

# **UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF**

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin,  
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Ärztlicher Leiter des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin:

**Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz**

Klinikdirektor des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin:

**Prof. Dr. med. Christian Zöllner**

## **Entwicklung einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) in Abhängigkeit von der Invasivität kardiochirurgischer Eingriffe**

**Dissertation**

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

vorgelegt von:

Julia Knothe  
aus Hamburg

Hamburg 2018

**Angenommen von der  
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 27.05.2019**

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

**Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Rainer Kiefmann**

**Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Tobias Donner**

# Inhalt

I. Abkürzungsverzeichnis.....	1
<b>1. Einleitung.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Theoretischer Hintergrund.....</b>	<b>5</b>
2.1. Postoperative kognitive Dysfunktion.....	5
2.1.1. Begriffsdefinition und Historie.....	5
2.1.2. Pathophysiologie und Ätiologie.....	6
2.1.3. Risikofaktoren.....	9
2.1.4. Epidemiologie.....	11
2.1.5. Erfassung im Forschungskontext.....	12
2.1.6. Abgrenzung POCD und andere postoperative Erkrankungen mit kognitiven Symptomen.....	13
2.1.7. Behandlung und Prävention.....	13
2.2. Kardiochirurgische Herzklappeneingriffe.....	15
2.2.1. Aortenklappenvitien und operative Therapie .....	15
2.2.2. Mitralklappenvitien und operative Therapie.....	18
2.2.3. Sicherheit, Effektivität und Vorteile minimalinvasiver Verfahren.....	19
2.3. POCD und Invasivität von chirurgischen Eingriffen.....	21
<b>3. Begründung, Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen der   vorliegenden Arbeit.....</b>	<b>22</b>
3.1. Begründung der vorliegenden Arbeit.....	22
3.2. Zielsetzung der vorliegenden Arbeit.....	23
3.3. Fragestellungen und Hypothesen.....	23
<b>4. Methodik.....</b>	<b>26</b>
4.1. Rahmen.....	26
4.2. Studiendesign und Messzeitpunkte.....	26
4.3. Stichprobenrekrutierung .....	27
4.4. Ablauf der Untersuchung.....	28
4.4.1. Messzeitpunkt T0.....	28

4.4.2. Stationärer Beobachtungszeitraum.....	28
4.4.3. Messzeitpunkt T1.....	29
4.4.4. Messzeitpunkt T2.....	29
4.5. Ethik.....	30
4.6. Erhebungsinstrumente.....	30
4.6.1. Überblick.....	30
4.6.2. Mini Mental Status Test (MMST).....	31
4.6.3. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT).....	34
4.6.4. Trail Making Test A + B (TMT A + B).....	35
4.6.5. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP 2.3).....	35
4.6.6. Untertest "Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts" der deutschsprachigen Adaptation der Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition (WAIS-IV).....	36
4.6.7. Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) Subtest „Formallexikalischer und semantischer Kategorienwechsel“ .....	37
4.6.8. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B).....	38
4.6.9. Numerische Ratingskala zur Erfassung von Schmerzen (NRS)..	38
4.7. Statistische Auswertung.....	38
<b>5. Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
5.1. Stichprobe.....	42
5.1.1. Teilnahmequoten.....	42
5.1.2. Prüfung der Repräsentativität der Stichprobe.....	44
5.1.2.1. Vergleich Studienteilnehmer vs. Nichtteilnehmer.....	44
5.1.2.2. Vergleich Verlaufspatienten vs. Drop Out Patienten.....	45
5.1.3. Soziodemographische und medizinische Charakteristika der Stichprobe.....	47
5.1.3.1. Messzeitpunkt T0 (präoperativ).....	47
5.1.3.2. Messzeitpunkt T1 (1 Woche postoperativ).....	50
5.2. Häufigkeit einer POCD bei minimalinvasiv und konventionell behandelten Patienten.....	53
5.2.1. Häufigkeit einer POCD zu Messzeitpunkt T1.....	54
5.2.2. Häufigkeit einer POCD zu Messzeitpunkt T2.....	55

5.3. Narkosedauer, Schmerzerleben und Infektionsparameter bei minimalinvasiv- und konventionell operierten Patienten.....	56
5.3.1. Narkosedauer in Minuten bei minimalinvasiv- und konventionell behandelten Patienten.....	56
5.3.2. Postoperativ empfundene Schmerzen bei minimalinvasiv- und konventionell behandelten Patienten.....	58
5.3.3. Infektionsparameter CRP postoperativ bei minimalinvasiv- und konventionell behandelten Patienten.....	59
5.4. Assoziation zwischen Merkmalen der Invasivität eines Eingriffes und einer frühen POCD .....	60
5.4.1. Assoziation einzelner Variablen mit einer POCD zu T1 .....	61
5.4.2. Mit der Invasivität eines Eingriffes assoziierte Variablen als unabhängige Prädiktoren einer POCD zu T1 .....	66
5.5. Zusammenfassung der Ergebnisse.....	67
<b>6. Diskussion.....</b>	<b>69</b>
6.1. Kritische Betrachtung methodischer Aspekte der Studie.....	70
6.2. Diskussion der Ergebnisse.....	72
6.2.1. Repräsentativität der Stichprobe und Drop Out.....	72
6.2.2. Häufigkeit einer POCD bei minimalinvasiv- und konventionell behandelten Patienten.....	75
6.2.3. Zusammenhang der Narkosedauer mit der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes und dem Auftreten einer POCD...77	
6.2.4. Zusammenhang der postoperativen Schmerzintensität mit der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes und dem Auftreten einer POCD.....	78
6.2.5. Zusammenhang des Infektionsparameters CRP mit der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes und dem Auftreten einer POCD.....	79
6.3. Zusammenfassende Schlussfolgerung und Ausblick.....	80
<b>7. Zusammenfassung / Summary.....</b>	<b>82</b>
<b>8. Literaturverzeichnis.....</b>	<b>87</b>
<b>9. Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>95</b>

<b>10. Abbildungsverzeichnis</b> .....	96
<b>11. Anhang</b> .....	97
11.1. PatientInneninformationsbogen.....	97
11.2. PatientInneneinverständniserklärung.....	102
<b>12. Danksagung</b> .....	105
<b>13. Lebenslauf</b> .....	106
<b>14. Eidesstattliche Erklärung</b> .....	108

## I. **Abkürzungsverzeichnis**

Aufgeführt sind ausschließlich Abkürzungen, die nicht zum allgemeinen Sprachgebrauch gehören und als solche im Duden abgedruckt sind.

C2-Abusus	Alkoholabusus
CRP	C-reaktives Protein
DeIPOCD	Prospektive, randomisierte, kontrollierte Studie zur Assoziation zwischen Maßnahmen zur Delirprävention und dem Auftreten einer POCD bei kardiochirurgischen Patienten
DO	Drop Out
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
ISPOCD-Gruppe	International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction – Gruppe
i.v.	intravenös
KON OP	konventionell behandelte Gruppe
MIC OP	minimalinvasiv behandelte Gruppe
MMST	Mini-Mental Status Test
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NRS	Numerische Ratingskala
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TMT	Trail-Making-Test
TNF- $\alpha$	Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$

US	United States (of America)
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WAIS-IV	Wechsler Adult Intelligence Scale® - Fourth Edition
ZNS	Zentrales Nervensystem



# 1. Einleitung

Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) ist in den letzten Jahren zunehmend in das Bewusstsein von medizinischem Personal, Patienten und deren Angehörigen gerückt. Da die Bevölkerung der westlichen Industrienationen im Schnitt immer älter wird und damit immer mehr Menschen von altersbedingten degenerativen Erkrankungen (insbesondere des Herz-Kreislauf-Systems) betroffen sind und gleichzeitig der medizinische Fortschritt es erlaubt, immer mehr Patienten immer mehr verschiedene operative Therapien anzubieten, steigt die Zahl der durchgeführten Operationen (OPs) stetig an. Gleichzeitig werden die Patienten zum Zeitpunkt der OP immer älter. Dies begünstigt das Auftreten von kognitiven Problemen nach einem operativen Eingriff erheblich (Etzioni et al. 2003).

Diese Tatsache wird zunehmend als wichtig erachtet, da betroffene Patienten nicht nur deutliche Einschränkungen der Lebensqualität erfahren und eine belastende Situation für den Patienten selbst und dessen Angehörige entsteht, sondern auch weil die Belastungen und Kosten für das Gesundheitssystem, die aus einer POCD folgen, enorm sind. Patienten, die von POCD betroffen sind, weisen eine höhere Mortalität und Morbidität auf, haben ein erhöhtes Risiko vorzeitig aus dem Arbeitsleben auszuschneiden und sind länger auf Sozialhilfe angewiesen. Außerdem ist die durchschnittliche Aufenthaltsdauer im Krankenhaus länger als bei Patienten, die nicht von POCD betroffen sind. Die Lebensqualität betroffener Patienten ist reduziert (Newman et al. 2001b, Steinmetz et al. 2009). Somit ist POCD eine ernst zu nehmende Komplikation nach OPs, die mit deutlichen Konsequenzen sowohl für den Betroffenen und dessen Angehörige, als auch für die Gesellschaft einhergeht. Seit der Jahrtausendwende und vor allem in den letzten Jahren stieg die Zahl der Publikationen zum Thema POCD deutlich an. Dies zeigt nicht nur das steigende Interesse und die zunehmende Sensitivität für das Thema, sondern auch dessen Relevanz und Präsenz in der aktuellen Zeit.

Es ist mittlerweile gut belegt, dass POCD gerade nach kardiochirurgischen Eingriffen besonders häufig auftritt (Canet et al. 2003, Hovens et al. 2016,

Rundshagen 2014). Die Invasivität der Herz-OPs wird hierbei häufig als ausschlaggebender Faktor für die erhöhte Auftretenshäufigkeit der POCD angenommen. In den meisten Studien geht eine hohe Invasivität eines Eingriffes mit einer erhöhten Auftretenswahrscheinlichkeit einer POCD einher (Canet et al. 2003). Dementgegen steht bisher lediglich eine Studie aus dem Jahr 2008 von Selnes *et.al.*, welche keinen Einfluss der Invasivität der Therapie bei koronarer Herzkrankheit auf das Auftreten einer POCD nachweisen konnte (Selnes OA et al. 2008). In der heutigen Zeit werden immer mehr kardiochirurgische OPs in einem minimalinvasiven Setting durchgeführt, was mit einer erheblichen Reduktion des operativen Gewebetraumas einhergeht (Khoshbin et al. 2011). Ob die gesenkte Invasivität solcher Eingriffe tatsächlich auch mit einem reduzierten Auftreten von postoperativen kognitiven Einschränkungen einhergeht, ist bisher nicht abschließend untersucht worden. Sollte eine minimalinvasive Operationstechnik tatsächlich mit einer gesenkten POCD-Rate einhergehen, wäre dies sicherlich ein nicht unerheblicher Faktor in der Entscheidung für ein minimalinvasives oder konventionelles Operationsverfahren.

Diese Arbeit versucht daher die aufgezeigte Lücke in der Literatur zu füllen und untersucht den Zusammenhang zwischen der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes und damit assoziierter Variablen, wie Narkosedauer, Entzündungsparameter C-reaktives Protein (CRP) und postoperative Schmerzen, und dem Auftreten einer POCD. Die Untersuchung erfolgt im Rahmen einer prospektiven Längsschnittstudie mit drei Messzeitpunkten. Es wird eine neuropsychologische Testbatterie zur Erhebung einer POCD vor-, eine Woche nach - und 3 Monate nach der OP angewandt. Patienten wurden im Zeitraum vom 01.05.2014 bis zum 01.12.2014 am Universitätsklinikum Eppendorf in Hamburg in die Studie eingeschlossen.

## **2. Theoretischer Hintergrund**

### **2.1. Postoperative kognitive Dysfunktion**

#### **2.1.1. Begriffsdefinition und Historie**

Die POCD beschreibt Störungen kognitiver Funktionen, die nach einem operativen Eingriff auftreten. Kognitive Funktionen sind zum Beispiel Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Konzentration, räumliches Denken, Sprachverständnis, Lernen oder exekutive Funktionen, wie Problemlösung und Nutzung abstrakter Konzepte.

Nach einer OP kann es zu Einschränkungen in all diesen Bereichen kommen oder es können nur einzelne Bereiche betroffen sein (Liu et al. 2009, Toeg et al. 2013). POCD tritt kurzfristig nach der OP auf und ist prinzipiell eine reversible Störung (Abildstrom et al. 2000). Allerdings können Einschränkungen auch Jahre nach der OP noch persistieren. Eine US-amerikanische Studie aus dem Jahr 2001 konnte zeigen, dass 42% der Patienten 5 Jahre nach einer kardiochirurgischen OP immer noch kognitive Einschränkungen aufweisen (Newman et al. 2001b). POCD kann in allen Altersgruppen auftreten, besonders häufig und schwer betroffen sind allerdings Patienten ab dem 60. Lebensjahr (Johnson et al. 2002).

Die Einsicht darüber, dass es nach OPs unter Narkose zu Beeinträchtigungen der Kognition kommen kann, ist nicht neu. Bereits 1955 beobachtete Bedford, dass ältere Menschen nach einer Narkose kognitive Funktionseinbußen aufweisen können. Er führte eine retrospektive, nachträglich aus Akten erhobene Studie durch, in der er eine große Zahl älterer Patienten einschloss, die sich einer OP in Vollnarkose unterzogen. Es zeigte sich, dass fast 10% der Patienten ein dementielles Zustandsbild entwickelten. Bedford schlussfolgerte hieraus, dass OPs bei älteren Menschen nur in nicht vermeidbaren Fällen durchgeführt werden sollten (Bedford 1955). Seit der Veröffentlichung von Bedford hat sich Vieles an der perioperativen sowie operativen Versorgung verbessert. Trotzdem bleibt das beschriebene Phänomen bestehen.

1994 begann die ISPOCD-Gruppe (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) mit der Sammlung von Daten für eine der bisher größten internationalen POCD-Studien, die 1998 veröffentlicht wurde (Moller et al. 1998). Diese Studie ebnete den Weg für viele folgende Publikationen.

## **2.1.2. Pathophysiologie und Ätiologie**

Die Pathophysiologie der POCD ist bisher nicht vollständig geklärt. Man geht am ehesten von einer multifaktoriellen Genese aus. Es gibt verschiedene Hypothesen zur Genese der POCD. Besonders Anästhesie-bezogene Faktoren und operative Faktoren sind bisher genauer untersucht worden.

Zunächst soll ein Überblick über die Anästhesie-bezogenen Faktoren gegeben werden.

In Tierexperimenten konnte an Nagetieren gezeigt werden, dass Anästhetika-Exposition zu einer länger andauernden kognitiven Beeinträchtigung führen kann (Culley et al. 2004). Allerdings konnte dieser Effekt in klinischen Studien am Menschen nicht oder nur marginal reproduziert werden.

In der Literatur wurde zudem untersucht, ob das Narkoseverfahren (Allgemein- vs. Regionalanästhesie) einen Einfluss auf die Entstehung einer POCD hat. Studienergebnisse zeigen, dass die Häufigkeit von POCD sich nicht maßgeblich zwischen Patienten, die in Vollnarkose und solchen, die mit Regionalanästhesieverfahren operiert wurden unterscheidet (Evered et al. 2011, Rasmussen et al. 2003, Sripurna et al. 2011). Dies spricht gegen die Allgemeinanästhesie als Auslöser für POCD.

Dennoch gibt es experimentelle Nachweise, dass Anästhetika Mechanismen der Gedächtnisbildung im zentralen Nervensystem (ZNS) beeinträchtigen können. So konnte *in vitro* beispielsweise die Hemmung der Langzeitpotenzierung, ein wichtiger neuronaler Mechanismus zur Gedächtnisbildung, durch Anästhetika gezeigt werden. Langzeitpotenzierung ist am besten im Hippocampus untersucht, der Hirnregion, in der das explizite Gedächtnis gebildet wird. Es konnte belegt werden, dass sowohl exzitatorische als auch inhibitorische ligandengesteuerte Ionenkanäle und spannungsabhängige Kanäle

hier durch Anästhetika beeinflusst werden (Cheng et al. 2006, Ishizeki et al. 2008, Martin et al. 2009). Dies könnte auch über die Dauer der Anästhetikaexposition hinaus die Gedächtnisbildung beeinträchtigen und somit POCD begünstigen.

Auch neurodegenerative Prozesse und Veränderungen der Gen- und Proteinexpression im ZNS konnten nach Anästhetikaexposition nachgewiesen werden. Die Pathogenese der Alzheimerkrankheit, die durch neurodegenerative Prozesse hervorgerufen wird, ist durch Plaqueablagerungen im Extrazellarraum neuronalen Gewebes gekennzeichnet. Volatile Anästhetika beschleunigen die die Bildung solcher Plaques und erhöhen damit die Zytotoxizität. Dies konnte *in vitro* (Mandal und Fodale 2009) und im Mausmodell (Xie et al. 2008) gezeigt werden. Ein weiterer neurodegenerativ wirkender Prozess, der in Zellkulturen beobachtet wurde ist, dass nach Inhalationsanästhesie eine deutlich erhöhte zytosolische Kalziumkonzentration nachgewiesen werden konnte, die mit ausgeprägter Apoptose einherging (Xie et al. 2008, Zhang et al. 2008). Anästhetika können also auf unterschiedliche Weise neurodegenerative Prozesse in Gang setzen. Ob diese Prozesse klinisch nicht nur in der Entwicklung der Alzheimerkrankheit, sondern auch in der Pathogenese der POCD eine Rolle spielen, ist bisher nicht geklärt.

Außerdem führen Anästhetika dazu, dass im ZNS verschiedene Gene (Rampil et al. 2006) und Proteine (Fütterer et al. 2004) entweder vermehrt oder vermindert exprimiert werden. Dieser Effekt lässt sich noch bis zu 72 Stunden nach der Narkose nachweisen. Unter anderem sind auch Proteine betroffen, die maßgeblich an der synaptischen Plastizität beteiligt sind ( Fütterer et al. 2004, Pan et al. 2008). Welche Bedeutung diese Effekte der Anästhetika für den Patienten haben, ist ebenfalls noch nicht geklärt.

All die genannten Effekte der Anästhetika auf das ZNS könnten an der Entwicklung von POCD beteiligt sein.

Nun soll ein Überblick über die operativen Faktoren gegeben werden.

Durch den chirurgischen Reiz unter OP werden inflammatorische Vorgänge ausgelöst, die letztlich auch zu einer Neuroinflammation im ZNS führen. Die hierdurch hervorgerufenen Veränderungen im ZNS können zu POCD führen (Terrando et al. 2011, Vacas et al. 2013).

Durch das aseptische Gewebetrauma, das während der OP verursacht wird, werden vom Körper zahlreiche proinflammatorische Entzündungsmediatoren freigesetzt. Die in der Literatur als relevant eingestuft sind hierbei Tumor-Nekrosefaktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) und Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) (Banks et al. 2003, Cibelli et al. 2010, Terrando et al. 2011). Die Entzündungsmediatoren können auf verschiedene Weise eine Inflammation im ZNS auslösen. Zum einen können zirkulierende Zytokine direkt über das fenestrierte Endothel der zirkumventrikulären Organe ins ZNS eindringen, zum anderen können sie über die Transporter der Blut-Hirn-Schranke passieren. Auch eine indirekte Weitergabe des inflammatorischen Reizes über den Vagusnerv oder spezifische Zytokinrezeptoren an den Endothelzellen der neuronalen Kapillaren ist möglich (Dantzer et al. 2008). In einer Studie aus dem Jahr 2011 fanden Terrando *et al.* heraus, dass das im Rahmen des Gewebetraumas freigesetzte TNF- $\alpha$  die Blut-Hirn-Schranke durchlässiger macht, sodass Makrophagen direkt ins ZNS migrieren können und dort die neuroinflammatorische Antwort verstärken (Terrando et al. 2011). Auch Mikrogliazellen und Astrozyten im ZNS verstärken den Entzündungsreiz. Somit kommt es zu einer erhöhten Entzündungsmediatorkonzentration im neuronalen Gewebe. Die eigentliche Wirkung an den Neuronen erfolgt über TNF- $\alpha$ -, IL-1 $\beta$ - und Prostaglandin 3-Rezeptoren. Diese vermitteln eine veränderte Aktivität von Transkriptionsfaktoren und somit letztendlich neurodegenerative Prozesse und verminderte neuronale Plastizität (Hasender et al. 2012). Diese neuroinflammatorischen Effekte konnten im Tiermodell nachgewiesen werden (Cibelli et al. 2010, Yuan et al. 2014). Auch wenn der Pathomechanismus der postoperativen Neuroinflammation recht gut erforscht ist, gibt es wenig klinische Nachweise dafür, dass diese Prozesse tatsächlich POCD-auslösend sein könnten.

Hovens *et al.* konnten 2016 im Mausexperiment nachweisen, dass nach viszerale OPs auch Veränderungen des Gehirnstoffwechsels auftraten. Diese waren auf die Region des Hippocampus beschränkt. Nach kardiologischen OPs waren die Stoffwechselveränderungen sogar auf weitere Bereiche des Hirnes ausgeweitet. Somit schlussfolgerten die Autoren, dass die erhöhte POCD-Rate nach kardiologischen Eingriffen auf ausgedehntere Veränderungen des Hirnstoffwechsels zurückzuführen sein könnte (Hovens et al. 2016).

Im Rahmen kardiochirurgischer OPs wurde zudem untersucht, ob der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu einer erhöhten Auftretenshäufigkeit der POCD führt. Dies konnte in klinischen Studien nicht bestätigt werden (Jensen et al. 2006, Liu et al. 2009).

De Lange *et al.* konnten zeigen, dass eine ausgedehnte Phase der Hypothermie intraoperativ und postoperativ und ein verlangsamtes Erwärmen der Patienten nach OP die Häufigkeit der POCD senken kann (De Lange et al. 2008). Dies spielt insbesondere bei kardiochirurgischen OPs eine Rolle, während derer mit Hypothermie gearbeitet wird um Stoffwechselprozesse zu verlangsamen und damit Organschäden intraoperativ zu vermeiden.

Eine weitere Annahme ist die, dass durch die OP bedingter Blutverlust zu Hypoxämie und Hypotonie im Gehirn führen können und so das Auftreten von POCD begünstigen. Allerdings bestätigte sich diese Annahme in der ISPOCD Studie nicht (Moller et al. 1998).

### **2.1.3. Risikofaktoren**

Es wird zwischen präoperativen, intraoperativen und postoperativen Risikofaktoren unterschieden.

Der wohl wichtigste präoperative Risikofaktor für POCD ist das Alter der Patienten. Die Häufigkeit von POCD nimmt mit steigendem Alter deutlich zu (Ancelin et al. 2001, Monk et al. 2008). Ein weiterer wichtiger Faktor ist der Bildungsgrad. Patienten mit niedrigem Bildungsniveau sind häufiger von POCD betroffen. Dies wird damit erklärt, dass die kognitive Reserve zum Ausgleich von postoperativen Defiziten bei weniger gebildeten Patienten deutlich geringer ist (Ancelin et al. 2001, Feinkohl et al. 2017).

Auch Patienten, die einen Schlaganfall erlitten haben oder eine andere kognitive Beeinträchtigung bereits vor der OP aufweisen, sind gefährdet, an einer POCD zu erkranken (Monk et al. 2008). Depressive Symptomatik vor der OP ist ebenfalls ein POCD-begünstigender Faktor (Monk et al. 2008).

Zusätzlich wird angenommen, dass andere Vorerkrankungen (wie das meta-

bolische Syndrom) die Entstehung einer POCD begünstigen können. Grund hierfür ist, dass Patienten, die unter einer solchen Erkrankung leiden, bereits vor der OP eine erhöhte Entzündungsneigung aufweisen und daher stärker von einer postoperativen Neuroinflammation betroffen sind als Patienten ohne entsprechende Begleiterkrankungen (Hudetz et al. 2011b). Auch Patienten mit bestimmten Genotypen des CRP-Gens und des P-Selektin Gens (beide sind wichtige Komponenten einer Entzündungsreaktion), die dazu führen, dass betroffene Patienten höhere CRP-Spiegel aufweisen und eine generelle Neigung zu Entzündungen zeigen, sind häufiger von POCD betroffen (Mathew et al. 2007).

Ein weiterer präoperativer Risikofaktor ist ein statt gehabter oder aktuell bestehender Alkoholabusus (Hudetz et al. 2009).

Zu den intraoperativen Risikofaktoren zählen die Operationsdauer und die Invasivität des durchgeführten Eingriffs. POCD tritt häufiger nach einer langen OP-Dauer auf (Liu et al. 2014). Auch sind in den meisten Studien besonders Patienten nach sehr invasiven OPs von POCD betroffen. Insbesondere Eingriffe am Thorax, vaskuläre Eingriffe und viszerale OPs sind mit POCD vergesellschaftet. Aber auch größere orthopädische Eingriffe gehen häufiger mit POCD einher (Canet et al. 2003). Dies ließe sich auf die Tatsache zurückführen, dass lange, invasive OPs meist mit einem stärkeren Gewebetrauma und einem länger anhaltenden Entzündungsreiz vergesellschaftet sind und somit eine ausgeprägtere neuroinflammatorische Antwort hervorrufen. Besonders bei kardiochirurgischen Eingriffen lässt sich eine hohe Inzidenz einer POCD nachweisen (Hasender et al. 2012, Hovens et al. 2016).

Selnes *et.al.* untersuchten 2008 das Auftreten einer POCD bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit in Abhängigkeit von der Invasivität der Therapie. Die Patienten wurden entweder operativ mit einem koronaren Bypass versorgt oder konservativ behandelt. Hier konnte kein signifikanter Unterschied in der Auftretenshäufigkeit einer POCD gezeigt werden. Dies spräche gegen die Invasivität eines Eingriffes als ausschlaggebender Faktor der Entstehung einer POCD (Selnes OA et al. 2008).



Anfänglich wurde häufig angenommen, dass die Art der Narkose oder die Wahl des Anästhetikums einen Einfluss auf die Entstehung von POCD hätten. Es wurden in Studien Vollnarkosen gegen Regionalanästhesieverfahren getestet (Rasmussen et al. 2003) und verschiedene Anästhetika gegeneinander (Propofol vs. Desfluran Royse et al. 2011). In diesen Studien konnte jedoch kein signifikanter Einfluss des Narkosemittels oder des Narkoseverfahrens auf die Entwicklung einer POCD nachgewiesen werden.

Zu den postoperativen Risikofaktoren zählen zum Beispiel Infektionen, die nach der OP auftreten. Diese korrelieren auch mit einem erhöhten CRP-Spiegel im Serum nach der OP ( Ge et al. 2013, Terrando et al. 2011, Zhang et al. 2015). Außerdem ist eine inadäquate postoperative Schmerztherapie ein POCD-begünstigender Faktor. Patienten, die nach einer OP unter starken Schmerzen leiden, sind häufiger von POCD betroffen (Halaszynski 2009, Zhang et al. 2013).

In vielen Studien wurde der Zusammenhang zwischen einem postoperativ auftretenden Delir und POCD untersucht. Hier konnte gezeigt werden, dass eine POCD oft auch mit einem postoperativem Delir assoziiert ist (z.B. Bickel et al. 2008).

Schließlich sind auch Patienten nach Folgeeingriffen, die mehreren Narkosen und OPs in einem kurzen Zeitraum ausgesetzt sind, häufiger von POCD betroffen (Moller et al. 1998).

