

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Angstsymptome im Verlauf kardiochirurgischer Eingriffe und deren Zusammenhang mit einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD)

Dissertation

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

vorgelegt von

Katharina Vogt aus Elmshorn

Hamburg 2020

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 10.05.2021**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Jürgen Gallinat

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

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------------|--|
| Aorta asc. Res. /Ersatz | Resektion/Ersatz der Aorta ascendens |
| ACB | coronary artery bypass graft/Aortokoronarer Bypass |
| AKE | Aortenklappenersatz |
| CAM-ICU | Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit |
| HADS-D | <i>Hospital Anxiety and Depression Scale</i> - Deutsche Version |
| M | Mittelwert |
| MIC-AKE | minimalinvasiver Aortenklappenersatz |
| MIC-MKE | minimalinvasiver Mitralklappenersatz |
| MID-CAB | minimalinvasiver direkter koronararterieller Bypass |
| MKE | Mitralklappenersatz |
| MMST | Mini Mental Status Test |
| MZP | Messzeitpunkt |
| MWT-B | Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest |
| NRS | Nummerische Ratingskala |
| OPCAB | Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass/Koronararterien- Bypass-Operation ohne Herzlungenmaschine |
| RWT | Regensburger Wortflüssigkeits-Test |
| SD | Standardabweichung |
| SF-12 | Kurzform des Short Form Health Survey (Fragebogen zum Gesundheitszustand) |
| T | Testungszeitpunkt |
| STAI | <i>Spielberger State Trait Anxiety Inventory</i> |
| TAVI | Kathetergestützter perkutaner Aortenklappenersatz |
| TAP | Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung |
| TKR/E | Trikuspidalklappenreparatur/-ersatz |
| TMT-A/-B | Trail Making Test |
| WAIS-IV | Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition |
| Z.n. | Zustand nach |

Inhaltsverzeichnis

| | |
|---|-----------|
| 1. Einleitung | 6 |
| 2. Theoretischer Hintergrund | 8 |
| 2.1. POCD | 8 |
| 2.1.1. Definition, Diagnostik, Prävalenz | 8 |
| 2.1.2. Abgrenzung zum postoperativen Delir | 9 |
| 2.1.3. Abgrenzung zur Demenz | 10 |
| 2.2. Angst | 11 |
| 2.2.1. Definition und komorbide Angstsymptomatik bei Patienten mit kardiologischen Erkrankungen | 11 |
| 3. Zielsetzung, Fragestellung, Hypothesen | 13 |
| 4. Methodik | 15 |
| 4.1. Rahmen der klinischen Studie und Studiendesign | 15 |
| 4.1.1. Stationärer Ablauf einer elektiv-kardiochirurgischen Operation | 15 |
| 4.1.2. Einschluss und Rekrutierung | 16 |
| 4.1.3. Durchführung und Messzeitpunkte der Studie | 17 |
| 4.2. Messinstrumente | 18 |
| 4.2.1. Neuropsychologische Testbatterie | 18 |
| 4.2.2. Selbsterhebungsinstrument | 18 |
| 4.2.3. Prämedikationsbogen | 19 |
| 4.3. Datenaufbereitung und statistische Datenanalyse | 20 |
| 5. Ergebnisse | 22 |
| 5.1. Stichprobe | 22 |
| 5.1.1. Teilnahmequoten | 22 |
| 5.1.2. Prüfung der Repräsentativität der Stichprobe | 24 |
| 5.2. Angstsymptome (HADS-D) | 29 |
| 5.3. Selbst eingeschätzte Belastungsfähigkeit | 31 |
| 5.4. Prävalenz von POCD und verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit | 31 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 5.5. | Ergebnisse zu Fragestellung 1 | 33 |
| 5.5.1. | Ergebnisse zu Hypothese 1.1 | 34 |
| 5.5.2. | Ergebnisse zu Hypothese 1.2 | 35 |
| 5.5.3. | Ergebnisse zu Hypothese 1.3 | 37 |
| 5.6. | Ergebnisse zu Fragestellung 2 | 38 |
| 5.6.1. | Ergebnisse zu Hypothese 2.1 | 38 |
| 5.6.2. | Ergebnisse zu Hypothese 2.2 und Hypothese 2.3 | 39 |
| 5.7. | Ergebnisse zu Fragestellung 3 | 39 |
| 5.7.1. | Ergebnisse zu Hypothese 3.1 | 39 |
| 5.7.2. | Ergebnisse zu Hypothese 3.2 und Hypothese 3.3 | 40 |
| 6. | Diskussion | 41 |
| 6.1. | Durchführung der Studie | 41 |
| 6.2. | Diskussion der Ergebnisse | 48 |
| 6.2.1. | Repräsentativität der Stichprobe | 48 |
| 6.2.2. | Prävalenz erhöhter Ängstlichkeit, deren postoperativer Verlauf und Zusammenhang mit der selbst eingeschätzten Belastungsfähigkeit | 52 |
| 6.2.3. | Zusammenhang zwischen Ausmaß von Angstsymptomen, kognitiver Leistungsfähigkeit und POCD | 55 |
| 6.2.1. | Zusammenhang zwischen Ausmaß von Angstsymptomen, der Prävalenz von POCD und der Variable Geschlecht | 57 |
| 6.3. | Fazit & klinische Relevanz | 60 |
| 7. | Zusammenfassung | 62 |
| 8. | Literaturverzeichnis | 63 |
| 9. | Danksagung | 74 |
| 10. | Lebenslauf | 75 |
| 11. | Eidesstattliche Erklärung | 76 |

1. Einleitung

Weltweit werden jährlich etwa 250 Millionen Operationen an Menschen durchgeführt (Berger *et al.*, 2015). Die Hälfte der Patient/-innen im fortgeschrittenen Lebensalter wird mindestens einmal operiert (Kotekar *et al.*, 2014). Die postoperative kognitive Dysfunktion, im Folgenden mit „POCD“ abgekürzt, stellt eine der häufigsten und gleichzeitig am wenigsten verstandenen postoperativen Komplikationen dar. Insbesondere mit fortgeschrittenem Lebensalter nimmt die Auftretenswahrscheinlichkeit zu. In den letzten Jahren ließ sich ein erhöhtes mediales und gesellschaftliches Interesse an dem Thema feststellen. Dabei mag für selbst nicht betroffene Menschen zunächst schwer nachvollziehbar sein, dass durch eine POCD durchaus schwerwiegende Folgen für die Patienten und ihr Umfeld zu befürchten sind, da die POCD in den meisten Fällen lediglich eine transiente Störung der Kognition darstellt. Studien der letzten Jahre zeigten hingegen, dass POCD-Patienten nicht nur unter einer generell schlechteren postoperativen Genesung litten, sondern auch unter einem erhöhten Mortalitätsrisiko (Rundshagen, 2014; Williams *et al.*, 2013). In der aktuellen Literatur zeigt sich darüber hinaus, dass erhöhte Ängstlichkeit ein unabhängiger Risikofaktor für einen Anstieg der Mortalität und Morbidität nach herzchirurgischen Operationen ist (Williams *et al.*, 2013). Zudem lässt sich feststellen, dass eine vermehrte Forderung nach einem präoperativen Screening zur Identifizierung von ängstlichen und somit potentiell vulnerablen Patienten (Cserep *et al.*, 2012; Sveinsdottir & Ingadottir, 2012) sowie nach einer generell intensivierten Forschung auf dem Themengebiet der prä- und postoperativen Angst besteht (Berger *et al.*, 2015; Guo, 2015; Kok *et al.*, 2016; Kotekar *et al.*, 2014; Tully *et al.*, 2015). Dies greift die vorliegende Arbeit auf, indem sie sich auf die Untersuchung von Angst und POCD in Zusammenhang mit herzchirurgischen Operationen fokussiert. Die Arbeit wurde im Rahmen der Studie „DelPOCD“ angefertigt, die im Jahr 2014 von der Arbeitsgruppe Gerontoanästhesiologie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) initiiert wurde. Dabei handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Studie zur Überprüfung der Auswirkungen einer nicht-medikamentösen Delirprophylaxe auf die Entwicklung einer POCD bei kardiochirurgischen Patienten im Alter von über 60 Jahren. In dieser Dissertation soll untersucht werden, wie sich Angstsymptome im Verlauf kardiochirurgischer Eingriffe verhalten. Außerdem soll geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Angstsymptomen, der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie der Inzidenz von POCD bei kardiochirurgischen Patienten

besteht. In der Literatur lässt sich feststellen, dass viele Arbeiten, die sich mit perioperativer Ängstlichkeit beschäftigen, die Relevanz des Geschlechts der Patienten herausstellen. Studien der vergangenen Jahre zeigten, dass Frauen im perioperativen Setting unter einer stärkeren Angstsymptomatik leiden als Männer (Grady *et al.*, 2016; Szczepanska-Gieracha *et al.*, 2012; Tung *et al.*, 2009). Wie der Verlauf der Angstsymptome im Vergleich der Geschlechter sich in dieser Stichprobe darstellt und ob sich das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für eine POCD herauskristallisiert, war eine weitere Fragestellung.

Die vorliegende Arbeit möchte einen wichtigen Beitrag für die medizinische Versorgung älterer Menschen leisten, da gerade diese die Hauptrisikogruppe für die Entwicklung einer POCD darstellen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1. POCD

2.1.1. Definition, Diagnostik, Prävalenz

Bei der POCD handelt es sich um eine in den meisten Fällen transiente Störung der Kognition. In nur etwa einem Prozent der Fälle persistiert die POCD (Abildstrom *et al.*, 2000). Die zugrundeliegende Pathologie sowie die dafür verantwortlichen Faktoren im perioperativen Setting sind noch nicht umfassend geklärt. Von einer multifaktoriellen Genese wird allgemein hin ausgegangen. Es ließ sich ebenfalls feststellen, dass bei Vorliegen einer POCD mit einer schlechteren postoperativen Genesung, stärkerer Inanspruchnahme des Gesundheitssystems, Abnahme der Lebensqualität und Eigenständigkeit (Funder *et al.*, 2009) und sogar mit einer erhöhten Mortalitätsrate zu rechnen ist (Kastaun *et al.*, 2016; Monk & Price, 2011; O'Brien *et al.*, 2013; Rundshagen, 2014; Williams *et al.*, 2013). POCD stellt keine Diagnose gemäß DSM- oder ICD-Kriterien dar, sondern ist vielmehr eine Funktionsstörung, die anhand von Unterschieden zwischen dem prä- und postoperativen kognitiven Zustand erkennbar ist. Dieser Unterschied wird im Rahmen von neuropsychologischen Testungen untersucht, wobei verschiedene Bereiche der Kognition abgeprüft werden müssen.

In den 1960iger Jahren erschienen die ersten Veröffentlichungen zum postoperativen Verwirrtheitszustand. Über die folgenden 20 Jahre wurden nur vereinzelte Studien dazu publiziert (Falkowski, 1971; Gilberstadt & Sako, 1967; Gotze *et al.*, 1985; Schwarz *et al.*, 2011; Weiss, 1966). In den neunziger Jahren des letzten Jahrhunderts verstärkte sich das Interesse und 1998 wurde die erste große prospektive multinationale Studie („ISPOCD“) veröffentlicht (Moller *et al.*, 1998).

Ab wann genau kognitive Veränderungen als POCD gewertet werden, wurde bisher noch nicht klar definiert. Im Jahr 1995 gab die Gesellschaft der Thoraxchirurgen zwar ein „Statement of Consensus on Assessment of Neurobehavioral Outcomes After Cardiac Surgery“ (Murkin *et al.*, 1995) mit einer Empfehlung hinsichtlich der zu benutzenden Testbatterie zur Identifizierung kognitiver Defizite heraus. Aber obwohl es in den darauffolgenden Jahren eine Vielzahl von Studien weltweit zu dem Thema POCD gab, fällt es weiterhin schwer, allgemeingültige Aussagen über Prävalenz, Risikofaktoren, geeignete Diagnostik und Prävention zu treffen. Dies scheint darin begründet zu sein, dass die Patientengruppen in den Studien zu heterogen sind, die Studien oft unterschiedliche Instrumente zur Detektion der POCD benutzen und die

Studiendesigns sich zu stark voneinander unterscheiden, als dass sie sich miteinander vergleichen ließen (Miller, 2015; Rasmussen *et al.*, 2001; Rudolph *et al.*, 2010; Rundshagen, 2014).

Zudem kann die subjektive Beschwerdesymptomatik des Patienten nicht zwangsweise an den objektiven Testungen festgemacht werden (Miller, 2015) und umgekehrt (Rundshagen, 2014). Wohl aufgrund dieser beschriebenen Problematiken schwanken bezüglich der Auftretenshäufigkeit einer POCD die Angaben in der Literatur beträchtlich. In der frühen postoperativen Phase nach einer kardiochirurgischen Operation finden sich laut Rasmussen *et al.* Angaben zur POCD-Rate zwischen 24 % bis 79 % und einige Monate postoperativ zeigten sich Raten bis zu 57 % (Rasmussen *et al.*, 2001). Bis dato angenommene Risikofaktoren sind fortgeschrittenes Alter, kardiale, zerebrale und/oder vaskuläre Vorerkrankungen, Alkoholabhängigkeit, niedriges Bildungsniveau und bereits vorhandene leichte kognitive Einschränkungen (Bekker *et al.*, 2010; Ghaffary *et al.*, 2015; Messerotti Benvenuti *et al.*, 2014), intra- und postoperative Komplikationen (Cserep *et al.*, 2012; Miller, 2015; Sveinsdottir & Ingadottir, 2012) sowie das Vorliegen einer Insulinresistenz und Diabetes Mellitus (Feinkohl *et al.*, 2017; Tang *et al.*, 2017). Ein weiterer Risikofaktor für das Auftreten einer POCD ist das postoperative Delir (Mu *et al.*, 2011).

2.1.2. Abgrenzung zum postoperativen Delir

Trotz teilweiser gemeinsamer Risikofaktoren müssen das postoperative Delir und die POCD klar voneinander getrennt werden. Bei der schwierig zu diagnostizierenden und subakut auftretenden POCD liegen Beeinträchtigungen im Bereich des Lernens, des Gedächtnisses, der Sprache und des Rechnens vor, ohne dass sich die Vigilanz oder die Orientierung beeinträchtigt zeigt (Miller, 2015). Das postoperative Delir hingegen ist ein akuter Verwirrtheitszustand, der tageszeitlich fluktuiert und mit Beeinträchtigung von Bewusstsein, Wahrnehmung, Orientierung und Gedächtnis einhergeht. Es können zudem Denkstörungen, ein gestörter Schlaf-Wachrhythmus und Halluzinationen auftreten. Bis zu 40 % der Patienten erreichen den kognitiven Zustand nicht mehr, den sie vor dem postoperativen Delir besaßen (O'Brien *et al.*, 2013). Das postoperative Delir tritt in zwei unterschiedlichen Formen auf. Zum einen gibt es den hypoaktiven Typ, bei dem der Patient sich ruhig und introvertiert zeigt, wenig spricht, kaum agiert und somit für das Krankenhauspersonal wenig auffällig ist. Zum anderen existiert der hyperaktive Typ, wobei die Patienten hierbei stark agitiert sind, eventuell durch

Aggressivität und Bettflüchtigkeit auffallen und somit folglich mehr Aufmerksamkeit auf sich ziehen. Dies führt zu der Konsequenz, dass weniger hypoaktive als hyperaktive Delirzustände diagnostiziert und behandelt werden und insgesamt sogar zwei Drittel aller deliranten Symptome unentdeckt bleiben (E. W. Ely *et al.*, 2004; Girard *et al.*, 2008; Inouye, 2006). Es gibt Schätzungen für die USA, bei denen angenommen wird, dass ein postoperatives Delir bei mindestens 20 % der jährlich etwa 12,5 Millionen über 65-jährigen Patienten auftritt, und dass die Kosten des Krankenhausaufenthalts bei Auftreten der genannten Komplikation um jeweils 2500 Dollar steigen (Inouye, 2006). Ebenso steigt auch das Risiko für eine Reintubation, was mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt und erhöhten Kosten einhergeht (Balas *et al.*, 2007; Pun & Ely, 2007). Nicht zuletzt erhöht sich die Mortalität postoperativ um das Dreifache, nachdem ein postoperatives Delir aufgetreten ist (E. W. Ely *et al.*, 2004; Sanders, 2002). Dies macht es umso notwendiger, auch die klinisch weniger eindrücklichen Formen des postoperativen Delirs zu identifizieren. Mit einem erhöhten Delirrisiko assoziierte Faktoren sind fortgeschrittenes Alter, sensorische Deprivation (Hör- und/oder Seheinschränkungen), Schlafstörungen und soziale Isolation (Monk & Price, 2011). Sowohl der Pathomechanismus der POCD als auch des postoperativen Delirs konnten bisher nicht umfassend erklärt werden. Bekannt ist allerdings bereits, dass beide multifaktoriell bedingt sind. Beispiele für gemeinsame Risikofaktoren, die dabei identifiziert werden konnten und somit auch Gemeinsamkeiten in Bezug auf die Pathomechanismen wahrscheinlich machen, sind das fortgeschrittene Alter, eine niedrige Schulbildung, die Einnahme von Benzodiazepinen, eine eingeschränkte neurokognitive Funktion, ein schlechter Allgemeinzustand sowie postoperative Infektionen.

2.1.3. Abgrenzung zur Demenz

Demenz ist im Gegensatz zur POCD ein chronisch-progressives Syndrom. Es treten Störungen in multiplen höheren kortikalen Funktionen auf. Hierunter kann es zur Beeinträchtigung des Gedächtnisses, des Denkens, der Orientierung, der Auffassungsgabe, des Lernens, des Rechnens, der Sprache sowie des Urteilsvermögens kommen. Begleitend können Probleme mit der emotionalen Kontrolle, dem Sozialverhalten und einem verminderten Antrieb auftreten. Die Bewusstseinslage ist hingegen nicht beeinträchtigt. Demenz wird in der Regel erst diagnostiziert, nachdem die Symptome länger als sechs Monate präsent sind (Miller,

2015). Ob das perioperative Setting und/oder die POCD unabhängig davon ein erhöhtes Risiko darstellen, an Demenz zu erkranken, konnte zwar noch nicht abschließend geklärt werden (Berger *et al.*, 2014), die POCD als solche stellt aber wahrscheinlich keinen Risikofaktor dar (Steinmetz *et al.*, 2013).

2.2. Angst

2.2.1. Definition und komorbide Angstsymptomatik bei Patienten mit kardiologischen Erkrankungen

Angst ist eine der Basisemotionen des Menschen und ist somit in jedem Menschen unabhängig von Herkunft und Erziehung gleichsam vorhanden. Es handelt sich um ein komplexes Gefühl aus Furcht, Sorge, starkem Unbehagen und eventuell Gefühlen der Ohnmacht. Patienten, die an einer oder mehreren chronischen Erkrankung(en) leiden, haben in 30 % - 50 % der Fälle mit psychischen Komorbiditäten wie Angststörungen und Depression zu kämpfen (Cimpean & Drake, 2011; Easton *et al.*, 2016). Die Prävalenz von Angststörungen bei Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung liegt generell etwa 2-3 % höher als in der Normalbevölkerung (Tully *et al.*, 2014). Kommt es nun im Rahmen der Grunderkrankung zu einem kardiochirurgischen Eingriff, liegt die Prävalenz der Angstsymptomatik in dieser Patientengruppe präoperativ bei ca. 35 % und steigt einen Tag postoperativ noch einmal weiter auf etwa 55 % an (Gu *et al.*, 2016). In Anbetracht der Erkenntnisse, die 2013 durch zwei unterschiedliche Veröffentlichungen von Williams *et al.* und Watkins *et al.* gewonnen werden konnten, wird klar, warum Ängstlichkeit für das Outcome der Patienten eine entscheidende Variable bei kardiochirurgischen Operationen ist. Es konnte gezeigt werden, dass hohe Ängstlichkeit vor einem kardiochirurgischen Eingriff ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte Mortalität und Morbidität ist (Watkins *et al.*, 2013; Williams *et al.*, 2013). In den vergangenen Jahren wurden einige Studien zum Pathomechanismus bezüglich Angst und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko durchgeführt. Hierbei konnte gezeigt werden, dass Ängstlichkeit den Sympathikotonus dauerhaft erhöht (Alvarenga *et al.*, 2006), zu mehr Entzündungsaktivität im Körper führt (A. M. Brennan *et al.*, 2009; O'Donovan *et al.*, 2010) und Gerinnungsfaktoren aktiviert werden. Tully *et al.* konnten 2015 in einer Studie zeigen, dass die generalisierte Angststörung signifikant mit schweren kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen nach koronararteriellen Bypass Operationen assoziiert war (Tully *et al.*, 2015). Zu der Frage, welche Faktoren im perioperativen Setting zu Angstsymptomen führen, veröffentlichten Gallagher *et al.*

2007 einen Artikel über die speziellen Sorgen und Bedürfnisse von kardiochirurgischen Patienten (McKinley, 2007). Mithilfe des *Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS) wurden Prädiktoren für erhöhte Ängstlichkeit (Summenwerte ≥ 8 im *Subscale Anxiety*) identifiziert. Präoperativ waren dies: Das weibliche Geschlecht, Sorgen über die Wartezeit bis zur Operation, Schmerz/Unwohlsein und die Sorge um das Wiedererlangen der Lebensqualität/Lebensweise nach der Operation. Als Prädiktoren für erhöhte Ängstlichkeit postoperativ (stationär) zeigten sich die Einnahme von angstlösenden oder antidepressiven Mitteln, erhöhte präoperative Ängstlichkeit, Schlafstörungen, sowie die Sorge darüber, dass die persönlichen Dinge für den Patienten außer Reichweite und somit nicht verfügbar sind. Patienten, die nach der Entlassung unter einer hohen Ängstlichkeit litten, waren älter, zeigten bereits präoperativ eine erhöhte Ängstlichkeit und sorgten sich über Schmerzen und Unwohlsein. Ähnliche Feststellungen wurden im Jahre 2012 von Sveinsdottir *et al.* in einem Artikel des *European Journal of Cardiovascular Nursing* veröffentlicht, in dem Patienten von Angst vor Schmerzen, postoperativen Symptomen, unzureichenden Informationen vor der Entlassung, schlechter Genesung und Schlafstörungen berichteten (Sveinsdottir & Ingadottir, 2012).

