

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Aus dem Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf

Klinikdirektor Prof. Dr. med. C. Zöllner

Gedächtnisleistung älterer nicht-kardiochirurgischer Patienten im prospektiven Verlauf und Assoziation mit Alter, präoperativen Risiken und Schlafqualität

Dissertation

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

vorgelegt von

Larissa Bäuerle
aus Hamburg

Hamburg 2018

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 25.04.2019

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Rainer Kiefmann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Dr. Martin Härter

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. Martin Scherer

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	VII
1 EINLEITUNG	1
2 THEORETISCHER HINTERGRUND	3
2.1 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD).....	3
2.1.1 Historie und Entwicklung.....	3
2.1.2 Begriffsdefinition und Differentialdiagnose.....	3
2.1.3 Diagnosestellung.....	5
2.1.4 Auftretenshäufigkeit.....	5
2.1.5 Ätiologie.....	6
2.1.6 Risikofaktoren.....	7
2.1.7 Prävention.....	9
2.2 Gedächtnis.....	11
2.2.1 Gedächtnissysteme.....	11
2.2.1.1 Arbeitsgedächtnis.....	11
2.2.1.2 Langzeitgedächtnis.....	11
2.2.2 Gedächtnisstörungen.....	12
2.2.3 Einfluss- und Risikofaktoren für Gedächtnisstörungen.....	13
2.2.3.1 Glukokortikoide.....	13
2.2.3.2 Schilddrüsenunterfunktion.....	14
2.2.3.3 Herz-Kreislaufkrankungen.....	15
2.3 Schlafstörungen.....	16
2.3.1 Klassifikation.....	16
2.3.2 Der Schlaf-Wach-Zyklus.....	17
2.3.3 Epidemiologie von Schlafstörungen.....	18
2.3.4 Auswirkungen von Schlafstörungen.....	19
2.3.5 Der Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und POCD.....	20
3 ZIELSETZUNG, FRAGESTELLUNGEN UND HYPOTHESEN	22
3.1 Begründung der vorliegenden Untersuchung und Zielsetzung.....	22
3.2 Fragestellungen und Hypothesen.....	23
4 METHODIK	26
4.1 Studiendesign.....	26

4.2 Stichprobenrekrutierung	26
4.3 Ablauf der Untersuchung.....	28
4.3.1 Messzeitpunkt T0 (3 bis maximal 14 Tage präoperativ)	28
4.3.2 Messzeitpunkt T1 (5. bis 10. postoperativer Tag)	28
4.3.3 Messzeitpunkt T2 (90 ± 14 Tage postoperativ)	29
4.3.4 Routineüberwachung	29
4.4 Ethik.....	32
4.5 Erhebungsinstrumente	33
4.5.1 Kognitive Testverfahren	33
4.5.1.1 Mini Mental Status Test (MMST).....	34
4.5.1.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	35
4.5.1.3 Zahlen nachsprechen (Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition, WAIS-IV, dt. Version).....	36
4.5.2 Medizinische und demografische Daten.....	37
4.5.2.1 Präoperativer medizinischer Risikoscore	38
4.5.3 Fragen zum prä- und postoperativen Schlaf	39
4.6 Statistische Auswertung	39
5 ERGEBNISSE.....	41
5.1 Stichprobe	41
5.1.1 Teilnahmequoten	41
5.1.2 Prüfung der Repräsentativität der Stichprobe	44
5.1.2.1 Vergleich Studienteilnehmer vs. Nichtteilnehmer	44
5.1.2.2 Vergleich Studienteilnehmer vs. Patienten mit Dropout im Verlauf	44
5.1.3 Soziodemographische und medizinische Charakteristika der Stichprobe zu T0	45
5.1.4 Schlaf	48
5.1.4.1 Präoperativer Schlaf	48
5.1.4.2 Postoperativer Schlaf.....	49
5.1.4.3 Vergleich präoperative vs. postoperative Schlafqualität	49
5.2 Gedächtnisleistungen im zeitlichen Verlauf und im Vergleich zur Testnorm	51
5.2.1 Gedächtnisleistungen im zeitlichen Verlauf (Messzeitpunkte T0, T1 und T2).....	52
5.2.2 Gedächtnisleistungen im Vergleich zur Testnorm.....	54
5.3 Gedächtnisleistungen im Verlauf in Abhängigkeit von Alter und medizinischen Variablen.....	56

5.3.1 Gedächtnisleistungen und Alter.....	57
5.3.2 Zusammenhang zwischen postoperativen Gedächtnisleistungen und dem präoperativen medizinischen Risikoscore	58
5.3.3 Gedächtnisleistungen und weitere medizinische Variablen	59
5.4 Zusammenhänge zwischen postoperativen Gedächtnisleistungen und Schlaf.....	60
5.4.1 Zusammenhang zwischen Veränderungen der Gedächtnisleistung zu T1 und postoperativer Schlafqualität	60
5.4.2 Zusammenhang zwischen präoperativer Schlafstörung und postoperativer Veränderung der Gedächtnisleistung.....	61
6 DISKUSSION.....	63
6.1 Kritische Betrachtung methodischer Aspekte der Studie	64
6.1.1 Durchführung der Studie	64
6.1.1.1 Messzeitpunkte	64
6.1.2 Instrumente	65
6.1.2.1 Standardisierte Durchführung der Gedächtnistests	66
6.1.2.2 Prämedikationsbogen	66
6.1.2.3 DeprPOCD-Fragebogen	66
6.1.2.4 Visitenbogen.....	67
6.2 Diskussion der Ergebnisse.....	68
6.2.1 Repräsentativität der Stichprobe.....	68
6.2.2 Gedächtnisstörungen im zeitlichen Verlauf.....	69
6.2.2.1 Leistungsveränderungen in speziellen Testkennwerten	70
6.2.3 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen, Alter und medizinischen Variablen ...	71
6.2.3.1 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen und Alter.....	71
6.2.3.2 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen und dem präoperativen medizinischen Risikoscore.....	72
6.2.3.3 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen und weiteren medizinischen Variablen	73
6.2.4 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen und Schlaf	74
6.3 Zusammenfassende Schlussfolgerung und Ausblick	75
7 ZUSAMMENFASSUNG.....	79
8 LITERATUR	83
9 TABELLENVERZEICHNIS	98

10 ABBILDUNGSVERZEICHNIS.....	99
11 ANHANG	100
A Patienteninformationen und Erinnerungsschreiben	101
B Erhebungsinstrumente.....	107
12 DANK	115
13 LEBENSLAUF.....	116
14 EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG	117

Abkürzungsverzeichnis

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

Abb.	Abbildung
ALVT	Auditory Verbal Learning Test
CAM-ICU	Confusion Assessment Method
Dg	Durchgang
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale
KHK	Koronare Herzkrankheit
ICB	Intrazerebrale Blutung
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
IL	Interleukin
IQ	Intelligenzquotient
ISPOCD	International Study of postoperative cognitive Dysfunction
M	Mittelwert
MCI	Milde kognitive Beeinträchtigung
MI	Myokardinfarkt
MMST/MMSE	Mini Mental Status Test/ Examination
MWT-B	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
NES	Nicht erholsamer Schlaf
NKNN	Nicht-kardiochirurgisch und nicht-neurochirurgisch
OP	Operation
PD	Postoperatives Delir
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
RASS	Richmond Agitation and Sedation Scale

REM	Rapid eye movement
RWT	Regensburger Wortflüssigkeits-Test
SHT	Schädelhirntrauma
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung
TNF	Tumornekrosefaktor
TRH	Thyrotropin Releasing Hormon
TSH	Thyreotropin
UHZ	Universitäres Herzzentrum Hamburg
UKE	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
WMS-R	Wechsler Gedächtnistests
ZN	Zahlen nachsprechen
↗	siehe Anhang

Die vorliegende Studie verzichtet zu Gunsten einer besseren Lesbarkeit auf eine geschlechtsneutrale Schreibweise, bei männlichen Termini ist bei Entsprechung die weibliche Form inkludiert.

1 Einleitung

Die Untersuchung der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) hat in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Nicht nur beim medizinischen Personal, auch bei den Patienten und ihren Angehörigen rückt das Thema zunehmend ins Bewusstsein. Aufgrund der demographischen Entwicklung in den westlichen Industrienationen werden die Menschen immer älter. Mit zunehmendem Alter steigt aber auch die Zahl der degenerativen Erkrankungen und Komorbiditäten an (Kuhlmey, 2009). Durch den medizinischen Fortschritt ist es dennoch möglich geworden, Patienten auch noch im hohen Alter operativ zu behandeln. Damit nimmt der Anteil der Patienten, der zum Zeitpunkt einer Operation immer älter sein wird, zu. Da das Alter als bedeutsamer Risikofaktor für eine POCD ausfindig gemacht werden konnte (Canet et al., 2003, Moller et al., 1998), wird das Auftreten kognitiver Funktionsstörungen zunehmend häufiger und damit bedeutsamer. Für die betroffenen Patienten und ihre Angehörigen entsteht dadurch eine belastende Situation. Darüber hinaus ist mit zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem zu rechnen.

Durch eine POCD sind Patienten in ihrem Alltag und ihrer Lebensqualität stark eingeschränkt (Moller et al., 1998, Price et al., 2008). Es ist zu vermuten, dass Patienten besonders häufig von Gedächtnisstörungen betroffen sind, da es viele behandlungs- und erkrankungsbezogene Faktoren gibt, die mit Gedächtnisstörungen in Zusammenhang stehen (z.B. Glukokortikoidtherapien, Schilddrüsenunterfunktionen, Herzerkrankungen). Hier besteht die Frage, inwieweit Erkrankungen oder Medikamente, die mit einem Risiko für Gedächtnisstörungen einhergehen, einen Einfluss auf den postoperativen Verlauf von Gedächtnisfunktionen haben. Auch der Schlaf hat Auswirkungen auf verschiedenste Funktionen des Körpers und die Lebensqualität der Patienten (Kyle et al., 2010). So ist gut belegt, dass ein gestörter Schlaf zu Gedächtnisstörungen führen kann (Göder und Baier, 2013, Zerbst, 2011). Dennoch liegen bisher nur wenige detaillierte empirische Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen der subjektiven Schlafqualität und einer POCD bzw. speziell Gedächtnisstörungen vor.

Im Rahmen einer prospektiven Längsschnittstudie wurden Patienten ab 60 Jahren, die sich einem nicht-kardiochirurgischen und nicht-neurochirurgischen Eingriff unterzogen, auf den Zusammenhang zwischen Alter, präoperativen Risiken für Gedächtnisstörungen und subjektiver Schlafqualität einerseits und einer postoperativen Veränderung der Gedächtnisleistung andererseits untersucht.

Zur Erfassung der Gedächtnisleistung wurde eine neuropsychologische Testbatterie zu drei Messzeitpunkten durchgeführt: Präoperativ (T0), eine Woche postoperativ (T1) sowie 3 Monate postoperativ (T2). Die Stichprobe wurde von September 2014 bis Februar 2015 in der Prämedikationsambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) rekrutiert.

Diese Arbeit gliedert sich folgendermaßen: Zunächst wird in *Kapitel 2* der theoretische Hintergrund zur POCD sowie zu Gedächtnisstörungen und Schlafstörungen erläutert und der aktuelle Stand der Forschung dargeboten. Die Zielsetzung der Arbeit, konkrete Fragestellungen und Hypothesen folgen in *Kapitel 3*. Anschließend bietet *Kapitel 4* einen Überblick über das methodische Vorgehen und die Erhebungsinstrumente dieser Studie. Die empirischen Ergebnisse werden in *Kapitel 5* dargestellt. Es folgt die Diskussion dieser Ergebnisse in *Kapitel 6*. Abschließend bietet das *Kapitel 7* eine Zusammenfassung über die gesamte Arbeit. Nach Angabe der verwendeten Literatur in *Kapitel 8*, finden sich im Anhang die eingesetzten Patienteninformationen und Erhebungsinstrumente.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)

2.1.1 Historie und Entwicklung

Bereits in den fünfziger Jahren berichtete Bedford (1955) von geriatrischen Patienten, die laut Angehörigen nach einer Operation nicht mehr dieselben seien. Eine vorübergehende Verwirrtheit oder eine Wesensveränderung nach einer Operation führte ihn zu der Annahme, dass diese ursächlich für die beobachtete Symptomatik sei. Seit dieser Veröffentlichung gab es zahlreiche Untersuchungen zu der Thematik und die POCD als ernstzunehmende Funktionsstörung rückte zunehmend in den Fokus der Öffentlichkeit.

Aufgrund der demographischen Entwicklung und der gesteigerten Lebenserwartung gibt es immer mehr ältere Menschen. Mit zunehmendem Alter steigt die Anzahl der behandlungsbedürftigen Erkrankungen und als Folge des medizinischen Fortschritts werden umfangreiche Operationen bei älteren Patienten immer häufiger. Im Jahr 2013 wurden in Deutschland 15,8 Millionen Operationen durchgeführt, 42% davon an über 65 jährigen, deren Anteil an der Gesamtbevölkerung zu dem Zeitpunkt nur ca. 20% betrug (Grünheid, 2013, Statistisches Bundesamt und Pressestelle, 2014). Aktuelle Bevölkerungsvorausrechnungen gehen davon aus, dass dieser Anteil bis zum Jahr 2030 auf fast 29 % steigen wird, was sich auch auf die Gesundheitsversorgung auswirken wird (Statistische Ämter des Bundes und der Länder, 2011).

2.1.2 Begriffsdefinition und Differentialdiagnose

Bei der POCD handelt sich um eine neu aufgetretene kognitive Funktionsstörung nach einem operativen Eingriff. Diese ist meist von transienter Natur. Erste Funktionseinschränkungen werden häufig bereits unmittelbar nach dem operativen Eingriff beobachtet und sind in der Regel reversibel, wobei auch von Fällen berichtet wird, bei denen die kognitiven

Einschränkungen langfristig bestehen (Abildstrom et al., 2000). Betroffen von der Problematik sind zwar alle Altersgruppen, dennoch ist dieses Phänomen bei älteren Patienten häufiger zu beobachten als bei jüngeren. Außerdem bleibt die Symptomatik bei Älteren oftmals länger bestehen (Monk et al., 2008). Die Symptome können vielseitig sein und sind abhängig davon, welche Domäne betroffen ist. Häufig beobachtet werden Gedächtnisstörungen. Aber auch Aufmerksamkeitsdefizite, Konzentrationsstörungen, ein eingeschränktes Kombinationsvermögen oder Störungen der Exekutivfunktionen können auftreten. Die betroffenen Patienten haben Schwierigkeiten, intellektuelle Aufgaben zu lösen, praktische Alltagsaufgaben zu erledigen oder die Geschwindigkeit ihrer Informationsverarbeitung ist verlangsamt (Bryson und Wyand, 2006, Deiner und Silverstein, 2009, Rundshagen, 2014). Besteht eine kognitive Störung, kann diese gravierende Folgen für den Betroffenen haben. Steinmetz et al. (2009) zeigten in einer Studie zu den Konsequenzen einer POCD, dass deren Auftreten mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Außerdem stiegen das Risiko der Betroffenen, nicht mehr auf den Arbeitsmarkt zurückzukehren und ihn damit frühzeitig zu verlassen, sowie die Wahrscheinlichkeit, Sozialleistungen zu erhalten.

Im Gegensatz zur POCD ist das postoperative Delir (PD) besser definiert und nicht mit der POCD zu verwechseln. Die Definition erfolgt über Klassifikationssysteme wie die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD-10; Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2015) oder das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5; American Psychiatric Association, 2013). Ein PD ist ein nach einer Operation akut auftretender Verwirrheitszustand mit fluktuierendem Verlauf. Dieser Verwirrheitszustand geht mit einer Bewusstseins-, Wahrnehmungs- und Aufmerksamkeitsstörung einher. Auch Denk- und Gedächtnisstörungen sowie Halluzinationen und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus treten auf.

Differentialdiagnostisch sollten außerdem ein dementielles Syndrom, bei dem es progredient über lange Zeiträume zu einer kognitiven Verschlechterung kommt, ein zentral-anticholinerges Syndrom, bei dem es unmittelbar postoperativ durch Überdosierungen von Propofol, Neuroleptika, Benzodiazepinen oder Opiaten zu Einschränkungen kommt sowie eine akinetische Krise bei bestehender Parkinson-Erkrankung, die durch eine Unterbrechung der Medikationseinnahme in Zusammenhang mit einer Operation auftreten kann (Rundshagen, 2014), bedacht werden.

2.1.3 Diagnosestellung

Notwendig für die Diagnosestellung einer POCD sind neuropsychologische Testverfahren, die sowohl prä- als auch postoperativ angewendet werden. Es gibt jedoch weder einheitliche Testverfahren zur Diagnosenstellung, noch festen Kriterien, nach denen eine Diagnose gestellt wird. Sowohl die Patientenkollektive, als auch die Testverfahren und Auswertungen unterscheiden sich in vorhandenen Studien, sodass eine Vergleichbarkeit schwierig ist (Rasmussen, 2006). Generell ist zu sagen, dass eine umfangreiche neuropsychologischen Untersuchung mit einer vollständigen Testbatterie nötig ist, um alle kognitiven Teilbereiche zu erfassen, die nach einer Operation beeinflusst sein können. Die ausgewählten Tests müssen zuverlässig in ihrer Empfindlichkeit sein, zeitlich praktikabel und es sollten parallel Versionen verfügbar sein, um Lerneffekte zu unterdrücken (Murkin et al., 1995). In einigen Studien wird alleine der Mini Mental Status Test zur Diagnosestellung eines POCD eingesetzt. Dieser reicht jedoch nicht aus um ein POCD zu diagnostizieren, sondern eignet sich lediglich als Screeninginstrument für Demenz (Helkala et al., 2002).

2.1.4 Auftretenshäufigkeit

Die Häufigkeit, mit der eine POCD auftritt, ist je nach Studiendesign sehr unterschiedlich. Nach kardiochirurgischen Eingriffen ist die Auftretenshäufigkeit meist deutlich höher als nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen. Newman et al. (2001) berichteten von 261 Patienten, bei denen ein Koronararterien-Bypass durchgeführt wurde. Die Patienten wurden vor der Operation, bei Entlassung, 6 Wochen, 6 Monate und 5 Jahre postoperativ neuropsychologisch getestet. Bei Entlassung konnte bei 53% eine POCD gezeigt werden. Nach 6 Wochen waren 36% davon betroffen, nach 6 Monaten 24%. Fünf Jahre nach der Operation wurde bei 42% eine POCD nachgewiesen. Ähnlich hohe Raten konnten auch in anderen Studien gezeigt werden (Van Dijk et al., 2002).

Die Häufigkeit unterscheidet sich jedoch nicht nur in Bezug auf das Patientenkollektiv. Auch bei nicht-kardiochirurgischen Patienten variieren die Studienergebnisse. In der internationalen Studie ISPOCD1 wurden 1218 Patienten im Alter von über 60 Jahren in 13 Krankenhäusern in 8 europäischen Ländern und den USA rekrutiert. Die Patienten unterzogen sich einem großen

abdominellen, thorakalen, jedoch nicht kardiochirurgischen oder orthopädischen Eingriff mit Allgemeinanästhesie. Eine Woche nach der Operation waren 25,8% von einer POCD betroffen, 3 Monate postoperativ konnte bei 9,9% eine POCD nachgewiesen werden (Moller et al., 1998). Nach 1-2 Jahren wurde ein weiteres Follow-up durchgeführt. Hierzu wurden 336 Patienten aus einem englischen und drei dänischen Zentren erneut untersucht, von denen 10,4% eine POCD aufwiesen. Dabei waren von 318 Patienten, die an allen Testungen teilnahmen, nur drei Patienten (0,9%) zu allen drei postoperativen Messzeitpunkten von einer POCD betroffen (Abildstrom et al., 2000). In einer anderen Studie untersuchten Monk et al. (2008) über 1000 Patienten ab 18 Jahren auf das Auftreten einer POCD nach großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen. Bei Krankenhausentlassung wurde eine zweite postoperative Testung durchgeführt. Insgesamt 36,6% der jungen Patienten (18-39 Jahre), 30,4% der Patienten im mittleren Alter (40-59 Jahre) und 41,4% der älteren Patienten (über 60 Jahre) waren zum Entlassungszeitpunkt von einer POCD betroffen. Nach 3 Monaten wurde eine erneute neuropsychologische Testung durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren die POCD-Raten zwar deutlich geringer, dennoch lagen sie bei den jungen Patienten und den Patienten im mittleren Alter noch bei jeweils fast 6%. Bei den älteren Patienten konnte eine POCD bei 12,7% nachgewiesen werden. Zu deutlichen anderen Ergebnissen kam eine kleinere Studie mit einem Patientenkollektiv von lediglich 29 Patienten, bei denen große thorakale oder vaskuläre Eingriffe durchgeführt wurden. Hier wurde eine POCD bei 44,8% der Patienten 6-12 Wochen postoperativ beobachtet (Grichnik et al., 1999).

2.1.5 Ätiologie

Bislang ist noch nicht endgültig geklärt, welche Mechanismen zu einer POCD führen, sodass von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen wird. Mittlerweile gibt es hierzu mehrere Forschungsansätze. Weit verbreitet ist die Annahme, dass die Entzündungsreaktion nach einer Operation eine entscheidend Rolle spielt. Terrando et al. (2011) zeigten an Mäusen, dass nach einem peripheren chirurgischen Eingriff die Inflammation die Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke beeinflusst. Makrophagen passieren diese und migrieren in den Hippocampus, was zu einer Einschränkung der kognitiven Funktionen, insbesondere der Gedächtnisfunktion, führt. Werden anti-inflammatorische Signalkaskaden aktiviert, so wird dies verhindert und die

Mäuse blieben kognitiv unbeeinträchtigt. Der Gedanke, dass die immunologische Antwort eine entscheidende Rolle spielt, wurde auch in weiteren Studien aufgegriffen. Dexmedetomidin ist ein selektiver α_2 -Adrenorezeptoragonist, der als Beruhigungsmittel eingesetzt wird. In einer aktuellen Studie zeigten Chen et al. (2015), dass Patienten, die während der Operation Dexmedetomidin erhalten hatten, im Verhältnis zur Kontrollgruppe nicht nur signifikant seltener unter einer POCD litten (9,2% vs. 21,3%), sondern auch einen deutlich geringeren Anstieg an Interleukin-6 (IL-6) und Tumornekrosefaktor- α (TNF- α) aufwiesen. Es wurde eine positive Korrelation zwischen hohen Entzündungsparametern (IL-6, TNF- α) und dem Auftreten einer POCD gefunden.

Eine andere Studie untersuchte Cytochrom-P450 Polymorphismen. Verschiedene Genotypen führen zu unterschiedlichen Verstoffwechslungen der Anästhetika. Da diese zentral wirken, können sie kognitive Funktionen beeinträchtigen. In der Studie konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten mit schnellen und Patienten mit langsamen Verstoffwechslungen hinsichtlich des Auftretens einer POCD gezeigt werden (Steinmetz et al., 2012). Ebenfalls mit der Genetik befassten sich Abildstrom et al. (2004). Ein bekannter Apolipoprotein E Genotyp, das epsilon4allel, wurde bereits als Risiko für die Alzheimererkrankung identifiziert (Corder et al., 1993). Außerdem haben Patienten, die Träger des Gens sind, nicht nur ein schlechtes kognitives Outcome nach Hirnverletzungen (Teasdale et al., 1997), sondern auch eine beschleunigte kognitive Alterung (Feskens et al., 1994). Ein signifikant häufigeres Auftreten von POCD konnte jedoch nicht gezeigt werden (Abildstrom et al., 2004).

2.1.6 Risikofaktoren

Bis heute konnte eine Vielzahl von Risikofaktoren für die Entstehung einer POCD identifiziert werden. In einer internationalen Multicenter-Studie (ISPOCD1) wurden Risikofaktoren für ein frühes und ein spätes Auftreten einer POCD untersucht. Trat eine Woche nach dem operativen Eingriff eine POCD auf, wurde diese als frühe POCD bezeichnet. Als Risikofaktoren konnten ein höheres Alter, eine geringe Bildung, die Dauer der Anästhesie und postoperative Komplikationen wie z.B. Infektionen und Re-Operationen identifiziert werden. Als

Risikofaktor für das späte Auftreten einer POCD (3 Monate nach dem operativen Eingriff) konnte nur das Alter der Patienten ausfindig gemacht werden (Moller et al., 1998). Insgesamt zeigt sich, dass größere Operationen, die in der Regel invasiv und von längerer Dauer sind, ein erhöhtes Risiko für ein frühes Auftreten einer POCD aufweisen (Canet et al., 2003).

Zu der Frage, ob die Art der Anästhesie das Auftreten einer POCD beeinflussen kann, gibt es verschiedene Studienergebnisse. Rasmussen et al. (2003) zeigten, dass eine Woche postoperativ signifikant mehr Patienten eine POCD entwickelten, wenn sie eine Allgemeinanästhesie erhalten hatten. Bei diesen Patienten war zusätzlich die Mortalität erhöht. Drei Monate postoperativ gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patienten mit Allgemeinanästhesie und denen, die eine Regionalanästhesie erhielten. Ähnliche Ergebnisse wurden in mehreren Untersuchungen gezeigt (Anwer et al., 2006, Shi et al., 2015). In anderen Studien konnte hingegen kein signifikanter Unterschied zwischen dem Auftreten einer POCD und der Art der Anästhesie (Allgemeinanästhesie vs. Epiduralanästhesie) gezeigt werden (Williams-Russo et al., 1995). Zurek et al. (2014) zeigten, dass einige Anästhetika, wie zum Beispiel Etomidat oder Isofluran, eine inhibitorische Funktion auf GABA-Typ-A Rezeptoren im Hippocampus haben und diese im Mausversuch zu länger anhaltenden Gedächtnisstörungen führt. Wurden Narkosemittel eingesetzt, die über andere Rezeptoren wirken, zeigten sich keine Gedächtnisstörungen.

Kotekar et al. (2014) konnten zeigen, dass auch das Geschlecht von Bedeutung ist. In der genannten Studie hatten Frauen im Vergleich zu Männern ein signifikant höheres Risiko eine POCD zu entwickeln. Darüber hinaus kann neben einer geringen Bildung (Kotekar et al., 2014) auch eine präoperativ bestehende leichte kognitive Beeinträchtigung (mild cognitive impairment, MCI) ein erhöhtes Risiko für eine POCD mit sich bringen (Bekker et al., 2010, Silbert et al., 2015). Passend hierzu wurde beobachtet, dass eine Atrophie des Hippocampus mit einem deutlich erhöhten Risiko für schlechtere postoperative kognitive Leistungen einhergeht (Chen et al., 2013, Kline et al., 2012).

Komorbiditäten wie eine koronare Herzerkrankung oder eine arterielle Hypertonie wurden bisher nicht systematisch als Risikofaktoren einer POCD untersucht. Jedoch zeigten Hudetz et al. (2011), dass Patienten mit einem metabolischen Syndrom nach einem Koronararterien-Bypass signifikant häufiger von einer frühen POCD betroffen sind, als Patienten ohne ein metabolisches Syndrom. Auch eine vorbestehende Hirnschädigung in Form eines stummen

ischämischen Hirninfarkts konnte mit erhöhten POCD-Raten in Verbindung gebracht werden. Hierbei ist zu erwähnen, dass eine solche Hirnischämie sowohl mit einem erhöhten Alter als auch einer MCI assoziiert war (Ito et al., 2012).

In anderen Studien wurden die Auswirkungen eines Alkoholabusus auf das Auftreten einer POCD nach einem großen operativen kardiochirurgischen oder nicht-kardiochirurgisch Eingriff untersucht. Bei den Patienten mit Alkoholabusus konnten postoperativ signifikant schlechtere kognitive Leistungen nachgewiesen werden (Gvozdenovic und Antanaskovic, 2015, Hudetz et al., 2009). Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Benzodiazepinen und einer POCD eine Woche nach einer viszeralchirurgischen Operation konnte nicht gezeigt werden (Rasmussen et al., 1999).