#### **2.1.4. Epidemiologie**

POCD ist ein häufig auftretendes Phänomen. Nach Eingriffen am Herzen ist die Häufigkeit der POCD deutlich höher als nach anderen operativen Eingriffen. 2001 wurde eine Studie publiziert, in der die Häufigkeit der POCD nach kardiochirurgischen Bypass-OPs mit 53% bei Entlassung aus dem Krankenhaus, 36% 6 Wochen nach der OP und 24% nach 6 Monaten beschrieben wurde (Newman et al. 2001a). Etwas niedrigere Zahlen liefert eine Studie aus Kanada aus dem Jahre 2012. Hier wurde die Häufigkeit der POCD mit 38% bei Entlassung aus dem Krankenhaus und 19% nach 3 Monaten angegeben (Toeg et al. 2013). Bei

kardiochirurgischen Patienten können auch Jahre nach der OP noch kognitive Defizite vorhanden sein. Dies zeigt eine Studie von 2001, in der 42% der operierten Patienten nach 5 Jahren noch immer kognitive Einschränkungen aufwiesen (Newman et al. 2001b). Eine Studie aus Südkorea, in der selektiv Patienten beobachtet wurden, die eine Herzklappenoperation erhielten, wurde die Häufigkeit von POCD eine Woche nach OP mit 23% angegeben (Hong et al. 2008).

Für große nicht-kardiochirurgische Eingriffe (zum Beispiel orthopädische oder viszeralchirurgische Eingriffe) wird die Häufigkeit einer POCD mit 26% 1 Woche postoperativ und 10% 3 Monate postoperativ beschrieben (Moller et al. 1998).

### **2.1.5. Erfassung im Forschungskontext**

POCD wird in Studien sehr unterschiedlich definiert und erfasst. Es wurden eine Vielzahl unterschiedlicher Tests verwendet, um kognitive Veränderungen der Patienten zu objektivieren. Da es bisher keine einheitliche Leitlinie zur Erfassung gibt, orientieren sich viele aktuelle Studien an einer Empfehlung der ISPOCD-Gruppe, die 2001 veröffentlicht wurde (Rasmussen et al. 2001).

Laut Rasmussen *et al.* sollte POCD anhand einer neuropsychologischen Testbatterie erfasst werden, die sowohl präoperativ als auch postoperativ durchgeführt werden sollte. Der präoperative Test liefert hierbei einen Ausgangswert, an dem der postoperative Test gemessen werden kann. Die gewählten Tests sollten eine hohe Sensitivität und Spezifität für ein chirurgisches Patientenkollektiv aufweisen. Die Testleiter und die Testumgebung sollten konstant gehalten und Testergebnisse in Hinblick auf auftretende Übungseffekte kontrolliert werden. Hierzu ist das Einbeziehen einer Kontrollgruppe hilfreich. Die Klassifizierung als „POCD-Fall“ sollte dann anhand eines definierten Cut-Off Wertes der Testscoreddifferenz (präoperativer Test – postoperativer Test) erfolgen (Rasmussen et al. 2001).

## **2.1.6. Abgrenzung POCD und andere postoperative Erkrankungen mit kognitiven Symptomen**

Eine POCD muss von anderen, nach OPs auftretenden Erkrankungen abgegrenzt werden, die zum Teil mit ähnlicher Symptomatik einhergehen können.

Eine wichtige Differentialdiagnose ist das postoperative Delir. Dies ist ein akuter Verwirrheitszustand. Als Leitsymptome des postoperativen Delirs sind eine reduzierte Wahrnehmung der Umwelt und gestörte Aufmerksamkeit definiert. Zusätzlich können Halluzinationen, weitere kognitive Defizite, wie gestörte Orientierung und Gedächtnisprobleme und hyper- oder hypoaktive, psychomotorische Symptome auftreten. Auch der Schlaf-Wach-Rhythmus ist meist gestört. Das postoperative Delir entwickelt sich akut (meist zwischen dem ersten und dritten postoperativen Tag) und seine Ausprägung kann im Tagesverlauf variieren (Claesson Linge Hall et al. 2015, Guenther und Radtke 2011). Das Auftreten eines postoperativen Delirs gilt als wichtiger Risikofaktor für das Auftreten einer POCD (Bickel et al. 2008).

Eine weitere Differentialdiagnose ist das zentrale anticholinerge Syndrom. Es wird in einen agitierten und einen somnolent / komatösen Typ eingeteilt und tritt direkt nach der Narkose auf. Hervorgerufen wird es durch anticholinerg wirkende Medikamente wie zum Beispiel Benzodiazepine, Propofol oder Opiate. Zu den Symptomen gehören Vigilanzminderung bis hin zu Koma, Agitiertheit und Aggressivität, Halluzinationen und Schwindel. Im Gegensatz zur POCD lässt sich das zentrale anticholinerge Syndrom gut medikamentös durch die Gabe von Physostigmin therapieren (Haase und Rundshagen 2007).

Auch Patienten, die unter einer Demenz oder Parkinson leiden, müssen identifiziert werden, um eine Progression einer bereits bestehenden Demenz oder eine akinetische Krise bei Parkinson nicht mit einer POCD zu verwechseln.

## **2.1.7. Behandlung und Prävention**

Bisher gibt es keine kausale Therapie für die POCD. Daher ist es umso wichtiger, auf präventive Maßnahmen zu achten. Schon einfache nichtmedi-

kamentöse Maßnahmen zeigen hier Erfolge. Beispielsweise ist es hilfreich, auf einen physiologischen Schlaf-Wach-Rhythmus zu achten, soziale Kontakte der Patienten zu unterstützen und Besuche der Familie nach der OP zu fördern. Auch eine frühe Entlassung aus dem Krankenhaus scheint protektiven Wert in Bezug auf die Entwicklung einer POCD zu haben (Diener und Silverstein 2009, Sanguineti et al. 2014). Je kürzer die Zeit von der Aufnahme ins Krankenhaus bis zur OP, desto seltener sind Patienten von kognitiven Einschränkungen und Delir betroffen (Juliebø et al. 2009). Zudem konnte in einer Studie aus dem Jahr 2015 gezeigt werden, dass präoperatives kognitives Training die POCD-Rate postoperativ senken kann (Saleh et al. 2015).

Die Wahl des für den Patienten am besten geeigneten Anästhesie- und OP-verfahrens kann die Häufigkeit von POCD senken. So werden minimalinvasive Verfahren bei älteren Patienten bevorzugt, da diese häufig mit einem geringeren Gewebetrauma assoziiert sind, was den inflammatorischen Reiz mildern kann (Gameiro et al. 2008, Krenk et al. 2010, Monk et al. 2008, Sciard et al. 2011). Auch ein Monitoring der Narkosetiefe und der Sauerstoffsättigung intrazerebral während der OP haben sich in Studien als protektive Faktoren gezeigt (Ballard et al. 2012, Slater et al. 2009).

Postoperativ sollte die Patientenversorgung durch ein interdisziplinäres Team erfolgen, um die bestmögliche Versorgung sicher zu stellen (Egerod et al. 2010). Besonders hervorzuheben ist die Relevanz einer adäquaten Schmerztherapie. In mehreren Studien konnte gezeigt werden, dass eine unzureichende Schmerzkontrolle nach der OP die Häufigkeit von postoperativem Delir und POCD erhöhen kann (Halaszynski 2009, Morrison et al. 2003, Zhang et al. 2013). Ebenso könnten Maßnahmen zur Delirprophylaxe förderlich sein, eine POCD zu verhindern, da ein postoperatives Delir ein wichtiger Risikofaktor für die Entstehung einer POCD ist (Bickel et al. 2008). Frühzeitige Rehabilitationsmaßnahmen nach der OP haben ebenfalls einen großen Stellenwert in der Prävention der POCD (Juliebø et al. 2009).

Unterschiedliche Ergebnisse zeigen sich in Bezug auf den Nutzen einer Gabe von Dexamethason postoperativ. Dexamethason, ein hochpotentes Steroid, wirkt entzündungshemmend und könnte so in der Theorie die neuroinflammatorische Antwort auf das Operationstrauma unterdrücken, was dem Auftreten der POCD entgegenwirken würde. In klinischen Studien konnte dieser Effekt

allerdings nur teilweise gezeigt werden. Viele Studien zeigten sogar gegenteilige Effekte (Fang et al. 2014, Ottens et al. 2014, Tomasi und Dossow-Hanfstingl 2014).

## **2.2. Kardi chirurgische Herzklappeneingriffe**

Herzklappenfehler und -erkrankungen sind häufige Probleme in den westlichen Industrieländern. Degenerative Prozesse spielen hier eine wichtige Rolle, aber auch entzündliche, rheumatische oder kongenitale Probleme können Herzklappenvitien auslösen.

Man unterteilt die Herzklappenvitien in Stenosen (Verengungen mit Einschränkung der Klappenöffnungsfläche) und Insuffizienzen (nicht suffizienter Verschluss der Klappen mit einem unphysiologischen Rückstrom von Blut über die Klappe im geschlossenen Zustand). Besonders häufig sind die Aortenklappe und die Mitralklappe von Problemen betroffen, da diese Klappen einer deutlich stärkeren Druckbelastung und dementsprechend stärkeren mechanischen Belastungen ausgesetzt sind als die Trikuspidal- und Pulmonalklappe (Vahanian et al. 2013). Gerade wenn ein Herzklappenvitium symptomatisch wird, ist eine OP häufig unumgänglich. Die häufigsten Herzklappen-OPs, welche im Rahmen dieser Arbeit in die Studie eingeschlossen wurden, sind im Folgenden beschrieben.

### **2.2.1. Aortenklappenvitien und operative Therapie**

Das häufigste Aortenklappenvitium ist die Aortenklappenstenose. Oft liegt hier eine kongenitale Fehlbildung der Klappe mit folgenden abnormen Strömungsbedingungen zu Grunde. Es kommt zur Fibrose und Verkalkung der Klappe. Auch rheumatische Entzündungen, degenerative oder arteriosklerotische Prozesse können eine solche Fibrosierung und Verkalkung der Klappe auslösen. Der Schweregrad wird anhand der effektiven Öffnungsfläche der Aortenklappe bestimmt. Außer der Stenose kann auch eine Klappeninsuffizienz auftreten. Hierbei schließt die Klappe nicht vollständig, sodass es zu einem unphysiologischen Rückstrom von Blut über die nicht geschlossene Klappe

kommt. Auslöser ist oft eine rheumatische Entzündung der Klappe, die zur Fibrosierung und Schrumpfung der Klappensegel führt. Auch eine Aortenwand-anomalie kann durch Dilatation der Aorta und somit auseinander ziehen der Klappensegel zu einer Klappeninsuffizienz führen (zum Beispiel im Rahmen eines Marfan-Syndroms) (Siewert, JR und Stein 2012). Wann die Indikation zur Aortenklappen-OP besteht, ist in den Leitlinien der europäischen und amerikanischen Fachgesellschaften beschrieben (Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie 2001).

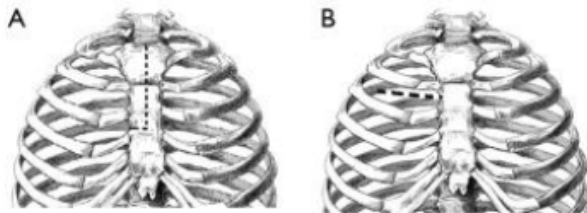
Mittlerweile gibt es mehrere verschiedene Möglichkeiten eine Aortenklappen-OP durchzuführen. Es gibt sowohl Aortenklappenersatzverfahren als auch Verfahren zur Aortenklappenrekonstruktion. Beim Aortenklappenersatz gibt es sowohl konventionelle Techniken über eine komplette mediane Sternotomie, als auch minimalinvasive Verfahren via Ministernotomie oder Minithorakotomie. Außerdem gibt es Verfahren, in denen Katheter gestützt eine Aortenklappe implantiert wird (TAVI). Die Invasivität der Eingriffe unterscheidet sich erheblich (Franke und Wahlers 2004). Die verschiedenen Verfahren werden im Folgenden näher vorgestellt.

Ein konventioneller Aortenklappenersatz ist nach wie vor das am häufigsten angewandte Verfahren zum Aortenklappenaustausch bei Patienten, die für eine große OP geeignet sind. Der Zugangsweg ist die komplette mediane Sternotomie. Die OP wird mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt (extrakorporale Zirkulation). Die Aorta ascendens wird mit einem Querschnitt eröffnet und die Segel der Aortenklappe werden vom Klappenring abgetragen. Dann wird die Klappenprothese im Klappenring fixiert (Siewert, JR und Stein 2012). Klappenprothesen können entweder mechanisch oder biologisch sein. Die 10-Jahres Überlebensrate nach einem konventionellen Aortenklappenersatz beträgt je nach Studie 65 bis 85% (Khan et al. 2001). 30 Tage postoperativ zeigten Smith *et al.* eine Mortalität von 6,5% (Smith et al. 2011). Selten kommt es vor, dass die Aortenklappe des Patienten in einem so guten Zustand ist, dass statt eines Ersatzes der Klappe eine Rekonstruktion vorgenommen werden kann. Der Vorteil einer Rekonstruktion liegt darin, dass wenig Fremdmaterial in den Körper eingebracht wird und postoperativ keine Antikoagulation vorgenommen werden muss (David und Feindel 1992). Der

Zugangsweg bei der Aortenklappenrekonstruktion entspricht dem des konventionellen Aortenklappenersatzes. Man nennt ein solches Vorgehen auch eine David-OP (Albes und Wahlers 2003). Die 10 Jahres Überlebensrate nach David-OP wird in Studien mit 96% angegeben (Oliveira et al. 2003).

Minimalinvasive Verfahren zum Aortenklappenersatz werden in den letzten Jahren zunehmend durchgeführt. Grund sind Vorteile in Hinsicht auf das kosmetische Ergebnis nach OP, schnellere Rehabilitation der Patienten, kürzere Krankenhausaufenthalte, kürzere Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation, weniger Wundinfektionen, postoperativ verbesserte respiratorische Funktion auf Grund der erhaltenen Thoraxstabilität, postoperativ geringere Schmerzen, weniger Blutverlust unter der OP und somit geringerer Transfusionsbedarf und eine schnellere Wundheilung im Vergleich zur KON OP (Khoshbin et al. 2011). Der häufigste Zugangsweg beim minimalinvasiven Aortenklappenersatz ist die partielle, obere Ministernotomie, gefolgt von der rechts anterioren Minithorakotomie ( Miceli et al. 2015, Schmitto et al. 2010).

Abbildung 1 verdeutlicht die Zugangswege bei einem minimalinvasiven Aortenklappenersatz.



A: Partielle, obere Sternotomie

B: Rechts anteriore

Minithorakotomie

Abbildung 1: Zugangswege bei dem minimalinvasiven Aortenklappenersatz (Glauber et al. 2015).

Der Austausch der Klappe erfolgt wie bei der konventionellen OP. In den letzten Jahren haben sich zunehmend nahtlos einsetzbare Klappenprothesen verbreitet. (Folliguet et al. 2012, Martens et al. 2011). Die durchschnittliche Überlebensrate ein Jahr nach OP liegt laut Kocher *et al.* bei 92,5% (Kocher et al. 2013).

Für Patienten, die auf Grund von Begleiterkrankungen, Alter oder generellem Gesundheitszustand nicht für eines der oben genannten OP-Verfahren geeignet

sind, hat sich in den letzten Jahren ein kathethergestütztes Verfahren zur Aortenklappenimplantation durchgesetzt. Hierbei wird von einer Aortenklappenimplantation und nicht von einem -ersatz gesprochen, da die native Aortenklappe *in situ* belassen wird und eine stentgestützte Klappenprothese über die native Klappe gesetzt wird. Der Zugangsweg ist entweder transfemorale (über die Arteria femoralis) oder transapikal (über eine kleine linkslaterale Mini-thorakotomie mit nachfolgender direkter Punktion des linken Ventrikels am Herzapex). Es wird ein Katheter eingebracht und bis zur Aortenklappe vorgeschoben. Die Prothese ist eine biologische Klappe, die in ein Stentgerüst eingenäht ist und auf Kathetergröße zusammengefaltet wird. Die Prothese wird in Aortenklappenposition vorgeschoben und hier entfaltet. Der Eingriff kann ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine am schlagenden Herzen durchgeführt werden (Al-Attar et al. 2009, Siewert, JR und Stein 2012). Die Mortalität 2 Jahre postoperativ beträgt nach einem Transkatheterverfahren laut Studien 33,9% bis 43,4 % (Kodali et al. 2012, Leon et al. 2010).

### **2.2.2. Mitralklappenvitien und operative Therapie**

Nach Aortenklappenvitien sind die Mitralklappenvitien die häufigsten Herzklappenprobleme der westlichen Industrieländer. Die jährliche Inzidenz degenerativer Mitralklappenerkrankungen wird auf 2 % bis 3 % geschätzt (Devereux et al. 2001, La Freed et al. 1999). Wie bei der Aortenklappe auch, werden die Vitien in Stenosen und Insuffizienzen eingeteilt. Häufiger ist die Mitralklappeninsuffizienz, die durch Schrumpfung der Segel im Rahmen einer rheumatischen Entzündung, Destruktion der Klappenstrukturen nach einer Endokarditis, Dilatation des Anulus im Rahmen eines dilatierten linken Ventrikels oder Papillarmuskelriss nach Myokardinfarkt bedingt ist. Aber auch Stenosen treten auf, zum Beispiel durch Verdickung und Elongation der Segel bei myxoider Degeneration der Mitralklappe (Adams et al. 2010). Anders als bei Aortenklappenvitien wird bei Erkrankungen der Mitralklappe immer primär die Rekonstruktion angestrebt, da so der Halteapparat der Klappe erhalten werden kann (Gummert et al. 2009). Wie schon bei den OPs der Aortenklappe können auch Mitralklappen-OPs sowohl konventionell als auch minimalinvasiv durchgeführt werden.



Eine konventionelle Mitralklappenrekonstruktion wird über eine mediane Sternotomie durchgeführt (Ding et al. 2014). Je nach Ursache der Mitralklappeninsuffizienz oder -stenose werden unterschiedliche Rekonstruktionsverfahren angewandt. (Siewert, JR und Stein 2012, Vahanian et al. 2013). Ein Klappenersatzverfahren kommt zum Einsatz, wenn die Mitralklappe so stark zerstört wurde (zum Beispiel im Rahmen einer Endokarditis), dass eine Wiederherstellung der Klappenintegrität nicht möglich ist (Siewert, JR und Stein 2012).

Das minimalinvasive Vorgehen bei der Mitralklappen-OP hat in den letzten Jahren deutlich an Bedeutung gewonnen. Der Zugang erfolgt hier über eine kleine Inzision der Brustwand im dritten oder vierten Interkostalraum rechts mit einer lateral ausgerichteten Thorakotomie (Diegeler 2014). Mittlerweile hat es sich etabliert, minimalinvasive Mitralklappen-OPs mit Hilfe einer Kameraoptik durchzuführen. Es wird mit endoskopischen Instrumenten operiert (Modi et al. 2009, Mohr et al. 1999). Auch ein Mitralklappenersatz kann minimalinvasiv durchgeführt werden.

### **2.2.3. Sicherheit, Effektivität und Vorteile minimalinvasiver Verfahren**

Seit minimalinvasive Verfahren zur Herzklappen-OP zur Verfügung stehen, hat es eine große Anzahl von Studien zu dem Thema gegeben. Diese beschäftigen sich damit, ob die weniger invasiven Verfahren mit der gleichen Sicherheit und Effektivität wie die konventionellen Verfahren eingesetzt werden können. Mittlerweile wurde in diversen Studien gezeigt, dass minimalinvasive Verfahren zum Herzklappenersatz und zur Herzklappenrekonstruktion mit einer nahezu identischen Mortalität und Morbidität einhergehen und dabei deutliche Vorteile für den Patienten mit sich bringen (Brown et al. 2009, Ding et al. 2014, Modi et al. 2006).

Blutungskomplikationen treten nach einer minimalinvasiven OP deutlich seltener auf und der Blutverlust unter der OP fällt geringer aus, sodass

Bluttransfusionen seltener benötigt werden als nach konventionellen OPs (Ding et al. 2014, Grossi et al. 1999, Hiraoka et al. 2014). Auch die Nachbeatmungszeit fällt bei minimalinvasiven OPs geringer aus (Miceli et al. 2014).

Postoperativ erleiden die Patienten weniger starke Schmerzen und Wundinfektionen bzw. Wundheilungsstörungen treten, auf Grund des kleineren Hautschnittes, seltener auf (Ritwick et al. 2013, Rojas und Haverich 2013). Außerdem sind respiratorische Probleme nach minimalinvasiven OPs seltener als nach konventionellen OPs, da die Thoraxstabilität nicht verändert wird (Tabata et al. 2008).

Der Aufenthalt auf der Intensivstation und auch die gesamte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus sind nach minimalinvasiven OPs kürzer, sodass Patienten schneller in die Rehabilitationsphase übergehen können. Auch die Rehabilitation fällt kürzer aus und die Integration ins alltägliche Leben und Berufsleben gelingt schneller, sodass die Kosten für das Gesundheitssystem verringert werden (Ding et al. 2014, Grossi et al. 1999, Hiraoka et al. 2014, Khoshbin et al. 2011). Außerdem fällt das kosmetische Ergebnis nach einer minimalinvasiven OP deutlich diskreter aus, was zur Patientenzufriedenheit wesentlich beiträgt (Ding et al. 2014).

Uneinigkeit herrscht in den Studien über die Auswirkung der Invasivität auf die Dauer der OP. Viele Studien berichten, dass eine minimalinvasive OP mit einem verlängerten Einsatz der Herz-Lungen-Maschine einhergeht (Brown et al. 2009, Ding et al. 2014). Allerdings ermöglichen neue OP-Methoden (wie zum Beispiel nahtlos einsetzbare Klappenprothesen oder Videoassistenz) immer kürzere Operationszeiten (Folliguet et al. 2012, Mohr et al. 1999). Auch Katheter gestützte Verfahren gehen mit einer deutlich geringeren OP Dauer einher.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die aktuelle Studienlage ein minimalinvasives Verfahren zur Herzklappen-OP als genauso effektiv und sicher ansieht wie ein konventionelles Verfahren. Zusätzlich lassen sich viele Vorteile in Hinblick auf den postoperativen Heilungsprozess für den Patienten erzielen.

### 2.3. POCD und Invasivität von chirurgischen Eingriffen

Obwohl die Vorteile eines minimalinvasiven OP-Verfahrens sehr gut erforscht sind, gibt es bisher kaum Untersuchungen zu der Frage, ob ein weniger invasives OP-Verfahren mit einer geringeren Auftretenswahrscheinlichkeit einer POCD einhergeht.

In einer Veröffentlichung von Tan und Amoako wird die These aufgestellt, dass minimalinvasive Verfahren mit einer geringeren POCD-Rate einhergehen müssten, da das gesetzte Gewebetrauma hier deutlich geringer ausfällt und damit auch die postoperative Entzündungsreaktion schwächer ausfällt (Tan und Amoako 2013). Im Jahr 2008 wurde anhand eines Patientenkollektives aus 70 Patienten, die entweder konventionell oder minimalinvasiv am Kolon operiert wurden, untersucht, ob sich die Invasivität des Eingriffes auf die postoperative kognitive Leistung auswirkte. Es konnte gezeigt werden, dass Patienten nach MIC OP in einigen Tests besser abschnitten als konventionell behandelte Patienten (Gameiro et al. 2008). Tan *et al.* veröffentlichten 2015 Ergebnisse einer klinischen Untersuchung mit insgesamt 44 Patienten, die entweder minimalinvasiv oder konventionell am Kolon operiert wurden. Es konnte kein Unterschied in der Häufigkeit einer POCD festgestellt werden, obwohl Entzündungsreaktionen nach der OP in der konventionellen Gruppe ausgeprägter ausfielen (Tan et al. 2015). Ähnliche Ergebnisse publizierten auch Selnes *et al.* im Jahr 2008. Die Gruppe untersuchte Patienten mit koronarer Herzkrankheit, die entweder eine invasive Operation (koronare Bypass-Versorgung) erhielten oder konservativ versorgt wurden. Es zeigte sich kein Unterschied in der POCD-Rate in den Vergleichsgruppen (Selnes OA et al. 2008). Dies würde die These unterstützen, dass das Auftreten einer POCD nicht von der Invasivität eines Eingriffes abhängt.

Letztlich liegen bisher nur wenige Publikationen zum Einfluss der Invasivität des operativen Eingriffes auf die Entstehung einer POCD vor, sodass bisher keine sichere Aussage über einen Zusammenhang getroffen werden kann.

### **3. Begründung, Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen der vorliegenden Arbeit**

#### **3.1 Begründung der vorliegenden Arbeit**

Eine POCD tritt insbesondere nach OPs am Herzen häufig auf (Canet et al. 2003, Hasender et al. 2012). Es ist bisher nicht sicher geklärt, warum dies der Fall ist. Häufig wird argumentiert, dass Herz-OPs besonders große und invasive OPs sind, die mit einer langen OP- und Narkosedauer, einem ausgeprägten Gewebetrauma mit entsprechendem inflammatorischen Reiz und einer langen Rekonvaleszenzdauer einhergehen. (Canet et al. 2003, Liu et al. 2014). Mittlerweile werden immer mehr minimalinvasive Herz-OPs durchgeführt. Dies führt dazu, dass sich viele der genannten Faktoren zu Gunsten der Patienten ändern. Da bei minimalinvasiv durchgeführten OPs das gesetzte Gewebetrauma deutlich geringer ausfällt als bei konventionellen OPs, fällt auch der postoperative inflammatorische Reiz weniger intensiv aus. Eine folgende neuroinflammatorische Kaskade könnte somit weniger stark aktiviert werden, was sich günstig auf kognitive Beeinträchtigungen nach der OP auswirken könnte (Terrando et al. 2011, Vacas et al. 2013). Die Narkosedauer ist bei minimalinvasiven OPs auf Grund der geringeren Nachbeatmungszeit kürzer (Miceli et al. 2014). Da eine lange Dauer der Narkose als ein Risikofaktor für die Entstehung einer POCD gilt, könnte sich die kürzere Narkose ebenfalls positiv auswirken (Liu et al. 2014). Auch postoperativ schlecht kontrollierte Schmerzen sind ein Risikofaktor für POCD (Halaszynski 2009, Zhang et al. 2013). Da minimalinvasive OPs mit einer geringeren postoperativen Schmerzintensität und -dauer einhergehen, kann auch diese Tatsache einen Schutz vor dem Auftreten einer POCD darstellen (Ritwick et al. 2013).

All diese Faktoren könnten also bewirken, dass eine POCD nach einem minimalinvasiven Eingriff am Herzen seltener auftritt als nach einem konventionellen Eingriff. Allerdings ist dieser Zusammenhang bisher nicht hinreichend in klinischen Studien untersucht worden, obwohl Rasmussen *et al.* schon 2001 die These aufstellten, dass ein minimalinvasiv durchgeführter operativer Eingriff einen protektiven Wert in der Pathogenese der POCD haben

könnte (Rasmussen et al. 2001). Um die Lücken in der Literatur zu füllen, wird diese Arbeit die Entstehung einer POCD in Abhängigkeit von der Invasivität einer kardiochirurgischen Herzklappen-OP untersuchen.

### **3.2 Zielsetzung der vorliegenden Arbeit**

Die vorliegende Arbeit zielt auf die Untersuchung der Entwicklung einer POCD in Abhängigkeit von der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffs und damit assoziierter Variablen ab.

Es handelt sich dabei um die erste Studie, die die Auftretenshäufigkeit einer POCD zwischen konventionell und minimalinvasiv behandelten kardiochirurgischen Patienten vergleicht.

Zusätzlich sollen Zusammenhänge mit Variablen untersucht werden, die sich in der Literatur als wichtig hinsichtlich der Entwicklung einer POCD erwiesen haben. Zu diesen zählen der postoperativ empfundene Schmerz, der Entzündungsparameter CRP postoperativ (als Marker inflammatorischer Prozesse) und die Narkosedauer. Es soll geprüft werden, ob diese mutmaßlich assoziierten Variablen tatsächlich mit der Invasivität des Eingriffs zusammenhängen und ob sie Einfluss auf die Entwicklung einer POCD haben könnten.

### **3.3 Fragestellungen und Hypothesen**

Die erste Fragestellung beschäftigt sich damit, ob Patienten, die minimalinvasiv kardiochirurgisch operiert werden, seltener von POCD betroffen sind als Patienten, die ein konventionelles OP Verfahren erhalten.

#### **Fragestellung 1:**

Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer POCD zwischen Patienten, die eine minimalinvasiv durchgeführte Herzklappen-OP erhalten und Patienten, die sich einer konventionellen OP unterziehen?

In diesem Kontext werden folgende Hypothesen überprüft:

Hypothese 1.1:

Es gibt einen Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer POCD 1 Woche (T1) postoperativ. Minimalinvasiv behandelte Patienten sind seltener von einer POCD betroffen als konventionell operierte Patienten.

Hypothese 1.2:

Es gibt einen Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer POCD 3 Monate (T2) postoperativ. Minimalinvasiv behandelte Patienten sind seltener von einer POCD betroffen als konventionell operierte Patienten.

Die zweite Fragestellung beschäftigt sich mit der Annahme, dass Risikofaktoren für das Auftreten einer POCD (Schmerzen, CRP und Narkosedauer) mit der Invasivität des Eingriffs zusammenhängen. Es soll untersucht werden, ob ein minimalinvasives Verfahren mit der Reduktion dieser Risikofaktoren der POCD einhergeht.

### **Fragestellung 2:**

Unterscheiden sich Patienten mit minimalinvasiver Herzklappen-OP von konventionell operierten Patienten in Variablen, die mit der Invasivität des Eingriffs assoziiert sind und als Risikofaktoren für eine POCD angenommen werden?

Zu dieser Thematik werden folgende Hypothesen überprüft:

Hypothese 2.1:

Die Narkosedauer (in Minuten) bei minimalinvasiv durchgeführten Operationen ist kürzer als die Narkosedauer (in Minuten) bei konventionellen Verfahren.

Hypothese 2.2:

Patienten, die minimalinvasiv behandelt werden, erleiden in den ersten 5 Tagen postoperativ weniger starke Schmerzen als konventionell behandelte Patienten.

Hypothese 2.3:

Bei minimalinvasiv behandelten Patienten fällt der postoperativ Infektionsparameter CRP niedriger aus als bei konventionell behandelten Patienten.

Mit der dritten Fragestellung wird überprüft, ob sich Zusammenhänge zwischen dem Auftreten einer POCD und mit der Invasivität des Eingriffs assoziierten Variablen zeigen. Darüber hinaus wird geprüft, ob sich unter den mit der Invasivität des Eingriffs assoziierten Variablen unabhängige Prädiktoren einer POCD identifizieren lassen.

### **Fragestellung 3:**

Zeigt sich eine Woche postoperativ (T1) ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD einerseits und der Narkosedauer, dem postoperativen Infektionsparameter CRP und der postoperativen Schmerzstärke andererseits? Welche mit der Invasivität des Eingriffs assoziierten Variablen stellen unabhängige Prädiktoren einer zu T1 beobachteten POCD dar?

Vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur werden folgende Hypothesen geprüft:

Hypothese 3.1:

Es zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Narkosedauer und dem Auftreten einer POCD.

Hypothese 3.2:

Es zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Stärke der in den ersten 5 Tagen postoperativ empfundenen Schmerzen und dem Auftreten einer POCD.

Hypothese 3.3:

Es zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Höhe des Infektionsparameters CRP postoperativ und dem Auftreten einer POCD.

## **4. Methodik**

### **4.1 Rahmen**

Die vorliegende Untersuchung wurde innerhalb einer im Rahmen der Dr. Günther Buch-Stiftungsprofessur für Gerontoanästhesiologie am UKE laufenden prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie (DeIPOCD) zur Überprüfung des Effekts zwischen Maßnahmen zur Delirprävention und dem Auftreten einer POCD bei kardiochirurgischen Patienten durchgeführt. Bei der DeIPOCD-Studie erhält die Interventionsgruppe ein standardisiertes Delirmonitoring und eine nicht-medikamentöse, anhand einer Checkliste durchgeführte, Delirprophylaxe und wird gegen eine Standardgruppe, die kein standardisiertes Delirmonitoring und keine anhand einer Checkliste durchgeführte Delirprophylaxe (normale Versorgung) erhält, getestet.

In die vorliegende Arbeit wurden die ersten 212 teilnehmenden Patienten der DeIPOCD-Studie eingeschlossen. Es wurden sowohl Patienten der Standardgruppe, als auch der Interventionsgruppe eingeschlossen. Anschließend wurde für den Einfluss der durchgeführten Delirprophylaxe, als Variable mit möglicher Assoziation zum Outcome, kontrolliert.

### **4.2 Studiendesign und Messzeitpunkte**

Die vorliegende Studie ist eine prospektive Längsschnittstudie mit drei Messzeitpunkten, zu denen die Patienten neuropsychologisch getestet wurden.

Die Messzeitpunkte wurden wie folgt durchgeführt:

T0: Erste Testung des Patienten präoperativ.

T1: Zweite Testung des Patienten zwischen dem 5. und 10. Tag postoperativ.

T2: Dritte Testung des Patienten 3 Monate (+/- 14 Tage) postoperativ.

Zusätzlich wurden die Patienten in einem Beobachtungszeitraum (erster postoperativer Tag bis fünfter postoperativer Tag) dreimal täglich visitiert. Hierbei wurden medizinische Daten aus den Patientenakten erhoben und die



Patienten zu Nebenwirkungen (z. B. Schmerzstärke) befragt. Es wurde täglich bewertet, ob ein postoperatives Delir vorliegt. Den zeitlichen Ablauf der Messzeitpunkte verdeutlicht Abbildung 2.

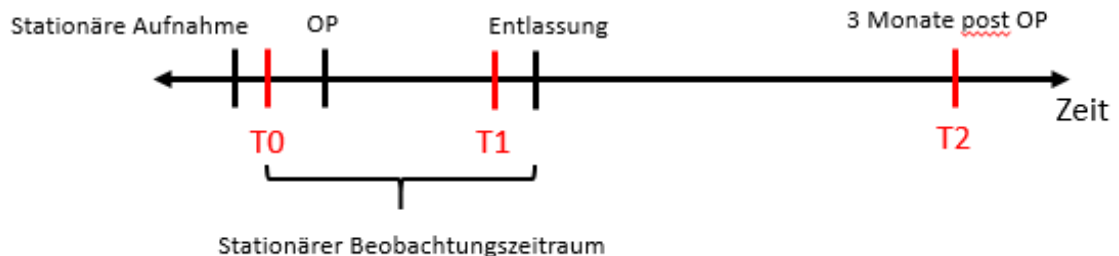


Abbildung 2: Zeitliche Abfolge der Messzeitpunkte.

### 4.3 Stichprobenrekrutierung

Die Stichprobe wurde aus Patienten rekrutiert, die zwischen dem 01.05.2014 und dem 01.12.2014 im Universitären Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für einen kardiochirurgischen Herzklappeneingriff stationär aufgenommen wurden. Eingeschlossen wurden Patienten  $\geq 60$  Jahre, die für einen kardiochirurgischen Herzklappeneingriff  $\geq 60$  Minuten geplant waren.

Von der Teilnahme ausgeschlossen wurden Patienten, deren Muttersprache nicht Deutsch war oder die nicht lesen und schreiben konnten. Des Weiteren konnten Patienten, die unter nicht korrigierbaren Seh- oder Hörstörungen litten, nicht teilnehmen. C2-Abusus und i.v.-Drogenabusus sowie chronischer Benzodiazepinabusus (Benzodiazepin-Gebrauch  $>2$  x/Woche) stellten weitere Ausschlusskriterien dar. Auch bestimmte neurologische Vorerkrankungen wie ein Apoplex, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose und Epilepsie stellten Ausschlussfaktoren dar. Bei Zustand nach Hirntumor oder schwerem Schädel-Hirn-Trauma wurde ebenfalls von einer Teilnahme abgesehen. Eine bestehende Psychose oder eine geistige Behinderung stellten weitere Ausschlusskriterien dar. Patienten, welche einen Testscore von unter 24 Punkten im Mini-Mental Status Test (MMST) oder eine vorbekannte Demenz aufwiesen, konnten

ebenfalls nicht eingeschlossen werden. Ferner wurden dialysepflichtige Patienten von der Teilnahme ausgeschlossen.

Die Patienten wurden bei stationärer Aufnahme zu gleichen Teilen von der Autorin dieser Arbeit bzw. einem weiteren Doktoranden angesprochen und mittels eines schriftlich verfassten Patienteninformationsbogens und eines ausführlichen Gesprächs über die Hintergründe und den Ablauf der Studie informiert. Fragen seitens der Patienten wurden beantwortet und geklärt. Nur Patienten, die schriftlich in die Teilnahme an der Studie einwilligten, gingen in die Untersuchung ein. Gründe für eine Nichtteilnahme wurden dokumentiert.

## **4.4 Ablauf der Untersuchung**

### **4.4.1. Messzeitpunkt T0**

Alle Patienten, die bei stationärer Aufnahme ihr schriftliches Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben haben, wurden präoperativ neuropsychologisch getestet. Hierzu wurden die Patienten in einem ruhigen Testraum mittels einer neuropsychologischen Testbatterie von der Autorin dieser Arbeit oder einem weiteren medizinischen Doktoranden zu gleichen Anteilen untersucht. Zuvor erhielten die Autorin dieser Arbeit und der zweite Testleiter eine ausführliche Schulung in der Durchführung der neuropsychologischen Testbatterie durch eine Neuropsychologin. Im Raum waren nur der Testleiter und der Patient anwesend. Die Testungen fanden zwischen 8.00 Uhr morgens und 18.00 Uhr abends statt.

### **4.4.2. Stationärer Beobachtungszeitraum**

Nach der OP (vom 1. bis zum 5. Tag postoperativ) wurden die teilnehmenden Patienten dreimal täglich auf der Station visitiert. Dies geschah morgens, mittags und abends.

Bei den täglichen Besuchen wurden medizinische Behandlungsdaten sowie subjektive Empfindungen der Patienten erfasst. Hierzu zählten unter anderen: Intensität der Schmerzen in Ruhe und in Bewegung anhand einer numerischen

Ratingskala (NRS) dreimal täglich, Infektionsparameter im Blut (CRP), Blutdruck, Herzfrequenz und Schlafqualität.

Der Infektionsparameter CRP wurde den vorliegenden Behandlungsunterlagen entnommen. Es wurden keine separaten Blutentnahmen im Rahmen dieser Studie durchgeführt. Da bei einem Großteil der teilnehmenden Patienten eine Bestimmung des CRP-Wertes am zweiten postoperativen Tag erfolgte, wurde dieser Wert (CRP am 2. postoperativen Tag) zur Auswertung herangezogen. Zur Bewertung der Schmerzintensität postoperativ wurde aus den vorliegenden Werten pro Tag (Schmerzen in Ruhe und in Bewegung jeweils morgens, mittags und abends) der Maximalwert des Tages ermittelt. Aus den Maximalwerten der ersten fünf postoperativen Tage wurde ein addierter Summenscore gebildet.

#### **4.4.3. Messzeitpunkt T1**

Die Patienten wurden eine Woche nach der OP erneut auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit getestet. Die Testung fand, je nach Entlassungsdatum und Gesundheitszustand des Patienten, am 5. bis 10. postoperativen Tag statt. Hierzu wurden die Patienten erneut in einen ruhigen Testraum gebracht. Es wurde darauf geachtet, dass der Test mit demjenigen Testleiter stattfand, der auch die Testung zum Messzeitpunkt T0 durchgeführt hatte. Die neuropsychologische Testbatterie wurde erneut durchgeführt. Sofern vorhanden kamen parallele Testversionen zum Einsatz, um Gedächtniseffekte zu minimieren.

#### **4.4.4. Messzeitpunkt T2**

Die Patienten wurden etwa 2,5 Monate nach der OP telefonisch (oder falls keine telefonische Erreichbarkeit gegeben, per Post) kontaktiert und zu einer erneuten Testung einbestellt. Die dritte neuropsychologische Testung fand 3 Monate +/- 14 Tage nach der OP statt. Der Test wurde wieder in einem ruhigen Testraum mit demselben Testleiter, der die Tests zu den vorherigen Messzeitpunkten angeleitet hatte, durchgeführt. Sofern vorhanden kamen erneut

parallele Testversionen zum Einsatz, um Gedächtniseffekte zu minimieren.

## **4.5 Ethik**

Jeder Patient wurde ausführlich über die Hintergründe und den Ablauf der Studie aufgeklärt. Dazu wurde den Patienten ein Informationsschreiben ausgehändigt, in dem alle relevanten Informationen zusammengefasst waren. Hier wurde auch ausführlich auf die Freiwilligkeit der Teilnahme und das Rücktrittsrecht sowie die datenschutzrechtlichen Bestimmungen hingewiesen. Außerdem wurde ein Aufklärungsgespräch mit jedem Probanden geführt, in dem Fragen geklärt werden konnten. Jeder Patient unterzeichnete eine Einverständniserklärung. Alle erhobenen Daten wurden streng vertraulich behandelt. Sämtliche Daten wurden pseudonymisiert. Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Hamburger Ärztekammer für die DeIPOCD-Studie liegt vor (Nr. PV4654 vom 10.03.2014).

## **4.6 Erhebungsinstrumente**

### **4.6.1. Überblick**

Die Erhebung der kognitiven Fähigkeiten erfolgte mittels neuropsychologischer Testbatterie. Diese umfasste verschiedene Tests zur Prüfung der Aufmerksamkeit in Form des Subtests „tonische Alertness“ aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) (Zimmermann und Fimm 2012,2014) und der Zeit in Sekunden beim Trail Making Test Form A+B (TMT-A, TMT-B) (Arbuthnott und Frank 2000). Die Gedächtnisleistung wurde in Form der Summe des Untertests “Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts” der Wechsler Adult Intelligence Scale® – Fourth Edition (WAIS IV) (Petermann 2012) sowie der Lerndurchgänge (Durchgänge 1 bis 5) und Verlust nach Delay (Durchgänge 5 bis 7) des verbalen Lern- und Merkfähigkeitstests (VLMT) (Helmstaedter et al. 2001) erhoben. Zur Prüfung der Exekutivfunktionen wurde die Summe richtiger Begriffe in den Subtests “Formallexikalischer und semantischer Kategorienwechsel” und „Buchstabenwechsel“ des Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) (Aschenbrenner et al. 2000) herangezogen.

Welche Messinstrumente zu welchem Messzeitpunkt angewandt wurden, verdeutlicht Tabelle 1.

Tabelle 1: Messinstrumente zu den jeweiligen Testzeitpunkten

Test	T0	T1	T2
<b>Messzeitpunkt</b>			
<b>MMST</b> Version 1	X		X
<b>MMST</b> Version 2		X	
<b>VLMT</b> Version 1	X		
<b>VLMT</b> Version 2		X	
<b>VLMT</b> Version 3			X
<b>TMT-A / -B</b>	X	X	X
<b>TAP</b> Subtest Alertness	X	X	X
<b>WAIS-IV</b> Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts	X	X	X
<b>RWT</b> Formallexikalischer Kategorienwechsel Version 1	X		X
<b>RWT</b> Semantischer Kategorienwechsel Version 2		X	
<b>MMST:</b> Mini-Mental Status Test <b>VLMT:</b> Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest <b>TMT-A / -B:</b> Trail Making Test A+B <b>TAP:</b> Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung <b>WAIS-IV:</b> Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition <b>RWT:</b> Regensburger Wortflüssigkeits-Test			

#### 4.6.2. Mini Mental Status Test (MMST)

Im Mini Mental Status Test werden verschiedene kognitive Funktionen getestet. Jede korrekt gelöste Aufgabe wird mit Punkten bewertet. Eine falsche Antwort erhält 0 Punkte. Es können insgesamt 30 Punkte erreicht werden, was einer einwandfreien kognitiven Funktion entspricht. Das niedrigste mögliche Testergebnis ist 0 Punkte. Dies entspricht einer maximalen kognitiven Einschränkung. Testergebnisse von 30 – 27 Punkten weisen auf eine normale kognitive Funktion hin. Ein Testergebnis von 20 – 26 Punkten weist auf ein leichtes dementielles Syndrom hin. Von einem moderaten dementiellen Syndrom geht man bei einem Testergebnis von 10 – 19 Punkten aus. Testergebnisse von 9

Punkten und weniger weisen auf ein schweres dementielles Syndrom hin. Patienten, die im MMST ein Ergebnis von < 24 Punkten erreichten, wurden von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen.

Die Aufgabenkomplexe des MMST umfassen Merkfähigkeit, zeitliche und örtliche Orientierung, Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit, Benennen, Wiederholen, Verstehen, Lesen, Schreiben und Zeichnen. Der MMST wurde zu allen Messzeitpunkten durchgeführt. Zu den Messzeitpunkten T0 und T2 wurden identische Testbögen verwendet. Zum Messzeitpunkt T1 wurde ein paralleler Testbogen eingesetzt, um Gedächtniseffekte zu minimieren (Folstein et al. 2010).

Im Folgenden werden die einzelnen Aufgabenkomplexe des MMST näher beschrieben.

- **Merkfähigkeit**

Der Patient wird gebeten, sich 3 Wörter zu merken und diese im Anschluss zu wiederholen. Es sind maximal drei Lernversuche zulässig. Für jedes, in der ersten Lernrunde korrekt genannte, Wort wird ein Punkt vergeben. Im Anschluss wird der Patient gebeten, die Wörter zu behalten. Es wird darauf hingewiesen, dass zu einem späteren Zeitpunkt noch einmal nach den Wörtern gefragt wird.

- **Zeitliche Orientierung**

Der Patient wird nach verschiedenen Aspekten der zeitlichen Orientierung gefragt, z.B.: „Welcher Tag ist heute?“. Die Abfrage umfasst Jahr, Jahreszeit, Monat, Wochentag und Datum. Für jede korrekte Antwort wird ein Punkt vergeben.

- **Örtliche Orientierung**

Der Patient wird nach verschiedenen Aspekten der örtlichen Orientierung gefragt, z.B.: „Wo sind wir jetzt?“. Die Abfrage umfasst Land, Stadt, Stadtteil, Gebäude und Stockwerk.

- **Erinnerungsfähigkeit**

Der Patient wird gebeten, die drei Wörter, die er sich zu Beginn des MMST merken sollte, zu wiederholen. Hierbei wird getestet, ob der Patient in der Lage ist, die Wörter korrekt zu reproduzieren. Für jedes richtige Wort wird ein Punkt gegeben. Die Reihenfolge der genannten Wörter wird nicht bewertet.

- **Aufmerksamkeit und Rechenfertigkeit**

Der Patient wird aufgefordert, eine bestimmte Zahl von 100 abzuziehen, und dann erneut diese Zahl von jedem Ergebnis abzuziehen. Der Patient wird unterbrochen, sobald er fünf Subtraktionen durchgeführt hat. Eine Antwort wird dann als richtig bewertet und mit einem Punkt versehen, wenn die genannte Zahl um die abziehende Zahl geringer als das zuvor genannte Ergebnis ist (auch dann, wenn das zuvor genannte Ergebnis nicht korrekt war).

- **Benennen**

Der Testleiter zeigt auf einen Körperteil und fragt den Patienten: „Was ist das?“. Für jedes richtig benannte Körperteil wird ein Punkt vergeben.

- **Wiederholen**

Der Patient wird gebeten, einen Satz zu wiederholen. Hierbei wird ein Punkt vergeben, wenn der Satz genau wiederholt wird. Leichte Abweichungen in der Satzstellung, etc. werden nicht toleriert.

- **Verstehen**

Dem Patienten wird ein Bogen mit drei Figuren vorgelegt. Der Patient wird gebeten, in einer bestimmten Reihenfolge auf die Figuren zu zeigen. Für jede Form, die in der richtigen Reihenfolge gezeigt wurde, wird ein Punkt vergeben. Es können maximal 3, minimal 0 Punkte vergeben werden.

- **Lesen**

Dem Patienten wird eine Karte mit einem Stimulus in geschriebener Form vorgelegt. Der Patient wird aufgefordert zu tun, was auf der Karte steht. Für die korrekte Ausführung wird ein Punkt vergeben.

- **Schreiben**

Dem Patienten wird ein leeres Blatt vorgelegt. Er wird gebeten, einen beliebigen Satz zu schreiben. Reagiert der Patient darauf nicht, wird er aufgefordert darüber zu schreiben wo er lebt. Für einen verständlichen Satz, der mindestens ein Subjekt und ein Verb enthält, wird ein Punkt vergeben. Fehler der Grammatik oder Rechtschreibung werden hierbei ignoriert.

- **Zeichnen**

Dem Patienten wird eine Zeichnung einer geometrischen Figur vorgelegt. Er wird gebeten, die Figur abzuzeichnen. Es wird ein Punkt vergeben, wenn der Proband die Figur korrekt aufgezeichnet hat.

### **4.6.3. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)**

Der VLMT prüft das verbale und deklarative episodische Gedächtnis. Hierbei werden Kurz- und Langzeitgedächtnis sowie Arbeitsspeicherprozesse und Wiedererkennungprozesse getestet (Helmstaedter et al. 2001).

Es werden dem Patienten 15 Wörter in insgesamt 5 Lerndurchgängen im 2-Sekunden-Takt vorgelesen. Es wird darauf geachtet, dass kein Wort besonders betont wird (z.B. Absenken der Stimme beim letzten Wort der Reihe). Die Wörter werden immer in der selben Reihenfolge vorgelesen. Nach jedem Vorlesedurchgang wird der Patient aufgefordert, die Wörter frei zu reproduzieren. Hierbei führt der Testleiter Protokoll. Auf die Reihenfolge der Nennung soll nicht geachtet werden. Nach dem fünften Lerndurchgang folgt das Vorlesen einer Interferenzliste, die ebenfalls 15 (neue) Wörter enthält. Auch nach dieser Vorleserunde wird der Patient gebeten, die neuen Wörter frei zu reproduzieren. Die genannten Wörter werden protokolliert. Danach soll der Patient erneut die Wörter der Lernliste wiederholen. Auch hier werden die nun noch genannten Wörter dokumentiert. Nach einer Zeitspanne von 20-30 Minuten, in denen der Patient andere, non-verbale Tests bearbeitet (TMT-A und -B sowie TAP) wird er erneut gebeten, die Wörter der Lernliste zu reproduzieren. Es wird vorher nicht darauf hingewiesen, dass die Wörter später noch einmal abgefragt werden. Die erinnerten Wörter werden protokolliert.

Anschließend wird dem Patienten eine Wiedererkennungsliste vorgelesen. Hier soll der Patient nach jedem vorgelesenen Wort entscheiden, ob es sich um ein Wort der Lernliste handelt oder nicht. Dabei werden sowohl Wörter der Lernliste als auch Wörter der Interferenzliste und neue, noch nicht genannte Wörter vorgelesen. Die Wörter ähneln teilweise semantisch oder phonetisch den Wörtern der Lernliste (z.B. Trommel – Pauke oder Garten – Warten). Jede „Ja“-Antwort wird protokolliert.

Um Gedächtniseffekte zu minimieren, wurden zu jedem Messzeitpunkt parallele Versionen des VLMTs genutzt (Helmstaedter et al. 2001).



#### **4.6.4. Trail Making Test A + B (TMT A + B)**

Der Trail Making Test nach Reitan (1992) ist ein Testverfahren, in dem insbesondere die kognitive Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und die Aufmerksamkeitsteilung geprüft werden. Darüber hinaus erlaubt dieser Test eine Aussage über die visuelle Suchgeschwindigkeit, mentale Flexibilität und exekutive Funktionen (höhere kognitive Prozesse wie Problemlösung und Nutzung abstrakter Konzepte).

Er besteht aus zwei Teilen. Dem TMT - A, in dem der Patient auf einem Papierbogen die Zahlen von 1 bis 25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden soll einerseits, und dem TMT - B, in dem alternierend Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und Buchstaben nach dem Alphabet verbunden werden (1-A-2-B-3-C-usw.) andererseits. Es wird bei beiden Versionen die Zeit gestoppt. Der Testleiter weist auf eventuell begangene Fehler hin und der Patient wird aufgefordert, diese zu korrigieren und fortzufahren. Fehler werden nicht dokumentiert, allerdings nehmen diese Einfluss auf die benötigte Zeit zur Bearbeitung des Tests. Die Zeit, die zur Bearbeitung des TMT-A benötigt wird, dient als Indikator für die Reaktionsgeschwindigkeit. Im TMT-B werden vor allem Exekutivfunktionen wie Teilung der Aufmerksamkeit abgefordert (Reitan 1992).

#### **4.6.5. Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP 2.3)**

Die TAP 2.3 ist eine am Computer (bzw. Laptop) durchzuführende Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung. Sie besteht aus insgesamt 13 unterschiedlichen Subtests, von denen für diese Studie einer von drei im Rahmen der Hauptstudie zum Einsatz kommenden Subtests ausgewählt wurde („Alertness“).

In der TAP ist der Patient aufgefordert, auf einfache, auf dem Laptop dargebotene (sprachfreie) Reize per Tastendruck zu reagieren. Hierzu wird der Laptop mit einer Bildschirmfernung von ca. 50-60 cm zum Patienten platziert. Dem Patienten wird eine Reaktionstaste bereitgelegt, mit Hilfe derer er auf die dargebotenen Reize reagieren soll. Als Indikator für Aufmerksamkeit wird in der TAP die Reaktionsgeschwindigkeit des Patienten bestimmt und eventuell

begangene Fehler werden aufgezeichnet (Zimmermann und Fimm 2012,2014). Im Subtest „Alertness“ wird der allgemeine Wachzustand des Patienten erfasst. Dieser ist Grundvoraussetzung der Aufmerksamkeitsleistung zur Bearbeitung aller folgenden Aufgaben am Laptop und auch der anderen Aufgaben der Testbatterie. Der Wachzustand ermöglicht es den Patienten, in angemessener Weise auf Aufforderungen zu reagieren.

In der Bildschirmmitte erscheint gut sichtbar ein Kreuz. Der Patient wird aufgefordert die Reaktionstaste zu drücken, sobald das Kreuz erscheint. Hierbei darf der Patient den Finger über der Taste halten, um schnell reagieren zu können. Der Test wird unter zwei Bedingungen durchgeführt. In der ersten Bedingung erscheint ein Kreuz in unregelmäßigen Zeitintervallen auf dem Bildschirm und der Patient reagiert auf jedes Kreuz mit Tastendruck. Bei der zweiten Bedingung ertönt zunächst ein Warnton, nach dem Warnton erscheint ein Kreuz auf dem Bildschirm. Der Patient wird aufgefordert, die Taste zu drücken, sobald das Kreuz erscheint. Es soll nicht schon beim Warnton die Taste betätigt werden. Es gibt vier Durchgänge in diesem Test. Zu Beginn einen Durchgang ohne Warnton, danach zwei Durchgänge mit Warnton und zum Schluss noch einen Durchgang ohne Warnton.

Als Indikator für den Wachzustand wird die Reaktionsgeschwindigkeit bestimmt. Über die Reaktionszeit kann auf die allgemeine Wachheit eines Patienten und auf den Aktivierungsanstieg nach einem Hinweisreiz geschlossen werden. Eventuelle Verlangsamungen fallen hier auf. Ein Blick auf die Variabilität der Reaktionszeiten kann Auskunft über die Stabilität bzw. Instabilität des Leistungsniveaus geben. Sollte ein Trend im Verlauf der Reaktionszeiten erkennbar sein (z.B. langsamer werden zum Ende des Tests hin) so spricht dies für Ermüdung des Patienten.