3. Zielsetzung, Fragestellung, Hypothesen

Die vorliegende Doktorarbeit zielt auf die Untersuchung von Angstsymptomen im Verlauf kardiochirurgischer Eingriffe und deren Zusammenhang mit einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD). Nachfolgend werden die Fragestellungen und Hypothesen dieser Arbeit dargestellt.

Fragestellung 1:

Wie hoch ist der Anteil kardiochirurgischer Patienten, der präoperativ erhöhte Angstwerte aufweist? Sind präoperativ erhobene Angstwerte mit der selbst eingeschätzten Belastungsfähigkeit assoziiert? Wie ist der zeitliche Verlauf von Angstsymptomen innerhalb der ersten drei Monate nach einem kardiochirurgischen Eingriff?

Hypothese 1.1

Präoperativ weist etwa ein Drittel kardiochirurgischer Patienten erhöhte Angstwerte (Summenwert HADS-D-Angstskala ≥ 8) auf.

Hypothese 1.2:

Patienten, die präoperativ unter einer stark verminderten selbst eingeschätzten Belastungsfähigkeit leiden, sind ängstlicher als Patienten, die unter keiner oder einer leicht verminderten selbst eingeschätzten Belastungsfähigkeit leiden.

Hypothese 1.3:

Die Angstsymptome der Patienten nehmen über die drei Messzeitpunkte (T0: präoperativ, T1: 1 Woche postoperativ, T2: 3 Monate postoperativ) signifikant ab.

Fragestellung 2:

Findet sich präoperativ ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Angstsymptomen und der kognitiven Leistungsfähigkeit kardiochirurgischer Patienten? Leiden präoperativ ängstlichere Patienten zu T1 (1 Woche postoperativ) und zu T2 (3 Monate postoperativ) häufiger an einer POCD als Patienten, die präoperativ ein geringeres Ausmaß von Angstsymptomen aufweisen?

Hypothese 2.1:

Je höhere Angstwerte Patienten vor einem kardiochirurgischen Eingriff aufweisen, desto schlechter fällt zu diesem Messzeitpunkt ihre kognitive Leistungsfähigkeit aus.

Hypothese 2.2:

Patienten, die präoperativ ängstlicher sind, entwickeln zu T1 (1 Woche postoperativ) häufiger eine POCD als Patienten, die präoperativ weniger ängstlich sind.

Hypothese 2.3:

Patienten, die präoperativ ängstlicher sind, weisen zu T2 (3 Monate postoperativ) häufiger eine POCD auf als Patienten, die präoperativ weniger ängstlich sind.

Fragestellung 3:

Findet sich zu den jeweiligen Messzeitpunkten ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Angstsymptomen und der Variablen Geschlecht? Fällt die präoperativ erhobene kognitive Leistungsfähigkeit bei weiblichen Patienten schlechter aus als bei männlichen Patienten? Weisen weibliche Patienten zu T1 (1 Woche postoperativ) und zu T2 (3 Monate postoperativ) eine höhere POCD-Rate auf als männliche Patienten?

Hypothese 3.1:

Weibliche Patienten sind zu allen Messzeitpunkten (T0: präoperativ, T1: 1 Woche postoperativ, T2: 3 Monate postoperativ) signifikant ängstlicher als männliche Patienten.

Hypothese 3.2:

Zu T1 (1 Woche postoperativ) ist die POCD-Rate unter weiblichen Patienten höher als unter männlichen Patienten.

Hypothese 3.3:

Zu T2 (3 Monate postoperativ) ist die POCD-Rate unter weiblichen Patienten höher als unter männlichen Patienten.

4. Methodik

4.1. Rahmen der klinischen Studie und Studiendesign

Die vorliegende Arbeit wurde als Teilstudie im Rahmen einer am UKE laufenden randomisierten kontrollierten Studie zur Überprüfung des Einflusses einer nicht-medikamentösen Delirprophylaxe auf die Auftretenshäufigkeit einer POCD (DeIPOCD) der Arbeitsgruppe Gerontoanästhesiologie realisiert. In die Analysen einbezogen werden konnten Datensätze von 183 Patienten, die von der Autorin dieser Arbeit und einer weiteren Doktorandin rekrutiert und untersucht wurden. Die Kontroll- und die Interventionsgruppe der Hauptstudie erhielten beide die übliche Versorgung durch das medizinische Personal (Standardbehandlung sowie ein perioperatives Delirmonitoring. Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich eine nicht-medikamentöse Delirprophylaxe. Im Folgenden soll zunächst beschrieben werden, wie im Allgemeinen der stationäre Ablauf einer elektiv-kardiochirurgischen Operation ist. Daran anschließend werden die Ein- und Ausschlusskriterien zur Teilnahme an der Studie geschildert sowie der Ablauf der Probandenrekrutierung. Wie und zu welchen Messzeitpunkten die Patienten getestet wurden und worum es sich bei dem Delirmonitoring- und der -prophylaxe handelt, wird im letzten Teilabschnitt beschrieben.

4.1.1. Stationärer Ablauf einer elektiv-kardiochirurgischen Operation

Vorab muss erwähnt werden, dass der Krankheitsverlauf und somit auch die Behandlung eines jeden Patienten individuell verschieden ist und sich nur grob verallgemeinern lässt. Bei einem elektiven Eingriff werden die Patienten ein bis zwei Tage präoperativ ins Krankenhaus einbestellt. Auf der präoperativen Station wird ihnen ihr Zimmer zugewiesen und sie werden pflegerisch aufgenommen. Auf der Station wird dann geplant, welche Untersuchungen vor der Operation durchgeführt werden müssen oder ob der Patient bereits ausreichende Vorbefunde mitgebracht hat. In der Regel bekommen die Patienten, die einen kardiochirurgischen Eingriff erwarten, eine Kardioechographie sowie ein Thorax-Röntgenbild. Liegen die Befunde vor und entsprechen diese der Indikationsstellung für die geplante Operation, wird der Patient endgültig auf den Operationsplan gesetzt. Es folgt dann jeweils ein Aufklärungsgespräch durch einen ärztliche/n Mitarbeiter/in der Anästhesie über die Narkose sowie über die Operation durch einen ärztliche/n Mitarbeiter der

Kardiochirurgie. Nach der Operation befindet sich der Patient zunächst zur Überwachung auf der kardiochirurgischen Intensivstation. Nachdem die Kreislaufstabilität des Patienten durch die intensivmedizinische Betreuung gewährleistet ist, wird der Patient auf die postoperative Normalstation verlegt. Sobald es möglich ist, werden dem Patienten Drainagen, die das Wundsekret aus dem Operationsgebiet fördern sowie der präoperativ eingeführte Blasenkatheter gezogen. Ebenso wird bereits auf der Intensivstation, durch Physiotherapeuten angeleitet, versucht, die Patienten zu mobilisieren. Nach ausreichender stationärer Genesung wird zumeist für die Patienten direkt im Krankenhaus eine Anschlussheilbehandlung geplant. Ist der frühe postoperative Verlauf positiv und fühlt der Patient sich sicher genug, kann der Patient in die Anschlussheilbehandlung entlassen werden, die zumeist einige Wochen in Anspruch nimmt.

4.1.2. Einschluss und Rekrutierung

Einschlusskriterien in die Studie waren ein Mindestalter von 60 Jahren und eine kardiochirurgische Operation mit einer Narkosedauer von mindestens 200 Minuten. Als Ausschlusskriterien wurden Analphabetismus, Deutsch nicht als Muttersprache, geistige Behinderung, nicht korrigierbare Seh-/Hörstörung, aktueller oder stattgehabter Substanzabusus, Psychose, neurologische Erkrankungen [z.B. M. Parkinson, eine diagnostizierte Demenz oder ein Wert < 24 in der Mini-Mental State Examination (Cserep *et al.*)], schwere Leber- oder Nierenerkrankungen und fortgeschrittene Krebserkrankungen definiert. Die Rekrutierung der Probanden erfolgte mithilfe des kardiochirurgischen Operationsplans. Dieser gab Aufschluss darüber, bei welchen Patienten welche Eingriffe in den folgenden Tagen voraussichtlich durchgeführt werden. Sofern Alter und Narkosedauer für den Einschluss in die Studie passend waren, wurden die potenziellen Probanden auf der präoperativen Station besucht und ausführlich über die Studie aufgeklärt. Dabei hatten die Patienten die Möglichkeit, alle bestehenden Fragen in Ruhe zu klären. Lag das Interesse der Patienten an der Teilnahme vor, erfolgte die anamnestische Überprüfung der Ausschlusskriterien unter Heranziehung der Patientenakte. Sofern alle Kriterien studienkompatibel waren, konnte bei vorhandenem Einverständnis des Patienten der Studieneinschluss erfolgen.

4.1.3. Durchführung und Messzeitpunkte der Studie

Nach erfolgreicher Rekrutierung und Einschluss eines Patienten in die Studie, erfolgte die Randomisierung, d.h. die zufällige Zuteilung des Patienten in die Kontroll- oder Interventionsgruppe der Hauptstudie. Beide Gruppen erhielten die gleiche medizinische Versorgung durch das Personal. Ebenso wurden die Patienten beider Gruppen zu denselben drei Messzeitpunkten (MZP: T0, T1 und T2) neuropsychologisch getestet, um kognitive Veränderungen detektieren zu können. Aufbau und Durchführung der Testungen werden im folgenden Kapitel erläutert. Der Unterschied zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe bestand darin, dass die Interventionsgruppe zusätzlich durch die Autorin und eine weitere Doktorandin eine nicht-medikamentöse Delirprophylaxe erhielt.

Das Delirmonitoring wurde mittels der Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) (E. W. Ely *et al.*, 2001; Guenther *et al.*, 2010; Nishimura *et al.*, 2016; Plaschke *et al.*, 2008) durchgeführt. Hierzu werden dem Patienten systematisch verschiedene Fragen gestellt. Dabei soll die Aufmerksamkeit erfasst sowie psychische Veränderungen, unorganisiertes Denken und Bewusstseinsveränderungen detektiert werden. Zur Prüfung, ob ein Delirmonitoring sinnvoll durchführbar ist, diente die Richmond Agitation and Sedation Scale (RASS) (E Wesley Ely *et al.*, 2003; Sessler *et al.*, 2002), die Aussagen über die Vigilanz des Patienten trifft. CAM-ICU und RASS wurden jeweils drei Mal täglich erhoben.

Für die nicht-medikamentöse Delirprophylaxe wurde am präoperativen Tag sowie an den ersten 7 postoperativen Tagen anhand einer Checkliste untersucht, ob die Umgebungsbedingungen der Patienten optimiert werden konnten, da dies laut S3-Richtlinien ((DGAI) & (DIVI), 2015) eine hohe Bedeutung bei der Stressreduktion der Patienten hat. Dabei sollte die Reorientierung gefördert werden, indem sich eine Uhr und ein Kalender in Sichtweite des Patienten befanden. Außerdem sollte darauf geachtet werden, dass der Schlaf-Wach-Rhythmus eingehalten, Lärm vermieden und Seh- und Hörhilfen, sofern vorhanden, getragen wurden. Zudem sollte durch das Monitoring überprüft werden, ob für kognitive Stimulation gesorgt wurde, Drainagen frühzeitig entfernt wurden, die Patienten frühzeitig mobilisiert und enteral ernährt wurden.

Um kognitive Veränderungen detektieren zu können, wurden drei neuropsychologische Testungen mit allen Probanden durchgeführt. Die Testungen fanden präoperativ (T0), etwa eine Woche postoperativ (T1) und drei Monate

postoperativ (T2) statt. Der Aufbau dieser Testungen wird im folgenden Kapitel beschrieben.

4.2. Messinstrumente

4.2.1. Neuropsychologische Testbatterie

Die neuropsychologische Testbatterie bestand aus den folgenden Messinstrumenten: Zu Beginn wurde mithilfe des MMST-2 (Babacan-Yildiz *et al.*, 2016; Mazzoni *et al.*, 1992; Rami *et al.*, 2009) geprüft, ob ein Hinweis auf das Vorliegen einer auffälligen kognitiven Leistungsfähigkeit besteht (Ausschlusskriterium: Wert < 24). Zur Prüfung der Aufmerksamkeit wurde die computergestützte Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP 2.3) (Leclercq & Zimmermann, 2004) eingesetzt und die drei Subtests Alertness, Go/NoGo und Inkompatibilität durchgeführt. Darüber hinaus kam der Trail Making Test/Form A+B (TMT-A, TMT-B) (Fellows *et al.*, 2017; Vazzana *et al.*, 2010) zum Einsatz. Zur Prüfung von Gedächtnisfunktionen wurden zum einen der Untertest "Zahlenspanne vorwärts und rückwärts" der Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS-IV) (Canivez & Watkins, 2010), zum anderen der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) (Helmstaedter & Durwen, 1990; Meister *et al.*, 2013) durchgeführt. Zur Messung von Exekutivfunktionen wurde je ein Subtest zum formallexikalischen und semantischen Kategorienwechsel des Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT) (Aschenbrenner *et al.*, 2000) angewandt. Zudem wurde das prämorbid Intelligenzniveau mithilfe des Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztests (MWT-B) (Lehrl *et al.*, 1995; Wiessner & Felber, 1981) geschätzt. Um einen Gedächtniseffekt zu schmälern, wurden zu den verschiedenen MZP beim VLMT und RWT Parallelversionen der Tests benutzt.

4.2.2. Selbsterhebungsinstrument

Angst und Depressivität wurden mithilfe der *Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version* (HADS-D) (Christoph Herrmann-Lingen, 2011) erfasst. Es handelt sich dabei um ein Selbstbeurteilungsverfahren, das 1983 durch Zigmond und Snaith entwickelt wurde (Zigmond & Snaith, 1983). Die Bearbeitungszeit beträgt etwa 2-6 Minuten. In dem Fragebogen finden sich je 7 alternierend dargebotene Angst- und Depressionsitems, insgesamt also 14 Items. Die Fragen beziehen sich jeweils auf die vergangene Woche. Bei jedem Item können bis zu drei Punkte erreicht werden, somit beträgt der je Skala maximal zu erreichende Wert 21. Dieser Test eignet sich sowohl

zum Screening als auch zur Verlaufsdokumentation. Von Zigmond und Snaitth empfohlen wurde ein *Cut-off*-Wert von ≥ 8 als Hinweis auf klinisch signifikant erhöhte Angst- beziehungsweise Depressionswerte. In vielen Publikationen wurde ebenfalls mit diesen *Cut-off*-Werten gearbeitet, wodurch sich eine gute Vergleichbarkeit ergibt (Easton *et al.*, 2016; Gu *et al.*, 2016; McKinley, 2007; Y. J. Wang *et al.*, 2008; Watkins *et al.*, 2013; Williams *et al.*, 2013). Folglich wird auch in der vorliegenden Arbeit mit dem oben genannten *Cut-off*-Wert gerechnet. Für die HADS-D wurde eine interne Konsistenz mit einem Cronbachs Alpha von 0,67 bis 0,90 (mittlere interne Konsistenz von $\alpha = 0,82$) berechnet (Bjelland *et al.*, 2002). Es zeigte sich eine Retestreliabilität von $r > 0,8$ und eine mittlere Spezifität und Sensitivität von $\geq 0,8$ (Hicks & Jenkins, 1988; Hopwood *et al.*, 1991; Wilkinson & Barczak, 1988). Die HADS-D wurde von den Patienten jeweils nach Durchführung der neuropsychologischen Testbatterie ausgefüllt. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde die Angstskaala des Messinstruments verwendet.

4.2.3. Prämedikationsbogen

Präoperativ wurde eine umfassende organische Krankheits- sowie Alkohol-, Nikotin- und Medikamentenanamnese über einen standardisierten Prämedikationsbogen erhoben. Über diesen Bogen wurde auch die im Rahmen der vorliegenden Arbeit relevante Variable „körperliche Belastungsfähigkeit“ erfasst. Hierfür wurden die Patienten gebeten, ihre körperliche Verfassung einzuschätzen, wobei folgende Kategorien vorgegeben wurden: „Sportlich/Ich kann >2 Stockwerke laufen“, „Ich kann < 2 Stockwerke laufen“ und „Ich kann in der Ebene X m laufen“. Dabei bezog sich die körperliche Verfassung auf das Herzkreislaufsystem. War es einem Patienten beispielsweise nicht möglich, aufgrund eines Hüftleidens Treppen zu steigen, wurde er darum gebeten, dieses bei der Einschätzung seiner körperlichen Leistungsfähigkeit außen vor zu lassen. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die im Rahmen dieser Arbeit verwendeten Messinstrumente pro Messzeitpunkt.

Tabelle 1: Im Rahmen der vorliegenden Arbeit verwendete Subtests/Messinstrumente

| Erfasste Bereiche und Messinstrumente | Messzeitpunkte | | |
|---|----------------|----|----|
| | T0 | T1 | T2 |
| Prämorbidem Intelligenzniveau (MWT-B) | X | | |
| Aufmerksamkeit (Subtest Alertness aus der TAP, TMT-A/-B) | X | X | X |
| Gedächtnisfunktion (Subtest Zahlenspanne aus der WAIS-IV, VLMT) | X | X | X |
| Exekutivfunktion (formallexikalischer und semantischer Kategorienwechsel aus dem RWT) | X | X | X |
| Angstskala (HADS-D) | X | X | X |
| Globale kognitive Funktionsfähigkeit (MMST) | X | | |

Anmerkung: HADS-D: *Hospital Anxiety and Depression Scale* - Deutsche Version, MMST: Mini Mental Status Test, MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, RWT: Regensburger Wortflüssigkeitstest, TAP: Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung, TMT-A/-B: Trail Making Test Form A und B, VLMT: Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest, WAIS-IV: Wechsler Adult Intelligence Scale - Fourth Edition

4.3. Datenaufbereitung und statistische Datenanalyse

Die Datenanalyse wurde mit der Statistiksoftware „IBM SPSS Statistics“ – Version 25 (Mushquash & O'Connor, 2006; Yin *et al.*, 2006) durchgeführt.

Aus der neuropsychologischen Testbatterie wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit insgesamt 9 Kennwerte aus den verschiedenen Testverfahren extrahiert, um die kognitive Leistungsfähigkeit der Probanden zu beurteilen: Zwei Kennwerte des VLMT (Helmstaedter & Durwen, 1990; Meister *et al.*, 2013), zwei Kennwerte des TMT (TMT-A- und TMT-B) (Fellows *et al.*, 2017; Vazzana *et al.*, 2010), ein Kennwert aus der TAP (Subtest Alertness) (Leclercq & Zimmermann, 2004), zwei Kennwerte des Untertests „Zahlenspanne“ (vorwärts und rückwärts) aus der [WAIS-IV](#) (Canivez & Watkins, 2010) sowie je ein Kennwert zum formallexikalischen und semantischen Kategorienwechsel

des RWT (Aschenbrenner *et al.*, 2000). Dabei wurden für jeden Patienten die Testrohre anhand von Mittelwerten und Standardabweichungen der Eichstichproben z-transformiert. Pro Messzeitpunkt und Patient wurden die jeweiligen z-Werte zu einem globalen z-Wert (mittlerer z-Wert über alle 9 Kennwerte) zusammengefasst. Zur Beantwortung der Frage, ob postoperativ eine POCD vorliegt, wurde mit der von Jacobson und Truax (2002) entwickelten Formel gearbeitet. Nach dieser Formel wurde zunächst mithilfe der errechneten Standardabweichungen der erzielten Gesamtstichprobe zum ersten MZP (N=183) und den Retestreliabilitäten der Standardfehler der Differenzen berechnet. Mit diesem und den vorab berechneten Differenzwerten (T1-T0 und T2-T0) der einzelnen Kennwerte konnte dann wiederum der sogenannte reliable change index (RCI) berechnet werden. Mit Hilfe des RCI lässt sich definieren, ob der Patient in den beiden Zeitintervallen eine POCD entwickelt hat. Dabei wurde als Kriterium für eine POCD das Vorliegen von zwei oder mehr Testergebnissen mit einem $RCI \leq -1,96$ herangezogen.

Angst und Depressivität wurden mithilfe der HADS-D (Christoph Herrmann-Lingen, 2011) erfasst. Um statistische Auswertungen bezüglich der Ängstlichkeit der Patienten durchzuführen, wurden die in der Angstskala erzielten Rohwerte der Patienten anhand von *Cut-off*-Werten in die Kategorien „unauffällig“ (0-7) / „grenzwertig“ (8-10) / „auffällig“ (11-21) eingeteilt.

Zur Prüfung auf Unterschiede bezüglich der Häufigkeiten wurde der Chi-Quadrat-Test herangezogen. Der Mann-Whitney-U-Test wurde herangezogen, um anhand der Ränge der abhängigen Variable Unterschiede festzustellen. Der t-Test für unabhängige Stichproben fand in dieser Arbeit Anwendung, um zu prüfen, ob sich zwei Gruppen statistisch signifikant voneinander unterscheiden. Zur Prüfung auf lineare Korrelation zweier Variablen wurde der Korrelationskoeffizient nach Pearson berechnet. Dieser kann Werte zwischen -1 und +1 annehmen, wobei ein Koeffizient von 0 keinerlei Korrelation nachweist. Eine vollständig negative Korrelation wäre bei -1 gegeben und eine vollständig positive Korrelation bei +1. Die (binär) logistische Regressionsanalyse wurde herangezogen, um festzustellen, ob ein Zusammenhang zwischen einer unabhängigen und einer binären abhängigen Variable besteht.

5. Ergebnisse

5.1. Stichprobe

5.1.1. Teilnahmequoten

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Juli 2015 wurden insgesamt 184 Patienten in die DelPOCD-Studie eingeschlossen. Bei einem Patienten fand sich nach Studieneinschluss noch ein Ausschlusskriterium, sodass 183 Patienten in die Analysestichprobe der vorliegenden Arbeit eingingen. Insgesamt 121 Patienten erfüllten Ausschlusskriterien und konnten somit nicht an der Studie teilnehmen. Davon erfüllten fünf Patienten zwei und zwei Patienten drei Ausschlusskriterien. Die häufigsten Ausschlusskriterien waren in absteigender Reihenfolge „Deutsch nicht Muttersprache“ (25 %), „Z.n. Apoplex oder ICB“ (20 %) und „C2-Abusus aktuell/in der Anamnese“ (15 %). Insgesamt 236 Patienten nahmen in dem genannten Zeitraum nicht an der Studie teil („Nichtteilnehmer“). Die häufigsten Gründe dafür lagen in der Organisation (zum Beispiel mangelnde zeitliche Kapazität der Doktorandinnen (60 %) und in der fehlenden Einwilligung der Patienten (31 %). Insgesamt kam es zu einer *Dropout*-Rate von 60 %, folglich schieden 109 Patienten im Verlauf aus der Studie aus und 74 verblieben in der Studie. Die meisten *Dropouts* gab es zu T1 (n = 76, 70 % der *Gesamtdropouts*). Zu T2 gab es weniger *Dropouts* (n = 33, 30 % der *Gesamtdropouts*). Der häufigste Grund für ein Ausscheiden aus der Studie war ein organisatorischer (n = 30, 28 %). Fehlendes Interesse an der weiteren Studienteilnahme (n = 23, 21 %) und eine zu hohe körperliche Belastung (n = 16, 15 %) durch die weitere Studienteilnahme waren zwei weitere häufige Gründe für einen *Dropout*. Bei 15 Patienten (14 %) war zwar eine kardiochirurgische Operation geplant, sodass sie in die Studie eingeschlossen wurden, die Operation wurde aber im Verlauf aus jeweils unterschiedlichen Gründen nicht durchgeführt. Fünf Patienten (5 %) verstarben nach der Operation. Die Tabelle 2 stellt Zeitpunkte und Gründe der *Dropouts* dar.

Tabelle 2: Dropouts

| MZP | Gründe | Anzahl der Dropouts | % der Gesamtdropouts | In der Studie verbliebene Patienten |
|-------|-------------------------------------|---------------------|----------------------|-------------------------------------|
| Zu T1 | Im Verlauf fand keine OP statt | 15 | 14 | 168 |
| | Körperlich zu belastet | 7 | 6 | 161 |
| | Organisatorische Gründe | 6 | 6 | 155 |
| | Kein Interesse | 3 | 3 | 152 |
| | Verstorben | 1 | 1 | 151 |
| | Verweigert Testung | 1 | 1 | 150 |
| | Organisatorische Gründe | 24 | 22 | 126 |
| Zu T2 | Kein Interesse | 20 | 18 | 106 |
| | Keine Rückmeldung, nicht erreichbar | 13 | 12 | 93 |
| | Körperlich zu belastet | 9 | 8 | 84 |
| | Verstorben | 4 | 4 | 80 |
| | Verweigert Testung | 1 | 1 | 79 |
| | Keine Angaben | 5 | 5 | 74 |

5.1.2. Prüfung der Repräsentativität der Stichprobe

5.1.2.1. Vergleich Studienteilnehmer vs. Nichtteilnehmer

Beim Vergleich der Nichtteilnehmer mit den Studienteilnehmern zu T0 zeigte sich hinsichtlich des Alters ein signifikanter Unterschied. Die Nichtteilnehmer (Mittelwert [M] = 74,33 Jahre, Standardabweichung [SD] = 7,1) waren älter als die Studienteilnehmer (M = 72,31 Jahren, SD = 6,64; $t [417] = -2,98$, $p = 0,003$). Bei der Verteilung der Geschlechter zeigte sich hingegen kein signifikanter Unterschied ($\chi^2 [1, N = 411] = 0,347$, $p = 0,556$). Unter den Nichtteilnehmern waren 58 % Männer und 42 % Frauen und unter den Studienteilnehmern waren 61 % Männer und 39 % Frauen.

5.1.2.2. Vergleich Studienteilnehmer vs. *Dropout*-Patienten

Beim Vergleich der Studienteilnehmer, die alle MZP der Studie durchliefen, mit allen *Dropout*-Patienten zeigte sich hinsichtlich des Alters ein hochsignifikanter Unterschied. Die *Dropout*-Patienten (M = 73,82 Jahre, SD = 6,2) waren älter als die Verlaufspatienten (M = 70,09 Jahre, SD = 6,68; $t [417] = -2,977$; $p = 0,003$). Bezüglich des Geschlechts gab es beim Vergleich dieser beiden Gruppen einen statistisch signifikanten Unterschied ($\chi^2 [1, N = 183] = 5,68$, $p = 0,017$), da in der Gruppe der *Dropout*-Patienten der Anteil der Frauen niedriger war (28 %) als in der Verlaufsstichprobe (46 %). Beim Familienstand zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2 [3, N = 183] = 9,51$, $p = 0,23$). Patienten, die sich zu T0 in keiner festen Partnerschaft befunden haben, wurden signifikant häufiger zu *Dropout*-Patienten als diejenigen, die sich zu T0 in einer festen Partnerschaft befunden haben ($\chi^2 [1, N = 178] = 8,58$, $p = 0,003$). Bei der beruflichen Situation hingegen zeigte sich kein Unterschied ($\chi^2 [5, N = 182] = 6,84$, $p = 0,233$). In beiden Gruppen war der Großteil der Patienten berentet. Bei den Schulabschlüssen zeigte sich indes ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($\chi^2 [4, N = 183] = 19,34$, $p = 0,001$). Bei den *Dropout*-Patienten fanden sich vermehrt niedrige Bildungsabschlüsse, was an Abbildung 1 abzulesen ist. So fand sich beispielsweise bei den *Dropout*-Patienten in 64 % und bei den Studienteilnehmern nur in 35 % der Fälle ein Haupt-/Volksschulabschluss.

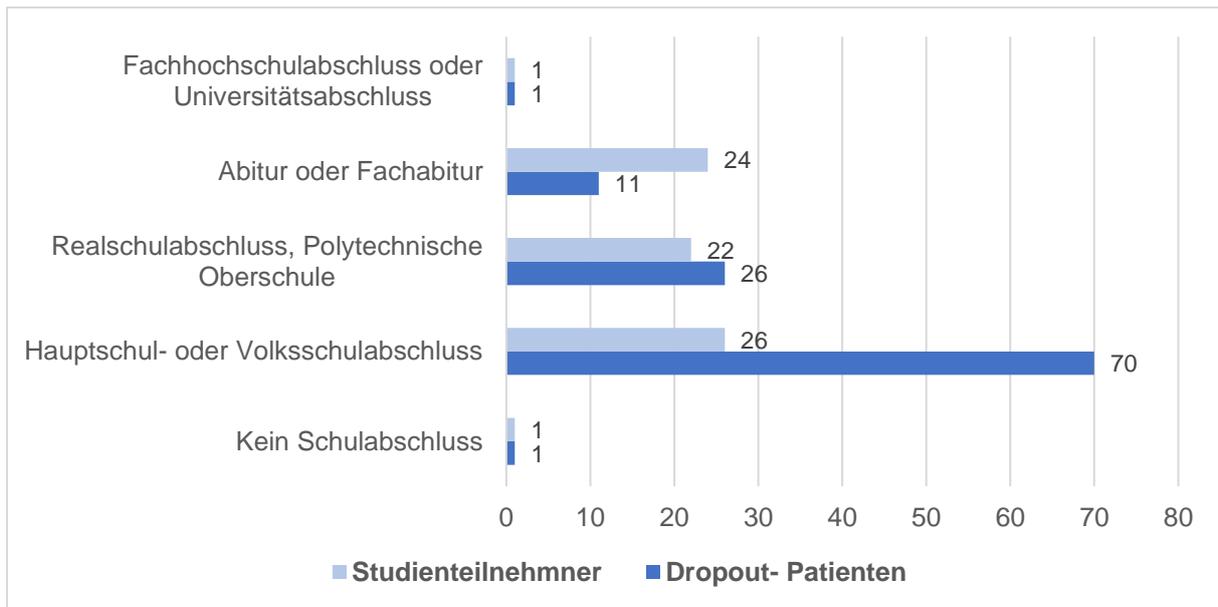


Abbildung 1: Schulabschlüsse im Vergleich Studienteilnehmer mit *Dropout*-Patienten.

5.1.2.3. Soziodemographische Charakteristika der Stichprobe im Verlauf

In Tabelle 3 sind die soziodemographischen Charakteristika der T0-, T1- und T2-Stichprobe dargestellt. Die einbezogenen Variablen wurden zu T0 (Baseline) erhoben. Die Tabelle zeigt, dass im Verlauf über die MZP der Altersdurchschnitt sinkt (zu T0: M = 72,31 Jahre, SD = 6,64; zu T2: M = 70,09 Jahre, SD = 6,68). Ebenso sinkt der Anteil an Frauen an der Stichprobe von 39 % auf 28 %. Auffallend ist, dass in der Studie überwiegend Probanden verblieben, die verheiratet waren (T0: 61 %; T2: 73 %) und/oder in einer Partnerschaft lebten (T0: 73 %; T2: 85 %). Der Anteil der Patienten mit höherer Schulbildung und einer längeren Berufsausbildung wuchs im Verlauf der Studie (zu T0: Patienten mit Fach-/Abitur = 19 %, Dauer der Berufsausbildung: M= 2,84 Jahre, SD = 1,23; zu T2: Patienten mit Fach-/Abitur = 32 %, Dauer der Berufsausbildung: M = 3,35 Jahre, SD = 1,11).

Tabelle 3: Soziodemographische Charakteristika der Stichproben zu T0, T1, T2

| Charakteristika | | T0 | T1 | T2 |
|----------------------------|--------------------------------------|--------------|--------------|--------------|
| Alter in Jahren | M, (SD) | 72,31 (6,64) | 72,08 (6,77) | 70,09 (6,68) |
| Geschlecht | Männer, n (%) | 112 (61) | 93 (62) | 53 (71) |
| | Frauen, n (%) | 71 (39) | 57 (38) | 21 (28) |
| Familienstand | Ledig, n (%) | 13 (7) | 11 (7) | 5 (7) |
| | Verheiratet, n (%) | 112 (61) | 90 (60) | 73 |
| | Geschieden-/getrennt lebend, n (%) | 13 (7) | 12 (8) | 5 (7) |
| | Verwitwet, n (%) | 46 (25) | 36 (24) | 10 (14) |
| Partnerschaft | Partnerschaft, n (%) | 143 (73) | 105 (70) | 63 (85) |
| | Keine Partnerschaft, n (%) | 51 (28) | 44 (29) | 12 (16) |
| Berufliche Situation | Berentet, n (%) | 165 (85) | 126 (84) | 59 (80) |
| | Vollzeit erwerbstätig, n (%) | 11 (6) | 11 (7) | 7 (10) |
| | Teilzeit erwerbstätig, n (%) | 2 (1) | 2 (1) | 1 (1) |
| | Minijob, n (%) | 2 (1) | 2 (1) | 1 (1) |
| | Hausfrau, n (%) | 5 (3) | 5 (3) | 1 (1) |
| | Sonstige berufliche Situation, n (%) | 7 (4) | 8 (5) | 5 (7) |
| Schulabschluss | Kein Abschluss, n (%) | 2 (1) | 2 (1) | 1 (1) |
| | Haupt-/ Volksschulabschluss, n (%) | 97 (53) | 77 (51) | 26 (35) |
| | Realschulabschluss, n (%) | 48 (26) | 39 (26) | 22 (30) |
| | (Fach-)Abitur, n (%) | 35 (19) | 33 (22) | 24 (32) |
| Schuljahre | M, (SD) | 9,89 (1,64) | 9,96 (10,5) | 10,5 (1,76) |
| Berufsausbildung in Jahren | M, (SD) | 2,84 (1,23) | 2,93 (1,21) | 3,35 (1,11) |

5.1.2.4. Medizinische Charakteristika der Stichprobe zu T0

Die folgenden medizinischen Daten wurden auf einem „Prämedikationsbogen“ erhoben (siehe Kapitel 4.2.3). Die Angaben, die hier dokumentiert wurden, sind entweder anamnestischer Natur (aus dem Gespräch mit dem Probanden) und/oder aus den Patientenakten entnommen worden. Die Auswertung des Prämedikationsbogens ergab, dass ein Großteil der Patienten (105 Patienten, 71 %) an einer „Herzschwäche“ litt, was medizinisch als sogenannte Herzinsuffizienz gewertet werden würde. Insgesamt litten fast ebenso viele Patienten (95 Patienten; 64 %) an einer Herzkranzgefäß-Verengung mit unterschiedlichen Lokalisationen und Ausprägungen. Auch von Herzklappenfehlern sind weit mehr als die Hälfte der Patienten betroffen (94 Patienten; 64 %). Eine kleine Gruppe der Patienten wurde bereits zuvor an den Herzklappen operiert (13 Patienten; 9 %). In Abbildung 2 sind die kardiologischen Erkrankungen der T0-Stichprobe nach Häufigkeit geordnet aufgeführt.

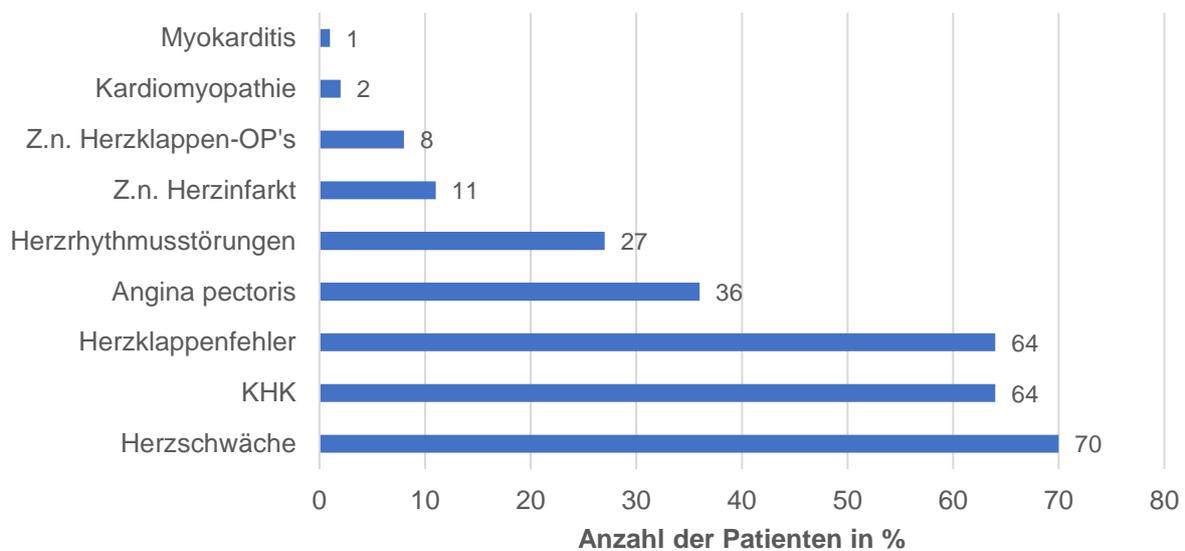


Abbildung 2: Übersicht der kardialen Erkrankungen in der Stichprobe zu T0.

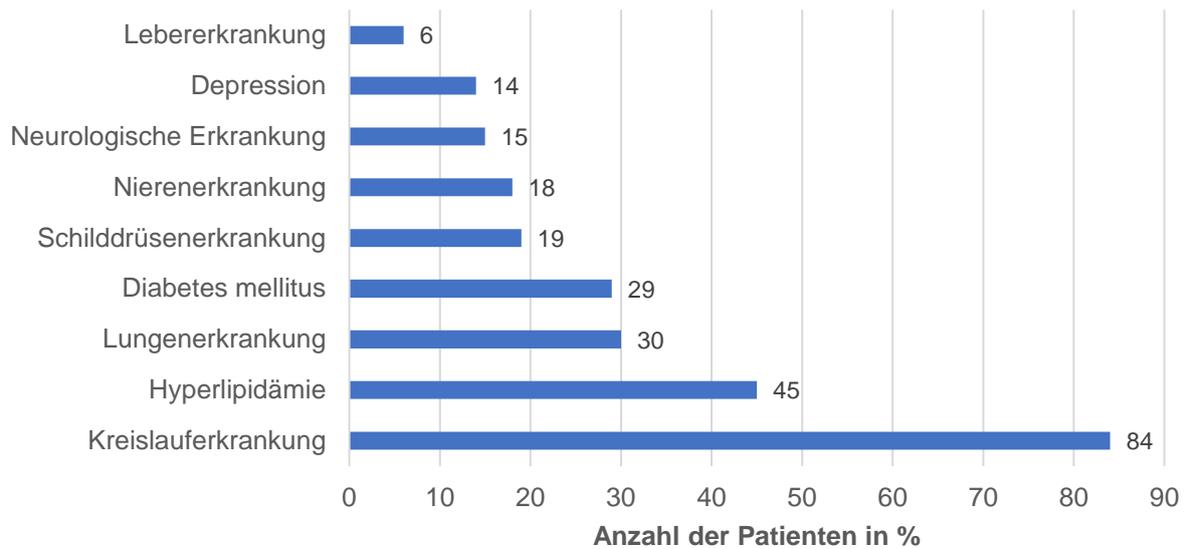


Abbildung 3: Häufigkeiten nicht-kardiologischer Krankheiten.

In der Abbildung 3 sind die häufigsten nicht-kardiologischen Krankheiten der Stichprobe dargestellt. Es wird gezeigt, wie hoch der Anteil der betroffenen Patienten an der jeweiligen Erkrankung ist. Zu T0 bekamen 99 % der Patienten aus der Stichprobe eine Dauermedikation. Eine Übersicht der überwiegend in der Dauermedikation vorkommenden Medikamentengruppen findet sich in der folgenden Abbildung 4.

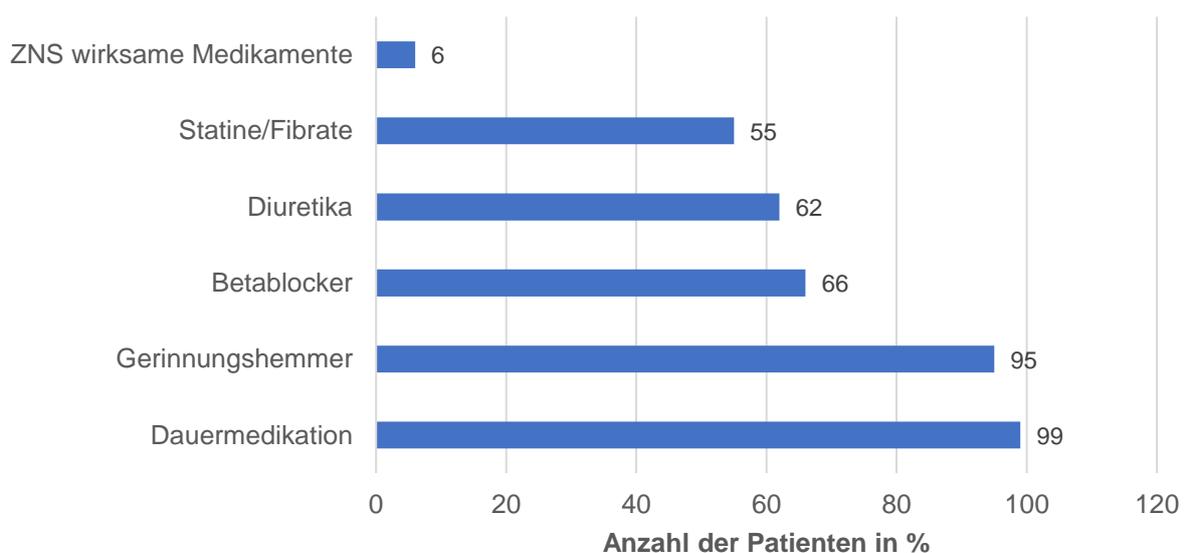


Abbildung 4: Übersicht über die häufigsten Medikamentengruppen aus der Dauermedikation der Stichprobe.

In der folgenden Abbildung 5 werden die kardiochirurgischen Operationsarten in ihrer Häufigkeit dargestellt, wobei teilweise in einer Operationssitzung mehrere Operationsverfahren bei einem Patienten angewendet wurden. Die Operationen dauerten im Mittel 221,3 Minuten (SD = 81,4, n = 146). Die minimale Länge einer Operation belief sich auf 60 Minuten, wohingegen als die maximale Länge einer Operation 515 Minuten (etwa 8,5 Stunden) dokumentiert wurden. Die durchschnittliche Narkose-Dauer betrug 291,68 Minuten (SD = 104, n = 146) mit Narkosezeiten im Minimum von 120 Minuten und im Maximum von 835 Minuten.

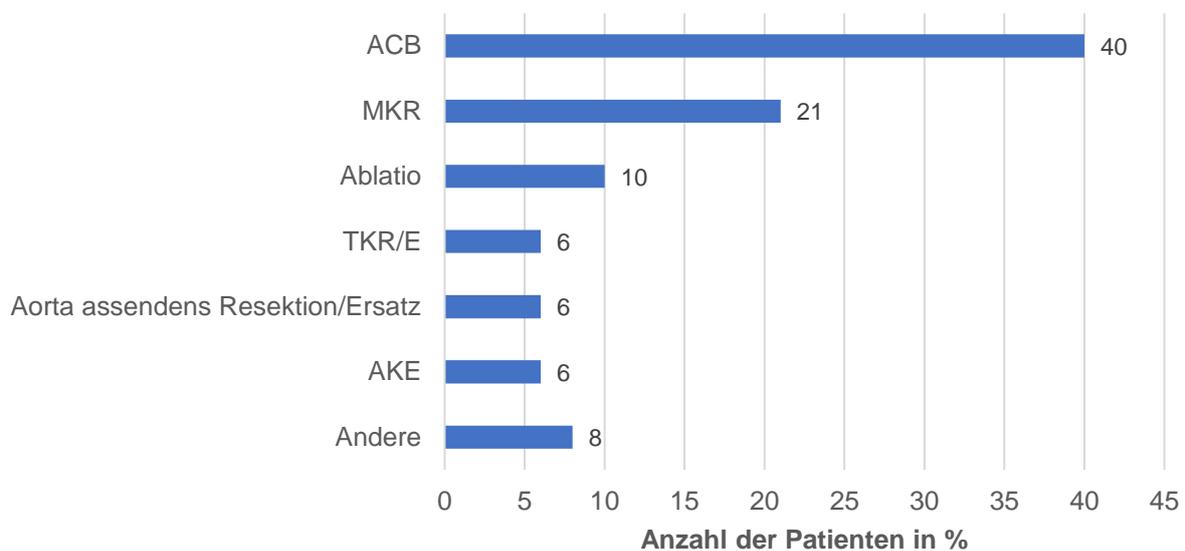


Abbildung 5: Übersicht der durchgeführten kardiochirurgischen Operationen.

5.2. Angstsymptome (HADS-D)

In der Tabelle 4 ist die Auswertung der einzelnen Angstitems der HADS-D aufgeführt. Pro Item werden sowohl absolute als auch prozentuale Häufigkeiten der Patienten angegeben, die die verschiedenen Antwortkategorien als für sich zutreffend angekreuzt haben. Bei Betrachtung der Items zu T0 fällt eine relativ homogene Beantwortung der einzelnen Angstitems auf, da jeweils konstant etwa ein Drittel der Patienten die Antwortmöglichkeiten gewählt hat, die für das Fehlen oder ein geringes Auftreten von Angstsymptomen sprechen. Bei keinem der Items hat ein Großteil der Patienten sich für Antwortmöglichkeiten entschieden, die mit erhöhter Ängstlichkeit assoziiert sind. Zu T1 zeigt sich eine höhere Rate an Patienten, die als „grenzwertig“ bewertet wurden. Indes bleibt die Rate an als "auffällig" eingestuften Patienten

konstant. Etwa 2/3 der Patienten sind zu diesem Zeitpunkt „unauffällig“ bezüglich ihrer Ängstlichkeit. Zu T2 beträgt der letztgenannte Anteil an Patienten 86 %. Als „auffällig“ werden drei Monate postoperativ nur noch zwei Patienten eingestuft.

Tabelle 4: Auswertung der einzelnen Angst-Items des HADS-D

| Items | Antwortkategorien | Messzeitpunkte | | |
|--|--|----------------|-------------|-------------|
| | | T0 n (%) | T1 n (%) | T2 n (%) |
| Ich fühle mich angespannt oder überreizt. | Überhaupt nicht | 69 (38) | 41 (28) | 35 (48) |
| | Von Zeit zu Zeit/gelegentlich | 79 (44) | 81 (55) | 31 (43) |
| | Oft | 26 (14) | 19 (13) | 7 (10) |
| | Meistens | 6 (3) | 6 (4) | 0 (0) |
| Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas Schreckliches passiert sein könnte. | Überhaupt nicht | 67 (37) | 61 (41) | 39 (53) |
| | Etwas, aber es macht mir keine Sorgen | 70 (38) | 52 (35) | 27 (37) |
| | Ja, aber nicht allzu stark | 37 (20) | 31 (21) | 7 (10) |
| | Ja, sehr stark | 9 (5) | 4 (3) | 1 (1) |
| Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf. | Nur gelegentlich/nie | 72 (40) | 59 (40) | 39 (50) |
| | Von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft | 75 (42) | 65 (45) | 26 (35) |
| | Verhältnismäßig oft | 28 (16) | 17 (12) | 8 (11) |
| | Einen Großteil der Zeit | 5 (3) | 5 (3) | 1 (1) |
| Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen. | Ja, natürlich | 94 (51) | 69 (47) | 48 (65) |
| | Gewöhnlich schon | 58 (32) | 51 (35) | 21 (28) |
| | Nicht oft | 28 (15) | 20 (14) | 5 (7) |
| | Überhaupt nicht | 3 (2) | 8 (5) | 0 (0) |
| Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend. | Überhaupt nicht | 83 (45) | 55 (38) | 43 (60) |
| | Gelegentlich | 87 (46) | 80 (55) | 28 (39) |
| | Ziemlich oft | 8 (4) | 10 (7) | 1 (1) |

| | | | | |
|--|--------------------------|----------|---------|---------|
| | Sehr oft | 5 (3) | 1 (1) | 0 (0) |
| | Überhaupt nicht | 57 (31) | 26 (18) | 25 (34) |
| Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein. | Nicht sehr | 61 (34) | 68 (47) | 27 (37) |
| | Ziemlich | 47 (26) | 42 (29) | 18 (25) |
| | Ja, tatsächlich sehr | 17 (9) | 10 (7) | 3 (4) |
| | Überhaupt nicht | 109 (60) | 75 (52) | 54 (74) |
| Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand. | Nicht sehr oft | 60 (33) | 58 (40) | 18 (25) |
| | Ziemlich oft | 12 (7) | 5 (3) | 1 (1) |
| | Ja, tatsächlich sehr oft | 2 (1) | 7 (5) | 0 (0) |

5.3. Selbst eingeschätzte Belastungsfähigkeit

Bei der präoperativ erfragten Einschätzung der eigenen Belastungsfähigkeit gaben 119 Patienten (81 %) an, dass ihre Belastungsfähigkeit eingeschränkt sei. Dementsprechend als voll belastungsfähig/sportlich schätzen sich 29 Patienten (20 %) der Stichprobe ein. Als in der Lage, ≥ 2 Stockwerke am Stück hinaufzusteigen, beurteilten sich 51 Patienten (35 %). Als fit genug, Treppensteigen zu können, erachteten sich 41 Patienten (28 %). Sie waren aber der Meinung, weniger als 2 Stockwerke am Stück zu schaffen. 26 Patienten (18 %) waren in der Lage, eine gewisse Strecke ebenerdig zurückzulegen, wovon wiederum 3 (2 %) Patienten diese Strecke nur mit Gehhilfe bewältigen konnten. Als bettlägerig und insofern überhaupt nicht mobil präsentierte sich ein Patient (1 %).

5.4. Prävalenz von POCD und verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit

Sowohl prä- als auch postoperativ befinden sich die Mittelwerte der globalen z-Werte der Patienten im negativen Bereich. Zu T1 wurden die niedrigsten globalen z-Werte detektiert ($M = -0,59$, $SD = 0,61$), wohingegen zu T2 sich die kognitive Leistung der Patienten als am besten erwies ($M = -0,12$ $SD = 0,6$). Tabelle 5 gibt einen Überblick über die Mittelwerte und Standardabweichungen der globalen z-Werte zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

Tabelle 5: Mittelwerte und Standardabweichungen der globalen z-Werte

| | N | M | SD |
|----|-----|-------|------|
| T0 | 183 | -0,24 | 0,52 |
| T1 | 148 | -0,59 | 0,61 |
| T2 | 74 | -0,12 | 0,56 |

Die folgende Tabelle 6 zeigt die Anzahl der POCD-Fälle zu T1 und T2.

Tabelle 6: POCD Prävalenzen

| | POCD | N | Anteil der Patienten in % |
|----|------|----|---------------------------|
| T1 | Nein | 99 | 68 |
| | Ja | 47 | 32 |
| T2 | Nein | 70 | 95 |
| | Ja | 4 | 5 |

Die Abbildungen 6 und 7 stellen graphisch die prozentualen Anteile an POCD-Fällen zu T1 beziehungsweise T2 für die beiden Gruppen der Hauptstudie (Standard- und Delirprophylaxegruppe) dar. Zwischen den beiden Gruppen gibt es keinen signifikanten Unterschied bezüglich der POCD-Raten zu T1 und T2 (T1: $\chi^2 [1, N = 146] = 0,64, p = 0,42$, T2: Exakter Test nach Fisher: N = 74, Exakte Signifikanz [2-seitig] = 1).

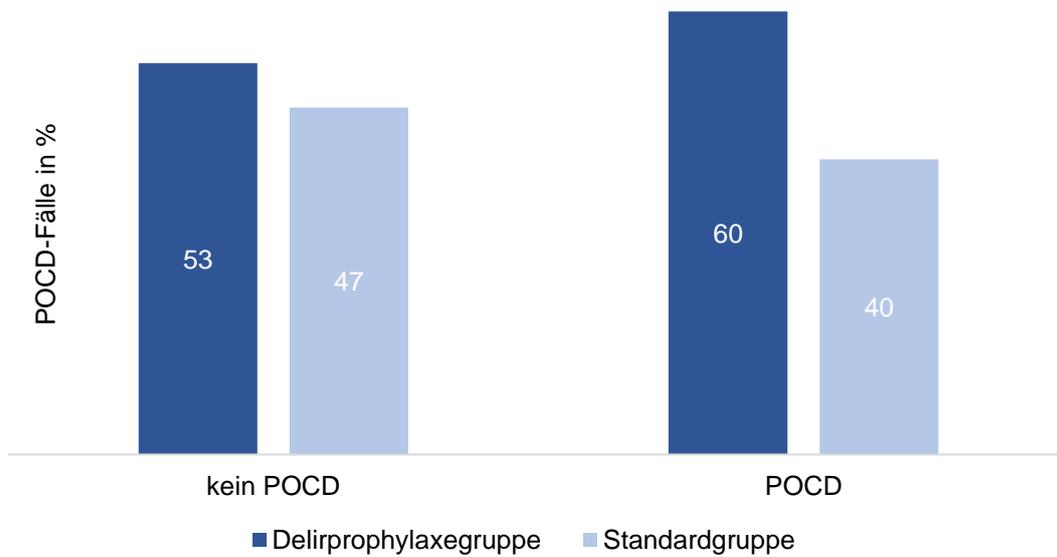


Abbildung 6: Prävalenz von POCD zu T1.

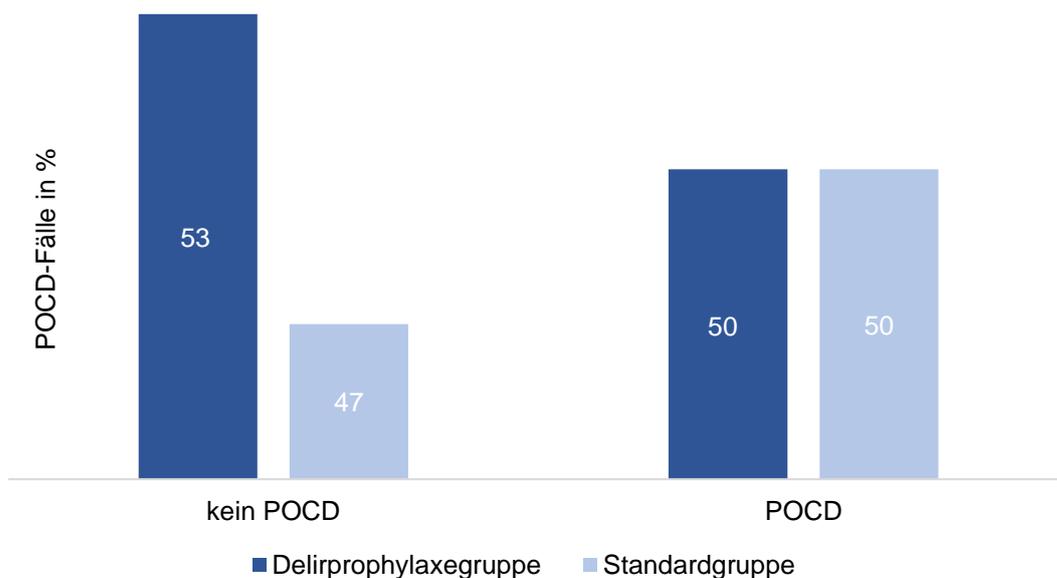


Abbildung 7: Prävalenz von POCD zu T2.

5.5. Ergebnisse zu Fragestellung 1

Die erste Fragestellung beschäftigt sich mit der Prävalenz von erhöhter Ängstlichkeit vor kardiochirurgischen Eingriffen, deren Zusammenhang mit der selbst eingeschätzten Belastungsfähigkeit sowie dem Verlauf von Angstsymptomen innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ. Tabelle 7 gibt Überblick über die Angstwerte der Stichprobe zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Aus der Tabelle

abzulesen ist, dass zu T1 die Range der Angstwerte am größten ist. Zu allen MZP gab es Patienten, die keinerlei Angstsymptome angaben. An T2 ist der Mittelwert der Angstsymptome am niedrigsten.

Tabelle 7: Angstwerte der Stichprobe zu T0, T1 und T2

| | N | M | SD | Minimum | Maximum |
|----|-----|------|------|---------|---------|
| T0 | 183 | 5,52 | 3,68 | 0 | 11 |
| T1 | 148 | 5,9 | 3,5 | 0 | 19 |
| T2 | 74 | 3,91 | 3,08 | 0 | 15 |

5.5.1. Ergebnisse zu Hypothese 1.1

Laut der Hypothese 1.1 müssten präoperativ etwa ein Drittel der kardiochirurgischen Patienten erhöhte Angstwerte aufweisen. Die nun folgende Tabelle 8 zeigt pro MZP die Verteilung der anhand von *Cut-off*-Werten eingeteilten Rohwerte in die Kategorien „unauffällig“ (0-7) / „grenzwertig“ (8-10) / „auffällig“ (11-21).

Tabelle 8: Ausprägung der Angstsymptomatik zu den verschiedenen MZP

| | | N (%) |
|----|-------------|----------|
| T0 | Unauffällig | 133 (73) |
| | Grenzwertig | 32 (17) |
| | Auffällig | 18 (10) |
| T1 | Unauffällig | 99 (67) |
| | Grenzwertig | 36 (24) |
| | Auffällig | 13 (9) |
| T2 | Unauffällig | 64 (87) |
| | Grenzwertig | 8 (11) |
| | Auffällig | 2 (3) |

Die Auswertung zu T0 zeigt, dass 73 % unauffällige und 27 % der Probanden grenzwertige bis auffällige Angstwerte zeigten.

Als „grenzwertig“ eingestuft wurden 17 % und 10 % sind „auffällig“ bezüglich ihrer präoperativen Angstsymptomatik. Die Prävalenz an Probanden mit erhöhten Angstsymptomen betrug in der untersuchten Stichprobe somit 27 % und liegt etwa 5 Prozentpunkten unter dem vermuteten Wert. Nach Berechnung des Konfidenzintervalls (0,21-0,34) zeigte sich, dass 33 % innerhalb dieses Intervalls liegen und das Ergebnis die Hypothese somit bestätigt.

5.5.2. Ergebnisse zu Hypothese 1.2

Die Hypothese 1.2 geht davon aus, dass Patienten mit stark verminderter selbst eingeschätzter Belastungsfähigkeit erhöhte Angstwerte aufweisen und, dass Patienten mit wenig oder keiner Einschränkung der Belastungsfähigkeit weniger ängstlich sind. Auf dem Prämedikationsbogen wurde zum einen mit einer dichotomen Frage festgehalten, ob die Patienten sich überhaupt eingeschränkt in ihrer körperlichen Fitness fühlen (Ja/Nein). Zum anderen wurde dokumentiert, welcher Kategorie sie sich zugehörig fühlten: Sportlich/in der Lage, eine bestimmte Anzahl von Treppenstufen zu gehen/nur Laufen in der Ebene mit/ohne Gehhilfe/gar nicht fähig zu gehen/ bettlägerig. Zur Überprüfung der Hypothese wurden die als „grenzwertig“ und „auffällig“ bewerteten Testergebnisse der HADS-D (Summenwerte ≥ 8) zu einer

Variablen „erhöhte Angstwerte“ umcodiert. Folgend wurde mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests berechnet, ob sich ein signifikanter Zusammenhang aus erhöhten Angstwerten und selbst eingeschätzter verminderter Belastungsfähigkeit zeigt. Hierzu wurde in einem ersten Schritt die Berechnung mit der dichotomen Variablen „selbst eingeschätzte Belastungsfähigkeit vermindert: Ja/Nein“ durchgeführt. In einem zweiten Teil der Hypothesenüberprüfung wurde die Berechnung für die Kategorien durchgeführt, zu der sich die Probanden zugehörig sahen (Sportlich/in der Lage eine bestimmte Anzahl von Treppenstufen zu gehen/nur Laufen in der Ebene mit/ohne Gehhilfe/gar nicht fähig zu gehen/ bettlägerig). Hierfür wurden die Kategorien der selbst eingeschätzten Belastungsfähigkeit „Treppensteigen < 2 Stockwerke, Laufen in der Ebene/Laufen mit Gehilfe/Rollator/bettlägerig“ ebenfalls zu einer Variable „stark eingeschränkte körperliche Belastungsfähigkeit“ zusammengefasst. Genauso wurden die Auswahlmöglichkeiten „sportlich und in der Lage > 2 Stockwerke zu laufen“ zu einer Variablen „keine bis wenig Einschränkung der Belastungsfähigkeit“ zusammengefasst. Die folgende Tabelle 9 gibt einen Überblick über die mithilfe des Mann-Whitney-U-Tests errechneten Ränge anhand der HADS-D Summenwerte an T0 mit selbst eingeschätzter körperlicher Belastbarkeit (selbst eingeschätzte Belastungsfähigkeit vermindert: Ja/Nein) als Gruppierungsvariable. Zu erkennen ist, dass Patienten mit nicht eingeschränkter körperlicher Belastungsfähigkeit präoperativ weniger Angstsymptome (Mittlerer Rang = 56, Rangsumme = 1568) angegeben haben als Patienten mit stark eingeschränkter Belastungsfähigkeit ([Mittlerer Rang = 79, Rangsumme = 9459], Mann-Whitney-U-Test: $U = 1162$, $p = 0,01$). Die Effektstärke liegt bei $r = 0,21$ und entspricht einem schwachen Effekt.

Tabelle 9: Körperliche Belastbarkeit (dichotome Fragestellung) und Ängstlichkeit

| | Körperliche Belastbarkeit reduziert? | n | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|------------------------------------|--------------------------------------|-----|----------------|-----------|
| T0 HADS-D Angstskala Summenwert | Nein | 28 | 56 | 1568 |
| | Ja | 120 | 79 | 9459 |
| | Gesamt | 148 | | |

Die Tabelle 10 zeigt nun die Auswertung bezüglich der Angstsymptome an T0 und der kategorialen Zuordnung, die die Probanden bezüglich ihrer körperlichen Fitness vorgenommen haben. Auch hier ist zu erkennen, dass Patienten mit nicht eingeschränkter körperlicher Belastungsfähigkeit präoperativ weniger Angstsymptome (Mittlerer Rang = 64, Rangsumme = 5118) angegeben haben als Patienten mit stark eingeschränkter Belastungsfähigkeit ([Mittlerer Rang = 87, Rangsumme = 5908] Mann-Whitney-U-Test: $U = 1878$, $p = 0,001$). Die Effektstärke liegt bei $r = 0,27$ und entspricht ebenfalls einem schwachen Effekt.

Tabelle 10: Körperliche Belastbarkeit (Kategorien) und Ängstlichkeit

| | Belastungsfähigkeit | n | Mittlerer Rang | Rangsumme |
|------------------------------------|----------------------------------|-----|----------------|-----------|
| T0 HADS-D Angstskala Summenwert | Keine bis wenig Einschränkung | 80 | 64 | 5118 |
| | Starke Einschränkung | 68 | 87 | 5908 |
| | Gesamt | 148 | | |

5.5.3. Ergebnisse zu Hypothese 1.3

Die Hypothese 1.3 trifft die Aussage, dass die Angstsymptome der Patienten über die drei Messzeitpunkte (T0: präoperativ, T1: eine Woche postoperativ, T2: 3 Monate postoperativ) signifikant abnehmen. Anhand einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen wurde die Hypothese untersucht. Hier zeigte sich (Sphärität angenommen: Mauchly-W = 0,955, $p = 0,197$), dass die Angstsymptome der Patienten tatsächlich über die drei Messzeitpunkte signifikant abgenommen haben ($F = 9,73$, $p = .00$, partielles $\eta^2 = 0,119$, $n = 73$) und die Hypothese somit bestätigt wird. Die Effektstärke f liegt bei 0,37 und entspricht einem mittleren Effekt. Die Abbildung 8 zeigt

den Verlauf der Angstsymptome über die drei MZP anhand der errechneten Mittelwerte aus den Summenwerten des HADS-D.

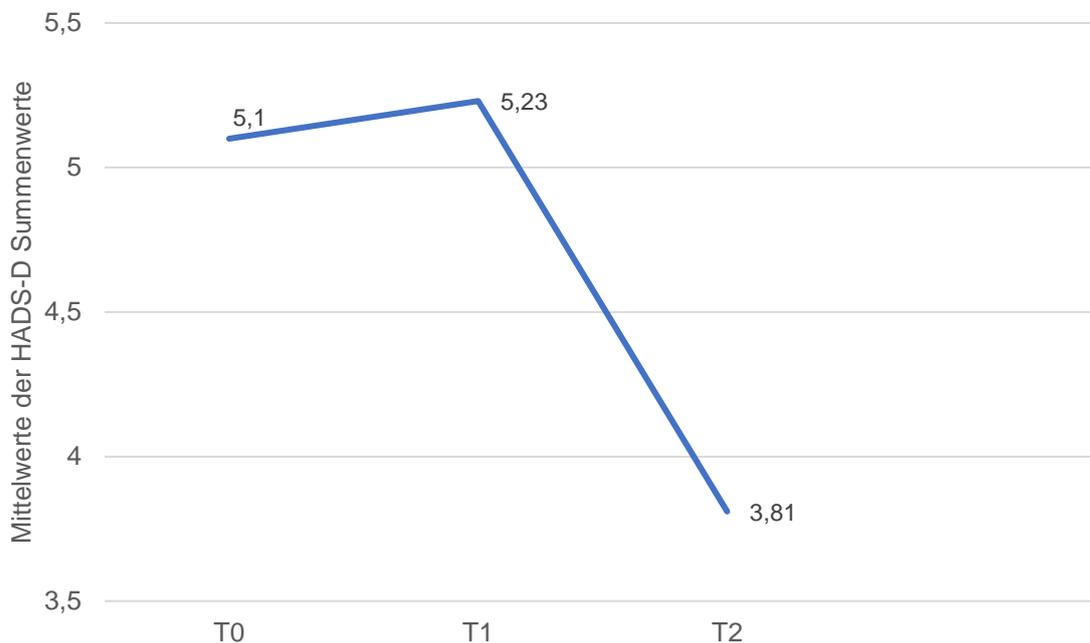


Abbildung 8: Verlauf der Angstsymptome in der Verlaufsstichprobe.

5.6. Ergebnisse zu Fragestellung 2

Die zweite Fragestellung beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Angstsymptomen, der kognitiven Leistungsfähigkeit präoperativ und dem Auftreten der POCD an den postoperativen MZP.

5.6.1. Ergebnisse zu Hypothese 2.1

Die erste Hypothese der zweiten Fragestellung sagt aus, dass je höher die Angstwerte der Patienten vor einem kardiochirurgischen Eingriff sind, desto schlechter fällt zu diesem MZP ihre kognitive Leistungsfähigkeit aus. Die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten wurde mithilfe des aus der Auswertung der neuropsychologischen Testbatterie ermittelten globalen z-Wert gemessen. Zur Untersuchung der Hypothese wurde der Korrelationskoeffizient nach Bravais-Pearson ermittelt. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit an T0 und erhöhten Angstwerten zu diesem MZP ($r = -0,14$, $p = 0,061$, $n = 183$).

5.6.2. Ergebnisse zu Hypothese 2.2 und Hypothese 2.3

Die Hypothesen 2.2 und 2.3 postulieren, dass Patienten, die präoperativ ängstlicher sind, häufiger zu T1 (1 Woche postoperativ) und zu T2 eine POCD entwickeln als Patienten, die präoperativ weniger ängstlich sind. Eine logistische Regressionsanalyse zeigte für beide Hypothesen keine Falsifizierung. Es sind weder die gebildeten Modelle noch die einzelnen Koeffizienten der Variablen signifikant (T1: $\chi^2 [1, N = 148] = 0,9, p = 0,34$; T2: $\chi^2 [1, N = 74] = 1,3, p = 0,25$).

5.7. Ergebnisse zu Fragestellung 3

Die dritte Fragestellung beschäftigt sich mit dem Zusammenhang zwischen dem Ausmaß von Angstsymptomen, der Prävalenz von POCD und der Variable Geschlecht zu den jeweiligen Messzeitpunkten.

5.7.1. Ergebnisse zu Hypothese 3.1

Die erste Hypothese der dritten Fragestellung postuliert, dass weibliche Patienten zu allen Messzeitpunkten (T0: präoperativ, T1: 1 Woche postoperativ, T2: 3 Monate postoperativ) signifikant ängstlicher sind als männliche Patienten. Mithilfe des t-Tests für unabhängige Stichproben wurde für die jeweiligen MZP geprüft, ob ein signifikanter Unterschied bezüglich der Ängstlichkeit (Mittelwerte der HADS-D) bei den verschiedenen Geschlechtern vorliegt. An T1 zeigten sich die weiblichen Patienten signifikant ängstlicher als die männlichen. An T1 und T2 waren diese Unterschiede nicht mehr signifikant messbar. Somit muss die Hypothese 3.1 abgelehnt werden. In Tabelle 11 sind die Mittelwerte mit den Standardabweichungen für die jeweiligen MZP dargestellt.

Tabelle 21: Angstwerte zu T0, T1 und T2 im Vergleich der Geschlechter

| | | Geschlecht | N | M | SD | Standardfehler des Mittelwertes |
|------------|----|------------|-----|------|------|---------------------------------------|
| Angstwerte | T0 | Männlich | 112 | 0,71 | 0,49 | 0,05 |
| | | Weiblich | 72 | 0,9 | 0,56 | 0,07 |
| | T1 | Männlich | 92 | 0,82 | 0,51 | 0,05 |
| | | Weiblich | 56 | 0,88 | 0,48 | 0,06 |
| | T2 | Männlich | 53 | 0,52 | 0,42 | 0,06 |
| | | Weiblich | 21 | 0,65 | 0,48 | 0,1 |

5.7.2. Ergebnisse zu Hypothese 3.2 und Hypothese 3.3

Zu T1 (1 Woche postoperativ) und T2 (3 Monate postoperativ) sind, laut den jeweiligen Hypothesen 3.2 und 3.3, die POCD-Raten unter weiblichen Patienten höher als unter männlichen Patienten. Folgend ist die Tabelle 12 mit den POCD-Raten der Geschlechter zu T1 und T2 dargestellt. Es konnte weder zu T1 noch zu T2 ein signifikanter Unterschied zwischen der Variable Geschlecht und der POCD Rate festgestellt werden (T1: $\chi^2 [1, N = 148] = 1,31, p = 0,25$; T2: $\chi^2 [N = 183], p [einseitig] = 0,32$). Daraus folgt, dass sowohl die Hypothese 3.2 als auch 3.3 abgelehnt werden muss, da in der Stichprobe der Anteil an POCD-Fällen unter Frauen nicht höher ist als unter Männer.

Tabelle 3: POCD-Prävalenz im Vergleich der Geschlechter

| | | | Männlich | Weiblich | Gesamt |
|---------|------|-------|----------|----------|----------|
| POCD T1 | Nein | N (%) | 59 (64) | 41 (73) | 100 (68) |
| | Ja | N (%) | 33 (36) | 15 (27) | 48 (32) |
| POCD T2 | Nein | N (%) | 51 (96) | 19 (91) | 70 (95) |
| | Ja | N (%) | 2 (4) | 2 (10) | 4 (5) |

6. Diskussion

Die vorliegende Arbeit untersucht den Zusammenhang zwischen Angstsymptomen und der Entwicklung einer POCD im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen. Zudem wird geprüft, ob sich ein Zusammenhang zwischen der präoperativ von den Patienten eingeschätzten Belastungsfähigkeit und Angstsymptomen nachweisen lässt. Als dritten Schwerpunkt wird analysiert, wie der Verlauf der Angstsymptome im Vergleich der Geschlechter sich in dieser Stichprobe darstellt und ob sich das weibliche Geschlecht als unabhängiger Risikofaktor für eine POCD herauskristallisiert. Trotz des in den letzten Jahren erhöhten Forschungsaufkommens zur Identifikation von Risikofaktoren und Therapiemöglichkeiten gibt es bisher weder eine einheitliche Definition der POCD noch geeignete *Screeningtools* (Cserep *et al.*, 2012; Sveinsdottir & Ingadottir, 2012) noch suffiziente Therapiemöglichkeiten. In der Literatur gibt es Forderungen nach intensivierter Beforschung des Themas und deren Zusammenhängen zwischen Angst und POCD (Berger *et al.*, 2015; Kotekar *et al.*, 2014; Sveinsdottir & Ingadottir, 2012). Obwohl es sich in den meisten Fällen um eine transiente Störung der Kognition handelt, leiden Patienten mit POCD unter schlechterer postoperativer Genesung sowie einem erhöhten Mortalitätsrisiko (Rundshagen, 2014; Williams *et al.*, 2013). Zudem zeigen Patienten, die eine erhöhte Ängstlichkeit aufweisen, eine höhere Mortalität und Morbidität nach herzchirurgischen Operationen (3).

In der nachfolgenden Diskussion werden zunächst methodische Aspekte der Studie kritisch betrachtet. Hierbei werden die eingesetzten Instrumente, der Studienaufbau und die praktische Umsetzung beleuchtet. Im Anschluss folgt die Diskussion der Ergebnisse. Zunächst wird die Repräsentativität der Stichprobe thematisiert mit nachfolgender Diskussion der einzelnen Fragestellungen. Abschließend werden allgemeine Schlussfolgerungen gezogen und Anregungen für zukünftige Forschungsvorhaben aufgezeigt.

6.1. Durchführung der Studie

6.1.1.1. Kritische Betrachtung methodischer Aspekte der Dissertation

Bei der Studie „DeIPOCD“, mit deren partieller Auswertung sich diese Arbeit beschäftigt, handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte Kohortenstudie, deren Initiierung 2014 stattfand. In dieser Arbeit wird ein Teilkollektiv von 183 Patienten betrachtet. Die Autorin und ihre Kollegin haben die Patienten selbstständig in die

Studie eingeschlossen und alle Testungen durchgeführt. Als einen Schwachpunkt der Arbeit könnte angesehen werden, dass in die Berechnungen nicht das volle Patientenkollektiv miteingeflossen ist. Somit wird durch die nicht voll ausgeschöpfte Patientenanzahl die Teststärke der Untersuchungen herabgesetzt. Ein Grund für die Analyse des Teilkollektivs ist, dass die Auswertung der Daten bereits stattfinden konnte, während die Datenerhebung für die Gesamtstudie noch noch nicht abgeschlossen war. Zudem wurden alle neuropsychologischen Testungen durch die Autorin und ihre Kollegin durchgeführt, wodurch sich in dem Teilkollektiv eine bessere Vergleichbarkeit der Testungen ergibt.

Eine weitere Limitation dieser Arbeit ist, dass in den Fragestellungen lediglich die Zeitspanne von präoperativ bis drei Monate postoperativ betrachtet wurde. Somit wurde auf die zusätzliche Auswertung der Testergebnisse nach einem Jahr (T3) in verzichtet.

Als Schwäche dieser Arbeit sollte zudem genannt werden, dass zum Herausrechnen von Übungseffekten keine Vergleichsgruppe zur Verfügung stand. Diese Kontrollgruppe wurde zu einem späteren Zeitpunkt in „DeIPOCD“ initiiert und konnte für die Berechnungen dieser Arbeit noch nicht genutzt werden.

6.1.1.2. Messzeitpunkte

Die Aufteilung der Messzeitpunkte in prä- und postoperative Testungen ergab sich aus der Definition der POCD. Bei der POCD handelt es sich um eine in den meisten Fällen transient verlaufende, postoperativ auftretende kognitive Funktionsstörung. Diese wurden im Rahmen von neuropsychologischen Testungen untersucht.

Zudem kann eine Einteilung in frühe, mittlere und späte POCD vorgenommen werden. Diese Einteilung dient lediglich als Modell, welches helfen soll, im Hinblick auf eine mögliche Prophylaxe der POCD verschiedene Unterformen und deren unterschiedliche Pathomechanismen und Einflussfaktoren zu definieren. Bezüglich dieser Einteilung befinden sich in „DeIPOCD“ folgende Messzeitpunkte: T0 (frühestens 10 Tage vor der Operation), T1 (5-10 Tage postoperativ), T2 (etwa 3 Monate postoperativ) und T3 (etwa ein Jahr postoperativ). Viele Studien wählten gleiche oder zumindest ähnliche Messzeitpunkte, wodurch sich eine gute Vergleichbarkeit an dieser Stelle ergibt (Canet *et al.*, 2003; Ge *et al.*, 2014; Moller *et al.*, 1998; Norkiene *et al.*, 2010). Im Folgenden sollen Limitationen und Stärken der einzelnen Messzeitpunkte diskutiert werden.

Wie im Kapitel „Stationärer Ablauf einer elektiv-kardiochirurgischen Operation“ (s. Kapitel 4.1.1) beschrieben, kamen die meisten Patienten zu den elektiven Eingriffen ein bis zwei Tage vor der Operation ins Krankenhaus. Ausstehende Untersuchungen und Aufklärungsgespräche mussten organisiert und durchgeführt werden. Zu diesem Zeitpunkt wurde die präoperative Testung durchgeführt. Durch das erhöhte Stresslevel der Patienten kann eine systematische Verzerrung der Testergebnisse aufgetreten sein. Es lässt sich mutmaßen, dass das Stresslevel zu Hause präoperativ geringer gewesen wäre und somit Unterschiede zwischen prä- und postoperativem kognitivem Zustand signifikanter hätten dargestellt werden können. Aufgrund des großen personellen und zeitlichen Aufwands war dies nicht möglich.

An T1 wurden frühe postoperative kognitive Veränderungen festgestellt. In dieser Zeitspanne von 5-10 Tagen postoperativ waren die größten physischen und kognitiven Unterschiede bei den Patienten festzustellen. Teilweise schienen die Patienten in körperlicher und geistiger Fitness kaum merklich beeinträchtigt. Teilweise waren die Patienten hingegen so krank, dass sie zu einem *Dropout* wurden. Da diese Patienten besonders vulnerabel für kognitive Veränderungen sind, ist es möglich, dass die Anzahl an POCD-Fällen zu niedrig berechnet wurde.

Eine Limitation im Studiendesign ergibt sich auch aus der Zeitspanne für die T1-Testung, welche am 5.-10. postoperativen Tag stattfand. Wann genau die Testung durchgeführt werden sollte, konnten sich die Patienten aussuchen. Vorstellbar ist, dass Patienten, die sich kognitiv eingeschränkt fühlten, die T1-Testung zu einem möglichst späten Zeitpunkt durchführten, an dem eine POCD nicht mehr zu messen war, die am 5. postoperativen Tag hätte diagnostiziert werden können.

Zu T2, also etwa drei Monate nach der Operation, mussten die Patienten sich wieder ins Krankenhaus begeben. Eine unfreiwillige Selektion der Patienten, die sich zu T2 noch in der Studie befanden, fand durch multiple Faktoren statt, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben könnten. Mutmaßlich ergibt sich eine zu niedrige POCD-Rate an T2, da die fitten und motivierten Patienten seltener zum *Dropout* wurden. Die Diskussion zum Thema „*Dropout*“ befindet sich unter dem Kapitel „Stichprobe“ (s. Kapitel 6.2.1).

6.1.1.3. Instrumente

6.1.1.4. Testbatterie

An T0 wurde vor Beginn der Testung der MMST durchgeführt. Bei einem Wert von < 24 war ein Ausschlusskriterium erfüllt und der Patient konnte nicht in die Studie eingeschlossen werden. Dies ist eine gängige Methode, um einen groben Überblick über die Kognition zu bekommen und wurde bereits in anderen Studien angewendet (Biedler *et al.*, 1999). Bei Werten > 24 im MMST wurde die Testung fortgesetzt. Die folgenden Tests wurden hierbei in genannter Reihenfolge durchgeführt: VLMT, TMT A+B, Psychtest TAP 2, „Zahlenspanne vorwärts und rückwärts“ des WMS-R, Subtest formallexikalischer und semantischer Kategorienwechsel des RWT und der MWT (nur an T0). Darauf folgte die HADS-D. Bei der Testung wurden die Bereiche Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Exekutivfunktion und Intelligenz getestet und zusätzlich das Vorhandensein von Depression, Angst und Demenz überprüft. Insgesamt dauerte der Test etwa eine Stunde, wobei sich etwa eine Zeitspanne von 45 Minuten bis zu zwei Stunden bei den einzelnen Patienten ergeben hat. Als Limitation der Studie lässt sich erkennen, dass die Dauer des gesamten Tests nicht gemessen wurde. Dies hätte als weiteres Merkmal der Testung bei der Auswertung beziehungsweise Interpretation miteinfließen können.

Insgesamt ist festzustellen, dass sowohl die Testleiter als auch ein stark überwiegender Teil der Patienten die Testbatterie als lang und herausfordernd empfunden haben. Eine Verzerrung könnte dabei entstanden sein, dass die Patienten bei den Subtests, die gegen Ende der Batterie durchgeführt wurden, nicht mehr so konzentriert waren wie zu Beginn der Testung. Insbesondere davon betroffen wären dementsprechend die „Zahlenspanne vorwärts und rückwärts“ des WMS-R, der RWT und die HADS-D. Allerdings wurde bei der Konzeption der Testbatterie darauf geachtet, dass die Testungen, die speziell eine hohe Konzentration erfordern beziehungsweise gerade diese untersuchen, an den Anfang der Batterie gestellt wurden (TAP und VLMT). Da die Reihenfolge der Testungen an den verschiedenen MZP identisch ist, kann eine Beeinflussung der POCD-Rate an dieser Stelle ausgeschlossen werden. Trotzdem könnte es sein, dass sich bei den weiter hinten in der Batterie befindlichen Testungen ein zu schlechtes Gesamtergebnis ergibt.

Weiterhin besteht die Möglichkeit, dass es zu einer Beeinflussung der Tests untereinander gekommen ist. Wenn ein Patient eine subjektive Schwäche im zuvor durchgeführten Subtest empfunden hat, könnte seine Motivation und sein

Selbstvertrauen in seine kognitiven Fähigkeiten sinken und somit der nachgeschaltete Test ebenfalls etwas schlechter ausfallen. Genauso ist eine positive Beeinflussung durch den vorherigen Subtest denkbar. Dabei könnten Gedanken wie „Ich kann das ja eh nicht“ beziehungsweise „Heute ist mein Tag, dieser Test liegt mir sehr!“ eine Rolle spielen. Trotz der aufgeführten Defizite der Testbatterie entspricht sie den 1995 abgegebenen Empfehlungen im „Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery“ (Murkin *et al.*, 1995).

Diese umfassende Testbatterie ist darüber hinaus notwendig gewesen, um zu evaluieren, welche Tests besonders relevant für die Diagnostik einer POCD sind. Ziel sollte es sein, eine kürzere und international einheitliche Diagnostik für die POCD zu erreichen.

6.1.1.4.1. HADS-D

Die HADS ist seit ihrer Einführung eines der gängigsten und am häufigsten genutzten Instrumente zur Erfassung von Angst und Depressivität bei körperlich erkrankten Menschen sowohl im klinischen Alltag als auch in der Forschung. Seit ihrer Einführung wurden etliche Studien mit dem HADS durchgeführt und es liegt der Wissenschaft ein großer Datenpool an Ergebnissen bei verschiedenen Patientengruppen vor, deren Bewertung, Interpretation und statistische Aufarbeitung immer wieder Gegenstand von wissenschaftlichen Diskussionen sind. Hermann *et al.* bestätigten 1997, dass die HADS sich sowohl als Screening-Instrument als auch im Detektieren von Verlaufsveränderungen sensitiv zeigt (Herrmann, 1997). Zudem wurde gezeigt, dass mithilfe der HADS über das psychosoziale und zum Teil auch physische Outcome Vorhersagen getroffen werden können. Bjelland *et al.* zeigten 2002 zusätzlich, dass die HADS nicht nur ein gutes Instrument zur Diagnostik darstellt, sondern auch die Symptomlast der Patienten dargestellt werden kann (Bjelland *et al.*, 2002). Brennan *et al.* kamen in einem ihrer Reviews zu dem Schluss, dass die HADS ein geeignetes Instrument ist, um emotionalen Distress bei nichtpsychiatrisch erkrankten Patienten festzustellen (C. Brennan *et al.*, 2010). Hierzu werteten sie Studien aus, die sich mit der HADS beschäftigt haben. Somit wird laut Brennan *et al.* mithilfe der HADS nicht zweidimensional gearbeitet, da statt Angst und Depression nur der Faktor „emotionaler Distress“ abgebildet wird. Irische Forscher publizierten passend zu dieser Hypothese 2014 im „Journal of Psychosomatic Research“ eine Arbeit, in der sie die Ergebnisse einer großen internationalen Kohorte von Patienten mit KHK auswerteten (Burns *et al.*,

2014). Dabei fanden sie heraus, dass die HADS von einem einzigen generellen Stressfaktor dominiert wird, auch wenn ein bifaktorielles Modell statistisch am besten zu den Daten passte. Bei dem bifaktoriellen Modell befanden sich allerdings auf den Subskalen geringe *Itemladungen* und somit wenig Anhalt dafür, dass die HADS tatsächlich zwischen Angst- und Depressionssymptomen unterscheiden kann. Die Empfehlung dieser Arbeitsgruppe lautete, dass bei KHK Patienten mit einem anderen Screeninginstrument gearbeitet werden sollte. Nichtsdestotrotz überwiegen insgesamt in der Literatur zu HADS Arbeiten, die sich für ein bifaktorielles Modell aussprechen und der HADS die Fähigkeit zusprechen, zwischen diesen beiden Faktoren zu differenzieren (Dagnan *et al.*, 2000; Dunbar *et al.*, 2000; Moorey *et al.*, 1991). Die schärfste Kritik an der HADS wurde 2012 ebenfalls im „*Journal of Psychosomatic Research*“ von James Coyne und Eric van Sonderen veröffentlicht. Sie trug den Titel „*No further research needed: Abandoning the Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS)*“ und forderte dementsprechend eine gänzliche Abwendung von diesem Instrument in Klinik und Forschung (Coyne & van Sonderen, 2012). Doch im gleichen Jahr noch folgte eine Antwort durch Kollegen des „Royal College of Surgeons in Ireland“ mit dem Titel „*Why the HADS is still important: Reply to Coyne & van Sonderen*“ (Doyle *et al.*, 2012). Emons *et al.* veröffentlichte 2012 eine Publikation über die statistische Auswertung von HADS Daten (Emons *et al.*, 2012). Dabei fanden die Autoren, dass eine zweidimensionale Struktur der HADS am ehesten entspricht. Diese beiden Skalen entsprachen den beiden Schlüsselattributen der HADS, Angst und Depression. Da jeweils nur fünf Items auf den Skalen geladen waren, argumentierte Emons, dass die HADS auf insgesamt 10 Items gekürzt werden könnte. Zum selben Fazit kamen auch Straat *et al.* ein Jahr später, indem sie zum einen Bezug auf Coyne und van Sonderen nehmend sich gegen eine Revision der HADS und zum anderen sich für eine überarbeitete Version mit 10 Items aussprachen (Straat *et al.*, 2013). Maters *et al.* wiesen darauf hin, dass die HADS ursprünglich in englischer Sprache entwickelt wurde und bei der Vergleichbarkeit mit englischen Arbeiten Grenzen bestehen (Maters *et al.*, 2013). Zuletzt wurde 2016 eine Arbeit publiziert, in der die HADS als geeignetster Test beschrieben wird, um ein Angst-Screening bei Herzinsuffizienzpatienten durchzuführen (Easton *et al.*, 2016), was letztendlich speziell für die Fragestellungen dieser Arbeit wichtig ist.

Wie im vorherigen Kapitel beschrieben, könnte sich bezüglich Motivation und Konzentration eine Verzerrung in der Auswertung bei den am Ende der Testbatterie gelegenen Tests ergeben. Die HADS-D folgte in der Testbatterie ganz am Ende.

6.1.1.5. Testleiter

Bei den Testleitern, der in dieser Dissertation betrachteten Testungen, handelt es sich um die Autorin und ihre Kollegin, die die Patienten auch in die Studie eingeschlossen haben und diese während ihres stationären Aufenthalts betreuten. Um eine Verzerrung der Daten durch Testleiterwechsel zu vermeiden, wurde weitestgehend darauf geachtet, dass die Testungen eines einzelnen Patienten immer von dem selben Testleiter durchgeführt wurden. Im Vorfeld erhielten die Testleiter eine umfassende, mehrtägige Schulung durch die die Studie betreuende Psychologin. Zur Qualitätssicherung wurden mehrmalige Übungstestungen an Beispielpatienten sowie Visitationen der betreuenden Psychologin während der laufenden Studie durchgeführt. Somit wurde in hohem Maße auf die Neutralität und die korrekte Ausführung der Tests durch die Testleiter geachtet. Nichtsdestotrotz besitzt jeder Testleiter eine andere Ausstrahlung, die die Patienten positiv oder negativ beeinflussen können (*Polunina et al.*, 2014).

6.1.1.6. Selbst eingeschätzte Belastungsfähigkeit

Die selbsteingeschätzte Belastungsfähigkeit darf nicht als objektiv erhobener Messwert betrachtet werden, sondern eher als eine grobe Orientierung dafür, wie fit sich die Patienten selbst fühlen (*Loney et al.*, 2011). Die Patienten sollten hierbei angeben, wie viele Stockwerke sie ohne Pause Treppensteigen können. Patienten, die keine Treppen steigen konnten, sollten angeben, wie weit sie ohne Pause in einer Ebene laufen können. Dabei war es weniger wichtig genau zu erfahren, ob die getätigten Angaben mit der objektiv in Untersuchungen festgestellten Belastungsfähigkeit übereinstimmten. Es war eher von Interesse, ob sich die Patienten selbst als fit oder weniger fit empfanden, also wie gut ihre Bewältigungsstrategie mit ihrer potenziell verminderten Belastbarkeit war. Für die Psyche der Patienten ist es von höherer Bedeutung wie die Fitness empfunden wird, als wie die objektive Betrachtungsweise der medizinischen Untersuchungsergebnisse ausfällt.

6.2. Diskussion der Ergebnisse

6.2.1. Repräsentativität der Stichprobe

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Juli 2015 wurden 183 Patienten erfolgreich in die Studie eingeschlossen. Ausschlusskriterien erfüllten 121 Patienten und konnten somit nicht in die Studie eingeschlossen werden. Wie bereits in der Auswertung geschildert, nahmen 237 Patienten in dem genannten Zeitraum nicht an der Studie teil („Nichtteilnehmer“), obwohl potenziell keine Ausschlusskriterien vorlagen. Die häufigsten Gründe dafür lagen in der Organisation (zum Beispiel mangelnde zeitliche Kapazität der Doktorandinnen) und in der fehlenden Einwilligung der Patienten. Die hohe Nichtteilnehmer-Rate ergibt sich daraus, dass viele Patienten nicht ihren Wohnsitz in Hamburg hatten. Eine Studienteilnahme wurde abgelehnt, da es ihnen nicht möglich war, zu T2 und T3 noch einmal für die anstehenden Testungen nach Hamburg zu kommen. Ein weiterer Grund für die hohe Nichtteilnehmer-Rate war, dass sich Patienten kurz vor und nach ihrer Operation nicht auf neuropsychologische Testungen einlassen wollten. Studien der letzten Jahre nutzen als diagnostisches Instrument für die POCD lediglich den MMST und „ersparten“ den Probanden die langwierige Testbatterie (Boos *et al.*, 2005; Cui *et al.*, 2012; Y. Wang *et al.*, 2016; Xu *et al.*, 2013). In diesem Fall dürfte die Nichtteilnehmer-Rate niedriger ausgefallen sein, wobei jedoch keine suffiziente Diagnostik der neuropsychologischen Parameter erfolgt ist (Murkin *et al.*, 1995; Rasmussen *et al.*, 2001).

Zwischen ST und NT gab es einen signifikanten Unterschied bezüglich des Alters. Beim Vergleich der Mittelwerte fällt auf, dass die Teilnehmer mehr als zwei Jahre jünger waren als die Nichtteilnehmer (72,31 Jahre vs. 74,33 Jahre). Dies setzt die Repräsentativität der Stichprobe herab, da das Alter als ein Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD bekannt ist (Cserep *et al.*, 2012; Miller, 2015; Sveinsdottir & Ingadottir, 2012). Somit ist an dieser Stelle mit einer Verzerrung der POCD-Rate nach unten zu rechnen. Das gleiche Phänomen zeigt sich im Vergleich der *Dropout*-Patienten mit den Teilnehmern. Hier handelt es sich um einen hochsignifikanten Altersunterschied von knapp 4 Jahren. Die kritische Überlegung, dass das Studiendesign „DelPOCD“ zu anspruchsvoll und umfangreich für ältere beziehungsweise weniger fitte Patienten war, muss an dieser Stelle getroffen werden. Denn auch durch das Ausscheiden der älteren Patienten im Verlauf der Studie ist mit einer Verzerrung der POCD-Rate nach unten zu rechnen.

Bei der Rekrutierung der Probanden wurde keine gleichmäßige Geschlechterverteilung erreicht, da 61,2 % Männer und 38,8 % Frauen in der Studie eingeschlossen wurden. Dies liegt weniger daran, dass weibliche Patienten Ausschlusskriterien vermehrt erfüllten oder nicht an Studien teilnehmen wollten, sondern spiegelt die Geschlechterverteilung der Patienten in der Kardiochirurgie wider. Andere kardiochirurgische Studien schlossen Patienten mit ähnlicher Geschlechterverteilung in ihre Studien ein (Astin *et al.*, 2005; Gu *et al.*, 2016; Koivula *et al.*, 2001; Tully *et al.*, 2015; Williams *et al.*, 2013).

Ein Problem in dem geringeren Anteil an weiblichen Probanden liegt darin begründet, dass das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für erhöhte Angstwerte gesehen wird. Folglich ist an dieser Stelle von einer Verzerrung der HADS-D zu mehr unauffälligen Ergebnissen auszugehen. Bezüglich des Geschlechts gab es beim Vergleich NT und ST keinen, beim Vergleich der ST und *Dropout*-Patienten indes einen signifikanten Unterschied. Bei dem letztgenannten Vergleich zeigte sich, dass der Anteil an männlichen Patienten unter den *Dropout*-Patienten höher war als an weiblichen Patienten. Somit verblieben prozentual mehr weibliche als männliche Patienten in der Studie. Dies könnte darin begründet sein, dass zwischen den Doktorandinnen und den Patienten im Verlauf der Studie eine durchaus persönliche Verbindung entstanden ist, durch die die Probanden emotionale Unterstützung erfuhren.

Aus den häufigen postoperativen Visiten konnten nach dem subjektiven Eindruck der Autorin vor allem die weiblichen Patienten einen Benefit ziehen. Dieses subjektive Empfinden wird durch die Arbeit von Omodeo *et al.* unterstützt (Omodeo *et al.*, 2013). Durchgeführt wurde diese Studie aufgrund des generell schlechteren Outcomes der weiblichen Patienten nach Herzoperationen mit dem Ziel, die speziellen Bedürfnisse dieser herauszufinden. Es stellte sich heraus, dass unter anderem emotionaler Rückhalt und Unterstützung beim Umgang mit Angstsymptomen wichtig zu sein scheinen. Genau dies konnte im Rahmen der postoperativen Visiten bei den Patientinnen, vor allem aus der Delirprophylaxegruppe, geboten werden. Männer können sich in der Regel besser abgrenzen und übernehmen weniger Verantwortung in Beziehungsgestaltung und Aufrechterhaltung von Beziehungen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass es den männlichen Patienten tendenziell leichter fiel zu sagen, dass sie nicht mehr an einer weiteren Studienteilnahme interessiert sind. Dies könnte ein Grund dafür sein, dass unter den *Dropouts* der Anteil an männlichen Patienten höher ist. Bei der Betrachtung der soziodemographischen Charakteristika fällt beim

Vergleich der ST mit den *Dropouts* auf, dass signifikant mehr Probanden der ST in einer festen Partnerschaft lebten und dass die ST insgesamt wesentlich höhere Bildungsabschlüsse aufwiesen. Diese beiden Faktoren lassen sich so interpretieren, dass die ST ein stabileres Umfeld hatten als die Patienten, die im Verlauf zum *Dropout* wurden.

Eine Partnerschaft im Alter und in Krankheitsfällen bedeutet das Vorhandensein einer vertrauten Person, die emotionale Unterstützung bietet – so auch bei der weiteren Studienteilnahme. In Bezug auf die im Schnitt höheren Bildungsabschlüsse ist von einem insgesamt höheren Bildungsniveau und somit auch besser bezahlten Arbeitsplätzen und besserer Rentenvorsorge auszugehen. Da sich der Großteil der Patienten sowohl unter den ST als auch unter den *Dropouts* in Rente befand, spielte der aktuell ausgeübte Beruf eine weniger große Rolle. Es ist also davon auszugehen, dass die ST finanziell bessergestellt sind und sich somit im Vergleich zu den *Dropouts* häufiger den Unterhalt eines eigenen Autos, einer Taxifahrt oder ein Bahnticket leisten können, was vor allem für die T2 dieser Studie von Bedeutung war. Da ein niedriges Bildungsniveau ein Risikofaktor für eine POCD darstellt, ist hier mit einer Verzerrung der POCD-Rate vor allem an T2 nach unten zu rechnen (Cserep *et al.*, 2012; Miller, 2015; Sveinsdottir & Ingadottir, 2012). Bezüglich der soziodemographischen Faktoren der Delirprophylaxe- und der Standardgruppe gab es keine statistisch relevanten Unterscheidungen. Ebenso hinsichtlich Anzahl und Zeitpunkte der *Dropouts*. Insgesamt kam es zu einer sehr hohen *Dropout*-Rate von 60 %; folglich schieden 109 Patienten im Verlauf aus und 74 Patienten blieben bis T2 in der Studie. Die meisten *Dropouts* gab es zu T2 (76 DO's, 70 % der Gesamtdropouts), da die Probanden für diesen Messzeitpunkt noch einmal den Weg zum Uniklinikum auf sich nehmen mussten. Aus Kapazitätsgründen (zeitlich und personell) war es nicht möglich, die Patienten jeweils zu Hause zu testen. Ein weiterer Grund, weshalb die Testung an T2 am Uniklinikum stattfinden sollte, war, dass die Testbedingungen immer die gleichen sein mussten, um eine hohe Vergleichbarkeit zu schaffen. Dies deckt sich auch mit den dokumentierten Gründen für die *Dropouts*, nach denen die häufigsten Gründe organisatorischer Natur (keine Rückmeldung der Patienten, Anfahrt zu weit und ähnliches) waren. An T1 und direkt nach Einschluss und Randomisierung gab es jeweils wesentlich weniger *Dropouts* (18 DO's 17 % ;15 DO's, 14 %). Hier spielten vor allem fehlendes Interesse an der weiteren Studienteilnahme und eine körperliche Schwäche eine zentrale Rolle. Für die hohe *Dropout*-Rate können ähnliche Gründe,

wie eingangs im Kapitel für die hohe NT-Rate genannt, herangezogen werden: Langer Studienzeitraum, weite Anfahrtswege und eine anstrengende Testbatterie, die unter Umständen sehr unangenehm sein kann, wenn den Patienten ihre eigenen kognitiven Schwächen „vor Augen geführt“ werden. Im Folgenden sollen die *Dropout*-Raten mit anderen Studien, die ähnliche, wenn auch in jedem Fall weniger umfangreiche, Studienkonzepte mit gleichen Messzeitpunkten (bis auf T3) wählten, verglichen werden. Ähnliche beziehungsweise gleiche *Dropout*-Raten an T1 zeigten sich bei Canet *et al.* mit 13 % und Biedler *et al.* mit 17 % (Biedler *et al.*, 1999; Canet *et al.*, 2003). Erstgenannte Studie schloss Patienten ein, bei denen kleine operative Eingriffe mit geringem Operationsrisiko durchgeführt wurden. Dementsprechend sind die Probanden dieser Studie im Durchschnitt weniger von der Operation beeinträchtigt, was zu einer geringeren *Dropout*-Rate geführt haben könnte. In unserer Stichprobe ist die *Dropout*-Rate an T2 höher als bei vergleichbaren Studien. Neben den bereits oben genannten, lässt sich feststellen, dass das Studiendesign von DelPOCD am umfangreichsten und sich somit eventuell auch am anspruchsvollsten für Probanden darstellt. Bei Ge *et al.* kam es in der 2014 veröffentlichten Studie zu einer *Dropout*-Rate von 31 % (Ge *et al.*, 2014). Diese Studie untersuchte Inzidenz und Risikofaktoren von POCD bei Patienten, die einen koronararteriellen Bypass bekamen. In der 1999 veröffentlichten internationalen Multicenterstudie „International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD 1)“ mit einer Stichprobengröße an T0 von 1218 Probanden schieden zu T2 lediglich 22 % der Patienten aus der Studie aus (Biedler *et al.*, 1999). Hierbei handelte es sich allerdings um nicht-kardiochirurgische Eingriffe. In der Arbeit von Canet *et al.* kam es an T2 zu einer *Dropout*-Rate von ebenfalls nur 19 %. Die Patienten dieser Studie wurden einer sogenannten „minor surgery“ unterzogen. Beim Vergleich mit den genannten Studien bekräftigt sich die Annahme, dass die hohe *Dropout*-Rate zu T2 von DelPOCD dem teilweise weiten Anfahrtsweg der Patienten und der für die Teilnehmer anstrengenden, neuropsychologischen Testung geschuldet ist. Es zeigte sich im Hinblick auf andere Studien auch, dass die Art der Operation (höhere *Dropout*-Raten bei Eingriffen am Herzen) und die Größe des vorgenommenen Eingriffs eine zentrale Rolle in Bezug auf die *Dropout*-Rate spielt.

6.2.2. Prävalenz erhöhter Ängstlichkeit, deren postoperativer Verlauf und Zusammenhang mit der selbst eingeschätzten Belastungsfähigkeit

6.2.2.1. Prävalenz von Angstsymptomen

Laut der Hypothese 1.1 müssten präoperativ etwa ein Drittel der kardiochirurgischen Patienten erhöhte Angstwerte aufweisen. Die Inzidenzangabe der Hypothese stützt sich auf verschiedene kardiochirurgische Studien, die ebenfalls die HADS-D als Messinstrument mit gleichen *Cut-off*-Werten nutzten (Gu *et al.*, 2016; Koivula *et al.*, 2001; Tully *et al.*, 2015; Y. J. Wang *et al.*, 2008; Williams *et al.*, 2013). Die Prävalenz zu T0 in der DelPOCD-Studie betrug allerdings lediglich 27 % und liegt somit etwa 5 Prozentpunkte unter dem vermuteten Wert der Hypothese. Nach Berechnung des Konfidenzintervalls (0,21-0,34) zeigte sich, dass 33 % innerhalb dieses Intervalls liegen und sich somit die H_0 -Hypothese bestätigt. In der aktuellen Literatur finden sich ebensolche Schwankungen, was anhand der untenstehenden Tabelle 13 nachzuvollziehen ist. Fast alle gezeigten Studien schlossen Patienten ein, die einer kardiochirurgische Operation unterzogen wurden, die HADS als Messinstrument für Angstsymptome verwendeten und für diese die gleichen *Cut-off*-Werte nutzen. Die Unterschiede in der Inzidenz von erhöhten Angstsymptomen kommen mutmaßlich dadurch zu Stande, dass sich die Studiendesigns und die Durchführung der einzelnen Studien unterscheiden, auch wenn viele Kriterien ähnlich sind. Bei dem Vergleich der Studien ist ebenfalls zu beachten, dass die HADS in anderen Sprachen verwendet wurde.

Tabelle 4: Vergleich Prävalenz erhöhter Angstwerte präoperativ

| Autor/Studie | Jahr der Veröffentlichung | % der Patienten mit erhöhten Angstwerten |
|---|---------------------------|--|
| DeIPOCD | | 25 |
| Gu <i>et al.</i> (Gu <i>et al.</i> , 2016) | 2008 | 35 |
| Williams <i>et al.</i> (Williams <i>et al.</i> , 2013) | 2013 | 29 |
| Wang <i>et al.</i> (Y. J. Wang <i>et al.</i> , 2008) | 2008 | 27 |
| Koivula <i>et al.</i> (Koivula <i>et al.</i> , 2001) | 2001 | 25 (<i>high fear</i>); 5 (<i>high anxiety</i>) |
| Astin ^a <i>et al.</i> (Astin <i>et al.</i> , 2005) | 2005 | 20 |
| Tully <i>et al.</i> (Tully <i>et al.</i> , 2015) | 2015 | ca. 15 |

^a Astin *et al.* benutzten nicht die HADS, sondern den Spielberger Trait-Anxiety Inventory als Messinstrument für Angstsymptome

6.2.2.2. Erhöhte Angstwerte und selbsteingeschätzte Belastungsfähigkeit

Beide Erhebungen, sowohl der Angstsymptomatik als auch der körperlichen Belastungsfähigkeit, sind subjektiv stark vom Patienten beeinflusst und deshalb gut miteinander in Bezug zu stellen. Die Vermutung liegt nahe, dass Patienten, die sich körperlich wenig fit fühlen, auch weniger körperliches Selbstvertrauen haben. Patienten, die weniger Vertrauen in ihren Körper haben, leiden mutmaßlich unter einer stärkeren Angstsymptomatik als Patienten, die sich fit fühlen und das Gefühl haben, ihrem Körper vertrauen zu können.

Bei der Auswertung ließ sich erkennen, dass Patienten mit nicht eingeschränkter körperlicher Belastungsfähigkeit präoperativ weniger Angstsymptome angegeben haben als Patienten mit stark eingeschränkter Belastungsfähigkeit.

Der Zusammenhang von Angstsymptomatik und körperlicher Belastungsfähigkeit entspricht dem Ende der 70iger Jahre von G.E. Engels geprägtem Biopsychosozialen Modell (Engel, 1980). Dieses Modell macht deutlich, dass die Psyche, das soziale Umfeld und die reine Biologie des Körpers in der Wissenschaft und Klinik keineswegs getrennt zu betrachten sind, sondern nach heutigem Krankheitsverständnis vielmehr als ein ganzheitliches Konzept verfolgt werden sollte.

So konnte Lichtenberger *et al.* 2003 zeigen, dass bei männlichen Patienten in der kardiologischen Rehabilitation sowohl die objektiv erhobene als auch die

selbsteingeschätzte funktionelle Kapazität mit dem psychosozialen Wohlergehen (unter anderem auch weniger Angstsymptome) korreliert (Lichtenberger *et al.*, 2003). Eine Dekade später konnte Kettunen *et al.* dies bestätigen, indem der Zusammenhang bei jungen Männern zwischen Fitness, geringem Stresslevel und größeren mentalen Ressourcen hergestellt werden konnte (Kettunen *et al.*, 2014). Auch Herring *et al.* publizierte 2010 eine Studie, in der nachgewiesen wurde, dass chronisch kranke Patienten von sportlicher Tätigkeit profitieren, weil sie dadurch weniger Angstsymptome aufwiesen (Herring *et al.*, 2010). Diese Erkenntnis kann an zwei Stellen genutzt werden. Da bei kardiochirurgischen Patienten ohnehin stets nach der selbsteingeschätzten Belastungsfähigkeit gefragt wird, besteht so ein einfaches Mittel, um für Angstsymptome vulnerable Patienten zu identifizieren. Zum anderen ist es wichtig, ängstliche Patienten im Hinblick auf die Sportprävention- als auch Rehabilitation zu detektieren. Beides kann weniger wirksam sein, wenn die Patienten unter starken Angstsymptomen leiden (Szczepanska-Gieracha *et al.*, 2012).

6.2.2.3. Verlauf der Angstsymptome postoperativ

Die Hypothese 1.3 traf die Aussage, dass die Angstsymptome der Patienten über die drei Messzeitpunkte (T0: präoperativ, T1: 1 Woche postoperativ, T2: 3 Monate postoperativ) signifikant abnehmen würden.

Anhand einer Varianzanalyse mit Messwiederholungen wurde die Hypothese untersucht. Hier bestätigte sich mit einer mittleren Effektstärke, dass die Angstsymptome der Patienten tatsächlich über die drei Messzeitpunkte signifikant abgenommen haben.

Insgesamt fanden sich zu T1, also eine Woche postoperativ, die meisten Angstsymptome. Zu T2 zeigten sich die Patienten indes am wenigsten ängstlich. Die Studie von Gu *et al.* aus dem Jahre 2016 untersuchte den Verlauf von Angst- und Depressionssymptomen bei KHK-Patienten vor und nach einer perkutanen Koronarintervention, ebenfalls mit Hilfe der HADS (Gu *et al.*, 2016). Dabei strukturierte sich der Verlauf ähnlich wie in dieser Arbeit. Vor dem Eingriff wurden 35 % der Patienten mit erhöhter Ängstlichkeit diagnostiziert, einen Tag nach bis einen Monat postinterventionell zeigte sich auch hier ein Ängstlichkeits*peak* von 55 % und bis zum Follow-Up nach drei Monaten sank die Prozentzahl der ängstlichen Patienten signifikant. Es konnten zwei weitere, etwas ältere Arbeiten von 1998 und 2005 identifiziert werden, die sich mit dem Verlauf der Ängstlichkeit über die Zeit

beschäftigen (Astin *et al.*, 2005; Vingerhoets, 1998). In beiden Publikationen von Vingerhoets *et al.* und Astin *et al.* zeigte sich ein eher linear sinkender Trend bezüglich der Angstsymptome ohne postoperativen Peak. Unterschiedliche Messzeitpunkte sind dabei als Ursache für die Ergebnisse zu vernachlässigen, da diese, wenn nicht identisch, dann doch zu ähnlich waren, um einen großen Unterschied zu zeigen. Bei den beiden Studien von Vingerhoets *et al.* und Astin *et al.* wurde nicht die HADS als Messinstrument für Angstsymptome verwendet, sondern der „*Spielberger State Trait Anxiety Inventory*“ (STAI) (Spielberger, 2010). Beide Messinstrumente sind klinisch anerkannt und werden viel verwendet. Allerdings gibt es Unterschiede darin, was genau gemessen wird. Die HADS erfragt mit ihren 7 Angstitems die Angstsymptome, die der Patient der letzten Woche verspürte. Die STAI hingegen bezieht sich bei ihrer Einteilung der Items auf den amerikanischen Psychologen Charles Donald Spielberger. Dieser unterteilte in seinem „*State-Trait-Angstmodell*“ in Ängstlichkeit als Eigenschaft der Persönlichkeit (*Trait-Anxiety*) und in situationsbezogene Ängstlichkeit (*State-Anxiety*). So finden sich beim STAI jeweils 20 Items für jeden der beiden Zweige. Die französische Arbeitsgruppe um Hervé Caci publizierte 2003 eine Arbeit, die die Aussage traf, dass das STAI neben Angst auch Depressionssymptome und das allgemeine Wohlbefinden erfasst, was zu einer Verzerrung der Angstdiagnostik führt (Caci *et al.*, 2003). Zum anderen beschäftigten sich Bunevicius *et al.* in ihrer Arbeit aus dem Jahre 2013 mit dem optimalen Screeninginstrument für KHK-Patienten und fanden heraus, dass die HADS im Gegensatz zum STAI sensitiver ist und einen besseren positivprädiktiven Wert hat (Bunevicius *et al.*, 2013). Somit finden sich Hinweise darauf, dass die Angstdiagnostik bei DelPOCD und Gu *et al.* valider als bei den beiden Vergleichsstudien ist. Allerdings ist hier ein Mangel an Vergleichsliteratur festzustellen, die ebenfalls mit der HADS gearbeitet hat.

6.2.3. Zusammenhang zwischen Ausmaß von Angstsymptomen, kognitiver Leistungsfähigkeit und POCD

6.2.3.1. Erhöhte Angstwerte und kognitive Leistungsfähigkeit

Die erste Hypothese der zweiten Fragestellung postulierte, dass erhöhte Angstwerte der Patienten präoperativ eine negative Auswirkung auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit haben. Patienten, die hingegen weniger ängstlich im präoperativen Setting waren, sollten dementsprechend eine bessere kognitive Leistung zeigen. Diese Korrelation zwischen Angstsymptomen (Summenwerte der HADS-D) und

Kognition (z-Werte) wurde mithilfe des Korrelationskoeffizienten nach Bravais-Pearson untersucht. Es zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der kognitiven Leistungsfähigkeit an T0 und erhöhten Angstwerten zu diesem MZP. Wie im Kapitel 5.6.1 berichtet, litten die meisten Patienten mit erhöhter Angstsymptomatik präoperativ an grenzwertig erhöhten Angstsymptomen. Weniger Patienten litten an auffällig erhöhter Angst. Im Zusammenhang mit der kognitiven Leistungsfähigkeit könnte argumentiert werden, dass Patienten mit mild erhöhter Angstsymptomatik eine höhere Alertness und Konzentration aufweisen. Lediglich Patienten mit deutlich erhöhter Angstsymptomatik litten an verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit. Bierman *et al.* kamen zu ähnlichen Erkenntnissen in ihrer Studie (Bierman *et al.*, 2005), wonach milde Angstsymptome eine kognitive Verbesserung und starke Angstsymptome eine Verschlechterung der Kognition bewirken. Dennoch gibt es Arbeiten, die von einer generellen Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei erhöhten Angstsymptomen berichten (Vytal *et al.*, 2013). Auch Shields *et al.* berichteten 2016 von den Konsequenzen für die Kognition bei Vorliegen von erhöhten Angstsymptomen, indem sie zeigten, dass Angst in der Lage ist, die Exekutivfunktion des Gehirns maßgeblich einzuschränken (Shields *et al.*, 2016). In der Studie DelPOCD hat eine zeitgleiche Erhebung der Kognitionsparameter und der HADS-D stattgefunden. Hierdurch ergibt sich eine Stärke der Arbeit, da sich die Korrelation zwischen Angstwerten und kognitiver Leistungsfähigkeit besser interpretieren lässt als bei zeitlich versetzter Erhebung. Leidet ein Patient präoperativ unter großer Angst und macht dieser sich vermehrt Sorgen um den Operationsausgang, so lässt sich nach wie vor vermuten, dass Konzentrationsschwierigkeiten durch das erhöhte Stresslevel die Folge sind. Anhand der in dieser Fragestellung getätigten Berechnung lässt sich jedoch mutmaßen, dass Patienten mit mild erhöhter Angst präoperativ keine kognitive Einschränkung erfahren. An dieser Stelle wäre eine gezieltere Korrelationsanalyse der HADS-D Werte mit den z-normierten Werten der kognitiven Leistungsfähigkeit notwendig.

6.2.3.2. Erhöhte Angstwerte und POCD

In diesem Kapitel soll diskutiert werden, ob präoperativ erhöhte Angstsymptome negativen Einfluss auf die POCD-Rate nehmen. Anhand einer logistischen Regressionsanalyse konnte nicht gezeigt werden, dass erhöhte Angstwerte eine Erhöhung der POCD-Rate bewirken. Als limitierender Faktor bei der Berechnung muss

beachtet werden, dass die Stichprobengröße vor allem an T2 zu klein ist, um eine valide Aussage über Zusammenhänge der Variablen treffen zu können. Ebenso kann argumentiert werden, dass aufgrund der hohen Nichtteilnehmer- und *Dropout*-Rate eine mangelnde Repräsentativität der Stichprobe zu T1 und T2 im Sinne einer zu geringen POCD-Rate vorliegt.

In einer älteren Studie von Peniche *et al.* von 1999 wurde ebenfalls kein Zusammenhang zwischen präoperativer Angst und postoperativer Kognition gefunden (Peniche *et al.*, 1999). Nach gründlicher Literaturrecherche musste festgestellt werden, dass es wenig Daten gibt, die sich mit dem Zusammenhang von Angst und mittel- bis langfristigen Auswirkungen auf die Kognition beschäftigt. Zuletzt wurde 2017 von einer australischen Arbeitsgruppe eine Arbeit publiziert, die den Zusammenhang zwischen Angstsymptomen und eingeschränkter Kognition bei Patienten zeigte, die an Parkinson erkrankt sind (Dissanayaka *et al.*, 2017).

Kassem *et al.* schilderten in ihrer Veröffentlichung im gleichen Jahre, dass erhöhte Angstsymptome bei weiblichen Patienten in fortgeschrittenem Alter das Risiko für das Auftreten einer demenziellen Erkrankung erhöhten (Kassem *et al.*, 2017).

6.2.1. Zusammenhang zwischen Ausmaß von Angstsymptomen, der Prävalenz von POCD und der Variable Geschlecht

6.2.1.1.1. Variable Geschlecht und erhöhte Angstsymptome

Im Folgenden soll die Hypothese diskutiert werden, die besagt, dass weibliche Patienten zu allen Messzeitpunkten (T0: präoperativ, T1: 1 Woche postoperativ, T2: 3 Monate postoperativ) signifikant ängstlicher sind als männliche Patienten. In der Untersuchung zeigten sich weibliche Patienten präoperativ signifikant ängstlicher als männliche Patienten. An T1 und T2 waren diese Unterschiede nicht mehr signifikant messbar. Dass Frauen im präoperativen Setting ängstlicher sind als Männer, konnte schon in einigen Arbeiten nachgewiesen werden (Fathi *et al.*, 2014; Goncalves *et al.*, 2016; Koivula *et al.*, 2001; McKinley, 2007; Y. J. Wang *et al.*, 2008). In der kardiochirurgischen Studie von Vingerhoets *et al.* zeigte sich 1998 eine ähnliche Verteilung der Angstsymptome. Zwar waren die weiblichen Patienten zu jedem Messzeitpunkt ängstlicher, allerdings war nur zu T0 ein statistischer Nachweis möglich. Ob sich weibliche Patienten allerdings ängstlicher zeigen, da sie zum Beispiel weniger

Scham dem Angstgefühl gegenüber haben, oder ob sie es tatsächlich auch sind, ist schwierig nachzuweisen. Gezeigt werden konnte bereits, dass weibliche Patienten besser in der Lage sind, ihre Gefühle zu artikulieren (Duits *et al.*, 1998). Somit liegt die Vermutung nahe, dass Männer ähnlich starke Angstsymptome im perioperativen kardiochirurgischen Setting haben wie Frauen, diese bloß mit Hilfe eines Fraggogens nicht adäquat erfasst werden können. Biologisch-faktische Werte, wie zum Beispiel Blutdruck, Puls, Schweißbildung an den Handflächen, die ebenfalls Ausdruck über einen zumindest akut vorliegenden Angstzustand geben, wären eventuell besser geeignet.

Obgleich es zwar umfassende Literatur zur HADS gibt, mangelt es an Arbeiten, die sich mit der geschlechterbezogenen Validität der HADS beschäftigen. Zur besseren Interpretation der Ergebnisse der HADS ist es notwendig, diese Forschungslücke zu füllen.

6.2.1.2. Variable Geschlecht und POCD

Zu T1 (1 Woche postoperativ) und zu T2 (3 Monate postoperativ) müssten, laut den jeweiligen Hypothesen 3.2 und 3.3, die POCD-Rate unter weiblichen Patienten höher sein als unter männlichen Patienten. Es findet sich im jeweils durchgeführten Chi-Quadrat Test zu keinem der Messzeitpunkte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Variable Geschlecht und der POCD-Rate. Bei genauerer Betrachtung fällt auf, dass die POCD-Rate an T2 zu niedrig war, um Aussagekraft zu haben. Es stellt sich nun die Frage, ob die POCD-Raten in dieser Arbeit im Vergleich zu Inzidenzen anderer publizierter Studien niedriger sind. Rasmussen *et al.* und Polunia *et al.* weisen in ihren Arbeiten darauf hin, dass unzureichende Testbatterien zur Diagnostik der POCD bei Studien herangezogen wurden, die Tests in anderen Reihenfolgen durchgeführt wurden und uneinheitliche POCD-Definitionen herangezogen wurden (Polunina *et al.*, 2014; Rasmussen *et al.*, 2001). Die genannten Punkte führen in der POCD-Diagnostik zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen. Es wurde versucht, hier Studien zum Vergleich heranzuziehen, die POCD mit umfassenden neuropsychologischen Testungen diagnostizierten. Vier Studien konnten identifiziert werden, die eine möglichst hohe Ähnlichkeit der DelPOCD-Studie gegenüber aufwiesen und somit gut zum Vergleich herangezogen werden können. An T1, also in allen Studien 7 Tage postoperativ, fand sich in dieser Studie eine POCD-Rate von 32,2 %, bei Evered *et al.* 2013 und Ge *et al.* 2014 zeigten sich POCD-Raten

von 30 % und 37,6 %, Norkiene *et al.* diagnostizierten 2010 die höchste POCD-Rate mit 46 % und Biedler *et al.* beschrieb eine POCD-Rate in der nicht-kardiochirurgischen ISPOCD-Studie von 25,8 % (Biedler *et al.*, 1999; Evered *et al.*, 2011; Ge *et al.*, 2014; Norkiene *et al.*, 2010). Die POCD-Rate, die in dieser Arbeit errechnet wurde, lässt sich gut in die Vergleichswerte einfügen. An T2 zeigt sich die Vergleichbarkeit nicht. Die POCD-Raten der Vergleichsstudien sind deutlich höher als die in dieser Arbeit ermittelte POCD-Rate von 5,4 %. In Anbetracht dessen, dass die POCD-Rate dieser Studie sich an T1 nicht im großen Maße von den anderen Studien unterschied, an T2 hingegen ein enormer Unterschied festzustellen war, ist hierfür sehr wahrscheinlich kein studieninterner Messfehler verantwortlich zu machen. Vielmehr deutet es darauf hin, dass die hohe Anzahl an *Dropouts* zwischen T1 und T2 hier zum Tragen kommt. Dabei fällt auf, dass vermehrt Patienten, die Vulnerabilitätsfaktoren für erhöhte Angstsymptome und/oder ein POCD trugen, aus der Studie ausschieden. Lag der Altersdurchschnitt der Stichprobe an T0 noch bei \bar{x} : 72,31 Jahren, so sank er zu T2 auf \bar{x} : 70,09 Jahre, was bedeutet, dass überwiegend ältere Patienten zum *Dropout* wurden. Patienten, die alleinstehend sind, beziehungsweise zur Zeit der Studie waren, schieden durch die fehlende soziale Unterstützung/Rückhalt durch einen Partner aus der Studie aus. Hingegen verblieben Patienten, die verheiratet waren oder in einer nichtehelichen Partnerschaft lebten, überwiegend in der Studie. Bei der *Dropout*-Analyse dieser Stichprobe war ebenfalls zu beobachten, dass die in der Studie verbliebenen Patienten einen höheren Schulabschluss hatten, länger zur Schule gegangen sind und auch die Berufsausbildung insgesamt länger war. Ein weiteres Problem bei der statistischen Auswertung der Hypothese 3.3 könnte sein, dass der Anteil an Patienten mit erhöhten Angstwerten an T2 mit 13,5 % ebenfalls nicht hoch war. Darunter waren lediglich zwei Patienten mit auffällig hohen Angstwerten und 8 Patienten mit grenzwertig erhöhten Angstwerten. Die Überprüfung der Hypothese 3.3 zeigte, dass weibliche Patienten tendenziell zu mehr Angstsymptomatik neigen, auch wenn dies statistisch nicht für alle Messzeitpunkte belegt werden konnte. Da der ohnehin niedrige Anteil an Frauen an der Stichprobe zu T2 weiter gesunken ist (von 38,8 % auf 28,4 %) könnte dies ein Grund sein, der für eine Verzerrung der Angstwerte nach unten gesorgt hat.

6.3. Fazit & klinische Relevanz

Zu den wichtigsten Erkenntnissen aus dieser Arbeit zählt, dass vor kardiochirurgischen Operationen etwa 1/3 der Patienten signifikant erhöhte Angstwerte haben. Patienten, die sich körperlich fit fühlten, zeigten sich präoperativ weniger ängstlich. Da bei kardiochirurgischen Patienten ohnehin stets nach der selbsteingeschätzten Belastungsfähigkeit gefragt wird, besteht so ein einfaches Mittel, um für Angstsymptome vulnerable Patienten zu identifizieren. Dies ist ebenfalls für die Sportprävention und Rehabilitation wichtig, da diese Maßnahmen weniger Wirksamkeit zeigen, wenn starke Angstsymptome vorliegen.

Eine weitere wichtige Erkenntnis ist, dass die Angstsymptome der Patienten über die drei MZP abnahmen, wobei insgesamt die höchste Ängstlichkeit am zweiten MZP bestand. Neben der medizinischen Betreuung wäre an dieser Stelle auch ein psychologisches Hilfsangebot sinnvoll.

Ein solches Hilfsangebot könnte im Rahmen der Operationsvorbereitung unterbreitet werden. Da gerade weibliche Patienten sich präoperativ ängstlich fühlten, ist hier von Gesprächsbedarf auszugehen.

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Variable Geschlecht und der POCD-Rate ließ sich in dieser Stichprobe nicht feststellen. Aufgrund der hohen *Dropout*-Rate zeigte sich die POCD-Rate an T2 zu niedrig, um eine hohe Aussagekraft zu erzielen. Dies bestätigt sich im Vergleich zu anderen Arbeiten (Evered *et al.*, 2011; Ge *et al.*, 2014; Norkiene *et al.*, 2010).

Zusammenfassend gibt die Studie jedoch trotzdem wichtige Erkenntnisse zum Thema Angst im perioperativen Setting von kardiochirurgischen Eingriffen und unterstützt die Relevanz der selbst eingeschätzten Belastungsfähigkeit der Patienten. Zukünftig ist es wichtig, eine kürzere und international einheitliche Diagnostik für die POCD zu erreichen.

7. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersucht Angstsymptome im zeitlichen Verlauf kardiochirurgischer Eingriffe und erörtert, ob eine Kausalität zur selbst eingeschätzten Belastungsfähigkeit und zum Geschlecht besteht.

Die Untersuchung basiert auf einer randomisierten kontrollierten Studie. Einschlusskriterien in die Studie waren ein Mindestalter von 60 Jahren und eine kardiochirurgische Operation mit einer Narkosedauer von mindestens 200 Minuten. Die Patienten wurden zu drei Messzeitpunkten (T0: präoperativ, T1: 1 Woche postoperativ und T2: 3 Monate postoperativ) neuropsychologisch getestet, um kognitive Veränderungen zu detektieren. Die neuropsychologische Testbatterie bestand aus den folgenden Messinstrumenten: VLMT, TMT A+B, Psychtest TAP 2, „Zahlenspanne vorwärts und rückwärts“ des WMS-R, Subtest formallexikalischer und semantischer Kategorienwechsel des RWT und der MWT (nur an T0). Dann folgte die HADS-D.

Präoperativ wurden 183 Patienten eingeschlossen. An T1 nahmen 150 Patienten und an T2 74 Patienten an der Untersuchung teil. Es ergab sich eine im Vergleich zu anderen Arbeiten hohe *Dropout*-Rate von 60%. Die häufigsten Gründe hierfür waren die anstrengende Testbatterie und lange Anfahrtswege der Patienten. Diese umfassende Testbatterie ist notwendig gewesen, um ein POCD zu detektieren. Ziel sollte es dennoch sein, eine kürzere und international einheitliche Diagnostik für die POCD zu erreichen.

8. Literaturverzeichnis

1. Berger M, Nadler JW, Browndyke J, Terrando N, Ponnusamy V, Cohen HJ, et al. Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin*. 2015;33(3):517-50.
2. Kotekar N, Kuruvilla CS, Murthy V. Post-operative cognitive dysfunction in the elderly: A prospective clinical study. *Indian J Anaesth*. 2014;58(3):263-8.
3. Williams JB, Alexander KP, Morin JF, Langlois Y, Noiseux N, Perrault LP, et al. Preoperative anxiety as a predictor of mortality and major morbidity in patients aged >70 years undergoing cardiac surgery. *Am J Cardiol*. 2013;111(1):137-42.
4. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(8):119-25.
5. Sveinsdottir H, Ingadottir B. Predictors of psychological distress in patients at home following cardiac surgery: an explorative panel study. *Eur J Cardiovasc Nurs*. 2012;11(3):339-48.
6. Cserep Z, Losoncz E, Balog P, Szili-Torok T, Husz A, Juhasz B, et al. The impact of preoperative anxiety and education level on long-term mortality after cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2012;7:86.
7. Tully PJ, Winefield HR, Baker RA, Denollet J, Pedersen SS, Wittert GA, et al. Depression, anxiety and major adverse cardiovascular and cerebrovascular events in patients following coronary artery bypass graft surgery: a five year longitudinal cohort study. *Biopsychosoc Med*. 2015;9:14.
8. Kok L, Sep MS, Veldhuijzen DS, Cornelisse S, Nierich AP, van der Maaten J, et al. Trait anxiety mediates the effect of stress exposure on post-traumatic stress disorder and depression risk in cardiac surgery patients. *J Affect Disord*. 2016;206:216-23.
9. Guo P. Preoperative education interventions to reduce anxiety and improve recovery among cardiac surgery patients: a review of randomised controlled trials. *J Clin Nurs*. 2015;24(1-2):34-46.
10. Tung HH, Hunter A, Wei J, Chang CY. Gender differences in coping and anxiety in patients after coronary artery bypass graft surgery in Taiwan. *Heart Lung*. 2009;38(6):469-79.

11. Grady KL, Sherri W, Naftel DC, Myers S, Gelijins A, Moskowitz A, et al. Age and gender differences and factors related to change in health-related quality of life from before to 6 months after left ventricular assist device implantation: Findings from Interagency Registry for Mechanically Assisted Circulatory Support. *J Heart Lung Transplant*. 2016;35(6):777-88.
12. Szczepanska-Gieracha J, Morka J, Kowalska J, Kustrzycki W, Rymaszewska J. The role of depressive and anxiety symptoms in the evaluation of cardiac rehabilitation efficacy after coronary artery bypass grafting surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;42(5):e108-14.
13. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2000;44(10):1246-51.
14. Funder KS, Steinmetz J, Rasmussen LS. Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anesthesiol*. 2009;75(5):329-32.
15. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*. 2011;17(4):376-81.
16. Kastaun S, Gerriets T, Schwarz NP, Yeniguen M, Schoenburg M, Tanislav C, et al. The Relevance of Postoperative Cognitive Decline in Daily Living: Results of a 1-Year Follow-up. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2016;30(2):297-303.
17. O'Brien L, McKeough C, Abbasi R. Pre-surgery education for elective cardiac surgery patients: a survey from the patient's perspective. *Aust Occup Ther J*. 2013;60(6):404-9.
18. Falkowski S. [Delirium following resuscitation with mild psycho-organic sequelae]. *Psychiatr Pol*. 1971;5(3):359-61.
19. Weiss SM. Psychological adjustment following open-heart surgery. *J Nerv Ment Dis*. 1966;143(4):363-8.
20. Schwarz N, Schonburg M, Kastaun S, Gerriets T, Kaps M. [Cognitive deterioration after cardiosurgery]. *Nervenarzt*. 2011;82(2):190, 2-7.
21. Gilberstadt H, Sako Y. Intellectual and personality changes following open-heart surgery. *Arch Gen Psychiatry*. 1967;16(2):210-4.
22. Gotze P, Dahme B, Wessel M. [The Hamburg Rating Scale for psychiatric disorders following heart operations (HRPD)]. *Eur Arch Psychiatry Neurol Sci*. 1985;234(5):308-18.

23. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9106):857-61.
24. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 1995;59(5):1289-95.
25. Miller RD. *Miller's Anesthesia*. 8 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.
26. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2001;45(3):275-89.
27. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, et al. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2010;54(6):663-77.
28. Bekker A, Lee C, de Santi S, Pirraglia E, Zaslavsky A, Farber S, et al. Does mild cognitive impairment increase the risk of developing postoperative cognitive dysfunction? *Am J Surg*. 2010;199(6):782-8.
29. Ghaffary S, Hajhossein Talasaz A, Ghaeli P, Karimi A, Salehiomran A, Hajighasemi A, et al. Association between Perioperative Parameters and Cognitive Impairment in Post-Cardiac Surgery Patients. *J Tehran Heart Cent*. 2015;10(2):85-92.
30. Messerotti Benvenuti S, Patron E, Zanatta P, Polesel E, Palomba D. Preexisting cognitive status is associated with reduced behavioral functional capacity in patients 3 months after cardiac surgery: an extension study. *Gen Hosp Psychiatry*. 2014;36(4):368-74.
31. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017.
32. Tang N, Jiang R, Wang X, Wen J, Liu L, Wu J, et al. Insulin resistance plays a potential role in postoperative cognitive dysfunction in patients following cardiac valve surgery. *Brain Res*. 2017;1657:377-82.
33. Mu DL, Wang DX, Li LH, Shan GJ, Su Y, Yu QJ, et al. [Postoperative delirium is associated with cognitive dysfunction one week after coronary artery bypass grafting surgery]. *Beijing Da Xue Xue Bao*. 2011;43(2):242-9.
34. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. 2006;354(11):1157-65.

35. Ely EW, Shintani A, Truman B, Speroff T, Gordon SM, Harrell FE, Jr., et al. Delirium as a predictor of mortality in mechanically ventilated patients in the intensive care unit. *JAMA*. 2004;291(14):1753-62.
36. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, Thomason JW, Schweickert WD, Pun BT, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9607):126-34.
37. Balas MC, Deutschman CS, Sullivan-Marx EM, Strumpf NE, Alston RP, Richmond TS. Delirium in older patients in surgical intensive care units. *J Nurs Scholarsh*. 2007;39(2):147-54.
38. Pun BT, Ely EW. The importance of diagnosing and managing ICU delirium. *Chest*. 2007;132(2):624-36.
39. Sanders AB. Missed delirium in older emergency department patients: a quality-of-care problem. *Ann Emerg Med*. 2002;39(3):338-41.
40. Berger M, Burke J, Eckenhoff R, Mathew J. Alzheimer's disease, anesthesia, and surgery: a clinically focused review. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(6):1609-23.
41. Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV, Rasmussen LS, Group I. Is postoperative cognitive dysfunction a risk factor for dementia? A cohort follow-up study. *Br J Anaesth*. 2013;110 Suppl 1:i92-7.
42. Easton K, Coventry P, Lovell K, Carter LA, Deaton C. Prevalence and Measurement of Anxiety in Samples of Patients With Heart Failure: Meta-analysis. *J Cardiovasc Nurs*. 2016;31(4):367-79.
43. Cimpean D, Drake RE. Treating co-morbid chronic medical conditions and anxiety/depression. *Epidemiol Psychiatr Sci*. 2011;20(2):141-50.
44. Tully PJ, Cosh SM, Baumeister H. The anxious heart in whose mind? A systematic review and meta-regression of factors associated with anxiety disorder diagnosis, treatment and morbidity risk in coronary heart disease. *J Psychosom Res*. 2014;77(6):439-48.
45. Gu G, Zhou Y, Zhang Y, Cui W. Increased prevalence of anxiety and depression symptoms in patients with coronary artery disease before and after percutaneous coronary intervention treatment. *BMC Psychiatry*. 2016;16:259.

46. Watkins LL, Koch GG, Sherwood A, Blumenthal JA, Davidson JR, O'Connor C, et al. Association of anxiety and depression with all-cause mortality in individuals with coronary heart disease. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(2):e000068.
47. Alvarenga ME, Richards JC, Lambert G, Esler MD. Psychophysiological mechanisms in panic disorder: a correlative analysis of noradrenaline spillover, neuronal noradrenaline reuptake, power spectral analysis of heart rate variability, and psychological variables. *Psychosom Med.* 2006;68(1):8-16.
48. O'Donovan A, Hughes BM, Slavich GM, Lynch L, Cronin MT, O'Farrelly C, et al. Clinical anxiety, cortisol and interleukin-6: evidence for specificity in emotion-biology relationships. *Brain Behav Immun.* 2010;24(7):1074-7.
49. Brennan AM, Fagnoli JL, Williams CJ, Li T, Willett W, Kawachi I, et al. Phobic anxiety is associated with higher serum concentrations of adipokines and cytokines in women with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(5):926-31.
50. McKinley RGaS. Stressors and anxiety in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *American Journal of Critical Care.* 2007;16.
51. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370-9.
52. Guenther U, Popp J, Koecher L, Muders T, Wrigge H, Ely EW, et al. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care.* 2010;25(1):144-51.
53. Nishimura K, Yokoyama K, Yamauchi N, Koizumi M, Harasawa N, Yasuda T, et al. Sensitivity and specificity of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) and the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for detecting post-cardiac surgery delirium: A single-center study in Japan. *Heart Lung.* 2016;45(1):15-20.
54. Plaschke K, von Haken R, Scholz M, Engelhardt R, Brobeil A, Martin E, et al. Comparison of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU) with the Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC) for delirium in critical care patients gives high agreement rate(s). *Intensive Care Med.* 2008;34(3):431-6.
55. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, et al. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *Jama.* 2003;289(22):2983-91.

56. Sessler CN, Gosnell MS, Grap MJ, Brophy GM, O'neal PV, Keane KA, et al. The Richmond Agitation–Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166(10):1338-44.
57. (DGAI) DGfAul, (DIVI) DIVfI-uN. S3-Leitlinie 001/012: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin aktueller Stand: 08/2015. In: DGAI D, editor. AWMF online2015.
58. Babacan-Yildiz G, Ur-Ozcelik E, Kolukisa M, Isik AT, Gursoy E, Kocaman G, et al. [Validity and Reliability Studies of Modified Mini Mental State Examination (MMSE-E) For Turkish Illiterate Patients With Diagnosis of Alzheimer Disease]. *Turk Psikiyatri Derg*. 2016;27(1):41-6.
59. Rami L, Bosch B, Valls-Pedret C, Caprile C, Sanchez-Valle Diaz R, Molinuevo JL. [Discriminatory validity and association of the mini-mental test (MMSE) and the memory alteration test (M@T) with a neuropsychological battery in patients with amnesic mild cognitive impairment and Alzheimer's disease]. *Rev Neurol*. 2009;49(4):169-74.
60. Mazzone M, Ferroni L, Lombardi L, Del Torto E, Vista M, Moretti P. Mini-Mental State Examination (MMSE): sensitivity in an Italian sample of patients with dementia. *Ital J Neurol Sci*. 1992;13(4):323-9.
61. Leclercq M, Zimmermann P. *Applied Neuropsychology of Attention: Theory, Diagnosis and Rehabilitation*: Taylor & Francis; 2004.
62. Fellows RP, Dahmen J, Cook D, Schmitter-Edgecombe M. Multicomponent analysis of a digital Trail Making Test. *The Clinical Neuropsychologist*. 2017;.31(1):pp.
63. Vazzana R, Bandinelli S, Lauretani F, Volpato S, Lauretani F, Di Iorio A, et al. Trail Making Test predicts physical impairment and mortality in older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2010;58(4):719-23.
64. Canivez GL, Watkins MW. Investigation of the factor structure of the Wechsler Adult Intelligence Scale--Fourth Edition (WAIS-IV): exploratory and higher order factor analyses. *Psychol Assess*. 2010;22(4):827-36.
65. Helmstaedter C, Durwen HF. VLMT: A useful tool to assess and differentiate verbal memory performance. *Schweizer Archiv fur Neurologie, Neurochirurgie und Psychiatrie*. 1990;.141(1):pp.

66. Meister H, Schreitmuller S, Grugel L, Beutner D, Walger M, Meister I. Examining speech perception in noise and cognitive functions in the elderly. *American Journal of Audiology*. 2013;.22(2):pp.
67. Aschenbrenner S, Tucha O, Lange KW. Regensburger Wortflüssigkeits-Test: RWT: Hogrefe, Verlag für Psychologie; 2000.
68. Wiessner B, Felber W. [Agreement between 2 diagnostic intelligence test procedures (HAWIE and MWT-B) in a sample of patients with pronounced psychopathology]. *Psychiatr Neurol Med Psychol (Leipz)*. 1981;33(12):744-8.
69. Lehrl S, Triebig G, Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(5):335-45.
70. Christoph Herrmann-Lingen UB, R. Philip Snaith. Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Hogrefe. 2011;4. aktualisierte Auflage.
71. Zigmond AS, Snaith RP. Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67(6):361-70.
72. Wang YJ, Shen J, Lu JK, Yang XD. [Preoperative anxiety and depression in patients undergoing cardiac surgery and related influencing factors]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2008;88(39):2759-62.
73. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res*. 2002;52(2):69-77.
74. Hicks JA, Jenkins JG. The measurement of preoperative anxiety. *J R Soc Med*. 1988;81(9):517-9.
75. Wilkinson MJ, Barczak P. Psychiatric screening in general practice: comparison of the general health questionnaire and the hospital anxiety depression scale. *J R Coll Gen Pract*. 1988;38(312):311-3.
76. Hopwood P, Howell A, Maguire P. Screening for psychiatric morbidity in patients with advanced breast cancer: validation of two self-report questionnaires. *Br J Cancer*. 1991;64(2):353-6.
77. Mushquash C, O'Connor BP. SPSS and SAS programs for generalizability theory analyses. *Behav Res Methods*. 2006;38(3):542-7.
78. Yin LK, Lieng TC, Cheong WK. How To Analyse Your Research Data? Illustrations With Hands-On Exercises Using Spss. *Malays Fam Physician*. 2006;1(2-3):77-81.

79. Norkiene I, Samalavicius R, Misiuriene I, Paulauskiene K, Budrys V, Ivaskевичius J. Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Medicina (Kaunas)*. 2010;46(7):460-4.
80. Ge Y, Ma Z, Shi H, Zhao Y, Gu X, Wei H. [Incidence and risk factors of postoperative cognitive dysfunction in patients underwent coronary artery bypass grafting surgery]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014;39(10):1049-55.
81. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(10):1204-10.
82. Biedler A, Juckenhofel S, Larsen R, Radtke F, Stotz A, Warmann J, et al. [Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the "International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction" ISPOCD 1)]. *Anaesthesist*. 1999;48(12):884-95.
83. Herrmann C. International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale--a review of validation data and clinical results. *J Psychosom Res*. 1997;42(1):17-41.
84. Brennan C, Worrall-Davies A, McMillan D, Gilbody S, House A. The Hospital Anxiety and Depression Scale: a diagnostic meta-analysis of case-finding ability. *J Psychosom Res*. 2010;69(4):371-8.
85. Burns A, Hofer S, Curry P, Sexton E, Doyle F. Revisiting the dimensionality of the Hospital Anxiety and Depression Scale in an international sample of patients with ischaemic heart disease. *J Psychosom Res*. 2014;77(2):116-21.
86. Moorey S, Greer S, Watson M, Gorman C, Rowden L, Tunmore R, et al. The factor structure and factor stability of the hospital anxiety and depression scale in patients with cancer. *Br J Psychiatry*. 1991;158:255-9.
87. Dunbar M, Ford G, Hunt K, Der G. A confirmatory factor analysis of the Hospital Anxiety and Depression scale: comparing empirically and theoretically derived structures. *Br J Clin Psychol*. 2000;39 (Pt 1):79-94.
88. Dagnan D, Chadwick P, Trower P. Psychometric properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale with a population of members of a depression self-help group. *Br J Med Psychol*. 2000;73 (Pt 1):129-37.
89. Coyne JC, van Sonderen E. No further research needed: abandoning the Hospital and Anxiety Depression Scale (HADS). *J Psychosom Res*. 2012;72(3):173-4.

90. Doyle F, Cosco T, Conroy R. Why the HADS is still important: reply to Coyne & van Sonderen. *J Psychosom Res.* 2012;73(1):74; author reply 7-8.
91. Emons WH, Sijtsma K, Pedersen SS. Dimensionality of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in cardiac patients: comparison of Mokken scale analysis and factor analysis. *Assessment.* 2012;19(3):337-53.
92. Straat JH, van der Ark LA, Sijtsma K. Methodological artifacts in dimensionality assessment of the hospital anxiety and depression scale (HADS). *J Psychosom Res.* 2013;74(2):116-21.
93. Maters GA, Sanderman R, Kim AY, Coyne JC. Problems in cross-cultural use of the hospital anxiety and depression scale: "no butterflies in the desert". *PLoS One.* 2013;8(8):e70975.
94. Polunina AG, Golukhova EZ, Guekht AB, Lefterova NP, Bokeria LA. Cognitive dysfunction after on-pump operations: neuropsychological characteristics and optimal core battery of tests. *Stroke Res Treat.* 2014;2014:302824.
95. Loney T, Standage M, Thompson D, Sebire SJ, Cumming S. Self-report vs. objectively assessed physical activity: which is right for public health? *J Phys Act Health.* 2011;8(1):62-70.
96. Cui QT, Fu QL, Han PL, Zhang J. [Risk factors of cognitive impairment after off-pump coronary artery bypass grafting]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi.* 2012;40(2):104-7.
97. Wang Y, Liu X, Li H. [Incidence of the post-operative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia combined with epidural anesthesia and patient-controlled epidural analgesia]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban.* 2016;41(8):846-51.
98. Xu T, Bo L, Wang J, Zhao Z, Xu Z, Deng X, et al. Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after non-coronary bypass surgery in Chinese population. *J Cardiothorac Surg.* 2013;8:204.
99. Boos GL, Soares LF, Oliveira Filho GR. [Postoperative cognitive dysfunction: prevalence and associated factors.]. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55(5):517-24.
100. Astin F, Jones K, Thompson DR. Prevalence and patterns of anxiety and depression in patients undergoing elective percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Heart Lung.* 2005;34(6):393-401.

101. Koivula M, Paunonen-Ilmonen M, Tarkka MT, Tarkka M, Laippala P. Fear and anxiety in patients awaiting coronary artery bypass grafting. *Heart Lung*. 2001;30(4):302-11.
102. Omodeo O, Fiabane E, Giorgi I, Grandis C, Gualco A, Ceresa M. Psychological needs and mental health in women aged > or = 65 years after cardiac surgery: an exploratory study. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2013;80(1):35-41.
103. Engel GL. The clinical application of the biopsychosocial model. *Am J Psychiatry*. 1980;137(5):535-44.
104. Lichtenberger CM, Martin Ginis KA, MacKenzie CL, McCartney N. Body image and depressive symptoms as correlates of self-reported versus clinician-reported physiologic function. *J Cardiopulm Rehabil*. 2003;23(1):53-9.
105. Kettunen O, Kyrolainen H, Santtila M, Vasankari T. Physical fitness and volume of leisure time physical activity relate with low stress and high mental resources in young men. *J Sports Med Phys Fitness*. 2014;54(4):545-51.
106. Herring MP, O'Connor PJ, Dishman RK. The effect of exercise training on anxiety symptoms among patients: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2010;170(4):321-31.
107. Vingerhoets G. Perioperative anxiety and depression in open-heart surgery. *Psychosomatics*. 1998;39(1):30-7.
108. Spielberger CD. State-Trait Anxiety Inventory. *The Corsini Encyclopedia of Psychology* 2010. p. 1-.
109. Caci H, Bayle FJ, Dossios C, Robert P, Boyer P. The Spielberger Trait Anxiety Inventory measures more than anxiety. *Eur Psychiatry*. 2003;18(8):394-400.
110. Bunevicius A, Staniute M, Brozaitiene J, Pop VJ, Neverauskas J, Bunevicius R. Screening for anxiety disorders in patients with coronary artery disease. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:37.
111. Bierman EJ, Comijs HC, Jonker C, Beekman AT. Effects of anxiety versus depression on cognition in later life. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2005;13(8):686-93.
112. Vytal KE, Cornwell BR, Letkiewicz AM, Arkin NE, Grillon C. The complex interaction between anxiety and cognition: insight from spatial and verbal working memory. *Front Hum Neurosci*. 2013;7:93.
113. Shields GS, Moons WG, Tewell CA, Yonelinas AP. The effect of negative affect on cognition: Anxiety, not anger, impairs executive function. *Emotion*. 2016;16(6):792-7.

114. Peniche AC, Jouclas VM, Chaves EC. [The effect of anxiety on the patient's cognition in the postoperative period]. *Rev Esc Enferm USP*. 1999;33(4):391-403.
115. Dissanayaka NN, Lawson RA, Yarnall AJ, Duncan GW, Breen DP, Khoo TK, et al. Anxiety is associated with cognitive impairment in newly-diagnosed Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. 2017;36:63-8.
116. Kassem AM, Ganguli M, Yaffe K, Hanlon JT, Lopez OL, Wilson JW, et al. Anxiety symptoms and risk of dementia and mild cognitive impairment in the oldest old women. *Aging Ment Health*. 2017:1-9.
117. Fathi M, Alavi SM, Joudi M, Joudi M, Mahdikhani H, Ferasatkish R, et al. Preoperative anxiety in candidates for heart surgery. *Iran J Psychiatry Behav Sci*. 2014;8(2):90-6.
118. Goncalves KK, Silva JI, Gomes ET, Pinheiro LL, Figueiredo TR, Bezerra SM. Anxiety in the preoperative period of heart surgery. *Rev Bras Enferm*. 2016;69(2):397-403.
119. Duits AA, Duivenvoorden HJ, Boeke S, Taams MA, Mochtar B, Krauss XH, et al. The course of anxiety and depression in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Psychosom Res*. 1998;45(2):127-38.
120. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*. 2011;112(5):1179-85.

9. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Kiefmann und Angela Scherwath für die großartige Betreuung. Meiner Familie danke ich für ihren Rückhalt. Mein größter Dank jedoch geht an meine Freundin Dorothee von Moers, ohne die ich diese Arbeit nicht hätte abschließen können.

10. Lebenslauf

Weiterbildung

Seit 01/2019

Weiterbildungsassistentin in der Urologie,
AK Barmbek, Prof. Gross

Studium

Seit 10/2011

Universität Hamburg

Studium der Humanmedizin

1. Staatsexamen 09/2013, Note 2

2. Staatsexamen 10/2017, Note 2

Klinische Erfahrung

07-10/2018

PJ Urologie Asklepios Klinik Barmbek

03-07/2018

PJ Innere Medizin Amalie Sieveking

Krankenhaus, Volksdorf

01-03/2018

PJ Viszeralchirurgie Asklepios Klinik Nord,

Heidelberg

09-12/2017

PJ Unfallchirurgie Asklepios Klinik Nord,

Heidelberg (s. Anlage)

Schulbildung

2000-2010

Carl-Friedrich-von Weizsäcker Gymnasium,
Barmstedt; Abitur 2010, Note 1,7

Publikationsliste

Vogt K, Netsch C, Pfeiffer D, Venneri Becci A, Gross AJ, Becker B. Seltener Fall einer nichtparasitären Chylurie. Der Urologe. 2019;58(2):151-4.Nachweise

11. 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: