie. In dieser konnte nachgewiesen werden, dass eine bestehende COPD einen starken negativen Effekt auf frühe postoperative kognitive Fähigkeiten hat (Ghaffary et al., 2015). Allerdings wurde hierbei keine vollständige Testbatterie verwendet, sondern lediglich ein kurzer Wechsler Memory Test, weshalb eher von kognitiver Verschlechterung als von POCD gesprochen werden kann. Zum Thema Asthma gibt es keine Vergleichsliteratur.

Die Untersuchungen sollten anhand größerer Patientenkollektive mit bei jedem Individuum sicher diagnostizierter Vorerkrankung (z.B. mit Hilfe von ergänzender Labordiagnostik und präoperativer Lungenfunktionstestung) wiederholt werden.

Die bisherigen Erkenntnisse zum Zusammenhang von Rauchen und POCD sind sehr unterschiedlich. So konnte einerseits gezeigt werden, dass Rauchen das Risiko für eine frühe POCD signifikant senkt (Wang et al., 2019) und andererseits, dass Rauchen das Risiko für eine frühe POCD erhöht (Cui, Fu, Han et al., 2012), wobei dies in dieser Studie jedoch nur anhand des MMSE gemessen worden ist und somit die Verwendung des Begriffes POCD wiederholt fraglich erscheint. Djaiani et al. (2003) konnten keinen Einfluss von Rauchen auf eine POCD nach sechs Wochen aufzeigen – weder präventiv noch kausal. Die Ergebnisse dieser Arbeit scheinen in Einklang mit der Studie von Djaiani et al. (2003) zu sein. Insgesamt scheint es weiteren Bedarf an Studien hinsichtlich dieser Frage zu geben. Ein Faktor der dabei jedoch beachtet werden sollte, ist die Erhebung des zeitlichen Abstandes zwischen letzter gerauchter Zigarette und kognitiver Testung. Es scheint – laut bisheriger Literatur - einen kurzfristigen stimulierenden und einen langfristigen schädlichen Effekt des Rauchens auf kognitive Fähigkeiten zu geben (Swan & Lessov-Schlaggar, 2007; Durazzo et al., 2012). Um kurzfristige Effekte auszugleichen, sollten Raucher eine gewisse Zeit Nikotinkarenz zur kognitiven Testung einhalten. Dies wurde in der vorliegenden Studie nicht beachtet und ist kritisch zu betrachten, da mögliche kognitive Defizite

gegebenenfalls durch kurzfristige stimulierende Effekte des Nikotins bei Rauchern ausgeglichen worden sein könnten. Zudem muss in Betracht gezogen werden, dass im Rahmen der Studie möglicherweise nicht alle Confounder, die die Entstehung einer frühen POCD begünstigen, erfasst worden sind. In jeder Beobachtungsstudie können unidentifizierte Störgrößen existieren, die potenziell Einfluss auf das Ergebnis nehmen können (Danziger & Zimolzak, 2016).

Insgesamt ist festzuhalten, dass eine postoperativ auffällige GFR und die Narkosedauer in der Stichprobe als unabhängige Risikofaktoren für eine frühe POCD identifiziert werden konnten. Die Einbeziehung der postoperativen Laborparameter ist eine deutliche Stärke der vorliegenden Arbeit. Die Ergebnisse legen nahe, dass ein Monitoring der Nierenretentionsparameter zukünftig sinnvoll sein könnte, um gezielte Prophylaxemaßnahmen zur Prävention einer frühen POCD anwenden zu können.

Pulmonale/ renale Vorerkrankungen sowie Rauchen scheinen keinen Einfluss auf die Entstehung einer frühen POCD in der untersuchten Stichprobe zu haben. Trotzdem sollten die Ergebnisse an einer größeren Stichprobe überprüft werden und die Vorerkrankungen ergänzend zur anamnestischen Erhebung mittels weiterer Diagnostik (Erhebung von Laborwerten, präoperative Lungenfunktionstestung) qualifiziert erhoben werden. Zudem sollte das zeitliche Intervall zwischen letzter Zigarette und kognitiver Testung festgelegt bzw. erfasst werden. Eine mögliche Verzerrung durch die bereits diskutierten, hohen Drop Out-Raten und hin zu einer weniger belasteten Stichprobe ist zu bedenken, weshalb die vorliegenden Ergebnisse zurückhaltend interpretiert werden sollten. Trotzdem bieten die vorliegenden Ergebnisse wertvolle Anregungen für zukünftige Forschungsvorhaben, die Konzipierung eines Monitorings sowie der Anwendung von gezielten Prophylaxemaßnahmen auf bereits identifizierte Risikogruppen.

6.3 Zusammenfassende Schlussfolgerungen und Forschungsausblicke

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Zusammenhang von renalen und pulmonalen Vorerkrankungen sowie dem Rauchen auf postoperative kognitive Fähigkeiten. In die Analyse wurden zusätzlich die Laborparameter Kreatinin und GFR zur Objektivierung der Nierenfunktion einbezogen, wobei diese Studie erstmals auch Laborwertänderungen prä- zu postoperativ betrachtet und auch postoperative Werte im Zusammenhang mit früher POCD untersucht. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse aufgeführt.

1. Kognitives Ausgangslevel: Es konnte kein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen renalen/ pulmonalen Vorerkrankungen sowie dem Rauchen und einem niedrigeren kognitiven Ausgangslevel aufgezeigt werden. Im Gegensatz hierzu unterschieden sich die Vergleichsgruppen hinsichtlich der präoperativen Nierenwerte jedoch signifikant voneinander. Patienten mit auffälliger präoperativer GFR und/oder auffälligem präoperativem Kreatinin wiesen ein signifikant

niedrigeres kognitives Ausgangslevel auf als Patienten mit normwertigen Nierenretentionsparametern, was auf eine Vulnerabilität dieser Patientengruppe hinweist und mit bisherigen Ergebnissen in der Literatur in Einklang steht.

2. Kognitive Verläufe: Es zeigten sich keine Unterschiede in den Verläufen zwischen Vorerkrankten und Nicht-Erkrankten sowie zwischen Jemals-Rauchern und Nicht-Rauchern. Auch die Vergleichsgruppen mit präoperativ auffälliger GFR bzw. auffälligem Kreatinin wiesen keine signifikant beeinträchtigten Verläufe im Vergleich zu Patienten mit präoperativ normwertigen Nierenretentionsparametern auf. Insgesamt zeigte sich bei der Gesamtheit der Patienten – unabhängig von den Vergleichsgruppen – zunächst eine signifikante Abnahme kognitiver Fähigkeiten eine Woche postoperativ (T1), wonach es jedoch im Verlauf zu einer stetigen Besserung mit Erreichen/ bzw. teilweise Übertreffen des Ausgangslevels nach drei Monaten (T2) kam. Dieser Verlauf ist sehr typisch und bereits in der Literatur beschrieben.

3. POCD-Raten: Es zeigten sich weder eine Woche postoperativ (T1) noch drei Monate postoperativ (T2) höhere POCD-Raten bei Vorerkrankten und Jemals-Rauchern im Vergleich zu Nicht-Erkrankten und Nicht-Rauchern. Im Gegensatz dazu entwickelten jedoch Patienten mit postoperativ auffälliger GFR signifikant häufiger eine frühe POCD (T1) als Patienten mit normwertiger GFR. Das Ergebnis für Patienten mit postoperativ auffälligem Kreatinin lag knapp oberhalb des signifikanten Bereichs, weshalb dies in zukünftigen Studien anhand einer größeren Stichprobe erneut untersucht werden sollte. Präoperativ erhöhte Nierenretentionsparameter waren nicht mit einer höheren POCD-Rate zu T1 und T2 assoziiert. Zum Zeitpunkt nach drei Monaten postoperativ (T2) waren keine Labordaten verfügbar, weshalb die POCD-Raten zu T2 in Bezug auf die Nierenwerte an dieser Stelle nicht weitergehend explorativ untersucht werden konnten.

4. Unabhängige Risikofaktoren für eine frühe POCD (T1): Eine postoperativ auffällige GFR konnte erstmals als unabhängiger Risikofaktor für eine frühe POCD identifiziert werden. Zudem wurde die Narkosedauer als bereits bekannter unabhängiger Risikofaktor bestätigt. Die anderen Variablen präoperativ auffällige GFR, eine GFR-Verschlechterung prä- (T0) zu postoperativ (T1), Vorerkrankungen und Rauchen zeigten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer frühen POCD.

Insgesamt ist festzuhalten, dass präoperativ auffällige Nierenretentionsparameter signifikant mit einem geringeren kognitiven Ausgangslevel assoziiert sind und eine postoperativ auffällige GFR und die Narkosedauer als unabhängige Risikofaktoren für eine frühe POCD identifiziert werden konnten. Eine postoperativ auffällige GFR scheint die Erkrankungschance für eine frühe POCD um das 4,3-fache zu steigern. Die Einbeziehung der Laborparameter – ergänzend zur Erhebung anamnestischer Daten hinsichtlich Nierenvorerkrankungen – ist eine deutliche Stärke der

vorliegenden Arbeit. Die Ergebnisse legen nahe, dass eine Einteilung der Vergleichsgruppe in auffällige vs. normwertige Nierenretentionsparametern ein Monitoring ermöglicht, welches zukünftig angewendet werden könnte, um im nächsten Schritt Prophylaxemaßnahmen zur Prävention einer frühen POCD in der Risikogruppe mit auffälligen Nierenretentionsparameter gezielt anwenden zu können.

Pulmonale/ renale Vorerkrankungen sowie Rauchen scheinen keinen Einfluss auf die Entstehung einer frühen POCD in der untersuchten Stichprobe zu haben. Trotzdem sollten die Ergebnisse an einer größeren Stichprobe überprüft werden und die Vorerkrankungen ergänzend zur anamnestischen Erhebung mittels weiterer Diagnostik (Erhebung von Laborwerten, präoperative Lungenfunktionstestung) qualifiziert erhoben werden. Größere Fallzahlen von Erkrankten könnten zudem eine gezielte statistische Auswertung der einzelnen Vorerkrankungen (chronische Niereninsuffizienz/ COPD/ Asthma) getrennt voneinander ermöglichen, was ggf. differenziertere Aussagen erlaubt. In zukünftigen Studien sollten Maßnahmen eingeplant werden, welche Drop Outs verhindern. Hierzu sollten stärkere Anreize für die Studienteilnahme (z.B. umfassende persönliche Auswertungen, Fahrtkostenerstattungen, wohnortnahe Testungen, ggf. Vergütung etc.) gesetzt werden und eine bessere Koordination mit medizinischen Nachsorgen organisiert werden.

Bei Rauchern sollte ergänzend der Zeitpunkt der letzten Zigarette im Zusammenhang mit der kognitiven Testung erfasst werden bzw. ein standardisiertes zeitliches Intervall einer Rauchkarenz vereinbart werden, um kurzfristige konzentrationssteigernde Nikotineffekte zu verhindern. Diese kurzfristigen, steigenden Effekte gleichen möglicherweise schädliche Langzeiteffekte des Rauchens aus, sodass kognitive Defizite in der vorliegenden Stichprobe möglicherweise nicht ausreichend messbar waren.