#### **4.6.6. Deutschsprachige Adaptation der Wechsel Adult Intelligence Scale® – Fourth Edition , Subtest „Zahlen nachsprechen“**

Die WAIS-IV besteht aus insgesamt 15 Subtests zur Beurteilung kognitiver Fähigkeiten. In dieser Studie wird der Subtest „Zahlen nachsprechen“

verwendet, welcher das Arbeitsgedächtnis erfasst. Zunächst wird der Test „Zahlen nachsprechen vorwärts“ durchgeführt. Dazu werden dem Patienten Zahlenreihenfolgen vorgelesen. Die Zahlen werden mit einer Frequenz von einer Zahl pro Sekunde vorgelesen und die Stimme wird am Ende der Zahlenreihe gesenkt. Es wird mit Zahlenreihen, die aus zwei Zahlen bestehen begonnen. Der Patient wird gebeten, nach dem Vorlesen die Zahlen in derselben Reihenfolge zu wiederholen. Eine korrekt wiedergegebene Zahlenreihenfolge wird mit einem Punkt bewertet. Es werden immer zwei Zahlenreihen gleicher Länge vorgelesen, auch wenn der Patient die erste Zahlenfolge der Länge richtig wiedergegeben hat. Wenn einer der zwei Versuche pro Zahlenfolge korrekt wiedergegeben wurde, wird mit einer Zahlenfolge, die um eine Zahl verlängert ist, fortgefahren. Die längste Zahlenfolge ist dabei 9 Ziffern lang. Werden beide Versuche einer Runde falsch beantwortet, wird der Test nach der Runde beendet.

Beim Test „Zahlen nachsprechen rückwärts“ werden dem Patienten in gleicher Weise Zahlenfolgen dargeboten. Hier wird der Patient allerdings gebeten, die Zahlen in umgekehrter Reihenfolge zu wiederholen (sprich von Hinten nach Vorne). Es wird ein Punkt für jede korrekt umgedrehte Zahlenfolge gegeben. Die längste dargebotene Zahlenfolge besteht hier aus 8 Ziffern. Werden beide Versuche einer Runde falsch beantwortet, wird der Test nach der Runde beendet (Petermann 2012).

#### **4.6.7. Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT), Subtests „formallexikalischer und semantischer Kategorienwechsel“**

Der Regensburger Wortflüssigkeits-Test besteht aus 14, einzeln normierten Subtests zur Erfassung der verbalen Wortflüssigkeit. Hier werden die Subtests „formallexikalischer Kategorienwechsel“ und „semantischer Kategorienwechsel“ in je zwei unterschiedlichen Formen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten genutzt. Die Subtests erfassen reaktive kognitive Flexibilität (Shifting) und Exekutivfunktionen (höhere kognitive Prozesse wie Problemlösung und Nutzung abstrakter Konzepte).

Beim Subtest „formallexikalischer Kategorienwechsel“ wird der Patient

aufgefordert, in einer bestimmten Zeit (2 Minuten) möglichst viele, unterschiedliche Wörter zu nennen, die abwechselnd mit unterschiedlichen Anfangsbuchstaben beginnen sollen. Dabei sind weder Nennungen von Namen oder Eigennamen (z.B. Stadt- oder Landnamen) noch Mehrfachnennung eines Wortes oder Mehrfachnutzung desselben Wortstammes zulässig.

Im Subtest „semantischer Kategorienwechsel“ sollen die Patienten in einer bestimmten Zeit (wieder 2 Minuten) möglichst viele unterschiedliche Wörter aus zwei verschiedenen Kategorien nennen. Es kommen parallele Testversionen zum Einsatz, um Gedächtniseffekte zu minimieren.

Es wird die Anzahl der korrekt genannten Wörter dokumentiert (Aschenbrenner et al. 2000).

#### **4.6.8. Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)**

Mit dem MWT-B wird das allgemeine, prämorbid Intelligenzniveau bestimmt. Es handelt sich hierbei um einen Leistungstest.

Dem Patienten wird ein doppelseitiger Bogen vorgelegt, auf dem in 37 Reihen je 5 Wörter aufgedruckt sind. In jeder Reihe befindet sich hierbei höchstens ein reales, umgangs- oder wissenschaftssprachliches, bekanntes Wort. Die anderen 4 Wörter sind fiktive, neugebildete Wörter. Der Patient wird aufgefordert, in jeder Reihe höchstens ein Wort durchzustreichen, das ihm oder ihr bekannt ist (oder zumindest bekannt vorkommt). Der Schwierigkeitsgrad nimmt hierbei von Reihe 1 bis Reihe 37 zu. Wenn in einer Reihe kein Wort bekannt ist, wird die Reihe frei gelassen (Lehrl 2005).

#### **4.6.9. Numerische Ratingskala zur Erfassung von Schmerzen (NRS)**

Die NRS dient zur Selbsteinschätzung des Schmerzlevels durch den Patienten. Hierbei soll der Patient die Intensität der aktuellen Schmerzen (im Moment der Befragung) auf einer Skala von 0 (entspricht keinem Schmerz) bis 10 (entspricht dem stärksten vorstellbaren Schmerz) einordnen. Es werden Schmerzen in Ruhe und Schmerzen unter Belastung bewertet.

Die Schmerzintensität wurde zu allen Messzeitpunkten erfasst, zusätzlich wurden die Schmerzen im stationären Beobachtungszeitraum (1. bis 5. postoperativer Tag) dreimal täglich anhand der NRS erfasst und dokumentiert. Die numerische Ratingskala ist in Abbildung 3 dargestellt.

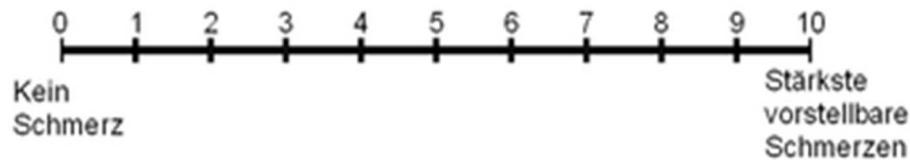


Abbildung 3: Numerische Ratingskala (NRS)

## 4.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung der neuropsychologischen Tests erfolgte gemäß der jeweiligen Auswertungsvorschriften in den Testmanualen. Es wurden Rohwerte der Testergebnisse gebildet. Um zu definieren, ob bei einem Probanden eine POCD vorlag oder nicht, wurde in dieser Arbeit die Berechnung des Reliable Change Index (RCI) nach Jacobson und Truax genutzt (Jacobson und Truax 1991). Der RCI wird häufig im Rahmen klinisch-psychologischer Veränderungsmessungen eingesetzt, um zu bewerten, ob die Testergebnisse einer Person nach einer Intervention sich reliabel von denen vor der Intervention unterscheiden.

Der RCI wird wie folgt berechnet:

$$RC = \frac{X_2 - X_1}{S_{diff}}$$

$$S_{diff} = \sqrt{2 \times (Se)^2}$$

$$Se = S_x \times \sqrt{1 - r_{tt}}$$

Hierbei ist  $X_2$  der Testscore nach einer Intervention,  $X_1$  der Score vor der Intervention.  $S_x$  stellt die Standardabweichung der T0-Stichprobe (vor

Intervention) dar. Sie stellt den Standardmessfehler des Tests dar. Der *rtt*-Wert ist die Retest-Reliabilität des jeweiligen Tests. Wenn der RCI  $> 1,96$  (Verbesserung) bzw.  $< -1,96$  (Verschlechterung) ist, ist von einer klinisch relevanten Veränderung der Testscores auszugehen (Wein et al. 2002).

In dieser Arbeit wurden die RCIs der unterschiedlichen Tests einheitlich gepolt, sodass ein negativer RCI jeweils einer Verschlechterung in dem jeweiligen Test entspricht. Der RCI wurde für jede Person an jedem Messzeitpunkt berechnet.

In die Berechnung des RCI gingen folgende Testscores der neuropsychologischen Testbatterie ein:

- VLMT: Lerndurchgänge (Durchgang 1 bis 5)
- VLMT: Verlust nach Delay (Durchgang 5 - 7)
- TMT-A: Zeit in Sekunden
- TMT-B: Zeit in Sekunden
- TAP Tonische Alertness: Median
- Zahlen nachsprechen vorwärts: Summe korrekt genannter Zahlen
- Zahlen nachsprechen rückwärts: Summe korrekt genannter Zahlen
- RWT Buchstabenwechsel: Summe richtiger Worte
- RWT Kategorienwechsel: Summe richtiger Worte

Es wurde pro Person für die jeweiligen Intervalle (T0-T1 und T0-T2) die Anzahl der RCIs  $< -1,96$  berechnet. Entsprechend der Literatur wurde die „Variable POCD ja – nein“ anhand des Kriteriums „mindestens 2 Tests mit  $\text{RCI} \leq -1,96$ “ festgemacht (Geiser et al. 2000, Hageman und Arrindell 1999, Kneebone et al. 1998).

Für die statistische Auswertung der Daten wurde das Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22 für Windows genutzt. Hier wurden sowohl deskriptive statistische Verfahren zur Beschreibung der soziodemographischen und medizinischen Charakteristika der Stichprobe genutzt, als auch statistische Verfahren zur Überprüfung von Zusammenhangs- und Unterschiedshypothesen. Im Folgenden werden diese Verfahren genannt.

Häufigkeitsunterschiede nominalskaliertter Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test ( $\chi^2$ -Test) überprüft. Bei sehr kleinen Fallzahlen wurde der exakte Test nach Fisher herangezogen. Bei intervallskalierten Daten wurden Mittel-

wertunterschiede mit Hilfe des t-Tests bei unabhängigen Stichproben analysiert. Zur Überprüfung der Varianzhomogenität wurde der Levene-Test herangezogen. Bei intervallskalierten Variablen, für die eine Normalverteilung nicht angenommen werden konnte, kamen nonparametrische Tests zum Einsatz (z.B. der Mann-Whitney-U-Test). Diese Testverfahren wurden zur Auswertung der Ergebnisse von Fragestellung 1 und 2 verwendet.

Zur Untersuchung von Zusammenhängen zwischen demografischen / medizinischen Variablen (metrisch oder dichotom skalierte unabhängige Variablen) und POCD (nominalskalierte abhängige Variable mit zwei Zielkategorien nein = 0 und ja = 1) wurde die binäre logistische Regression eingesetzt. Neben einfachen logistischen Regressionsanalysen zur Untersuchung der Assoziation einzelner Risikofaktoren mit dem Outcome kam die multiple logistische Regression zur Anwendung. Die Auswahl von Confoundern wurde zwecks Variablenreduktion basierend auf den Ergebnissen der multiplen logistischen Regression vorgenommen. Es wurde zuletzt insbesondere das postoperative Delir als Confounder in das Modell mit aufgenommen, da diese Variable in der einfachen logistischen Regression eine Assoziation mit dem Auftreten einer POCD zeigte. Zudem wurde für die Delirprophylaxe, die ein Teil der Patienten im Rahmen des DelPOCD Projektes erhielten, als möglicher Confounder kontrolliert. Die genannten Testverfahren fanden bei der Auswertung der Ergebnisse bezüglich Fragestellung 3 Anwendung. Multikollinearität der Risikofaktoren wurde mittels Pearson-Korrelations-Test und Varianzinflationsfaktor ausgeschlossen. Die Modellgüte der multiplen logistischen Regressionsanalyse wurde anhand des Nagelkerke-Pseudo-R-Quadrat Tests geprüft.

Für alle statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha=0,05$  festgelegt. Sofern gerichtete Hypothesen überprüft wurden, wurde auf einseitige, ansonsten auf zweiseitige Signifikanz getestet. Um die Stärke von Zusammenhängen anzugeben, wurden Odds Ratios verwendet. Hierzu wurde geprüft, ob das 95%-Konfidenzintervall die 1 einschließt (kein signifikanter Zusammenhang) oder ob die 1 nicht im Wertebereich enthalten ist (signifikanter Zusammenhang).

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurden aus den Daten zwei

Patientengruppen gebildet: Eine minimalinvasiv behandelte Gruppe (MIC OP) und eine konventionell behandelte Gruppe (KON OP). In der MIC OP Gruppe wurden folgende OPs durchgeführt: transkatheter-Aortenklappenimplantation (TAVI), minimalinvasiver Aortenklappenersatz (MIC-AKE), minimalinvasive Mitralklappenrekonstruktion und -ersatz (MIC-MKR/-MKE). In der KON OP Gruppe wurden folgende OPs durchgeführt: konventioneller Aortenklappenersatz (AKE) und -rekonstruktion (AKR / David-OP), konventioneller Mitralklappenersatz (MKE) und -rekonstruktion (MKR).

## **5. Ergebnisse**

### **5.1 Stichprobe**

#### **5.1.1. Teilnahmequoten**

Im Zeitraum vom 01.05.2014 bis zum 01.12.2014 wurden im Universitären Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf insgesamt 556 Patienten über 60 Jahre zu einer OP am Herzen, die mindestens eine Stunde dauert, stationär aufgenommen. Von diesen Patienten erfüllten 219 ein Ausschlusskriterium. Das häufigste Ausschlusskriterium stellte die intrakranielle Blutung bzw. der Apoplex in der Anamnese dar (insgesamt 69 Ausschlüsse). Tabelle 2 gibt einen Überblick über die Ausschlüsse.

337 Patienten konnten im Rahmen der DeIPOCD Studie aufgeklärt werden. Für diese Arbeit wurden hiervon nur jene Patienten betrachtet, die sich einer OP der Herzklappen unterzogen. Patienten, welche eine Bypass-Versorgung erhielten, werden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Die verbleibende Stichprobe betrug  $n = 170$  Patienten.

59 der möglichen Patienten nahmen nicht an der Studie teil. Hierbei spielten organisatorische Gründe eine große Rolle (insgesamt 22 Nichtteilnahmen). Organisatorische Gründe waren beispielsweise eng getaktete kardiologische Voruntersuchungen am Aufnahmetag, sodass eine neuropsychologische Testung zeitlich nicht durchführbar war. Tabelle 3 zeigt die Gründe einer Nichtteilnahme an der Studie.



Tabelle 2: Ausschlüsse

Ausschlüsse		
Ausschlusskriterium	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
Z.n. Apoplex oder intrakranieller Blutung	69	31,5
C2-Abusus (aktuell/Anamnese)	36	16,4
schwere Nierenerkrankung (mit Dialysepflicht)	21	9,6
Deutsch nicht Muttersprache	20	9,1
chronischer Benzodiazepin-Gebrauch	16	7,3
nicht korrigierbare Sehstörungen	16	7,3
MMST Ergebnis < 24 Punkte	11	5,0
(Z.n.) Hirntumor	8	3,7
Bekannte Demenz	7	3,2
Morbus Parkinson	6	2,7
Epilepsie	3	1,4
geistige Behinderung	2	0,9
Z.n. schwerem Schädel-Hirn-Trauma	2	0,9
nicht korrigierbare Hörstörungen	1	0,5
Psychose (aktuell/Anamnese)	1	0,5
Gesamtsumme	219	100,0

Tabelle 3: Nichtteilnehmer

Nichtteilnehmer		
Nichtteilnahmegrund	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
organisatorische Gründe	22	37,3
kein Interesse	17	28,8
zu stark belastet	13	22,0
kein Einverständnis	5	8,5
zu krank	2	3,4
Gesamtsumme	59	100,0

Es verblieb eine Stichprobe von n=111 Patienten. Nach der Randomisierung im Rahmen der Hauptstudie nahmen 3 Patienten nicht an der ersten Testung teil (Drop Out (DO) vor T0). Grund hierfür war das nachträgliche Zurückziehen des Einverständnisses. Insgesamt nahmen 108 Patienten an den Messungen teil. 28 Patienten (26%) schieden noch während des stationären Aufenthaltes aus der Studie aus (DO vor T1). Die Gründe für ein Ausscheiden aus der Studie vor dem Messzeitpunkt T1 sind in Tabelle 4 aufgelistet. Zum Messzeitpunkt T1 lagen von 80 Patienten (74%) vollständige Daten vor.

Tabelle 4: DO vor Messzeitpunkt T1: Gründe

DO vor Messzeitpunkt T1: Gründe		
DO-Grund	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
kein Interesse mehr	7	22,6
körperlich zu belastet	6	19,4
OP abgesagt	5	16,1
verweigert Testung	4	12,9
verstorben	3	9,7
organisatorische Gründe	2	6,5
OP abgelehnt durch den Patienten	1	3,2
Gesamtsumme	28	90,3
Fehlend (keine Abgabe von Gründen)	3	9,7
Gesamtsumme	31	100,0

Während des dreimonatigen Follow Up-Zeitraums schieden weitere 39 Patienten (36%) aus der Studie aus. Der häufigste Grund war der (teilweise sehr weite) Anfahrtsweg zur Testung, den einige Patienten nicht auf sich nehmen wollten oder konnten. Somit lagen zum Messzeitpunkt T2 noch von 41 Patienten vollständige Daten vor. Dies entspricht 38% der ursprünglich an den Messungen teilnehmenden Patienten. Tabelle 5 legt die Gründe für ein Ausscheiden aus der Studie vor Messzeitpunkt T2 dar.

Tabelle 5: DO vor Messzeitpunkt T2: Gründe

DO vor Messzeitpunkt T2: Gründe		
DO-Grund	Häufigkeit (n)	Prozent (%)
organisatorische Gründe	23	59,0
körperlich zu belastet	7	17,9
kein Interesse	5	12,8
verweigert Testung	2	5,1
keine Rückmeldung, nicht erreichbar	2	5,1
Gesamtsumme	39	100,0

## 5.1.2. Prüfung der Repräsentativität der Stichprobe

### 5.1.2.1. Vergleich Studienteilnehmer vs. Nichteilnehmer

Zwischen der Gruppe der Nichteilnehmer (n=59) und der Gruppe der Teilnehmer (n=108) gab es statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des

Alters der Patienten (T-Test für unabhängige Stichproben:  $t(165) = -2,88$ ,  $p = 0,004$ ). Die Gruppe der Nichtteilnehmer war im Schnitt 3 Jahre älter als die Gruppe der Teilnehmer. Keine signifikanten Unterschiede gab es bezüglich des Geschlechts, der operationsrelevanten Diagnosen und der OP-Art (minimal-invasiv bzw. konventionell) der Patienten. Tabelle 6 zeigt das durchschnittliche Alter der Teilnehmer und Nichtteilnehmer der Studie.

Tabelle 6: Alter der Teilnehmer und Nichtteilnehmer

Alter der Teilnehmer und Nichtteilnehmer						
	Studien- teilnahme	Fallzahl (n)	Mittelwert	Standard- abweichung	Minimum	Maximum
Alter zu T0	ja	108	73,10	7,08	60	92
	nein	59	76,29	6,34	61	87

### 5.1.2.2. Vergleich Verlaufspatienten vs. Drop Out Patienten

Es gab einen signifikanten Unterschied hinsichtlich des Alters der Verlaufspatienten und der DO-Patienten. Die DO-Patienten waren im Mittel 5 Jahre älter (Mann-Whitney-U-Test:  $U = 812,00$ ,  $z = -3,56$ ,  $p < 0,01$ ) als die Verlaufspatienten. Tabelle 7 zeigt die Altersverteilung in der Gruppe der Verlaufspatienten und der DO-Patienten.

Tabelle 7: Alter der Verlaufspatienten und der DO-Patienten.

Alter der Verlaufspatienten und der DO Patienten							
	DO	Fallzahl (n)	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Alter zu T0	nein	41	70,15	69	7,01	61	88
	ja	67	74,91	74	6,54	60	92

Auch die Zahl der Ausbildungsjahre unterschied sich signifikant in den beiden Gruppen. Einbezogen wurde hierbei die kumulative Anzahl der Ausbildungsjahre bestehend aus Schuljahren und Jahren in der Berufsausbildung bzw. im Studium. DO-Patienten wiesen eine im Schnitt um 2 Jahre kürzere Aus-

bildungszeit als Verlaufspatienten auf (Mann-Whitney-U-Test:  $U= 803,5$ ,  $z=-2,768$ ,  $p=0,006$ ). Tabelle 8 gibt einen Überblick über die Zahl der Ausbildungsjahre der Verlaufspatienten und der DO-Patienten.

Tabelle 8: Kumulative Ausbildungsjahre der Verlaufspatienten und der DO Patienten

Kumulative Ausbildungsjahre der Verlaufspatienten und der DO Patienten							
	DO	Fallzahl (n)	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Ausbildungsjahre gesamt (Schule + Beruf)	nein	41	13,15	12	2,79	9	19
	ja	58	11,25	12	1,79	5	15

Darüber hinaus schnitten die DO-Patienten signifikant schlechter (Mann-Whitney-U-Test:  $U=1027,0$ ,  $z= - 2,238$ ,  $p=0,025$ ) im MMST ab als die Verlaufspatienten (im Mittel 0,72 Punkte weniger). Tabelle 9 zeigt die Testergebnisse im MMST (Rohwerte) bei DO-Patienten und Verlaufspatienten.

Tabelle 9: MMST Ergebnisse vor T0 der DO-Patienten und Verlaufspatienten

MMST Ergebnisse vor T0 der DO-Patienten und Verlaufspatienten							
	DO	Fallzahl (n)	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Mini-Mental Status Test vor T0	nein	41	27,71	28	1,27	25	30
	ja	67	26,99	27	1,53	24	30

Beim Vergleich der Testergebnisse der T0-Testung kann darüber hinaus festgestellt werden, dass die DO-Patienten im Mittel schlechtere Testergebnisse in allen Tests der Testbatterie aufwiesen. Signifikant waren die Testunterschiede beim TMT A und B (T-Test für unabhängige Stichproben:  $t(103)= -3,04$ ,  $p=0,003$  für TMT-A und  $t(97)=-3,34$ ,  $p=0,001$  für TMT B) sowie beim RWT Buchstaben (T-Test für unabhängige Stichproben:  $t(101)= 2,402$ ,  $p=0,018$ ).

Die Verlaufspatienten unterschieden sich weder bezüglich des Geschlechts, der operationsrelevanten Diagnose noch der OP-Art (minimalinvasiv oder konventionell) von den DO-Patienten.

Die aufgezeigten Unterschiede zwischen den Verlaufspatienten und den DO-Patienten einerseits, sowie den Teilnehmern und Nichtteilnehmern andererseits können einen Einfluss auf die POCD-Rate gehabt haben.

### **5.1.3. Soziodemographische und medizinische Charakteristika der Stichprobe**

Im Folgenden werden die soziodemographischen und medizinischen Charakteristika der Stichprobe aufgeschlüsselt zu den jeweiligen Messzeitpunkten T0 und T1 dargestellt, da einige Analysen sich nur auf die zum jeweiligen Messzeitpunkt noch teilnehmenden Patienten beziehen.

#### **5.1.3.1. Messzeitpunkt T0 (präoperativ)**

Zum Messzeitpunkt T0 betrug die Stichprobe n=108 Patienten. 40 Patienten waren für eine minimalinvasive OP geplant, 68 für eine konventionelle OP. Der Altersdurchschnitt lag bei 73 Jahren mit einer Streubreite von 60 bis 92 Jahren. Die minimalinvasiv behandelten Patienten waren signifikant älter (T-Test für unabhängige Stichproben:  $t(106) = 2,233$ ,  $p=0,028$ ) als die konventionell behandelten Patienten (im Schnitt 3 Jahre). Männer und Frauen waren in den Gruppen etwa gleich stark vertreten. Die Mehrheit der Patienten (68%) wies einen Volks- oder Hauptschulabschluss auf. Insgesamt betrug die mittlere Zahl der Ausbildungsjahre 12 Jahre, mit einer Streubreite von 5 bis 19 Jahren insgesamt (inbegriffen sind sowohl Schuljahre als auch weiterführende Ausbildungsjahre). 90% der Patienten waren zum Messzeitpunkt T0 berentet. Die häufigsten Konsultations- und Operationsgründe waren die Aortenklappenstenose (57%) und die Mitralklappeninsuffizienz (23%). Es gab, abgesehen vom Alter, keine signifikanten Unterschiede in soziodemographischen oder medizinischen Variablen zwischen den Untersuchungsgruppen. Die soziodemographischen und medizinischen Charakteristika der Stichprobe sind in den nachfolgenden Tabellen aufgeführt.

Tabelle 10: Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T0

Soziodemographische Charakteristika zum Messzeitpunkt T0						
	Gesamtstichprobe		MIC OP		KON OP	
<b>Alter in Jahren</b>						
Mittelwert (SD)	73,10 (7,08)		75,05 (8,55)		71,96 (5,83)	
Range	60 - 92		60 - 92		60 - 83	
	n	%	n	%	n	%
60-69	34	31,5	12	30,0	22	32,4
70-79	54	50,0	14	35,0	40	58,8
80-89	19	17,6	13	32,5	6	8,8
90-92	1	0,9	1	2,5	0	0,0
<b>Geschlecht</b>						
	n	%	n	%	n	%
männlich	53	49,1	18	45,0	35	51,5
weiblich	55	50,9	22	55,0	33	48,5
<b>Schulbildung</b>						
Bildungsjahre Mittelwert (SD)	12,04 (2,44)		11,95 (2,62)		12,09 (2,33)	
Bildungsjahre Range	5 - 19		7 - 19		5 - 18	
	n	%	n	%	n	%
Volks-/Haupt-schulabschluss	73	67,6	24	60,0	49	72,1
Real-schulabschluss	17	15,4	6	15,0	11	16,2
Abitur / Fachabitur	10	9,3	5	12,5	5	7,4
Kein Schulabschluss	7	6,5	5	12,5	2	2,9
Handels-schulabschluss	1	0,9	0	0,0	1	1,5
<b>Berufliche Situation</b>						

	n	%	n	%	n	%
Berentet	97	89,8	35	87,5	62	91,2
- Altersrente	72	66,7	25	71,4	47	75,8
- Frührente	21	19,4	9	25,7	12	19,4
- Erwerbsminderungsrente	3	2,8	0	0,0	3	4,8
- Berufsunfähigkeitsrente	1	0,9	1	2,9	0	0,0
Erwerbstätig	8	7,5	5	7,5	5	7,3
- Vollzeit	6	5,6	3	7,5	3	4,4
- Teilzeit	2	1,9	0	0,0	2	2,9
Sonstiges (Hausfrau, Erwerbslos)	3	2,8	2	5,0	1	1,5
<b>Familienstand</b>						
	n	%	n	%	n	%
verheiratet	73	67,6	23	57,5	50	74,6
verwitwet	22	20,4	12	30	10	14,9
geschieden / getrennt lebend	9	8,3	3	7,5	6	9,0
ledig	3	2,8	2	5,0	1	1,5
Legende: MIC OP: minimalinvasiv operierte Patienten KON OP: konventionell operierte Patienten						

Tabelle 11 gibt einen Überblick über die medizinischen Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T0.

Tabelle 11: Medizinische Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T0

Medizinische Charakteristika zum Messzeitpunkt T0						
OP-relevante Diagnose	Gesamtstichprobe		MIC OP		KON OP	
	n	%	n	%	n	%
Aortenklappenstenose	62	57,4	23	57,5	39	57,4
Aortenklappeninsuffizienz	9	8,3	2	5,0	7	10,3
Kombiniertes Aortenklappenvitium	8	7,4	5	12,5	3	4,4
Mitralklappeninsuffizienz	25	23,1	9	22,5	16	23,5
Mitralklappenstenose	1	0,9	1	2,5	0	0,0
Kombiniertes Mitralklappenvitium	1	0,9	0	0,0	1	1,5
Trikuspidalklappenvitium	2	1,9	0	0,0	2	2,9
OP	n	%	n	%	n	%
Aortenklappenersatz	47	43,5			47	69,1
Transkatheter Aortenklappenimplantation	24	22,2	24	60,0		
Mitralklappenrekonstruktion	9	8,3			9	13,2
MIC OP Mitralklappenrekonstruktion	8	7,4	8	20,0		
Mitralklappenersatz	8	7,4			8	11,8
MIC OP Aortenklappenersatz	6	5,6	6	15,0		
MIC OP Mitralklappenersatz	2	1,9	2	5,0		
Aortenklappenrekonstruktion	2	1,9			2	2,9
Trikuspidalklappeneingriff	2	1,9			2	2,9
Legende:						
MIC OP: minimalinvasiv operierte Patienten						
KON OP: konventionell operierte Patienten						

### 5.1.3.2. Messzeitpunkt T1 (1 Woche postoperativ)

Zum Messzeitpunkt T1 beträgt der Altersdurchschnitt der Stichprobe (n=80) 72 Jahre mit einer Streubreite von 60 bis 88 Jahren. Die minimalinvasiv behandelten Patienten waren im Schnitt 2 Jahre älter als die konventionell behandelten Patienten. 45 Patienten haben eine KON OP erhalten, 35 eine MIC OP. Männer und Frauen sind in etwa gleich häufig in den Gruppen vertreten.



64% der Patienten hat einen Volks- oder Hauptschulabschluss, 20% einen Realschulabschluss. Die mittlere Zahl der Ausbildungsjahre beträgt 12 Jahre. Der Hauptteil der Patienten ist berentet (88%). Die häufigste OP stellt mit 40% der konventionelle Aortenklappenersatz dar, gefolgt von der minimalinvasiven transkatheter Aortenklappenimplantation (24%). Mit 56% ist die Aortenklappenstenose der häufigste Operationsgrund. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede in soziodemographischen oder medizinischen Variablen zwischen den Untersuchungsgruppen. Die soziodemographischen und medizinischen Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T1 sind den nachfolgenden Tabellen 12 und 13 zu entnehmen.

Tabelle 12: Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T1

Soziodemographische Charakteristika zum Messzeitpunkt T1						
	Gesamtstichprobe		MIC OP		KON OP	
Alter in Jahren						
Mittelwert (SD)	72,26 (7,14)		73,66 (8,11)		71,18 (6,17)	
Range	60 - 88		60 - 88		60 - 83	
	n	%	n	%	n	%
60-69	30	37,5	12	34,3	18	40,0
70-79	36	45,0	14	40,0	22	48,9
80-89	14	17,5	9	25,7	5	11,1
90-92	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Geschlecht						
männlich	39	48,8	16	45,7	23	51,1
weiblich	41	51,2	19	54,3	22	48,9
Schulbildung						
Bildungsjahre Mittelwert (SD)	12,42 (2,39)		12,35 (2,52)		12,47 (2,30)	
Range	7 - 19		7 - 19		8,5 - 18	
	n	%	n	%	n	%
Volks-/Hauptschulabschluss	51	63,7	21	60,0	30	66,7

Real- schulabschluss	16	20,0	6	17,1	10	22,2
Abitur / Fachabitur	9	11,3	5	14,3	4	8,9
Kein Schulabschluss	3	3,8	3	8,6	0	0,0
Handels- schulabschluss	1	1,3	0	0,0	1	2,0
<b>Berufliche Situation</b>						
	n	%	n	%	n	%
Berentet	70	87,5	30	85,7	40	88,9
- Altersrente	50	62,5	21	70,0	29	72,5
- Frührente	16	20,0	8	26,7	8	20,0
- Erwerbs- minderungsrente	3	3,8	0	0,0	3	7,5
- Berufs- unfähigkeitsrente	1	1,3	1	3,3	0	0,0
Erwerbstätig	7	8,8	3	8,6	4	8,8
- Vollzeit	5	6,3	3	8,6	2	4,4
- Teilzeit	2	2,5	0	0,0	2	4,4
Sonstiges (Hausfrau, Erwerbslos)	3	3,8	2	5,8	1	2,2
<b>Familienstand</b>						
	n	%	n	%	n	%
verheiratet	53	66,3	21	60,0	32	71,1
verwitwet	15	18,8	9	25,7	6	13,3
geschieden / getrennt lebend	9	11,3	3	8,6	6	13,3
ledig	3	3,8	2	5,7	1	2,2
Legende: MIC OP: minimalinvasiv operierte Patienten KON OP: konventionell operierte Patienten						

Tabelle 13: Medizinische Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T1

Medizinische Charakteristika zum Messzeitpunkt T1						
OP-relevante Diagnose	Gesamtstichprobe		MIC OP		KON OP	
	n	%	n	%	n	%
Aortenklappenstenose	45	56,3	20	57,1	25	55,6
Aortenklappeninsuffizienz	9	11,3	2	5,7	7	15,6
Kombiniertes Aortenklappenvitium	5	6,3	3	8,6	2	4,4
Mitralklappeninsuffizienz	18	22,5	9	25,7	9	20,0
Mitralklappenstenose	1	1,3	1	2,9	0	0,0
Kombiniertes Mitralklappenvitium	1	1,3	0	0,0	1	2,2
Trikuspidalklappenvitium	1	1,3	0	0,0	2	2,2
OP	n	%	n	%	n	%
Aortenklappenersatz	32	40,0			32	71,1
Transkatheter Aortenklappenimplantation	19	23,8	19	54,3		
Mitralklappenrekonstruktion	5	6,3			5	11,1
MIC OP Mitralklappenrekonstruktion	8	10,0	8	22,9		
Mitralklappenersatz	5	6,3			5	11,1
MIC OP Aortenklappenersatz	6	7,5	6	17,1		
MIC OP Mitralklappenersatz	2	2,5	2	5,7		
Aortenklappenrekonstruktion	2	2,5			2	4,4
Trikuspidalklappeneingriff	1	1,3			1	2,2
Legende: MIC OP: minimalinvasiv operierte Patienten KON OP: konventionell operierte Patienten						

## 5.2 Häufigkeit einer POCD bei minimalinvasiv- und konventionell behandelten Patienten

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse der Fragestellung 1, welche sich mit der Häufigkeit einer POCD in der Gruppe minimalinvasiv- und konventionell behandelter Patienten zu den Messzeitpunkten T1 und T2 beschäftigt,

dargestellt werden. Zunächst soll dabei der Messzeitpunkt T1, eine Woche postoperativ betrachtet werden. Anschließend soll der Messzeitpunkt T2, drei Monate postoperativ näher untersucht werden.

### 5.2.1. Häufigkeit einer POCD zum Messzeitpunkt T1

Es konnte zum Messzeitpunkt T1, eine Woche postoperativ, insgesamt eine POCD-Rate von 25% nachgewiesen werden. Hypothese 1.1 dieser Arbeit befasst sich mit der Frage, ob es einen Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer POCD eine Woche postoperativ (T1) zwischen minimalinvasiv behandelten Patienten und konventionell operierten Patienten gibt. In der Gruppe der minimalinvasiv behandelten Patienten wurde bei 6 Patienten eine POCD eine Woche postoperativ festgestellt. In der Gruppe der konventionell Operierten wiesen 14 Patienten zu diesem Zeitpunkt eine POCD auf. Abbildung 4 zeigt die prozentuale Häufigkeit einer POCD in der gesamten Stichprobe, sowie in den einzelnen Untergruppen.

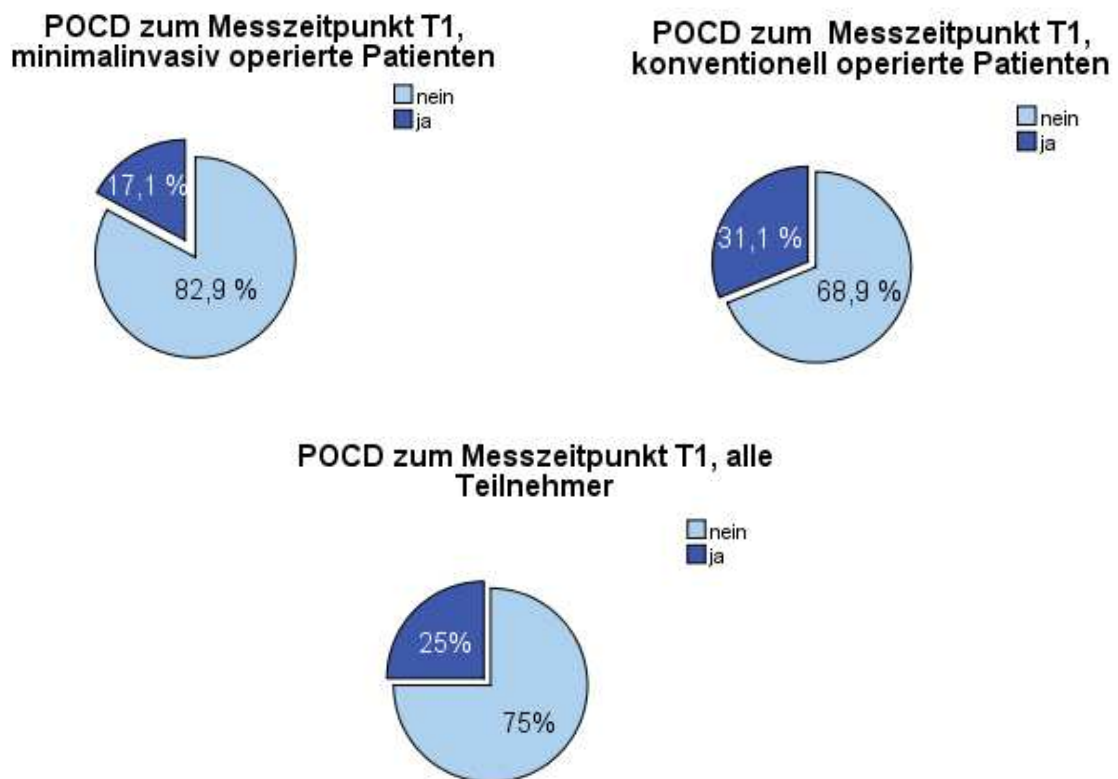


Abbildung 4: Häufigkeit einer POCD zum Messzeitpunkt T1

In der konventionell operierten Gruppe trat eine POCD folglich annähernd doppelt so häufig auf wie in der minimalinvasiv operierten Gruppe. Dieser Unterschied ist allerdings bei der gegebenen Fallzahl nicht signifikant ( $\chi^2(1, n=80) = 2,05, p=0,152$ ).

### 5.2.2. Häufigkeit einer POCD zum Messzeitpunkt T2

Hypothese 1.2 dieser Arbeit beschäftigt sich mit der Frage, ob es einen Unterschied bezüglich der Häufigkeit einer POCD 3 Monate postoperativ (T2) zwischen minimalinvasiv behandelten Patienten und konventionell operierten Patienten gibt.

Insgesamt wiesen 5 Patienten eine POCD zum Messzeitpunkt T2 auf (drei Patienten der minimalinvasiv- und zwei Patienten der konventionell operierten Gruppe). Auch zum Messzeitpunkt T2 ist der Unterschied in der Häufigkeit einer POCD zwischen den Gruppen nicht signifikant (Exakter Test nach Fisher,  $p=0,362$ ). Abbildung 5 stellt die Häufigkeiten einer POCD zu T2 dar.

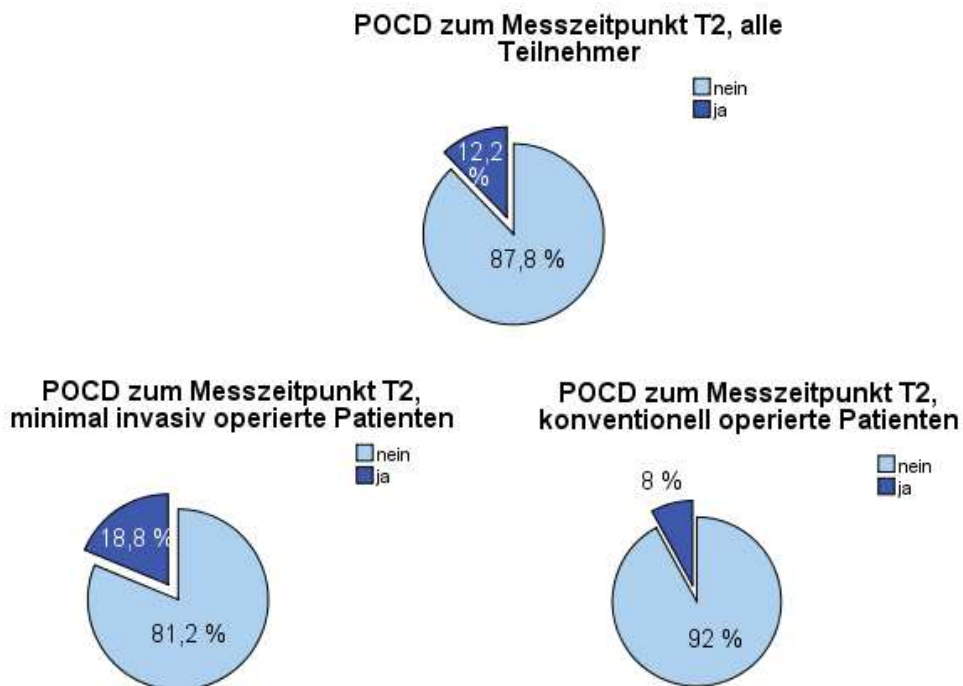


Abbildung 5: Häufigkeit einer POCD zum Messzeitpunkt T2

### **5.3 Narkosedauer, Schmerzerleben und Infektionsparameter bei minimalinvasiv- und konventionell operierten Patienten**

In diesem Abschnitt soll die Fragestellung 2 aufgegriffen werden. Die Fragestellung lautet: „Unterscheiden sich Patienten mit minimalinvasiver Herzklappen-OP von konventionell operierten Patienten in Variablen, die mit der Invasivität des Eingriffs assoziiert sind und als Risikofaktoren für eine POCD angenommen werden?“. Es werden die Variablen Narkosedauer in Minuten, postoperative Schmerzintensität und Infektionsparameter CRP postoperativ aufgegriffen.

#### **5.3.1. Narkosedauer in Minuten bei minimalinvasiv- und konventionell operierten Patienten**

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Untersuchung von Hypothese 2.1 dargestellt werden. Die Hypothese lautet: „Die Narkosedauer (in Minuten) bei minimalinvasiven OPs ist kürzer als die Narkosedauer (in Minuten) bei konventionellen Verfahren.“

Die Narkosedauer umfasst in der Untersuchung sowohl die Operationsdauer als auch die Nachbeatmungszeit nach der OP. In der Nachbeatmungszeit werden die Patienten in Narkose beatmet und überwacht. Minimalinvasiv operierte Patienten wiesen im Schnitt eine Narkosedauer von ca. 514 Minuten (etwa 8,6 Stunden) auf. Konventionell operierte Patienten wiesen im Schnitt eine Narkosedauer von ca. 829 Minuten (etwa 13,8 Stunden) auf. Im Schnitt zeigte sich also eine um 315 Minuten längere Narkosezeit in der konventionell behandelten Gruppe als in der minimalinvasiv behandelten Gruppe. Dieser Unterschied erwies sich als signifikant (Mann-Whitney-U-Test:  $U= 535,5$ ,  $z= -4,423$ ,  $p<0,001$ ). Weitere deskriptive Kennwerte zur Narkosedauer bei minimalinvasiv- und konventionell behandelten Patienten sind in Tabelle 14 dargestellt.

Narkosedauer in Minuten							
	OP-Art:	Fallzahl (n)	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Narkose-Dauer in Minuten	MIC OP	35	513,54	392,00	426,03	120	1920
	KON OP	62	829,18	725,00	353,09	185	2425

Tabelle 14: Narkosedauer in Minuten

Abbildung 6 veranschaulicht die Narkosedauer in Minuten der gesamten Stichprobe und der beiden Untersuchungsgruppen.

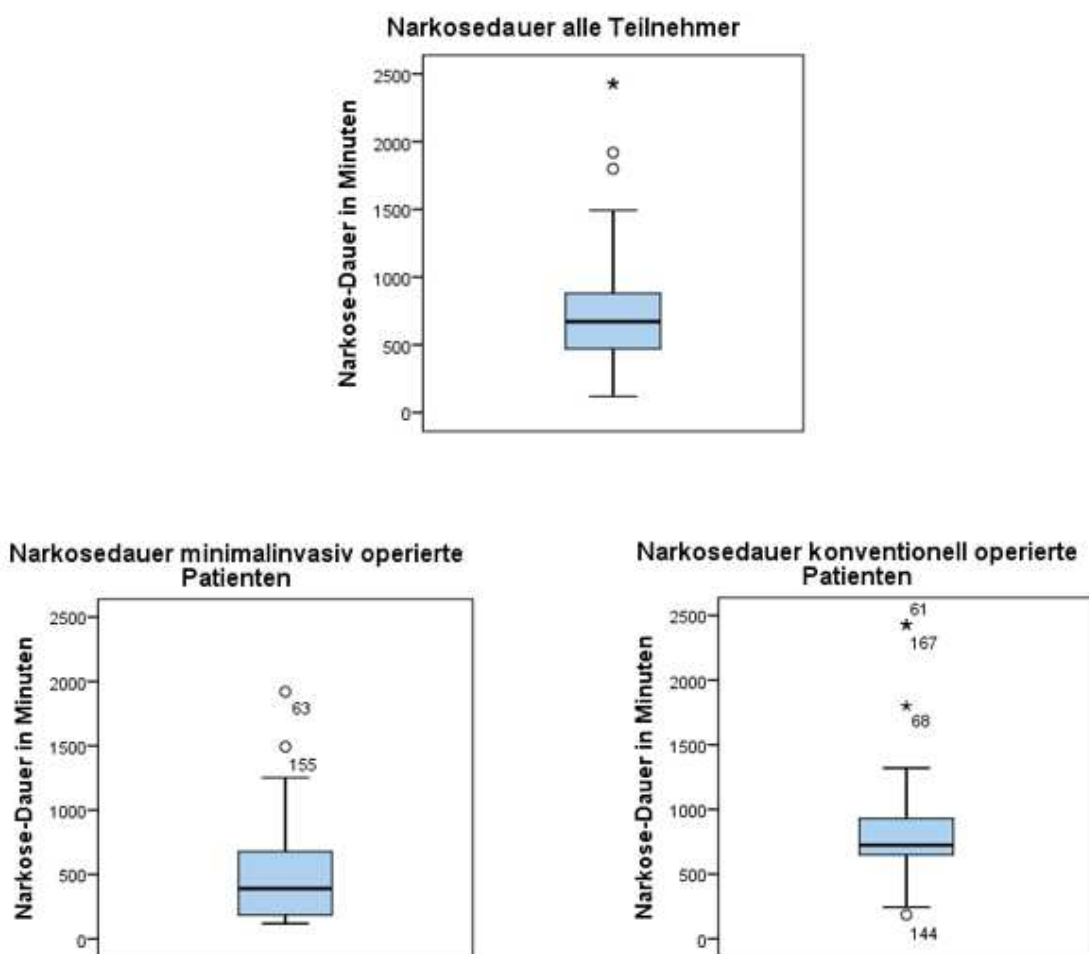


Abbildung 6: Narkosedauer in Minuten

### 5.3.2. Postoperativ empfundene Schmerzen bei minimalinvasiv- und konventionell operierten Patienten

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse der Untersuchung von Hypothese 2.2 dargelegt werden, welche besagt, dass konventionell behandelte Patienten postoperativ stärkere Schmerzen empfinden als minimalinvasiv behandelte Patienten.

Die Schmerzintensität postoperativ wurde drei Mal täglich vom ersten bis zum fünften postoperativen Tag anhand der NRS bestimmt. Aus den erhobenen Werten wurde ein Summenscore gebildet, der die maximale Schmerzintensität der ersten fünf postoperativen Tage abbildet. Der geringste zu erreichende Wert beträgt 0 (an allen fünf Tagen maximale Schmerzintensität von 0), der maximal zu erreichende Wert beträgt 50 (an allen fünf Tagen maximale Schmerzintensität von 10). In der Gruppe der minimalinvasiv behandelten Patienten betrug der durchschnittliche Schmerzsummenscore 16, in der Gruppe der konventionell behandelten Patienten 24. Es besteht ein signifikanter Unterschied in der Höhe des Schmerzsummenscores zwischen den Gruppen (T-Test für unabhängige Stichproben:  $t(76) = -3,419$ ,  $p=0,001$ ). Weitere deskriptive Kennwerte sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Schmerzintensität postoperativ

Schmerzintensität postoperativ						
	OP-Art	Fallzahl (n)	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Schmerzmaximum Summenscore 1.-5. postoperativer Tag	MIC OP	34	15,97	12,19	0	43
	KON OP	44	24,39	9,56	7	49



Abbildung 7 veranschaulicht die postoperativ empfundene Schmerzintensität der jeweiligen Gruppe.

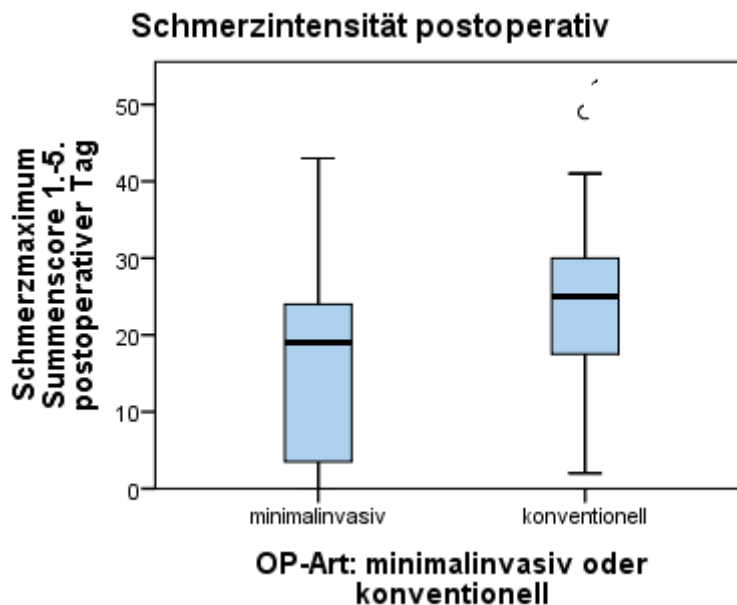


Abbildung 7: Schmerzintensität postoperativ

### 5.3.3. Infektionsparameter CRP postoperativ bei minimalinvasiv- und konventionell operierten Patienten

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Untersuchung von Hypothese 2.3 dargestellt, die besagt, dass der Infektionsparameter CRP bei konventionell behandelten Patienten postoperativ höher ausfällt als bei minimalinvasiv behandelten Patienten. Es wurde der Wert des Infektionsparameters CRP am zweiten postoperativen Tag zur Untersuchung herangezogen. In der Gruppe der minimalinvasiv behandelten Patienten betrug der Infektionsparameter CRP im Mittel 110 mg/dl, bei den konventionell behandelten Patienten 149 mg/dl. Es besteht ein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe des postoperativ gemessenen Infektionsparameter CRP zwischen den Gruppen (Mann-Whitney-U-Test:  $U= 630,0$   $z= -3,475$ ;  $p=0,001$ ). Weitere deskriptive Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Tabelle 16: Infektionsparameter CRP postoperativ

Infektionsparameter CRP postoperativ							
	OP-Art	Fallzahl (n)	Mittelwert	Median	Standardabweichung	Minimum	Maximum
CRP in mg/dl am 2. postoperativen Tag	MIC OP	34	109,54	93,00	64,17	7	277
	KON OP	44	149,12	140,00	59,99	21	322

Abbildung 8 veranschaulicht den CRP Wert am zweiten postoperativen Tag in den jeweiligen Gruppen.

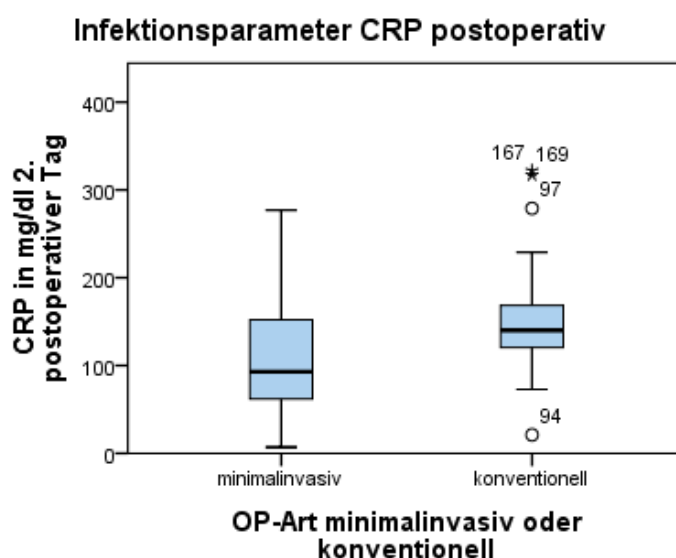


Abbildung 8: Infektionsparameter CRP postoperativ

#### 5.4 Assoziation zwischen Merkmalen der Invasivität eines Eingriffs und einer frühen POCD

In diesem Abschnitt soll die Fragestellung 3 behandelt werden. Es soll untersucht werden, ob es einen Zusammenhang zwischen den mit der Invasivität des Eingriffs assoziierten Variablen und dem Auftreten einer POCD zu T1 gibt. Weiterhin soll explorativ untersucht werden, welche dieser Variablen unabhängige Prädiktoren für das Auftreten einer POCD sind. Zunächst werden die jeweiligen Zusammenhänge für die Variablen Narkosedauer, CRP am zweiten postoperativen Tag und Schmerzintensität postoperativ einerseits mit dem Auftreten einer POCD zum Messzeitpunkt T1 andererseits dargestellt.

Darüber hinaus werden potentielle Confounder auf ihren Zusammenhang mit dem Outcome in getrennten Analysen untersucht. Anschließend wird im Rahmen einer multiplen logistischen Regressionsanalyse untersucht, ob die mit der Invasivität des Eingriffs assoziierten Variablen unabhängige Prädiktoren einer POCD zu T1 darstellen.

#### 5.4.1. Assoziation einzelner Variablen mit einer POCD zu T1

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Untersuchung von Hypothese 3.1 dargestellt werden. Die Hypothese lautet: „Es zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen der Narkosedauer und dem Auftreten einer POCD.“. Bei Patienten, die eine Woche postoperativ (T1) eine POCD entwickelt haben, betrug die Narkosedauer im Schnitt ca. 853 Minuten. Patienten, welche zum Messzeitpunkt T1 nicht an einer POCD litten, wiesen eine durchschnittliche Narkosedauer von 619 Minuten auf. Die Gruppe der an POCD erkrankten Patienten befand sich also durchschnittlich 234 Minuten länger in Narkose. Die Narkosedauer in Minuten bei von einer POCD Betroffenen und nicht Betroffenen ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tabelle 17: Narkosedauer und Entwicklung einer POCD

Narkosedauer und Entwicklung einer POCD						
	POCD zu T1	Fallzahl (n)	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Narkose-Dauer in Minuten	nein	60	619,28	430,87	120	2425
	ja	20	852,50	286,07	165	1320

Abbildung 9 verdeutlicht die Verteilung der Variable Narkosedauer bei Patienten, die zu T1 von einer POCD betroffen waren und Patienten, die nicht betroffen waren.

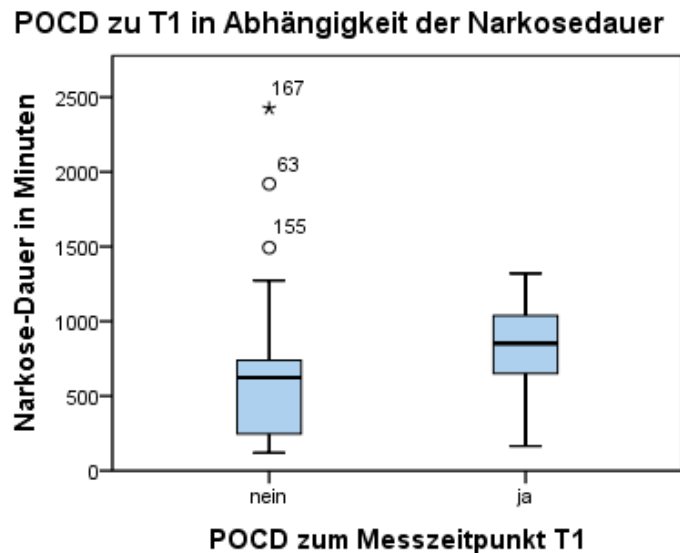


Abbildung 9: POCD zu T1 in Abhängigkeit der Narkosedauer

Es konnte ein positiver (signifikanter) Zusammenhang zwischen der Narkosedauer und dem Auftreten einer POCD für die hier vorhandene Stichprobe nachgewiesen werden. Eine Erhöhung der Narkosedauer um eine Stunde erhöhte die Chance, an einer POCD zu erkranken, auf das 1,084-fache (einfache logistische Regressionsanalyse  $OR=1,084$ ,  $95\%$  Konfidenzintervall=  $1,004 - 1,171$ ).

Nun sollen die Ergebnisse der Prüfung von Hypothese 3.2 dargestellt werden, welche besagt, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der postoperativ empfundenen Schmerzintensität und dem Auftreten einer POCD gibt. In der Gruppe der von POCD betroffenen Patienten zeigte sich ein mittlerer Schmerzintensitätssummenscore von ca. 25. In der Gruppe der nicht von POCD betroffenen Patienten lag der mittlere Schmerzintensitätssummenscore bei ca. 19. Demnach haben die von POCD betroffenen Patienten im Mittel stärkere postoperative Schmerzen empfunden als die nicht Betroffenen. Die Höhe der Schmerzintensitätssummenscores der Gruppen sind in Tabelle 18 dargestellt.

Tabelle 18: Postoperative Schmerzintensität und Entwicklung einer POCD

Postoperative Schmerzintensität und Entwicklung einer POCD						
	POCD zu T1	Fallzahl (n)	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Schmerzmaximum	nein	58	19,26	11,91	0	49
Summenscore 1.-5. postoperativer Tag	ja	20	24,95	9,23	2	38

Abbildung 10 veranschaulicht die Verteilung der Variable postoperative Schmerzintensität bei Patienten, die zum Messzeitpunkt T1 von einer POCD betroffen waren und Patienten, die nicht betroffen waren.

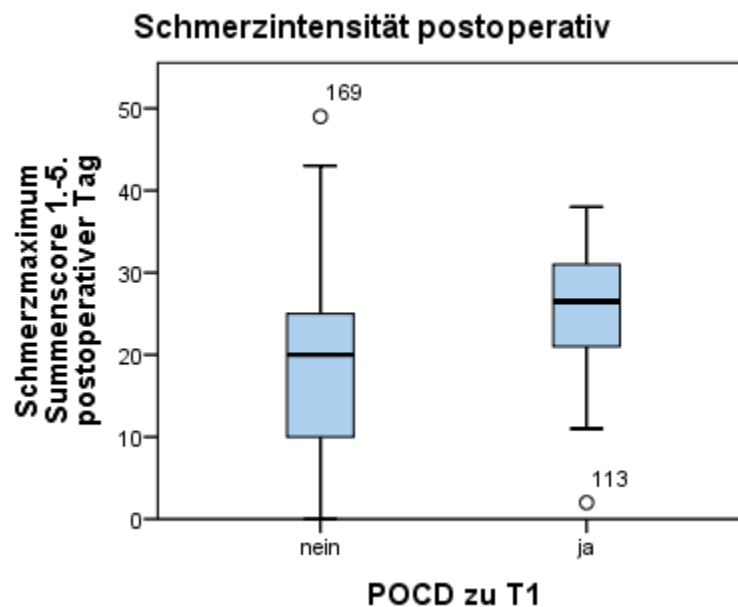


Abbildung 10: POCD zu T1 in Abhängigkeit von der Schmerzintensität postoperativ

Der Zusammenhang zwischen der postoperativ empfundenen Schmerzintensität in den ersten fünf Tagen nach OP und dem Auftreten einer POCD zu T1 verfehlte knapp die Signifikanz (einfache logistische Regressionsanalyse  $OR=1,047$ ,  $95\%$  Konfidenzintervall=  $0,998 - 1,099$ ).

Zuletzt sollen die Ergebnisse der Untersuchung von Hypothese 3.3 dargestellt werden. Hypothese 3.3 besagt, dass es einen positiven Zusammenhang zwischen der Höhe des Infektionsparameters CRP postoperativ (in mg/dl) und

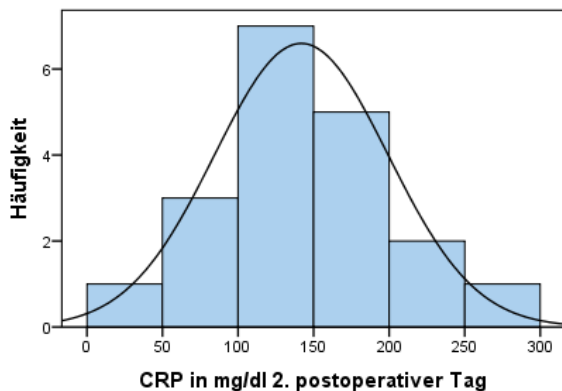
dem Auftreten einer POCD gibt. Der Infektionsparameter CRP in mg/dl wurde jeweils am 2. postoperativen Tag gemessen. In der Gruppe der von POCD betroffenen Patienten lag der gemessene Wert im Schnitt bei ca. 142 mg/dl. Die Gruppe der nicht betroffenen Patienten zeigte einen durchschnittlichen Wert von ca. 127 mg/dl. Bei den von POCD betroffenen Patienten wurde also im Schnitt ein um 15 mg/dl höherer Wert bestimmt. Tabelle 19 veranschaulicht die gemessenen CRP Werte in den jeweiligen Gruppen.

Tabelle 19: CRP am 2. postoperativen Tag und Entwicklung einer POCD

CRP am 2. postoperativen Tag und Entwicklung einer POCD						
	POCD zu T1	Fallzahl (n)	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
CRP in mg/dl am 2. postoperativen Tag	nein	59	126,76	66,65	7	322
	ja	19	141,84	57,47	39	279

Abbildung 11 verdeutlicht die am 2. postoperativen Tag gemessenen CRP-Werte in den jeweiligen Gruppen.

CRP am 2. postoperativen Tag in der Gruppe der von POCD Betroffenen



CRP am 2. postoperativen Tag in der Gruppe der nicht von POCD Betroffenen

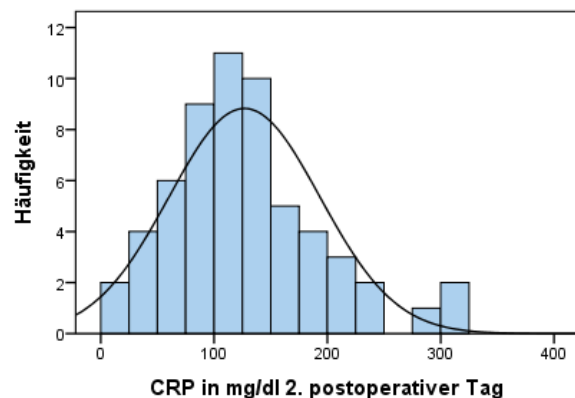


Abbildung 11: POCD zu T1 in Abhängigkeit vom Infektionsparameter CRP

Auch hier verfehlte der Zusammenhang zwischen der Höhe des Infektionsparameters CRP am zweiten postoperativen Tag und dem Auftreten einer POCD zu T1 die Signifikanz knapp (einfache logistische Regressionsanalyse  $OR=1,004$ , 95% Konfidenzintervall= 0,996 – 1,012).

Zur Identifizierung potentieller Confounder wurden weitere Analysen durchgeführt: Da im Rahmen des DelPOCD Projektes einige Patienten eine standardisierte Delirprophylaxe (ja/nein) erhielten, während anderen Patienten die Standardversorgung zukam, wurde diese Variable auf ihre Assoziation mit dem Outcome überprüft. Die standardisierte Delirprophylaxe war nicht signifikant mit einer POCD zu T1 assoziiert (multiple logistische Regression  $OR=0,61$ , 95% Konfidenzintervall= 0,20 – 1,86). Weiterhin wurden die in der Literatur etablierten Risikofaktoren der POCD Delir, Alter und Anzahl der Ausbildungsjahre herangezogen und für jede dieser Variablen geprüft, ob diese mit einer POCD zu T1 assoziiert waren. Patienten, die postoperativ ein Delir entwickelten, hatten eine 5,5-fach erhöhte Chance, zu T1 von einer POCD betroffen zu sein (multiple logistische Regression  $OR=5,49$ , 95% Konfidenzintervall= 1,17 – 25,85). Weder das Alter (multiple logistische Regression  $OR=0,98$ , 95% Konfidenzintervall= 0,90 – 1,06) noch die Anzahl der Ausbildungsjahre (multiple logistische Regression  $OR=1,06$ , 95% Konfidenzintervall= 0,84 – 1,34) waren mit einer POCD zu T1 assoziiert.

Der Vollständigkeit halber wurde die Confounder-Analyse für den Messzeitpunkt T2 wiederholt. Die Delirprophylaxe wies auch zu diesem Messzeitpunkt keinen Zusammenhang mit einer POCD auf (multiple logistische Regression  $OR=0,097$ , 95% Konfidenzintervall= 0,006 – 1,454). Der Zusammenhang zwischen einem postoperativen Delir und dem Auftreten einer POCD konnte zu T2 nicht mehr nachgewiesen werden (multiple logistische Regression  $OR=4,535$ , 95% Konfidenzintervall= 0,181 – 113,901). Wie zu T1 waren weder das Alter (multiple logistische Regression  $OR=1,103$ , 95% Konfidenzintervall= 0,944 – 1,288) noch die Ausbildungsjahre (multiple logistische Regression  $OR=0,909$ , 95% Konfidenzintervall= 0,575 – 1,436) mit einer POCD assoziiert.

Zusammenfassend konnte zwischen der Narkosedauer und dem Auftreten einer POCD zu T1 sowie zwischen einem postoperativen Delir und dem Auftreten einer POCD zu T1 ein signifikanter positiver Zusammenhang gezeigt werden, während die Schmerzintensität postoperativ, der Infektionsparameter

CRP am zweiten postoperativen Tag, das Alter und die Anzahl der Ausbildungsjahre nicht mit dem Outcome assoziiert waren.

#### 5.4.2. Mit der Invasivität des Eingriffs assoziierte Variablen als unabhängige Prädiktoren einer POCD zu T1

Zunächst wurde geprüft, ob zwischen den in die Berechnung einbezogenen unabhängigen Variablen Multikollinearität besteht. Dabei gingen die Variablen Narkosedauer, Schmerzintensität postoperativ, CRP am zweiten postoperativen Tag sowie die OP-Art (im Rahmen dieser Studie gewählte Gruppierungsvariable) als interessierende Risikofaktoren ein, während die Variable Delir postoperativ als Confounder in die Analyse mit aufgenommen wurde. Es konnte keine Multikollinearität nachgewiesen werden, sodass alle Variablen in die Berechnung einbezogen werden konnten (kein Varianzinflationsfaktor > 10, Pearson-Korrelation nicht > 0,7). Anschließend wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Dafür wurden alle Variablen in einem Schritt in das Modell aufgenommen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 20 dargestellt.

Tabelle 20: Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalysen

<b>Abhängige Variable: POCD</b>				
<b>Unabhängige Variablen</b>	<b>OR einfache Regression</b>	<b>95% KI</b>	<b>OR multiple Regression</b>	<b>95% KI</b>
Narkosedauer	1,084	1,004-1,171	1,160	1,024-1,314
Schmerzintensität postoperativ	1,047	0,998-1,099	1,047	0,984-1,115
CRP am 2. postoperativen Tag	1,004	0,996-1,012	0,998	0,987-1,009
OP Gruppe MIC / KON OP	2,183	0,740-6,441	0,718	0,190-2,718
Delir postoperativ	4,667	1,113-19,558	5,774	1,050-31,726
<b>OR: Odds Ratio, POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion (1 = ja, 0 = nein), KI: Konfidenzintervall</b>				

Es zeigte sich, dass nach Adjustierung für ein Delir die Narkosedauer der einzige unabhängige Prädiktor für das Auftreten einer POCD zu T1 war



(multiple logistische Regressionsanalyse  $OR=1,160$ ,  $95\%$  Konfidenzintervall=  $1,024 - 1,314$ ). Die Variablen Schmerzintensität postoperativ, der Infektionsparameter CRP am zweiten postoperativen Tag und die OP-Art (minimalinvasiv vs. konventionell) waren keine unabhängigen Prädiktoren für das Auftreten einer POCD zum Messzeitpunkt T1. Abschließend wurde die Güte des Modells anhand des Nagelkerke-Pseudo-R-Quadrat Tests geprüft (Nagelkerke-Pseudo- $R^2 = 0,274$ ). Dieser Test überprüft, wie gut das gewählte multiple logistische Regressionsmodell die abhängige Variable POCD ja / nein erklärt (Werte  $> 0,1$  sprechen hierbei für eine mittlere Erklärungsgüte, Werte  $>0,5$  für eine sehr gute Erklärungsgüte).

Zusammenfassend erwies sich die Narkosedauer nach Adjustierung für ein Delir als unabhängiger Prädiktor für das Auftreten einer POCD zu T1. Alle anderen mit der Invasivität des Eingriffs assoziierten und hier überprüften Variablen zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten einer POCD zu T1.

## **5.5 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Im Zentrum dieser Arbeit steht die Entwicklung einer POCD in Abhängigkeit von der Invasivität kardiochirurgischer Eingriffe und damit assoziierter Variablen. Diese zentrale Frage wurde in insgesamt neun Hypothesen überprüft. Insgesamt konnten 108 Patienten zum ersten Messzeitpunkt untersucht werden. Die Nichtteilnehmer waren signifikant älter als die Studienteilnehmer. Zum Messzeitpunkt T1, eine Woche postoperativ, nahmen noch 80 Patienten an den Messungen teil, zum Messzeitpunkt T2, drei Monate postoperativ, waren es noch 41 Patienten. Dies entspricht einem DO von insgesamt 62% der T0-Stichprobe. Die DO-Patienten waren signifikant älter als die Verlaufspatienten. Auch zeigten die DO-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse im MMST und in einigen Tests der neuropsychologischen Testbatterie (TMT A und B, RWT). Darüber hinaus hatten die DO-Patienten signifikant weniger Ausbildungsjahre absolviert als die Verlaufspatienten. Bezüglich der im Rahmen dieser Arbeit gebildeten Untersuchungsgruppen

unterschieden sich die minimalinvasiv operierten und konventionell behandelten Patienten signifikant hinsichtlich des Alters. Die minimalinvasiv behandelten Patienten waren älter als die konventionell operierten Patienten. Dieser Unterschied war zum Messzeitpunkt T1 signifikant, zu T2 jedoch nicht mehr. In anderen soziodemographischen Eigenschaften unterschieden sich die Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander.

Zum Messzeitpunkt T1, eine Woche postoperativ, zeigte sich eine POCD-Rate von insgesamt 25%. In der Gruppe der minimalinvasiv operierten Patienten waren 17% von einer POCD betroffen, in der Gruppe der konventionell operierten Patienten waren es 31%. Dieser Unterschied erwies sich bei gegebener Fallzahl jedoch nicht als signifikant. Zum Messzeitpunkt T2, drei Monate postoperativ, zeigte sich eine POCD-Rate von insgesamt 12%. In der Gruppe der minimalinvasiv behandelten Patienten waren 19% der Patienten betroffen, in der Gruppe der konventionell Operierten 8%. Auch dieser Unterschied war nicht signifikant.

Beim Vergleich der mit der Invasivität des Eingriffs assoziierten Variablen zeigte sich, dass die Narkosedauer bei minimalinvasiven Operationsverfahren signifikant kürzer war als bei konventionellen Verfahren. Auch die postoperative Schmerzintensität war signifikant geringer. Der postoperativ gemessene Infektionsparameter CRP fiel ebenfalls niedriger in der minimalinvasiv behandelten Gruppe aus. Somit fielen alle drei Variablen, die mit der Invasivität des Eingriffs assoziiert sind, in der Gruppe der minimalinvasiv Operierten signifikant geringer aus.

Es konnte ferner gezeigt werden, dass die Narkosedauer positiv mit dem Auftreten einer POCD zusammenhängt. Die Narkosedauer konnte für die vorhandene Stichprobe nach Adjustierung für den Confounder „Delir“ als unabhängiger Prädiktor einer POCD identifiziert werden. Die postoperativ empfundene Schmerzintensität und der postoperative Infektionsparameter CRP waren der Richtung nach zwar positiv mit dem Auftreten einer POCD assoziiert, verfehlten jedoch die Signifikanz und waren auch keine unabhängigen Prädiktoren einer POCD. Somit kann allein die Narkosedauer für diese Stichprobe als unabhängiger Prädiktor einer POCD angenommen werden.

## 6. Diskussion

Die vorliegende Arbeit thematisiert den Einfluss der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes und damit assoziierter Variablen auf die Entwicklung einer POCD. Zunächst wurde überprüft, ob die mutmaßlich mit der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes assoziierten Variablen tatsächlich von der Invasivität des Eingriffes abhängen und anschließend, ob die Variablen mit der Entwicklung einer frühen POCD zusammenhängen.

Bisher haben nur wenige Arbeiten den Zusammenhang der Invasivität eines operativen Eingriffes mit der Entwicklung einer POCD thematisiert (Gameiro et al. 2008, Tan et al. 2015). Zudem gibt es bisher nur eine Arbeit, die speziell auf den Zusammenhang der Invasivität bei kardiochirurgischen Eingriffen und dem Auftreten einer POCD einging (Selnes OA et al. 2008). Da die Auftretenshäufigkeit einer POCD nach kardiochirurgischen Eingriffen als besonders hoch angegeben wird, möchte diese Arbeit diese bisherige Forschungslücke schließen (Ghaffary et al. 2015).

Variablen, welche mit der Invasivität operativer Eingriffe zusammenhängen, werden in der Literatur häufig als Risikofaktoren für das Auftreten einer POCD genannt. Typische, in der Literatur häufig reproduzierte Risikofaktoren der POCD, die gleichzeitig von der Invasivität eines operativen Eingriffes abhängen, stellen die Intensität postoperativ auftretender Schmerzen (Halaszynski 2009) und der postoperative Anstieg von Infektionsparametern (als Ausdruck einer inflammatorischen Reaktion) dar (Hudetz et al. 2011a). Die Narkosedauer konnte ebenfalls als Risikofaktor einer POCD gezeigt werden, wenn auch bisher nur im Tiermodell (Liu et al. 2014). In dieser Arbeit soll speziell darauf eingegangen werden, ob diese Risikofaktoren einer POCD gleichzeitig von der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes abhängen und ob sie unabhängige Prädiktoren einer POCD darstellen.

Es muss generell bedacht werden, dass es bisher keine einheitliche Definition einer POCD gibt und die Messinstrumente zur Bestimmung der POCD in der Literatur voneinander abweichen, sodass der Vergleich von Studien zu diesem Thema erschwert ist (Rasmussen et al. 2001).

Die nachfolgende Diskussion gliedert sich in folgende Abschnitte:

Im ersten Abschnitt sollen methodische Aspekte der Studie kritisch betrachtet und diskutiert werden. Im zweiten Abschnitt werden die einzelnen Ergebnisse der Studie in Bezug auf die Fragestellungen und Hypothesen betrachtet. Hier soll auch die Repräsentativität der Stichprobe und der DO näher diskutiert werden. Schließlich werden im dritten Abschnitt allgemeine Schlussfolgerungen gezogen und Anregungen für künftige Untersuchungen zu verwandten Themen formuliert.

## **6.1 Kritische Betrachtung methodischer Aspekte der Studie**

Die vorliegende Arbeit basiert auf einer prospektiven Längsschnittstudie mit drei Messzeitpunkten (T0 präoperativ, T1 zwischen dem 5. und 10. postoperativen Tag und T2 drei Monate postoperativ), an denen die Patienten jeweils mittels einer neuropsychologischen Testbatterie getestet wurden.

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer erfolgte standardisiert anhand eines schriftlich verfassten Patienteninformationsbogens und eines Aufklärungsgespräches. Es wurden ausnahmslos alle Patientin angesprochen, welche im Rekrutierungszeitraum für einen kardiochirurgischen Eingriff  $\geq 60$  Minuten eingeplant waren,  $\geq 60$  Jahre alt waren und kein Ausschlusskriterium erfüllten. Somit wurde eine Verzerrung der Stichprobe durch selektive Rekrutierung oder nicht standardisierte Rekrutierung ausgeschlossen.

Die Messzeitpunkte in dieser Studie wurden angelehnt an die in der Literatur gängigen Messzeitpunkte gewählt, um eine möglichst gute Vergleichbarkeit zu anderen Studien zu gewährleisten. Die Messzeitpunkte ca. eine Woche postoperativ (T1) und drei Monate postoperativ (T2) sind in vielen großen Studien zum Themenkomplex POCD zu finden (Johnson et al. 2002, Rasmussen et al. 2003, Toeg et al. 2013). Es wird insbesondere auf die kurz- und mittelfristigen Auswirkungen eines kardiochirurgischen Eingriffes auf die kognitive Leistung eingegangen. Langfristige Auswirkungen auf die kognitive

Leistung sind nicht Thema dieser Arbeit.

Ein großes Problem bei der Betrachtung von Studien, die sich mit dem Thema POCD beschäftigen, ist die bisher fehlende einheitliche Definition der POCD. Wann bei einem Patienten postoperativ vom Auftreten einer POCD ausgegangen wird, hängt maßgeblich vom jeweiligen Cut-Off Wert und der Interpretation von Testergebnissen ab. Hier herrscht bisher kein Konsens in der Literatur (Rasmussen et al. 2001). Daher ist es schwierig, die Ergebnisse einzelner Studien im Kontext der Literatur einzuordnen. Zusätzlich unterscheiden sich die verwendeten Messinstrumente in den Studien erheblich voneinander. So mangelt es bisher an einer einheitlichen standardisierten neuropsychologischen Testbatterie. In dieser Studie werden Messinstrumente verwendet, welche in vielen großen Publikationen analog Verwendung finden (Evered et al. 2011, Fang et al. 2014, Royse et al. 2011, Sripurna et al. 2011). Aus diesen gängigen Tests wurde eine neuropsychologische Testbatterie zusammengesetzt. Die Messinstrumente wurden bewusst sorgfältig ausgewählt, um eine gute Vergleichbarkeit mit der Literatur zu erreichen. Außerdem wurde darauf geachtet, nur solche Tests zu verwenden, die psychometrisch gut überprüft und normiert sind. Die Definition einer POCD in dieser Arbeit ist analog zu gängigen großen Studien gewählt worden. Sie lautet: „mindestens zwei Tests mit RCI  $\leq$  -1,96“ (Geiser et al. 2000, Hageman und Arrindell 1999, Kneebone et al. 1998). Somit legte diese Arbeit großen Wert darauf, die neuropsychologische Testung und die Auswertung der Tests sowie die Definition der POCD möglichst vergleichbar zu großen Studien zu gestalten.

Die neuropsychologische Testung wurde standardisiert durchgeführt. Die Testung erfolgte immer im selben ruhigen Raum unter Anleitung durch denselben Testleiter. Dies hat sich in der Literatur als wichtige Voraussetzung für eine aussagekräftige Testung gezeigt (Rasmussen et al. 2001).

Es wurden neben der neuropsychologischen Testung auch andere Behandlungsdaten und subjektive Empfindungen der Patienten während des stationären Beobachtungszeitraumes erfasst. Die Erfassung der Schmerzintensität

postoperativ erfolgte hierbei standardisiert unter Verwendung der NRS, ein in der Literatur sehr gängiges Erhebungsinstrument zur Erfassung der Schmerzintensität (Paice und Cohen 1997). Die Narkosedauer in Minuten wurde aus den jeweiligen Narkoseprotokollen, der Infektionsparameter CRP am zweiten postoperativen Tag erhoben. Hierbei erfolgte die Bestimmung des Wertes jeweils im selben Labor unter identischen Testbedingungen. Der Wert wurde den Behandlungsunterlagen in mg/dl entnommen.

## **6.2 Diskussion der Ergebnisse**

### **6.2.1. Repräsentativität der Stichprobe und Drop Out**

Von 556 Patienten, die zwischen dem 01.05.2014 und dem 01.12.2014 im Universitären Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für einen kardiochirurgischen Herzklappeneingriff  $\geq 60$  Minuten stationär aufgenommen wurden, eigneten sich 337 Patienten zur Teilnahme an der Studie (219 Patienten erfüllten ein Ausschlusskriterium). Für diese Arbeit wurden hiervon nur jene Patienten betrachtet, die sich einer OP der Herzklappen unterzogen. Patienten, welche eine Bypass-Versorgung erhielten, wurden in dieser Arbeit nicht berücksichtigt. Die verbleibende Stichprobe betrug  $n=170$  Patienten. Nach Abzug der Nichtteilnehmer, welche nach Aufklärung über die Studie, meist aus organisatorischen Gründen oder Desinteresse, nicht teilnehmen konnten oder wollten, verblieb eine Stichprobe von 108 Patienten.

Im Verlauf der vorliegenden Studie zeigte sich eine hohe DO-Rate. Zu Messzeitpunkt T0 lagen von insgesamt 108 Patienten vollständige Daten vor. Zum Messzeitpunkt T1 lagen nur noch von 80 Patienten vollständige Daten vor (DO zu T1 26%). Zum Messzeitpunkt T2 lagen lediglich von 41 Patienten vollständige Daten vor (DO zu T2 62%). Aufgrund der sehr hohen DO-Rate besteht ein erhöhtes Risiko für eine Verzerrung der erhobenen Ergebnisse.

Im Folgenden sollen zunächst die Gründe für ein Ausscheiden der Patienten aus der Studie genauer analysiert werden. Anschließend wird diskutiert, inwiefern Unterschiede zwischen der Gruppe der Verlaufspatienten und der Gruppe der DO-Patienten die Ergebnisse der Studie beeinflusst haben könnten.

Schließlich wird diskutiert, welche Folgen ein hoher DO insgesamt für die Verwertbarkeit dieser Studie hat und welche Ausblicke daraus für kommende Projekte gezogen werden können.

Die Gründe für ein Ausscheiden der Patienten aus der Studie unterschieden sich in Abhängigkeit vom betrachteten Messzeitpunkt. Der häufigste Grund für ein Ausscheiden zum Messzeitpunkt T1 war der Interessenverlust. Zum Messzeitpunkt T1 waren die Patienten noch in stationärer Behandlung und daher an das Krankenhaus angebunden. Die neuropsychologische Testung fand im selben Krankenhaus statt, sodass die Anreise kein limitierender Faktor war. Dagegen wurde die neuropsychologische Testung von vielen Patienten insgesamt als sehr anstrengend empfunden. Die Testung nahm etwa eine Stunde Zeit in Anspruch und setzte konzentriertes Arbeiten voraus. Vielen Patienten, die präoperativ angesichts des geplanten Eingriffes am Herzen aufgeregt und angespannt waren, fiel es jedoch schwer, die nötige Konzentration aufzubringen. Aufgrund dieser Erfahrung entschieden sich viele Teilnehmer postoperativ gegen eine Wiederholung der Testung. Fast die gleiche Anzahl an Teilnehmern schied zum Messzeitpunkt T1 aus der Studie aus, da sie sich körperlich zu belastet fühlte. Postoperativ waren viele Patienten gesundheitlich noch deutlich eingeschränkt und daher körperlich nicht in der Lage, an der einstündigen Testung teilzunehmen.

Zum Messzeitpunkt T2 lagen hauptsächlich andere Gründe für ein Ausscheiden aus der Studie vor. Hier spielte vor allem der Anfahrtsweg eine entscheidende Rolle. Ein Großteil der Patienten mit DO wohnte nicht kliniknah. Da die Teilnehmer drei Monate postoperativ aus der stationären Behandlung entlassen waren, war die Klinikanbindung nicht mehr gegeben. Für die neuropsychologische Testung hätten die Teilnehmer teilweise sehr weite Anfahrtswege auf sich nehmen müssen. Hierzu sahen sich viele Patienten aus unterschiedlichen Gründen (v. a. aufgrund einer fehlenden Möglichkeit der Erstattung von Reisekosten bzw. der Organisation eines Transports) nicht in der Lage. Insgesamt 23 Patienten schieden aus diesem Grund zum Messzeitpunkt T2 aus der Studie aus.

Beim Vergleich der Verlaufspatienten und der DO-Patienten fiel auf, dass die DO-Patienten signifikant älter waren als die Verlaufspatienten und signifikant weniger Ausbildungsjahre aufwiesen. Darüber hinaus schnitten die DO-Pati-

enten signifikant schlechter im MMSE, im TMT A und B und im RWT Buchstaben Test ab. Die aufgezeigten Unterschiede in der Gruppe der Verlaufspatienten und der DO-Patienten können die Ergebnisse dieser Studie wie folgt verzerrt haben: Ein steigendes Alter gilt als einer der Risikofaktoren für das Auftreten einer POCD (Monk et al. 2008). Somit könnte die POCD-Rate in dieser Studie geringer ausgefallen sein, da in der Gruppe der DO-Patienten potentiell eine höhere Auftretenswahrscheinlichkeit einer POCD zu erwarten gewesen wäre. Auch die geringere Anzahl der Bildungsjahre in der DO-Gruppe könnte zu einer Unterschätzung der POCD-Rate geführt haben. Eine geringere Bildung ist ein in der Literatur reproduzierbarer Risikofaktor für die Entstehung einer POCD (Ancelin et al. 2001). Da die DO-Patienten insgesamt weniger Bildungsjahre absolviert hatten, wäre das Auftreten einer POCD in dieser Gruppe insgesamt wahrscheinlicher als in der Gruppe der Verlaufspatienten. Zudem schnitten die DO-Patienten bereits präoperativ (Messzeitpunkt T0) signifikant schlechter in einigen Tests der neuropsychologischen Testbatterie ab als die Verlaufspatienten. Ein niedriges Ausgangsniveau bei den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung gilt ebenfalls als Risikofaktor für die Entstehung einer POCD (Bekker und Weeks 2003). Somit ist anzunehmen, dass die POCD-Rate in der Stichprobe der Verlaufspatienten die tatsächliche Rate unterschätzt.

Dass ein hoher DO Studienergebnisse verzerren kann, ist ein bekanntes Problem in der POCD-Forschung. Rasmussen *et.al.* beschrieben bereits 2001, dass fehlende Follow-Up Testungen die Aussagekraft von Studienergebnissen erheblich einschränken. Teilnehmer, die nicht in der Lage sind am Follow-Up teilzunehmen, oder sich weigern, sind besonders gefährdet an einer POCD zu leiden (Rasmussen et al. 2001). Es ist demnach für kommende Forschungsprojekte durchaus sinnvoll, Strategien zu entwickeln, um einem hohen DO entgegen zu wirken. Zum Messzeitpunkt T1 schieden viele Patienten aus der Studie aus, da sie die neuropsychologische Testung zu T0 als zu anstrengend empfanden. Ein Ansatzpunkt zur Reduzierung der DO-Rate wäre es demnach, die Testung kürzer zu halten. Hierzu könnte beispielsweise die Anzahl der verwendeten Tests verringert werden, wobei deren Informationsgehalt im Blick behalten werden muss. Es sollten an der Beschaffenheit der Tests in sich keine Änderungen vorgenommen werden, um die Aussagekraft der Ergebnisse nicht



zu gefährden. Die neuropsychologische Testung könnte zudem früher vor der OP durchgeführt werden. Beispielsweise könnten Patienten bereits eine Woche oder zumindest mehrere Tage präoperativ getestet werden, um Anspannungssituationen und zeitliche Engpässe am Tag vor der OP zu vermeiden. Zum Messzeitpunkt T2 zeigte sich der Anfahrtsweg als das ausschlaggebende Kriterium, welches zum Abbruch der Studie führte. Hier könnte die DO-Rate deutlich gesenkt werden, indem Teilnehmer heimatnah getestet werden. Auch eine finanzielle Erstattung der Reisekosten wäre ein möglicher Faktor, der es Patienten ermöglichen könnte, weiterhin an der Studie teilzunehmen.

Zusammenfassend war die hohe DO-Rate vor allem der zeitlichen Dauer der Testung und der damit verbundenen Anstrengung sowie weiten Anfahrtswegen geschuldet. Durch die hohe DO-Rate können die Ergebnisse der Studie als nur begrenzt aussagekräftig betrachtet werden. Die POCD-Rate ist wahrscheinlich als eine untere Schätzung der tatsächlichen Rate zu betrachten. Zukünftige Projekte sollten bereits in der Planungsphase Strategien zur Reduktion des DO entwickeln.

### **6.2.2. Häufigkeit einer POCD bei minimalinvasiv operierten und konventionell offen operierten Patienten**

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Fragestellung 1 diskutiert werden. Die Fragestellung lautete: „Gibt es Unterschiede bezüglich der Häufigkeit einer POCD zwischen Patienten, die eine minimalinvasiv durchgeführte Herzklappen-OP erhalten und Patienten, die sich einer konventionellen OP unterziehen?“

Zum Messzeitpunkt T1 waren in der Gruppe der minimalinvasiv operierten Patienten 17% von einer POCD betroffen. In der Gruppe der konventionell operierten Patienten waren 31% der Patienten von einer POCD betroffen. In der konventionell operierten Gruppe trat eine POCD folglich annähernd doppelt so häufig auf wie in der minimalinvasiv operierten Gruppe. Dieser Unterschied war allerdings nicht statistisch signifikant. Zum Messzeitpunkt T2 waren 18% der minimalinvasiv behandelten Patienten und 8% der konventionell behandelten Patienten von einer POCD betroffen. Auch zum Messzeitpunkt T2 war der

Unterschied in der Häufigkeit einer POCD zwischen den Gruppen nicht signifikant.

Bisher zeigten die meisten Studien einen positiven Zusammenhang zwischen der Invasivität operativer Eingriffe und dem Auftreten einer POCD (Gameiro et al. 2008, Tan und Amoako 2013). Allerdings wurde hier nicht speziell auf kardiochirurgische Eingriffe eingegangen. In der Arbeit von Selnes *et.al.* aus dem Jahr 2008, die sich speziell auf kardiochirurgische Patienten bezog, konnte kein Zusammenhang zwischen der Invasivität des Eingriffes und dem Auftreten einer POCD gezeigt werden (Selnes OA et al. 2008). Diese Arbeit bestätigt das Ergebnis der oben genannten Arbeitsgruppe, dass der Zusammenhang zwischen der Invasivität eines Eingriffes und dem Auftreten einer POCD für kardiochirurgische Eingriffe nicht reproduziert werden kann.

Eine weitere Studie aus dem Jahr 2015 zeigte ähnliche Ergebnisse (für nicht-kardiochirurgische Eingriffe). In dieser Untersuchung bestand ebenfalls kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Invasivität des operativen Eingriffes und dem Auftreten einer POCD (Tan et al. 2015).

Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte der bereits oben diskutierte hohe DO berücksichtigt werden. Die POCD-Rate insgesamt könnte aufgrund der hohen DO-Rate unterschätzt worden sein. Es sollte außerdem bedacht werden, dass es einen signifikanten Altersunterschied zwischen der Gruppe der minimalinvasiv und konventionell operierten Patienten gab. Steigendes Alter ist ein bekannter Risikofaktor für das Auftreten einer POCD (Monk et al. 2008). Somit könnte die POCD-Rate in der Gruppe der minimalinvasiv operierten Patienten altersbedingt höher ausgefallen sein. Um eine solche Verzerrung der Ergebnisse zu überprüfen, wurde das Alter als mögliche Störvariable untersucht. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD und dem Alter der Patienten, was eine Verzerrung der Ergebnisse durch den signifikanten Altersunterschied zwischen den Vergleichsgruppen unwahrscheinlich machte.

Das postoperative Delir zeigte sich als wesentlicher Einflussfaktor auf die Entstehung einer POCD eine Woche postoperativ in dieser Studie. Dieser Einfluss konnte bereits in vielen Studien gezeigt werden (Bickel et al. 2008,

Claesson Linge et al. 2015, Deiner und Silverstein 2009). Demnach ist es ratsam, in zukünftigen Studien stets das Auftreten eines postoperativen Delirs zu erfassen und ggf. für diese Variable zu kontrollieren. Die Delirprophylaxe, die im Rahmen der DelPOCD-Studie bei der Interventionsgruppe zum Einsatz kam, war dagegen nicht signifikant mit der Entwicklung einer POCD zu T1 assoziiert.

Zusammenfassend konnte in dieser Arbeit kein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit einer POCD nach minimalinvasiv- und konventionell durchgeführten kardiochirurgischen OPs nachgewiesen werden. Somit konnte nicht angenommen werden, dass das Auftreten einer POCD nach kardiochirurgischen OPs von der Invasivität des Eingriffes abhängt. Das Ergebnis sollte allerdings mit Vorsicht betrachtet werden, da aufgrund der hohen DO-Rate eine Verzerrung der Ergebnisse naheliegt.

### **6.2.3. Zusammenhang der Narkosedauer mit der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes und dem Auftreten einer POCD**

In diesem Abschnitt sollen die Ergebnisse der Fragestellung 2 und 3 in Hinblick auf die Narkosedauer diskutiert werden. Die Fragestellungen lauteten: „Unterscheiden sich Patienten mit minimalinvasiver Herzklappen-OP von konventionell operierten Patienten in Variablen, die mit der Invasivität des Eingriffes assoziiert sind und als Risikofaktoren für eine POCD angenommen werden?“ und „Zeigt sich eine Woche postoperativ (T1) ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD einerseits und der Narkosedauer andererseits? Welche mit der Invasivität des Eingriffes assoziierten Variablen stellen unabhängige Prädiktoren einer zu T1 beobachteten POCD dar?“.

Die Dauer der Narkose wird in der Literatur als Einflussfaktor auf die Entstehung einer POCD angeführt (Liu et al. 2014). Somit könnte geschlussfolgert werden, dass eine OP, die mit einer geringeren Narkosedauer einhergeht, auch mit einer geringeren Auftretenswahrscheinlichkeit einer POCD assoziiert sein könnte.

In dieser Studie zeigte sich, dass minimalinvasive Herzklappen-OPs mit einer signifikant kürzeren Narkosedauer als konventionelle Herzklappen-OPs assoziiert sind. Zudem zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD eine Woche postoperativ einerseits und der Narkosedauer andererseits. In einer gemeinsamen Analyse der mit der Invasivität des Eingriffs assoziierten Variablen erwies sich die Narkosedauer nach Adjustierung für das postoperative Delir als unabhängiger Prädiktor einer POCD zu T1. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit bisher publizierten Artikeln, die die Thematik allerdings nur im Tierversuch erforschten (Liu et al. 2014). Die vorliegende Arbeit zeigt erstmalig, dass die Narkosedauer auch bei Menschen einen Einfluss auf die Entstehung einer frühen POCD hat.

Anhand dieses Ergebnisses kann diskutiert werden, dass eine Reduktion der Narkosedauer nach kardiochirurgischen Eingriffen präventiv einer POCD vorbeugen könnte. Hierauf soll in Abschnitt 6.3 näher eingegangen werden. Das Ergebnis muss in Hinblick auf die hohe DO-Rate in dieser Studie allerdings stets zurückhaltend interpretiert werden.

#### **6.2.4. Zusammenhang der Schmerzintensität postoperativ mit der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes und dem Auftreten einer POCD**

Im Folgenden sollen die Ergebnisse der Fragestellung 2 und 3 in Hinblick auf die postoperative Schmerzintensität diskutiert werden. Die Fragestellungen lauteten: „Unterscheiden sich Patienten mit minimalinvasiver Herzklappen-OP von konventionell operierten Patienten in Variablen, die mit der Invasivität des Eingriffs assoziiert sind und als Risikofaktoren für eine POCD angenommen werden?“ und „Zeigt sich eine Woche postoperativ (T1) ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD einerseits und der postoperativen Schmerzstärke andererseits? Welche mit der Invasivität des Eingriffs assoziierten Variablen stellen unabhängige Prädiktoren einer zu T1 beobachteten POCD dar?“.

Minimalinvasiv behandelte Patienten wiesen eine signifikant geringere postoperative Schmerzintensität auf als konventionell operierte Patienten. Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Schmerzintensität postoperativ und dem Auftreten einer POCD gezeigt werden. Zudem konnte die postoperative Schmerzintensität nicht als unabhängiger Prädiktor einer POCD eine Woche postoperativ identifiziert werden.

In der Literatur wird eine höhere Invasivität eines Eingriffes auch mit einer stärkeren Schmerzintensität postoperativ in Zusammenhang gebracht (Modi et al. 2006). Dieses Ergebnis konnte in der vorliegenden Studie reproduziert werden.

Postoperativ empfundene Schmerzen als Risikofaktor für das Auftreten einer POCD (Halaszynski 2009) konnten in der vorliegenden Studie jedoch nicht bestätigt werden. Die Schlussfolgerung, dass ein weniger invasiver Eingriff auch mit geringeren postoperativen Schmerzen einhergeht und damit eine geringere Auftretenswahrscheinlichkeit einer POCD bedingt, konnte in dieser Studie somit nicht bestätigt werden. Dies stellt einen Gegensatz zu bisher publizierten Ergebnissen dar (Halaszynski 2009, Morrison et al. 2003).

Auch für dieses Ergebnis gilt, dass es aufgrund der hohen DO-Rate zurückhaltend interpretiert werden sollte.

#### **6.2.5. Zusammenhang des Infektionsparameters CRP mit der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes und dem Auftreten einer POCD**

Abschließend werden die Ergebnisse der Fragestellung 2 und 3 in Hinblick auf den Infektionsparameter CRP postoperativ diskutiert. Die Fragestellungen lauteten: „Unterscheiden sich Patienten mit minimalinvasiver Herzklappen-OP von konventionell operierten Patienten in Variablen, die mit der Invasivität des Eingriffes assoziiert sind und als Risikofaktoren für eine POCD angenommen werden?“ und „Zeigt sich eine Woche postoperativ (T1) ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD einerseits und dem postoperativen Infektionsparameter CRP andererseits? Welche mit der Invasivität des Eingriffes assoziierten Variablen stellen unabhängige Prädiktoren einer zu T1

beobachteten POCD dar?“.

Es konnte in dieser Studie ein statistisch signifikanter Unterschied in der Höhe des postoperativ gemessenen Infektionsparameter CRP zwischen den Gruppen gezeigt werden. Somit bestätigte sich in dieser Stichprobe ein Zusammenhang zwischen dem Infektionsparameter CRP einerseits und der Invasivität des kardiochirurgischen Eingriffes andererseits. Diese Erkenntnis steht in Einklang mit der Literatur (Tan et al. 2015).

Es konnte jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Infektionsparameter CRP und dem Auftreten einer POCD gezeigt werden. Der Infektionsparameter CRP konnte weiterhin nicht als unabhängiger Prädiktor einer POCD eine Woche postoperativ identifiziert werden.

In der Literatur wird diskutiert, dass erhöhte CRP-Spiegel mit einem erhöhten Risiko für das Auftreten einer POCD einhergehen (Ge et al. 2013, Hudetz et al. 2011a). Demnach kann hier keine Übereinstimmung mit der Literatur erzielt werden.

Auch dieses Ergebnis ist bei der hohen DO-Rate in dieser Studie vorsichtig zu interpretieren.

### **6.3 Zusammenfassende Schlussfolgerungen und Ausblick**

Zusammenfassend zeigte sich in dieser Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes und dem Auftreten einer POCD. Dementsprechend zeigte sich auch kein signifikanter Unterschied in der POCD-Rate zwischen den minimalinvasiv operierten Patienten und den konventionell Operierten. Dieses Ergebnis ist überraschend, da anhand der durchgeführten Literaturrecherche ein Zusammenhang zunächst wahrscheinlich erschien.

Vorliegende Studien zeigten einen Zusammenhang der Invasivität eines nicht kardiochirurgischen Eingriffes mit dem Auftreten einer POCD. Zudem konnten mehrere Studien zeigen, dass Parameter, die mit der Invasivität eines Eingriffes zusammenhängen, als Risikofaktoren der POCD gelten. Demnach wäre zu erwarten gewesen auch bei kardiochirurgischen Eingriffen einen

Zusammenhang zwischen der Invasivität und dem Auftreten einer POCD zeigen zu können. Dies ist in der vorliegenden Arbeit nicht der Fall.

Diese Arbeit unterstützt damit die Studienergebnisse von Selnes *et.al.* aus dem Jahr 2008, die ebenfalls keinen Einfluss der Invasivität eines Eingriffes bei kardiochirurgischen Patienten auf die Entstehung einer POCD nachweisen konnten (Selnes OA et al. 2008).

Zu berücksichtigen bleibt, dass aufgrund des hohen DO in dieser Studie das vorliegende Ergebnis als nur eingeschränkt aussagekräftig anzusehen ist. Hoher DO ist in klinischen Studien, die sich mit dem Auftreten einer POCD beschäftigen ein bekanntes Problem. Es ist daher für Folgestudien essentiell sich vor Durchführung der Studie intensiv mit Maßnahmen zur Verringerung der DO-Rate auseinanderzusetzen. Aus dieser Studie geht hervor, dass es hilfreich ist, Patienten in heimatnahen Zentren zu Testen und die Testlast für die Patienten möglichst zu reduzieren. Es wäre wünschenswert, eine Folgestudie durchzuführen, in der, wie oben erläutert, Maßnahmen zur Verringerung der DO-Quote eingeplant werden.

Ein weiteres wichtiges Ergebnis dieser Studie ist, dass die Narkosedauer mit der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes zusammenhängt (minimalinvasive Eingriffe sind mit einer kürzeren Narkosedauer assoziiert) und dass die Narkosedauer einen unabhängigen Prädiktor einer POCD eine Woche postoperativ darstellt.

Bisher wurde in vielen Studien der Einfluss der Narkoseart (Regionalanästhesie vs. Allgemeinanästhesie) und der eingesetzten Narkotika auf die Entstehung einer POCD untersucht. Über den Einfluss der Dauer der Narkose, speziell bei kardiochirurgischen Eingriffen, wurde bisher nicht publiziert. In dieser Studie konnte somit eine Lücke in der bestehenden Literatur geschlossen werden.

Klinisch ist dies relevant, da die Verringerung der Narkosedauer als präventive Maßnahme zur Vorbeugung einer POCD im Klinikalltag etabliert werden könnte. Die Narkosedauer setzt sich sowohl aus der Dauer der OP als auch aus der Dauer der Nachbeatmungszeit auf Intensivstation zusammen. Gerade die Nachbeatmungsdauer sollte möglichst gering gehalten werden, um dem Auftreten einer POCD entgegen zu wirken. Es sollte also angestrebt werden, Patienten möglichst frühzeitig aus der Narkose zu erwecken.

Insgesamt ist festzuhalten, dass es notwendig ist, zukünftig vermehrt über die klinische Relevanz der POCD aufzuklären. Bisher wurde das Auftreten einer POCD nur sehr eingeschränkt in die präoperative Aufklärungsarbeit eingebunden. Zudem gibt es keine etablierten Screening-Verfahren, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine POCD zu identifizieren. Auch haben sich bisher keine therapeutischen Strategien durchgesetzt um betroffene Patienten besser behandeln zu können. Hier besteht großer Bedarf an weiterer Forschungsarbeit, insbesondere vor dem Hintergrund, dass eine POCD mit zahlreichen medizinischen, wirtschaftlichen und privaten Problemen einher geht. Es ist daher sicherlich notwendig, zukünftig besser über das Problem aufzuklären und betroffenen Patienten eine Behandlung bzw. Unterstützung anzubieten.

## **7. Zusammenfassung / Summary**

Die POCD ist ein zunehmend an Relevanz gewinnendes Problem in unserer heutigen Gesellschaft. Da Menschen immer älter werden und immer häufiger OPs durchgeführt werden, steigt die Rate Betroffener an. Eine POCD ist mit einer erhöhten Mortalität und Morbidität assoziiert, führt zur Verlängerung des stationären Aufenthaltes, vermindert die Lebensqualität Betroffener und erhöht das Risiko vorzeitig aus dem Arbeitsleben auszuschneiden. Somit stellt die POCD eine ernst zu nehmende postoperative Komplikation, mit Auswirkungen auf den Patienten und dessen Angehörige, die versorgende Klinik und das Gesundheitssystem dar. Es ist daher von hohem klinischen Interesse, Patienten mit einem höheren Risiko für die Entwicklung einer POCD bereits vor einem operativen Eingriff identifizieren zu können und nach Maßnahmen zur Prävention und Behandlung zu forschen.

Eine POCD tritt insbesondere nach kardiochirurgischen OPs häufig auf. Herzoperationen sind besonders große und invasive OPs, die mit einer langen Narkosedauer, einem ausgeprägten Gewebetrauma mit entsprechendem inflammatorischen Reiz und einer langen Rekonvaleszenzdauer einhergehen.



Mittlerweile werden immer mehr Herz-OPs minimalinvasiv durchgeführt. Dies führt dazu, dass sich viele der genannten Faktoren zu Gunsten des Patienten ändern. Dies könnte bewirken, dass eine POCD nach einem minimalinvasiven Eingriff am Herzen seltener auftritt als nach einem konventionellen Eingriff.

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht die Untersuchung des Einflusses der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffs und damit assoziierter Variablen auf die Entwicklung einer POCD. Es handelt sich dabei um eine der ersten Studien, die die Auftretenshäufigkeit einer POCD zwischen konventionell und minimalinvasiv behandelten kardiochirurgischen Patienten vergleicht. Zusätzlich werden Zusammenhänge mit Variablen untersucht, die sich in der Literatur als wichtig in Zusammenhang mit der Entwicklung einer POCD erwiesen haben. Zu diesen zählen der postoperativ empfundene Schmerz, der Entzündungsparameter CRP (postoperativ) und die Narkosedauer. Es wird geprüft, ob diese mutmaßlich assoziierten Variablen tatsächlich von der Invasivität des Eingriffs abhängen und ob sie Einfluss auf die Entwicklung einer POCD haben.

Die vorliegende Studie ist eine prospektive Längsschnittstudie mit 3 Messzeitpunkten (präoperativ, 5.-10. Tag postoperativ, 3 Monate postoperativ), zu denen die Patienten neuropsychologisch getestet wurden. Zusätzlich wurden die Patienten in einem Beobachtungszeitraum (1. postoperativer Tag bis zum 5. postoperativen Tag) dreimal täglich visitiert. Hierbei wurden medizinische Daten aus den Patientenakten erhoben und die Patienten zu Nebenwirkungen (z. B. Schmerzstärke) befragt. Die Erhebung der kognitiven Fähigkeiten zu den jeweiligen Messzeitpunkten erfolgte mittels neuropsychologischer Testbatterie. Diese umfasste verschiedene Tests zur Prüfung der Aufmerksamkeit, der Gedächtnisleistung und der Exekutivfunktionen.

Insgesamt nahmen 108 Patienten an den Messungen teil. 28 Patienten (26%) schieden noch während des stationären Aufenthaltes aus der Studie aus (DO vor T1). Während des dreimonatigen Follow Up-Zeitraums schieden weitere 39 Patienten (36%) aus der Studie aus. Somit lagen zum Messzeitpunkt T2 noch von 41 Patienten vollständige Daten vor. Dies entspricht 38% der ursprünglich

an den Messungen teilnehmenden Patienten. Zwischen der Gruppe der Nichteilnehmer und der Gruppe der Teilnehmer gab es statistisch signifikante Unterschiede bezüglich des Alters der Patienten. Es gab ebenfalls statistisch signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe der DO-Patienten und der Gruppe der Verlaufspatienten hinsichtlich des Alters der Patienten, der Zahl der Ausbildungsjahre und bei einigen Testergebnissen der neuropsychologischen Testbatterie (MMST, TMT A und B, RWT Buchstaben). Die aufgezeigten Unterschiede zwischen den Verlaufspatienten und den DO-Patienten einerseits sowie den Nichteilnehmern andererseits können einen Einfluss auf die POCD-Rate gehabt und zu deren Unterschätzung geführt haben.

In der vorliegenden Studie konnte zu keinem Messzeitpunkt ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Häufigkeit einer POCD bei minimalinvasiv operierten und konventionell operierten Patienten gezeigt werden.

Von den Variablen, die sich in der Literatur als wichtig in Zusammenhang mit der Entwicklung einer POCD erwiesen haben, zeigten sowohl die Narkosedauer, die postoperativ empfundene Schmerzintensität als auch der Infektionsparameter CRP postoperativ einen positiven Zusammenhang mit der Invasivität eines kardiochirurgischen Eingriffes. Hiervon zeigte jedoch lediglich die Narkosedauer auch einen positiven Zusammenhang mit dem Auftreten einer POCD. Die Dauer der Narkose konnte zudem als einzige der drei untersuchten Variablen als unabhängiger Prädiktor einer POCD eine Woche postoperativ identifiziert werden.

Die Aussagekraft der Ergebnisse könnten aufgrund der hohen DO-Rate in der Studie und der damit einhergehenden Stichprobenverzerrung vermindert sein. Um sichere Aussagen treffen zu können, sollte eine Folgestudie durchgeführt werden, in der Maßnahmen zur Reduktion der DO-Rate eingeplant werden. Hierzu zählen eine heimatnahe Testung der Patienten und eine Reduktion der Testlast.

POCD is an increasingly relevant problem in our society. The number of people concerned is rising due to the aging population and the increase in surgeries performed. POCD is associated with rising morbidity and mortality, extended hospitalization, decreasing quality of life and higher risk of shortened professional life. Therefore, POCD is a relevant postoperative complication with effects on the patient and his or her relatives, the clinic and the healthcare system. It is desirable to identify patients who are at high risk of developing POCD before surgery and to find ways of preventing and treating POCD.

POCD occurs especially after cardiac surgery. Cardiac surgeries are usually invasive and long, associated with a lot of tissue trauma and accompanied by inflammatory reactions and a long period of recovery. Today a lot of cardiac surgeries are performed minimally invasive, which changes many of the given factors in the patients favor. This could lead to a decrease in POCD after minimally invasive cardiac surgery compared to conventional open surgery.

This study focuses on examining the influence of the invasiveness of a cardiac surgery and associated variables on the occurrence of POCD. It is one of the first studies to focus on POCD in minimally invasive cardiac surgery versus conventional open cardiac surgery. Also, the relationship between variables, that seem to be important in coherence with POCD due to literature, are examined. These variables are postoperative pain, inflammation marker CRP postoperative and duration of anesthesia. It is examined whether these variables are really related to the invasiveness of the surgery and whether they predict the occurrence of POCD.

The study is based on a prospective panel study with three measurements (preoperative, on the 5. to 10. postoperative day, 3 months postoperative). The measurements consisted of a neuropsychological test battery that contained tests regarding the alertness, memory function and executive functions.

Additionally, the patients were visited three times daily postoperative (first postoperative day to the 5<sup>th</sup> postoperative day) to record medical data and the patient's adverse events (such as postoperative pain).

108 patients participated in the study. 28 patients (26%) dropped out of the study during the in clinic stay (drop out before T1). 39 patients (36%) dropped out during the follow up period 3 months postoperative. This left full data of 41 patients during the measurement T2 (38% of the originally enrolled patients). There were statistically significant differences between the group of the enrolled patients and the non-participants regarding the age of the patients. Also, there were statistically significant differences between the participants and the drop out patients. The drop out patients were significantly older, presented significantly less years of education and scored significantly lower in some of the tests in the neuropsychological test battery (MMST, TMT A and B, RWT letters). These differences might have led to an underestimation of the occurrence of POCD in this study.

In this study there were no statistically significant differences in the occurrence of POCD between the group of minimally invasive and conventional operated patients at any measurement.

Variables, that have shown to be important in the occurrence of POCD in literature, naming the duration of anesthesia, postoperative pain and postoperative inflammatory markers (CRP) have been positively related to the invasiveness of cardiac surgery in this study. However only the duration of anesthesia was also statistically significant related to the occurrence of POCD. The duration of anesthesia was also the only variable that was an independent predictor of POCD one week postoperatively.

The results in this study could be influenced by the high rate of drop out patients, which might have led to a sample bias. To be able to give certain statements on the topic it is necessary to perform a new study in which actions are taken to prevent patient drop out. Appropriate measures are testing the patients in a center close to home and trying to lower the stress during testing for the patients.

## 8. Literaturverzeichnis

- Abildstrom, H. et al. (2000) Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 44(10): 1246-1251.
- Adams, D. H. et al. (2010) Degenerative mitral valve regurgitation: best practice revolution. *European Heart Journal*. 31(16): 1958–1966.
- Al-Attar, N. et al. (2009) Transcatheter aortic valve implantation: selection strategy is crucial for outcome. *The Annals of Thoracic Surgery*. 87(6): 1757–1762.
- Albes, J. M. und Wahlers, T. (2003) Valve-sparing root reduction plasty in aortic aneurysm: the "Jena" technique. *The Annals of Thoracic Surgery*. 75(3): 1031–1033.
- Ancelin, M-L et al. (2001) Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *British Journal of Psychiatry*. 178(4): 360–366.
- Arbuthnott, K. und Frank, J. (2000) Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 22(4): 518–528.
- Aschenbrenner, S.; Tucha, O.; Lange, K. W. (2000) Regensburger Wortflüssigkeits-Test. Testmanual. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Ballard, C. et al. (2012) Optimised anaesthesia to reduce postoperative cognitive decline (POCD) in older patients undergoing elective surgery, a randomized controlled trial. *PLoS ONE*. 7(6): e37410.
- Banks, W. A. et al. (2003) Entry of blood-borne cytokines into the central nervous system: effects on cognitive processes. *Neuroimmunomodulation*. 10(6): 319-9.
- Bedford, P. D. (1955) Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 269(6884): 259–263.
- Bekker, A. Y. und Weeks, E. J. (2003) Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology*. 17(2): 259-14.
- Bickel, H. et al. (2008) High risk of cognitive and functional decline after postoperative delirium. A three-year prospective study. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 26(1): 26-31.
- Bonow, R. O. et al. (1998) Guidelines for the Management of Patients With Valvular Heart Disease Executive Summary A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 7(6): 1949–1984.
- Brown, M. L. et al. (2009) Ministernotomy versus conventional sternotomy for aortic valve replacement: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 137(3): 670–679.

- Canet, J. et al. (2003) Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 47(10): 1204–1210.
- Cheng, V. Y. et al. (2006) Alpha5GABAA receptors mediate the amnestic but not sedative-hypnotic effects of the general anesthetic etomidate. *The Journal of Neuroscience*. 26(14): 3713–3720.
- Cibelli, M. et al. (2010) Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Annals Neurology*. 68(3): 360–368.
- Claesson LingeHall, H. et al. (2015) Experiences of undergoing cardiac surgery among older people diagnosed with postoperative delirium: one year follow-up. *BMC Nursing*. 14(17). DOI: 10.1186/s12912-015-0069-7.
- Culley, D. J. et al. (2004) Impaired acquisition of spatial memory 2 weeks after isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia in aged rats. *Anesthesia & Analgesia*. 99(5): 1393–1397.
- Dantzer, R. et al. (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nature Reviews Neuroscience*. 9(1): 46–56.
- David, T. E. und Feindel, C. M. (1992) An aortic valve-sparing operation for patients with aortic incompetence and aneurysm of the ascending aorta. Review. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 103(4): 617–621.
- Deiner, S. und Silverstein, J. H. (2009) Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia*. (103 (1)): 41–46.
- Deutsche Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie (2001) Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie: Aortenklappe. AWMF Leitlinien-Register. (011/004).
- Devereux, R. B. et al. (2001) Prevalence and correlates of mitral valve prolapse in a population-based sample of American Indians: the Strong Heart Study. *The American Journal of Medicine*. 111(9): 679–685.
- Diegeler, A. (2014) Minimalinvasive Mitralklappenchirurgie. Ziel ist die anatomische gerechte Reperatur. *Deutsches Ärzteblatt*. 111(39): 20.
- Ding, C. et al. (2014) Anterolateral minithoracotomy versus median sternotomy for mitral valve disease: a meta-analysis. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*. 15(6): 522 -12.
- Egerod, I. et al. (2010) Room for improvement in the treatment of hip fractures in Denmark. *Danish Medical Bulletin*. 57(12): 199.
- Etzioni, D. A. et al. (2003) The Aging Population and Its Impact on the Surgery Workforce. *Annals of Surgery*. 238(2): 170–177.
- Evered, L. et al. (2011) Postoperative Cognitive Dysfunction Is Independent of Type of Surgery and Anesthetic. *Anesthesia & Analgesia*. 112(5): 1179–1185.
- Fang, Q. et al. (2014) Higher Dose Dexamethasone Increases Early Postoperative Cognitive Dysfunction. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 26(3): 220–225.
- Feinkohl, I. et al. (2017) Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative

- Cognitive Dysfunction. Deutsches Ärzteblatt. 114(7): 110–117.
- Folliguet, T. A. et al. (2012) Sutureless pericardial aortic valve replacement: results of two European centers. *The Annals of Thoracic Surgery*. 93(5): 1483–1488.
- 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.
- Franke, U. und Wahlers, T. (2004) Patientenadaptierte chirurgische Therapie von Aortenklappenfehlern. *Deutsches Ärzteblatt*. 101(16): 1092–1098.
- Fütterer, C. D. et al. (2004) Alterations in rat brain proteins after desflurane anesthesia. *Anaesthesiology*. 100(2): 302–308.
- Gameiro, M. et al. (2008) Patient mood and neuropsychological outcome after laparoscopic and conventional colectomy. *Surgical Innovation*. 15(3): 171–178.
- Ge, X. et al. (2013) Relationships among serum C-reactive protein, receptor for advanced glycation products, metabolic dysfunction, and cognitive impairments. *BMC Neurology*. 110(13): 110–118.
- Geiser, F. et al. (2000) Unterschiede zwischen Diagnosegruppen psychosomatischer Patienten in der Symptom-Checkliste-90-R (SCL-90-R) - Konsequenzen für den Gebrauch der SCL-90-R in der Verlaufsforschung. *Psychotherapie, Psychosomatik, Medizinische Psychologie*. 50(12): 447–453.
- Ghaffary, S. et al. (2015) Association between Perioperative Parameters and Cognitive Impairment in Post-Cardiac Surgery Patients. *The Journal of Tehran University Heart Center*. 10(2): 85–92.
- Glauber, M. et al. (2015) Minimally invasive aortic valve surgery: state of the art and future directions. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 4(1): 26–32.
- Grossi, E. A. et al. (1999) Minimally invasive port access surgery reduces operative morbidity for valve replacement in the elderly. *Heart Surgery Forum*. 2(3): 212–215.
- Guenther, U. und Radtke, F. M. (2011) Delirium in the postanaesthesia period. *Current Opinion in Anesthesiology*. 24(6): 670–675.
- Gummert, J. F. et al. (2009) Cardiac surgery in Germany during 2008. A report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 57(6): 315–323.
- Haase, U. und Rundshagen, I. (2007) Pharmacotherapy--physostigmine administered post-operatively. *Anesthesiology, Intensivmedizin, Notfallmedizin, Schmerztherapie*. 42(3): 188–189.
- Hageman, W. J. und Arrindell, W. A. (1999) Clinically significant and practical! Enhancing precision does make a difference. Reply to McGlinchey and Jacobson, Hsu and Speer. *Behaviour Research and Therapy*. 37(12): 1219–1233.
- Halaszynski, T. M. (2009) Pain management in the elderly and cognitively impaired patient: the role of regional anesthesia and analgesia. *Current Opinion in Anesthesiology*. 22(5): 594–599.

- Hasender, R. et al. (2012) Postoperative kognitive Dysfunktion. Mögliche neuronale Mechanismen und praktische Konsequenzen für den klinischen Alltag. *Anaesthesist*. (61): 437-7. DOI: 10.1007/s00101-012-2024-2.
- Helmstaedter, C.; Lendt, M.; Lux, S. (2001) *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Hiraoka, A. et al. (2014) Propensity Score-Matched Analysis of Minimally Invasive Aortic Valve Replacement. *Circulation*. 78(12): 2876–2881.
- Hong, S. W. et al. (2008) Prediction of cognitive dysfunction and patients' outcome following valvular heart surgery and the role of cerebral oximetry. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 33(4): 560–565.
- Hovens, I. B. et al. (2016) Postoperative cognitive dysfunction and neuroinflammation; Cardiac surgery and abdominal surgery are not the same. *Brain, behavior and immunity*. (54): 178–193. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.02.003.
- Hudetz, J. A. et al. (2009) A History of Alcohol Dependence Increases the Incidence and Severity of Postoperative Cognitive Dysfunction in Cardiac Surgical Patients. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 6(11): 2725–2739.
- Hudetz, J. A. et al. (2011a) Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *Journal of Anaesthesia*. 25(1): 1–9.
- Hudetz, J. A. et al. (2011b) Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. 25(2): 282–287.
- Ishizeki, J. et al. (2008) Amnestic concentrations of sevoflurane inhibit synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons through gamma-aminobutyric acid-mediated mechanisms. *Anaesthesiology*. 108(3): 447–456.
- Jacobson, N. S. und Truax, P. (1991) Clinical significance: A statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 59(1): 12–19.
- Jensen, B. O. et al. (2006) Cognitive Outcomes in Elderly High-Risk Patients After Off-Pump Versus Conventional Coronary Artery Bypass Grafting. *Circulation*. 113(24): 2790–2795.
- Johnson, T. et al. (2002) Postoperative Cognitive Dysfunction in Middle-aged Patients. *Anesthesiology*. 96(6): 1351–1357.
- Juliebo, V. et al. (2009) Risk factors for preoperative and postoperative delirium in elderly patients with hip fracture. *Journal of the American Geriatrics Society*. 57(8): 1354–1361.
- Khan, S. S. et al. (2001) Twenty-year comparison of tissue and mechanical valve replacement. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 122(2): 257–269.
- Khoshbin, E. et al. (2011) Mini-sternotomy for aortic valve replacement reduces the length of stay in the cardiac intensive care unit: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open*. 1(2): e000266.



- Kneebone, A. C. et al. (1998) Neuropsychologic changes after coronary artery bypass grafting: Use of reliable change indices. *The Annals of Thoracic Surgery*. 65(5): 1320–1325.
- Kocher, A. A. et al. (2013) One-year outcomes of the Surgical Treatment of Aortic Stenosis With a Next Generation Surgical Aortic Valve (TRITON) trial: a prospective multicenter study of rapid-deployment aortic valve replacement with the EDWARDS INTUITY Valve System. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 145(1): 110–115.
- Kodali, S. K. et al. (2012) Two-year outcomes after transcatheter or surgical aortic-valve replacement. *New England Journal of Medicine*. 366(18): 1686–1695.
- Krenk, L. et al. (2010) New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. Review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 54(8): 951–956.
- La Freed et al. (1999) Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *New England Journal of Medicine*. 341(1): 1–7.
- Lange, F. de et al. (2008) The effect of limited rewarming and postoperative hypothermia on cognitive function in a rat cardiopulmonary bypass model. *Anesthesia & Analgesia*. 106(3): 739–745.
- Lehrl, S. (2005) *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)*. 5. Aufl. Göttingen: Hogrefe.
- Leon, M. B. et al. (2010) Transcatheter Aortic-Valve Implantation for Aortic Stenosis in Patients Who Cannot Undergo Surgery. *New England Journal of Medicine*. 363(17): 1597–1607.
- Liu, J. et al. (2014) Effects of different concentration and duration time of isoflurane on acute and long-term neurocognitive function of young adult C57BL/6 mouse. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 7(9): 5828–5829.
- Liu, Y. et al. (2009) The Effects of Cardiopulmonary Bypass on the Number of Cerebral Microemboli and the Incidence of Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesia & Analgesia*. 109(4): 1013–10.
- Mandal, P. K. und Fodale, V. (2009) Isoflurane and desflurane at clinically relevant concentrations induce amyloid beta-peptide oligomerization: an NMR study. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 379(3): 716–720.
- Martens, S. et al. (2011) Clinical experience with the ATS 3f Enable® Sutureless Bioprosthesis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 40(3): 749–755.
- Martin, L. J. et al. (2009) Etomidate targets alpha5 gamma-aminobutyric acid subtype A receptors to regulate synaptic plasticity and memory blockade. *Anaesthesiology*. 111(5): 1025–1035.
- Mathew, J. P. et al. (2007) Genetic Variants in P-Selectin and C-Reactive Protein Influence Susceptibility to Cognitive Decline After Cardiac Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 49(19): 1934–1942.

- Miceli, A. et al. (2014) Minimally invasive aortic valve replacement using right minithoracotomy is associated with better outcomes than ministernotomy. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 148(1): 133–137.
- Miceli, A. et al. (2015) Right anterior minithoracotomy for aortic valve replacement. *Annals of Cardiothoracic Surgery*. 4(1): 91–93.
- Modi, P. et al. (2006) Minimally invasive mitral valve surgery: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 34(5): 943–952.
- Modi, P. et al. (2009) Minimally invasive video-assisted mitral valve surgery: a 12-year, 2-center experience in 1178 patients. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 137(6): 1481–1487.
- Mohr, F. W. et al. (1999) The evolution of minimally invasive valve surgery--2 year experience. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 15(3): 233–238.
- Moller, J. T. et al. (1998) Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet*. 351(9106): 857-5.
- Monk, T. G. et al. (2008) Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*. 108(1): 18–31.
- Morrison, R. S. et al. (2003) Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. 58(1): 76-5.
- Newman, M. F. et al. (2001a) Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary-Artery Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine*. 344(6): 395–398.
- Newman, M. F. et al. (2001b) Report of the Substudy Assessing the Impact of Neurocognitive Function on Quality of Life 5 Years After Cardiac Surgery. *Stroke*. 32(12): 2874–2877.
- Oliveira, N. C. de et al. (2003) Results of surgery for aortic root aneurysm in patients with Marfan syndrome. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 125(4): 789–796.
- Ottens, T. H. et al. (2014) Effects of Dexamethasone on Cognitive Decline after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 121(3): 492–499.
- Paice, J. A. und Cohen, F. L. (1997) Validity of a verbally administered numeric rating scale to measure cancer pain intensity. *Cancer Nursing*. 20(2): 88–93.
- Pan, J. Z. et al. (2008) Inhaled anesthetics elicit region-specific changes in protein expression in mammalian brain. *Journal of Proteomics*. 8(14): 2983–2992.
- Petermann, F. (2012) Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition Grundlagen, Testauswertung und Interpretation Manual 1. Frankfurt: Pearson.
- Rampil, I. J. et al. (2006) Isoflurane modulates genomic expression in rat amygdala. *Anesthesia & Analgesia*. 102(5): 1431–1438.
- Rasmussen, L. S. et al. (2001) The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 45(3): 275-15.

- Rasmussen, L. S. et al. (2003) Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 47(3): 260–266.
- Reitan, R. M. (1992) Trail Making Test. Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Ritwick, B. et al. (2013) Minimally Invasive Mitral Valve Procedures: The Current State. *Minimally Invasive Surgery*. (679276): 0–8. DOI: 10.1155/2013/679276.
- Rojas, S. V. und Haverich, A. (2013) Minimally Invasive Cardiac Surgery: A Safe Alternative for Aortic Valve Replacement? *Revista Española de Cardiología*. 66(9): 685-687.
- Royse, C. F. et al. (2011) The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia*. 66(6): 455-10.
- Rundshagen, I. (2014) Postoperative cognitive dysfunction. *Deutsches Ärzteblatt*. 11(8): 119–125.
- Saleh, A. J. et al. (2015) Preoperative cognitive intervention reduces cognitive dysfunction in elderly patients after gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial. *Medical Science Monitor*. (21): 798–805. DOI: 10.12659/MSM.893359.
- Sanguineti, V. A. et al. (2014) Management of postoperative complications: general approach. *Clinics in Geriatric Medicine*. 30(2): 261–270.
- Schmitto, J. D. et al. (2010) Minimally-Invasive Valve Surgery. *Journal of the American College of Cardiology*. 56(6): 455–462.
- Sciard, D. et al. (2011) Perioperative management of proximal hip fractures in the elderly: the surgeon and the anesthesiologist. *Minerva Anestesiologica*. 77(7): 715–722.
- Selnes OA et al. (2008) Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol*. (63): 581–590.
- Siewert, JR; Stein, H. J. (2012) *Chirurgie*. 9. Aufl. Berlin: Springer-Verlag.
- Slater, J. P. et al. (2009) Cerebral Oxygen Desaturation Predicts Cognitive Decline and Longer Hospital Stay After Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*. (87): 36–46.
- Smith, C. R. et al. (2011) Transcatheter versus Surgical Aortic-Valve Replacement in High-Risk Patients. *New England Journal of Medicine*. 364(23): 2187-12.
- Sripurna, M. et al. (2011) Impact of general versus epidural anesthesia on early post-operative cognitive dysfunction following hip and knee surgery. *Journal of Emergencies, Trauma and Shock*. 4(1): 23–26.
- Steinmetz, J. et al. (2009) Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anaesthesiology*. 110(3): 548-7.
- Tabata, M. et al. (2008) Early and late outcomes of 1000 minimally invasive aortic valve operations. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. 33(4):

537-5.

- Tan, A. M.Y. und Amoako, D. (2013) Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 13(6): 218–223.
- Tan, C. B. et al. (2015) Cognitive changes after surgery in the elderly: does minimally invasive surgery influence the incidence of postoperative cognitive changes compared to open colon surgery? *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 39(3-4): 125–131.
- Terrando, N. et al. (2011) Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Annals Neurology*. 70(6): 986-10.
- Toeg, H. D. et al. (2013) Clinical impact of neurocognitive deficits after cardiac surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 145(6): 1545–1549.
- Tomasi, R. und Dossow-Hanfstingl, Dv (2014) Critical care strategies to improve neurocognitive outcome in thoracic surgery. *Current Opinion in Anesthesiology*. 27(1): 44-4.
- Vacas, S. et al. (2013) The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *British Medical Bulletin*. (106): 161-18. DOI: 10.1093/bmb/ldt006.
- Vahanian, A. et al. (2013) Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). The Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *G Ital Cardiol (Rome)*. 14(3): 167–214.
- Wein, C. et al. (2002) Einzelfalldiagnostische Berechnungen in der klinischen Neuropsychologie: eine praktische Einführung mit Beispielen. *Zeitschrift für Neuropsychologie*. 13(4): 291–300.
- Xie, Z. et al. (2008) The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo. *Annals Neurology*. 64(6): 618–627.
- Yuan, L. et al. (2014) Aging Differentially Affects the Loss of Neuronal Dendritic Spine, Neuroinflammation and Memory Impairment at Rats after Surgery. *PLoS ONE*. 9(9): e106837.
- Zhang, X. et al. (2013) Surgical Incision-Induced Nociception Causes Cognitive Impairment and Reduction in Synaptic NMDA Receptor 2B in Mice. *The Journal of Neuroscience*. 33(45): 17737-12.
- Zhang, Y. H. et al. (2015) Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients. *The international journal of neuroscience*. 125(7): 501–506.
- Zimmermann, P.; Fimm, B. (2012,2014) Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Version 2.3). 3. Aufl. Herzogenrath: Psytest.

## 9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Messinstrumente zu den jeweiligen Testzeitpunkten.....	30
Tabelle 2: Ausschlüsse.....	42
Tabelle 3: Nichtteilnehmer.....	42
Tabelle 4: DO vor Messzeitpunkt T1: Gründe.....	43
Tabelle 5: DO vor Messzeitpunkt T2: Gründe.....	43
Tabelle 6: Alter der Teilnehmer und Nichtteilnehmer.....	44
Tabelle 7: Alter der Verlaufspatienten und der DO Patienten.....	44
Tabelle 8: Kumulative Ausbildungsjahre der Verlaufspatienten und der DO Patienten.....	45
Tabelle 9: MMST Ergebnisse vor T0 der DO Patienten und Verlaufspatienten.....	45
Tabelle 10: Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T0.....	47
Tabelle 11: Medizinische Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T0.....	49
Tabelle 12: Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T1.....	50
Tabelle 13: Medizinische Charakteristika der Stichprobe zum Messzeitpunkt T1.....	52
Tabelle 14: Narkosedauer in Minuten.....	55
Tabelle 15: Schmerzintensität post-OP.....	57
Tabelle 16: Infektionsparameter CRP post-OP.....	58
Tabelle 17: Narkosedauer und Entwicklung einer POCD.....	59
Tabelle 18: Post-OP Schmerzintensität und Entwicklung einer POCD .....	61
Tabelle 19: CRP am 2. post-OP Tag und Entwicklung einer POCD.....	62
Tabelle 20: Ergebnisse der binären logistischen Regressionsanalysen.....	64

## 10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zugangswege bei dem MI Aortenklappenersatz (Glauber et al. 2015).....	17
Abbildung 2: Zeitliche Abfolge der Messzeitpunkte.....	26
Abbildung 3: Numerische Ratingskala (NRS).....	38
Abbildung 4: Häufigkeit einer POCD zum Messzeitpunkt T1.....	53
Abbildung 5: Häufigkeit einer POCD zum Messzeitpunkt T2.....	54
Abbildung 6: Narkosedauer in Minuten.....	56
Abbildung 7: Schmerzintensität post-OP.....	57
Abbildung 8: Infektionsparameter CRP post-OP.....	58
Abbildung 9: POCD zu T1 in Abhängigkeit der Narkosedauer.....	60
Abbildung 10: POCD zu T1 in Abhängigkeit der Schmerzintensität.....	61
Abbildung 11: POCD zu T1 in Abhängigkeit vom Infektionsparameter CRP.....	62

# 11. Anhang

## 11.1 PatientInneninformationsbogen



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik  
für Anästhesiologie

Zentrum für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin

Kommissarischer Leiter:

*Prof. Dr. med.*

Ärztl. Leiter des Zentrums und  
Klinikdirektor:

Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

### PatientInneninformation – Version 1.2

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

**Beugt die nicht-medikamentöse Vorbeugung von Verwirrung nach der  
Operation ebenfalls Aufmerksamkeits-, Merk- und  
Konzentrationsstörungen nach der Operation vor?**

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

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistrasse 52

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, wie z. B. Herzoperationen oder Operationen an Knochen, Vorerkrankungen, wie 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) 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 3 mal 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 postoperativen 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 ausgewählt, ob bei Ihnen ein derartiges nicht-medikamentöses Präventionsprogramm angewendet wird oder Sie eine Betreuung „wie gewohnt“ – ohne standardisierte Fragebögen und nicht-medikamentöses Präventionsprogramm erhalten. Das nicht-medikamentöse Präventionsprogramm beinhaltet in erster Linie die frühzeitige Mobilisation, Maßnahmen zur Reorientierung (Brille, Hörgerät, Zeitung, Uhrzeit, Kalender in Sicht- und Reichweite). Durch die Auswahl per Zufallsmechanismus ohne Einschränkung werden Sie eine der beiden Gruppen zugeordnet. Dabei sollen bekannte und unbekannte personengebundene Störgrößen gleichmäßig auf beide Gruppen verteilt werden.

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 Ein-

willigung widerrufen, werden wir die Daten nicht weiter verwenden 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)<sup>1</sup> für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung<sup>1</sup> (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, 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 pseudonymisierter<sup>1</sup> Form. Eine Weitergabe der erhobenen Daten im Rahmen der Studie erfolgt nur in anonymisierter<sup>2</sup> 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 anonymisiert<sup>2</sup>. Im Falle des Widerrufs der Einverständniserklärung werden die bereits erhobenen Daten ebenfalls gelöscht oder anonymisiert<sup>2</sup> und in dieser Form weiter genutzt. Ein Widerruf bereits anonymisierter<sup>2</sup> Daten ist nicht möglich.

<sup>1</sup>Pseudonymisieren 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).

<sup>2</sup>Anonymisieren 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 Fachaerztin in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Martinistraße 52, 20246 Hamburg

E-Mail: [j.wiede@uke.de](mailto: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](mailto:r.kiefmann@uke.de) Telefonnummer: 0152 2281 561

## 11.2. PatientInneneinverständniserklärung



Universitätsklinikum  
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik  
für Anästhesiologie

Zentrum für Anästhesiologie  
und Intensivmedizin

Kommissarischer Leiter:

*Prof. Dr. med.*

Ärztl. Leiter des Zentrums und

Klinikdirektor:

Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz

### PatientInneneinverständniserklärung – Version 1.2

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

**Beugt die nicht-medikamentöse Vorbeugung von Verwirrung nach der Operation  
ebenfalls Aufmerksamkeits-, Merk- und Konzentrationsstörungen nach der  
Operation vor?**

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 Prüferin/ den Prüfer 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](mailto: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](mailto:r.kiefmann@uke.de) Telefonnummer: 0152 2281 5615

## 12. Danksagung

Mein Dank gilt den PatientInnen, die an dieser Studie teilgenommen und viel Zeit und Mühe investiert haben.

Prof. Dr. Rainer Kiefmann danke ich für die Unterstützung und freundliche Betreuung im Rahmen dieser Arbeit. Vielen Dank für die Begleitung bei der klinischen Arbeit und die stete Bemühung, das Projekt voran zu treiben und zu verbessern.

Mein besonderer Dank gilt Dr. Angela Scherwath für die Geduld und tatkräftige Unterstützung sowohl bei der klinischen Arbeit als auch bei der statistischen Auswertung der Daten und dem Verfassen der Dissertationsschrift. Danke für die vielen hilfreichen Tipps, die Anregungen und die seelische Unterstützung in Phasen, in denen ein Ende der Arbeit in weiter Ferne schien.

Mein Dank gilt zu dem Dr. Julia Wiede, welche mir die Teilnahme an diesem Projekt ermöglicht hat. Danke für die Unterstützung vor allem während der Initiation des Projektes.

Dem Universitären Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf danke ich für die bereitwillige Unterstützung, die Räumlichkeiten und das Ermöglichen der Untersuchungen.

Danke auch an Ivar Magnusson, meinen Partner während der klinischen Untersuchungen. Die gegenseitige Unterstützung und der Austausch in schwierigen Phasen hat mir stets Rückhalt gegeben.

Zuletzt möchte Ich meinen besonderen Dank meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Katja Knothe und Dr. med. Carl Knothe, aussprechen. Ohne den familiären Rückhalt und die Unterstützung während der gesamten Ausbildung wäre mir der Weg so nicht möglich gewesen. Das Beispiel, das Ihr mir stets gewesen seid, und die Werte, die Ihr mir vermittelt habt, haben mich zu dem Menschen gemacht, der ich heute bin. Dafür werde Ich immer dankbar sein.

## **13. Lebenslauf**

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.



Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

## 14. Eidesstattliche Erklärung

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: .....