Eine Depression oder eine präoperativ bestehende depressive Grundstimmung hat ebenfalls Einfluss auf den postoperativen Verlauf kognitiver Funktionen. In den bisherigen Studien wurden hierzu insbesondere Patienten mit kardiologischen Operationen untersucht. Es zeigte sich, dass bei Patienten mit depressiver Grundstimmung vermehrt langfristige kognitive Beeinträchtigungen bestehen (Patron et al., 2013).

2.1.7 Prävention

Auf der Grundlage der bisher identifizierten Risikofaktoren wurden erste präventive Strategien zur Verhütung einer POCD entwickelt. Entscheidend ist zunächst die Indikationsstellung der Operation. Da ein hohes Alter oftmals mit Komorbiditäten und einem erhöhten Risiko für die Entwicklung einer POCD verbunden ist, ist es wichtig, die Vor- und Nachteile einer Operation sorgfältig abzuwägen (Rundshagen, 2014). Präoperativ kann es sinnvoll sein, Medikamente zu vermeiden, die mit dem Auftreten einer POCD in Verbindung gebracht werden, wie z.B. langwirksame Benzodiazepine, anticholinerge und dopaminerge Medikamente. Die operative Technik ist ebenfalls entscheidend. Da kurze Operationszeiten und minimal-invasive Eingriffe mit geringeren POCD-Raten einhergehen, sollte die Operationen dementsprechend gestaltet werden (Coburn et al., 2010). Der Einsatz kurzwirksamer Narkosemittel wurde häufig untersucht. Bisher konnte jedoch kein präventiver Faktor diesbezüglich gefunden werden (Hocker et al., 2009). Einzig die intraoperative Gabe des Beruhigungsmittels Dexmedetomidin war mit signifikant geringeren kognitiven Störungen nach operativem Eingriff assoziiert

(Chen et al., 2015). Postoperativ ist eine adäquate Schmerztherapie und eine ausgeprägte intensivmedizinische Betreuung von Bedeutung (Duggleby und Lander, 1994, Tomasi und von Dossow-Hanfstingl, 2014).

2.2 Gedächtnis

2.2.1 Gedächtnissysteme

2.2.1.1 Arbeitsgedächtnis

Sensorische Informationen werden zunächst über die Sinne wahrgenommen und können über das sensorische Gedächtnis (sensorische Register) ins Arbeitsgedächtnis übertragen werden. Das Arbeitsgedächtnis stellt den ersten bewussten Verarbeitungsschritt der Information dar. Der Begriff des Arbeitsgedächtnisses wurde von Baddeley (2003) entwickelt und löste den Begriff des Kurzzeitgedächtnisses ab. Dem Modell nach besteht das Arbeitsgedächtnis aus mehreren Komponenten. Auditive Reize werden in der „phonologischen Schleife“ bearbeitet, während visuelle Reize hauptsächlich auf dem „räumlich-visuellen Notizblock“ gespeichert werden. Beide Modellkomponenten sind sowohl über einen „episodischen Puffer“, der eine Verbindung zum Langzeitgedächtnis herstellt und als temporäres, multimodales Speichersystem dient, sowie über eine „zentrale Exekutive“, die als Kontrolleinheit agiert und Aufmerksamkeitsprozesse steuert, verbunden. Nach der ersten Verarbeitung können Informationen ins Langzeitgedächtnis übertragen und dort dauerhaft gespeichert werden. Durch einen gezielten Abruf einer Information aus dem Langzeitgedächtnis gelangt diese erneut in das Arbeitsgedächtnis und wird dort noch einmal bewusst verarbeitet. Das Arbeitsgedächtnis ist demnach eine wichtige Komponente für das Zusammenspiel von Verstehen, Denken, Planen und der Verarbeitung und Integration von sensorisch aufgenommenen Informationen (Bartsch, 2015).

2.2.1.2 Langzeitgedächtnis

Gemäß Modellvorstellung dient das Langzeitgedächtnis dazu, Informationen dauerhaft zu speichern und wieder abrufbar zu machen. Generell wird zwischen einem Altgedächtnis, in dem in der Vergangenheit liegende Erinnerungen gespeichert sind, und einem Neugedächtnis, in dem neu gelernte Informationen aufgenommen werden, unterschieden. Es gibt dabei den

deklarativen Teil, auch explizites Gedächtnis genannt, und den nicht-deklarativen Teil, auch implizites Gedächtnis genannt. Inhalte, die im deklarativen Teil gespeichert sind, sind dem Bewusstsein zugänglich, während die nicht-deklarativen Gedächtnisinhalte dem Bewusstsein verborgen bleiben. Des Weiteren wird das Langzeitgedächtnis nach inhaltlichen Komponenten aufgegliedert. Man unterscheidet das semantische Gedächtnis, in dem Daten, Fakten und Wissen gespeichert sind, und das episodische Gedächtnis, in dem Erinnerungen gespeichert werden. Unterformen des episodischen Gedächtnisses sind das autobiographische Gedächtnis, das emotionale Gedächtnis, in dem Informationen gespeichert werden, die mit extremen positiven oder negativen Gefühlen verbunden sind, und das prospektive Gedächtnis, das für in der Zukunft liegende Ereignisse zuständig ist. All diese unterliegen dem deklarativen Teil. Dem nicht-deklarativen Teil wird das prozedurale Gedächtnis zugeordnet. In diesem Teil sind Fertigkeiten, gelernte motorische Abläufe und Gewohnheiten abgespeichert (Bartsch, 2015).

2.2.2 Gedächtnisstörungen

Besteht eine Gedächtnisstörung, so ist die Fähigkeit gestört, neue Informationen zu lernen, diese zu behalten und/ oder abrufen zu können. Die Ursachen für Gedächtnisstörungen können vielfältig sein. Es werden organische und psychogene bzw. funktionelle Amnesien unterschieden. Organische Amnesien entstehen durch morphologische Schädigungen des zentralen Nervensystems, wie z.B. durch ein Schädel-Hirn-Trauma oder einen neurochirurgischen Eingriff.

Bei funktionellen bzw. psychogenen Amnesien ist keine ausgeprägte morphologische Schädigung ursächlich für die Gedächtnisstörung. Bei vielen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen ist das Arbeitsgedächtnis aufgrund neurobiologischer Veränderungen gestört.

Gedächtnisstörungen sind eine häufig beklagte Alterserscheinung, die in den meisten Fällen als normale Alterungsprozesse zu werten sind. Meist sind das Arbeitsgedächtnis und das episodische Gedächtnis betroffen, während das semantische Gedächtnis oft unbeeinträchtigt bleibt. Auch hier werden strukturelle Veränderungen als ursächlich beschrieben (Piefke, 2013).

2.2.3 Einfluss- und Risikofaktoren für Gedächtnisstörungen

2.2.3.1 Glukokortikoide

Glukokortikoide sind Steroidhormone, die aus der Nebennierenrinde freigesetzt werden. Die Freisetzung unterliegt sowohl Rückkopplungsschleifen als auch einer zirkadianen Rhythmik. Die größte Ausschüttung erfolgt frühmorgendlich. Cortisol beschreibt dabei die aktive Form, Cortison die inaktive. Glukokortikoide regenerieren den Zuckerstoffwechsel. Die Glukoneogenese wird stimuliert und der Lipid- und Proteinabbau gefördert, sodass Energie bereitgestellt wird. Glukokortikoide werden auch als Stresshormon bezeichnet, da sie bei Stress vermehrt ausgeschüttet werden. Die entscheidendste Bedeutung für die medikamentöse Gabe von Glukokortikoiden ist jedoch ihre antiinflammatorische Wirkung. Durch die Reduzierung proinflammatorischer Zytokine wirken Glukokortikoide immunsuppressiv. Diese Wirkung ist von therapeutischem Nutzen bei Autoimmunerkrankungen, allergischen Reaktionen oder Entzündungsreaktionen. Verabreicht werden synthetische Glukokortikoide, wie z.B. Prednisolon und Dexamethason (Schweizer, 2014).

Gedächtnisstörungen sind als Nebenwirkung der Glukokortikoidtherapie gut bekannt. Besonders häufig betroffen ist das explizite deklarative Gedächtnis, das überwiegend hippocampusabhängig ist (Lupien und McEwen, 1997). Passend hierzu zeigten Brown et al. (2004), dass unter chronischer Gabe von Glukokortikoiden das hippocampale Volumen deutlich reduziert war. Diese Patienten lernten zudem in einem Gedächtnistest signifikant weniger Wörter, während keine Unterschiede in der Aufmerksamkeit, im IQ oder in Exekutivfunktionen im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Glukokortikoideinnahme vorlagen. Brunner et al. (2005) beobachteten bei Patienten, die Glukokortikoide hochdosiert erhielten, reversible Einschränkungen im Langzeitgedächtnis, während das Kurzzeitgedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Wachheit davon unbeeinflusst waren.

In einer Studie von Buchanan et al. (2006) mussten die Probanden eine Wortliste lernen. Anschließend wurde bei der Hälfte der Studienteilnehmer eine Stressantwort provoziert. Die Probanden, die eine Stressantwort in Form von erhöhten Cortisolwerten zeigten, gaben beim freien Abruf signifikant weniger Wörter der zuvor gelernten Wortliste wieder, als die, die keine Stressantwort zeigten oder der stressfreien Kontrollgruppe angehörten.

2.2.3.2 Schilddrüsenunterfunktion

Eine Schilddrüsenunterfunktion (Hypothyreose) zeichnet sich dadurch aus, dass zu wenig Schilddrüsenhormone (Thyroxin und Trijodthyronin) von der Schilddrüse sezerniert werden.

Schilddrüsenhormone steigern den Gesamtstoffwechsel. Die Ausschüttung dieser unterliegt ebenfalls einem Regelkreis: Der Hypothalamus schüttet das Thyrotropin Releasing Hormon (TRH) aus. TRH bindet an den Hypophysenvorderlappen, woraufhin dieser Thyreotropin (TSH) ausschüttet, welches an die Schilddrüse bindet und die Ausschüttung der Schilddrüsenhormone anregt, die eine negative Rückkopplung veranlassen.

Es gibt angeborene und erworbene Schilddrüsenunterfunktionen. Die erworbenen werden weiterhin in primäre, sekundäre und tertiäre Hypothyreosen unterteilt. Bei primären Hypothyreosen liegt die Störung bei der Schilddrüse selbst, wie z.B. bei der Autoimmunthyreoditis (Hashimoto-Thyreoditis). Bei sekundären Hypothyreosen ist die Hypophyse betroffen, es kommt durch eine Insuffizienz zum TSH-Mangel und dadurch zum Mangel an Schilddrüsenhormonen. Produziert der Hypothalamus zu wenig TRH, wird von einer tertiären Hypothyreose gesprochen. Solche Störungen können u.a. durch Tumore hervorgerufen werden und sind eher selten. Die Symptome sind vielseitig: Ein Leistungsabfall ist typisch. Betroffene Patienten fühlen sich müde und sind antriebslos, frieren und fühlen sich schwach. Obstipation und Gewichtszunahme kommen häufig vor. Depression, psychomotorische Verlangsamung, Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen sind nur einige der psychiatrischen Symptome. Wird die Hypothyreose rechtzeitig erkannt und eine Substitutionstherapie mit L-Thyroxin eingeleitet, so bleiben in der Regel keine Defizite bestehen (Fischli und Ziegler, 2013, Herold, 2013, Reuter und Bartsch, 2013)

In einer Studie von Miller et al. (2006) wurden Patienten mit unbehandelter Hypothyreose und eine behandelte Kontrollgruppe auf ihre kognitiven Funktionen getestet. Die unbehandelten Patienten hatten signifikant schlechtere Werte im verbalen Gedächtnisabruf. Drei Monate nach Behandlungsbeginn war die Rate der gelernten Wörter innerhalb dieser Gruppe deutlich höher. Ähnliche Beobachtungen machten auch Osterweil et al. (1992). Bei Patienten mit einer Schilddrüsenunterfunktion waren das verbale, assoziative Lernen und die Wiedergabe des Gelernten deutlich eingeschränkt. Sogar in der Mini Mental State Examination (MMSE) wurden signifikant schlechtere Werte erreicht. Eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten

unter Behandlung der Hypothyreose konnte auch hier gezeigt werden. Constant et al. (2005) beobachteten bei Patienten mit Hypothyreose Aufmerksamkeitsstörungen, Störungen der Exekutivfunktionen und eine allgemeine Verlangsamung. Auch subklinische Hypothyreosen können zu Gedächtnisstörungen, Aufmerksamkeitsstörungen, Störungen der Sprache und der Exekutivfunktionen führen. Eingeschlossen in diese Studie wurden allerdings nur Patienten mit bipolaren Störungen (Martino und Strejilevich, 2015).

2.2.3.3 Herzkreislauferkrankungen

Herzkreislauferkrankungen, wie die koronare Herzkrankheit (KHK) oder ein arterieller Hypertonus, konnten bereits als Risikofaktor für die Entstehung einer POCD identifiziert werden. In einer Studie von Selnes et al. (2009) zeigten die Autoren, dass Patienten mit einer KHK im Vergleich zu Patienten ohne KHK deutlich schlechtere kognitive Leistungen zu verzeichnen hatten. Zudem wurde bei vielen Patienten ein Rückgang der kognitiven Funktionen 72 Monate nach Ersterhebung beobachtet. Einige der Patienten unterzogen sich zu Beginn der Studie einem operativen Bypass, aber auch die konservativ behandelten KHK-Patienten hatten im Gegensatz zu der herzgesunden Vergleichsgruppe ein schlechteres kognitives Outcome zu verzeichnen.

Herzkreislauferkrankungen sind auch ohne vorhergegangene Operation ein Risikofaktor für kognitive Funktionsstörungen. In einer niederländischen Studie untersuchten Vinkers et al. (2005) 599 Probanden zwischen 85 und 90 Jahren mittels neuropsychologischer Testung. Patienten mit einer ausgeprägten Arteriosklerose, einschließlich Koronarsklerose, verzeichneten signifikant häufiger kognitive Einschränkungen. Insbesondere zeigte sich eine Abnahme der Gedächtnisfunktion.

Swardfager et al. (2010) untersuchten den Zusammenhang zwischen der kardiopulmonalen Fitness und kognitiven Leistungen bei KHK Patienten. Die Patienten, die schlechtere Sauerstoffwerte bei der Fahrrad-Ergometrie erreichten und somit kardiopulmonal untrainierter waren, verzeichneten signifikant schlechtere kognitive Leistungen. Besonders häufig konnten hier eingeschränkte Exekutivfunktionen beobachtet werden.

2.3 Schlafstörungen

2.3.1 Klassifikation

Schlafstörungen können mittels drei gängiger Klassifikationssysteme beschrieben und kategorisiert werden: Die ICD-10 (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2017b), das DSM-5 (American Psychiatric Association, 2013) und die International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3; American Academy of Sleep Medicine, 2014).

Sowohl ICD-10 als auch DSM-5 werden im klinischen Alltag verwendet. In der ICD-10 werden Schlafstörungen organischen und nicht-organischen Ursprungs unterschieden, während das DSM-5 Schlafstörungen nach drei Hauptkategorien unterteilt: Primäre Schlafstörungen, Schlafstörungen im Rahmen einer psychiatrischen Erkrankung und andere Schlafstörungen (Spiegelhalder et al., 2011). Die ICSD-3 wurde im Jahr 2014 auf Grundlage der 1990 veröffentlichten ersten Auflage und der 2005 aktualisierten Version von der American Academy of Sleep Medicine publiziert. Dieses Klassifikationssystem ist eng verknüpft mit der ICD-10 und in der Schlafmedizin gebräuchlich (Thorpy, 2012). In der ICSD-3 werden folgende sechs Hauptkategorien unterschieden, in denen über 80 verschiedene Schlafstörungen klassifiziert sind:

- Insomnien
- schlafbezogene Atmungsstörungen (*SBAS*)
- Hypersomnien zentralen Ursprungs
- zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen
- Parasomnien
- schlafbezogene Bewegungsstörungen

Der Begriff der Insomnie ist am ehesten mit dem in der Allgemeinbevölkerung gebräuchlichen Begriff der Schlafstörung vereinbar. Typischerweise handelt es sich dabei um Einschlaf- oder Durchschlafstörungen, einen nicht erholsamen Schlaf oder ein frühmorgendliches Erwachen. Eine solche Schlaflosigkeit wirkt sich negativ auf die Leistungsfähigkeit oder Stimmung des Betroffenen am folgenden Tag aus. Hypersomnien hingegen sind Schlafstörungen, bei denen eine erhöhte Tagesmüdigkeit oder Tagesschläfrigkeit auftritt. Typische Beispiele sind

schlafbezogene Atmungsstörungen, wie das Schlaf-Apnoe-Syndrom oder Narkolepsie. Von zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen spricht man, wenn Betroffene keinen Tag-Nacht-Rhythmus einhalten, z.B. durch Schichtarbeit, und es dadurch zu Schlafstörungen kommt.

Parasomnien sind spezifische Schlafstörungen, bei denen der Schlafprozess unterbrochen wird und es zu auffälligen Aktivitäten des Schlafenden kommt. Schlafwandeln, Albträume, Sprechen im Schlaf und nächtliches Zähneknirschen sind nur einige Formen der Parasomnien (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), 2011). Unter dem Begriff der schlafbezogenen Bewegungsstörungen sind motorische Störungen zusammengefasst, die durch Bewegung zu einem beeinträchtigten Schlaf führen. Bezeichnend für diese Kategorie ist das Restless-Leg-Syndrom (Thorpy, 2012).

2.3.2 Der Schlaf-Wach-Zyklus

Der Wechsel von Wachzustand und Schlaf wird durch den zirkadianen Schlaf-Wach-Rhythmus generiert. Dieser setzt sich aus einem komplexen Zusammenspiel neuronaler Verbindungen zusammen. Es werden zwei verschiedene Arten des Schlafes unterschieden: Der Non-rapid-eye-movement- (Non-REM-) und der Rapid-eye-movement- (REM-) Schlaf. Der Non-REM-Schlaf, auch orthodoxer Schlaf genannt, wird in vier Stadien eingeteilt, die vom oberflächlichen (Stadium 1) über den stabilen Schlaf bis zum Tiefschlaf (Stadium 4) reichen. Anschließend an eine Non-REM-Schlafphase folgt immer eine REM-Schlafphase, die den Schlafzyklus abschließt. REM-Schlaf, auch als paradoxer Schlaf bezeichnet, ist gekennzeichnet durch eine erhöhte EEG-Aktivität, schnelle Augenbewegungen, einen verringerten Muskeltonus und Träume (Savard und Morin, 2001, Walder et al., 2007). Eine solche Schlafperiode dauert ca. 90-110 Minuten und wird 4 bis 7 mal pro Nacht durchlaufen. Gegen Morgen nehmen die Tiefschlafphasen an Länge ab und die REM-Schlafphasen nehmen an Länge zu. Die gesamte Schlafdauer ist individuell sehr unterschiedlich. Bei jungen Erwachsenen liegt die Schlafdauer werktags bei ca. 7,5 Stunden, am Wochenende bei ca. 8,5 Stunden (Stuck et al., 2009).

2.3.3 Epidemiologie von Schlafstörungen

Innerhalb der deutschen Bevölkerung gehören Schlafstörungen zu den häufigsten gesundheitlichen Beschwerden. Umfragen des Bundes zeigen, dass 25% der deutschen Bevölkerung unter temporären Schlafproblemen leiden, 11% sogar an chronischen Schlafstörungen (Penzel et al., 2005).

In einer im Jahre 2013 publizierten Studie zur Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen in der deutschen Erwachsenenbevölkerung zeigten Schlack et al. (2013), dass insbesondere Frauen von Schlafstörungen betroffen sind. Der Schlaf muss dabei innerhalb der letzten vier Wochen drei oder mehr Nächte pro Woche gestört gewesen sein, um als Schlafstörung relevant zu sein. Laut Schlack et al. (2013) leiden 11,1% der Gesamtbevölkerung unter Einschlafstörungen. Besonders Frauen über 60 Jahren sind mit 18,1% im Vergleich zu den gleichaltrigen Männern mit 9,6% signifikant häufiger betroffen. Auch Durchschlafstörungen verzeichnen eine zunehmende Prävalenz im Alter. Berichteten in der Gesamtstichprobe 25% von Durchschlafstörungen, waren es bei den über 60jährigen rund 34,5% der Frauen und 29,0% der Männer. Auch die Schlafqualität wurde von ca. einem Fünftel der 60-79jährigen als ziemlich schlecht angegeben. Ein zunehmendes Alter war mit einem erhöhten Risiko für zu wenig Schlaf assoziiert.

In einer repräsentativen Studie zum Schlafverhalten der Deutschen waren ebenfalls Frauen (24,1%) signifikant häufiger von Schlafstörungen betroffen als Männer (13,0%). Besonders häufig gaben Personen mit einem höheren Alter, niedrigen Bildungsniveau oder niedrigen Einkommen Ein- und Durchschlafstörungen an. Als wichtigster Grund für die Schlafproblematik wurde von fast der Hälfte der Betroffenen das „nicht abschalten können“ genannt. Bei den Betroffenen über 55 Jahren waren es vor allem körperliche Beschwerden, die als Grund genannt wurden (Meier, 2004).

In der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin zum nicht erholsamen Schlaf (NES) wird dieser als Beschwerde definiert, wenn es bei einer subjektiv schlechten Schlafqualität zu Einschränkungen des täglichen Lebens, der Gesundheit und der Leistungsfähigkeit kommt. Dies hat NES mit allen Dyssomnien gemein (Becker et al., 2009, Fischer et al., 2001). Mit Hilfe von Telefoninterviews wurden über 25 000 Menschen zwischen 15 und 100 Jahren in sieben europäischen Ländern zum NES befragt. Insgesamt lag

die Prävalenz bei 10,8%. Auch hier beklagten Frauen häufiger NES als Männer (12,5% vs. 9%). Im europäischen Vergleich waren die Briten mit 16,1% und die Deutschen mit 15,5% die Nationen, in denen NES weit verbreitet war. In Spanien hingegen war die Prävalenz mit 2,4% deutlich niedriger. Als Faktoren, die mit dem Auftreten von NES assoziiert sind, werden ein jüngeres Alter, die eigene Unzufriedenheit mit dem Schlaf, morgendliche Anlaufschwierigkeiten, ein stressiges Leben, das Vorhandensein von Angst und das Vorhandensein von bipolaren, depressiven oder körperlichen Erkrankungen genannt (Ohayon, 2005).

2.3.4 Auswirkungen von Schlafstörungen

Da bei Schlafstörungen die nächtliche Erholungsfunktion behindert ist, kommt es bei den Betroffenen zu physiologischen, kognitiven und psychomotorischen Beeinträchtigungen. Verschiedene Körperfunktionen werden im Schlaf reguliert, sodass die direkt aus der Schlaflosigkeit resultierenden Symptome wie Müdigkeit, Reizbarkeit und Unwohlsein nicht die einzigen Beeinträchtigungen sind. Die Leistungsfähigkeit kann eingeschränkt sein und die Konzentration vermindert, sodass es vermehrt zu Fehlern bei der Ausführung von Arbeiten kommen kann. Auch die Gefahr eines Sekundenschlafs mit tragischen Folgen (z.B. schweren Verkehrsunfällen) besteht (Pohl, 2015). Auch Auswirkungen auf die Schmerz Wahrnehmung sind nicht ungewöhnlich. So führt Schlafentzug zu einer deutlich verringerten Schmerzschwelle (Walder et al., 2007).

Langfristig ist auch das Immunsystem betroffen. Im Rattenmodell führte Schlafentzug sogar zum Tode. Todesursächlich war eine generalisierte Infektion, verursacht durch eine bakterielle Migration im Gastrointestinaltrakt. Die Immunantwort war vermindert (Rechtschaffen et al., 2002). Eine ähnliche abgeschwächte Immunantwort konnte nach Impfungen anhand einer reduzierten Antikörperbildung bei schlafentzügigen Personen gezeigt werden (Lange et al., 2003, Spiegel et al., 2002).

Außerdem kann der Blutdruck von Schlafstörungen beeinflusst sein. Personen, die unter Schlafstörungen leiden, haben ein erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie (Li et al., 2015).

Zudem können Stoffwechselveränderungen auftreten, aus denen eine Gewichtszunahme

resultiert, sodass nicht nur das Risiko für eine Diabetes Mellitus Typ 2 Erkrankung, sondern auch das kardiovaskuläre Risiko steigt (Pohl, 2015).

Daneben spielt Schlaf eine große Rolle bei der nächtlichen Verarbeitung von Gedächtnisinhalten. Am Tag Gelerntes wird reaktiviert, neu organisiert und konsolidiert, damit die Gedächtnisinhalte dauerhaft gefestigt werden (Rasch und Born, 2013). Verschiedene Studien zeigten, dass Schlafstörungen einen negativen Einfluss auf das episodische Gedächtnis und das Arbeitsgedächtnis haben. Lu und Goder (2012) zeigten, dass bei Personen mit einem verminderten Tiefschlaf eine am Abend zuvor gelernte Wortliste am nächsten Tag deutlich schlechter wiedergeben konnten, was für eine reduzierte Konsolidierung spricht. In anderen Untersuchungen wurden eher geringe Defizite beobachtet. Dies machte eine Diskrepanz zwischen den objektivierbaren Gedächtniseinschränkungen und der Selbstwahrnehmung stärker ausgeprägter Gedächtnisstörungen deutlich (Fortier-Brochu et al., 2012).

2.3.5 Der Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und POCD

Bisher wurden nur wenige Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und dem Auftreten einer POCD durchgeführt. Bekannt ist, dass große operative Eingriffe einen Einfluss auf die subjektive Schlafqualität haben und eine schlechte Schlafqualität das postoperative Outcome der Patienten beeinflussen kann (Krenk et al., 2010, Rosenberg, 2001). In einer Studie von Gogenur et al. (2007) wurden 36 volljährige Patienten auf ihre kognitive Leistung vor und nach großen operativen Eingriffen an gastrointestinalen Karzinomen untersucht. Zudem wurden die subjektive und objektive Schlafqualität sowie der Melatoninspiegel gemessen. Bei der Hälfte der Patienten lag am 4. postoperativen Tag eine POCD vor. Genau diese Patientengruppe beklagte eine signifikant schlechtere subjektive Schlafqualität und berichtete häufiger von nächtlichem Erwachen. Die zirkadiane Rhythmik wird durch Melatonin beeinflusst und ist nach Operationen häufig gestört. In dieser Untersuchung konnte jedoch keine Assoziation zwischen den Melatoninspiegeln und dem Auftreten einer POCD gefunden werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten auch Hansen et al. (2014). Da schlechter Schlaf zu schlechten kognitiven Leistungen führen kann, wurden Brustkrebspatientinnen mit Melatonin gegen die Schlafstörungen behandelt. Der Schlaf war

unter Melatoningabe im Vergleich zur Placebogruppe signifikant besser und länger. Beim Auftreten von POCD gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede. Außerdem wurde das Period 3 (PER3) Gen untersucht, welches die zirkadiane Rhythmik beeinflusst. Das Allel PER3(5/5) ist assoziiert mit schlechten kognitiven Leistungen als Reaktion auf Schlafentzug (Viola et al., 2007). Bei Patienten mit diesem Gen konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen diesem und dem Auftreten einer POCD nach nicht-kardiologischen Operationen gefunden werden (Voigt Hansen et al., 2012).

3 Zielsetzung, Fragestellungen und Hypothesen

3.1 Begründung der vorliegenden Untersuchung und Zielsetzung

Im Zentrum der vorliegenden Arbeit steht die Untersuchung des postoperativen Verlaufs von Gedächtnisfunktionen. Der aktuelle Stand der Forschung zeigt, dass die POCD zunehmend in den Fokus der Öffentlichkeit rückt und nicht nur die Risikofaktoren, sondern auch die Ätiologie zunehmend an Bedeutung gewinnt. Besonders häufig treten bei den betroffenen Patienten Gedächtnisstörungen auf, weshalb sich diese Arbeit auf Gedächtnisstörungen als wichtigen Teilbereich der POCD fokussiert.

Schlafstörungen treten häufig auf, sind multifaktorieller Ätiologie und können zu Gedächtnisstörungen führen. Bisher wurde der Zusammenhang zwischen postoperativen Gedächtnisstörungen und dem Auftreten von Schlafstörungen vernachlässigt. Lediglich der Einfluss von Schlaf auf POCD als Gesamtheit wurde untersucht.

Ebenfalls mit Gedächtnisstörungen assoziiert ist die Einnahme bestimmter Medikamente (z.B. Glukokortikoide) oder das Vorhandensein einzelner Erkrankungen (z.B. Schilddrüsenunterfunktionen). Da bisher Zusammenhänge zwischen diesen Risikofaktoren für Gedächtnisstörungen und dem Auftreten von postoperativen Gedächtnisstörungen vernachlässigt wurden, konzentriert sich diese Untersuchung auf diese Lücke in der aktuellen Literatur.

Das Ziel dieser Arbeit ist es, postoperative Gedächtnisstörungen bei älteren Patienten mit einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff aus unterschiedlichen Blickwinkeln zu beleuchten. Dabei werden zunächst Fragen nach dem Auftreten, dem zeitlichen Verlauf und der Ausprägung von Gedächtnisstörungen erörtert.

Anschließend beschäftigt sich diese Arbeit mit der Assoziation zwischen Alter und präoperativen Risiken auf der einen Seite und der postoperativen Gedächtnisleistung andererseits. Als präoperative Risiken werden Medikamente und Vorerkrankungen, die mit Gedächtnisstörungen assoziiert sind, in einen Risikoscore eingeschlossen.

Abschließend wird der Frage nachgegangen, inwieweit Schlaf mit der postoperativen Gedächtnisleistung assoziiert ist. Hier wird sowohl der Schlaf in der frühen postoperativen Phase als auch der präoperative Schlaf berücksichtigt.

3.2 Fragestellungen und Hypothesen

In der Fragestellung 1 werden zunächst die Prävalenz und Ausprägung von Gedächtnisstörungen sowie der Verlauf der Gedächtnisleistung untersucht.

1. Fragestellung:

Gibt es bei Patienten, die sich einem nicht-kardiochirurgischen und nicht-neurochirurgischen Eingriff (NKNN-Patienten) unterziehen, Veränderungen der Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf der drei Messzeitpunkte 3-14 Tage präoperativ (T0), 5-10 Tage postoperativ (T1) und 90 (± 14) Tage postoperativ (T2)?

Zeigt sich eine Leistungsveränderung in speziellen Testkennwerten?

Im Zusammenhang mit dieser Fragestellung werden die folgenden Hypothesen geprüft:

Hypothese 1.1:

Die Gedächtnisleistung bei NKNN-Patienten verschlechtert sich im frühen postoperativen zeitlichen Verlauf (T1) und verbessert sich im späten postoperativen Verlauf (T2) im Vergleich zum Zeitpunkt T1.

Hypothese 1.2:

Die Gedächtnisleistung bei NKNN-Patienten weicht von der Testnorm ab. Die stärksten Normabweichungen nach unten finden sich zu T1 (5-10 Tage postoperativ). Auch zu T2 (90 \pm 14 Tage postoperativ) werden Gedächtnisleistungen unterhalb der Testnorm erwartet.

Fragestellung 2 beschäftigt sich mit dem Zusammenhang des Alters der Patienten bzw. präoperativ bestehender medizinischer Risiken für Gedächtnisstörungen mit der postoperativen Gedächtnisleistung.

2. Fragestellung:

Verzeichnen ältere NKNN-Patienten und NKNN-Patienten, die einen höheren präoperativen medizinischen Risikoscore für Gedächtnisstörungen aufweisen (definiert über Medikamente und Vorerkrankungen), schlechtere postoperative Gedächtnisleistungen als jüngere Patienten und Patienten mit einem niedrigen Risikoscore?

Vor dem Hintergrund dieser Fragestellung werden folgende Hypothesen geprüft:

Hypothese 2.1:

Die postoperative Gedächtnisleistung ist abhängig vom Alter der NKNN-Patienten. Ältere Patienten (>70 Jahre) sind im frühen (T1) und späten postoperativen Verlauf (T2) von einer stärkeren Verschlechterung der Gedächtnisleistung betroffen als jüngere Patienten (60-70 Jahre).

Hypothese 2.2:

Je höher der präoperative medizinische Risikoscore für die NKNN-Patienten ist, desto stärker verschlechtern sich die Patienten im frühen (T1) und späten postoperativen Verlauf (T2) in der Gedächtnisleistung.

In der Fragestellung 3 wird der Frage nachgegangen, inwieweit Schlaf in der frühen postoperativen Phase und präoperativer Schlaf mit der postoperativen Gedächtnisleistung zusammenhängen.

3. Fragestellung:

Bestehen bei NKNN-Patienten Zusammenhänge zwischen dem Auftreten von Schlafstörungen und der Gedächtnisleistung im frühen postoperativen Verlauf?

Hier werden folgende Hypothesen geprüft:

Hypothese 3.1:

Die Gedächtnisleistung zu T1 (5-10 Tage postoperativ) hängt von der Schlafqualität der Patienten in der frühen postoperativen Phase ab. Je mehr Nächte die Patienten postoperativ schlecht geschlafen haben, desto stärker verschlechtert sich ihre Gedächtnisleistung im frühen postoperativen Verlauf (T1).

Hypothese 3.2:

Patienten, die bereits präoperativ von Schlafstörungen berichten, zeigen im frühen postoperativen Verlauf (T1) eine stärkere Verschlechterung der Gedächtnisleistung als Patienten ohne vorbestehende Schlafstörungen.

4 Methodik

4.1 Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde im Rahmen einer laufenden prospektiven Längsschnittstudie („Ist präoperativ bestehende Depressivität ein Prädiktor für das Auftreten von postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD)? - DeprPOCD“, Clinical Trial Nummer: NCT02210312), die seit Mai 2014 von der Arbeitsgruppe Gerontoanästhesiologie am UKE durchgeführt wird, realisiert. Es handelt sich um eine Beobachtungsstudie. Insgesamt wurden drei von vier Messzeitpunkten der Hauptstudie eingeschlossen (Baseline vor OP, zwei Messzeitpunkte nach OP). Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich gezielt mit den postoperativen Gedächtnisleistungen der Patienten, diese wurden mit Hilfe einer standardisierten neuropsychologischen Testbatterie erfasst.

4.2 Stichprobenrekrutierung

Die Stichprobe wurde in der Prämedikationsambulanz des UKE in Kooperation mit der Martini-Klinik rekrutiert. Eingeschlossen wurden von Ende September 2014 bis Mitte Februar 2015 insgesamt 99 Patienten, die präoperativ zu einem Vorgespräch in die Prämedikationsambulanz kamen oder in der Martini-Klinik über eine Narkose aufgeklärt wurden. Für die Untersuchung kamen Patienten in Frage, auf die folgende Einschlusskriterien zutrafen:

- Das Mindestalter betrug 60 Jahre.
- Die Patienten unterzogen sich einem mindestens 120minütigen nicht-kardiochirurgischen operativen Eingriff.
- Der erste Messzeitpunkt (T0) sollte mindestens 3 und höchstens 14 Tage präoperativ liegen.

Es erfolgte ein Ausschluss aus der Untersuchung, wenn ein oder mehrere der folgenden Ausschlusskriterien vorlagen:

- Deutsch war nicht die Muttersprache des Patienten.
- Ein Analphabetismus oder eine geistige Behinderung lag vor.
- Der Patient litt an einer nicht korrigierbaren Seh- oder Hörstörung.
- Es lag aktuell oder in der Vergangenheit ein illegaler Drogenabusus oder ein Alkoholabusus (≥ 3 Standarddrinks a 0.3 l Bier, 0.15 l Wein, 0.1 l Sekt, 4 cl Spirituose) vor.
- Aktuell lag ein chronischer Benzodiazepin-Gebrauch (≥ 2 Mal pro Woche) vor.
- Der Patient war an einer Schizophrenie erkrankt und/oder litt unter Psychosen.
- Eine oder mehrere der folgenden neurologischen Erkrankungen lagen vor: Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie, Hirntumor, Apoplex oder ICB, schweres SHT.
- Es lag eine schwere Lebererkrankung (Child Pugh B oder C, Leberausfall) oder eine schwere Nierenerkrankung mit Dialysepflicht vor.
- Bei dem Patienten wurde bereits eine Demenz diagnostiziert oder er erreichte im MMSE ≤ 23 Punkte.
- Patienten, die im Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ) bereits an einer anderen Studie der Arbeitsgruppe Gerontoanästhesiologie zur Erfassung einer POCD teilnahmen (Del-POCD-Studie). Der Ausschluss erfolgte, da hier die identische neuropsychologische Testbatterie genutzt wurde.

Alle Patienten, die die Einschlusskriterien und kein Ausschlusskriterium erfüllten, wurden von der Verfasserin dieser Arbeit über den Ablauf und die Ziele der Studie mündlich aufgeklärt. Zusätzlich wurden ihnen die Informationen auch schriftlich (Patienteninformation, 7A.1) ausgehändigt. Die Patienten wurden sowohl auf die datenschutzrechtlichen Bestimmungen als auch auf die Freiwilligkeit der Studienteilnahme hingewiesen. Vorhandene Fragen und der Teilnahmewunsch wurden geklärt. Bei einer gewünschten Studienteilnahme wurde die schriftliche Einverständniserklärung (7A.2) ausgehändigt und erst nach schriftlicher Einwilligung mit den Datenerhebungen begonnen.

4.3 Ablauf der Untersuchung

Die Untersuchung wurde von der Verfasserin dieser Arbeit zu drei Messzeitpunkten durchgeführt und nahm pro Messzeitpunkt zwischen 60 und 120 Minuten in Anspruch.

4.3.1 Messzeitpunkt T0 (3 bis maximal 14 Tage präoperativ)

Alle Patienten, die ihr Einverständnis zur Studienteilnahme gegeben hatten, wurden noch am selben Tag erstmals neuropsychologisch getestet. Die neuropsychologische Testung fand entweder noch vor oder nach dem Narkosegespräch bzw. nach weiteren Terminen, welche die Patienten im Rahmen der bevorstehenden Operation wahrnehmen mussten, in einem Arztzimmer der Prämedikationsambulanz statt. Die einzige Ausnahme stellten die Patienten der Martini-Klinik dar, hier fand die Testung in einem Arztzimmer der Martini-Klinik statt. In diesem Arztzimmer herrschten ungestörte Testbedingungen. Vor Beginn der ersten Testung wurden zunächst demografische Angaben (Alter, Geschlecht, Familienstand, Schul- und Ausbildung), die Aufnahmediagnose und geplante Operation, medizinische Vorerkrankungen und Risikofaktoren (Rauchen und Alkoholkonsum) mittels Prämedikationsbogen (7B.1) dokumentiert und eine Medikamentenanamnese wurde erhoben. Zudem beantworteten die Patienten einen Depressionsfragebogen der Fragen zum präoperativen Schlaf beinhaltet (7B.2, siehe Abschnitt 4.5.2. „Fragen zum prä- und postoperativen Schlaf“) und erste Fragen im Rahmen der Routineüberwachung unter anderem zu bestehenden Schmerzen und anderen Einschränkungen (Brille, Hörhilfe) (siehe Abschnitt 4.3.4 „Routineüberwachung“). Im Anschluss begann die neuropsychologische Testung.

4.3.2 Messzeitpunkt T1 (5. bis 10. postoperativer Tag)

In Abhängigkeit vom aktuellen Gesundheitszustand, der Stimmung des Patienten sowie des geplanten Entlassungsdatums wurde die zweite Untersuchung zwischen dem 5. und 10. postoperativen Tag durchgeführt. Wurde der Patient ein zweites oder drittes Mal operiert, wurde dies dokumentiert und die Untersuchung wurde mit gleichbleibendem Zeitintervall nach der letzten Operation durchgeführt. Bei dem überwiegenden Anteil der Patienten fand

auch diese Testung in einem Testraum unter ungestörten Bedingungen statt. Häufig waren die Patienten allerdings zu schwach, den Weg bis in die Prämedikationsambulanz zurückzulegen, sodass ein ruhiger Raum auf der jeweiligen Station gewählt wurde. Nur bei wenigen Patienten fand die Testung im Patientenzimmer am Tisch oder im Bett statt. War der Patient mit der weiteren Teilnahme an der Studie nicht einverstanden, wurde dies und die Ursache dafür dokumentiert.

4.3.3 Messzeitpunkt T2 (90 ± 14 Tage postoperativ)

Der dritte Messzeitpunkt T2 wurde 3 Monate postoperativ durchgeführt. Die Patienten wurden telefonisch über die geplante Testung benachrichtigt und es wurde ein individueller Termin vereinbart, zu dem der Patient ins UKE kam. Viele der Patienten konnten so Nachsorgetermine mit der Teilnahme an der Studie verbinden. In einigen Fällen wurde der Termin schriftlich in Erinnerung gerufen (7A.3). Am vereinbarten Tag wurden die Patienten von der Verfasserin dieser Arbeit im Foyer des UKE abgeholt und zur Untersuchung in das Arztzimmer der Prämedikationsambulanz gebracht. Hier fand die neuropsychologische Testung unter ungestörten Bedingungen statt.

4.3.4 Routineüberwachung

Zur Routineüberwachung wurde der Patient einmalig präoperativ, am OP-Tag sowie postoperativ zweimal täglich, morgens und spät nachmittags, an den Tagen 1-5 und an Tag 7 auf Station visitiert. Zu diesen Zeitpunkten wurden Vitalparameter, Komplikationen, Infektparameter, Schmerz, Schlaf, Delir und der Wachheitszustand erfragt und dokumentiert. Mit Hilfe des Narkoseprotokolls und der Dokumentation der Medikamentengabe konnte der Überwachungsbogen vervollständigt werden. Durch die Routineüberwachung und den regelmäßigen persönlichen Kontakt mit den Studienteilnehmern ist es möglich gewesen, den postoperativen Verlauf genau zu erfassen und die Patienten zur weiteren Teilnahme an der Studie zu motivieren. Zur Dokumentation wurde folgender Bogen eingesetzt:

Abbildung 1: Überwachungsbogen



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie
Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

**DeprPOCD
Überwachungsbogen**

Monitoring Analgesie und
Vitalparameter

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Ärztl. Leiter des Zentrums und Klinikdirektor: Univ.-Prof. Dr. med. Alwin E. Goetz,
Martinistraße 52, 20246 Hamburg

Code-Nr.

Station
.....
Zimmer
.....

Patientenaufkleber
Später schwärzen!

Diagnose _____
Operation _____
OP-Datum _____
Gewicht (kg) _____
Größe (cm) _____

**Checkliste zur Routineüberwachung
(2x/Tag)**

Bei Ankunft des Patienten:

- RASS, NRS, Delir, RR, HF, NW erheben
- Checkliste Delirprophylaxe

Überwachung:

- Routinekontrolle mind. 2 x/Tag (Sonderanweisungen beachten)
- Exakte Dokumentation im Protokoll (gut sichtbar ans Bett legen)
- Patient muss jederzeit erweckbar sein

Grenzwerte (bei Über- bzw. Unterschreitung
→ sofort einen Arzt informieren!)

Schmerzstärke ab NRS 5 (mittelstarke-starke Schmerzen)
Sedierung ab Sedierungsgrad 2 (zunehmend schläfrig-schwer erweckbar)
Blutdruck systolisch >180 oder <90 mmHg

Plötzliche Unruhe – Verwirrtheit – starke Übelkeit –
Erbrechen – Hypoaktivität – Hyperaktivität –
Ziehen an Schläuchen

Routineüberwachung 2x/Tag

Präoperativ:
Hb TSH fT3 fT4 Calcium Kreatinin Harnstoff GFR

Datum	Uhr-zeit	NRS 0-10 (R/B)/PD K	RA SS	Deli r	Kat.	RR s/d	HF /min	SpO 2 %	O2- Gabe (l/min)	NW					Kürzel	
										U	E	O	H	J		
Präop.																
OP- Tag																
1. PO																
2. PO																
3. PO																

von Gründen zu widerrufen, verwiesen. Jeder Teilnehmer unterzeichnete eine Einverständniserklärung. Die Daten wurden gemäß des Bundesdatenschutzgesetzes per Codenummer pseudonymisiert und in dieser Form ausgewertet.

4.5 Erhebungsinstrumente

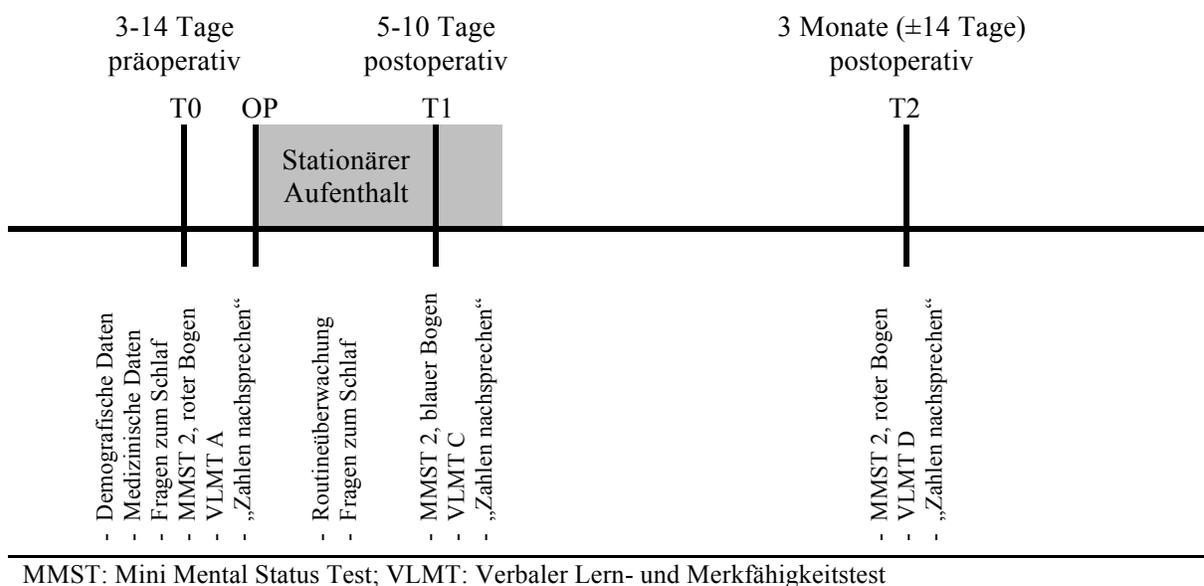
4.5.1 Kognitive Testverfahren

Die neuropsychologische Testbatterie enthielt Verfahren zur Erfassung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen sowie Exekutivfunktionen. Die für die vorliegende Untersuchung relevanten Erhebungsinstrumente zur Erfassung von Gedächtnisleistungen sind im Folgenden ausführlich beschrieben. Die weiteren Tests der neuropsychologischen Testbatterie finden sich aus Gründen der Vollständigkeit im Anhang (A.3).

Zur Prüfung, ob ein für die Durchführung der Testbatterie ausreichender kognitiver Funktionsstatus vorlag, wurde zu Beginn der Baseline-Erhebung der Mini Mental Status Test (MMST) durchgeführt und zu den anderen Messzeitpunkten wiederholt, um eine globale Einschätzung kognitiver Funktionen vornehmen zu können. Des Weiteren wurde mittels zweier neuropsychologischer Test, dem Verbalen Merk- und Lernfähigkeitstest (VLMT; Helmstaedter et al., 2001) und dem Untertest „Zahlen nachsprechen“ der deutschsprachigen Adaptation der Wechsler Adult Intelligence Scale[®] – Fourth Edition (WAIS-IV; Petermann, 2012) die Gedächtnisfunktion der Patienten im Verlauf untersucht. Um Lerneffekte auszuschließen, wurden beim MMST zwei Testversionen (roter/blauer Bogen) und beim VLMT drei verschiedene Testversionen (Version A, Version C, Version D) verwendet.

Neben den neuropsychologischen Tests wurden zu T0 medizinische Daten mittels eines Prämedikationsbogens, demografische Daten im Patientengespräch und Fragen zum Schlaf mittels eines Fragebogens erhoben. Zur Routineüberwachung der Patienten während des stationären Aufenthalts kam ein Überwachungsbogen zum Einsatz, mittels dessen der postoperative Schlaf erfasst wurde. In Abbildung 2 ist der Einsatz der Erhebungsinstrumente zu den verschiedenen Messzeitpunkten dargestellt.

Abbildung 2: Erhebungsinstrumente zu den jeweiligen Messzeitpunkten



4.5.1.1 Mini Mental Status Test (MMST)

Der MMST (Folstein et al., 2010) gibt global Auskunft über die kognitive Funktionsleistung der Patienten. Der Test wird als Screening für kognitive Funktionsstörungen genutzt. Der MMST besteht aus verschiedenen Aufgabenkomplexen und wird verbal mit den Patienten durchgeführt. Es sollen von den Patienten Aufgaben zur zeitlichen und räumlichen Orientierung, zur Merk- und Erinnerungsfähigkeit, zu Aufmerksamkeit, Sprache und Sprachverständnis bewältigt werden. Außerdem werden Fähigkeiten wie Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen geprüft. Der Patient erhält für jede korrekt gelöste Aufgabe einen Punkt. Die maximale Gesamtpunktzahl beträgt 30 Punkte. Wird keine Aufgabe richtig gelöst, erhält der Patient 0 Punkte. Die Skala (0-30) reicht somit von schwerst möglicher eingeschränkter kognitiver Funktion (0) bis zum unauffälligen globalen Funktionsstatus (30). Es gehen die Rohwerte (erreichte Gesamtpunktzahl) in die Analysen ein. Patienten, die zum Messzeitpunkt T0 einen Wert von ≤ 23 Punkten erlangten, wurden aufgrund eines vorbestehenden kognitiven Defizits von der Studie ausgeschlossen, da von einer kognitiven Funktionsstörung ausgegangen werden muss. Patienten die einen Testwert > 27 erreichen, gelten als kognitiv uneingeschränkt. Patienten, die Werte zwischen 24 und 26 erreichen,

werden laut der deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin als grenzwertig eingestuft (Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM), 2008), laut der deutschen Gesellschaft für Neurologie sind Patienten mit Alzheimer-Demenz und Werten unter 26 als leicht betroffen anzusehen (Deuschl und Maier, 2016).

4.5.1.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT (Helmstaedter et al., 2001) ist ein Gedächtnistest, bei dem das verbale deklarative episodische Gedächtnis geprüft wird. Es ist die deutschsprachige Version des Auditory Verbal Learning Test (ALVT), der ursprünglich von dem Schweizer Psychologen André Rey (1941) entwickelt wurde. Nachdem der Test einige Male übersetzt und angepasst wurde, entwickelten Helmstaedter und Durwen im Jahr 1990 erstmals eine deutsche Version. Dabei wurden nicht alle der Wörter direkt übersetzt.

Der VLMT ist ein rein verbaler/auditiver Test. Dem Patienten wurde zunächst eine Wortliste mit 15 Hauptwörtern vorgelesen. Diese Liste wurde auch als Lernliste bezeichnet. Dabei sollte der Patient sich möglichst viele der 15 Wörter merken und nachdem die Liste vorgelesen wurde, diese Wörter wiedergeben. Die einzelnen Wörter wurden in einem Rhythmus von zwei Sekunden ohne auffällige Betonung präsentiert. Insgesamt gab es 5 Lerndurchgänge, in denen der Patient die Wörter der Lernliste wiedergeben sollte (Dg1-5). Nach diesen 5 Durchgängen wurde einmalig eine zweite Wortliste mit weiteren 15 Wörtern im Sinne einer Interferenzliste präsentiert. Die Versuchsdurchführung war hier dieselbe, jedoch blieb es beim einmaligen Lernen und Wiedergeben der Liste (I). Nachdem der Patient die Interferenzliste wiedergegeben hatte, wurde er gebeten, nun frei die Lernliste zu reproduzieren, ohne dass eine erneute Präsentation der Wörter stattgefunden hatte (Dg6). Nachdem dies erfolgt war, wurde der Test zunächst beendet und es schlossen sich andere Aufgaben mit nichtsprachlichen Inhalten an.

Nach ca. 20-30 Minuten wurde der Test wieder aufgenommen und der Patient wurde gebeten, erneut frei aus seinem Gedächtnis die Lernliste wiederzugeben (Dg7). Abschließend wurde dem Patienten die Wiedererkennungsliste vorgelesen. Diese bestand aus 50 Wörtern und setzte sich aus den Wörtern der Lernliste, den Wörtern der Interferenzliste und 20 neuen Wörtern

zusammen. Der Patient sollte durch Ja-Nein Antworten deutlich machen, welche Wörter er aus der Lernliste wiedererkannte.

Bei der Auswertung der Durchgänge Dg1 bis Dg7 und der Interferenzliste wurden alle richtigen Wörter zusammengezählt und als Richtige eingetragen. Es gab drei verschiedene Fehlertypen: Falsch Positive (FP) sind neue Wörter, die weder in der Lernliste noch in der Interferenzliste vorkommen. Perseverationen (P) sind Mehrfachnennungen eines Worts während einer Wiedergabe. Dabei war es unerheblich, ob die Wörter der jeweiligen Lernliste/Interferenzliste entstammten. Der dritte Fehlertyp sind die Interferenzen (In), d.h. Wörter aus der jeweils anderen, gerade nicht gefragten Wortliste. Fehler dieser Art konnten erst im Interferenzdurchgang sowie in Dg 6 und 7 auftreten. Die Wiedererkennungsliste wurde wie folgt ausgewertet: Von der Gesamtzahl der richtig wiedererkannten Wörter wurde die Gesamtzahl der Fehler abgezogen (Wörter aus der Interferenzliste, semantisch ähnliche falsch positive Nennungen und phonetisch ähnliche falsch positive Nennungen).

Zu Testbeginn steht die *konkrete Lernleistung bzw. Lernfähigkeit* im Vordergrund, während im Verlauf die *Konsolidierung des Gelernten ins Langzeitgedächtnis* gefordert wird. Abschließend wurden Leistungs- und Fehlerscores berechnet. Die Leistungsscores beinhalteten die Gesamtlernleistung ($\sum Dg1-5$), den Verlust nach Interferenz (Dg5-Dg6), den Verlust nach zeitlicher Verzögerung (Dg5-Dg7) und die korrigierte Wiedererkennungsleistung (W-F). Die Fehlerscores wurden entsprechend der drei unterschiedlichen Fehlertypen aufsummiert ($\sum FP$, $\sum In$, $\sum P$). Die Rohwerte der Leistungs- und Fehlerscores konnten mit Hilfe von Normierungstabellen für verschiedene Altersgruppen in Prozentränge und T-Werte umgewandelt werden. Darüber hinaus standen Mittelwerte und Standardabweichungen zur Verfügung. (Helmstaedter et al., 2001)

4.5.1.3 Zahlen nachsprechen (*Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition, WAIS-IV, dt. Version*)

Aus der WAIS-IV wurde der Untertest „Zahlen nachsprechen“ verwendet, der aus drei Teilen besteht. In der vorliegenden Untersuchung wurden die Testteile „vorwärts“ und „rückwärts“ verwendet.

Den Patienten wurden Zahlenfolgen vorgelesen, deren Länge jeweils nach dem Durchgang

von zwei Zahlenreihen um eine Zahl vergrößert wurde (z.B. 3-5-6, 8-9-2, 2-6-9-8, ...), wenn eine der zwei Zahlenreihen richtig wiedergegeben werden konnte. Zu Beginn der Testteile gab es jeweils zwei Beispielaufgaben, die nicht in die Bewertung mit eingingen. Das Tempo bei der Vorgabe der Zahlen betrug dabei eine Sekunde pro Zahl. Zum Ende der Zahlenreihe senkte der Untersucher die Stimme, sodass der Patient die Zahlenreihe erst wiederholt, wenn die jeweilige Zahlenreihe komplett vorgegeben wurde. Braucht der Patient zum Wiederholen einer Zahlenreihe über 30 Sekunden, wurde der Versuch mit 0 Punkten bewertet. Jede Zahlenreihe wurde nur einmal vorgegeben. Die Aufgabe wurde dann abgebrochen, wenn der Patient beide Zahlenreihen, derselben Länge nicht korrekt wiederholen konnte.

Im ersten Teil erfolgte die Abfrage der Zahlenreihe vorwärts (Merkspanne), im zweiten Teil sollte die Zahlenreihe in umgekehrter Reihenfolge wiedergegeben werden. Hier wurden unterschiedliche kognitive Funktionen gefordert. Beim Zahlen nachsprechen vorwärts ging es um ein rein mechanisches Lernen, *Aufmerksamkeit, Gedächtnis, auditive Verarbeitung und Enkodieren*. Beim Zahlen nachsprechen rückwärts wurde besonders das Arbeitsgedächtnis gefordert. Aber auch die *Informationstransformation* und *eine visuell-räumliche Vorstellungskraft* sind nötig.

Beim Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts konnten jeweils maximal 16 Punkte erzielt werden. Die Rohwerte konnten anhand von Normtabellen in Wertpunkte umgewandelt werden. Wertepunkte sind spezifische Normwerte der Wechsler Adult Intelligence Scale und bedingen einen Mittelwert von 10 und eine Standardabweichung von 3. Im Anschluss erfolgte im Rahmen dieser Arbeit die Umwandlung in z-Werte (Petermann, 2012).

4.5.2 Medizinische und demografische Daten

Demografische und medizinische Daten, wie Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, Diagnose und Operationsart, wurden aus den medizinischen Patientenakten bzw. zu T0 im Gespräch mit den Patienten erhoben. Weitere medizinische Daten wurden präoperativ anhand eines Prämedikationsbogen (7B.1) erfasst. In diesem wurden Vorerkrankungen zu den Kategorien Herz, Kreislauf, Lunge, Neurologie, Niere, Leber, Schilddrüse, Diabetes mellitus und Depression dokumentiert. Außerdem wurde jeder Patient gezielt zu seiner Belastbarkeit (Sport, Treppensteigen, Gehstrecke) sowie zu Alkohol- und Tabakkonsum befragt.

Abschließend wurde eine vollständige Medikamentenanamnese durchgeführt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden die demografischen Angaben, die Angaben zu Diagnose und Operationsart sowie die Angaben zu kardialen Erkrankungen, arterieller Hypertonie, Schilddrüsenerkrankungen und Glukokortikoideinnahme verwendet.

4.5.2.1 Präoperativer medizinischer Risikoscore

Der präoperative medizinische Risikoscore ist ein studienspezifischer Score, der von der Verfasserin dieser Arbeit anhand der Vorerkrankungen und der Dauermedikation gebildet wurde. Eingeflossen in den Score sind Informationen zu den Variablen Herzerkrankung, arterielle Hypertonie, Glukokortikoideinnahme und Hypothyreose. Unter der Kategorie Herzerkrankungen wurden alle Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung (KHK) und/oder einem Herzinfarkt in der Vorgeschichte zusammengefasst. Die zweite Variable schließt alle Patienten mit einer vordiagnostizierten arteriellen Hypertonie mit oder ohne medikamentöse Behandlung ein. In der dritten Kategorie wurden alle Patienten mit einer Glukokortikoideinnahme erfasst und in die letzte Kategorie sind alle Patienten mit einer Hypothyreose eingeflossen, auch wenn zum Zeitpunkt T0 aufgrund einer Medikation eine euthyreote Stoffwechsellage bei dem Patienten bestand. Die Informationen zu den einzelnen Variablen wurden mit den Patienten im persönlichen Gespräch erfasst und gegebenenfalls mit Hilfe der Akte ergänzt. Erfüllte der Patient die jeweilige Kategorie, wurde maximal ein Punkt vergeben. Durch Addition der positiv gescorten Variablen ergibt sich ein Summenwert zwischen null und vier. Höhere Werte im präoperativen medizinischen Risikoscore entsprechen einer stärkeren präoperativen gesundheitlichen Belastung in Bezug auf Krankheiten, die sich auf die Gedächtnisleistung der Patienten auswirken können. Folgend wurde anhand selbst festgelegter Cut-off-Werte die Einteilung in drei Gruppen vorgenommen: Patienten mit null Punkten ohne ein erhöhtes Risiko, Patienten mit einem Punkt mit einem geringen Risiko und Patienten mit >2 Punkten mit einem hohen Risiko für postoperative Gedächtnisstörungen.

4.5.3 Fragen zum prä- und postoperativen Schlaf

Angaben zum präoperativen Schlaf wurden mittels eines Fragebogens erfasst (7B.2), der im Rahmen der Hauptstudie eingesetzt wurde, um aktuell bestehende oder in der Anamnese aufgetretene Depressionen zu erheben sowie deren Diagnosestellung, Verlauf und stattgehabte Therapien zu erfassen. Dokumentiert wurde zusätzlich, ob Schlafstörungen bestehen und wenn ja, von welcher Art diese sind (Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, frühmorgendliches Erwachen), ob Auslöser für diese identifiziert werden können (z.B. Sorgen/Grübeln, ...) und ob diese medikamentös behandelt werden. Anhand der Aussage, ob präoperative Schlafstörungen bestanden, wurde die Einteilung in gute und schlechte präoperative Schläfer vorgenommen. Der Fragebogen wurde von der Arbeitsgruppe „DeprPOCD“ entwickelt.

Die Protokollierung des postoperativen Schlafes erfolgte im Rahmen der Routineüberwachung der Patienten anhand eines Überwachungsbogens (*siehe Abbildung 1*), der von der Verfasserin dieser Arbeit ausgefüllt wurde. Die Patienten wurden an den postoperativen Tagen 1-5 und an Tag 7 zu ihrem Schlaf befragt. Für diese Arbeit entscheidend ist das Item „Schlaf: Gut?“ an den Tagen 1-5. Um aussagekräftige Daten mit einbeziehen zu können, müssen mindestens Daten von drei postoperativen Nächten vorliegen. Zunächst wurden Summenwerte und Mittelwerte aus den gut geschlafenen Nächten gebildet. Folgend wurde am Median dichotomisiert und die Patienten konnten in zwei Gruppen (gute Schläfer und schlechte Schläfer) eingeteilt werden.

4.6 Statistische Auswertung

Die Auswertung der standardisierten Messinstrumente, hier MMSE, VLMT und „Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts“, erfolgte nach den jeweiligen Auswertungsvorschriften in den Testmanualen. Die Auswertung dieser Instrumente wurde bereits in den jeweiligen Kapiteln der kognitiven Testverfahren genauer beschrieben (*siehe Abschnitt 4.5.1*).

Aus den Gedächtniskennwerten des VLMT und „Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts“ (z-Werte) wurde ein mittlerer globaler Score für die Gedächtnisleistung berechnet.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mittels Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) Version 22 für Apple Macintosh. Für die Darstellung der

soziodemografischen und medizinischen Daten sowie für den präoperativen Schlaf wurden deskriptive Methoden verwendet. Häufigkeitsunterschiede in nominalskalierten Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) überprüft. Bei einer erwarteten Häufigkeit kleiner fünf wurde der exakte Test nach Fisher angewendet. Konnte die Annahme der Normalverteilung für intervallskalierte Variablen bestätigt werden, wurden zur Analyse von Mittelwertunterschieden folgende statistische Tests angewendet: Der t-Test bei einer Stichprobe (Vergleich mit der Testnorm), der t-Test bei verbundenen Stichproben (Verlaufsanalyse) und der t-Test bei unabhängigen Stichproben (Gruppenvergleiche). Zusammenhangshypothesen zwischen intervallskalierten Variablen wurden entweder mittels t-Tests bei unabhängigen Stichproben überprüft oder mittels Pearson Korrelationskoeffizienten (parametrisch) bzw. Spearman Rangkorrelationen (nonparametrisch) untersucht. Als Schätzer der Effektgröße dienen die Korrelationskoeffizienten (0.10=klein; 0.30=mittel; 0.50=groß). Als Signifikanzniveau wurde $\alpha=0,05$ für alle statistischen Tests festgelegt.

5 Ergebnisse

5.1 Stichprobe

5.1.1 Teilnahmequoten

Von Ende September 2014 bis Mitte Februar 2015 wurden insgesamt 162 Patienten, die den Einschlusskriterien der Studie entsprachen, in der Prämedikationsambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf über eine bevorstehende Narkose aufgeklärt. Viele Patienten, die die Kriterien Alter und OP-Dauer erfüllten, wurden erst einen Tag vor dem operativen Eingriff über die Narkose aufgeklärt und konnten aufgrund der notwendigen Zeitspanne zwischen der Testung und des Eingriffs nicht eingeschlossen werden.

Insgesamt 47 der 162 Patienten (29,0%) erfüllten mindestens ein Ausschlusskriterium: Bei 15 Patienten war Deutsch nicht die Muttersprache, wobei einer dieser Patienten zusätzlich einen chronischen Benzodiazepin-Gebrauch zu verzeichnen hatte. Ein weiterer Patient mit einem chronischen Benzodiazepin-Gebrauch hatte außerdem einen auffällig niedrigen Wert im MMSE von < 24 Punkten, sodass insgesamt zwei Patienten aufgrund eines MMSE von < 24 Punkten ausgeschlossen wurden. Sieben Patienten hatten aktuell oder einen in ihrer Anamnese bekannten Alkoholabusus, weitere acht Patienten erlitten in ihrer Vorgeschichte einen Schlaganfall oder eine intrakranielle Blutung. Ein Patient hatte anamnestisch sowohl einen Apoplex als auch einen chronischen Alkoholabusus. Weitere sieben Patienten wurden aufgrund einer schweren Nierenerkrankung mit Dialysepflicht ausgeschlossen. Bei zwei Patienten war ein Morbus Parkinson vorbekannt, bei einem weiteren war bereits eine Demenz diagnostiziert. Laut Anamnese hatte ein Patient einen Hirntumor und zwei Patienten konnten aufgrund einer nicht korrigierbaren Sehstörung nicht teilnehmen. Weitere zwei Patienten waren bereits Studienteilnehmer einer vergleichbaren Studie im Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ, Del-POCD-Studie).

Insgesamt 16 Patienten (9,9%) lehnten die Teilnahme an der Studie ab: Fünf der Patienten hatten kein Interesse an der Teilnahme. Weitere fünf Patienten fühlten sich psychisch zu belastet, was zum einen durch die Möglichkeit der bevorstehenden Testung bedingt war und

andererseits durch den bereits verbrachten Tag am Klinikum. Zwei Patienten fühlten sich durch ihre Erkrankung körperlich zu belastet. In zwei Fällen entschieden sich die Patienten aufgrund organisatorischer Gründe gegen die Teilnahme, wobei eine zu weite Anreise oder eine bereits organisierte Rückfahrt nach Hause ausschlaggebend waren. Weitere zwei Patienten berichteten von mehreren bereits stattgehabten operativen Eingriffen im Vorfeld, bei denen sie nie kognitive Einschränkungen bemerkt hätten, sodass eine Teilnahme für sie keine Notwendigkeit darstellte. Einer dieser Patienten gab zusätzlich an, kein Interesse zu haben. Die verbliebende Stichprobe und damit die Anzahl der Studienteilnehmer betrug 99 Patienten.

Im Verlauf hatte die Studie ein Dropout von 65 Patienten zu verzeichnen (65,7%). Insgesamt 19 der 65 Patienten verließen die Studie zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Testung: Acht Patienten konnten aus organisatorischen Gründen nicht weiter teilnehmen. Häufig waren zu frühe Entlassungen oder verschobene Operationen (sechs Fälle), wodurch die T0-Testung nicht mehr im Zeitfenster lag, maßgebend. In vier Fällen wurde die Operation gänzlich abgesagt. Weitere vier Patienten fühlten sich körperlich zu belastet, was in der Regel mit postoperativen Komplikationen und langen Intensivaufenthalten verbunden war. Drei Patienten hatten kein Interesse an einer weiteren Teilnahme an der Studie.

Insgesamt 46 (46,5%) Patienten fielen zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Testung aus der Studie: Der Großteil der Patienten (n=27) konnte aufgrund von organisatorischen Gründen die Studie nicht weiterführen. Hier war meist eine zu weite oder komplizierte Anfahrt ausschlaggebend. Weitere zehn Patienten gaben an, kein Interesse an der Weiterführung der Studie zu haben. Sieben Patienten fühlten sich zu belastet, sechs davon körperlich und ein Patient psychisch. Zwei der Patienten sind im Verlauf der drei Monate verstorben.

Zum Messzeitpunkt T2 lag somit ein vollständiger Datensatz von 34 Patienten (34,3%) vor. Die Teilnahmequoten sind nachfolgend in Tabelle 1 im Überblick dargestellt.

Tabelle 1: Teilnahmequoten

Einschlusskriterien erfüllt		N = 162	
		n	%
Ausschlusskriterien erfüllt		47	29,0
Deutsch nicht Muttersprache		14	8,6
Z.n. Apoplex oder ICB		8	4,9
schwere Nierenerkrankung mit Dialysepflicht		7	4,3
C2-Abusus (aktuell/Anamnese)		6	3,7
nicht korrigierbare Sehstörung		2	1,2
Morbus Parkinson		2	1,2
bereits Teilnahme an der DelPOCD-Studie		2	1,2
(Z.n.) Hirntumor		1	0,6
Demenz		1	0,6
MMSE < 24 Punkte		1	0,6
Z.n. Apoplex oder ICB + C2-Abusus (aktuell/Anamnese)		1	0,6
chronischer Benzodiazepin-Gebrauch + Deutsch nicht Muttersprache		1	0,6
chronischer Benzodiazepin-Gebrauch + MMSE < 24 Punkte		1	0,6
Nichtteilnahme		16	9,9
kein Interesse		5	3,1
psychisch zu belastet		5	3,1
körperlich zu belastet		2	1,2
organisatorische Gründe		2	1,2
bereits mehrfach Operationen ohne kognitive Einschränkungen		1	0,6
kein Interesse + mehrfach Operationen ohne kognitive Einschränkungen		1	0,6
verbleibende Stichprobe		99	61,1
Teilnahme T0		n = 99	
		n	%
Drop out während des Studienverlaufs		65	65,7
Dropout zu T1		19	19,2
organisatorische Gründe		8	8,1
keine Operation		4	4,0
körperlich zu belastet		4	4,0
kein Interesse		3	3,0

Dropout zu T2	46	46,5
organisatorische Gründe	27	27,3
kein Interesse	10	10,1
körperlich zu belastet	6	6,1
verstorben	2	2,0
psychisch zu belastet	1	1,0
Teilnahme T2	34	34,3

ICB: Intrazerebrale Blutung; MMSE: Mini Mental Status Examination

5.1.2 Prüfung der Repräsentativität der Stichprobe

5.1.2.1 Vergleich Studienteilnehmer vs. Nichtteilnehmer

Betrachtet man Studienteilnehmer (n=99) und Nichtteilnehmer (n=16) im Vergleich, zeigen sich keine statistisch bedeutsamen Unterschiede in Bezug auf das Alter und das Geschlecht zwischen den beiden Gruppen. Bei den Studienteilnehmern waren 71,7% männlich, bei den Nichtteilnehmern 56,3%, dieser Unterschied war jedoch nicht signifikant (p=0,212).

Der Aufnahmediagnose zu Grunde lagen in der Gruppe der Nichtteilnehmer fast ausschließlich Karzinomdiagnosen, wobei auffällt, dass keiner der Patienten an einem Prostatakarzinom erkrankt war. Bei den Studienteilnehmern machten die Patienten mit einem Prostatakarzinom dahingehend 46,1% aus.

5.1.2.2 Vergleich Studienteilnehmer vs. Patienten mit Dropout im Verlauf

Die Dropout-Patienten (n=65) unterscheiden sich in sämtlichen erhobenen soziodemographischen und medizinischen Charakteristika nicht signifikant von den Patienten, die zu allen Zeitpunkten an der Untersuchung teilnahmen (n=34). Betrachtet man die Gedächtnisleistung, so konnten lediglich in einem Untertest zum frühen postoperativen

Zeitpunkt (T1) signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Die Dropout-Patienten hatten hier signifikant schlechtere Leistungen im Wiedererkennen verbalen Materials zu verzeichnen ($p=0,026$). Dies spricht für eine Stichprobenverzerrung bezüglich besserer Leistungen in dieser speziellen Gedächtnisfunktion der Verlaufspatienten.

5.1.3 Soziodemographische und medizinische Charakteristika der Stichprobe zu T0

Der Altersdurchschnitt der Gesamtstichprobe ($n=99$) lag zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie bei 69,7 Jahren mit einer Streubreite von 60 bis 81 Jahren, wobei zu berücksichtigen ist, dass nur Patienten mit einem Alter über 60 Jahren eingeschlossen wurden. Über 70% der Studienteilnehmer waren Männer. Die Schulbildung der Studienteilnehmer variierte sehr stark. Der Großteil besaß einen Hauptschulabschluss (46,5%), 28,3% hatten die Realschule abgeschlossen, 22,2% hatten Abitur oder Fachabitur, von denen die Mehrzahl zusätzlich einen Universitätsabschluss besaß. Drei Studienteilnehmer hatten keinen Schulabschluss. Die Mehrheit der Teilnehmer war bereits berentet (84,8%) mit einem überwiegenden Anteil an altersberenteten Personen. Drei Viertel der Patienten waren verheiratet, die restlichen Patienten waren zu etwa gleichen Teilen ledig, geschieden bzw. getrennt lebend oder verwitwet.

Der präoperative kognitive Funktionsstatus wurde mittels MMST ermittelt. Dabei erreichten 85 Studienteilnehmer einen Summenwert von 27 und höher und waren somit kognitiv uneingeschränkt. Insgesamt 14 der Patienten erreichten einen Wert von 25 oder 26 und zeigten damit eine grenzwertige kognitive Leistung.

Nachfolgend sind die soziodemographischen Charakteristika der Stichprobe dargestellt.

Tabelle 2: Soziodemographische Charakteristika der T0-Stichprobe

Alter in Jahren			
Mittelwert (SD)	69,71 (5,8)		
Range	60-81		
		n	%
60-69		49	49,5
70-79		45	45,5
80-81		5	5,1

Geschlecht		
männlich	71	71,7
weiblich	28	28,3
Schulbildung		
kein Schulabschluss	3	3,0
Hauptschule/Volksschule	46	46,5
Realschule/ mittlere Reife	28	28,3
Abitur oder Fachabitur	3	3,0
Fachhochschulabschluss oder Universitätsabschluss	19	19,2
Berufliche Situation		
Vollzeit erwerbstätig	12	12,1
Teilzeit erwerbstätig	1	1,0
arbeitslos	2	2,0
berentet	84	84,8
<i>Altersrente/Pension</i>	80	95,2
<i>Frührente</i>	4	4,8
Familienstand		
ledig	7	7,1
verheiratet	75	75,8
geschieden/ getrennt lebend	9	9,1
verwitwet	8	8,1
In Partnerschaft lebend		
ja	79	79,8
nein	20	20,2

Patienten aus den Fachrichtungen der Allgemein Chirurgie (Abdominal- und Thoraxchirurgie), der Wirbelsäulen Chirurgie (SPINE), der Gynäkologie und der Urologie wurden in die Studie eingeschlossen. Wie nachfolgend in Tabelle 3 dargestellt, sind die den Patienten zugehörigen Fachrichtungen ungleichmäßig verteilt. Über die Hälfte der Patienten wurde urologisch behandelt. Bei 41 der Patienten wurde ein Prostatakarzinom diagnostiziert und eine radikale Prostatektomie durchgeführt, diese machte damit den größten Anteil der Operationen aus. Des Weiteren waren Karzinomresektionen der Allgemein Chirurgie (an Pankreas, Leber und Darm), der Niere sowie Beckenbodenoperationen häufig.

Die Dauer der Narkose betrug im Mittel 262,3 Minuten. Die kürzeste Narkose dauerte 95 Minuten, die längste 500 Minuten.

Tabelle 3: Aufteilung der Studienteilnehmer (mit im Zeitfenster stattgefundenener OP) nach operativen Fachrichtungen und Lokalisation der Operationen

n=89	n	%
Allgemeinchirurgie (Thorax- und Abdominalchirurgie)	23	25,8
Pankreas	7	7,9
Leber	6	6,7
Darm	5	5,6
Lunge	2	2,2
Sonstige Baueingriffe	2	2,2
Ösophagus	1	1,1
Gynäkologie	10	11,2
Beckenboden	6	6,7
Uterus, Ovar, Mamma	4	4,5
Urologie	51	57,3
Prostata	41	46,1
Niere	6	6,7
Blase und ableitende Harnwege	4	4,5
Wirbelsäulenchirurgie (SPINE)	3	3,4
Sonstige	2	2,2

Weitere medizinische Charakteristika wurden im studienspezifischen präoperativen medizinischen Risikoscore für postoperative Gedächtnisstörungen erfasst und sind nachfolgend in Tabelle 4 zusammengefasst. Der mittlere Summenwert des Risikoscores beträgt $M=1,0$ ($SD=0,76$) bei einer Streubreite von 0-3. Der mögliche Wertebereich reicht von null bis vier; höhere Werte repräsentieren ein höheres präoperatives Risiko. Anhand der Cut-off-Werte erfolgte die Einteilung der Patienten in drei Risikogruppen: Danach bestand bei 27 Patienten zum Zeitpunkt T0 kein erhöhtes Risiko für postoperative Gedächtnisstörungen, bei 46 Patienten ein geringes Risiko (Summenwert=1) und bei 26 Patienten ein mittleres bis hohes Risiko (Summenwert ≥ 2) für postoperative Gedächtnisstörungen.

Insgesamt 20 Patienten (20,2%) hatten eine diagnostizierte Herzerkrankung. Von diesen waren 12 Patienten an einer KHK erkrankt, drei Patienten erlitten in der Vorgeschichte einen Myokardinfarkt und bei fünf Patienten konnten beide Diagnosen gestellt werden. Bei 63 Studienteilnehmern (63,6%) wurde die gesicherte Diagnose einer arteriellen Hypertonie gestellt, 11 Patienten (11,1%) hatten eine Hypothyreose, die mit Schilddrüsenhormonen behandelt wurde, sodass in der Regel eine euthyreote Stoffwechsellage bestand. Fünf Patienten (5,1%) wurden zum Zeitpunkt T0 mit Glukokortikoiden behandelt.

Tabelle 4: Präoperativer medizinischer Risikoscore für postoperative Gedächtnisstörungen

Präoperativer medizinischer Risikoscore			
n		99	
Mittelwert ¹ (SD)		1,0 (0,76)	
Range		0-3	
			n %
0 = kein erhöhtes Risiko			27 27,3
1 = geringes Risiko			46 46,5
2 = mittleres Risiko			25 25,3
3 = hohes Risiko			1 1,0
4 = sehr hohes Risiko			0 0,0
In den Risikoscore eingegangene Variablen			
Herzerkrankung: KHK und/oder MI		20	20,2
arterielle Hypertonie		63	63,6
Glukokortikoideinnahme		5	5,1
Hypothyreose		11	11,1

KHK: koronare Herzerkrankung; MI: Myokardinfarkt

¹ Wertebereich zwischen null und vier; höhere Werte entsprechen einem höheren Risiko

5.1.4 Schlaf

5.1.4.1 Präoperativer Schlaf

Die subjektive präoperative Schlafqualität wurde mittels Fragebogen zum Zeitpunkt T0 ermittelt. Insgesamt 36 der Patienten (36,7%) litten präoperativ unter Schlafstörungen. Nahezu alle dieser Patienten (94,4%) hatten Probleme durchzuschlafen. Sieben Patienten gaben an, unter Einschlafstörungen zu leiden und zwei Patienten hatten Probleme damit frühmorgendlich aufzuwachen und nicht mehr einschlafen zu können. Für die Hälfte der Studienteilnehmer waren Sorgen oder Grübelgedanken ursächlich für die Schlafstörung. Nahezu genauso viele Patienten gaben an, durch einen Harndrang geweckt zu werden. In einigen Fällen waren Schmerzen oder andere körperliche Symptommatiken (z.B. Nachtschweiß) ausschlaggebend für die Schlafstörung. Mehrfachnennungen waren hier möglich.

5.1.4.2 Postoperativer Schlaf

Zur Erhebung des Schlafs während des stationären Aufenthalts gaben die Patienten während der postoperativen Visiten an ob sie die vorherige Nacht gut oder schlecht geschlafen hatten. Da die postoperativen Tage 1 – 5 berücksichtigt wurden, variierte der Summenwert zwischen 0 und 5. Für die Mehrzahl der Patienten (n=76) lagen Angaben für alle fünf Nächte vor, während für neun Patienten nur vier Nächte und für vier Patienten nur drei Nächte mit einbezogen werden konnten. Daher wurden Mittelwerte unter Einbezug der pro Patient bewerteten Nächte gebildet. Dabei entsprechen höhere Werte einer höheren Anzahl an gut geschlafenen Nächten. In der T1-Stichprobe fand sich ein mittlerer Schlafscore von 0,57 (SD=0,32). Anhand eines am Median gewählten Cut-Off-Wertes wurden die Patienten anschließend in zwei Gruppen eingeteilt: Gute ($> 0,6$) und schlechte ($\leq 0,6$) postoperative Schläfer. Von den Patienten, die zum Zeitpunkt T1 an der Testung teilnahmen, sind demnach n=42 schlechte postoperative Schläfer und n=38 gute postoperative Schläfer.

5.1.4.3 Vergleich präoperative vs. postoperative Schlafqualität

Betrachtet man die Häufigkeit der Patienten mit präoperativen Schlafstörungen in Abhängigkeit zu guten und schlechten postoperativen Schläfern, so zeigt sich, dass insgesamt 32 Patienten präoperativ an Schlafstörungen litten. Von diesen Patienten wurden 14 Patienten (43,8%) als postoperativ gute Schläfer und 18 Patienten (56,3%) als postoperativ schlechte Schläfer klassifiziert. Von den 57 Patienten, die präoperativ nicht unter Schlafstörungen litten, wurden 27 Patienten (47,4%) als postoperativ gute Schläfer und 30 Patienten (52,6%) als postoperativ schlechte Schläfer klassifiziert.

Die Häufigkeiten sind nachfolgend in Tabelle 5 dargestellt:

Tabelle 5: Häufigkeit der präoperativen Schlafqualität in Abhängigkeit zu guten und schlechten postoperativen Schläfern

Präoperative Schlafqualität	Postoperative Schlafqualität			
	Gute Schläfer (n = 41)		Schlechte Schläfer (n = 48)	
	n	%	n	%
Pat. ohne Schlafstörung (n = 57)	27	47,4	30	52,6
Pat. mit Schlafstörung (n = 32)	14	43,8	18	56,3

Da der Einteilung der präoperativen Schlafqualität („Leiden Sie unter Schlafstörungen?“) und der Einteilung in gute bzw. schlechte postoperative Schläfer unterschiedliche Messinstrumente zugrunde liegen und der Fokus auf dem Zusammenhang der Schlafqualität und Veränderungen der Gedächtnisleistung liegt, wird auf weitere statistische Vergleiche verzichtet.

5.2 Gedächtnisleistungen im zeitlichen Verlauf und im Vergleich zur Testnorm

Fragestellung 1 beschäftigt sich mit der Veränderung der Gedächtnisleistung von NKNN-Patienten im zeitlichen Verlauf der drei Messzeitpunkte: 3-14 Tage vor dem operativen Eingriff (T0), 5-10 Tage postoperativ (T1) sowie 90 (± 14) Tage postoperativ (T2) und ob in bestimmten Teilfunktionen Leistungsveränderungen aufgetreten sind. Außerdem wurde die Gedächtnisleistung der Patienten mit der Testnorm verglichen.

Bezüglich der Gedächtnisleistung gehen die Ergebnisse des VLMT und die vom Zahlen nachsprechen des WAIS-IV mit insgesamt sechs Kennwerten (VLMT Lerndurchgänge, VLMT Verlust nach Interferenz, VLMT Verlust nach Delay, VLMT Wiedererkennungslleistung, ZN vorwärts und ZN rückwärts) in die Auswertung ein. Verwendet wurden z-Werte, die über eine lineare Transformation der Rohwerte unter Verwendung von Mittelwerten und Standardabweichungen der Eichstichproben (Angaben aus den Testmanualen) gebildet wurden.

Hypothese 1.1 erwartet eine Verschlechterung der Gedächtnisleistung bei NKNN-Patienten im frühen postoperativen Verlauf (zu Zeitpunkt T1) und eine Verbesserung dieser im späten postoperativen Verlauf (T2) im Vergleich zum Zeitpunkt T1. Zur Prüfung des Verlaufs der Gedächtnisleistung wird ein globaler z-Wert verwendet, der dem Mittelwert der aus den z-Werten der Gedächtnistests gebildeten Summenwerte entspricht. Höhere z-Werte entsprechen einer besseren Testleistung. Etwaige Veränderungen in den einzelnen Gedächtnistests werden mittels t-Test bei verbundenen Stichproben analysiert. Die Untersuchung wurde sowohl mit den Patienten durchgeführt, die ein Dropout zu T2 zu verzeichnen hatten, als auch mit den Patienten, die zu allen Messzeitpunkten an der Untersuchung teilnahmen.

Hypothese 1.2 erwartet eine Abweichung der Gedächtnisleistung von der Testnorm. Zu allen drei Messzeitpunkten, zu T0 (präoperativ), T1 (5-10 Tage postoperativ) als auch zu T2 (90 \pm 14 Tage postoperativ) werden Gedächtnisleistungen unterhalb der Testnorm erwartet, wobei die stärksten Normabweichungen zu T1 erwartet werden. In die Analysen werden die sechs Gedächtniskennwerte einbezogen. Als statistischer Test dient der t-Test bei einer Stichprobe.

5.2.1 Gedächtnisleistungen im zeitlichen Verlauf (Messzeitpunkte T0, T1 und T2)

Die Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf wird über die mittleren globalen z-Werte, die als globaler Gedächtnisscore dienen, geprüft. Um detailliertere Aussagen über die Veränderung spezieller Gedächtnisfunktionen treffen zu können, werden zusätzlich auch die verschiedenen Kennwerte im Verlauf betrachtet. Nachfolgend in Tabelle 6 sind die Ergebnisse der Patienten dargestellt, die zu allen Messzeitpunkten an der Untersuchung teilnahmen (n=34):

Tabelle 6: Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf (Messzeitpunkte T0, T1, T2), n=34

Gedächtniskennwerte	T0		T1			T2		
	M ¹	SD	M ¹	SD	p ²	M ¹	SD	p ³
VLMT Lerndurchgänge (Dg1-5)	- 0,66	1,23	- 0,80	1,09	0,357	- 0,73	1,32	0,737
VLMT Verlust nach Interferenz (Dg5-6)	- 0,49	1,08	- 0,86	1,14	0,153	- 0,46	0,80	0,069
VLMT Verlust nach Delay (Dg5-7)	- 0,54	1,14	- 1,10	0,95	0,011	- 0,81	0,86	0,185
VLMT Wiedererkennungslleistung	0,40	0,81	- 0,53	1,09	< 0,001	- 0,40	0,89	0,473
ZN vorwärts	- 0,06	0,92	- 0,40	1,10	0,034	0,02	1,03	0,009
ZN rückwärts	- 0,23	0,90	- 0,36	0,97	0,447	0,16	1,04	0,030
Globaler z-Wert	- 0,26	0,50	- 0,64	0,72	0,001	- 0,37	0,56	0,008

VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg: Durchgang; ZN: Zahlen nachsprechen

¹ Mittlere z-Werte: Höhere Werte entsprechen einer besseren Testleistung

² p (zweiseitig): T0 vs. T1: t-Test bei verbundenen Stichproben

³ p (zweiseitig): T1 vs. T2: t-Test bei verbundenen Stichproben

Betrachtet man den mittleren globalen z-Wert der Patienten, die zu allen Zeitpunkten an der Untersuchung teilnahmen (n=34), wird deutlich, dass es im frühen postoperativen Verlauf zu einer bedeutsamen Verschlechterung der Gedächtnisleistung kam (T0: M= -0,26 vs. T1: M= -0,64, p=0,001). Außerdem verbesserte sich der globale z-Wert von T1 zu T2 statistisch signifikant (T1: M= -0,64 vs. T2: M= -0,37, p=0,008).

Betrachtet man die Patienten, die zu den Zeitpunkten T0 und T1 an der Untersuchung teilnahmen (n=80), kommt es ebenfalls zu einer signifikanten Verschlechterung der globalen Gedächtnisleistung im frühen postoperativen Verlauf (T0 vs. T1: p= < 0,001). Tabelle 7 stellt die Ergebnisse dieser Stichprobe nachfolgend dar.

Insgesamt sprechen die Ergebnisse für die Annahme der Hypothese 1.1.

Tabelle 7: Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf (T0, T1), n=80

Gedächtniskennwerte	T0		T1		p ²
	M ¹	SD	M ¹	SD	
VLMT Lerndurchgänge (Dg1-5)	- 0,95	1,32	- 0,99	1,17	0,689
VLMT Verlust nach Interferenz (Dg 5-6)	- 0,54	1,17	- 0,71	1,18	0,353
VLMT Verlust nach Delay (Dg5-7)	- 0,65	1,18	- 1,03	0,99	0,019
VLMT Wiedererkennungslleistung	0,15	1,19	- 0,87	1,15	< 0,001
ZN vorwärts	- 0,03	0,86	- 0,24	1,00	0,037
ZN rückwärts	- 0,31	0,96	- 0,33	0,94	0,871
Globaler z-Wert	- 0,38	0,62	- 0,67	0,67	< 0,001

VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg: Durchgang; ZN: Zahlen nachsprechen

¹ Mittlere z-Werte: Höhere Werte entsprechen einer besseren Testleistung

² p (zweiseitig): T0 vs. T1: t-Test bei verbundenen Stichproben

Betrachtet man die sechs Gedächtniskennwerte, so wird deutlich, dass die Ergebnisse sich stark unterscheiden und sich bedeutsame Veränderungen nur für bestimmte Kennwerte zeigen lassen. Betrachtet man die Patienten, die zu allen Zeitpunkten an der Untersuchung teilnahmen (n=34), fanden sich im frühen postoperativen Verlauf statistisch signifikante Verschlechterungen für den VLMT Verlust nach Delay (T0 vs. T1: p=0,011), die VLMT Wiedererkennungslleistung (T0 vs. T1: p < 0,001) und für das Zahlen nachsprechen vorwärts (T0 vs. T1: p=0,034). In den anderen Kennwerten kam es zwar auch zu einer Verschlechterung, die jedoch nicht signifikant war. Dieses Resultat bestätigt sich auch in der T1-Stichprobe (n=80, *siehe Tabelle 7*).

Zum Zeitpunkt T2 fand sich eine Verbesserung der Gedächtnisleistung in allen Kennwerten im Vergleich zum frühen postoperativen Testzeitpunkt (T1). Signifikant war diese Verbesserung jedoch nur in den Subtests Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts (T1 vs. T2: ZN vorwärts p=0,009; ZN rückwärts p=0,030).

Damit können die Ergebnisse auf der globalen z-Wert-Ebene insbesondere auf eine Verschlechterung der frühen postoperativen Gedächtnisleistung in den Kennwerten VLMT Verlust nach Delay, VLMT Wiedererkennungslleistung und Zahlen nachsprechen vorwärts und

eine Verbesserung der Gedächtnisleistung im späten postoperativen Verlauf in den Kennwerten Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts zurückgeführt werden.

5.2.2 Gedächtnisleistungen im Vergleich zur Testnorm

Um das Patientenkollektiv mit der Testnorm zu vergleichen und etwaige Unterschiede zu detektieren, wird der t-Test bei einer Stichprobe verwendet. Getestet wurde gegen einen mittleren z-Wert von 0. Eingeschlossen in die Berechnungen wurden alle Patienten, die zum jeweiligen Testzeitpunkt an der Untersuchung teilnahmen.

Die Ergebnisse sind nachfolgend in den Tabellen 8, 9 und 10 für den entsprechenden Messzeitpunkt (T0, T1, T2) aufgeführt:

Tabelle 8: Gedächtnisleistung im Vergleich zur Testnorm zu T0

Gedächtniskennwerte zu T0	Testwert = 0					
	t	df	p (2-seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Unterer	Oberer
VLMT Lerndurchgänge (Dg1-5)	-6,456	84	< 0,001	-0,90588	-1,1849	-0,6269
VLMT Verlust nach Interferenz (Dg 5-6)	-4,434	84	< 0,001	-0,58082	-0,8413	-0,3203
VLMT Verlust nach Delay (Dg5-7)	-5,302	84	< 0,001	-0,67388	-0,9266	-0,4212
VLMT Wiedererkennungslleistung	1,435	83	0,155	0,18440	-0,0712	0,4400
ZN vorwärts	-0,090	79	0,929	-0,00875	-0,2023	0,1848
ZN rückwärts	-2,913	79	0,005	-0,31288	-0,5266	-0,0991

VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg: Durchgang; ZN: Zahlen nachsprechen

Betrachtet man Tabelle 8, die die Gedächtnisleistung zum präoperativen Messzeitpunkt T0 darstellt, zeigt sich, dass sich die Leistungen in den VLMT Kennwerten Lerndurchgänge, Verlust nach Interferenz, Verlust nach Delay und beim Zahlen nachsprechen rückwärts signifikant von der Testnorm unterscheidet (alle $p \leq 0,005$). Dabei handelt es sich um eine Abweichung nach unten, d.h. die Studienpatienten erzielten ein schlechteres Ergebnis im Vergleich zur Testnorm. Somit liegt bereits das Ausgangsniveau der Studienpatienten in vier der sechs Gedächtniskennwerte unterhalb der Testnorm.

Tabelle 9: Gedächtnisleistung im Vergleich zur Testnorm zu T1

Gedächtniskennwerte zu T1	Testwert = 0					
	t	df	p (2- seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Unterer	Oberer
VLMT Lerndurchgänge (Dg1-5)	-7,449	77	< 0,001	-0,98936	-1,2538	-0,7249
VLMT Verlust nach Interferenz (Dg 5-6)	-5,315	77	< 0,001	-0,71269	-0,9797	-0,4457
VLMT Verlust nach Delay (Dg5-7)	-9,157	76	< 0,001	-1,03078	-1,2550	-0,8066
VLMT Wiedererkennungslleistung	-6,548	75	< 0,001	-0,86184	-1,1240	-0,5997
ZN vorwärts	-2,152	78	0,034	-0,24139	-0,4647	-0,0181
ZN rückwärts	-3,136	79	0,002	-0,32913	-0,5380	-0,1202

VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg: Durchgang; ZN: Zahlen nachsprechen

Zum frühen postoperativen Zeitpunkt, etwa eine Woche postoperativ, wichen die Ergebnisse in allen Gedächtniskennwerten signifikant nach unten von der Testnorm ab (*siehe Tabelle 9*). In allen VLMT Kennwerten (Lerndurchgänge, Verlust nach Interferenz, Verlust nach Delay, Wiedererkennungslleistung) lagen die Leistungen weit unterhalb der Norm, die Abweichungen waren hoch signifikant ($p < 0,001$). Auch in den Subtests Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts zeigten die Patienten Leistungen, die deutlich unterhalb der Testnorm lagen. Gegenüber dem präoperativen Zeitpunkt T0 zeigte sich somit zu T1 eine noch stärkere Abweichung der Gedächtnisleistung nach unten von der Testnorm.

Tabelle 10: Gedächtnisleistung im Vergleich zur Testnorm zu T2

Gedächtniskennwerte zu T2	Testwert = 0					
	t	df	p (2- seitig)	Mittlere Differenz	95% Konfidenzintervall der Differenz	
					Unterer	Oberer
VLMT Lerndurchgänge (Dg1-5)	-3,326	33	0,002	-0,74059	-1,1936	-0,2876
VLMT Verlust nach Interferenz (Dg 5-6)	-3,258	33	0,003	-0,44559	-0,7283	-0,1673
VLMT Verlust nach Delay (Dg5-7)	-5,301	33	< 0,001	-0,78441	-1,0854	-0,4834
VLMT Wiedererkennungslleistung	-2,775	33	0,009	-0,42147	-0,7305	-0,1125
ZN vorwärts	0,170	33	0,866	0,02971	-0,3258	0,3852
ZN rückwärts	0,881	33	0,385	0,15735	-0,2062	0,5209

VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg: Durchgang; ZN: Zahlen nachsprechen

Drei Monate nach dem operativen Eingriff, zum Zeitpunkt T2, zeigt sich ebenfalls eine signifikant schlechtere Leistung in allen VLMT Kennwerten gegenüber der Testnorm. Betrachtet man die mittleren Differenzen (*siehe Tabelle 10*), wird jedoch deutlich, dass zu T2 die Abweichung von der Testnorm geringer ausfällt als in der T1-Stichprobe (*siehe Tabelle 9*). Die Ergebnisse in den Subtests Zahlen nachsprechen vorwärts und rückwärts wichen nicht signifikant von der Testnorm ab.

Hypothese 1.2 erwartet eine Abweichung der Gedächtnisleistung der Studienteilnehmer von der Testnorm. Abweichungen nach unten von der Testnorm fanden sich zu allen drei Messzeitpunkten. Wie erwartet zeigten sich die stärksten Abweichungen von der Testnorm zu T1. Hier lag in allen Gedächtniskennwerten eine signifikante Abweichung nach unten vor. Im späten postoperativen Verlauf (T2) wichen die Leistungen in den VLMT Kennwerten ebenfalls signifikant von der Testnorm ab, beim Zahlen nachsprechen dagegen erwiesen sich die Ergebnisse nicht als statistisch bedeutsam. Insgesamt sprechen die Ergebnisse für die Annahme der Hypothese 1.2.

5.3 Gedächtnisleistungen im Verlauf in Abhängigkeit von Alter und medizinischen Variablen

Fragestellung 2 beschäftigt sich mit der Gedächtnisleistung in Abhängigkeit von demographischen und medizinischen Variablen der Patienten. Eingeflossen in die Analysen sind das Alter der Patienten, die Operationsdiagnose bzw. Fachrichtung, die Narkosezeit sowie der präoperative medizinische Risikoscore. Die Gedächtnisleistung wird über Differenzvariablen repräsentiert, die aus den z-Werten der jeweiligen Messzeitpunkte gebildet wurden. Die Differenzvariablen stellen direkt Veränderungen zwischen den Messzeitpunkten dar. Positive Differenzen sprechen für eine Verbesserung der Testleistung. Ist die Differenz negativ, hat eine Verschlechterung der Testleistung zwischen den Zeitpunkten stattgefunden. Gruppenunterschiede wurden mit Hilfe des t-Tests bei unabhängigen Stichproben analysiert. Hinsichtlich des präoperativen medizinischen Risikos für postoperative Gedächtnisveränderungen wurden Vorerkrankungen und Dauermedikationen in den Score einbezogen (*siehe Abschnitt 4.5.2.1 und Tabelle 4*). Die Testung auf Zusammenhänge

zwischen dem erlangten Summenwert im präoperativen medizinischen Risikoscore und der postoperativen Gedächtnisleistung erfolgte anhand der Spearman-Rangkorrelation. Eingegangen in die Berechnungen sind alle Studienteilnehmer, die zu den jeweiligen Messzeitpunkten an den Untersuchungen teilnahmen.

5.3.1 Gedächtnisleistungen und Alter

Hypothese 2.1 erwartet eine Abhängigkeit der postoperativen Gedächtnisleistung vom Alter der NKNN-Patienten. Ältere Patienten (>70 Jahre) sind im frühen (T1) und späten postoperativen Verlauf (T2) von einer stärkeren Verschlechterung der Gedächtnisleistung betroffen als jüngere Patienten (60-70 Jahre). Die Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 11 dargestellt:

Tabelle 11: Veränderung der Gedächtnisleistung in Abhängigkeit vom Alter

Alter	Gedächtnisleistung							
	T1 - T0				T2 - T0			
	n	M ¹	SD	p ³	n	M ²	SD	p ³
Gruppe 1: > 70 Jahre	35	-0,262	0,536		19	-0,113	0,454	
Gruppe 2: 60 – 70 Jahre	45	-0,308	0,662	0,738	15	-0,097	0,575	0,930

¹ Mittelwert der Differenzvariablen der globalen z-Werte über alle Gedächtnistests: T1 – T0

² Mittelwert der Differenzvariablen der globalen z-Werte über alle Gedächtnistests: T2 – T0

³ p (zweiseitig): statistische Signifikanz t-Test bei unabhängigen Stichproben

Betrachtet man die Ergebnisse in Tabelle 11, so wird deutlich, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen den NKNN-Patienten zwischen 60 und 70 Jahren und denen mit einem Alter über 70 Jahren bezüglich einer Veränderung der Gedächtnisleistung gezeigt werden können.

Folglich ist Hypothese 2.1, die von einer stärkeren Verschlechterung der Gedächtnisleistungen älterer Patienten (> 70 Jahren) gegenüber jüngeren Patienten nach der OP ausging, zu verwerfen.

5.3.2 Zusammenhang zwischen postoperativen Gedächtnisleistungen und dem präoperativen medizinischen Risikoscore

Hypothese 2.2 erwartet für die NKNN-Patienten mit einem höheren präoperativen medizinischen Risikoscore stärkere Verschlechterungen der Gedächtnisleistungen im frühen (T1, 5-10 Tage postoperativ) und späten postoperativen Verlauf (T2, 90 ± 14 Tage postoperativ). Die Ergebnisse der Korrelationsanalysen (Spearman-Rangkorrelationen) sind nachfolgend in Tabelle 12 dargestellt:

Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Veränderungen der Gedächtnisleistung und präoperativem medizinischen Risiko

Gedächtnisleistung		Präoperativer medizinischer Risikoscore	
Globaler Gedächtnisscore	n	Korrelationskoeffizient	p¹
T1-T0 (Differenz z-Werte)	80	-0,014	0,905
T2-T0 (Differenz z-Werte)	34	-0,265	0,131

¹ p (zweiseitig): Spearman-Rangkorrelation

Studiert man die Ergebnisse in Tabelle 12, so wird deutlich, dass zwischen dem präoperativen medizinischen Risikoscore und der Veränderung der globalen Gedächtnisleistung von T0 zu T1 bzw. T2 keine statistisch bedeutsamen Korrelationen bestehen. Auch auf Einzeltestebene zeigt dieses Ergebnis für das kurzfristige Intervall (T1-T0). Für das längere Intervall (T2-T0) zeigt sich einzig in der VLMT Wiedererkennungsliste eine signifikante negative Korrelation ($r=-0,343$, $p=0,047$). Ein höheres präoperatives medizinisches Risiko ging somit mit einer stärkeren Verschlechterung im Wiedererkennen verbalen Materials (VLMT Wiedererkennungsliste) innerhalb von drei Monaten nach der Operation einher.

Schlussfolgernd ist Hypothese 2.2, die stärkere Verschlechterungen der Gedächtnisleistungen bei Patienten mit einem höheren präoperativen medizinischen Risikoscore erwartet, zu verwerfen.

5.3.3 Gedächtnisleistungen und weitere medizinische Variablen

Im Folgenden wird ergänzend exploriert, ob die unterschiedlichen Aufnahmediagnosen der Patienten und damit Operationsverfahren sowie Operations- und Narkosezeiten mit der postoperativen Veränderung der Gedächtnisleistung zusammenhängen.

Angesicht der hohen Zahl an Patienten mit Prostatakarzinom und entsprechender Operation wurde die Gruppe der Prostatakarzinompatienten (T1: n=39; T2: n=14) mit allen anderen Patienten (T1: n=41; T2: n=20) verglichen. Betrachtet man die globalen z-Werte von T0 zu T1, so zeigten sich keine signifikanten Veränderungen der globalen Gedächtnisleistung (Prostatakarzinompatienten: $M = -0,182$; Nicht-Prostatakarzinompatienten: $M = -0,388$). Gleiches gilt für Veränderungen in der globalen Gedächtnisleistung von T0 zu T2. Einzig signifikant erwies sich die Veränderung im Subtest Zahlen nachsprechen vorwärts von T0 zu T1, wobei die Prostatakarzinompatienten geringere Verschlechterungen als alle anderen Studienteilnehmer aufwiesen ($p=0,011$).

Bei den Patienten aus der Allgemein Chirurgie fällt auf, dass es sich in der Mehrzahl der Operationen um große offene thorakale oder abdominelle Eingriffe handelt. Diese gehen mit einer hohen Invasivität, postoperativen Komplikationen sowie mit einer höheren Mortalität einher (Lorenzon et al., 2016). Vergleicht man diese Patienten mit dem übrigen Patientenkollektiv, so zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede in den globalen z-Wert-Differenzen. Wiederholt zeigt sich einzig ein signifikanter Unterschied beim Differenzwert zum Subtest Zahlen nachsprechen vorwärts zwischen den Zeitpunkten T0 und T1, wobei die Patienten der Allgemein Chirurgie deutlich stärkere Verschlechterungen als das übrige Patientenkollektiv aufwiesen ($p=0,026$).

Bezüglich der Narkose- bzw. Operationsdauer wurden Zusammenhänge zwischen Veränderungen der Gedächtnisleistung und der Länge der Narkose bzw. Operation anhand der Spearman-Rangkorrelation geprüft. Hier zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der postoperativen Gedächtnisleistung und der Narkose- bzw. Operationsdauer.

5.4 Zusammenhänge zwischen postoperativen Gedächtnisleistungen und Schlaf

Fragestellung 3 beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen der frühen postoperativen Gedächtnisleistung eine Woche nach der Operation und dem Schlaf der Patienten.

Der postoperative Schlaf wurde mittels Visitenbogen täglich erfasst. In die Analysen ging der Mittelwert gut geschlafener Nächte (postoperative Tage 1-5) ein. Der mögliche Wertebereich reicht von null bis eins; höhere Werte repräsentieren eine höhere Anzahl an postoperativ gut geschlafenen Nächten.

Um zu erfassen, ob die Patienten bereits präoperativ unter Schlafstörungen litten, wurde der präoperative Schlaf mittels eines studieninternen Depressionsfragebogens zu T0 erfasst. Die Patienten wurden anhand ihrer Angaben in zwei Gruppen eingeteilt: In „schlechte präoperative Schläfer“, die unter Schlafstörungen litten, und „gute präoperative Schläfer“, die keine Schlafstörungen angaben.

Die Prüfung auf einen Zusammenhang zwischen Veränderungen der Gedächtnisleistung im frühen postoperativen Verlauf und postoperativem Schlaf erfolgte anhand der Spearman-Rangkorrelation. Darüber hinaus wurde mittels t-Test bei unabhängigen Stichproben geprüft, ob sich präoperativ gute Schläfer von präoperativ schlechten Schläfern hinsichtlich einer Veränderung der Gedächtnisleistung von T0 zu T1 unterscheiden. Hierfür wurden erneut die Differenzvariablen (T1-T0) herangezogen.

5.4.1 Zusammenhang zwischen Veränderungen der Gedächtnisleistung zu T1 und postoperativer Schlafqualität

Hypothese 3.1 erwartet eine Abhängigkeit der Gedächtnisleistung zu T1 (5-10 Tage postoperativ) von der Schlafqualität der Patienten in der frühen postoperativen Phase. Je mehr Nächte postoperativ schlecht geschlafen wurden, desto stärker verschlechtert sich ihre Gedächtnisleistung im frühen postoperativen Verlauf (T1).

Die Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 13 dargestellt:

Tabelle 13: Zusammenhang zwischen einer postoperativen Veränderung der Gedächtnisleistung (T1-T0) und der postoperativen Schlafqualität

Gedächtnisleistung T1-T0 (Differenz z-Werte)	Anzahl gut geschlafener Nächte (Mittelwert)		
	n	Korrelationskoeffizient	p¹
VLMT Lerndurchgänge (Dg1-5)	78	0,167	0,143
VLMT Verlust nach Interferenz (Dg 5-6)	78	-0,090	0,431
VLMT Verlust nach Delay (Dg5-7)	77	-0,003	0,983
VLMT Wiedererkennungisleistung	75	-0,007	0,951
ZN vorwärts	79	0,289*	0,010
ZN rückwärts	80	0,005	0,964
Globaler Gedächtnisscore	80	0,114	0,314

VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; Dg: Durchgang; ZN: Zahlen nachsprechen

¹ p (zweiseitig): Spearman-Rangkorrelation

* Die Korrelation ist auf dem Niveau $p \leq 0,01$ signifikant

Es zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen dem postoperativen Schlaf der Patienten und der postoperativen Veränderung der globalen Gedächtnisleistung. Die einzelnen Tests betrachtet, besteht einzig eine positive Korrelation zwischen der Anzahl postoperativ gut geschlafener Nächte und der Veränderung der Leistung im Untertest Zahlen nachsprechen vorwärts. Eine Woche nach dem operativen Eingriff ging eine bessere Schlafqualität (mittlere Anzahl gut geschlafener Nächte) mit einer Verbesserung im Zahlen nachsprechen vorwärts einher.

Hypothese 3.1, die einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen der Anzahl schlecht geschlafener Nächte und einer Verschlechterung in der globalen Gedächtnisleistung in der frühen postoperativen Phase erwartet, muss verworfen werden.

5.4.2 Zusammenhang zwischen präoperativer Schlafstörung und postoperativer Veränderung der Gedächtnisleistung

Hypothese 3.2 erwartet eine stärkere Verschlechterung der Gedächtnisleistung zu T1 bei Patienten, die bereits präoperativ von Schlafstörungen betroffen waren als bei denen ohne vorbestehende Schlafstörungen.

Die Ergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 14 dargestellt:

Tabelle 14: Postoperative Veränderung der Gedächtnisleistung (T1-T0) in Abhängigkeit von präoperativen Schlafstörungen

Präoperativer Schlaf	Veränderung der globalen Gedächtnisleistung			
	T1-T0 (Differenz z-Werte)			
	n	M ¹	SD	p ²
Gruppe 1: Gute Schläfer ³	52	-0,333	0,662	
Gruppe 2: Schlechte Schläfer ⁴	28	-0,204	0,488	0,367

¹ Mittelwert der Differenzvariablen der globalen z-Werte über alle Gedächtnistests: T1 – T0

² p (zweiseitig): t-Test bei unabhängigen Stichproben

³ Gute präoperative Schläfer: Litten präoperativ nicht unter Schlafstörungen

⁴ Schlechte präoperative Schläfer: Litten präoperativ unter Schlafstörungen

Betrachtet man die Ergebnisse in Tabelle 14, zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen präoperativen Schlafstörungen und der postoperativen globalen Gedächtnisleistung der Patienten im frühen postoperativen Intervall.

Einzig im Untertest VLMT Verlust nach Delay zeigen sich signifikante Unterschiede zwischen den präoperativ guten und den schlechten Schläfern (p=0,033), wobei die schlechten Schläfer hier sogar bessere Leistungen als zu T0 erbrachten. Die Gedächtnisleistung der guten präoperativen Schläfer verschlechterte sich zu T1 (Gute Schläfer: M= -0,560; schlechte Schläfer: M= 0,012).

Hypothese 3.2, die eine schlechtere Gedächtnisleistung in der frühen postoperativen Phase bei präoperativ schlechten Schläfern erwartet, ist hiermit zu verwerfen.

6 Diskussion

Die vorliegende Untersuchung thematisiert Gedächtnisleistungen von NKNN-Patienten vor dem stationären Aufenthalt, in der frühen postoperativen Phase eine Woche nach dem operativen Eingriff sowie drei Monate postoperativ. Untersucht wurden sowohl zeitliche Verläufe der Gedächtnisleistungen als auch der Zusammenhang dieser mit demographischen und medizinischen Variablen sowie der Zusammenhang zwischen postoperativen Gedächtnisleistungen und Schlaf.

Bislang liegen nur sehr wenige empirische Untersuchungen zu postoperativen Gedächtnisleistungen von NKNN-Patienten vor. Die Mehrzahl der Studien beschäftigt sich mit der POCD, deren Ausprägungsmöglichkeiten und Auswirkungen, Risikofaktoren für die Entstehung einer POCD und Strategien zur Prävention und Behandlung. Die zunehmende Bedeutung einer POCD im klinischen Alltag ist für Ärzte, Patienten und Angehörige zweifellos. Detaillierte Untersuchungen einzelner kognitiver Bereiche wurden bislang allerdings vernachlässigt. Bisher untersuchte keine publizierte Untersuchung gezielt die Gedächtnisleistung von NKNN-Patienten im frühen und mittelfristigen postoperativen Verlauf, obwohl es viele Hinweise darauf gibt, dass die postoperativ kognitiv eingeschränkten Patienten insbesondere von Gedächtnisstörungen betroffen sind (Rundshagen, 2014).

Die nachfolgende Diskussion gliedert sich in folgende Abschnitte: Zunächst werden methodische Aspekte der Studie kritisch betrachtet, wobei auf die Durchführung der Studie, die Messzeitpunkte und die eingesetzten Instrumente eingegangen wird (*siehe Abschnitt 6.1*). Es folgt die Diskussion der Ergebnisse, hier wird zunächst genauer auf die Repräsentativität der Stichprobe und den zeitlichen Verlauf der Gedächtnisstörungen eingegangen, um anschließend Zusammenhänge zwischen Gedächtnisstörungen und Alter, medizinischen Variablen sowie Schlaf zu diskutieren (*siehe Abschnitt 6.2*). Abschließend werden allgemeine Schlussfolgerungen gezogen sowie Anregungen für zukünftige Untersuchungen gegeben (*siehe Abschnitt 6.3*).

6.1 Kritische Betrachtung methodischer Aspekte der Studie

Die vorliegende Arbeit wurde basierend auf einer Längsschnittstudie, in der NKNN-Patienten vor ihrer stationären Aufnahme (n=99), eine Woche nach dem operativen Eingriff (n=80) sowie drei Monate postoperativ (n=34) mittels neuropsychologischer Testverfahren und standardisierter Fragebögen untersucht wurden, verfasst.

6.1.1 Durchführung der Studie

Die drei Messzeitpunkte, vor Aufnahme, während des stationären Aufenthalts und drei Monate nach dem operativen Eingriff wurden gezielt ausgewählt. Insbesondere der frühe postoperative Messzeitpunkt spiegelt den Zeitraum wieder, in dem Patienten am ehesten von postoperativen kognitiven Defiziten betroffen sind (Moller et al., 1998, Monk et al., 2008). Zudem war auffällig, dass über die Veränderungen der Gedächtnisleistungen in der frühen und späteren postoperativen Phase von NKNN-Patienten nur wenige publizierte Studien vorliegen. Vor der Klinikaufnahme waren die Patienten aufgrund von Aufklärungen und Untersuchungen bereits eng an die Klinik gebunden. Im Rahmen der Prämedikation fand in der zugehörigen Ambulanz des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf die Rekrutierung sowie die anschließende Untersuchung der Patienten standardisiert und unter ungestörten Bedingungen statt. Durch den postoperativen stationären Aufenthalt konnte in der Regel eine gute Erreichbarkeit für die stationären Visiten und die Testung zum Messzeitpunkt T1 am 5.-10. postoperativen Tag gewährleistet werden, sodass keine zusätzliche Terminbelastung entstand. Problematischer gestaltete sich die Terminvereinbarung zum Messzeitpunkt T2, da viele Patienten weit entfernt vom UKE wohnten und entsprechend wohnortnah angebunden waren, sodass eine zusätzliche Belastung durch die weitere Teilnahme an der Studie entstand.

6.1.1.1 Messzeitpunkte

Die erzielte Gedächtnisleistung zum Messzeitpunkt T0 bietet den Ausgangswert der Studie. Es ist anzunehmen, dass die Ergebnisse zu T0 nicht für alle Patienten deren tatsächliche

Gedächtnisleistung wiedergeben, da diese durch die im Vorfeld erhöhte psychische Belastung durch die Diagnose, die bevorstehende Operation oder einen langen, anstrengenden Tag am UKE beeinträchtigt sein kann.

Während des stationären Aufenthalts erwiesen sich zweimal tägliche postoperative Visiten als nützlich, um die Compliance der Patienten zu sichern, aufgekommene Fragen zu klären und den postoperativen Schlaf lückenlos zu erfassen.

Zum frühen postoperativen Messzeitpunkt T1, 5-10 Tage postoperativ waren meist organisatorische Gründe, verschobene Operationen und zu lange Intensivaufenthalte sowie eine zu große körperliche Belastung für den Abbruch der Studie verantwortlich. Aber auch die Patienten, die zu T1 an der neuropsychologischen Testung teilnahmen, waren häufig körperlich noch schwach und von der OP gezeichnet, sodass häufig körperliche Einschränkungen vorlagen. Eine Kontinuität der Testbedingungen konnte nicht immer gewährleistet werden, da die Testung aufgrund der körperlichen Verfassung der Patienten nicht immer in der Prämedikationsambulanz stattfinden konnte. Die Möglichkeit einer hierdurch bedingten Ergebnisverzerrung sollte hier in Betracht gezogen werden.

Zum späten postoperativen Zeitpunkt T2, 3 Monate (± 14 Tage) nach dem NKNN-Eingriff wurden die Patienten telefonisch oder schriftlich kontaktiert und ein individueller Termin wurde vereinbart. Auffällig war, dass besonders die Patienten, die den Termin mit einem Nachsorgetermin verbinden konnten, weiterhin an der Untersuchung teilnahmen. Organisatorische Gründe, wie eine weite oder zu komplizierte Anreise waren Hauptgründe für den Abbruch der Studie.

6.1.2 Instrumente

Aufgrund der fehlenden einheitlichen Definition von POCD werden in den bisherigen Untersuchungen unterschiedliche Messinstrumente zum Prüfen der kognitiven Funktionen eingesetzt. Zudem stand die alleinige Gedächtnisleistung bisher nicht im Fokus der Studien.

Neben standardisierten neuropsychologischen Tests zur Erfassung der Gedächtnisleistung kamen studienspezifische Instrumente zum Einsatz: ein Prämedikationsbogen zur Erfassung von Vorerkrankungen und Medikationen, ein DeprPOCD-Fragebogen zur Erfassung des

präoperativen Schlags zu T0 sowie ein während des stationären Aufenthalts täglich auszufüllender Visitenbogen.

6.1.2.1 Standardisierte Durchführung der Gedächtnistests

Im Rahmen der neuropsychologischen Testbatterie wurden zwei Gedächtnistests eingesetzt: der VLMT und der Subtest „Zahlen nachsprechen“ des WAIS-IV. Beide Verfahren sind international anerkannt und wurden bereits in diversen Studien eingesetzt. Die Verfasserin dieser Arbeit wurde vor Beginn dieser Untersuchung ausführlich geschult, sodass eine standardisierte Durchführung nach Testprotokoll gewährleistet war. Die Objektivität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist somit anzunehmen.

6.1.2.2 Prämedikationsbogen

Der Prämedikationsbogen, der Informationen zu Vorerkrankungen, präoperativen Medikationen und somit die Variablen des präoperativen medizinischen Risikoscores enthält, wurde von der Projektgruppe „DeprPOCD“ entworfen und von der Verfasserin dieser Arbeit zu T0 mittels Informationen aus den Patientenakten erhoben und im persönlichen Gespräch mit den Patienten ergänzt. Vorgegebene Kategorien, die die Einteilung von Vorerkrankungen nach Organsystemen möglich machten, vereinfachten dabei das Erfassen von Vorerkrankungen.

6.1.2.3 DeprPOCD-Fragebogen

Der Fragebogen wurde ebenfalls von der Arbeitsgruppe „DeprPOCD“ entworfen, um diagnostizierte Depressionen und Therapien zu erfragen. Außerdem wurde hier nach dem präoperativen Schlafverhalten der Patienten gefragt. Erhoben wurde, ob Schlafstörungen bestehen, um welche Art von Schlafstörungen es sich handelt und welche Auslöser und medikamentöse Behandlung dieser vorlagen. Vorgelegt wurde der Fragebogen zu T0 und

konnte mit Hilfe der Verfasserin dieser Arbeit ausgefüllt werden. Antwortmöglichkeiten wurden durch den Fragebogen vorgegeben, konnten jedoch individuell ergänzt werden.

6.1.2.4 Visitenbogen

Mittels Visitenbogen wurde der Schlaf der Patienten vom Tag der Operation an bis zum siebten postoperativen Tag von der Autorin dieser Arbeit erfasst. Der Bogen wurde ebenfalls von der Projektgruppe „DeprPOCD“ erstellt und erfasst außer dem subjektiven Schlaf der Patienten auch die Vitalparameter, die Intensität vorhandener Schmerzen und andere Nebenwirkungen. Die Engmaschigkeit und Einfachheit des Visitenbogens hat sich bewährt und als geeignetes Hilfsinstrument zur Dokumentation von möglichen Abweichungen und Einflussfaktoren erwiesen.

6.2 Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Repräsentativität der Stichprobe

Die Teilnahmequote der Stichprobe beträgt 61,1%. Insgesamt 29% der Patienten erfüllten mindestens ein Ausschlusskriterium und nur 9,9% lehnten die Teilnahme an der Studie ab. Zum Messzeitpunkt T1 nahmen 80,8% der Ausgangstudienteilnehmer teil. Von den Studienteilnehmern nahmen 34,3% zu allen Messzeitpunkten an der Untersuchung teil.

Die Teilnahmequoten können insgesamt als positiv gewertet werden. Ursächlich für die sinkende Teilnahmequote im Follow-up Zeitraum bis 3 Monate (14 Tage) postoperativ sind insbesondere organisatorische Gründe und seltener mit der Erkrankung und Therapie in Zusammenhang stehende: 35,4% der Patienten hatten organisatorisch keine Möglichkeit weiter an der Studie teilzunehmen (v.a. zu weit entfernter Wohnort), 13,1% hatten kein Interesse an der weiteren Teilnahme und 11,1% fühlten sich körperlich oder psychisch nicht in der Lage dazu. Die Teilnahmequote zu T2 kann vor diesem Hintergrund noch als ausreichend gewertet werden.

Die Studienteilnehmer (61,1%) unterschieden sich in Alter und Geschlecht nicht signifikant von den Nichtteilnehmern (9,9%). Da es sich bei den Nichtteilnehmern um eine sehr kleine Stichprobe handelt, sind die Ergebnisse insgesamt vorsichtig zu betrachten. Trotzdem kann weitestgehend von einer Repräsentativität der Stichprobe ausgegangen werden.

Die Dropout-Patienten (65,7%) unterscheiden sich in sämtlichen soziodemographischen und medizinischen Charakteristika nicht signifikant von den Teilnehmern, die zu allen Messzeitpunkten an der Studie teilnahmen (34,3%). Hier berücksichtigt wurden das Alter, das Geschlecht, die Diagnose, Schul- und Ausbildungsjahre, die Narkosedauer, der MMST, der präoperative medizinische Risikoscore und der präoperative Schlaf. Betrachtet man jedoch die Gedächtnisleistungen der beiden Gruppen, so wird deutlich, dass die Dropout-Patienten zu T1 signifikant schlechtere Gedächtnisleistungen in der VLMT Wiedererkennungsliste zeigten. Dies spricht für eine Stichprobenverzerrung bezüglich besserer Gedächtnisleistungen der Verlaufspatienten.

Außerdem ist zu beachten, dass 11,1% der Patienten sich im Verlauf der Studie körperlich oder psychisch zu stark belastet für eine weitere Teilnahme fühlten, weshalb eine Verzerrung

zugunsten geringer belasteter Patienten nicht ausgeschlossen werden kann. Auch ist zu berücksichtigen, dass die präoperative Gedächtnisleistung zu T0, die den Ausgangswert der Untersuchungen darstellt, sowie der präoperative Schlaf aufgrund der erhöhten psychischen Belastung durch die gestellte Diagnose und die bevorstehende Operation beeinträchtigt gewesen sein könnte.

6.2.2 Gedächtnisstörungen im zeitlichen Verlauf

Betrachtet man die Gedächtnisleistungen im zeitlichen Verlauf wird deutlich, dass die Störungen der Gedächtnisleistung eine Woche nach dem operativen Eingriff am stärksten ausgeprägt waren. Auch zum späten postoperativen Zeitpunkt, 3 Monate nach dem NKNN-Eingriff, lag die Gedächtnisleistung unterhalb des Ausgangsniveaus. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Verbesserung dieser gegenüber der Gedächtnisleistung, die zu T1 erbracht wurde. Der stationäre Aufenthalt stellt für die Patienten in der Regel den Zeitraum dar, in dem die körperlichen und psychischen Belastungen maximal sind. Das Ergebnis der am stärksten ausgeprägten Gedächtnisstörungen zu diesem frühen postoperativen Zeitpunkt ist somit schlüssig.

Die Verbesserung der Gedächtnisleistung zu T2 muss aufgrund einer möglichen Verzerrung zugunsten geringer belasteter Teilnehmer, die im Gegensatz zu stärker belasteten Patienten weiter an der Untersuchung teilnahmen, mit Vorsicht betrachtet werden (*siehe Abschnitt 6.2.1*). Außerdem sind Übungseffekte durch die wiederholten Testungen trotz verschiedener Testversionen, die beim VLMT zum Einsatz kamen, nicht gänzlich auszuschließen.

Ergänzend ist zu erwähnen, dass die Patienten in der vorliegenden Studie nicht nur, wie erwartet, zu den postoperativen Zeitpunkten (T1 und T2) signifikant schlechtere Gedächtnisleistungen im Vergleich zur Testnorm zeigten, sondern dass bereits zu T0 die Leistung der Teilnehmer nach unten von der Testnorm abwich und in einigen Untertests signifikant schlechtere Ergebnisse erzielt wurden. Eine erhöhte psychische Belastung zu diesem Zeitpunkt könnte hier als mit ursächlich in Betracht gezogen werden.

Die Ergebnisse korrespondieren mit anderen publizierten Studien, die die Ausprägung von postoperativen kognitiven Defiziten inklusive der Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf untersucht haben und Messzeitpunkte wählten, die denen der vorliegenden Untersuchung

ähneln (Moller et al., 1998, Monk et al., 2008). Insgesamt ist eine Vergleichbarkeit der Studienergebnisse jedoch sehr schwierig, da überwiegend POCD als Komplex untersucht und kein gezieltes Augenmerk auf einzelne kognitive Domänen, wie die Gedächtnisleistung, gelegt wurde. Hinzu kommt, dass die POCD in der Literatur uneinheitlich definiert ist. Aufgrund fehlender Diagnosekriterien kommen verschiedenste Messinstrumente in den Studien zum Einsatz.

6.2.2.1 Leistungsveränderungen in speziellen Testkennwerten

Im zeitlichen Verlauf der Messungen hat sich die Gedächtnisleistung zum Zeitpunkt T1 signifikant im VLMT Verlust nach Delay, in der VLMT Wiedererkennungsliste sowie im Zahlen nachsprechen vorwärts gegenüber der Leistung zu T0 verschlechtert. Die beiden Testkennwerte des VLMT sprechen insbesondere für eine schlechtere Konsolidierung des Gelernten ins Langzeitgedächtnis. Das Ergebnis beim Zahlen nachsprechen vorwärts repräsentiert eine schlechtere mechanische Lernfähigkeit und Aufmerksamkeit, eine eingeschränkte auditive Verarbeitung und Encodierung.

Betrachtet man die einzelnen Testkennwerte im Vergleich zur Testnorm liegen zum Zeitpunkt T0 die Ergebnisse der VLMT Lernliste, der VLMT Interferenzliste, VLMT Verlust nach Delay und die Ergebnisse im Zahlen nachsprechen rückwärts unterhalb der Testnorm. Bei den betroffenen VLMT Testkennwerten wird insbesondere die direkte Lernfähigkeit, die Wiedererkennungsleistung sowie eine erste Konsolidierung des Gelernten ins Langzeitgedächtnis getestet. Eine Leistung unterhalb der Testnorm beim Zahlen nachsprechen rückwärts spricht für ein beeinträchtigtes Arbeitsgedächtnis sowie eine gestörte visuell-räumliche Vorstellungskraft.

Zum Zeitpunkt T1 lagen alle Testkennwerte unterhalb der Testnorm, was für eine Leistungsver schlechterung in allen Teilbereichen spricht.

Drei Monate postoperativ, zum Zeitpunkt T2, lagen alle Testkennwerte des VLMT unterhalb der Testnorm. Im Zahlen nachsprechen waren die erreichten Ergebnisse hingegen vergleichbar mit der Testnorm. Die Ergebnisse im VLMT zeigen eine Beeinträchtigung der direkten Lernfähigkeit sowie eine eingeschränkte Konsolidierung des Gelernten ins Langzeitgedächtnis.

Betrachtet man gezielt welche Teilfunktionen des Gedächtnis zu welchem Testzeitpunkt betroffen sind, fällt auf, dass keine einheitliche Aussagen über bestimmte Teilbereiche getroffen werden können.

Die Verschlechterung im zeitlichen Verlauf zum Zeitpunkt T1 liegt beim VLMT insbesondere in komplexen Aufgabengebieten, während beim Zahlen nachsprechen eher der Bereich der direkten Lernleistung betroffen ist. In den VLMT Leistungsbereichen, in denen die direkte Lernleistung getestet wird, wichen die Leistungen bereits zum Zeitpunkt T0 deutlich nach unten von der Testnorm ab. Beim Zahlen nachsprechen war das Arbeitsgedächtnis bereits präoperativ beeinträchtigt. Bedenkt man, dass vor dem geplanten Eingriff eine erhöhte psychische Belastung bestand, ist zu vermuten, dass sich diese sowohl auf die direkte Lernleistung als auch auf das Arbeitsgedächtnis auswirkt (siehe Abschnitt 4.5.1).

6.2.3 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen, Alter und medizinischen Variablen

6.2.3.1 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen und Alter

Die postoperativen Veränderungen der Gedächtnisleistungen von jüngeren (60-70 Jahre) und älteren (>70 Jahre) Patienten unterscheiden sich in der vorliegenden Studie nicht voneinander. Grundlage der ursprünglichen Annahme ist die in der Mehrzahl der Studien gezeigte tendenziell stärkere Ausprägung von Gedächtnisstörungen mit zunehmendem Alter (Canet et al., 2003, Moller et al., 1998). Dabei werden die Gedächtnisstörungen älterer Personen überwiegend auf eine zunehmende Häufigkeit körperlicher Beschwerden und Begleiterkrankungen zurückgeführt. Da in der Auswertung nicht überprüft wurde, ob es signifikante Unterschiede der beiden Altersgruppen bezüglich der körperlichen Grundverfassung sowie der psychisch-emotionalen Belastung durch Erkrankung und Therapie gibt, ist eine Aussage über deren Einfluss auf die Gedächtnisleistung rein spekulativ und erlaubt keine Rückschlüsse auf den nicht signifikanten Unterschied der Gedächtnisleistung beider Altersgruppen. Dies sollte als Gegenstand weiterer Studien untersucht werden.

6.2.3.2 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen und dem präoperativen medizinischen Risikoscore

Der präoperative medizinische Risikoscore wurde in der vorliegenden Untersuchung mittels des Prämedikationsbogens bestimmt und von der Verfasserin dieser Arbeit entwickelt. Es zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem erzielten Punktwert im Risikoscore und der Veränderung der Gedächtnisleistungen. Dies widerspricht der Erwartung. So gingen in den präoperativen medizinischen Risikoscore solche Variablen ein, die einzeln in anderen Studien mit der Gedächtnisleistung assoziiert waren (Vorerkrankungen oder Medikamenteneinnahmen). Grundlage war der häufig beschriebene positive Zusammenhang zwischen Gedächtnisstörungen und der Einnahme von Glukokortikoiden (Lupien und McEwen, 1997), Hypothyreosen (Osterweil et al., 1992) sowie der vermutete Zusammenhang von kognitiven Defiziten, eingeschlossen Gedächtnisstörungen, und einer generellen Arteriosklerose, die wiederum als Risikofaktor für KHK und arterielle Hypertonie gilt (Vinkers et al., 2005).

Bei der einzelnen Betrachtung der ausgewählten Variablen werden Fehlerquellen deutlich: In bisher publizierten Studien wurde der Zusammenhang zwischen einer chronischen Glukokortikoidtherapie (Brown et al., 2004) und Gedächtnisstörungen beschrieben, sowie insbesondere Auswirkungen auf das Langzeitgedächtnis der Patienten (Brunner et al., 2005). Innerhalb dieser Untersuchung wurde die aktuelle präoperative Medikation erfasst. Informationen über die Dauer der Einnahme und Langzeitmedikationen wurden nicht gewonnen. Im Rahmen der neuropsychologischen Testung wurde der Schwerpunkt der Gedächtnistests auf die kurz- und mittelfristige Gedächtnisleistung gesetzt, Informationen über das Langzeitgedächtnis wurden nicht gezielt erfasst.

Gedächtnisstörungen treten in Zusammenhang mit Schilddrüsenunterfunktionen auf, sind aber viel mehr als Symptom der Hypothyreose zu werten (Herold, 2013). Zu bedenken ist, dass die Patienten der vorliegenden Untersuchung alle eine Hormonersatztherapie erhielten, sodass sie sich präoperativ in euthyreoten Stoffwechsellagen befanden. Bisherige Studien zeigten, dass sich die Gedächtnisleistung der betroffenen Patienten nach Beginn einer Hormonersatztherapie deutlich bessert (Osterweil et al., 1992)

Selnes et al. (2009) zeigten in ihren Untersuchungen, dass eine KHK insbesondere bei kardiochirurgischen Patienten als Risikofaktor für eine POCD identifiziert werden konnte.

Eine mögliche Ursache für die nicht signifikanten Zusammenhänge mit dem präoperativen medizinischen Risikoscore kann neben der Auswahl der medizinischen Variablen auch eine zu geringe Anzahl dieser sein. Die POCD ist eine multifaktoriell bedingte Funktionsstörung, auch bei postoperativen Gedächtnisstörungen kann von dieser multifaktoriellen Genese ausgegangen werden. Die vier präoperativen medizinischen Variablen scheinen nicht ausreichend, um eine Aussagekraft über mögliche postoperative Gedächtnisstörungen zu erlangen.

Außerdem ist zu betonen, dass nur ein Patient der höchsten Risikogruppe einen Score von drei erreicht hat und somit ein hohes Risiko abbildet, während der Großteil der Patienten innerhalb der selben Risikogruppe mit einem Score von zwei für ein mittleres Risiko stehen.

Alternativ sollte in Betracht gezogen werden, dass ein präoperativ erfasster Risikoscore sich durchaus eignen kann, jedoch Vorerkrankungen keine Variablen sind, die sich in diesem Kontext auf das Gedächtnis auswirken.

So könnten in zukünftigen Untersuchungen entweder weitere Vorerkrankungen oder andere Variablen mit einbezogen werden, um den Score entsprechend umzugestalten bzw. durch weitere Vorerkrankungen, beispielsweise Diabetes-Erkrankungen und Übergewicht (Feinkohl et al., 2016, Feinkohl et al., 2017), zu erweitern.

Abschließend beurteilt, eignet sich der hier eingesetzte präoperative medizinische Risikoscore nicht als Instrument, um für Patienten das Risiko einer Gedächtnisstörung nach einem operativen Eingriff bereits präoperativ einzuschätzen.

6.2.3.3 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen und weiteren medizinischen Variablen

In der vorliegenden Untersuchung konnte kein Zusammenhang zwischen postoperativen Gedächtnisstörungen und der Dauer der Narkose bzw. der Dauer der Operation gezeigt werden. Patienten mit kurzen Narkose- bzw. Operationszeiten unterschieden sich demnach bezüglich der postoperativen Gedächtnisleistung nicht von den Patienten mit längeren Narkose- bzw. Operationszeiten. Dies widerspricht der Erwartung. So konnten diverse Studien Zusammenhänge zwischen Gedächtnisstörungen und Operationen, die mit einer langen Dauer,

großen Invasivität und damit erhöhten Belastung für den Körper einhergehen, bereits zeigen (Canet et al., 2003). Hierauf aufbauend wäre zu erwarten gewesen, dass Patienten mit urologischen Prostatakarzinomoperationen, die durch ein kleineres Operationsgebiet mit einer geringeren Invasivität als allgemeinchirurgische Operationen einhergehen, in geringerem Umfang von postoperativen Gedächtnisstörungen betroffen sein können. Dies konnte nur bedingt bestätigt werden. Es zeigte sich zwar eine bessere Gedächtnisleistung der an einem Prostatakarzinom operierten Patienten, diese war jedoch lediglich in einem Subtest signifikant besser, als die Gedächtnisleistung der allgemeinchirurgischen Patienten.

Für den fehlenden Zusammenhang zwischen der postoperativen Gedächtnisleistung und der Narkose- bzw. Operationsdauer könnte eine zu geringe Varianz der jeweiligen zeitlichen Dauer sein.

6.2.4 Zusammenhänge von Gedächtnisstörungen und Schlaf

Die von den Studienteilnehmern berichtete Schlafqualität war in der vorliegenden Untersuchung nicht mit der Gedächtnisleistung der Patienten im frühen postoperativen Verlauf assoziiert. Sowohl das subjektive postoperative als auch das subjektive präoperative Schlafverhalten wurde im Rahmen der täglichen Visiten und der Erhebung von medizinischen Daten zu T0 dokumentiert. Dies widerspricht der Erwartung, dass eine subjektiv schlechtere Schlafqualität mit einer schlechteren Gedächtnisleistung zusammenhängt. Keine Untersuchung hat sich bisher speziell mit den Gedächtnisleistungen von NKNN-Patienten auseinandergesetzt und diese hinsichtlich ihres Zusammenhangs mit der Schlafqualität der Patienten betrachtet. In bisher publizierten Studien werden kognitive Dysfunktionen als Gesamtheit betrachtet, auf einzelne kognitive Bereiche wird lediglich Bezug genommen. So zeigten Gogenur et al. (2007), dass das Auftreten von POCD durchaus mit der Schlafqualität zusammenhängt. Cipolli et al. (2013) zeigten, dass ein gestörter Schlaf insbesondere Auswirkungen auf die Gedächtnisleistungen haben kann. Speziell die deklarative und prozedurale Gedächtniskonsolidierung über Nacht war negativ beeinflusst.

Als mögliche Ursache für den fehlenden Zusammenhang zwischen der Schlafqualität und der Gedächtnisfunktion in der vorliegenden Untersuchung können die ausgewählten Tests bzw. Testzeitpunkte identifiziert werden. In anderen Studien wurden die Gedächtnistests gezielt in

Zusammenhang mit schlecht geschlafenen Nächten durchgeführt (abends und morgens). Innerhalb dieser Studie wurden die Untersuchungen nicht direkt in Bezug zu schlecht geschlafenen Nächten eingesetzt. Auch eine Gedächtniskonsolidierung wurde nicht gezielt getestet und es wurde lediglich die subjektive Schlafqualität erfragt. Das Gefühl schlecht geschlafen zu haben, hängt jedoch nicht eindeutig mit einem tatsächlich schlechten Schlaf zusammen (Mendelson et al., 1986).

Bezüglich der ausgewählten Tests wäre rückblickend ein standardisiertes Messinstrument zur Erhebung der Schlafqualität besser geeignet gewesen um diese gezielt zu erfassen und vergleichbarer zu machen. In der vorliegenden Untersuchung wurden zu den Messzeitpunkten prä- bzw. postoperativ unterschiedliche Messinstrumente genutzt, sodass kein direkter Vergleich der Daten sinnvoll ist.

6.3 Zusammenfassende Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie ist die erste Untersuchung, die die Gedächtnisleistung von NKNN-Patienten detailliert betrachtet. Die Fragestellungen konnten zielführend beantwortet und schlussfolgernd bearbeitet werden. Nachfolgend sind die wichtigsten Ergebnisse dargestellt:

Zum einen variiert die Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf. Die am stärksten ausgeprägten Gedächtnisstörungen zeigten die Patienten während des stationären Aufenthaltes. Auch noch drei Monate nach dem operativen Eingriff hatten die Patienten Leistungen unterhalb ihres Ausgangsniveaus zu verzeichnen, wobei die Gedächtnisstörungen zu diesem Zeitpunkt weniger stark ausgeprägt waren. Zudem zeigten die Patienten bereits vor der stationären Aufnahme Gedächtnisleistungen, die unterhalb der Testnorm lagen. Präoperativ bestand in der Mehrzahl der Fälle eine erhöhte psychische Belastung, während des stationären Aufenthalts berichteten die Patienten häufig von einer allgemeinen Schwäche, Schmerzen und Konzentrationsstörungen. Ein Einfluss dieser psychischen und körperlichen Faktoren auf die erbrachte Testleistung ist hier wahrscheinlich.

Zum anderen waren die in dieser Untersuchung ausgewählten körperlichen und medizinischen Faktoren (Herzerkrankungen, arterielle Hypertonie, Schilddrüsenerkrankungen, Vormedikation mit Glukokortikoiden), die in einem Risikoscore zusammengefasst wurden, in ihrer Gesamtheit nicht von Relevanz bei der Entstehung von postoperativen

Gedächtnisstörungen. Außerdem konnte keine Korrelation zwischen der erfragten prä- oder postoperativen Schlafqualität und schlechteren Gedächtnisleistungen der Patienten eine Woche nach dem operativen Eingriff gezeigt werden.

Insgesamt sind Vergleiche mit anderen Studien bei NKNN-Patienten schwierig. Im Fokus der anderen Untersuchungen steht die POCD als Gesamtheit, während kognitive Teilbereiche wie eine gestörte Gedächtnisfunktion zwar einbezogen, jedoch nicht fokussiert werden. Sowohl unterschiedliche Definitionen als auch die große Vielfalt an eingesetzten Messinstrumenten führen zu einer diagnostischen Unsicherheit und schlechten Vergleichbarkeit der Studienergebnisse.

Zusammenfassend weisen die Ergebnisse auf ausgeprägte Gedächtnisdefizite bei NKNN-Patienten eine Woche nach einem operativen Eingriff hin. Potentielle Risikofaktoren in Form von körperlichen und medizinischen Faktoren sowie Alter und Schlaf, die für die Entstehung von postoperativen Störungen der Gedächtnisleistung verantwortlich sein könnten, konnten nicht aufgefunden werden. Dennoch ist anzunehmen, dass die Ätiologie postoperativer Gedächtnisdefizite multifaktoriell ist und das Zusammenspiel verschiedener körperlicher und psychischer Belastungen ausschlaggebend sein dürfte.

Die gewonnenen Ergebnisse sowie die zunehmende gesellschaftliche Bedeutung der Erkrankung weisen somit auf die Notwendigkeit weiterer Untersuchungen hin. Die Ursachen und Einflussfaktoren sowie Therapiemöglichkeiten postoperativer Gedächtnisstörungen sollten Bestandteil zukünftiger Studien sein. Der Fokus auf Patienten in höheren Altersklassen scheint aufgrund der steigenden Rate kognitiver Defizite im Alter sinnvoll.

In einzelnen Untersuchungen konnte bereits gezeigt werden, dass ein gezieltes präoperatives Training vorbeugend für postoperative kognitive Defizite fungiert (Saleh et al., 2015).

In Zukunft sollte die Indikationsstellung für umfangreiche Operationen insbesondere bei älteren Menschen mit Komorbiditäten in kritischer Abwägung zwischen dem Nutzen der Operation gegenüber einer zeitweiligen oder möglichen dauerhaften kognitiven Verschlechterung interdisziplinär unter Einbezug von Neuropsychologen stattfinden.

Operative Techniken, die mit einem geringeren Gewebetrauma einhergehen (minimal-invasive Verfahren) sollten bevorzugt eingesetzt werden und die Vermeidung intra- und postoperativer

Komplikationen steht im Vordergrund. Da kognitive Störungen als Leitsymptom einer gestörten Homöostase auftreten, ist ein intraoperatives Monitoring mit einer ausgeglichenen O₂- sowie Flüssigkeitsbilanz obligat.

Aufgrund der fortschreitenden Technologie gibt es für die operative Versorgung älterer Patienten nur selten Limitationen. Eine zurückhaltende Einstellung bei der Indikationsstellung ist dennoch wichtig. Berücksichtigt man den Aspekt der Überversorgung bei stetig wandelnden OP-Indikationen, werden vielen Operationen durchgeführt, für die nur fraglich eine Indikation besteht. Dazu gehört unter anderem die operative Versorgung des Prostatakarzinoms, die einen großen Anteil der Operationen dieser Studie ausmacht. Unter diesem Gesichtspunkt ist ein progressives operatives Vorgehen bei Patienten in höherem Lebensalter nicht einheitlich vertretbar.

Bisher sind routinemäßige neuropsychologische Untersuchungen aufgrund von zu hohen zeitlichen, finanziellen und personellen Aufwänden nicht etabliert. Die Ergebnisse dieser Studie haben gezeigt, dass bereits die präoperative Gedächtnisleistung unterhalb der Testnorm liegt. Ein Zeitpunkt, zu dem viele Patienten von psychischen Belastungen berichteten. Der Einfluss der psychischen Verfassung auf die Gedächtnisleistung scheint bedeutender zu sein als bisher angenommen. Daher ist eine Erhebung des präoperativen kognitiven Funktionsniveaus durchaus indiziert. Hierzu wäre die Etablierung eines Scores sinnvoll, um potentiell gefährdete Patienten standardisiert auffindig zu machen und diese frühzeitig einer psychologischen oder psycho-onkologischen Betreuung zuzuführen.

Alternativ wäre die Entwicklung neuer Messmethoden sinnvoll, welche sich im klinischen Alltag unproblematisch etablieren lassen.

Abschließend zeigen die Ergebnisse dieser Untersuchung vermehrten Handlungsbedarf, insbesondere für die Zeit des prästationären und stationären Aufenthalts. Es bedarf weiterer grundlegender Analysen, die den Fokus auf die Genese von Gedächtnisstörungen und Interventionsmöglichkeiten legen.

Der stationäre Aufenthalt stellt nicht nur den Zeitpunkt der ausgeprägtesten Gedächtnisstörungen dar, sondern auch den Zeitpunkt, wo die Patienten innerhalb des klinischen Settings durch Pflegepersonal und Ärzte am intensivsten überwacht sind. Diese Bedingungen sollten gezielt genutzt werden, um die Versorgung der Patienten im Bereich der kognitiven Funktionsstörungen zu verbessern.

7 Zusammenfassung

Durch die medizinische Entwicklung werden operative Behandlungen für die wachsende ältere Bevölkerung vermehrt zugänglich. Da ältere Patienten ein disponiertes Patientenkollektiv für kognitive Beeinträchtigungen darstellen, kommt auch der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) eine wachsende Bedeutung zu.

Im Zentrum der vorliegenden Studie steht die Gedächtnisleistung von älteren Patienten, die sich einem längeren, nicht kardio- und nicht neurochirurgischen Eingriff unterziehen müssen, zu den drei Messzeitpunkten vor, während und drei Monate nach dem stationären Aufenthalt. Es werden die Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf sowie Zusammenhänge mit demographischen und medizinischen Variablen sowie Schlaf erörtert.

Die Untersuchung basiert auf einer prospektiven Längsschnittstudie. Vor dem klinischen Aufenthalt nahmen n=99 Patienten an der Untersuchung teil, während des stationären Aufenthalts im frühen postoperativen Zeitraum nahmen n=80 Patienten teil sowie drei Monate nach dem operativen Eingriff n=34.

Zur Erfassung der Gedächtnisleistung wurde eine neuropsychologische Testbatterie genutzt, standardisierte Fragebögen halfen bei der Erfassung von medizinischen Daten und präoperativem Schlaf. Während des stationären Aufenthalts kam als studienspezifisches Messinstrument ein Überwachungsbogen zur detaillierten Erfassung von postoperativem Schlaf zum Einsatz.

Die Teilnahmequoten sind zu den ersten beiden Messzeitpunkten mit 100% und 80,8% als hoch, zum dritten Messzeitpunkt mit 34,3% als noch ausreichend zu bewerten. Die durchgeführten Analysen zeigen weitestgehend eine Repräsentativität der Stichprobe.

Die Ergebnisse weisen auf beeinträchtigte Gedächtnisleistungen der NKNN-Patienten hin. Dabei zeigten sich deutliche Veränderungen der Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf: Eine Woche postoperativ (während des stationären Aufenthalts) zeigten die Patienten signifikant schlechteren Leistungen in den Gedächtnistests, als vor der stationären Aufnahme. Drei Monate nach dem operativen Eingriff zeigte sich zwar eine deutliche Verbesserung der

Gedächtnisleistung, diese erlangte das Ausgangsniveau jedoch nicht. Darüber hinaus zeigten sich statistisch bedeutsame Abweichungen von der Testnorm nach unten zu allen drei Messzeitpunkten, wobei auch hier die stärkste Abweichung während des stationären Aufenthalts beobachtet wurde.

Weitere Erkenntnisse resultieren aus den Untersuchungen des präoperativen medizinischen Risikos und der Schlafqualität sowie deren Zusammenhang mit der Gedächtnisleistung: Es zeigten sich keine Zusammenhänge zwischen dem studienspezifischen präoperativen medizinischen Risikoscore und der Gedächtnisleistung. Ferner zeigten sich keine statistisch bedeutsamen Zusammenhänge zwischen der präoperativen oder postoperativen Schlafqualität der Patienten und deren Gedächtnisleistung zum frühen postoperativen Zeitpunkt.

Auch wenn die vorliegende Untersuchung keine Zusammenhänge zwischen postoperativen Gedächtnisleistungen einerseits sowie dem Alter, medizinischen Faktoren und der Schlafqualität andererseits aufzeigen konnte, ist eine multifaktorielle Ätiologie postoperativer Gedächtnisstörungen anzunehmen. Daher sollten zukünftige Studien mit größeren Patientenkollektiven diese und weitere Faktoren, wie eine starke psychische Belastung durch die Operation, einbeziehen.

Dazu ist eine präoperative Erhebung der Baseline des kognitiven Funktionsstatus zur Erkennung von postoperativen Gedächtnisstörungen unbedingt erforderlich.

Auch Therapieansätze zur Behandlung von Gedächtnisstörungen sollten Gegenstand weiterer Untersuchungen sein.

Zusammenfassend liefert die Studie wichtige Erkenntnisse zu der Gedächtnisleistung von älteren NKNN-Patienten im postoperativen Verlauf und zeigt vor allem für die Zeit der frühen postoperativen Phase einen vermehrten Handlungsbedarf.

Due to the development of medical treatment and the demographic change of our population, the number of old patients who are getting surgery is growing. This leads to an increasing role of POCD in today's medical practice.

Focus of the present study was the memory function of elderly patients before, during and 3 months after their hospitalisation, which took place due to a long (>120 min), non-cardiac and non-neurological surgery. Development in memory function and correlation to demographic and medical characteristic such as sleep were analysed.

The research is based on a prospective longitudinal analysis and started with n=99 patients before being hospitalised. During the hospitalisation in the early postoperative period was n=80 patients and 3 months after surgery n=34 patients took part.

Neuropsychological tests and standardised questionnaires were used to measure memory function, medical data and sleep quality pre- and postoperative.

The participant rate of 80,8% during hospitalisation was evaluated as high, participant rate of 34,3% 3 months after surgery was evaluated as still sufficient. The Analyses were evaluated as an almost representative sample.

The results show decreases in patients memory function before and after non-cardiac and non-neurological surgery. One week postoperatively during inpatient stay the patients showed considerably worse performance in the memory tests than before inpatient admission. Three months after surgery the memory function improved again but did not reach the pre-surgery level. In addition, statistically significant downward deviations from the test standard were observed at all three measurement points, with the strongest deviation being observed during the inpatient stay.

Analysation of sleeping disorders did not show any correlation between a low sleep quality before surgery and a worse outcome of memory function after surgery. There was also no link between a higher medical risk-score before surgery and declined memory function.

Even though the study could not outline any correlation between the age, and other medical parameters such as sleeping quality, reasons for POCD seem to be multifactorial. Therefore future studies with larger subject numbers should still focus on these parameters and additionally include analysation of the psychological stress surgery has on patients.

For this purpose, a preoperative assessment of the baseline of the cognitive function status for the detection of postoperative memory disorders is absolutely necessary.

Therapeutic approaches to the treatment of memory disorders should also be the subject of further investigations.

In summery this study shows important findings about memory function in elderly patients after non-cardiac and non-neurological surgery and leads to the conclusion that especially directly after surgery old patients may suffer from declined memory function and need a more aware treatment.

8 Literatur

- Abildstrom, H., Christiansen, M., Siersma, V. D., Rasmussen, L. S. , Investigators, I. (2004). Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 101, 855-61.
- Abildstrom, H., Rasmussen, L. S., Rentowl, P., Hanning, C. D., Rasmussen, H., Kristensen, P. A. , Moller, J. T. (2000). Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 44, 1246-51.
- American Academy of Sleep Medicine (2014). International Classification of Sleep Disorders, Third Edition: Diagnostic and Coding Manual, Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine.
- American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-V), Washington D.C.: American Psychiatric Association Publishing.
- Anwer, H. M., Swelem, S. E., el-Sheshai, A. , Moustafa, A. A. (2006). Postoperative cognitive dysfunction in adult and elderly patients--general anesthesia vs subarachnoid or epidural analgesia. *Middle East J Anaesthesiol*. 18, 1123-38.
- Aschenbrenner, S., Tucha, O. , Lange, K. W. (2000). Regensburger Wortflüssigkeits-Test, Göttingen: Hogrefe.
- Baddeley, A. (2003). Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci*. 4, 829-39.
- Bartsch, T. (2015). Störungen der Gedächtnisfunktion: Ein Überblick, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 3-13.

Becker, H. F., Ficker, J., Fietze, I., Geisler, P., Happe, S., Hornyak, M., Kotterba, S., Orth, M., Podszus, T., Raschke, F., Randerath, W., Rühle, K.-H., Stiasny-Kolster, K., Walther, B., Wiater, A., Arzt, M., Schulz, R., Wessendorf, T. (2009). S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie*, Springer-Verlag 13, 4-160.

Bedford, P. D. (1955). Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 269, 259-63.

Bekker, A., Lee, C., de Santi, S., Pirraglia, E., Zaslavsky, A., Farber, S., Haile, M., de Leon, M. J. (2010). Does mild cognitive impairment increase the risk of developing postoperative cognitive dysfunction? *Am J Surg*. 199, 782-8.

Brown, E. S., D, J. W., Frol, A., Bobadilla, L., Khan, D. A., Hanczyc, M., Rush, A. J., Fleckenstein, J., Babcock, E., Cullum, C. M. (2004). Hippocampal volume, spectroscopy, cognition, and mood in patients receiving corticosteroid therapy. *Biol Psychiatry*. 55, 538-45.

Brunner, R., Schaefer, D., Hess, K., Parzer, P., Resch, F., Schwab, S. (2005). Effect of corticosteroids on short-term and long-term memory. *Neurology*. 64, 335-7.

Bryson, G. L., Wyand, A. (2006). Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*. 53, 669-77.

Buchanan, T. W., Tranel, D., Adolphs, R. (2006). Impaired memory retrieval correlates with individual differences in cortisol response but not autonomic response. *Learn Mem*. 13, 382-7.

Canet, J., Raeder, J., Rasmussen, L. S., Enlund, M., Kuipers, H. M., Hanning, C. D., Jolles, J., Korttila, K., Siersma, V. D., Dodds, C., Abildstrom, H., Sneyd, J. R., Vila, P., Johnson, T., Munoz Corsini, L., Silverstein, J. H., Nielsen, I. K., Moller, J. T., investigators, I.

- (2003). Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand.* 47, 1204-10.
- Chen, M. H., Liao, Y., Rong, P. F., Hu, R., Lin, G. X. , Ouyang, W. (2013). Hippocampal volume reduction in elderly patients at risk for postoperative cognitive dysfunction. *J Anesth.* 27, 487-92.
- Chen, W., Liu, B., Zhang, F., Xue, P., Cui, R. , Lei, W. (2015). The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int J Clin Exp Med.* 8, 4601-5.
- Cipolli, C., Mazzetti, M. , Plazzi, G. (2013). Sleep-dependent memory consolidation in patients with sleep disorders. *Sleep Med Rev.* 17, 91-103.
- Coburn, M., Fahlenkamp, A., Zoremba, N. , Schaelte, G. (2010). Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis. *Anaesthesist.* 59, 177-84; quiz 185.
- Constant, E. L., Adam, S., Seron, X., Bruyer, R., Seghers, A. , Daumerie, C. (2005). Anxiety and depression, attention, and executive functions in hypothyroidism. *J Int Neuropsychol Soc.* 11, 535-44.
- Corder, E. H., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Schmechel, D. E., Gaskell, P. C., Small, G. W., Roses, A. D., Haines, J. L. , Pericak-Vance, M. A. (1993). Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 261, 921-3.
- Deiner, S. , Silverstein, J. H. (2009). Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 103 Suppl 1, i41-46.

Deuschl, G. , Maier, W. (2016). S3-Leitlinien Demenzen, In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie: Hrsg. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: <http://www.dgn.org/leitlinien> (abgerufen am: 26.10.2017).

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM) (2008). Demenz DEGAM - Leitlinie Nr. 12, Düsseldorf.

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) (2011). Parasomnien: Patientenratgeber der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Online: <http://www.dgsm.de/downloads/dgsm/arbeitsgruppen/ratgeber/Patientenratgeber-Parasomnien-broschuere.pdf> (abgerufen am: 07.06.2015).

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2017a). ICD-10-GM 2017. Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag. 10. Revision - German Modification,. F05.-. Online: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-f00-f09.htm> - F05 (abgerufen am: 15.07.2017).

Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2017b). ICD-10-GM 2017. Systematisches Verzeichnis: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, Köln: Deutscher Ärzte-Verlag. 10. Revision - German Modification,. F51.-. Online: <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2017/block-f50-f59.htm> - F51 (abgerufen am: 10.06.2017).

Duggleby, W. , Lander, J. (1994). Cognitive status and postoperative pain: older adults. J Pain Symptom Manage. 9, 19-27.

- Feinkohl, I., Winterer, G. , Pischon, T. (2016). Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*. 32, 643-651.
- Feinkohl, I., Winterer, G. , Pischon, T. (2017). Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. *Diabetes-Metabolism Research and Reviews*. 33.
- Feskens, E. J., Havekes, L. M., Kalmijn, S., de Knijff, P., Launer, L. J. , Kromhout, D. (1994). Apolipoprotein e4 allele and cognitive decline in elderly men. *BMJ*. 309, 1202-6.
- Fischer, J., Mayer, G., Peter, J., Riemann, D. , Sitter, H. (2001). Nicht erholsamer Schlaf. Leitlinie "S2" der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie*. 5, (Suppl. 3), 1-258.
- Fischli, S. , Ziegler, R. (2013). Endokrinologie: Schilddrüse. In: In: *Duale Reihe: Innere Medizin*. 3. Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG. Teil H, Kapitel 2.
- 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.
- Fortier-Brochu, E., Beaulieu-Bonneau, S., Ivers, H. , Morin, C. M. (2012). Insomnia and daytime cognitive performance: a meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 16, 83-94.
- Göder, R. , Baier, P. C. (2013). Gedächtnisstörungen bei Schlafstörungen. In: Bartsch, T. und Falkai, P.: *Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 23, 313-321.

- Gogenur, I., Middleton, B., Burgdorf, S., Rasmussen, L. S., Skene, D. J. , Rosenberg, J. (2007). Impact of sleep and circadian disturbances in urinary 6-sulphatoxymelatonin levels, on cognitive function after major surgery. *J Pineal Res.* 43, 179-84.
- Grichnik, K. P., Ijsselmuiden, A. J., D'Amico, T. A., Harpole, D. H., Jr., White, W. D., Blumenthal, J. A. , Newman, M. F. (1999). Cognitive decline after major noncardiac operations: a preliminary prospective study. *Ann Thorac Surg.* 68, 1786-91.
- Grünheid, E., Fiedler, C. (2013). Bevölkerungsentwicklung: Daten, Fakten, Trends zum demographischen Wandel, Wiesbaden: Bundesinstitut für Bevölkerungsforschung. 12-13, 18.
- Gvozdenovic, L. , Antanaskovic, A. (2015). History of alcohol abuse after major non-cardiac surgery and postoperative cognitive dysfunction. *Eur J Intern Med.*
- Hansen, M. V., Madsen, M. T., Andersen, L. T., Hageman, I., Rasmussen, L. S., Bokmand, S., Rosenberg, J. , Gogenur, I. (2014). Effect of Melatonin on Cognitive Function and Sleep in relation to Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Int J Breast Cancer.* 2014, 416531.
- Helkala, E. L., Kivipelto, M., Hallikainen, M., Alhainen, K., Heinonen, H., Tuomilehto, J., Soininen, H. , Nissinen, A. (2002). Usefulness of repeated presentation of Mini-Mental State Examination as a diagnostic procedure--a population-based study. *Acta Neurol Scand.* 106, 341-6.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. , Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*, Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Herold, G. (2013). Endokrinologie. In: *Innere Medizin*. Köln: Gerd Herold. 751-752.

- Hocker, J., Stapelfeldt, C., Leiendecker, J., Meybohm, P., Hanss, R., Scholz, J. , Bein, B. (2009). Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Anesthesiology*. 110, 1068-76.
- Hudetz, J. A., Patterson, K. M., Byrne, A. J., Iqbal, Z., Gandhi, S. D., Warltier, D. C. , Pagel, P. S. (2009). A history of alcohol dependence increases the incidence and severity of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgical patients. *Int J Environ Res Public Health*. 6, 2725-39.
- Hudetz, J. A., Patterson, K. M., Iqbal, Z., Gandhi, S. D. , Pagel, P. S. (2011). Metabolic syndrome exacerbates short-term postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery: results of a pilot study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 25, 282-7.
- Ito, A., Goto, T., Maekawa, K., Baba, T., Mishima, Y. , Ushijima, K. (2012). Postoperative neurological complications and risk factors for pre-existing silent brain infarction in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Anesth*. 26, 405-11.
- Kline, R. P., Pirraglia, E., Cheng, H., De Santi, S., Li, Y., Haile, M., de Leon, M. J., Bekker, A. , Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2012). Surgery and brain atrophy in cognitively normal elderly subjects and subjects diagnosed with mild cognitive impairment. *Anesthesiology*. 116, 603-12.
- Kotekar, N., Kuruvilla, C. S. , Murthy, V. (2014). Post-operative cognitive dysfunction in the elderly: A prospective clinical study. *Indian J Anaesth*. 58, 263-8.
- Krenk, L., Rasmussen, L. S. , Kehlet, H. (2010). New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 54, 951-6.

- Kuhlmey, A. (2009). Chronische Krankheit in der Lebensphase Alter. In: Schaeffer, D.: Bewältigung chronischer Krankheit im Lebenslauf. Bern: Huber.
- Kyle, S. D., Morgan, K. , Espie, C. A. (2010). Insomnia and health-related quality of life. *Sleep Med Rev.* 14, 69-82.
- Lange, T., Perras, B., Fehm, H. L. , Born, J. (2003). Sleep enhances the human antibody response to hepatitis A vaccination. *Psychosom Med.* 65, 831-5.
- Lehrl, S. (2005). Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B), 5., unveränderte Auflage. Göttingen: Hogrefe.
- Li, Y., Vgontzas, A. N., Fernandez-Mendoza, J., Bixler, E. O., Sun, Y., Zhou, J., Ren, R., Li, T. , Tang, X. (2015). Insomnia with physiological hyperarousal is associated with hypertension. *Hypertension.* 65, 644-50.
- Lorenzon, L., Bini, F., Balducci, G., Ferri, M., Salvi, P. F. , Marinozzi, F. (2016). Laparoscopic versus robotic-assisted colectomy and rectal resection: a systematic review and meta-analysis. *Int J Colorectal Dis.* 31, 161-73.
- Lu, W. , Goder, R. (2012). Does abnormal non-rapid eye movement sleep impair declarative memory consolidation?: Disturbed thalamic functions in sleep and memory processing. *Sleep Med Rev.* 16, 389-94.
- Lupien, S. J. , McEwen, B. S. (1997). The acute effects of corticosteroids on cognition: integration of animal and human model studies. *Brain Res Brain Res Rev.* 24, 1-27.
- Martino, D. J. , Strejilevich, S. A. (2015). Subclinical hypothyroidism and neurocognitive functioning in bipolar disorder. *J Psychiatr Res.* 61, 166-7.

- Meier, U. (2004). Das Schlafverhalten der deutschen Bevölkerung – eine repräsentative Studie. *Somnologie*. 8, 87-94.
- Mendelson, W. B., James, S. P., Garnett, D., Sack, D. A. , Rosenthal, N. E. (1986). A psychophysiological study of insomnia. *Psychiatry Res.* 19, 267-84.
- Miller, K. J., Parsons, T. D., Whybrow, P. C., van Herle, K., Rasgon, N., van Herle, A., Martinez, D., Silverman, D. H. , Bauer, M. (2006). Memory improvement with treatment of hypothyroidism. *Int J Neurosci.* 116, 895-906.
- Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., Rabbitt, P., Jolles, J., Larsen, K., Hanning, C. D., Langeron, O., Johnson, T., Lauven, P. M., Kristensen, P. A., Biedler, A., van Beem, H., Fraidakis, O., Silverstein, J. H., Beneken, J. E. , Gravenstein, J. S. (1998). Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet.* 351, 857-61.
- Monk, T. G., Weldon, B. C., Garvan, C. W., Dede, D. E., van der Aa, M. T., Heilman, K. M. , Gravenstein, J. S. (2008). Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 108, 18-30.
- Murkin, J. M., Newman, S. P., Stump, D. A. , Blumenthal, J. A. (1995). Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 59, 1289-95.
- Newman, M. F., Kirchner, J. L., Phillips-Bute, B., Gaver, V., Grocott, H., Jones, R. H., Mark, D. B., Reves, J. G., Blumenthal, J. A., Neurological Outcome Research, G. , the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors, I. (2001). Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 344, 395-402.

- Ohayon, M. M. (2005). Prevalence and correlates of nonrestorative sleep complaints. *Arch Intern Med.* 165, 35-41.
- Osterweil, D., Sydulko, K., Cohen, S. N., Pettler-Jennings, P. D., Hershman, J. M., Cummings, J. L., Tourtellotte, W. W. , Solomon, D. H. (1992). Cognitive function in non-demented older adults with hypothyroidism. *J Am Geriatr Soc.* 40, 325-35.
- Patron, E., Messerotti Benvenuti, S., Zanatta, P., Polesel, E. , Palomba, D. (2013). Preexisting depressive symptoms are associated with long-term cognitive decline in patients after cardiac surgery. *Gen Hosp Psychiatry.* 35, 472-9.
- Penzel , T., Peter, H. , Peter, J. H. (2005). Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Heft 27: Schlafstörungen. Robert Koch Institut. 7.
- Petermann, F. (2012). Deutschsprachige Adaptation der Wechsler Adult Intelligence Scale® - Fourth Edition (WAIS-IV), Frankfurt: Pearson.
- Piefke, M., Fink, G. (2013). Gedächtnissysteme und Taxonomie von Gedächtnisstörungen. In: Thorsten Bartsch, P. F.: *Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation.* Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 2, 14-30.
- Pohl, E. (2015). Auswirkungen von Schlafstörungen. In: *Karrierefaktor guter Schlaf: Wie Sie sich zu Höchstleistungen schlummern.* Wiesbaden: Springer Gabler. 2, 13-19.
- Price, C. C., Garvan, C. W. , Monk, T. G. (2008). Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology.* 108, 8-17.
- Rasch, B. , Born, J. (2013). About sleep's role in memory. *Physiol Rev.* 93, 681-766.
- Rasmussen, L. S. (2006). Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 20, 315-30.

- Rasmussen, L. S., Johnson, T., Kuipers, H. M., Kristensen, D., Siersma, V. D., Vila, P., Jolles, J., Papaioannou, A., Abildstrom, H., Silverstein, J. H., Bonal, J. A., Raeder, J., Nielsen, I. K., Korttila, K., Munoz, L., Dodds, C., Hanning, C. D., Moller, J. T. , Investigators, I. (2003). Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand.* 47, 260-6.
- Rasmussen, L. S., Steentoft, A., Rasmussen, H., Kristensen, P. A. , Moller, J. T. (1999). Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Br J Anaesth.* 83, 585-9.
- Rechtschaffen, A., Bergmann, B. M., Everson, C. A., Kushida, C. A. , Gilliland, M. A. (2002). Sleep deprivation in the rat: X. Integration and discussion of the findings. 1989. *Sleep.* 25, 68-87.
- Reitan, R. M. (1992). Trail Making Test, Tucson: Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Reuter, S. , Bartsch, T. (2013). Gedächtnisstörungen bei subakuten und rasch progredienten ZNS-Prozessen. In: Bartsch, T. und Falkai, P.: Gedächtnisstörungen: Diagnostik und Rehabilitation. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag. 9, 124-140.
- Rey, A. (1941). L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique (Les problems). *Archives de psychologie.* 28, 215–285.
- Rosenberg, J. (2001). Sleep disturbances after non-cardiac surgery. *Sleep Med Rev.* 5, 129-137.
- Rundshagen, I. (2014). Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 111, 119-25.

- Saleh, A. J., Tang, G. X., Hadi, S. M., Yan, L., Chen, M. H., Duan, K. M., Tong, J. , Ouyang, W. (2015). Preoperative cognitive intervention reduces cognitive dysfunction in elderly patients after gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit.* 21, 798-805.
- Savard, J. , Morin, C. M. (2001). Insomnia in the context of cancer: a review of a neglected problem. *J Clin Oncol.* 19, 895-908.
- Schlack, R., Hapke, U., Maske, U., Busch, M. , Cohrs, S. (2013). Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 56, 740-8.
- Schweizer, U., Schomburg, L., Köhrle, J. (2014). Steroidhormone - Produkte von Nebennierenrinde und Keimdrüsen. In: Heinrich, P. C., Müller, M., Graeve, L.: Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie. 9 Berlin/ Heidelberg: Springer-Verlag. 40.
- Selnes, O. A., Grega, M. A., Bailey, M. M., Pham, L. D., Zeger, S. L., Baumgartner, W. A. , McKhann, G. M. (2009). Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? *Ann Thorac Surg.* 88, 445-454.
- Shi, H. J., Xue, X. H., Wang, Y. L., Zhang, W. S., Wang, Z. S. , Yu, A. L. (2015). Effects of different anesthesia methods on cognitive dysfunction after hip replacement operation in elder patients. *Int J Clin Exp Med.* 8, 3883-8.
- Silbert, B., Evered, L., Scott, D. A., McMahon, S., Choong, P., Ames, D., Maruff, P. , Jamrozik, K. (2015). Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology.* 122, 1224-34.

- Spiegel, K., Sheridan, J. F. , Van Cauter, E. (2002). Effect of sleep deprivation on response to immunization. JAMA. 288, 1471-2.
- Spiegelhalder, K., Backhaus, J. , Riemann, D. (2011). Schlafstörungen. In: Fortschritte der Psychotherapie - Band 7. 2., überarbeitete Auflage. Göttingen: Hogrefe. 1, 1-2.
- Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2011). Demographischer Wandel in Deutschland. In: Heft 1: Bevölkerungs- und Haushaltsentwicklungen im Bund und in den Ländern. Wiesbaden: Statistische Ämter des Bundes und der Länder. 8.
- Statistisches Bundesamt , Pressestelle (2014). 52 Millionen Operationen und medizinische Prozeduren bei stationären Patienten im Jahr 2013, Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, Pressestelle. 368.
- Steinmetz, J., Christensen, K. B., Lund, T., Lohse, N., Rasmussen, L. S. , Group, I. (2009). Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology. 110, 548-55.
- Steinmetz, J., Jespersgaard, C., Dalhoff, K., Hedley, P., Abildstrom, H., Christiansen, M., Rasmussen, L. S. , group, I. (2012). Cytochrome P450 polymorphism and postoperative cognitive dysfunction. Minerva Anesthesiol. 78, 303-9.
- Stuck, B. A., Maurer, J. T., Schredl, M. , Weeß, H.-G. (2009). Physiologische Grundlagen des normalen und gestörten Schlafes. In: Springer Medizin Verlag: Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern. Diagnostik, Differentialdiagnose und Therapie. 1. Edition. Heidelberg. 1, 4.
- Swardfager, W., Herrmann, N., Marzolini, S., Saleem, M., Kiss, A., Shammi, P., Oh, P. I. , Lanctot, K. L. (2010). Cardiopulmonary fitness is associated with cognitive performance in patients with coronary artery disease. J Am Geriatr Soc. 58, 1519-25.

- Teasdale, G. M., Nicoll, J. A., Murray, G. , Fiddes, M. (1997). Association of apolipoprotein E polymorphism with outcome after head injury. *Lancet*. 350, 1069-71.
- Terrando, N., Eriksson, L. I., Ryu, J. K., Yang, T., Monaco, C., Feldmann, M., Jonsson Fagerlund, M., Charo, I. F., Akassoglou, K. , Maze, M. (2011). Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*. 70, 986-95.
- Thorpy, M. J. (2012). Classification of sleep disorders. *Neurotherapeutics*. 9, 687-701.
- Tomasi, R. , von Dossow-Hanfstingl, V. (2014). Critical care strategies to improve neurocognitive outcome in thoracic surgery. *Curr Opin Anaesthesiol*. 27, 44-8.
- Van Dijk, D., Jansen, E. W., Hijman, R., Nierich, A. P., Diephuis, J. C., Moons, K. G., Lahpor, J. R., Borst, C., Keizer, A. M., Nathoe, H. M., Grobbee, D. E., De Jaegere, P. P., Kalkman, C. J. , Octopus Study, G. (2002). Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *JAMA*. 287, 1405-12.
- Vinkers, D. J., Stek, M. L., van der Mast, R. C., de Craen, A. J., Le Cessie, S., Jolles, J., Westendorp, R. G. , Gussekloo, J. (2005). Generalized atherosclerosis, cognitive decline, and depressive symptoms in old age. *Neurology*. 65, 107-12.
- Viola, A. U., Archer, S. N., James, L. M., Groeger, J. A., Lo, J. C., Skene, D. J., von Schantz, M. , Dijk, D. J. (2007). PER3 polymorphism predicts sleep structure and waking performance. *Curr Biol*. 17, 613-8.
- Voigt Hansen, M., Rasmussen, L. S., Jespersgaard, C., Rosenberg, J. , Gogenur, I. (2012). There is no association between the circadian clock gene HPER3 and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 115, 379-85.

- Walder, B., Haase, U. , Rundshagen, I. (2007). Sleep disturbances in critically ill patients. *Anaesthesist*. 56, 7-17.
- Williams-Russo, P., Sharrock, N. E., Mattis, S., Szatrowski, T. P. , Charlson, M. E. (1995). Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA*. 274, 44-50.
- Zerbst, M. (2011). Schlafstörungen beeinträchtigen das Gedächtnis. In: *Das Schlafmagazin*. 1/2011.
- Zimmermann, P. , Fimm, B. (2012, 2014). Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Version 2.3), 3. Auflage. Herzogenrath: Psytest.
- Zurek, A. A., Yu, J., Wang, D. S., Haffey, S. C., Bridgwater, E. M., Penna, A., Lecker, I., Lei, G., Chang, T., Salter, E. W. , Orser, B. A. (2014). Sustained increase in alpha5GABAA receptor function impairs memory after anesthesia. *J Clin Invest*. 124, 5437-41.

9 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Teilnahmequoten	43
Tabelle 2: Soziodemographische Charakteristika der T0-Stichprobe	45
Tabelle 3: Aufteilung der Studienteilnehmer (mit im Zeitfenster stattgefundener OP) nach operativen Fachrichtungen und Lokalisation der Operationen	47
Tabelle 4: Präoperativer medizinischer Risikoscore für postoperative Gedächtnisstörungen.....	48
Tabelle 5: Häufigkeit der präoperativen Schlafqualität in Abhängigkeit zu guten und schlechten postoperativen Schläfern.....	50
Tabelle 6: Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf (Messzeitpunkte T0, T1, T2), n=34	52
Tabelle 7: Gedächtnisleistung im zeitlichen Verlauf (T0, T1), n=80.....	53
Tabelle 8: Gedächtnisleistung im Vergleich zur Testnorm zu T0.....	54
Tabelle 9: Gedächtnisleistung im Vergleich zur Testnorm zu T1	55
Tabelle 10: Gedächtnisleistung im Vergleich zur Testnorm zu T2.....	55
Tabelle 11: Veränderung der Gedächtnisleistung in Abhängigkeit vom Alter	57
Tabelle 12: Zusammenhang zwischen Veränderungen der Gedächtnisleistung und präoperativem medizinischen Risiko.....	58
Tabelle 13: Zusammenhang zwischen einer postoperativen Veränderung der Gedächtnisleistung (T1-T0) und der postoperativen Schlafqualität.....	61
Tabelle 14: Postoperative Veränderung der Gedächtnisleistung (T1-T0) in Abhängigkeit von präoperativen Schlafstörungen	62
Tabelle 15: Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)	113

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überwachungsbogen	30
Abbildung 2: Erhebungsinstrumente zu den jeweiligen Messzeitpunkten.....	34
Abbildung 3: Delir-Flow-Chart (CAM-ICU).....	114

11 Anhang

A Patienteninformationen und Erinnerungsschreiben

- A.1 Patienteninformation
- A.2 Einverständniserklärung
- A.3 Erinnerungsschreiben

B Erhebungsinstrumente

- B.1 Prämedikationsbogen
- B.2 Fragebogen Depressivität (DeprPOCD)
- B.3 Weitere Instrumente der neuropsychologischen Testbatterie
- B.4 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)
- B.5 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)
- B.6 Delir: Confusion Assessment Method (CAM-ICU) und Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)

A Patienteninformationen und Erinnerungsschreiben

A.1 Patienteninformation



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie

Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Zentrum für Anästhesiologie
und Intensivmedizin

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

Martinistraße 52
20246 Hamburg

PatientInneninformation

Ist präoperativ bestehende Depressivität ein Prädiktor für das Auftreten von postoperativer kognitiver Dysfunktion (*POCD*)? – DeprPOCD

Kann eine depressive Stimmungslage das Auftreten von Aufmerksamkeits-, Merk- und Konzentrationsstörungen nach der Operation vorhersagen?

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

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Martinistrasse 52
20246 Hamburg

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

Sehr geehrte Frau/Herr _____,

in den letzten Jahren schenkt man der Tatsache, dass Menschen nach operativen Eingriffen an kognitiven Defiziten (postoperatives kognitives Defizit = *POCD*) leiden, immer mehr Beachtung. „Kognitives Defizit“ bedeutet, z.B. dass Sie sich nach einem operativen Eingriff schlechter als sonst konzentrieren können, unaufmerksamer sind oder 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.

Dabei weisen momentan Forschungen darauf hin, dass weitere Risikofaktoren eine präoperativ vorbestehende Depression oder depressive Symptome (Depressivität) und Angst sein könnten. Dies wollen wir weiter verfolgen.

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 durchführen, die Einschränkungen im Bereich von Aufmerksamkeit, Lern-, Merkfähigkeit, Problemlösen und Sprache überprüfen. Außerdem werden wir Angaben zu Angst, Depressivität, Demenz, Schmerzen, Delir, Sprache 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 erfragt, ein kurzer Test hinsichtlich postoperativer Verwirrtheit (Delir) wird am 2., 3. und 4. postoperativen Tag 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 depressive Symptome vor und nach der Operation 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.

Gegebenenfalls werden die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts in wissenschaftlichen Zeitschriften und auf Konferenzen veröffentlicht. Diese Veröffentlichungen werden keinerlei persönliche Daten enthalten, die Rückschlüsse auf Ihre Person ermöglichen. Zudem ist es möglich, dass die Forschungsergebnisse kommerziell genutzt, z.B. patentiert werden. An einem möglichen kommerziellen Nutzen werden Sie nicht beteiligt. Falls Sie Ihre Einwilligung widerrufen, werden wir die Daten nicht 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)¹ für die Dauer von 10 Jahren gespeichert. Bei der Pseudonymisierung¹ (Verschlüsselung) werden der Name und andere Identifikationsmerkmale (z.B. Teile des Geburtsdatums) durch z.B.: mehrstellige Buchstaben- oder Zahlenkombinationen, auch Code genannt, ersetzt, um die Identifizierung des Studienteilnehmers auszuschließen oder wesentlich zu erschweren.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

A.2 Einverständniserklärung



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie

Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Zentrum für Anästhesiologie
und Intensivmedizin

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

Martinistraße 52
20246 Hamburg

PatientInneneinverständniserklärung

Ist präoperativ bestehende Depressivität ein Prädiktor für das Auftreten von postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD)? – DeprPOCD

Kann eine depressive Stimmungslage das Auftreten von Aufmerksamkeits-, Merk- und Konzentrationsstörungen nach der Operation vorhersagen?

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 Telefonnummer: 0152 2282 7380

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

A.3 Erinnerungsschreiben



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie

Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Zentrum für Anästhesiologie
und Intensivmedizin

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

Martinstraße 52
20246 Hamburg

Prof. Dr. Rainer Kiefmann

Dr. Julia Wiede

Angela Scherwarth

Larissa Bäuerle
Email: larissabauerle@yahoo.de

Terminbestätigung: Neuropsychologische Untersuchung (3. Messzeitpunkt)

Studie „Ist präoperativ bestehende Depressivität ein Prädiktor für das Auftreten von postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD)?“

Sehr geehrte/r Frau/Herr Mustermann,

wir bedanken uns noch einmal sehr herzlich für Ihre Bereitschaft, auch weiterhin an unserer Nachsorgeuntersuchung und Studie teilzunehmen. Mit diesem Schreiben möchten wir Ihnen den telefonisch vereinbarten Termin (siehe unten) bestätigen. Wenn Sie eine **Lesebrille** oder **Hörhilfe** benötigen, bringen Sie diese bitte zu Ihrem Termin mit.

Für Rückfragen stehe ich Ihnen unter der **Telefonnummer (040) 7410-20100** gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

Larissa Bäuerle

Termin: Datum, Uhrzeit

Ort: Foyer des UKE. Sie werden dort von mir abgeholt.

B Erhebungsinstrumente

B.1 Prämedikationsbogen

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

B.2 Fragebogen Depressivität

Fragebogen DeprPOCD

Mit diesem Fragebogen möchten wir erfahren, ob Sie aktuell oder zu einem früheren Zeitpunkt in Ihrem Leben an einer Depression erkrankt sind. Bitte beantworten Sie alle nachfolgenden Fragen.

1. Sind Sie aktuell an einer Depression erkrankt? ja nein

Falls ja, beantworten Sie bitte die Fragen 1.1 bis 1.3. Ansonsten machen Sie bitte mit Frage 2 weiter.

1.1 Wann in etwa begann die Depression? _____ (Monat/Jahr)

1.2 Wer hat die Depression diagnostiziert?

- Hausarzt/Hausärztin Psychotherapeut/Psychotherapeutin
 Psychiater/Psychiaterin andere Person:  _____

1.3 Wird Ihre Depression behandelt? ja nein

Falls Ihre Depression behandelt wird, welche Behandlung erhalten Sie? Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die auf Sie zutreffen! (z.B. Medikamente und Psychotherapie)

- Medikamente Psychotherapie
 andere Therapie:  _____

Falls Sie eine Psychotherapie erhalten: Welche Art der Psychotherapie?

- Verhaltenstherapie Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie
 andere Therapieart:  _____

Falls Ihre Depression behandelt wird: Wie zufrieden sind Sie mit der Behandlung?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl von 1 bis 7 an. Bei einer 1 wären Sie maximal unzufrieden, bei einer 7 maximal zufrieden mit Ihrer Behandlung.

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

1 = sehr unzufrieden

7 = sehr zufrieden

2. Sind Sie früher an einer Depression erkrankt? ja nein

Falls ja, beantworten Sie bitte die Fragen 2.1 bis 2.3. Ansonsten machen Sie bitte mit Frage 3 weiter.

2.1 Wann war dies? Bitte tragen Sie alle Zeiträume ein.

von: _____ (Monat/Jahr) bis etwa: _____ (Monat/Jahr)

von: _____ (Monat/Jahr) bis etwa: _____ (Monat/Jahr)

2.2 Wer hat die Depression(en) damals diagnostiziert?

Hausarzt/Hausärztin Psychotherapeut/Psychotherapeutin

Psychiater/Psychiaterin andere Person:

 _____

2.3 Wurde(n) Ihre Depression(en) damals behandelt? ja nein

Falls Ihre Depression(en) behandelt wurde(n), welche Behandlung haben Sie erhalten? Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die auf Sie zutreffen! (z.B. Medikamente und Psychotherapie)

Medikamente Psychotherapie

andere Therapie:  _____

**Falls Sie damals eine oder mehrere Psychotherapien erhalten haben:
Welche Art der Psychotherapie(n)?**

Verhaltenstherapie Tiefenpsychologisch fundierte Psychotherapie

andere Therapieart:  _____

Falls Ihre Depression(en) früher behandelt wurde(n): Wie zufrieden waren Sie insgesamt mit der Behandlung/den Behandlungen?

Bitte kreuzen Sie eine Zahl von 1 bis 7 an. Bei einer 1 wären Sie maximal unzufrieden, bei einer 7 maximal zufrieden mit Ihrer früheren Behandlung.

1	2	3	4	5	6	7
---	---	---	---	---	---	---

1 = sehr unzufrieden

7 = sehr zufrieden

3. Leiden Sie unter Schlafstörungen?

ja nein

Falls ja, beantworten Sie bitte die Fragen 3.1 bis 3.5.

3.1 Haben Sie im Allgemeinen Probleme einzuschlafen?

ja nein

3.2 Haben Sie im Allgemeinen Probleme durchzuschlafen?

ja nein

3.3 Wachen Sie im Allgemeinen morgens früh auf und können dann nicht mehr einschlafen?

ja nein

3.4 Was löst Ihrer Meinung nach Ihre Schlafstörungen aus?

Bitte kreuzen Sie alle Antworten an, die auf Sie zutreffen!

Sorgen/Grübelgedanken Schichtarbeit Schmerzen

Störungen (z.B. Lärm) weiß ich nicht

anderes, nämlich:  _____

4.5 Nehmen Sie Medikamente zum Schlafen?

ja nein

Falls ja, welche Medikamente nehmen Sie?

 _____

Falls ja, wie häufig nehmen Sie dieses Medikament/diese Medikamente?

täglich

mehrmals pro Woche

1x pro Woche

mehrmals pro Monat

1-2x pro Monat

seltener als 1x pro Monat

B.3 Weitere Instrumente der neuropsychologischen Testbatterie

Die neuropsychologische Testbatterie enthielt nicht nur Verfahren zur Erfassung von Gedächtnisleistungen, sondern auch Tests zur Prüfung von *Aufmerksamkeit* und *Exekutivfunktionen*, die im Folgenden kurz beschrieben sind.

Zur *Aufmerksamkeitsprüfung* wurden zum einen die computergestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP, Zimmermann und Fimm, 2012, 2014), bestehend aus den Subtests Alertness, Go/Nogo und Inkompatibilität, eingesetzt, zum anderen wurde der Trailmaking Test (Reitan, 1992) verwendet.

Bei der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung muss der Proband innerhalb von drei Subtests auf visuelle bzw. auditive Reize durch einen einfachen Tastendruck reagieren. Entscheidend ist hier die Reaktionszeit und die Anzahl begangener Fehler.

Beim ersten Subtest „Alertness“, soll der Proband zunächst auf ein Kreuz, das in zufällig variierenden Intervallen auf dem Bildschirm erscheint, mit einem Tastendruck reagieren. Im zweiten Teil ertönt vor Präsentation des Kreuzes ein Warnton, der Tastendruck soll jedoch erst bei der Präsentation des Kreuzes erfolgen. Der zweite Subtest „Go/Nogo“ untersucht die Verhaltenskontrolle. Es werden in zufälliger Reihenfolge zwei verschiedene Kreuze präsentiert, reagiert werden soll jedoch nur bei dem einen der beiden Kreuze. Beim dritten Subtest „Inkompatibilität“ werden dem Probanden links oder rechts vom Fixationspunkt Pfeile präsentiert, die nach links bzw. rechts gerichtet sind. Reagiert werden soll mit einem Tastendruck der rechten oder linken Hand, je nach Pfeilrichtung.

Der Trailmaking Test besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil (Teil A) muss der Proband Zahlen von 1-25 so schnell wie möglich in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Im zweiten Teil (Teil B) werden vor allem exekutive Funktionen getestet. Dabei muss der Proband alternierend Zahlen in aufsteigender Reihenfolge und Buchstaben gemäß des Alphabets verbinden. Falls Fehler gemacht werden, wird der Patient vom Testleiter korrigiert. Auch hier ist das Ziel die Aufgabe möglichst schnell zu bewältigen.

Zur Testung der *Exekutivfunktionen* wurden die Subtests formallexikalischer und semantischer Kategorienwechsel des Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT; Aschenbrenner et al., 2000) verwendet. Bei dem formallexikalischen Teil besteht die Aufgabe darin innerhalb einer vorgegebenen Zeit alternierend Wörter mit zwei zuvor bestimmten Anfangsbuchstaben zu nennen. Beim semantischen Teil muss der Patient innerhalb einer vorgegebenen Zeit alternierend Worte zu zwei vorgegebenen Kategorien (z.B. Kleidungsstücke, Blumen, Sportarten, Früchte) nennen.

B.4 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)

Zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus der Patienten wurde der MWT-B eingesetzt. Pro Zeile (insgesamt 37) werden dem Patienten fünf Wörter präsentiert, von denen vier fiktive Neukreationen sind. Ziel ist es das umgangs- oder wissenschaftlich bekannte Wort zu detektieren und durchzustreichen (z.B. Oher – Ohr – Ehr – Ereh – Hor). Anhand der Gesamtzahl der richtig durchgestrichenen Wörter kann die Testleistung mit Referenzwerten verglichen werden. (Lehrl, 2005)

B.5 Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D)

Die HADS-D ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen und dient der Erfassung und Ausprägung von Angst und Depressivität in der vergangenen Woche bei Patienten mit körperlichen Erkrankungen. Der Fragebogen mit 14 Fragen kann sowohl als Screeningverfahren als auch als Verlaufsbeurteilung dienen. Die Ergebnisse sind nicht zur Diagnosestellung geeignet. In der Summe können pro Skala maximal 21 Punkte erreicht werden. Mittels Cut-off-Werten erfolgt die Einteilung in klinisch unauffällige Patienten und Patienten mit grenzwertigen oder schweren Symptomatiken.

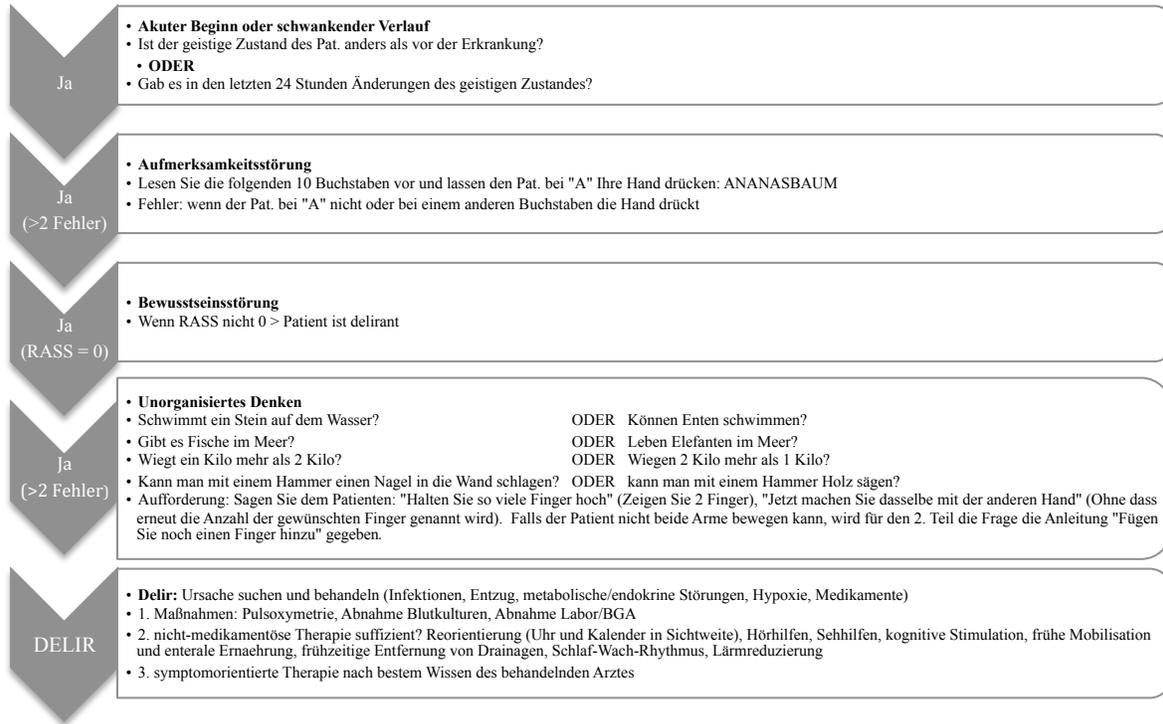
B.6 Delir: Confusion Assessment Method (CAM-ICU) und Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)

Um postoperativ delirante Zustände der Patienten erfassen zu können und von rein kognitiven Defiziten abzugrenzen, wurden die CAM-ICU und die RAAS verwendet. Entscheidend für die Diagnosestellung eines Delirs waren ein akuter Beginn oder schwankender Verlauf, Aufmerksamkeitsstörungen, Bewusstseinsstörungen und unorganisiertes Denken. Die Erhebungsinstrumente sind nachfolgend in Tabelle 15 und Abbildung 3 dargestellt.

Tabelle 15: Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS)

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

Abbildung 3: Delir-Flow-Chart (CAM-ICU)



12 Dank

Den Patientinnen und Patienten, die mich trotz ihrer schweren Krankheiten mit wertvollen Gesprächen sowie ihrer treuen Mitarbeit und Hilfe unterstützten.

Prof. Dr. Rainer Kiefmann für die Ermöglichung dieser Arbeit, die professionelle Planung und Umsetzung, das Engagement und das große Interesse an jedem seiner Schützlinge. Die spürbare Begeisterung für das Thema, die immer wieder Freude und Ansporn verbreitete.

Dr. Angela Scherwath, die mich bis zum Ende herzlich begleitete, für die unermüdliche Hilfsbereitschaft bei den Korrekturen und der statistischen Auswertung und die vielen motivierenden und aufbauenden Worte.

Dr. Julia Wiede, ohne die ich kein Teil der Arbeitsgruppe geworden wäre, für den Zuspruch und die freundliche Einarbeitung.

Den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Prämedikationsambulanz des UKE für die Unterstützung und die wertvolle Mithilfe bei der Koordination der Patientenrekrutierung. Insbesondere Lili Plümer, die mir immer Verständnis entgegenbrachte und mich in den entscheidenden Momenten unterstützte.

Den chirurgische Abteilungen des UKE für die Kooperation und freundliche Zusammenarbeit.

Julia Knothe, die alles am besten nachvollziehen kann, für die moralische Unterstützung und die vielen Gespräche.

Tobias Lamersdorf, der immer für mich da ist, für den Mut, den Zuspruch und die liebevolle Unterstützung.

Meiner Familie für ihre Aufmerksamkeit und Liebe.
Mama und Papa, ohne Euch stünde ich jetzt nicht hier.

Danke.

13 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

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