Als weiterer positiver Aspekt der vorliegenden Arbeit ist hervorzuheben, dass sich generell die individuelle GFR-Berechnung, unter Beachtung der physiologischen Abnahme der Nierenfunktion, als guter Parameter zu Einschätzung der Nierenfunktion auch hinsichtlich der Einteilung in die Vergleichsgruppen erwiesen hat (Winearls & Glasscock, 2011). Mit der individuellen Berechnung konnte verhindert werden, dass Patienten mit einer – für ihr Alter und Geschlecht normwertigen Nierenfunktion ohne Pathologien – fälschlicherweise in die Gruppe der als auffällig bewerteten Patienten eingeteilt wurden. Des Weiteren hat sich die Zusammenstellung der Testbatterie als sehr gutes Erhebungsinstrument erwiesen, auch wenn sie in Teilen gekürzt werden sollte, um die Belastung der Patienten zu reduzieren und die Compliance zu verbessern.

7 Zusammenfassung/Summary

Zusammenfassung

Durch den medizinischen Fortschritt, die steigende Lebenserwartung und die fortschreitende Ökonomisierung des Gesundheitssystems werden zunehmend mehr Operationen – auch im höheren Lebensalter – durchgeführt. Damit einhergehend steigt die Rate an postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD), womit das Thema stetig an Bedeutung zunimmt. POCD tritt insbesondere nach invasiven kardiochirurgischen und orthopädischen Eingriffen bei älteren Patienten auf. In Folge dessen kann es zu einer deutlichen Abnahme der Lebensqualität, einer geringeren Belastbarkeit (u.a. verbunden mit einem frühzeitigen Ausscheiden aus dem Arbeitsleben und dem Bezug von Frührente) und zu vermehrter Depressivität kommen. Zudem ist POCD mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert. Diese Faktoren stellen nicht nur einzelne Patienten und ihr soziales Umfeld vor große Herausforderungen, sondern auch das Gesundheitssystem und die Gesellschaft. Darum ist es wichtig, die Ätiologie und Pathogenese von POCD tiefgreifend zu verstehen. Ziel sollte es sein, Patienten mit erhöhtem Risiko zukünftig bereits frühzeitig anhand von geeigneten Screeningverfahren zu identifizieren und präventive Maßnahmen und Behandlungskonzepte zu entwickeln.

Ziel dieser Arbeit war es, den Zusammenhang von renalen und pulmonalen Vorerkrankungen sowie des Rauchens auf kognitive Fähigkeiten und die Entstehung einer POCD zu untersuchen. In die Analyse wurden zusätzlich die Laborparameter Serumkreatinin und GFR zur Objektivierung der Nierenfunktion einbezogen, wobei die Studie erstmals auch Laborwertänderungen prä- zu postoperativ betrachtete und postoperative Werte im Zusammenhang mit früher POCD untersuchte. Auf diese Weise sollten weitere potenzielle Risikogruppen identifiziert werden, um Prophylaxemaßnahmen zukünftig gezielter einsetzen zu können.

Die vorliegende Arbeit ist als Teil einer prospektiven Längsschnittstudie mit drei Messzeitpunkten (präoperativ (T0), eine Woche postoperativ (T1), drei Monate postoperativ (T2)) entstanden. Im Rahmen der kognitiven Messungen wurde eine umfangreiche Testbatterie (Dauer ca. 1,5-2 Stunden/ Messung) zur Überprüfung verschiedener kognitiver Domänen (z.B. Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit und Reaktionsvermögen) eingesetzt. Zudem wurden während des stationären Aufenthaltes zweimal täglich Visiten durchgeführt und weitere medizinische Daten erhoben.

Es nahmen 182 Patienten teil, die die Einschlusskriterien erfüllten, wobei eine große Anzahl von Patienten die Studie im Verlauf verließ. Zum Zeitpunkt nach einer Woche nahmen 150 Patienten (82,5 %) und nach drei Monaten 74 Patienten (40,7 %) teil, somit betrug die Drop-Out-Rate über den gesamten Studienzeitraum 59,3 % (108 Patienten). Hauptgrund für ein Ausscheiden zum

Zeitpunkt nach drei Monaten war die erneute, oftmals weite Anreise, welche in vielen Fällen aus organisatorischen Gründen nicht machbar war. Es zeigten sich Unterschiede zwischen den Patientengruppen hinsichtlich des Alters und des Bildungsgrads. In der bisherigen Literatur gelten diese beiden Variablen als bekannte Risikofaktoren für eine POCD. Die Studienteilnehmer (72,3 Jahre) waren signifikant jünger als die Nicht-Teilnehmer (74,3 Jahre). Auch die Verlaufspatienten (70,1 Jahre), d.h. diejenigen, die an allen drei Testungen teilnahmen, waren signifikant jünger als die Drop-Out-Patienten (73,9 Jahre). Zudem zeigten Verlaufspatienten einen signifikant höheren Bildungsgrad im Vergleich zu den Drop-Out-Patienten, weshalb eine Verzerrung hin zu einer geringeren POCD-Rate in der untersuchten Stichprobe nicht auszuschließen ist.

Von allen Studienteilnehmern ($n = 182$) wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit u.a. die folgenden Merkmale erhoben: renale/pulmonale Vorerkrankungen, die Nierenretentionsparameter Serumkreatinin und GFR (prä- und eine Woche postoperativ) sowie der Raucherstatus. Alle Teilnehmer wurden – je nach Fragestellung – anhand der erhobenen Merkmale für die statistische Auswertung in die folgenden Vergleichsgruppen eingeteilt: Vorerkrankte vs. Nicht-Erkrankte, Patienten mit auffälligen vs. normwertigen Nierenretentionsparametern, Nicht-Raucher vs. Jemals-Raucher. Insgesamt 38 Patienten (20,9 %) litten an einer renalen und/oder pulmonalen Vorerkrankung, hingegen 127 Patienten (69,8 %) konnten in die Vergleichsgruppe ohne Vorerkrankungen eingeschlossen werden. Präoperativ zeigten 73 Patienten (40,1 %) auffällige Kreatininwerte, eine präoperativ auffällige GFR wiesen 63 Patienten (34,6 %) auf. Fünf bis sieben Tage postoperativ zeigten sich die Laborparameter in vielen Fällen deutlich verändert. Insgesamt wiesen im frühen postoperativen Verlauf 82 Patienten (54,7 %) auffällige Kreatininwerte und 72 Patienten (48 %) eine auffällige GFR auf. 111 Patienten (61 %) gaben an Jemals-Raucher und 70 Patienten (38,5 %) Nicht-Raucher zu sein.

Es zeigte sich, dass eine präoperativ erniedrigte GFR mit einem niedrigeren kognitiven Ausgangslevel assoziiert ist. Zudem konnte aufgezeigt werden, dass eine postoperativ erniedrigte GFR mit einer deutlich erhöhten POCD-Rate zum Zeitpunkt nach einer Woche einhergeht, als auch als unabhängiger Risikofaktor für eine frühe POCD identifiziert werden konnte. Ein präoperativ erhöhtes Kreatinin zeigte sich mit einem niedrigeren kognitiven Ausgangslevel assoziiert, konnte postoperativ aber nicht als unabhängiger Risikofaktor identifiziert werden. Eine lange Narkosedauer konnte als bereits bekannter unabhängiger Risikofaktor in der vorliegenden Stichprobe bestätigt werden. Renale und/oder pulmonale Vorerkrankungen und Rauchen zeigten zu keinem Messzeitpunkt einen Zusammenhang mit geringeren kognitiven Fähigkeiten oder einer POCD.

Insgesamt mag die Aussagekraft der Ergebnisse durch eine Verzerrung innerhalb der Stichprobe hin zu niedrigeren POCD-Raten abgeschwächt sein. Für zukünftige Studien erscheint es

notwendig, Konzepte zur Verhinderung von Drop Outs im Vorhinein zu erarbeitet. Dazu könnten u.a. die Planung von Aufwandsentschädigungen, eine bessere Koordination medizinischer Nachuntersuchungen mit Follow-Up-Testungen oder wohnortnahe Testungen gehören. In der vorliegenden Arbeit musste die Gruppe der Vorerkrankten aus Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz, COPD und Asthma zusammengefasst werden, da die Fallzahlen auf Grund der hohen Drop-Out-Rate zu gering für eine aussagekräftige statistische Auswertung gewesen wären. Dies sollte in Folgestudien bei der Fallzahlplanung bedacht werden, um möglichst differenzierte Aussagen treffen zu können.

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit wie auch die Ergebnisse sämtlicher bisheriger Studien zeigen, dass die Relevanz des Themas nach wie vor sehr groß ist und es weiterer Forschung bedarf, um die Erkrankung tiefergreifender verstehen und vorbeugende Maßnahmen treffen zu können. Durch die umfassende Untersuchung von Nierenretentionsparametern prä- und postoperativ konnte die vorliegende Arbeit eine auffällige postoperative GFR als unabhängigen Risikofaktor für eine frühe POCD identifizieren. Dieses Ergebnis könnte künftig Anregung bieten für die Erstellung eines postoperativen Monitorings und die Anwendung gezielter Prophylaxemaßnahmen. Zudem hat sich gezeigt, dass neben der anamnestischen Erfassung von Vorerkrankungen zwingend ergänzende Untersuchungen (Erfassung von Laborwerten, präoperative Lungenfunktionsdiagnostik) zur genaueren Erfassung von Vergleichsgruppen notwendig sind und zur Berechnung der GFR eine Anpassung an Alter und Geschlecht stattfinden sollte. Die vorliegenden Ergebnisse sollten erneut an größeren Stichproben überprüft werden. Insgesamt ist innerhalb der POCD-Forschung eine Standardisierung von Diagnosekriterien und Testbatterien international überfällig. Allgemein sollte eine bessere Aufklärung/Sensibilisierung über die Erkrankung erfolgen. Bereits bekannte Risikofaktoren sollten frühzeitig erfasst und kritisch in die Indikationsstellung für operative Eingriffe einbezogen, Drop Outs in zukünftigen Studien verhindert, geeignete Screening-Verfahren und Kurzassessments zur Erfassung von POCD entwickelt und ein gezielter Einsatz von Prophylaxe-/Behandlungsmaßnahmen für Risikogruppen etabliert werden.

Summary

Due to medical progress, increasing life expectancy and the progressive economization of the healthcare system, more and more surgeries are being performed on older patients. This is accompanied by an increase in the rate of postoperative cognitive dysfunction (POCD), which means that the relevance of the topic is steadily growing. POCD occurs particularly after invasive cardiac surgery and orthopedic procedures in elderly patients. As a consequence, there may be a marked decrease in quality of life, lower resilience (associated, among other things, with early retirement from work and receipt of early retirement pension), and increased depressive symptoms.

In addition, POCD is associated with increased morbidity and mortality. These factors pose challenges not only to individual patients and their social environment, but also to the healthcare system and society. Therefore, it is important to deeply understand the etiology and pathogenesis of POCD. The aim should be to identify patients at increased risk at an early stage in the future using appropriate screening methods and to develop preventive measures and treatment concepts.

The aim of this work is to investigate the relationship of renal and pulmonary pre-existing conditions as well as smoking on cognitive abilities and the development of POCD. In addition, the laboratory parameters serum creatinine and GFR were included in the analysis to objectify the renal function. For the first time, this study also considers laboratory value changes pre- to postoperatively and examines postoperative values in connection with early POCD. Further potential risk groups should be identified, which may benefit from targeted prophylactic measures in the future.

This study was developed as part of a prospective longitudinal study with three measurement time points (preoperative (T0), one week postoperative (T1), three months postoperative (T2)). As part of the cognitive measurements, a comprehensive test battery (duration approximately 1.5-2 hours/measurement) was used to test various cognitive domains (e.g., attention, memory, and reaction time). In addition, ward rounds were performed twice a day during the inpatient stay and further medical data were collected.

The following characteristics, among others, were collected from all study participants (n = 182) within the scope of the present study: previous renal/pulmonary diseases, the renal retention parameters serum creatinine and GFR (pre- and one week postoperatively), and smoking status. Depending on the specific research question, all participants were divided into the following comparison groups: Pre-diseased vs. non-diseased, patients with abnormal vs. normal renal retention parameters, non-smokers vs. former/current smokers. A total of 38 patients (20.9%) suffered from previous renal and/or pulmonary disease, whereas 127 patients (69.8%) could be included in the comparison group without previous disease. Preoperatively, 73 patients (40.1%) showed abnormal creatinine values, and 63 patients (34.6%) had a preoperative abnormal GFR. Five to seven days postoperatively, laboratory parameters showed significant changes in many cases. Overall, 82 patients (54.7%) had abnormal creatinine values and 72 patients (48%) had abnormal GFR in the early postoperative course. 111 patients (61%) reported to be ever-smokers and 70 patients (38.5%) to be non-smokers.

It was shown that a preoperatively decreased GFR is associated with a lower baseline cognitive level. In addition, it was shown that a postoperatively decreased GFR was associated with a significantly increased rate of POCD at T1, as well as being identified as an independent risk factor

for early POCD. Preoperatively elevated creatinine was found to be associated with a lower baseline cognitive level but could not be identified as an independent risk factor postoperatively. As shown in previous studies, long duration of anesthesia could be confirmed as an independent risk factor in the present sample. Renal and/or pulmonary pre-existing conditions and smoking did not show an association with lower cognitive abilities or POCD at any measurement time point.

Overall, the validity of the results may be weakened by a bias within the sample towards lower POCD rates. For future studies, it seems necessary to develop concepts to prevent drop outs in advance. This could include, among other things, scheduling of effort compensation, better coordination of follow-up cognitive testing with medical follow-up examination, or testing close to the patient's home. In this study, the group of pre-disease patients had to be combined from patients with chronic renal failure, COPD, and asthma, because the case numbers would have been too small for a meaningful statistical analysis due to the high drop-out rate. This should be considered in future studies when planning the number of cases in order to be able to make differentiated statements as far as possible.

The results of the present study as well as the results of all previous studies show that the relevance of the topic is still very high and that further research is needed to understand the disease more profoundly and to be able to take preventive measures. By comprehensively studying renal retention parameters pre- and postoperatively, the present study was able to identify abnormal postoperative GFR as an independent risk factor for early POCD. In the future, this result could provide inspiration for the establishment of postoperative monitoring and the application of targeted prophylactic measures. Furthermore, it has been shown that, in addition to the anamnestic recording of previous diseases, supplementary examinations (recording of laboratory values, preoperative pulmonary function diagnostics) are imperative for a more precise recording of comparison groups and that an adjustment for age and gender should take place for the calculation of the GFR. The present results should be re-examined in larger samples. Overall, an international standardization of diagnostic criteria and test batteries within POCD research is overdue. In general, better education/awareness about the disease is needed. Already known risk factors should be recorded at an early stage and critically be included in the indication for surgical interventions, drop outs should be prevented, appropriate screening methods and brief assessments for the detection of POCD should be developed, and a targeted use of prophylaxis/treatment measures for risk groups should be established.

8 Literaturverzeichnis

- ABILDSTROM, H., RASMUSSEN, L. S., RENTOWL, P., HANNING, C. D., RASMUSSEN, H., KRISTENSEN, P. A. & MOLLER, J. T. 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, 1246-51.
- ARAND, M. 2017. Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD): Klassifikation geändert. *Deutsches Ärzteblatt*, 114, 18-20.
- ASCHENBRENNER, S., TUCHA, O. & LANGE, K. W. 2000. *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle, Hogrefe.
- BEDFORD, P. D. 1955. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 269, 259-63.
- BERGER, I., WU, S., MASSON, P., KELLY, P. J., DUTHIE, F. A., WHITELEY, W., PARKER, D., GILLESPIE, D. & WEBSTER, A. C. 2016. Cognition in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med*, 14, 206.
- BERGER, M., NADLER, J. W., BROWNDYKE, J., TERRANDO, N., PONNUSAMY, V., COHEN, H. J., WHITSON, H. E. & MATHEW, J. P. 2015. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin*, 33, 517-50.
- BERKOVITS, I., HANCOCK, G. R. & NEVITT, J. 2000. Bootstrap Resampling Approaches for Repeated Measure Designs: Relative Robustness to Sphericity and Normality Violations. *Educational and Psychological Measurement*, 60(6), 877-892.
- BIAN, R., ZHANG, Y., YANG, Y., YIN, Y., ZHAO, X., CHEN, H. & YUAN, Y. 2018. White Matter Integrity Disruptions Correlate With Cognitive Impairments in Asthma. *J Magn Reson Imaging*.
- BOODHWANI, M., RUBENS, F. D., WOZNY, D., RODRIGUEZ, R., ALSEFAOU, A., HENDRY, P. J. & NATHAN, H. J. 2006. Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation*, 114, 1461-6.
- BOROVIKOVA, L. V., IVANOVA, S., ZHANG, M., YANG, H., BOTCHKINA, G. I., WATKINS, L. R., WANG, H., ABUMRAD, N., EATON, J. W. & TRACEY, K. J. 2000. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin. *Nature*, 405, 458-62.
- BOROZDINA, A., QEVA, E., CINICOLA, M. & BILOTTA, F. 2018. Perioperative cognitive evaluation. *Curr Opin Anaesthesiol*, 31, 756-761.
- BRODSKI, J., ROSSELL, S. L., CASTLE, D. J. & TAN, E. J. 2019. A Systematic Review of Cognitive Impairments Associated With Kidney Failure in Adults Before Natural Age-Related Changes. *J Int Neuropsychol Soc*, 25, 101-114.
- BROWN, C. H. T., PROBERT, J., HEALY, R., PARISH, M., NOMURA, Y., YAMAGUCHI, A., TIAN, J., ZEHR, K., MANDAL, K., KAMATH, V., NEUFELD, K. J. & HOGUE, C. W. 2018. Cognitive Decline after Delirium in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 129, 406-416.
- BRUGGEMANS, E. F. 2013. Cognitive dysfunction after cardiac surgery: Pathophysiological mechanisms and preventive strategies. *Neth Heart J*, 21, 70-3.
- BUIST, A. S., MCBURNIE, M. A., VOLLMER, W. M., GILLESPIE, S., BURNEY, P., MANNINO, D. M., MENEZES, A. M., SULLIVAN, S. D., LEE, T. A., WEISS, K. B., JENSEN, R. L., MARKS, G. B., GULSVIK, A., NIZANKOWSKA-MOGILNICKA, E. & GROUP, B. C. R. 2007. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet*, 370, 741-50.
- CALDERA-ALVARADO, G., KHAN, D. A., DEFINA, L. F., PIEPER, A. & BROWN, E. S. 2013. Relationship between asthma and cognition: the Cooper Center Longitudinal Study. *Allergy*, 68, 545-8.
- CANET, J., RAEDER, J., RASMUSSEN, L. S., ENLUND, M., KUIPERS, H. M., HANNING, C. D., JOLLES, J., KORTTILA, K., SIERSMA, V. D., DODDS, C., ABILDSTROM, H., SNEYD, J. R., VILA, P., JOHNSON, T., MUNOZ CORSINI, L., SILVERSTEIN, J. H.,

- NIELSEN, I. K. & MOLLER, J. T. 2003. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47, 1204-10.
- CHEN, Y. C., WENG, S. C., LIU, J. S., CHUANG, H. L., HSU, C. C. & TARNG, D. C. 2017. Severe Decline of Estimated Glomerular Filtration Rate Associates with Progressive Cognitive Deterioration in the Elderly: A Community-Based Cohort Study. *Sci Rep*, 7, 42690.
- CLEUTJENS, F. A., FRANSSSEN, F. M., SPRUIT, M. A., VANFLETEREN, L. E., GIJSEN, C., DIJKSTRA, J. B., PONDS, R. W., WOUTERS, E. F. & JANSSEN, D. J. 2017. Domain-specific cognitive impairment in patients with COPD and control subjects. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 12, 1-11.
- COHEN, J. 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2. Auflage, New York, Lawrence Erlbaum Associates, 24-27.
- CUI, Q. T., FU, Q. L., HAN, P. L. & ZHANG, J. 2012. [Risk factors of cognitive impairment after off-pump coronary artery bypass grafting]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 40, 104-7.
- DAIELLO, L. A., RACINE, A. M., YUN GOU, R., MARCANTONIO, E. R., XIE, Z., KUNZE, L. J., VLASSAKOV, K. V., INOUE, S. K., JONES, R. N., ALSOP, D., TRAVISON, T., ARNOLD, S., COOPER, Z., DICKERSON, B., FONG, T., METZGER, E., PASCUAL-LEONE, A., SCHMITT, E. M., SHAFI, M., CAVALLARI, M., DAI, W., DILLON, S. T., MCELHANEY, J., GUTTMANN, C., HSHIEH, T., KUCHEL, G., LIBERMANN, T., NGO, L., PRESS, D., SACZYNSKI, J., VASUNILASHORN, S., O'CONNOR, M., KIMCHI, E., STRAUSS, J., WONG, B., BELKIN, M., AYRES, D., CALLERY, M., POMPOSELLI, F., WRIGHT, J., SCHERMERHORN, M., ABRANTES, T., ALBUQUERQUE, A., BERTRAND, S., BROWN, A., CALLAHAN, A., D'AQUILA, M., DOWAL, S., FOX, M., GALLAGHER, J., ANNA GERSTEN, R., HODARA, A., HELFAND, B., INLOES, J., KETTELL, J., KUCZMARSKA, A., NEE, J., NEMETH, E., OCHSNER, L., PALIHNICH, K., PARISI, K., PUELLE, M., RASTEGAR, S., VELLA, M., XU, G., BRYAN, M., GUESS, J., ENGHORN, D., GROSS, A., GOU, Y., HABTEMARIAM, D., ISAZA, I., KOSAR, C., ROCKETT, C., TOMMET, D., GRUEN, T., ROSS, M., TASKER, K., GEE, J., KOLANOWSKI, A., PISANI, M., DE ROOIJ, S., ROGERS, S., STUDENSKI, S., STERN, Y., WHITTEMORE, A., GOTTLIEB, G., ORAV, J., SPERLING, R. & GROUP*, S. S. 2019. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology*, 131, 477-491.
- DAL NEGRO, R. W., BONADIMAN, L., TOGNELLA, S., BRICOLO, F. P. & TURCO, P. 2014. Extent and prevalence of cognitive dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease, chronic non-obstructive bronchitis, and in asymptomatic smokers, compared to normal reference values. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 9, 675-83.
- DANZIGER, J. & ZIMOLZAK, A. J. 2016. Residual Confounding Lurking in Big Data: A Source of Error. *Secondary Analysis of Electronic Health Records*. Cham (CH): 71-78.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND INTENSIVMEDIZIN (DGAI), DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR INNERE MEDIZIN (DIM), DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR CHIRURGIE (DGCH) & ZWISSLER, B. 2019. Preoperative evaluation of adult patients before elective, noncardiothoracic surgery : Joint recommendation of the German Society of Anesthesiology and Intensive Care Medicine, the German Society of Surgery, and the German Society of Internal Medicine. *Anaesthesist*, 68, 25-39.
- DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ANÄSTHESIOLOGIE UND INTENSIVMEDIZIN (DGAI), D. I. V. F. I.-U. N. D. 2015. *S3-Leitlinie Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin (DAS-Leitlinie 2015)* [Online]. AWMF online. Verfügbar unter: https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Leitlinien/001_Anaesthesiologie_und_Intensivmedizin/001-012a-km_S3_Analgesie_Sedierung_Delirmanagement_Intensivmedizin_2015-08.pdf [Abgerufen am 08.11.2019].
- DJAIANI, G. N., PHILLIPS-BUTE, B., BLUMENTHAL, J. A., NEWMAN, M. F., NEUROLOGIC OUTCOME RESEARCH, G. & CENTER, C. I. O. T. D. H. 2003.

- Chronic exposure to nicotine does not prevent neurocognitive decline after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 17, 341-5.
- DODD, J. W. 2015. Lung disease as a determinant of cognitive decline and dementia. *Alzheimers Res Ther*, 7, 32.
- DODD, J. W., GETOV, S. V. & JONES, P. W. 2010. Cognitive function in COPD. *Eur Respir J*, 35, 913-22.
- DONG, Y., ZHANG, G., ZHANG, B., MOIR, R. D., XIA, W., MARCANTONIO, E. R., CULLEY, D. J., CROSBY, G., TANZI, R. E. & XIE, Z. 2009. The common inhalational anesthetic sevoflurane induces apoptosis and increases beta-amyloid protein levels. *Arch Neurol*, 66, 620-31.
- DURAZZO, T. C., MEYERHOFF, D. J. & NIXON, S. J. 2012. A comprehensive assessment of neurocognition in middle-aged chronic cigarette smokers. *Drug Alcohol Depend*, 122, 105-11.
- ECKENHOFF, R. G., JOHANSSON, J. S., WEI, H., CARNINI, A., KANG, B., WEI, W., PIDIKITI, R., KELLER, J. M. & ECKENHOFF, M. F. 2004. Inhaled anesthetic enhancement of amyloid-beta oligomerization and cytotoxicity. *Anesthesiology*, 101, 703-9.
- ECKENHOFF, R. G. & LAUDANSKY, K. F. 2013. Anesthesia, surgery, illness and Alzheimer's disease. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 47, 162-6.
- ELIAS, M. F., ELIAS, P. K., SELIGER, S. L., NARSIPUR, S. S., DORE, G. A. & ROBBINS, M. A. 2009. Chronic kidney disease, creatinine and cognitive functioning. *Nephrol Dial Transplant*, 24, 2446-52.
- ELLIS, P. D. 2010. *The essential guide to effect sizes: Statistical power, meta-analysis, and the interpretation of research results*, Cambridge, New York, Cambridge University Press, 41.
- ELY, E. W., MARGOLIN, R., FRANCIS, J., MAY, L., TRUMAN, B., DITTUS, R., SPEROFF, T., GAUTAM, S., BERNARD, G. R. & INOUE, S. K. 2001. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med*, 29, 1370-9.
- ELY, E. W., TRUMAN, B., SHINTANI, A., THOMASON, J. W., WHEELER, A. P., GORDON, S., FRANCIS, J., SPEROFF, T., GAUTAM, S., MARGOLIN, R., SESSLER, C. N., DITTUS, R. S. & BERNARD, G. R. 2003. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*, 289, 2983-91.
- EVERED, L., SCOTT, D. A., SILBERT, B. & MARUFF, P. 2011. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*, 112, 1179-85.
- FEINKOHL, I., WINTERER, G. & PISCHON, T. 2017a. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*.
- FEINKOHL, I., WINTERER, G., SPIES, C. D. & PISCHON, T. 2017b. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 114, 110-117.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E., WHITE, T. & MESSER, M. A. 2010. *Deutsche Version der Mini-Mental® State Examination, 2nd Edition (MMSE-2)*, Göttingen, Hogrefe.
- GHAFFARY, S., HAJHOSSEIN TALASAZ, A., GHAELI, P., KARIMI, A., SALEHIOMRAN, A., HAJIGHASEMI, A., BINA, P., DARABI, S., JALALI, A., DIANATKHAH, M., NOROOZIAN, M. & SHAHMANSOURI, N. 2015. Association between Perioperative Parameters and Cognitive Impairment in Post-Cardiac Surgery Patients. *J Tehran Heart Cent*, 10, 85-92.
- GIRNDT, M., TROCCHI, P., SCHEIDT-NAVE, C., MARKAU, S. & STANG, A. 2016. The Prevalence of Renal Failure: Results from the German Health Interview and Examination Survey for Adults, 2008-2011 (DEGS1). *Dtsch Arztebl Int*, 113, 85-91.
- GLUMAC, S., KARDUM, G. & KARANOVIC, N. 2019. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. *Med Sci Monit*, 25, 3262-3270.
- HALASZYNSKI, T. M. 2009. Pain management in the elderly and cognitively impaired patient: the role of regional anesthesia and analgesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 22, 594-9.
- HELMSTAEDTER, C., LENDT, M. & LUX, S. 2001. *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*, Göttingen, Beltz Test GmbH.

- HEMMERICH, W. 2015. *StatistikGuru: Cohen's d berechnen* [Online]. Verfügbar unter: <https://statistikguru.de/rechner/cohens-d.html> [Abgerufen am 01.04.2020].
- HERMANN-LINGEN, C., BUSS, U. & SNAITH, P. R. 2011. *Deutsche Adaptation der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) von R.P. Snaith und A.S. Zigmond, 3. Aufl.*, Göttingen, Hogrefe.
- HEROLD, G. 2019. *Innere Medizin: Eine vorlesungsorientierte Darstellung*, Köln, Herold, 639-650, 968.
- HILL, N. R., FATOBA, S. T., OKE, J. L., HIRST, J. A., O'CALLAGHAN, C. A., LASSERSON, D. S. & HOBBS, F. D. 2016. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*, 11, e0158765.
- HUDETZ, J. A., PATTERSON, K. M., BYRNE, A. J., IQBAL, Z., GANDHI, S. D., WARLTIER, D. C. & PAGEL, P. S. 2009. A history of alcohol dependence increases the incidence and severity of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgical patients. *Int J Environ Res Public Health*, 6, 2725-39.
- HUDETZ, J. A., PATTERSON, K. M., IQBAL, Z., GANDHI, S. D. & PAGEL, P. S. 2011. Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 25, 282-7.
- IRANI, F., BARBONE, J. M., BEAUSOLEIL, J. & GERALD, L. 2017. Is asthma associated with cognitive impairments? A meta-analytic review. *J Clin Exp Neuropsychol*, 39, 965-978.
- JACOBSON, N. S. & TRUAX, P. 1991. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol*, 59, 12-9.
- JOHNSON, T., MONK, T., RASMUSSEN, L. S., ABILDSTROM, H., HOUX, P., KORTTILA, K., KUIPERS, H. M., HANNING, C. D., SIERSMA, V. D., KRISTENSEN, D., CANET, J., IBANAZ, M. T. & MOLLER, J. T. 2002. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology*, 96, 1351-7.
- KADOI, Y. & GOTO, F. 2006. Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today*, 36, 1053-7.
- KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) 2013. Summary of Recommendation Statements. *Kidney International Supplements*, 3, 5-14.
- KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES (KDIGO) 2017. CKD nomenclature. *Kidney International Supplements*, 7, 8.
- KNEEBONE, A. C., ANDREW, M. J., BAKER, R. A. & KNIGHT, J. L. 1998. Neuropsychologic changes after coronary artery bypass grafting: use of reliable change indices. *Ann Thorac Surg*, 65, 1320-5.
- KOTEKAR, N., SHENKAR, A. & NAGARAJ, R. 2018. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clin Interv Aging*, 13, 2267-2273.
- KRENK, L. & RASMUSSEN, L. S. 2011. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anestesiol*, 77, 742-9.
- KROEGEL, C. (Hg.) 2002. *Asthma bronchiale: Pathogenetische Grundlagen, Diagnostik, Therapie*, 2. Auflage, Stuttgart: Thieme Verlag.
- LAMPERT, T., VON DER LIPPE, E. & MUTERS, S. 2013. [Prevalence of smoking in the adult population of Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz*, 56, 802-8.
- LEHRL, S. 2005. *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*, 5. Aufl., Göttingen, Hogrefe.
- LEVEY, A. S., STEVENS, L. A., SCHMID, C. H., ZHANG, Y. L., CASTRO, A. F., 3RD, FELDMAN, H. I., KUSEK, J. W., EGGERS, P., VAN LENTE, F., GREENE, T., CORESH, J. & CKD, E. P. I. 2009. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*, 150, 604-12.
- LEWIS, M. S., MARUFF, P., SILBERT, B. S., EVERED, L. A. & SCOTT, D. A. 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, 50-7.

- LI, J., HUANG, Y. & FEI, G. H. 2013. The evaluation of cognitive impairment and relevant factors in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*, 85, 98-105.
- LI, Y. C., XI, C. H., AN, Y. F., DONG, W. H. & ZHOU, M. 2012. Perioperative inflammatory response and protein S-100 β concentrations - relationship with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 56, 595-600.
- MARASCO, S. F., SHARWOOD, L. N. & ABRAMSON, M. J. 2008. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg*, 33, 961-70.
- MARCANTONIO, E. R., FLACKER, J. M., MICHAELS, M. & RESNICK, N. M. 2000. Delirium is independently associated with poor functional recovery after hip fracture. *J Am Geriatr Soc*, 48, 618-24.
- MASOLI, M., FABIAN, D., HOLT, S., BEASLEY, R. & GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA, P. 2004. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report. *Allergy*, 59, 469-78.
- MASON, S. E., NOEL-STORR, A. & RITCHIE, C. W. 2010. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 22 Suppl 3, 67-79.
- MITCHELL, S. J. & MERRY, A. F. 2015. Perspective on Cerebral Microemboli in Cardiac Surgery: Significant Problem or Much Ado About Nothing? *J Extra Corpor Technol*, 47, 10-5.
- MIYAGAWA, N., BABA, T., MAEKAWA, K., TOKUNAGA, Y., HAYASHI, M., TOHARA, Y., ARIZONO, K. & MORISHITA, S. 2017. Chronic kidney disease and postoperative cognitive dysfunction in coronary surgical patients. *Cardiovascular Anesthesia*, 21, 123-129.
- MOLLER, J. T., CLUITMANS, P., RASMUSSEN, L. S., HOUX, P., RASMUSSEN, H., CANET, J., RABBITT, P., JOLLES, J., LARSEN, K., HANNING, C. D., LANGERON, O., JOHNSON, T., LAUVEN, P. M., KRISTENSEN, P. A., BIEDLER, A., VAN BEEM, H., FRAIDAKIS, O., SILVERSTEIN, J. H., BENEKEN, J. E. & GRAVENSTEIN, J. S. 1998. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351, 857-61.
- MONK, T. G., WELDON, B. C., GARVAN, C. W., DEDE, D. E., VAN DER AA, M. T., HEILMAN, K. M. & GRAVENSTEIN, J. S. 2008. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 108, 18-30.
- MORFELD, M., KIRCHBERGER, I. & BULLINGER, M. 2011. *SF-36, Fragebogen zum Gesundheitszustand, 2. Auflage*, Göttingen, Hogrefe.
- MÜLLER, S. V. 2009. *Störungen der Exekutivfunktionen - wenn die Handlungsplanung zum Problem wird*, Idstein, Schulz-Kirchner Verlag GmbH, 10-14.
- MÜLLER, S. V., KRAUSE, N., SCHMIDT, M., MUNTE, T. F. & MUNTE, S. 2004. Kognitive Dysfunktion nach abdominal-chirurgischen Operationen bei älteren Patienten. *Z Gerontol Geriatr*, 37, 475-85.
- MURRAY, C. J. & LOPEZ, A. D. 1997. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990-2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349, 1498-504.
- NASSER MEL, T., SHAWKI, S., EL SHAHAWY, Y. & SANY, D. 2012. Assessment of cognitive dysfunction in kidney disease. *Saudi J Kidney Dis Transpl*, 23, 1208-14.
- NEWMAN, M. F., KIRCHNER, J. L., PHILLIPS-BUTE, B., GAVAR, V., GROCOTT, H., JONES, R. H., MARK, D. B., REVES, J. G. & BLUMENTHAL, J. A. 2001. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 344, 395-402.
- 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, 460-4.
- NORTH, T. L., PALMER, T. M., LEWIS, S. J., COOPER, R., POWER, C., PATTIE, A., STARR, J. M., DEARY, I. J., MARTIN, R. M., AIIIE SAYER, A., KUMARI, M., COOPER, C., KIVIMAKI, M., KUH, D., BEN-SHLOMO, Y. & DAY, I. N. 2015. Effect of smoking on

- physical and cognitive capability in later life: a multicohort study using observational and genetic approaches. *BMJ Open*, 5, e008393.
- PATEL, N., MINHAS, J. S. & CHUNG, E. M. 2015. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol*, 2015, 370612.
- 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, 472-9.
- PENG, L., XU, L. & OUYANG, W. 2013. Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. *PLoS One*, 8, e79624.
- PETERMANN, F. 2012. *Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition (WAIS-IV), Deutschsprachige Adaptation nach David Wechsler*, Frankfurt, Pearson.
- PETERSEN, R. 2016. Mild Cognitive Impairment. *Continuum (Minneap Minn)*, 22(2 Dementia), 404-18.
- PHILLIPS-BUTE, B., MATHEW, J. P., BLUMENTHAL, J. A., GROCOTT, H. P., LASKOWITZ, D. T., JONES, R. H., MARK, D. B. & NEWMAN, M. F. 2006. Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med*, 68, 369-75.
- QIAO, Y., FENG, H., ZHAO, T., YAN, H., ZHANG, H. & ZHAO, X. 2015. Postoperative cognitive dysfunction after inhalational anesthesia in elderly patients undergoing major surgery: the influence of anesthetic technique, cerebral injury and systemic inflammation. *BMC Anesthesiol*, 15, 154.
- RASMUSSEN, L. S., JOHNSON, T., KUIPERS, H. M., KRISTENSEN, D., SIERSMA, V. D., VILA, P., JOLLES, J., PAPAIOANNOU, A., ABILDSTROM, H., SILVERSTEIN, J. H., BONAL, J. A., RAEDER, J., NIELSEN, I. K., KORTTILA, K., MUNOZ, L., DODDS, C., HANNING, C. D. & MOLLER, J. T. 2003. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47, 260-6.
- RASMUSSEN, L. S., LARSEN, K., HOUX, P., SKOVGAARD, L. T., HANNING, C. D., MOLLER, J. T. & DYSFUNCTION, I. G. T. I. S. O. P. C. 2001. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45, 275-89.
- REITAN, R. M. 1992. *Trail Making Test*, Tucson, Reitan Neuropsychology Laboratory.
- REITZ, C., LUCHSINGER, J., TANG, M. X. & MAYEUX, R. 2005. Effect of smoking and time on cognitive function in the elderly without dementia. *Neurology*, 65, 870-5.
- ROYSE, C. F., ANDREWS, D. T., NEWMAN, S. N., STYGALL, J., WILLIAMS, Z., PANG, J. & ROYSE, A. G. 2011. The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*, 66, 455-64.
- RUDOLPH, J. L., MARCANTONIO, E. R., CULLEY, D. J., SILVERSTEIN, J. H., RASMUSSEN, L. S., CROSBY, G. J. & INOUE, S. K. 2008. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*, 63, 941-7.
- RYCROFT, C. E., HEYES, A., LANZA, L. & BECKER, K. 2012. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*, 7, 457-94.
- SACZYNSKI, J. S., MARCANTONIO, E. R., QUACH, L., FONG, T. G., GROSS, A., INOUE, S. K. & JONES, R. N. 2012. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med*, 367, 30-9.
- SAFAVYNIA, S. A. & GOLDSTEIN, P. A. 2018. The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. *Front Psychiatry*, 9, 752.
- SALEH, A. J., TANG, G. X., HADI, S. M., YAN, L., CHEN, M. H., DUAN, K. M., TONG, J. & OUYANG, W. 2015. Preoperative cognitive intervention reduces cognitive dysfunction in elderly patients after gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit*, 21, 798-805.
- SCHOEN, J., HUSEMANN, L., TIEMEYER, C., LUELOH, A., SEDEMUND-ADIB, B., BERGER, K. U., HUEPPE, M. & HERINGLAKE, M. 2011. Cognitive function after

- sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth*, 106, 840-50.
- SELIGMAN, F. & NEMEROFF, C. B. 2015. The interface of depression and cardiovascular disease: therapeutic implications. *Ann N Y Acad Sci*, 1345, 25-35.
- STEINMETZ, J., CHRISTENSEN, K. B., LUND, T., LOHSE, N. & RASMUSSEN, L. S. 2009. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 110, 548-55.
- SUN, J. H., WU, X. Y., WANG, W. J. & JIN, L. L. 2012. Cognitive dysfunction after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *J Int Med Res*, 40, 852-8.
- SWAMINATHAN, M., MCCREATH, B. J., PHILLIPS-BUTE, B. G., NEWMAN, M. F., MATHEW, J. P., SMITH, P. K., BLUMENTHAL, J. A., STAFFORD-SMITH, M. & PERIOPERATIVE OUTCOMES RESEARCH, G. 2002. Serum creatinine patterns in coronary bypass surgery patients with and without postoperative cognitive dysfunction. *Anesth Analg*, 95, 1-8, table of contents.
- SWAN, G. E. & LESSOV-SCHLAGGAR, C. N. 2007. The effects of tobacco smoke and nicotine on cognition and the brain. *Neuropsychol Rev*, 17, 259-73.
- TANG, N., JIANG, R., WANG, X., WEN, J., LIU, L., WU, J. & ZHANG, C. 2017. Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery. *Brain Res*, 1657, 377-382.
- VAN HARTEN, A. E., SCHEEREN, T. W. & ABSALOM, A. R. 2012. A review of postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation associated with cardiac surgery and anaesthesia. *Anaesthesia*, 67, 280-93.
- VOGELMEIER, C., BUHL, R., BURGHUBER, O., CRIEE, C. P., EWIG, S., GODNIC-CVAR, J., HARTL, S., HERTH, F., KARDOS, P., KENN, K., NOWAK, D., RABE, K. F., STUDNICKA, M., WATZ, H., WELTE, T., WINDISCH, W., WORTH, H., UNTER MITWIRKUNG DER FOLGENDEN WISSENSCHAFTLICHEN FACHGESELLSCHAFTEN: DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR ARBEITSMEDIZIN UND UMWELTMEDIZIN E, V. & DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR REHABILITATIONSWISSENSCHAFTEN E, V. 2018. S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis und Lungenemphysem (COPD) *Pneumologie*, 72, 253-308.
- WANG, R., WANG, G., LIU, Y. & ZHANG, M. 2019. Preoperative smoking history is associated with decreased risk of early postoperative cognitive dysfunction in patients of advanced age after noncardiac surgery: a prospective observational cohort study. *J Int Med Res*, 47, 689-701.
- WINEARLS, C. G. & GLASSOCK, R. J. 2011. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron Clin Pract*, 119 Suppl 1, c2-4.
- WIRTZ, M. A. 2019. *Reliable Change Index (RCI)* [Online]. In: M. A. Wirtz (Hrsg.), *Dorsch – Lexikon der Psychologie*. Verfügbar unter: <https://m.portal.hogrefe.com/dorsch/reliable-change-index-rci/> [Abgerufen am 08.08.2019].
- WORLD HEALTH ORGANIZATION. 2018. *ICD-10-WHO Version 2019. Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. Stand: 24.08.2018* [Online]. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). Verfügbar unter: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-who/kode-suche/htmlamtl2019/block-f00-f09.htm> [Abgerufen am 08.08.2019].
- YANG, J., SHI, S. Q., SHI, L., FANG, D., LIU, H. & GARFIELD, R. E. 2014. Nicotine, an $\alpha 7$ nAChR agonist, reduces lipopolysaccharide-induced inflammatory responses and protects fetuses in pregnant rats. *Am J Obstet Gynecol*, 211, 538 e1-7.
- ZHANG, X., CAI, X., SHI, X., ZHENG, Z., ZHANG, A., GUO, J. & FANG, Y. 2016. Chronic Obstructive Pulmonary Disease as a Risk Factor for Cognitive Dysfunction: A Meta-Analysis of Current Studies. *J Alzheimers Dis*, 52, 101-11.
- ZIMMERMANN, P. & FIMM, B. 2012. *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Version 2.3)*. 3. Aufl., 3. Auflage, Herzogenrath, Psytest.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadien der chronischen Niereninsuffizienz.....	13
Tabelle 2: Einschlusskriterien.....	23
Tabelle 3: Ausschlusskriterien.....	23
Tabelle 4: Testbatterie.....	29
Tabelle 5: Gründe für Nicht-Teilnahme.....	36
Tabelle 6: Nachträglicher Ausschluss und Drop Outs.....	37
Tabelle 7: Teilnehmer vs. Nicht-Teilnehmer.....	38
Tabelle 8: Verlaufspatienten vs. Drop Out-Patienten.....	38
Tabelle 9: Nieren- und Lungenvorerkrankungen, Laborparameter und Raucherstatus.....	43
Tabelle 10: Ausgangslevel (T0) Nicht-Erkrankte vs. Vorerkrankte.....	45
Tabelle 11: Ausgangslevel (T0) Kreatinin (präoperativ) normwertig vs. auffällig.....	46
Tabelle 12: Ausgangslevel (T0) GFR (präoperativ) normwertig vs. auffällig.....	46
Tabelle 13: Ausgangslevel (T0) Nicht-Raucher vs. Jemals-Raucher.....	47
Tabelle 14: POCD-Raten.....	55
Tabelle 15: Berechnung von unabhängigen Risikofaktoren für eine frühe POCD (T1)	58
Tabelle 16: Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)	104

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schaubild Studienablauf.....	25
Abbildung 2: Kognitive Verläufe von Vorerkrankten und Nicht-Vorerkrankten.....	49
Abbildung 3: Kognitive Verläufe bei präoperativ auffälliger vs. normwertiger GFR.....	51
Abbildung 4: Kognitive Verläufe bei präoperativ auffälligem vs. normwertigem Kreatinin.....	52
Abbildung 5: Kognitive Verläufe von Jemals-Rauchern und Nicht-Rauchern.....	54
Abbildung 6: Vergleich der POCD-Raten zu T1 anhand der GFR.....	56
Abbildung 7: Vergleich der POCD-Raten zu T1 anhand des Kreatinins.....	56
Abbildung 8: Confusion Assessment Method auf Intensivstationen (CAM-ICU)	104

11 Anhang

A Patienteninformation und Einverständniserklärung

A.1 Patienteninformation



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie

Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Zentrum für Anästhesiologie
und Intensivmedizin

Ärztl. Leiter des Zentrums
und Klinikdirektor:
Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

Martinistraße 52
20246 Hamburg

PatientInneninformation

Wirken Maßnahmen zur Delirprävention ebenfalls präventiv auf die Entstehung von postoperativem kognitiven Defizit (*POCD*)? – DelPOCD

Können Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen nach Operation durch das Vorbeugen eines Deliriums (Verwirrtheit) vermieden oder verringert werden?

Name und Anschrift der Einrichtung, in der die klinische Prüfung durchgeführt wird (Prüfzentrum):

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistrasse 52
20246 Hamburg

Name und Telefon-Nummer des/r aufklärenden Prüfarztes/-ärztin:

Sehr geehrte Frau/Herr _____,

in den letzten Jahren schenkt man der Tatsache, dass Menschen nach operativen Eingriffen an kognitiven Defiziten (postoperatives kognitives Defizit = *POCD*) leiden, immer mehr Beachtung. „Kognitives Defizit“ bedeutet, z.B. dass Sie sich nach einem operativen Eingriff schlechter als sonst konzentrieren können, unaufmerksamer sind, dass Sie sich Dinge schwer merken können. Dabei ist v. a. das Kurzzeitgedächtnis betroffen. Aber es können auch Schwierigkeiten beim Rechnen, Lernen, Planen oder sich etwas abstrakt vorzustellen auftreten. Diese Einschränkungen sind meist nur über einige Wochen anhaltend und verschwinden wieder, selten können sie jedoch bleiben.

Bisher weiß man über dieses Erkrankungsbild folgendes: ältere Menschen sind häufiger als jüngere betroffen. Die Art der Operation (z.B. Herzoperationen oder Operationen an Knochen), Vorerkrankungen (z.B. Herzkranzgefäßverengungen), oder auch eine zu tiefe Narkose

scheinen ebenfalls bei der Entstehung der POCD beteiligt zu sein. Es ist sehr wahrscheinlich, dass es nicht nur eine Ursache gibt, sondern viele verschiedene Einflüsse und deren Kombination zu der Entstehung von POCD beitragen.

Auch wissen wir, dass ein weiterer Risikofaktor ein postoperativ auftretendes Delir ist. Ein postoperatives Delir zu haben, bedeutet, dass Patienten nach einer Operation stark verwirrt sind. Wir wissen jedoch nicht, ob konsequent durchgeführte nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Vermeidung von Delir auch das Entstehen von POCD verhindert. Bisher sind diese Maßnahmen noch nicht Standard. Dies wollen wir in unserer Studie untersuchen.

Obwohl das Fortbestehen einer Beeinträchtigung der kognitiven Funktion länger als 3 Monate nach dem operativen Eingriff selten ist, wollen wir Ihnen und auch zukünftigen Patienten die bestmögliche Begleitung durch Ihren Krankenhausaufenthalt anbieten und die Versorgung für Patienten wie Sie stetig verbessern. Für das postoperative kognitive Defizit gibt es bisher keine ausreichenden Richtlinien zur Vorbeugung, Diagnostik oder gar Therapie. Wir möchten dies ändern und versuchen deshalb, mehr über die Entstehung, Diagnose und Therapie zu erfahren. Deshalb möchten wir Ihre Daten an einer zentralen Stelle pseudonymisiert (d.h. unter Angabe einer Patienten-Identifikationsnummer) sammeln.

Wenn Sie damit einverstanden sind und Ihr schriftliches Einverständnis erteilen, werden wir Tests, die Einschränkungen im Bereich von Aufmerksamkeit, Lern-, Merkfähigkeit und Problemlösung überprüfen. Außerdem werden wir nach Angst, Depressivität, Demenz, Schmerzen, Delir, Intelligenz und Lebensqualität (Fragebögen) fragen bzw. diese testen und für weitere wissenschaftliche Untersuchungen sammeln. Die weiterführenden Tests, die ca. 1.5 Stunden dauern, finden einmal vor dem operativen Eingriff und jeweils 1 Woche, 3 Monate und 1 Jahr nach dem operativen Eingriff statt. Schmerzen werden täglich (in den ersten 5 postoperativen Tagen sogar 3x täglich) erfragt, ein kurzer Test hinsichtlich postoperativer Verwirrtheit (Delir) wird in ersten 5 postoperativen Tagen 3 mal täglich (Dauer jeweils ca. 1-3 Minuten) durchgeführt.

Ziel der wissenschaftlichen Untersuchungen und der Sammlung dieser Daten ist, ein besseres Verständnis darüber zu erlangen, ob ein nicht-medikamentöses Präventionsprogramm von postoperativem Delir einen Einfluss auf die Entstehung der POCD hat. Somit soll es gelingen, die Vermeidung und Therapie zu verbessern. Hierfür sollen die oben beschriebenen neuropsychologischen Tests durchgeführt und Fragebögen beantwortet werden.

Sie werden nach dem Zufallsprinzip einer von zwei Gruppen zugeordnet. Eine Gruppe erhält das Präventionsprogramm, die andere Gruppe die normale Betreuung, die jeder Patient in unserer Klinik erhält (Standardprogramm). Das Präventionsprogramm beinhaltet in erster Linie die frühzeitige Förderung der Aktivität sowie Hilfen zur schnellen Orientierung (Brille, Hörgerät, Zeitung, Uhrzeit, Kalender in Sicht- und Reichweite). Medikamente werden Ihnen dabei nicht verabreicht. Die Aufteilung in zwei Gruppen ist wichtig, da wir nur so überprüfen können, ob das neue Programm einen Vorteil gegenüber dem Standardprogramm besitzt und die Versorgung unserer Patienten verbessern kann.

Gegebenenfalls werden die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts in wissenschaftlichen Zeitschriften und auf Konferenzen veröffentlicht. Diese Veröffentlichungen werden keinerlei persönliche Daten enthalten, die Rückschlüsse auf Ihre Person ermöglichen. Zudem ist es möglich, dass die Forschungsergebnisse kommerziell genutzt, z.B. patentiert werden. An einem möglichen kommerziellen Nutzen werden Sie nicht beteiligt. Falls Sie Ihre Einwilligung

widerrufen, werden wir die Daten nicht weiterverwenden und die Daten soweit möglich an die entsprechenden Einrichtungen zurücksenden.

Ihre weitere Therapie ist nicht Bestandteil der Untersuchung. Wir wollen lediglich Erfahrungen über die Entstehung, den Verlauf einer bei Ihnen eventuell auftretenden postoperativen kognitiven Einschränkung sammeln.

Umgang mit persönlichen Daten/Datenschutz

Bei klinischen Prüfungen werden persönliche Daten und medizinische Befunde erhoben. Die Erhebung, Weitergabe, Speicherung und Auswertung dieser Angaben über die Gesundheit erfolgt nach den gesetzlichen Bestimmungen.

Die im Rahmen der Studie nach Ihrer Einverständniserklärung erhobenen persönlichen Daten, insbesondere Befunde, unterliegen der Schweigepflicht und den datenschutzrechtlichen Bestimmungen. Sie werden in Papierform und auf Datenträgern in der Klinik für Anästhesiologie des UKE aufgezeichnet und pseudonymisiert (verschlüsselt)¹ für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung¹ (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B.: mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombinationen, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

Zugang zu dem „Schlüssel“, der eine persönliche Zuordnung der Daten ermöglicht, haben ausschließlich die Studienleiter Dr. med. Julia Wiede und Prof. Dr. med. Rainer Kiefmann. Die Codierungsliste verbleibt unter Verschluss in der Klinik für Anästhesiologie des UKE.

Die Auswertung und Nutzung der Daten durch den Studienleiter und Leiter der Arbeitsgruppe erfolgt in pseudonymisierter¹ Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter² Form. Gleiches gilt für die Veröffentlichung der Studienergebnisse.

Die Studienteilnehmer haben das Recht, über die von ihnen erhobenen personenbezogenen Daten Auskunft zu verlangen und über möglicherweise anfallende personenbezogene Ergebnisse der Studie ggf. informiert oder nicht informiert zu werden. Es ist im Rahmen unserer Studie allerdings nicht geplant, dem einzelnen Studienteilnehmer seine Ergebnisse auszuhändigen, da die mögliche Krankheitsbedeutung der vorgesehenen Marker im Einzelfall vor Abschluss der Gesamtstudie und ggf. weiterführender Untersuchungen noch unklar ist und daher diese Ergebnisse im Einzelfall noch nicht interpretiert werden können.

Diese Studie ist durch die zuständige Ethik-Kommission beraten worden. Der zuständigen Landesbehörde kann ggf. Einsichtnahme in die Studienunterlagen gewährt werden. Sobald der Forschungszweck es zulässt, wird der Schlüssel gelöscht und die erhobenen Daten damit anonymisiert². Im Falle des Widerrufs der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert² und in dieser Form weiter genutzt. Ein Widerruf bereits anonymisierter² Daten ist nicht möglich.

¹Pseudonymisieren ist das Ersetzen des Namens und anderer Identifikationsmerkmale durch ein Kennzeichen zu dem Zweck, die Identifizierung des Betroffenen auszuschließen oder wesentlich zu erschweren (§3 Abs. 6a Bundesdatenschutzgesetz).

²Anonymisieren ist das Verändern personenbezogener Daten derart, dass die Einzelangaben über persönliche oder sachliche Verhältnisse nicht mehr oder nur mit einem unverhältnismäßig großen Aufwand an Zeit, Kosten und Arbeitskraft einer bestimmten oder bestimmaren natürlichen Person zugeordnet werden können (§3 Abs. 6 Bundesdatenschutzgesetz).

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an die Leiter der klinischen Prüfung:

Dr. med. Julia Wiede Fachärztin in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: j.wiede@uke.de Telefonnummer: 0152 2282 7380

Prof. Dr. med. Rainer Kieffmann, Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: r.kieffmann@uke.de Telefonnummer: 0152 2281 5615

A.2 Einverständniserklärung



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie

Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Zentrum für Anästhesiologie
und Intensivmedizin

Ärztl. Leiter des Zentrums
und Klinikdirektor:
Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

Martinistraße 52
20246 Hamburg

PatientInneneinverständniserklärung

Wirken Maßnahmen zur Delirprävention ebenfalls präventiv auf die Entstehung von postoperativem kognitiven Defizit (POCD)? – DelPOCD

Können Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen nach Operation durch das Vorbeugen eines Deliriums (Verwirrtheit) vermieden oder verringert werden?

Name des/der Patient/in: _____

Anschrift: _____

Name der/s aufklärenden Ärztin/Arztes: _____

Anschrift _____

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass die von mir im Rahmen der Studie erhobenen und gespeicherten Daten, zur Einsichtnahme durch die zuständigen Überwachungsbehörden in pseudonymisierter Form (d.h. unter Angabe einer Patienten-Identifikationsnummer) an eine beauftragte Stelle zum Zwecke der wissenschaftlichen Auswertung weitergegeben werden.

2. Hierfür entbinde ich die Prüffärztin/den Prüffarzt von der ärztlichen Schweigepflicht. Ich bin bereits darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der Studie beenden kann.

3. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Ich kann Auskunft über die mich betreffenden Daten erhalten, sofern dies nicht aufgrund einer zwischenzeitlich vorgenommenen Löschung der identifizierenden Merkmale und Kennwörter zur Entschlüsselung technisch unmöglich ist. In diesem Fall wird sich meine Prüfstelle an den Datenbankhalter wenden. Unrichtig verarbeitete Daten, die mich betreffen, werden auf meinen Wunsch hin korrigiert.

4. Ich bin von meiner/m behandelnden Ärztin/Arzt über den Zweck der Studie aufgeklärt worden.

5. Ich erkläre mich damit einverstanden, an der vorgenannten Studie teilzunehmen. Eine Kopie

der Patientinneninformation, Erklärung zum Datenschutz und Einverständniserklärung habe ich erhalten. Die mir erteilten Informationen habe ich verstanden.

6. Ich wurde darauf hingewiesen, dass meine Teilnahme freiwillig ist und dass ich meine Einwilligung jederzeit ohne Angabe von Gründen ohne nachteilige Folgen für meine weitere medizinische und ärztliche Versorgung widerrufen kann.

Ort, Datum Unterschrift des/r Patient/in

Ort, Datum Unterschrift der/s Ärztin/Arztes

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an die Leiter der klinischen Prüfung:

Dr. med. Julia Wiede Fachärztin in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: j.wiede@uke.de Telefonnummer: 0152 2282 7380

Prof. Dr. med. Rainer Kiefmann, Oberarzt in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: r.kiefmann@uke.de Telefonnummer: 0152 2281 5615

B Erhebungsinstrumente

B.1 Prämedikationsbogen

Code-Nr.
Aufkleber

Patientenetikett
– bitte später
schwärzen!

	Keine Erkr.	Beschwerden
Belastbarkeit	☐	Wie belastbar sind Sie körperlich? ☐ sportlich. Was? Wie oft? ☐ Treppensteigen. Wie viele Stockwerke ohne stehen zu bleiben? ☐ laufen in der Ebene. Wie viele Meter? ☐ laufen mit Gehhilfe/ Rollator. Wie viele Meter? ☐ bettlägerig
Herz	☐	☐ Herzkranzgefäß-Verengung (KHK) ☐ Herzinfarkt. Wann? ☐ Druckschmerz auf Brust (AP) ☐ in Ruhe ☐ bei Belastung ☐ Herzrhythmusstörung ☐ absolute Arrhythmie mit Vorhofflimmern ☐ AV-Block Grad ☐ Herzschrittmacher ☐ AICD ☐ Herzschwäche (HI) ☐ keine Luftnot bei körperlicher Belastung (NYHA I) ☐ Luftnot bei alltäglicher körperlicher Belastung (NYHA II) ☐ Luftnot bei geringer körperlicher Belastung (NYHA III) ☐ Luftnot in Ruhe (NYHA IV) ☐ Herzklappenfehler ☐ Aortenstenose Grad ☐ Mitralklappenstenose Grad ☐ andere Herzfehler..... ☐ Herzklappen-Operation/Wann? ☐ Kardiomyopathie ☐ Cor pulmonale ☐ Myokarditis ☐ Hyperlipidämie
Kreislauf	☐	☐ Bluthochdruck ☐ gewohnter Blutdruck mmHg ☐ niedriger Blutdruck ☐ Gehstrecke maximal Meter ☐ arterielle Verschlusskrankheit ☐ zerebrale Durchblutungsstörung ☐ Thrombose
Lunge	☐	☐ Lungenentzündung ☐ Pleuraerguss ☐ CPAP/BIPAP-Gerät ☐ Tuberkulose ☐ Beatmung ☐ Ja ☐ akute Bronchitis ☐ Schlafapnoe ☐ Nein ☐ COPD ☐ Lungenembolie ☐ Warum nicht? ☐ Obstruktion ☐ Asthma allergisch ☐ Restriktion ☐ Asthma bronchiale
Neurologie	☐	☐ TIA ☐ Lähmungen ☐ neuromuskuläre Erkrankung
Niere	☐	☐ Niereninsuffizienz ☐ Trinkmengenbeschränkung/Tag ☐ akut ☐ chronisch ☐ Urinproduktion/Tag ☐ kompensierte Retention
Leber	☐	☐ Gelbsucht (Hepatitis) ☐ A ☐ B ☐ C ☐ D ☐ Leberverfettung ☐ ausgeheilt ☐ Leberzirrhose ☐ nicht ausgeheilt (infektiös) ☐ Child Pugh ☐ A ☐ B ☐ C
Diabetes mellitus	☐	☐ ohne Insulintherapie (NIDDM) ☐ mit Insulintherapie (IDDM)
Schilddrüse	☐	☐ Unterfunktion ☐ Überfunktion
Depression	☐	☐ aktuell bestehend und diagnostiziert ohne Medikation ☐ aktuell bestehend und diagnostiziert mit Medikation: Welche?..... Dosis?..... Seit wann?..... ☐ Z.n.
Rauchen	☐ nein	☐/Tag ☐ Z.n. ☐PY
Alkohol	☐ nein	☐ gelegentlich ☐ Bier ☐ Wie häufig?/Tag ☐/ Tag ☐ Wein ☐/ Woche ☐ Hochprozentiges/Schnaps
Dauermedikation	☐ nein	Welche Dosis

B.2 Überwachungsbogen



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin |

Ärztl. Leiter des Zentrums und Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz,

Martinistraße 52

20246 Hamburg

Standard

Monitoring Analgesie und Vitalparameter

Code-Nr.
Patientenaufkleber Später schwärzen!

Station
Zimmer

Checkliste zur Routineüberwachung (alle 8 Stunden)

Bei Ankunft des Patienten:

- NRS, Delir, RR, HF, NW erheben

Überwachung:

- Routinekontrolle mind. 1 x/Schicht (Sonderanweisungen beachten)
- Exakte Dokumentation im Protokoll (gut sichtbar ans Bett legen)
- Patient muss jederzeit erweckbar sein

Legende

- NRS** Numerische Ratingskala 0 = kein Schmerz bis zu 10 = stärkste vorstellbare Schmerzen (R/B: Ruhe/Husten oder Bewegung)
- Delir** nach Angaben von Pflegekraft und/oder Stationsarzt:
1. Frage: Hat der Patient ein Delir? 0 = nein 1 = ja 2 = V.a./evtl.
2. Frage: Haben Sie den Eindruck der Patient hat ein Delir 0 = nein 1 = ja 2 = V.a./evtl.
- Kat.** Katecholamine (Noradrenalin, Suprenin) 0 = keine, 1 = ja, Katecholamine
- RR s/d** Blutdruck systolisch/diastolisch (mmHg)
- HF/min** Herzschläge pro Minute
- SpO2** Sauerstoffsättigung
- NW** Nebenwirkungen Ü = Übelkeit, E = Erbrechen, O = Obstipation, H = Harnverhalt, J = Juckreiz

Diagnose _____

Operation _____

OP-Datum _____

Gewicht (kg) _____

Größe (cm) _____

Routineüberwachung alle 8 Stunden

Präop.: Hb TSH fT3 fT4 Calcium Kreatinin Harnstoff GFR

	Datum	Uhr-zeit	NRS 0-10 (R/B)	Delir 1.Frage/ 2. Frage	Kat.	RR s/d	HF /min	SpO 2 %	O2- Gabe (l/min)	NW					Kürzel
										U	E	O	H	J	
Präop.															
OP-Tag															
1. PO															
2. PO															
3. PO															
4. PO															
5. PO															
7. PO															

Fragen präoperativ/Hinweis präoperativ für den Patient:

Benötigen Sie eine Brille? ☐ ja ☐ nein
 Benötigen Sie eine Hörhilfe? ☐ ja ☐ nein
 Tragen Sie eine Zahnprothese? ☐ ja ☐ nein
 Wie informieren Sie sich normalerweise? ☐ Tageszeitung ☐ Magazin ☐ Radio ☐ Fernseher

Fragen zur OP:

Prämedikation Benzodiazepin erhalten ☐ ja ☐ nein Was? ☐ Midazolam.....mg ☐ anderes
 Allgemeinanästhesie ☐ ja ☐ nein Intraoperative Wachheit ☐ ja ☐ nein
 Regionalanästhesie ☐ ja ☐ nein
 Blutverlust intraoperativml
 Andere bemerkenswerte Maßnahmen oder Auffälligkeiten (Freitext)

Fremdblutgabe intraoperativ:

Erythrozytenkonzentrate
 Gefrierplasmen
 Thrombozytenkonzentrate

Gerinnungsprodukte intraoperativ:

Tranexamsäure (Cyklokapron) g
 Fibrinogen (Hämocompletan) g
 PPSB (Beriplex) I.E. Anderes (Freitext)

Hb postop.g/dl

Hb intraop. (min-max)

.....g/dl

Nachbeatmungszeit (Ankunft aus OP-Extubation in Tagen bzw. Stunden).....tatsächliche OP-Dauer: von.....bis.....Minuten

Reintubation (Zeitpunkt/Grund).....tatsächliche Narkose-Dauer: von.....bis.....Minuten

Checkliste Standard	OP-Tag		1. PO		2. PO		3. PO		4. PO		5. PO		7. PO	
	J	N	J	N	J	N	J	N	J	N	J	N	J	N
Re-Orientierung														
Uhr in Sichtweite/Korrekte Uhrzeit?														
Kalender in Sichtweite/Korrekt Datum?														
Bild(er) der Familie in Sichtweite														
Hörhilfe eingesetzt														
Zahnprothese eingesetzt														
Kognitive Stimulation														
Tageszeitung/Magazin ans Bett														
Radio														
Fernseher (z. B. Nachrichten)														
Mobilisation														
an Bettrand														
postoperativ Laufen – evtl. mit Hilfe														
Parenterale Ernährung														
Enterale Ernährung														
Enterale Ernährung (Magensonde)														
Enterale Ernährung (p.o.)														
Entfernung der Drainagen														
Entfernung des Dauerkatheter														
Schlaf														
Normaler Tag-Nacht-Rhythmus?														
Gut?														
Ohstoepfel?														
Vermeid. Stör. d. Nachtruhe (Lärm, Licht)														
anstatt Med.gabe: Entspannungstechniken, Musiktherapie, Massage														
Falls Med. zum Schlaf: Welche?														
Benzodiazepine														
Propofol														
Somsanit (Gamma-Hydroxybuttersäure)														
Melperon														
Anderes (Freitext)														
Falls Delir: Welche Medikation?														
Benzodiazepine (Tagesgesamtdosis)														
Haloperidol (Tagesgesamtdosis)														
Anderes (Freitext) (Tagesgesamtdosis)														

Checkliste Komplikationen	OP-Tag			1. PO			2. PO			3. PO			4. PO			5. PO			7. PO		
	J	N	V	J	N	V	J	N	V	J	N	V	J	N	V	J	N	V	J	N	V
1. pulmonal																					
Pneumonie																					
Lungenödem																					
Anderes pulmonales Problem (Freitext)																					
2. kardial																					
sO ₂ (zentralvenöse Sättigung) (%)																					
Myokardinfarkt																					
Herzinsuffizienz akut (Milrinon/Simdaxgabe)																					
anderes kardiales Problem (Freitext)																					
3. renal																					
Kreatinin (mg/dl)																					
Hämodilution/Hämodiafiltration/Dialyse																					
4. Infektparameter																					
CrP (mg/l)																					
Leukozyten (μl)																					
Procalcitonin (PCT) (ng/ml)																					

Legende: PO (postop. Tag), J (Ja), N (Nein), V (V.a.), ND (Info nicht verfügbar/nicht erhalten/nicht bestimmt)

B.3 Delirierfassung

Tabelle 16: Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) in Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) (2015) nach Ely et al. (2003)

	Ausdruck	Beschreibung
+4	Sehr streitlustig	Offene Streitlust, gewalttätig, unmittelbare Gefahr für das Personal
+3	Sehr agitiert	Zieht oder entfernt Schläuche oder Katheter, aggressiv
+2	Agitiert	Häufige ungezielte Bewegung
+1	Unruhig	Ängstlich, aber Bewegungen nicht aggressiv oder lebhaft
0	Aufmerksam und ruhig	
-1	Schläfrig	Nicht ganz aufmerksam, aber erwacht anhaltend durch Stimme (>10 Sek.)
-2	Leichte Sedierung	Erwacht kurz mit Augenkontakt durch Stimme (<10 Sek.)
-3	Mäßige Sedierung	Bewegung oder Augenöffnung durch Stimme, kein Augenkontakt
-4	Tiefe Sedierung	Keine Reaktion auf Stimme, aber Bewegung oder Augenöffnung durch körperlichen Reiz
-5	Nicht erweckbar	Keine Reaktion auf Stimme oder körperlichen Reiz

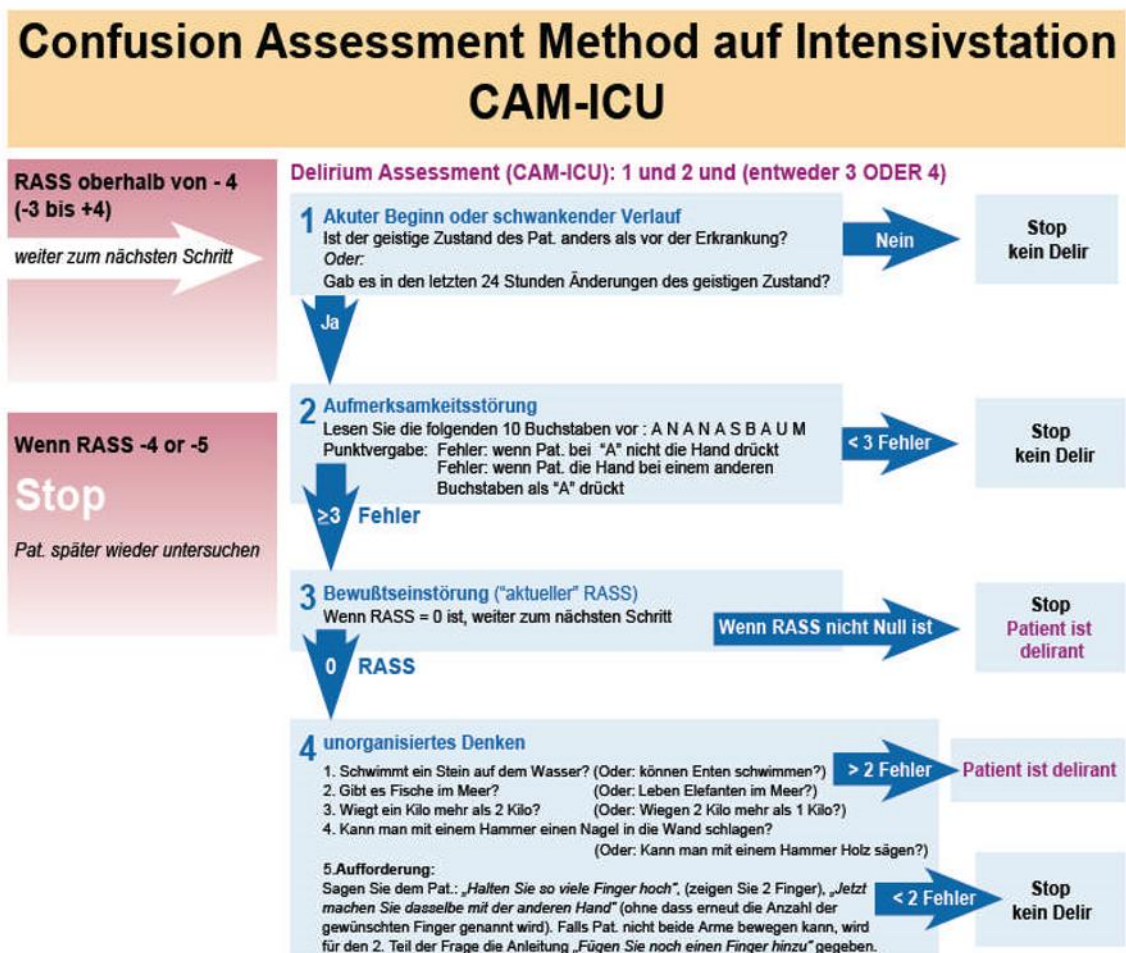


Abbildung 8: Confusion Assessment Method auf Intensivstationen (CAM-ICU) in Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) (2015) nach Ely et al. (2001)

12 Dank

Mein besonderer Dank gilt den Patientinnen und Patienten, die mit viel Engagement und Bereitschaft an der Studie teilgenommen haben. Es ist absolut keine Selbstverständlichkeit, in einer solchen Ausnahmesituation im Rahmen einer großen Herzoperation an umfangreichen kognitiven Testungen teilzunehmen. Ich bin sehr dankbar dafür, andernfalls wäre dieses Forschungsvorhaben nicht möglich gewesen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Professor Dr. Rainer Kiefmann bedanken, der am UKE die POCD-Forschung etabliert hat und mir die Möglichkeit gab, an diesem spannenden und wichtigen Projekt mitzuwirken. Er hat mich bis zum Schluss stets mit großer Herzlichkeit, Engagement und Tatkraft sowie wertvollen Anregungen auf dem – manchmal herausfordernden – Weg zur Dissertation unterstützt, motiviert und ermutigt.

Zudem gilt mein großer Dank Frau Dr. Angela Scherwath für die hervorragende Betreuung. Mit ihrer enormen Hilfsbereitschaft, ihrer freundlichen und zugewandten Art stand sie mir stets zur Seite und gab wertvolle Anregungen und konstruktive Kritik in allen Phasen der Arbeit. Danke für die großartige Unterstützung auf allen Ebenen – intellektueller, persönlicher als auch praktischer Natur.

Auch meiner Teampartnerin Katharina Vogt möchte ich von Herzen danken. Es war eine unvergessliche Zeit, in der wir ein starkes Gespann waren. Danke für alles und unsere wunderbare Freundschaft.

Zudem möchte ich dem gesamten Team für den guten Zusammenhalt und insbesondere Judith Manthey für ihre große Hilfsbereitschaft danken. Auch den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Herzzentrums sei an dieser Stelle für die Ermöglichung und Einbettung der Studie in den oft stressigen Stationsalltag herzlich gedankt.

Des Weiteren gilt mein großer Dank Herrn Professor Dr. Matthias Greiner für die hilfreiche und fundierte statistische Beratung.

Für ihre bedingungslose Unterstützung und Liebe auf meinem bisherigen Lebensweg danke ich von ganzem Herzen meinen Eltern und Geschwistern. Zu guter Letzt bedanke ich mich bei Paul und Helene, ihr seid mein größtes Glück.

13 Lebenslauf

[aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten]

14 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: