

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Klinik und Poliklinik für
Anästhesiologie

Ärztlicher Leiter des Zentrums und Klinikdirektor:
Prof. Dr. Christian Zöllner

Zusammenhang zwischen postoperativer kognitiver Dysfunktion und systemischer Entzündungsreaktion sowie präoperativer Statintherapie bei älteren herzchirurgischen Patienten

Dissertation

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

vorgelegt von:

Ívar Orri Magnússon
aus Hamburg

Hamburg 2021

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.01.2022**

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Christian Detter

Prüfungsausschuss, zweiter Gutachter: Prof. Dr. Rainer Kiefmann

Inhalt

1	Einleitung.....	7
2	Theoretischer Hintergrund.....	8
2.1	Kognitive Funktionen.....	8
2.2	Postoperative kognitive Dysfunktion.....	8
2.2.1	Definition, Abgrenzung und Häufigkeit.....	8
2.2.2	Korrelate und Risikofaktoren.....	10
2.2.3	Pathophysiologische Überlegungen.....	12
2.2.3.1	Die Rolle der Anästhetika.....	12
2.2.3.2	Zerebrale Hypoxie.....	12
2.2.3.3	Neurodegeneration.....	13
2.2.3.4	Neuroinflammation.....	15
2.2.4	Prävention.....	18
2.2.4.1	Anästhesietechnik, Narkoseführung und Monitoring.....	19
2.2.4.2	Pharmakologische Präventionsansätze.....	20
2.3	C-reaktives Protein (CRP).....	22
2.4	Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer).....	23
2.4.1	Pharmakologie der Statine und Pleiotropie.....	23
2.4.2	Antiinflammatorische Effekte der Statine.....	25
2.4.3	Statine, Neurodegeneration und Neuroprotektion.....	26
2.4.4	Statine und POCD.....	28
3	Ziel der Untersuchung, Fragestellungen und Hypothesen.....	31
4	Methoden.....	33
4.1	Stichprobenrekrutierung und Ausschlusskriterien.....	33
4.2	Messzeitpunkte und Ablauf der Untersuchung.....	34
4.2.1	Messzeitpunkt T ₀	35
4.2.2	Messzeitpunkt T ₁ und T ₂	35

4.2.3	Perioperative Phase	35
4.3	Ethik.....	36
4.4	Instrumente und Variablen	36
4.4.1	Neuropsychologische Testbatterie (NPTB)	36
4.4.1.1	Mini-Mental-Status-Test (MMSE-2).....	36
4.4.1.2	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	37
4.4.1.3	Trail Making Test (TMT)	37
4.4.1.4	TAP: Subtest <i>Alertness</i>	38
4.4.1.5	Zahlennachsprechen	39
4.4.1.6	Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT).....	39
4.4.2	Vorerkrankungen und Medikation	40
4.4.3	C-Reaktives Protein.....	40
4.4.4	Erhebungen und Intervention im Rahmen der Hauptstudie	40
4.5	Statistische Auswertung.....	41
4.5.1	POCD-Score.....	41
4.5.2	Globales kognitives Ausgangsniveau	42
4.5.3	Deskriptive Statistik	42
4.5.4	Teststatistiken	42
5	Ergebnisse.....	44
5.1	Studienteilnahme, Ausschluss und Fallzahl im Verlauf	44
5.2	Nicht-Teilnehmer.....	45
5.3	Dropout.....	46
5.4	Repräsentativität.....	48
5.5	Stichprobe	50
5.5.1	Globales kognitives Ausgangsniveau und POCD im Verlauf	51
5.5.2	Postoperative CRP-Konzentrationen.....	52
5.5.2.1	Normalverteilung.....	53
5.6	Statin-Patienten	54

5.7	Hypothesenbezogene Ergebnisse	57
5.7.1	Fragestellung 1	57
5.7.2	Fragestellung 2	59
5.7.3	Fragestellung 3	60
5.8	Weitere Ergebnisse	62
5.8.1	CRP-Werte am zweiten postoperativen Tag	62
5.8.2	Patienten unter Simvastatin in hoher Dosierung	65
5.8.3	Weitere Subgruppen	66
5.9	Zusammenfassung der Ergebnisse	67
6	Diskussion	68
6.1	Kritische Betrachtung der Methodik	68
6.1.1	Messzeitpunkte	68
6.1.2	Störgrößen	69
6.1.3	Limitationen	69
6.2	Interpretation und Diskussion der Ergebnisse	70
6.2.1	Repräsentativität	70
6.2.2	Vergleichbarkeit von Statin- und Nicht-Statin-Patienten	71
6.2.3	Zusammenhang von POCD und postoperativen CRP-Werten	72
6.2.4	CRP-Werte in Abhängigkeit von Statineinnahme	74
6.2.5	Zusammenhang von Statineinnahme und POCD	75
6.3	Schlussfolgerung, Einordnung und Ausblick	76
7	Zusammenfassung / Summary	80
8	Abkürzungsverzeichnis	82
9	Literaturverzeichnis	84
10	Tabellenverzeichnis	104
11	Abbildungsverzeichnis	106
12	Anhang	108
12.1	Kreuztabellen und Teststatistiken der Subgruppenanalyse	108

12.1.1	Operationsbezogene Untergruppen.....	108
12.1.2	Patienten mit geringerer CRP-Konzentration.....	110
12.1.3	Atorvastatin-Patienten	110
12.2	Überwachungsbögen der DelPOCD-Studie.....	112
12.2.1	Standardgruppe.....	112
12.3	Überwachungsbögen der DelPOCD-Studie.....	114
12.3.1	Interventionsgruppe	114
12.4	Patienteninformationen DelPOCD	116
12.5	Einverständniserklärung DelPOCD.....	119
13	Danksagung	121
14	Lebenslauf	122
15	Eidesstattliche Erklärung	123

Hinweis zu gendergerechter Sprache

Sprache formt Realität und eine genderneutrale oder -gerechte Sprache ist essenziell. Hierzu existieren verschiedene Möglichkeiten, wie etwa die Verwendung des "Gendersterns" oder die Nutzung des "Binnen-I". Die Redaktion des Duden erkennt mittlerweile den häufigen Gebrauch dieser Formulierungen an, hat diese jedoch bisher nicht in das amtliche Regelwerk mit aufgenommen. Somit sind noch im Sinne des generischen Maskulinums im Folgenden unter Personenbezeichnungen in männlicher Form nicht nur Personen männlichen Geschlechts, sondern auch solche anderen Geschlechts zu verstehen.

1 Einleitung

Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) ist vorrangig eine Störung älterer Menschen und betrifft circa 12 % der Patienten nach nicht-herzchirurgischen operativen Eingriffen (Paredes et al., 2016). Das Risiko einer POCD steigt mit dem Lebensalter, der Operationsdauer und der Invasivität des Eingriffs an (Moller et al., 1998, Monk et al., 2008). Die höchsten POCD-Raten werden mit bis zu 65 % in der Herzchirurgie beobachtet (Newman et al., 2001, Knipp et al., 2017). Die kognitiven Defizite sind zumeist vorübergehend und eher milde ausgeprägt. Sie sind jedoch auch mit relevanten Funktionseinschränkungen, erhöhter Morbidität und Mortalität und niedrigerer gesundheitsbezogener Lebensqualität assoziiert (Monk et al., 2008). Als pathogenetische Faktoren werden neurotoxische Effekte durch Anästhetika, ischämisch-hypoxische und beschleunigte neurodegenerative Prozesse diskutiert. Eine Schlüsselrolle scheint auch die systemisch-entzündliche Reaktion des Organismus auf das Operationstrauma zu spielen, welche zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und zu neuroinflammatorischen Vorgängen und entsprechenden Funktionsstörungen führen kann.

Statine haben eine zentrale Bedeutung in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und weisen neben den positiven Auswirkungen auf den Lipidstoffwechsel auch sogenannte pleiotrope Effekte auf (vgl. Oesterle et al., 2017). Diese Effekte sind unter anderem antiinflammatorischer Natur und Ergebnisse aus klinischen und Labor-Versuchen deuten auf neuroprotektive Eigenschaften von Statinen hin. Dieser Effekt ist auch im Tiermodell der POCD zu beobachten (Vizcaychipi et al., 2014) und eine Metaanalyse, die vorrangig Ergebnisse nicht-herzchirurgischer Patienten berücksichtigt, zeigt ein reduziertes POCD-Risiko bei Patienten, die bereits präoperativ ein Statin eingenommen haben (vgl. Feinkohl et al., 2018). Welchen Stellenwert Statine in der POCD-Prävention bei herzchirurgischen Patienten haben, ist weiterhin unklar. Ziel dieser Arbeit war es, in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv zu untersuchen, ob ein selteneres Auftreten der POCD mit der präoperativen Einnahme eines Statins und einer mildereren postoperativen systemischen Entzündung zusammenhängt.

2 Theoretischer Hintergrund

2.1 Kognitive Funktionen

Die Definition der Kognition ist uneinheitlich und variiert je nach der den Begriff verwendenden Fachdisziplin. Häufig ist jedoch die Auffassung der Kognition als Prozess, welcher u.a. Reizwahrnehmung, -integration und -modifikation umfasst. Eine Aufgliederung in verschiedene kognitive Teilfunktionen ist üblich. Im Kontext der vorliegenden Untersuchung soll im Folgenden die Kognition als neuronales Funktionssystem des Menschen aufgefasst werden, welches ihm das Wahrnehmen, Verarbeiten und Gewichten von Reizen und Informationen ermöglicht. Sie umfasst ferner neben grundlegenden Voraussetzungen wie Vigilanz (Wachheit), Orientierung und Aufmerksamkeit auch höhere (sub-)kortikale exekutive Funktionen der Handlungsplanung und -durchführung, abstraktes Denken und Sprache sowie mnestiche Funktionen, welche u.a. das Speichern, Restrukturieren und Wieder-Abrufen von Informationen (Kurzzeit-, Langzeit-, Arbeitsgedächtnis, Lernen) umfassen.

2.2 Postoperative kognitive Dysfunktion

2.2.1 Definition, Abgrenzung und Häufigkeit

Als postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) wird eine nach einem operativen Eingriff neu aufgetretene wesentliche Verschlechterung der kognitiven Funktionen bezeichnet, welche vor allem bei älteren Patienten beobachtet wird (Rasmussen, 1998). Diese Veränderungen sind häufig nicht so offensichtlich, dass diese unmittelbar klinisch zu erfassen wären, sind jedoch durch standardisierte neuropsychologische Tests festzustellen. Die POCD ist nicht als eigenständige Entität in den Diagnosehandbüchern ICD-10 oder DSM-5 abgebildet, sodass einheitliche diagnostische Kriterien bezüglich der Ausprägung, der betroffenen kognitiven Domänen, des zeitlichen Verlaufs oder auszuschließender Pathologien nicht vorliegen.

Nachdem eine solche Unterscheidung früher nicht üblich war und sämtliche neuropsychologische Funktionsstörungen als eine Kategorie betrachtet und erforscht wurden, wird nun in der Literatur zunehmend eine Abgrenzung zum

postoperativen Delir (POD) vorgenommen: Nach DSM-5 ist ein Delir eine sich innerhalb einer kurzen Zeit entwickelnde und in der Schwere im Tagesverlauf fluktuierende Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins mit zusätzlicher Beeinträchtigung kognitiver Funktionen, ohne dass diese besser durch eine gesicherte vorbestehende oder sich entwickelnde andere neurokognitive Störung zu erklären wären oder im Zusammenhang mit stark reduzierter oder fehlender Wachheit aufträten (American Psychiatric Association, 2015). Dieses Syndrom kann, v.a. in seiner hyperaktiven Form, zusätzlich von vegetativen Entgleisungen, psychomotorischer Unruhe, Halluzinationen oder wahnhaften Symptomen begleitet sein. Obwohl hypoaktive Formen des Delirs häufiger sind, fallen sie im Alltag weniger auf und werden seltener diagnostiziert (Gusmao-Flores et al., 2012). Das POD und die POCD haben gemeinsame Risikofaktoren und Patienten erleiden nach einem stattgehabten POD wahrscheinlicher eine POCD (Rudolph et al., 2008, Hudetz et al., 2009b). Diese Überschneidungen legen die Vermutung nahe, dass es sich hierbei um unterschiedliche Ausprägungen ähnlicher pathophysiologischer Vorgänge handelt.

Die Unterscheidung des POD von anderen postoperativen Kognitionstörungen und seine gezielte Erforschung wird begünstigt durch die Verfügbarkeit von definierenden diagnostischen Kriterien und validierten sowie schnell durchführbaren Screening-Instrumenten. In der Literatur zur POCD gibt es demgegenüber erhebliche Unterschiede darin, wie viele und welche neuropsychologischen Tests zu welchen Zeitpunkten durchgeführt und nach welchen statistischen Kriterien deren Ergebnisse im Sinne einer POCD interpretiert werden. Das Assessment im Rahmen von klinischen Studien sollte gemäß den Empfehlungen einer Konsenserklärung und führender Autoren auf dem Gebiet die standardisierte Erhebung mittels mehrerer neuropsychologischer Tests, die verschiedene kognitive Domänen abdecken, durch denselben Untersucher zu mehreren Zeitpunkten, von denen einer präoperativ und einer mindestens drei Monate postoperativ liegen sollte, umfassen. Die Interpretation der Ergebnisse sollte unter Einbezug der Daten einer Kontrollgruppe erfolgen (Murkin et al., 1995, Rasmussen et al., 2001, Rudolph et al., 2010).

Durch die angesprochene methodische Heterogenität kommt es zu einer großen Streuung der Angaben zur Häufigkeit der POCD in der Literatur. Zudem ist das Risiko einer kognitiven Verschlechterung je nach Art der Operation und Patientenkollektiv unterschiedlich. Besonders häufig ist das Auftreten einer POCD unter Patienten der Herzchirurgie, sodass diese oft gesondert betrachtet und untersucht werden. Das Auftreten der frühen POCD (einige Tage bis ca. eine Woche postoperativ) nach nicht-herzchirurgischen Operationen wird mit etwa 26 % und nach drei Monaten mit ca. 10 % angegeben (Moller et al., 1998). Betrachtet man die Häufigkeiten für kardiochirurgische Operationen, werden diese mit 30-65 % nach einer Woche und 20-40 % nach mehreren Monaten angegeben (Newman et al., 2001, Knipp et al., 2017). In einer frühen prospektiven Studie wiesen bis zu 57 % der Patienten, die einer aortokoronaren Bypass-Operation (ACB) unterzogen wurden, nach sechs Monaten noch Leistungsminderungen in einzelnen Tests auf (Shaw et al., 1987). Diese Angaben beziehen sich vorrangig auf ältere Patienten (>60 Jahre), bei jüngeren Patienten wird die POCD seltener beobachtet, wenngleich auch häufiger subjektiv Konzentrationsstörungen beklagt werden; dabei scheint Depressivität eine Rolle zu spielen (Johnson et al., 2002).

Das Auftreten einer POCD ist mit erhöhter Mortalität, Morbidität und niedrigerer gesundheitsbezogener Lebensqualität assoziiert (Monk et al., 2008). Es kommt häufiger zu Einbußen in der Selbstständigkeit: So ist auch ein verfrühtes Ausscheiden aus dem Berufsleben häufiger und Betroffene sind öfter auf fremde Hilfe angewiesen, um ihren Alltag zu bewältigen. Die POCD beschreibt somit ein Phänomen von volkswirtschaftlicher Relevanz (Steinmetz et al., 2009).

2.2.2 Korrelate und Risikofaktoren

In Beobachtungsstudien sind prädisponierende Faktoren für die Entwicklung einer POCD identifiziert worden, diese sind im Folgenden aufgeführt und zur besseren Übersicht in patienten-, eingriffs- und verlaufsbezogene Faktoren unterteilt.

Patientenseitige präoperative Faktoren:

- Höheres Alter (Moller et al., 1998, Johnson et al., 2002, Monk et al., 2008, Steinmetz et al., 2009)
- Vorbestehende kognitive Einschränkungen (Kline et al., 2012)
- Niedrigeres Bildungsniveau (Monk et al., 2008, Feinkohl et al., 2017)
- Höhere ASA-Klassifikation (Monk et al., 2008)
- Alkoholabusus in der Anamnese (Hudetz et al., 2009a)
- Zerebrovaskuläre Ereignisse (auch ohne funktionelle Residuen) in der Anamnese (Monk et al., 2008)
- Diabetes Mellitus (Mocco et al., 2006, Tang et al., 2017, Lachmann et al., 2018, Zhang et al., 2019)
- Metabolisches Syndrom (Hudetz et al., 2011c)
- Präoperative depressive Symptome (Patron et al., 2013)

Eingriffsbezogene Risikofaktoren:

- Lange OP- und Anästhesie-Dauer (Moller et al., 1998, Monk et al., 2008)
- Intrathorakale und intraabdominelle Eingriffe in konventioneller - nicht minimalinvasiver – Technik, sowie orthopädische Operationen (Monk et al., 2008)
- Eingriffe an Herzklappen (Ebert et al., 2001, Hudetz et al., 2011b).

Ob der Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) einen unabhängigen Risikofaktor darstellt, wird kontrovers diskutiert (Van Dijk et al., 2002, van Dijk et al., 2007, Jensen et al., 2008, Liu et al., 2009, Kok et al., 2014) .

Verlaufsbezogene Risikofaktoren:

- Behandlung auf einer Intensivstation für > 24 h (Moller et al., 1998)
- Längere Hospitalisierung (Monk et al., 2008)
- Frühe erneute Operation (Moller et al., 1998)
- Postoperative Infektionen und respiratorische Komplikationen (Moller et al., 1998)
- Längere orale Nahrungskarenz (Zhang et al., 2019)
- Auftreten eines Delirs (Monk et al., 2008, Rudolph et al., 2008)

2.2.3 Pathophysiologische Überlegungen

Die Entstehung der POCD gilt als multifaktoriell. Inflammatorische Prozesse, zerebrale Minderversorgung durch Hypoxie oder Mikroembolien, beschleunigte Neurodegeneration und durch Anästhetika induzierte Neurotoxizität stellen die meist diskutierten pathophysiologischen Modelle dar.

2.2.3.1 Die Rolle der Anästhetika

Schon in der Erstbeschreibung des Phänomens wird die POCD mit schädlichen Wirkungen der Narkose in Zusammenhang gebracht (Bedford, 1955). Zahlreiche In-vitro- und tierexperimentelle In-vivo-Versuche haben die Auswirkungen der neuronalen Exposition gegenüber volatilen und intravenösen Anästhetika untersucht. Klinisch häufig angewandte Substanzen wie Isofluran, Sevofluran oder Desfluran zeigen experimentell neurotoxische Eigenschaften, beispielsweise über die Induktion der Apoptose und gesteigerte Caspasenaktivität, über eine gesteigerte Produktion und Aggregation von Beta-Amyloid oder eine vermehrte Phosphorylierung des an der Pathogenese der Alzheimer-Demenz (AD) beteiligten Tau-Proteins (Eckenhoff et al., 2004, Wei et al., 2008, Xie et al., 2008, Zhang et al., 2008, Dong et al., 2009). Auch unter Propofol sind ähnliche Effekte beschrieben (Zhi et al., 2016). Interessanterweise scheint allerdings der Verzicht auf eine Allgemeinanästhesie und die Bevorzugung eines Regionalanästhesieverfahrens bei älteren Patienten in klinischen Untersuchungen nicht notwendigerweise das Delir- oder POCD-Risiko zu senken, sodass andere Mechanismen in den Vordergrund rücken (Rasmussen et al., 2003, Silbert et al., 2014, Mason et al., 2010, Tzimas et al., 2018).

2.2.3.2 Zerebrale Hypoxie

Hypoxämie, mikrovaskuläre Okklusionen oder ein mangelnder Perfusionsdruck erscheinen aufgrund der geringen zerebralen Hypoxietoleranz als gute Erklärungsansätze für kognitive Defizite nach einem operativen Eingriff, insbesondere in Allgemeinanästhesie. In der ISPOCD-Studie mit 1218 Patienten wurde hingegen überraschend festgestellt, dass weder eine prolongierte intraoperative Hypotension mit einem arteriellen Mitteldruck unter 60 mmHg über mehr als 30 Minuten noch eine Hypoxämie mit einer Desaturation des Hämoglobins bis $SpO_2 < 80\%$ über mindestens 2 Minuten mit

dem Auftreten einer POCD assoziiert waren (Moller et al., 1998). Die Ergebnisse späterer Untersuchungen waren teils widersprüchlich und konnten insgesamt keinen klaren Zusammenhang zwischen POCD und intraoperativer Hypotension (vgl. dazu das systematische Review von Patel et al., 2015b) oder (peripher oder transkranial gemessener) Hypoxie (s. Abschnitt 2.2.4.1) herstellen. Ob eine beeinträchtigte Autoregulation der zerebralen Perfusion einen unabhängigen Risikofaktor für die POCD darstellt, bedarf weiterer Untersuchungen. Eine Studie an 82 Patienten zeigt eine solche Assoziation, wenngleich diese nach der Korrektur für multiples Testen nicht mehr signifikant war (Goettel et al., 2017).

Mikrovaskuläre Okklusionen können ebenfalls zu zerebraler Minderversorgung führen und bieten somit einen weiteren Erklärungsansatz für POCD, welcher für die höhere Prävalenz in der Herz-Chirurgie mitverantwortlich sein könnte. Nach kardiochirurgischen Operationen kommt es nicht selten zu Schlaganfällen, insbesondere nach Einsatz einer HLM oder Operationen, die das Abklemmen der Aorta ascendens involvieren (Zhao et al., 2017). Dabei stellt die Aorten-Sklerose einen unabhängigen Risikofaktor für postoperative Schlaganfälle dar (Van Der Linden et al., 2001). So könnten zerebrale Mikroembolien durch in extrakorporaler Zirkulation entstandene Thromben oder sklerotisches Material aus der Aorta ascendens, die sich nicht fokal-neurologisch manifestieren, der POCD von herzchirurgischen Patienten zugrunde liegen. Allerdings korreliert die Anzahl intraoperativer mikroembolischer Signale in der transkranialen Dopplersonografie während ACB-Operationen - mit oder ohne HLM - nicht oder nur schwach mit psychometrischen Ergebnissen (Liu et al., 2009, Rodriguez et al., 2010). MRT-Studien stellen ebenfalls keine Assoziation zwischen Anzahl und Volumen fokaler Ischämien oder klinisch inapparenter Infarkte und der postoperativen kognitiven Funktion her (Knipp et al., 2008, Patel et al., 2015a).

2.2.3.3 Neurodegeneration

Eine Hypothese zur Pathogenese der POCD ist, dass es sich dabei um ein Phänomen handelt, das auftritt, wenn eine akute Belastung durch perioperative Faktoren auf einen entsprechend vulnerablen Patienten mit geringer kognitiver Reserve zusammentrifft. Als kognitive Reserve wird ein latentes Konstrukt bezeichnet, welches unterschiedliche kognitive Funktionsniveaus zweier

Menschen bei vergleichbarer zerebraler Schädigung dadurch erklärt, dass Menschen mit höherer kognitiver Reservekapazität durch effizientere und flexiblere Arbeitsweise ihrer neuronalen Netzwerke Pathologien in höherem Maße funktionell kompensieren können (vgl. Feinkohl et al., 2017). Im perioperativen Setting sind demzufolge zwei Möglichkeiten der reduzierten kognitiven Reserve anzunehmen: Erstens durch ein vorbestehend niedriges kognitives Funktionsniveau und dementsprechend geringer ausgeprägter Kompensationsfähigkeit, zweitens durch eine vermehrte vorbestehende pathologische Belastung, wie etwa durch eine beginnende subklinische Demenz.

Wie bereits in Abschnitt 2.2.3.1 dargestellt, geben Laborstudien Hinweise darauf, dass Anästhetika bestimmte pathophysiologische Vorgänge, die an einer Neurodegeneration i.R. einer AD beteiligt sind, beschleunigen oder verstärken können und es ist wiederholt vermutet worden, dass die Exposition gegenüber chirurgischen Eingriffen und Allgemeinanästhesien zu beschleunigtem kognitivem Abbau führen kann und das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, erhöht. In einer Meta-Analyse war ein solcher Zusammenhang allerdings nicht aufzeigbar (Seitz et al., 2011) und neuere Studien hierzu zeigen widersprüchliche Ergebnisse (Chen et al., 2014, Aiello Bowles et al., 2016).

Auch das Phänomen der POCD ist gedeutet worden als Ausdruck einer beschleunigten demenziellen Entwicklung und es wurde nach Risikofaktoren und pathophysiologischen Markern gesucht, die POCD und AD gemeinsam haben könnten:

Eine starke Assoziation des Apolipoprotein-E- ϵ -4-Allels (APO-E-4) und dem Risiko, an einer familiären Form der AD zu erkranken, ist bekannt (Corder et al., 1993, Saunders et al., 1993). Eine Untersuchung an 272 nicht-herzchirurgischen Patienten zum Zusammenhang zwischen dem APO-E-4-Genotyp und dem Auftreten von POCD konnte keine statistisch signifikante Assoziation feststellen, die Autoren brachten dies jedoch mit einer unzureichenden statistischen Power in Verbindung (Abildstrom et al., 2004). In

weiteren Untersuchungen an Patienten, die sich einer Operation an der A. Carotis in Allgemeinanästhesie unterzogen, war diese Assoziation signifikant (Heyer et al., 2005, Heyer et al., 2014). Dieser Zusammenhang konnte von anderen Arbeitsgruppen in separaten Studien zu Herz-, Aorten- und nicht-herzchirurgischen Operationen allerdings nicht reproduziert werden (Silbert et al., 2008, McDonagh et al., 2010, Bryson et al., 2011).

Ebenfalls untersucht wurden mögliche Zusammenhänge von AD-typischen Liquorbefunden, neuroradiologischen Charakteristika und dem POCD-Risiko: Menschen mit *mild cognitive impairment* (MCI) und niedrigen Konzentrationen von Beta-Amyloid-1-42 (A β 1-42) im Liquor cerebrospinalis haben ein deutlich erhöhtes Risiko der Progredienz zu einer AD (Blennow & Hampel, 2003). Niedriges präoperatives Liquor- A β 1-42 oder niedrige Liquor- A β 1-42/Tau-Quotienten scheinen prädiktiv für das Auftreten einer POCD zu sein. Diese Untersuchungen weisen jedoch niedrige Fallzahlen auf und der Zusammenhang bedarf weiterer Forschung (Ji et al., 2013, Evered et al., 2016, Wu et al., 2018). MRT-Studien deuten darauf hin, dass präoperative AD-typische Befunde, wie etwa reduzierte hippocampale Volumina und ein verminderter zerebraler Blutfluss, mit einer POCD assoziiert sein könnten (Chen et al., 2013, Hshieh et al., 2016, vgl. dazu auch die systematische Übersichtsarbeit von Huang et al., 2018).

In einer Beobachtungsstudie mit 686 Patienten konnte über einen Zeitraum von elf Jahren keine Assoziation zwischen einer POCD und einer späteren Demenz-Diagnose nachgewiesen werden (Steinmetz et al., 2013). Dies verdeutlicht, dass es sich bei POCD und AD, trotz möglicher pathophysiologischer Gemeinsamkeiten, um unterschiedliche Entitäten handelt.

2.2.3.4 Neuroinflammation

Ein weiterer wichtiger Faktor in der Entstehung einer POCD ist die systemische Entzündungsreaktion, die auf das Gewebetrauma durch einen chirurgischen Eingriff folgt und zu einer Störung der Blut-Hirn-Schranke und einer sekundären Entzündungsreaktion in bestimmten Regionen des Gehirns, wie z.B. dem Hippokampus oder dem Hypothalamus, führt. Dieser Ansatz ist in jüngerer Zeit,

nachdem die alleinige Bedingtheit der POCD aus anästhesiologischen Faktoren nicht mehr plausibel erschien, vermehrt in den Vordergrund gerückt.

Eine Reihe von Tierexperimenten unterstützt diese Hypothese: So zeigten Wan et al. (2007), dass Ratten, die unter Neuroleptanästhesie und Opioidanalgesie splenektomiert wurden, postoperativ sowohl einen deutlichen Anstieg der hippocampalen Expression von TNF- α , IL-1- β , IL-6 und S100-Beta als auch eine Verschlechterung in der kognitiven Funktion aufwiesen. Diese Veränderungen waren nicht nachweisbar bei Ratten, welche lediglich betäubt, aber nicht operiert wurden. In einem Mausmodell wiesen Cibelli et al. (2010) postoperativ neben hippocampaler Mikrogliose und gesteigerter Expression von IL-1-Beta auch erhöhte systemische Konzentrationen von IL-1- β und IL-6 nach, die mit schlechterer kognitiver Testleistung assoziiert waren. Diese inflammatorische Antwort blieb aus bei Knock-Out-Mäusen, die keinen IL-1-Rezeptor exprimierten, und ebenso bei Wildtypmäusen, die mit einem IL-1-Rezeptor-Antagonisten vorbehandelt worden waren. Allerdings waren die kognitiven Leistungen dieser Tiere nur zum Teil besser im Vergleich zu operierten nicht vorbehandelten Wildtyp-Mäusen. In ähnlicher Weise unterstrichen auch die Experimente von Tanaka et al. (2011) die Rolle von IL-1 in der Neuroinflammations-assoziierten kognitiven Dysfunktion, die einen vergleichbaren Aufbau nutzten, aber die hippocampale Inflammationsreaktion durch wiederholte Injektionen von Lipopolysacchariden triggerten und aufrechterhielten. Terrando et al. (2011) zeigten in ihrem Mausmodell, dass eine primär periphere Immunantwort zur Störung der Blut-Hirn-Schranke mit konsekutiver hippocampaler Inflammation führen kann und dass in diesen Prozessen TNF-Alpha und die Aktivierung von NF-K-B eine zentrale Rolle spielen. Zuvor hatte die gleiche Arbeitsgruppe bei Mäusen nach präemptiver Gabe von TNF-Alpha-Antikörpern vor einer tibialen Marknagelosteosynthese eine geringere hippocampale Mikrogliose und niedrigere systemische Konzentrationen von IL-1- β und IL-6 sowie schnellere Lerneffekte in einem Konditionierungs-Paradigma mit aversivem Reiz beobachtet (Terrando et al., 2010).

Insgesamt ergeben Tiermodelle zur Entwicklung der POCD deutliche Hinweise auf eine entscheidende pathogenetische Rolle der Neuroinflammation und mögliche protektive Effekte antientzündlicher Therapien. Diese Forschungsergebnisse auf die klinische Situation mit menschlichen Patienten zu übertragen ist indes nicht trivial. Zwar mögen die Testaufbauten zur Detektion kognitiver Verschlechterungen bei Nagetieren valide sein, doch die Komplexität menschlicher höherer kognitiver Funktionen und deren Einschränkungen lassen sich damit nicht abbilden. Zudem sind aus offensichtlichen ethischen Gründen POCD-Studien, welche die histopathologische Untersuchung des menschlichen Hirns auf entzündliche Veränderungen miteinbeziehen, nicht durchführbar. Deshalb konzentriert sich die klinische Forschung v.a. auf aus dem Blut oder Liquor zerebrospinalis gewonnene Biomarker, welche zum einen inflammatorische Vorgänge (v.a. CRP, TNF-Alpha und IL-1,-6,-8) und zum anderen neuronalen Zelluntergang oder eine Integritätsstörung der Blut-Hirn-Schranke widerspiegeln (v.a. S100-Beta und neuronenspezifische Enolase, NSE).

Wiederholt sind dabei Assoziationen zwischen erhöhten Konzentrationen proinflammatorischer Zytokine oder Marker-Proteine und einer schlechteren postoperativen kognitiven Funktion beobachtet worden. So konnten Ji et al. (2013) an 83 Patienten, die einen Hüftgelenkersatz in Spinalanästhesie erhielten, zeigen, dass POCD-Patienten postoperativ signifikant höhere Konzentrationen von IL-1-Beta im Liquor aufwiesen als Patienten ohne kognitive Verschlechterung. In einem anderen Kollektiv von nur 10 Patienten wurden neben den Liquor-Konzentrationen auch Blut-Konzentrationen relevanter Biomarker bestimmt. Dabei konnte neben diversen weiteren Veränderungen auch gezeigt werden, dass bei POCD-Patienten TNF-Alpha im Liquor und IL-6 sowohl im Liquor als auch systemisch in höheren Konzentrationen vorlagen als bei nicht betroffenen Patienten (Hirsch et al., 2016). Betrachtet man periphere Entzündungszeichen und Marker der neuronalen Schädigung, findet man auch hier eine Assoziation mit der POCD: Sowohl präoperativ (Wu et al., 2016) als auch postoperativ sind erhöhte systemische CRP-Werte mit einem höheren POCD Risiko assoziiert worden, z.T. in Zusammenhang mit erhöhten Werten der NSE, einem Marker für

neuronalen Zelluntergang (Hudetz et al., 2011a, Goettel et al., 2017). Andere Untersuchungen fanden keine signifikante Assoziation zwischen POCD und systemischen CRP-Konzentrationen, wohl aber mit systemischen Konzentrationen von IL-6 und NSE, sowie von S-100-Beta, einem weiteren unspezifischen Marker neuronaler Schädigung (Li et al., 2012, Guo, 2017).

Zusammenfassend ist insgesamt eine erhebliche Inkonsistenz der Datenlage festzustellen: Studien untersuchten unterschiedliche Inflammationsmarker oder konnten teilweise beobachtete Zusammenhänge nicht konstant reproduzieren. Zwei Meta-Analysen kommen sogar zu sehr unterschiedlichen Ergebnissen in der Frage nach konsistent beobachtbaren Zusammenhängen: So sehen Peng et al. (2013) nur die systemischen Konzentrationen von IL-6 und S100-Beta signifikant mit der POCD vergesellschaftet, während Schäfer et al. (2019) dies nur für CRP und NSE erfüllt sehen. Dennoch ist eine gesteigerte Immunantwort in diversen Untersuchungen mit dem Auftreten einer POCD in Zusammenhang gebracht worden und eine pathogenetische Rolle der Neuroinflammation anzunehmen, obgleich einzelne Biomarker bisher keinen eindeutigen prädiktiven Wert aufzuweisen scheinen und insbesondere der prädiktive Wert des CRP nicht unstrittig ist.

2.2.4 Prävention

Die vorangegangenen Ausführungen zeigen die Multifaktorialität der Ätiologie der POCD auf. Daraus folgt, dass eine effektive Prävention nur möglich ist, wenn als geeignet erwiesene spezifische Interventionen in ein umfassendes multimodales Konzept zur Optimierung relevanter perioperativer Faktoren eingebettet sind. Ein wachsender Anteil der Literatur zur POCD beschäftigt sich mit modifizierbaren Risikofaktoren und spezifischen Präventionsansätzen. Im Fokus stehen dabei neben möglichen protektiven Effekten anderweitig eingesetzter Pharmaka auch Untersuchungen zum Nutzen des Neuromonitorings und Vergleiche verschiedener Anästhesieformen.

2.2.4.1 Anästhesietechnik, Narkoseführung und Monitoring

Die Auswahl des richtigen Anästhesieverfahrens und des richtigen Anästhetikums zur Narkoseaufrechterhaltung könnte bei Patienten höheren Alters einen gut modifizierbaren Risikofaktor darstellen. Wie bereits in Abschnitt 2.2.3 dargestellt, scheint der Einsatz von Regionalanästhesieverfahren sich nicht protektiv auf kognitive Funktionen auszuwirken. Auch konnten klinische Versuche zur Narkoseaufrechterhaltung mithilfe des nicht routinemäßig eingesetzten Edelgases Xenon, welches in vitro neuroprotektive Effekte zeigt, keinen Vorteil gegenüber konventionellen Anästhesie-Regimen feststellen (Rasmussen et al., 2006, Coburn et al., 2007). Untersuchungen, die die POCD-Häufigkeiten nach verschiedenen Regimen der Allgemeinanästhesie miteinander vergleichen, kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen: Manche Studien finden keinen Unterschied im Vergleich verschiedener Substanzen (Rörtgen et al., 2010, Konishi et al., 2018), andere sehen einen Vorteil in der Narkoseführung mittels TIVA mit Propofol gegenüber dem Einsatz volatiler Anästhetika, sowohl im Hinblick auf das Auftreten von POCD als auch auf die Höhe gemessener postoperativer proinflammatorischer Biomarker sowie S100-Beta und A-Beta-1-40 (Geng et al., 2017). Im Vergleich mit dem Benzodiazepin Midazolam und dem zentralen Alpha-2-Adreno-Rezeptor-Agonisten Dexmedetomidin scheint Propofol auch bei der zusätzlichen Sedierung von Patienten, die in Spinalanästhesie operiert werden, Vorteile für kognitive Funktionen zu haben (Li et al., 2019).

In der Frage, ob eine „flache“ oder eine „tiefe“ Narkose das richtige Vorgehen zur Prävention kognitiver Störungen ist, besteht Uneinigkeit: Eine Metaanalyse stellt hierbei keinen Zusammenhang zwischen dem intraoperativ mittels prozessiertem EEG gemessenen Grad kortikaler Suppression und der Inzidenz von POCD, wohl aber einen Zusammenhang zwischen tiefer Narkose und dem Auftreten von POD, fest (Lu et al., 2018). Diese Metaanalyse bezieht jedoch zwei größere Studien nicht mit ein: Während eine chinesische Untersuchung zeigen konnte, dass Patienten, die nicht mittels *Bispektral-Index-Monitoring* (BIS) überwacht wurden, intraoperativ im Mittel tiefere Narkosen erhielten, häufiger ein POD erlitten und drei Monate postoperativ eine höhere POCD-Prävalenz aufwiesen, konnte in einer deutschen Untersuchung mit ähnlichem

Aufbau ein solcher Zusammenhang lediglich für das POD und die Anzahl von Episoden mit starker EEG-Suppression (BIS-Werte unter 20) aufgezeigt werden (Chan et al., 2013, Radtke et al., 2013). Im Gegensatz hierzu beschreiben Quan et al. (2019) unter tieferer Narkose geringere POCD-Raten und niedrigere Entzündungsparameter im Blut.

Ein weiterer präventiver Ansatz basiert auf der Überwachung der regionalen zerebralen Sauerstoffsättigung ($rScO_2$) mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) und einem Algorithmus zur Optimierung der Sauerstoffversorgung des Gehirns. Es gibt Hinweise, dass ein solches Vorgehen dazu geeignet ist, POCD vorzubeugen, jedoch ist die Qualität der Evidenz eingeschränkt durch geringe Anzahlen tatsächlicher Interventionen und einen zumindest denkbaren Bias durch eine nicht durchführbare vollständige Verblindung sowie industrielles Sponsoring (Ballard et al., 2012, Kara et al., 2015, Trafidlo et al., 2015, Murniece et al., 2019). Eine neuere Studie konnte zudem keinen Unterschied in der Zeit intraoperativer Abweichungen des $rScO_2 > 10\%$ vom Ausgangswert zwischen POCD- und nicht POCD-Patienten feststellen (Holmgaard et al., 2019).

2.2.4.2 Pharmakologische Präventionsansätze

In zwei großen Studien an Patienten der Herz- und Gefäßchirurgie war die einmalige Gabe von Dexamethason als intravenöser Bolus bei Narkoseeinleitung nicht mit niedrigeren POCD-Raten oder sogar mit einer größeren Häufigkeit (Fang et al., 2014, Ottens et al., 2014) assoziiert. Möglicherweise spielt jedoch der Zeitpunkt der Applikation eine erhebliche Rolle, so konnte in einer kroatischen Studie mit 161 kardiochirurgischen Patienten ein signifikanter Effekt zugunsten der Verabreichung von Dexamethason zehn Stunden vor dem Eingriff gezeigt werden (Glumac et al., 2017). Interessant sind diese Ergebnisse vor dem Hintergrund der beobachteten Assoziation der POCD mit vermehrter Cortisol-Sekretion (Rasmussen et al., 2005) und intraoperativen Hyperglykämien (Puskas et al., 2007), einer typischen Nebenwirkung der unmittelbar präoperativen Einmalgabe von Dexamethason bei unzureichendem Monitoring des Blut-Glukose-Spiegels.

In der Prävention des POD ist der sedierende Alpha-2-Adrenorezeptor-Antagonist Dexmedetomidin bereits in mehreren Studien untersucht worden und eine Metaanalyse konnte seine Wirksamkeit belegen (Duan et al., 2018). Im Zusammenhang mit der POCD sind die Aussagen der Literatur noch uneinheitlich und es fehlen derzeit noch überzeugende Untersuchungen, insbesondere mangelt es häufig an einer angemessenen neuropsychologischen Testung zur POCD-Detektion (Chen et al., 2015, Li et al., 2015, Deiner et al., 2017).

Eine weitere Substanz, die möglicherweise interessant für die POCD-Prävention sein könnte und deren Nutzen zunehmend erforscht wird, ist Ulinastatin. Dabei handelt es sich um eine physiologischerweise in menschlichem Urin vorkommende Serin-Protease mit anti-entzündlichen, anti-fibrinolytischen und anti-koagulativen Eigenschaften. Das macht sie zu einer therapeutisch interessanten Substanz in der Behandlung einer Sepsis oder auch einer akuten Pankreatitis (Lagoo et al., 2018, Xu et al., 2018). Insbesondere unter Berücksichtigung der Rolle der systemischen Entzündungsreaktion nach einem chirurgischen Eingriff in der Pathophysiologie der POCD könnte Ulinastatin das Risiko, eine POCD zu erleiden, positiv beeinflussen; erste Untersuchungen hierzu zeigen positive Ergebnisse, der Bereich bedarf aber weiterer Erforschung (Lili et al., 2013, Wang et al., 2017, Zhang et al., 2018).

In zahlreichen einzelnen Untersuchungen wurden darüber hinaus noch weitere pharmakologische Präventionsansätze erforscht, u.a. der Einsatz von Lidocain, Memantine oder Melatonin (Klinger et al., 2016, Fan et al., 2017, Almahozi et al., 2019).

Die bisherige Datenlage zu Statinen in der POCD-Prävention wird im Abschnitt 2.4.4 erläutert.

2.3 C-reaktives Protein (CRP)

Im Jahre 1930 wurde erstmals beschrieben, dass das Serum von Patienten, die an einer Pneumokokken-Pneumonie erkrankt waren, in der Lage war, Bestandteile der Pneumokokken zu präzipitieren, bei denen es sich weder um Proteine noch um Serotyp-spezifische Kapsel-Polysaccharide handelte und von den Autoren als „Fraction C“ bezeichnet wurden. Die Autoren beobachteten einen Rückgang und schließlich das Ausbleiben der Reaktivität des Serums auf „Fraction C“ nach dem Ende der akuten Krankheitsphase. Ähnliche Beobachtungen machten sie auch für andere fieberhafte Erkrankungen, denen andere Krankheitserreger zugrunde lagen (Tillett & Francis 1930). In der Folge wurde postuliert, dass es sich dabei um ein Protein handelte, welches erfolgreich aus der Albuminfraktion humaner Seren isoliert wurde. Es wurde gezeigt, dass im Kaninchen eine spezifische Immunität gegen das humane C-reaktive Protein induzierbar ist und darüber hinaus, dass experimentell mit Pneumokokken infizierte Affen ebenso ein C-reaktives Protein bilden, welches durch die Kaninchenantikörper agglutiniert wird (Abernethy & Avery, 1941, Macleod & Avery, 1941a, Macleod & Avery, 1941b).

Heute ist die Bestimmung des CRP ein Routineverfahren in der Diagnostik, Verlaufs- und Therapiekontrolle entzündlicher Erkrankungen. Es gehört zu den sogenannten Akute-Phase-Proteinen und stellt einen weitgehend unspezifischen Marker entzündlicher Prozesse dar, dessen Konzentration am stärksten im Rahmen von bakteriellen Infektionen, aber auch durch (Operations-) Traumata, Nekrosen oder Autoimmunprozesse ansteigt. Seine immunologische Funktion besteht vor allem in der Opsonierung und Komplement-Aktivierung. Das CRP wird, stimuliert durch IL-6, fast ausschließlich hepatisch synthetisiert. Nach dem Auftreten eines entzündlichen Stimulus vergehen ca. 4-6 h bis zum messbaren Anstieg der CRP, seine Plasma-Halbwertszeit beträgt 13-16 Stunden (Gressner & Gressner, 2013). Hieraus ergibt sich beim unkomplizierten postoperativen Verlauf typischerweise ein CRP-Konzentrationsmaximum am zweiten oder dritten postoperativen Tag. Steigt die CRP-Konzentration danach weiter an, ist dies ein Hinweis auf eine Infektion (Santonocito et al., 2014).

2.4 Statine (HMG-CoA-Reduktase-Hemmer)

Statine sind derzeit die wichtigsten Medikamente in der Behandlung der Dyslipoproteinämie und spielen eine Schlüsselrolle in der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen. Neben ihrer Cholesterinsenkenden Wirkung weisen sie weitere pharmakologisch komplexe, sogenannte pleiotrope Effekte auf. In diesem Zusammenhang werden ihnen neuroprotektive Eigenschaften zugeschrieben, sodass Statine möglicherweise einen protektiven Effekt auf kognitive Leistungen unter perioperativer Belastung ausüben könnten.

Ein Mitwirken des Cholesterins in der Pathogenese der Atherosklerose wurde lange vermutet und Mitte des vergangenen Jahrhunderts in großen epidemiologischen Studien als wichtiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Ereignisse identifiziert (Gofman et al., 1950, Kannel, 1961). In den 1970er Jahren wurde der erste HMG-CoA-Inhibitor ML-236B in Japan aus einem Schimmelpilz isoliert und Ende des Jahrzehnts an einzelnen Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie mit gutem Erfolg angewendet, erreichte jedoch aufgrund von Sicherheitsbedenken nie die Marktreife. Im Jahr 1987 wurde als erstes kommerziell verfügbares Präparat das chemisch eng verwandte Lovastatin von der US-amerikanischen FDA zugelassen (Yamamoto et al., 1980, Endo, 2010). Seitdem ist die hocheffektive, dosisabhängige Wirksamkeit der Statine zur Cholesterinsenkung und Prävention kardiovaskulärer Ereignisse vielfach belegt worden (Scandinavian Simvastatin Survival Study, 1994, Shepherd et al., 1995, Cholesterol-Treatment-Trialists'-Collaboration, 2010, Hsia et al., 2011).

2.4.1 Pharmakologie der Statine und Pleiotropie

Oral aufgenommen, werden Statine unterschiedlich stark enteral resorbiert und unterliegen einem ausgeprägten hepatischen First-Pass-Effekt, was eine vorrangige Wirkung in der Leber und niedrigere Plasmaspiegel zur Folge hat. Die orale Bio-Verfügbarkeit der in Deutschland derzeit gebräuchlichsten Substanzen Simvastatin und Atorvastatin werden mit 5 % respektive 15 % angegeben (Blum, 1994, Khan & Dehghan, 2011). Die Wirkung auf die Plasmakonzentration von LDL-Cholesterin wird hauptsächlich hepatisch

vermittelt: Durch die kompetitive Hemmung der HMG-CoA-Reduktase, dem Schrittmacherenzym der Cholesterinbiosynthese, kommt es zu einer intrazellulären Cholesterindepletion, welche eine Steigerung der LDL-Rezeptorendichte auf der hepatozytären Oberfläche mit konsekutiver Abnahme des Plasma-LDL-Spiegels bewirkt (Corsini, 1995).

Es ist postuliert worden, dass die protektiven Effekte der Statintherapie nicht allein auf Senkung der Cholesterinkonzentration, sondern auch auf sogenannten pleiotropen Effekten beruhen. Dabei handelt es sich um Wirkungen von Statinen, die theoretisch geeignet sind, den Verlauf arteriosklerotischer Erkrankungen positiv zu beeinflussen. Ob diese Effekte tatsächlich eine von der LDL-Konzentration unabhängige kardiovaskuläre Risikoreduktion erbringen, ist unklar und dadurch schwer zu beantworten, dass unter einer Statintherapie LDL-senkende und pleiotrope Effekte miteinander korrelieren und andere Cholesterinsenker wie etwa Cholestyramin oder Ezetimib nicht in gleichem Maße cholesterinsenkend wirken. Daten zum Langzeitüberleben aus Vergleichsstudien von Statinen und den neuen PCSK-9-Inhibitoren, die eine starke Cholesterinsenkung bewirken, denen aber keine Pleiotropie zugeschrieben wird, könnten in Zukunft mehr Klarheit über die prognostische Relevanz der Pleiotropie erbringen, (vgl. Oesterle et al., 2017). Pleiotrope Effekte sind in zahlreichen Studien beschrieben, darunter:

- Verbesserung der Endothelfunktion durch Beeinflussung des Stickstoff-Monoxid-Stoffwechsels (Laufs et al., 1998, Laufs et al., 2000, Wassmann et al., 2001),
- Antiinflammatorische/ immunmodulierende Effekte (s.u.),
- Antioxidative Effekte (Yamanouchi et al., 2005, Antoniades et al., 2010, Pignatelli et al., 2012),
- Antithrombotische Effekte (Pignatelli et al., 2012, Laufs et al., 2000).

Die pleiotropen Effekte basieren zumindest teilweise auf der verminderten Prenylierung intrazellulärer Proteine: Durch die Hemmung der HMG-CoA-Reduktase kommt es neben dem Abfall der intrazellulären Cholesterinkonzentration auch zur verminderten Synthese intermediärer Isoprenoide wie Geranylgeranylpyrophosphat und Farnesylpyrophosphat (GGPP und FPP) und damit geringerer Prenylierung von Signalproteinen, die sich auf deren Funktion sowie Interaktion mit der Zellmembran auswirken (Goldstein & Brown, 1990).

Dies betrifft mehrere Signaltransduktionssysteme und Transkriptionsfaktoren, die an einer Reihe von Prozessen beteiligt sind: So führt eine Inhibition des Ras-related-C3-botulinum-toxin-1 (Rac1) durch Atorvastatin zu einer verminderten NADPH-Oxidase-Aktivität und geringerem oxidativem Stress (Antoniades et al., 2010). Statine beeinflussen Aktivität und zytoplasmatisch-membranöse Translokation kleiner G-Proteine, wie etwa Ras oder Rho (Yamanouchi et al., 2005, Gbelcová et al., 2017), und können die Expression der an Inflammation und Angiogenese beteiligten Cyclooxygenase-2 (COX-2) und der Matrix-Metalloprotease-9 (MMP-9) vermindern (Massaro et al., 2010). Ferner führen Statine zu einer gesteigerten Aktivierung der Peroxisom-Proliferator-aktivierten-Rezeptoren- α und γ (PPAR- α , γ) mit antiinflammatorischen Wirkungen über die Inhibition von *nuclear-factor- κ -B* (NF- κ -B) (Paumelle et al., 2006, Sun et al., 2018).

2.4.2 Antiinflammatorische Effekte der Statine

Eine Statinbehandlung führt bei kardiovaskulären Risikopatienten zu einer Abnahme der (hs)CRP-Spiegel im Blut und Gefäße statinbehandelter Patienten weisen eine geringere Expression proinflammatorischer Zytokine auf (Ridker et al., 1999, Strandberg et al., 1999, van der Meij et al., 2013, Yoshimura et al., 2015). Auch Monozyten im Blut von statinbehandelten Patienten exprimieren weniger IL-1, IL-6, IL-8, TNF-Alpha sowie IL-18 und produzieren in geringerem Maße chemotaktische Faktoren (Rezaie-Majd et al., 2002). Weiterhin differenzieren sich T-Zellen unter Statineinfluss vermehrt zu regulatorischen T_H-17 Zellen (Kagami et al., 2009). In vitro reduzieren Statine die NF- κ -B-Aktivierung, welche an inflammatorischen Prozessen in Zellen des Endothels, der vaskulären glatten Muskulatur, sowie in Gliazellen beteiligt ist (Dichtl et al., 2003, Chandrasekar et al., 2006, Morishita et al., 2014).

Antientzündliche Eigenschaften der Statine werden nicht nur im Labor beobachtet und betreffen nicht allein Gefäßpatienten: U.a. sind bei Patienten mit rheumatoider Arthritis eine geringere entzündliche Aktivität und bei Patienten mit multipler Sklerose eine Verlangsamung der Hirn-Atrophie beschrieben (McCarey et al., 2004, Chataway et al., 2014). In retrospektiven

Analysen war eine Statineinnahme bei Patienten mit primär sklerosierender Cholangitis, einer Autoimmunerkrankung der Leber, die häufig mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen (CED) einhergeht, mit reduzierter Mortalität und Transplantationsbedürftigkeit assoziiert (Stokkeland et al., 2019). In einer weiteren Untersuchung an Patienten mit CED war unter Statintherapie das Risiko, eine Therapie mit Glukokortikoiden oder Anti-TNF-Alpha zu benötigen, reduziert (Crockett et al., 2012).

2.4.3 Statine, Neurodegeneration und Neuroprotektion

Ob eine Statineinnahme sich günstig auf kognitive Fähigkeiten auswirkt, das Risiko, an einer Demenz zu erkranken, reduziert oder dieses gar erhöht, ist eine umstrittene und viel diskutierte Frage bei komplexer Datenlage. In epidemiologischen Studien ist unter statinbehandelten Patienten mehrfach ein geringeres Risiko, an einer AD zu erkranken, beobachtet worden (Jick et al., 2000, Wolozin, 2000). Patienten, die eine andere cholesterinsenkende Therapie erhielten, profitierten nicht in dieser Hinsicht, sodass dieser Effekt möglicherweise Pleiotropie-vermittelt ist (Haag et al., 2009). Dazu passend werden in Autopsiestudien bei Statin-Patienten geringere Alzheimer-typische histopathologische Veränderungen beobachtet und bei Alzheimer-Patienten eine gesteigerte Prenylierung von Proteinen (Li et al., 2007, Eckert et al., 2009). Statine reduzieren sowohl die Prenylierung zerebraler Proteine als auch die Produktion von A-Beta sowie die Beta-Amyloid-induzierte inflammatorische Antwort (Cordle, 2005, Ostrowski et al., 2007, Hooff et al., 2010, Ostrowski et al., 2016). Demgegenüber steht, dass in RCTs und prospektiven Kohortenstudien keine Verlangsamung der Progredienz oder eine Abnahme des Risikos für eine AD belegt werden konnten (Reitz et al., 2004, Sano et al., 2011). Zudem hat es vielfache Einzelfallberichte über neurokognitive Störungen im Zusammenhang mit der Einnahme von Statinen gegeben. In klinischen Studien war eine Statintherapie jedoch nicht mit kognitiven Verschlechterungen assoziiert (Wagstaff et al., 2003, Richardson et al., 2013). Die negativen Ergebnisse der prospektiven Studien deuten in Zusammenschau mit den positiven retrospektiven Auswertungen möglicherweise darauf hin, dass der frühe Beginn einer Statintherapie zur Beeinflussung des Alzheimer-Risikos

essenziell sein könnte (vgl. hierzu das Cochrane Library Review von McGuinness et al., 2016).

Neben ihrer festen Rolle in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse haben Statine ebenfalls einen Stellenwert in der Prävention ischämischer Schlaganfälle (sog. SPARCL-Studie, Amarenco et al., 2006). Zudem zeigen Tierexperimente, dass Statine nicht nur das Risiko eines Schlaganfalls beeinflussen, sondern auch das Infarkt-Volumen reduzieren und die neurologische Funktion verbessern können (vgl. Metaanalyse von García-Bonilla et al., 2012). Der klinische Nutzen einer frühen Statin-Therapie in der akuten Phase des Schlaganfalls ist indes nicht belegt worden. Obwohl eine retrospektive Analyse der Daten von 492 Patienten mit ischämischem Schlaganfall (keine TIA) aus der SPARCL-Studie eine nicht signifikante Tendenz zu funktionell weniger schweren Schlaganfällen unter Patienten, die 80 mg/d Atorvastatin erhielten, feststellte, konnten darauffolgende kleinere RCTs keinen Vorteil des frühen Beginns einer Statintherapie nach Schlaganfall belegen (Goldstein et al., 2009, Montaner et al., 2016, Yoshimura et al., 2017).

Auch Tier- und In-Vitro-Modelle weiterer akuter zerebraler Belastungen durch Sepsis, Hypoxie oder intrakranieller Blutung zeigen neuroprotektive Effekte der Statine auf: Hier schützen Statine die Integrität der Blut-Hirn-Schranke, führen zu verminderter NF- κ -B-Aktivierung und zu vermindertem oxidativen Stress, sowie besserer neurologischer Funktion (Kuhlmann et al., 2008, Yang et al., 2013, Uekawa et al., 2014, Yang et al., 2015). In Tiermodellen einer traumatischen Hirnschädigung zeigen Statine antiinflammatorische Eigenschaften: Es kommt zu verminderter Migration von T-Zellen, Makrophagen und NK-Zellen, einer geringeren Aktivierung von Mikroglia und herabgesetzter Produktion von IFN-Gamma und IL-6 (Xu et al., 2017), zudem reduzieren Statine die posttraumatische intrakranielle Ödembildung (Beziaud et al., 2011). Eine retrospektive Auswertung von Daten aus dem US-amerikanischen Medicare-Programm zeigte, dass Patienten mit einem Schädel-Hirn-Trauma, einem reduzierten Risiko, im Krankenhaus zu versterben, unterlagen, wenn sie zuvor ein Statin eingenommen hatten (Khokhar et al., 2017).

Insgesamt liegen aus Labor-Experimenten starke Hinweise auf neuroprotektive Eigenschaften der Statine in akuten Belastungssituationen vor. Aus klinischer Sicht sind derartige Nachweise, trotz erster Hinweise, noch zu erbringen.

2.4.4 Statine und POCD

Aus den vorausgehenden Ausführungen geht hervor, dass Statine aufgrund ihrer antiinflammatorischen, antithrombotischen, antioxidativen und neuroprotektiven Eigenschaften möglicherweise präventiv auf die Entstehung der POCD, an deren Pathogenese neuroinflammatorische und möglicherweise ischämische Prozesse beteiligt sind, wirken könnten.

In einem Rattenmodell der POCD konnte bereits gezeigt werden, dass eine perioperative Behandlung mit Atorvastatin mit einer besseren kognitiven Testleistung nach einer Woche und verminderter hippokampaler Entzündungsaktivität assoziiert war (Vizcaychipi et al., 2014). Klinisch konnte in einer Metaanalyse bei moderater statistischer Heterogenität ein reduziertes POCD-Risiko bei Patienten, die mit einem Statin behandelt wurden, gefunden werden (Feinkohl et al., 2018). In diese Analyse wurden Ergebnisse aus acht Beobachtungsstudien miteinbezogen. Dabei handelte es sich überwiegend um Studien an Patienten, die an der A. Carotis operiert wurden. Nur eine Untersuchung an ausschließlich herzchirurgischen Patienten erfüllte die Kriterien, in die Analyse miteinbezogen zu werden. In dieser Untersuchung wurden 442 Patienten eingeschlossen, die eine ACB-Operation unter Verwendung einer HLM erhielten. Fünfunddreißig Prozent der Teilnehmer waren mit Statinen (vor allem Simvastatin, Pravastatin und Atorvastatin) vorbehandelt. Die perioperativen Konzentrationen von IL-1ra, IL-6, IL-8, TNF-Alpha und CRP wurden erfasst und eine neuropsychologische Untersuchung präoperativ und sechs Wochen postoperativ durchgeführt. Eine Statineinnahme war in diesem Kollektiv weder mit einer geringeren Inzidenz von POCD noch mit niedrigeren postoperativen Inflammationsmarkern assoziiert, wobei die Statin-behandelten Patienten eine Tendenz zu niedrigeren postoperativen IL-6-Konzentrationen zeigten, obgleich diese nicht signifikant war. Die Autoren vermuteten, dass anzunehmende positive Effekte der Statineinnahme

gegenüber dem massiven inflammatorischen Reiz der Operation unter extrakorporaler Zirkulation in den Hintergrund getreten sein könnten (Mathew et al., 2005). In Einklang hiermit zeigte eine retrospektive Auswertung von 5121 ACB-Patienten, die nicht in die Metaanalyse von Feinkohl et al. (2018) einbezogen wurde, keinen Unterschied in der Inzidenz postoperativer Schlaganfälle oder postoperativer „Enzephalopathie“, welche durch die Autoren als epileptische Anfälle, Minderungen der Vigilanz, Delirien oder „Veränderungen des mentalen Status“ charakterisiert wurden. Dabei wurden Schlaganfälle durch einen Neurologen und „Enzephalopathien“ durch einen unabhängigen Forschungs-Koordinator, der die Patienten täglich begleitete, diagnostiziert. Eine standardisierte neuropsychologische Untersuchung fand allerdings nicht statt (Koenig et al., 2009).

Im Gegensatz dazu wird in einer indischen Untersuchung an 60 Patienten, die einen aortokoronaren Bypass unter Verzicht auf eine extrakorporale Zirkulation erhielten, berichtet, dass Patienten, denen präoperativ ein Statin verordnet wurde, seltener und in geringerem Ausmaß von einer postoperativen Gedächtnisbeeinträchtigung betroffen gewesen seien. Dabei wurde jedoch weder eine Randomisierung noch eine Verblindung vorgenommen. Die Autoren erwähnen vielmehr explizit, dass alle Patienten durch den gleichen Operateur und den gleichen Anästhesisten behandelt wurden, wodurch das Risiko einer Verzerrung des Ergebnisses aufgrund von Erwartungen der Untersuchenden sehr hoch erscheint (Das et al., 2016).

Trubnikova et al. (2015) verglichen kognitive Testleistungen und perioperative Plasmakonzentrationen von IL-1- β , IL-6, IL-8, TNF- α , (hs)CRP sowie IL-10 von 109 ACB-Patienten, von denen 69 präoperativ über 10-14 Tage mit Rosuvastatin 20 mg/d behandelt wurden. Mit Statinen behandelte Patienten schnitten dabei besser in neuropsychologischen Tests ab und wiesen niedrigere Konzentrationen der proinflammatorischen Zytokine und höhere IL-10 Spiegel auf. Leider ist die Studie nur in russischer Sprache verfügbar und im englischsprachigen Abstract fehlen Informationen zu Art und Zeitpunkt des kognitiven Assessments wie auch Angaben zur Verblindung.

Zusammenfassend gibt es laborexperimentelle Hinweise, dass Statine zur Prävention von POCD geeignet sein könnten. Die Datenlage der klinischen Studien ist jedoch komplexer und bildet bisher vor allem im Bereich der nicht-kardialen Chirurgie sowie speziell der Chirurgie der A. Carotis einen möglichen Vorteil der präoperativen Statineinnahme bei moderater Evidenz ab. Zum Einfluss einer Statineinnahme auf das mittelfristige POCD-Risiko ist wenig bekannt. Ebenso ist unklar, inwiefern diese Erkenntnisse in den speziellen Kontext der Herzchirurgie übertragbar sind. Hierzu liegen nur wenige Untersuchungen mit uneinheitlicher Methodik und widersprüchlichen Ergebnissen vor.

3 Ziel der Untersuchung, Fragestellungen und Hypothesen

Es gibt Hinweise, dass eine Behandlung mit Statinen mit einem selteneren Auftreten der frühen POCD nach nicht-kardiologischen Operationen assoziiert sein könnte. Ob ein solcher Effekt auch über die unmittelbare postoperative Periode hinaus und ebenso für herzchirurgische Patienten relevant ist, ist unklar. Obwohl es Hinweise in diese Richtung gibt, ist ebenso unklar, inwieweit die Modulation der postoperativen immunologischen Antwort durch Statine beim Menschen dabei eine Rolle spielt.

Ziel der vorliegenden Arbeit war es zu untersuchen, ob in einem kardiologischen Patientenkollektiv Zusammenhänge zwischen

- a. postoperativer Entzündungsreaktion und dem Auftreten von POCD
- b. der Einnahme von Statinen und der Ausprägung postoperativer Entzündungsreaktionen und
- c. dem Auftreten einer POCD und der Einnahme von Statinen

bestehen und ob diese Zusammenhänge insbesondere auch für das Auftreten einer POCD nach drei Monaten relevant sind.

Fragestellung 1: Unterscheiden sich Patienten mit POCD von solchen ohne POCD hinsichtlich ihrer maximalen postoperativen CRP-Konzentrationen?

Hypothese 1a: Die maximalen postoperativen CRP-Konzentrationen von Patienten, die eine Woche postoperativ eine POCD aufweisen, unterscheiden sich von denen der Patienten, die eine Woche postoperativ keine POCD aufweisen.

Hypothese 1b: Die maximalen postoperativen CRP-Konzentrationen von Patienten, die drei Monate postoperativ eine POCD aufweisen, unterscheiden sich von denen der Patienten, die drei Monate postoperativ keine POCD aufweisen.

Fragestellung 2: Unterscheiden sich Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation haben, von solchen ohne Statin in der Dauermedikation hinsichtlich ihrer maximalen postoperativen CRP-Konzentrationen?

Hypothese 2: Es gibt einen Unterschied in der Höhe der maximalen postoperativen CRP-Konzentration zwischen Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation hatten und solchen ohne Statin in der Dauermedikation.

Fragestellung 3: Unterscheiden sich Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation haben, von solchen ohne Statin in der Dauermedikation hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer POCD?

Hypothese 3a: Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation haben, unterscheiden sich von solchen ohne Statin in der Dauermedikation hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer POCD nach einer Woche.

Hypothese 3b: Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation haben, unterscheiden sich von solchen ohne Statin in der Dauermedikation hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer POCD nach drei Monaten.

4 Methoden

Es handelt sich um eine prospektive Beobachtungsstudie, deren Daten durch den Autor dieser Arbeit und eine weitere Doktorandin im Rahmen der randomisierten kontrollierten Interventions-Studie „Wirken Maßnahmen zur Delirprävention ebenfalls präventiv auf die Entstehung von postoperativem kognitiven Defizit (POCD)? (DelPOCD)“ der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie am Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf erhoben wurden. Präoperativ, eine Woche postoperativ und drei Monate nach dem Eingriff (Zeitpunkte T₀₋₂) wurde eine neuropsychologische Untersuchung durchgeführt und die jeweils aktuelle Medikation der Patienten erfasst. Die Ergebnisse der CRP-Bestimmungen der ersten postoperativen Woche, welche nach Anordnung der Behandelnden erfolgten, wurden der elektronischen Krankenakte entnommen.

4.1 Stichprobenrekrutierung und Ausschlusskriterien

Im Zeitraum von Mai 2014 bis Januar 2015 wurden über sechzigjährige Patienten, für die ein herzchirurgischer Eingriff mit einer Narkosedauer >120 Minuten im Herzzentrum des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf geplant war, nach schriftlicher Zustimmung in die Untersuchung eingeschlossen, sofern keines der Ausschlusskriterien erfüllt oder die Teilnahme aus anderen Gründen nicht möglich oder nicht gewünscht war. Patienten, auf welche mindestens eines der in Tab. 1 aufgeführten Kriterien zutraf, wurden von der Hauptstudie und somit auch von dieser Untersuchung ausgeschlossen.

Tabelle 1 Ausschlusskriterien.

Ausschlusskriterien
Nicht-Muttersprachlichkeit (Deutsch)
Analphabetismus
Nicht korrigierbare Seh- oder Hörstörungen
Konsum illegaler Drogen (bestehend oder anamnestisch)
Alkoholkonsum > 50 g/d (Rein-Ethanol)
Chronischer Benzodiazepingebrauch (> 2-mal pro Woche)
Akute oder chronische Psychosen (aktuell oder anamnestisch)
Parkinson-Syndrome
Multiple Sklerose
Epilepsie
Hirntumor (bestehend oder anamnestisch)
Apoplex oder intrazerebrale Blutung in der Vorgeschichte
Schweres Schädel-Hirn-Trauma in der Vorgeschichte
Schwere Lebererkrankung (Child-Pugh B oder C)
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz
Diagnostizierte pathologische Intelligenzminderung / „mentale Retardierung“
Diagnostizierte Demenz oder MMSE-2 \leq 23 Punkte

4.2 Messzeitpunkte und Ablauf der Untersuchung

Eine Übersicht über die zu den verschiedenen Zeitpunkten durchgeführten Untersuchungen und erhobenen Daten ist in Abb. 1 dargestellt.

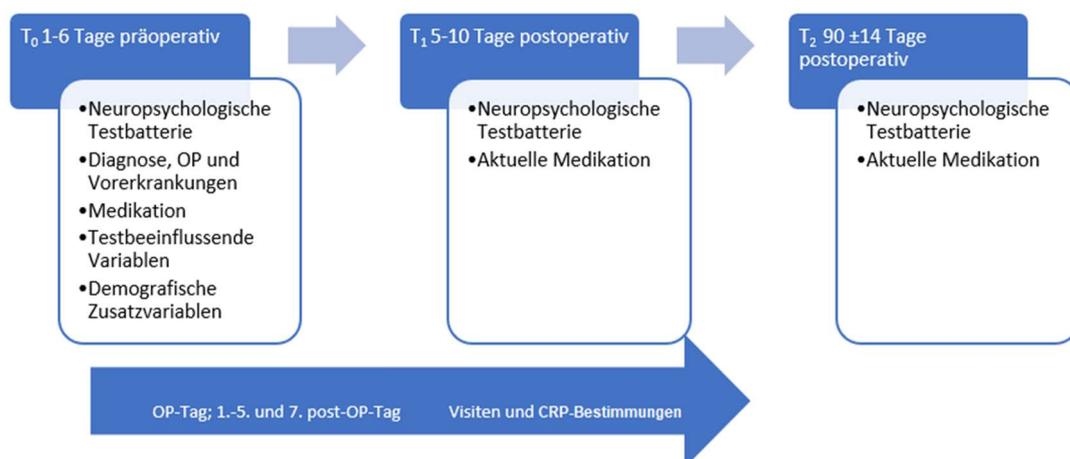


Abbildung 1 Übersicht über die Messzeitpunkte und Datenerhebungen im Studienverlauf.

4.2.1 Messzeitpunkt T₀

Der Messzeitpunkt T₀ diente der Erhebung eines präoperativen Ausgangs-Status kognitiver Parameter und der Erfassung von demografischen und medizinischen Basisinformationen. Nach ausführlicher Aufklärung und schriftlicher Einwilligung in die Studienteilnahme wurden Vorerkrankungen, Rauchverhalten und Dauermedikation mit Wirkstoff und Tagesgesamtdosis erfasst. Ebenso wurden unmittelbar vor der neuropsychologischen Untersuchung testbeeinflussende Umstände (Hilfsmittel wie Brille oder Hörgerät, psychoaktive Medikation) und demographische Zusatzvariablen (Alter, Geschlecht, Gesamtausbildungsdauer, höchster erworbener Schul- oder Ausbildungsabschluss) erfasst. Die anschließende Untersuchung erfolgte durch den Autor dieser Arbeit sowie eine weitere Testleiterin nach Schulung durch eine Neuropsychologin unter standardisierten Bedingungen in ruhigen Räumlichkeiten zwischen 8:00 und 18:00 Uhr des jeweiligen Tages, meistens am Tag vor der Operation, und dauerte zwischen 60 und 90 Minuten. Zu der Zusammensetzung der neuropsychologischen Testbatterie (NPTB) siehe Abschnitt 4.4.1.

4.2.2 Messzeitpunkt T₁ und T₂

Eine Woche (5-10 Tage; T₁) und drei Monate (90±14 Tage; T₂) postoperativ wurde erneut die neuropsychologische Testbatterie durchgeführt und die aktuelle Medikation erfasst. Dabei wurde, wann immer dies möglich war, die Untersuchung durch denselben Testleiter wie zu T₀ unter den gleichen standardisierten Bedingungen durchgeführt. Zu T₁ standen die Patienten meist kurz vor der Entlassung aus dem Krankenhaus, zu T₂ wurden die Patienten eigens für die Untersuchung wieder einbestellt.

4.2.3 Perioperative Phase

Während der perioperativen Phase (OP-Tag, 1.-5. und 7. postoperativer Tag) wurden die CRP-Werte der Patienten dokumentiert. Weiterhin wurden im Rahmen der DeIPOCD-Studie dreimal täglich die Werte der Visiten- und Überwachungsbögen (siehe Abschnitt 4.4.4 und Anhang) erfasst.

4.3 Ethik

Für die Hauptstudie „Wirken Maßnahmen zur Delirprävention ebenfalls präventiv auf die Entstehung von postoperativem kognitiven Defizit (POCD)? (DelPOCD)“ (PV4654) lag ein positives Votum der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg vor. Teilnehmer der Untersuchung erhielten zuvor mündlich wie schriftlich alle relevanten Informationen zum Hintergrund und Ziel der Studie, der Verarbeitung von personenbezogenen und medizinischen Daten, sowie der Randomisierung in eine Interventions- und eine Standardgruppe im Rahmen der DelPOCD-Studie. Die Patienten wurden auf die Freiwilligkeit der Teilnahme hingewiesen und eine schriftliche Zustimmung wurde - nach angemessener Bedenkzeit und Gelegenheit Fragen zu stellen - eingeholt. Ferner wurden die Teilnehmer über ihr Recht zur jederzeitigen Rücknahme ihres Einverständnisses ohne Angabe von Gründen aufgeklärt. Personenbezogene Daten wurden vertraulich behandelt, sicher verschlossen aufbewahrt und ausschließlich in pseudonymisierter Form ausgewertet. Die schriftlichen Patienteninformationen und Einverständnisformulare befinden sich im Anhang der Arbeit.

4.4 Instrumente und Variablen

4.4.1 Neuropsychologische Testbatterie (NPTB)

Mithilfe der im Folgenden aufgezählten Instrumente wurden zu den verschiedenen Messzeitpunkten durch geschultes Personal und unter standardisierten Bedingungen die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten in den Teilbereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen gemessen. Ob eine POCD vorlag, wurde durch den in Abschnitt 4.5.1 beschriebenen POCD-Score bestimmt.

4.4.1.1 Mini-Mental-Status-Test (MMSE-2)

Der MMSE-2 ist die revidierte Version des MMSE (Folstein et al., 1975), eines weit verbreiteten und schnell durchführbaren Screeninginstruments für kognitive Störungen, in dem Orientierung, Lern- und Erinnerungsfähigkeit, Lesen, Schreiben, Rechnen, Sprachverständnis und -Produktion sowie visuell-räumliche Wahrnehmung und Konstruktion überprüft werden. Der Einsatz

dieses Testinstruments zielte zu T_0 auf den Ausschluss von Patienten mit bereits bestehenden kognitiven Defiziten. Ein präoperatives Ergebnis von ≤ 23 von 30 möglichen Punkten führte zum Ausschluss. Ein präoperatives Ergebnis von ≤ 23 von 30 möglichen Punkten führte zum Ausschluss. Im Rahmen der DelPOCD-Studie wurde der Test im Verlauf wiederholt und zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurden Parallelversionen verwendet.

4.4.1.2 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Der VLMT (Helmstaedter et al., 2001) prüft anhand von einer mündlich wiederholt vorgetragene Liste von 15 Wörtern (Lernliste), welche im Anschluss vom Probanden wiederholt werden soll, das Kurzzeitgedächtnis und die Lernfähigkeit. Darüber hinaus wird einmalig eine Interferenzliste mit weiteren 15 Wörtern vorgegeben. Die längerfristige Behaltensfähigkeit soll nach einem etwa 30-minütigen Intervall durch freie Reproduktion und die sich daran anschließende Überprüfung des Wiedererkennens der Wörter der Lernliste gemessen werden. Dazu werden dem Probanden im Wiedererkennungsdurchgang neben den Zielwörtern auch ähnlich klingende oder semantisch verwandte Wörter angeboten (Interferenzen). Neben der Anzahl korrekt erinnerter Wörter (Leistungswerte) fließen auch die Anzahl falsch erinnerter oder wiederholt genannter Wörter sowie Interferenzfehler (Fehlerwerte) in die Bewertung mit ein. In diese Arbeit einbezogene Testkennwerte sind die Anzahl erinnerter Wörter über die fünf Lerndurchgänge und der Verlust von zuvor gelernten Wörtern nach 30 Minuten (Durchgang 5 minus 7). Zu den verschiedenen Messzeitpunkten wurden Parallelversionen verwendet.

4.4.1.3 Trail Making Test (TMT)

Beim TMT nach Reitan (1992) handelt es sich um einen Papier-und-Bleistift-Test, bei dem der Proband unsystematisch auf dem Papier verteilte Zahlen und Buchstaben in der richtigen Reihenfolge miteinander verbinden soll. Im Sub-Test A sollen Zahlen in aufsteigender Reihenfolge, im Subtest B Zahlen und Buchstaben alternierend in aufsteigender bzw. alphabetischer Reihenfolge verbunden werden. Der Untersucher stoppt hierbei die benötigte Zeit, dokumentiert Regelverstöße und weist den Probanden an, erneut an der letzten korrekten Position anzusetzen. Regelverstöße gehen nur indirekt durch die

zusätzlich benötigte Zeit zur Ausführung der Aufgabe in die Bewertung ein. Der Test prüft die Aufmerksamkeit, visuelles Suchen und exekutive Funktionen. Als jeweiliger Testkennwert wurde in die Analysen die pro Subtest benötigte Zeit in Sekunden einbezogen.

4.4.1.4 TAP: Subtest *Alertness*

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung nach Zimmermann und Fimm (TAP) ist ein computerbasiertes Testinstrument und erlaubt mithilfe von Reaktionszeitparadigmen die Untersuchung unterschiedlicher Aufmerksamkeitsbereiche. Dabei sitzt der Proband vor einem Bildschirm und legt den Zeigefinger der dominanten Hand auf einer Reaktionstaste ab. Vor jedem Subtest erfolgt zunächst die schriftliche und zusätzlich vom Testleiter begleitend die mündliche Instruktion des Probanden, sowie ein Probetestdurchlauf. Der Proband wird angewiesen, seine Aufmerksamkeit auf die Bildschirmmitte zu fokussieren und auf einen kritischen visuellen Reiz hin die Taste zu betätigen. Die Latenz zwischen Reiz und Reaktion wird bis auf eine Millisekunde genau gemessen, Fehlreaktionen werden automatisiert erfasst.

Der Subtest *Alertness* soll die Beurteilung der tonischen und phasischen Aufmerksamkeitsaktivierung ermöglichen. Dabei wird der Proband aufgefordert, auf die Darbietung eines Kreuzes („X“) auf dem Bildschirm so schnell wie möglich mit einem Tastendruck zu reagieren. Bei der tonischen *Alertness* werden die Reize in variierenden Intervallen ohne ankündigenden Warnton vorgegeben, bei der phasischen *Alertness* erfolgt ein Warnton kurz vor Erscheinen des „X“. Als Testkennwert wurde der Reaktionszeitmedian aus den Durchgängen ohne Warnton (tonische *Alertness*) verwendet.

Zusätzlich wurden im Rahmen der DelPOCD-Studie zwei weitere Subtests der TAP durchgeführt: *Go-No-Go* und *Inkompatibilität*. Bei ersterem wird die Inhibitionsfähigkeit des Probanden getestet. Es erscheint in unregelmäßiger Abfolge mit dem bekannten Kreuz „X“, auf welches weiterhin schnell reagiert werden soll, ein weiteres Kreuz „+“, auf welches nicht zu reagieren ist. Im Subtest *Inkompatibilität* müssen interferierende Reize parallel verarbeitet werden: Dazu werden dem Probanden links und rechts vom Fixationspunkt Pfeile dargeboten, deren Spitzen unabhängig vom Ort des Erscheinens nach

links oder rechts zeigen können. Dabei soll der Proband mithilfe zweier Tasten die Richtung der Pfeilspitze anzeigen.

4.4.1.5 Zahlennachsprechen

Das Zahlennachsprechen (*engl. digit span test*), ein Subtest aus der Wechsler Adult Intelligence Scale, ist ein etabliertes und einfach durchzuführendes Verfahren zur Überprüfung des Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses (Petermann, 2012). Es werden dem Probanden Ziffernfolgen von zunehmender Länge mit der Aufforderung zur Wiederholung vorgesprochen. Dabei besteht jeder Durchgang aus zwei Zahlenfolgen gleicher Länge. Das Nachsprechen soll im ersten Durchgang in der ursprünglichen Reihenfolge (Zahlennachsprechen vorwärts), im zweiten Durchgang – mit neuen Zahlenfolgen – in umgekehrter Reihenfolge (Zahlennachsprechen rückwärts) erfolgen. Es wird für jede vollständig richtig wiedergegebene Zahlenfolge ein Punkt vergeben. Werden beide Zahlenfolgen gleicher Länge falsch wiedergegeben, wird der jeweilige Subtest abgebrochen, wird mindestens eine Zahlenfolge korrekt wiedergegeben, wird der Test fortgeführt und die Länge der Zahlenfolge erhöht sich im nächsten Durchgang um eins. Als Testkennwert wird jeweils die Summe der korrekt genannten Zahlenfolgen pro Subtest einbezogen.

4.4.1.6 Regensburger Wortflüssigkeits-Test (RWT)

Mit dem RWT nach Aschenbrenner et al. (2000) werden exekutive Funktionen überprüft. Dabei wird der Proband aufgefordert, möglichst viele Wörter zu nennen, die mit vorgegebenen Buchstaben beginnen bzw. zu bestimmten Kategorien gehören. Hierfür erhält der Proband zwei Minuten Zeit. Im ersten Subtest (formallexikalischer Kategorienwechsel) soll der Proband abwechselnd Wörter mit unterschiedlichen Anfangsbuchstaben, im zweiten Subtest alternierend Begriffe aus zwei semantischen Kategorien (semantischer Kategorienwechsel) nennen. Es werden die Anzahl der korrekten Antworten und der Regelverstöße vermerkt. Zu verschiedenen Messzeitpunkten wurden Parallelversionen verwendet. Als Testkennwert wird in diese Arbeit jeweils die Summe der korrekt genannten Wörter pro Subtest einbezogen.

4.4.2 Vorerkrankungen und Medikation

Vorerkrankungen und Dauermedikation der Teilnehmer wurden zu T₀ erfasst. Zu den Zeitpunkten T₁ und T₂ wurde die aktuelle Medikation erneut erfragt bzw. der elektronischen Patientenakte entnommen und Wirkstoffe mit Tagesgesamtdosis dokumentiert.

4.4.3 C-Reaktives Protein

Die Ergebnisse der im Rahmen der Behandlung angeordneten CRP-Bestimmungen wurden dem klinikinternen elektronischen Informationssystem entnommen und dokumentiert. Es wurden keine zusätzlichen Blutentnahmen zu Studienzwecken zu vorab definierten Zeitpunkten durchgeführt.

4.4.4 Erhebungen und Intervention im Rahmen der Hauptstudie

Zur Einschätzung des prämorbidem Intelligenzniveaus wurde der Wortschatzumfang als Surrogatparameter im Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest-B (MWTB) beurteilt. Dieser und ein Patientenfragebogen, bestehend aus den deutschen Versionen der „Hospital Anxiety and Depression Scale“ (HADS-D, Petermann, 2011) und des SF-12, der Kurzform des SF-36-Fragebogens zur Lebensqualität (Bullinger, 2000), sowie einer numerischen Ratingskala zur Erfassung der aktuellen Schmerzintensität, wurden i.R. des Projektes „DeIPOCD“ vom Patienten direkt im Anschluss an die neuropsychologische Testung ausgefüllt. Außerdem wurden die Patienten in der postoperativen Phase (OP-Tag, 1.-5. und 7. postoperativer Tag) drei Mal täglich visitiert und mithilfe des Überwachungsbogens (s. Anhang) klinische und laborchemische Parameter dokumentiert, darunter Vitalparameter, Schmerzniveau, Wachheitszustand und das Auftreten von Komplikationen. Während der Visiten wurde das Vorliegen eines Delirs geprüft und etwa bei der Hälfte zusätzlich nicht-medikamentöse Maßnahmen zur Delirprophylaxe gemäß der „S3-Leitlinie zu Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ in seiner damals gültigen Fassung (Martin et al., 2010) anhand einer Checkliste durchgeführt. Dies beinhaltete neben einem Delir-Screening Maßnahmen zur Reorientierung. Informationen über den geplanten und den durchgeführten Eingriff, Operations- und Anästhesiezeiten, Bedarf an Transfusions- und Gerinnungsprodukten, intraoperative Komplikationen wurden den Anästhesie- und Operationsprotokollen entnommen.

4.5 Statistische Auswertung

4.5.1 POCD-Score

Zur Bewertung der kognitiven Leistung im Verlauf wurde in POCD- und Nicht-POCD-Fälle dichotomisiert. Hierzu wurde für jeden Patienten und für jeden der einbezogenen Testkennwerte der NPTB zu den Zeitpunkten T₁ und T₂ der Reliable Change Index (RCI) (Jacobson & Truax, 1991) berechnet. Der RCI hilft zu entscheiden, ob die intraindividuelle Veränderung eines Messwertes gegenüber dem Ausgangsbefund zu T₀ reliabel ist, und berücksichtigt dabei die Retest-Reliabilität (gemäß Testmanual) des angewandten Instruments. Er wird wie folgt berechnet:

$$RC = \frac{x_2 - x_1}{S_{diff}} \quad \begin{array}{l} x_2 = \text{postoperativer Score} \\ x_1 = \text{präoperativer Score} \\ S_{diff} = \text{Standardmessfehler der Differenz} \end{array}$$

$$S_{diff} = \sqrt{2 (S_E)^2} \quad S_E = \text{Standardmessfehler des Tests}$$

$$S_E = S_x \sqrt{1 - r_{tt}} \quad \begin{array}{l} S_x = \text{Standardabweichung} \\ \text{der präoperativen Stichprobe} \\ r_{tt} = \text{Retest - Reliabilität} \end{array}$$

Bei Werten des RCI >1,96 (respektive ≤-1,96) ist von einer reliablen Veränderung bei einer Alpha-Fehler-Wahrscheinlichkeit von α = 0,05 auszugehen.

Das Vorliegen einer POCD pro Intervall (T₀-T₁ bzw. T₀-T₂) wurde angenommen, wenn ein Patient einen RCI ≤-1,96 (Verschlechterung) in mindestens zwei Tests zeigte.

4.5.2 Globales kognitives Ausgangsniveau

Um eine Einordnung der Testleistungen zum ersten Messzeitpunkt vornehmen zu können, wurden die Testrohwerte anhand der aus den Testmanualen entnommenen Mittelwerte und Standardabweichungen der Eichstichproben einer linearen z-Transformation unterzogen. Für den TAP-Subtest Alertness wurde der vom Programm ausgegebene Standardwert (T-Wert) in einen z-Wert konvertiert. Ein globaler Leistungswert zu T_0 wurde durch Mittelwertbildung aus den z-Werten der neun Testkennwerte pro Probanden errechnet (globaler z-Wert).

4.5.3 Deskriptive Statistik

Absolute und relative Häufigkeiten von Patientenmerkmalen wurden in Tabellen dargestellt. Relative Häufigkeiten wurden in Prozent angegeben, gegebenenfalls ergänzt um das 95%-Konfidenzintervall (95%-CI). Zur Beschreibung von Stichprobe und Untergruppen wurden für Alter, CRP-Konzentration und den globalen z-Wert das arithmetische Mittel (M) \pm eine Standardabweichung angegeben. Bei Angabe des Medians wurde zusätzlich der Interquartilsbereich (erstes und drittes Quartil; IQR) angegeben. Zur Veranschaulichung wurden für die CRP-Konzentration Kastengrafiken erstellt. Dabei zeigt der Kasten den IQR und die horizontale Linie zeigt den Median. Die T-förmigen „Antennen“ umspannen den Bereich der Werte, die innerhalb des 1,5-fachen Interquartilsabstands oberhalb des dritten bzw. unterhalb des ersten Quartils lagen. Statistische Ausreißer außerhalb dieses Bereichs wurden als Punkte dargestellt. Zusätzlich wurde das arithmetische Mittel durch ein Kreuz dargestellt.

4.5.4 Teststatistiken

Um Zusammenhänge zwischen kategorialen Variablen darzustellen, wurden Vier-Felder-Tafeln erstellt und Chi-Quadrat-Tests (χ^2) durchgeführt. Bei erwarteten Häufigkeiten < 5 in mindestens einem Feld wurde der exakte Test nach Fisher durchgeführt. Ebenfalls wurde das Chancen-Verhältnis oder *Odds Ratio* (OR) berechnet und mit 95%-Konfidenz-Intervall angegeben.

Mittelwertvergleiche metrischer Variablen zweier Gruppen wurden bei Normalverteilung der Daten mittels T-Test für unabhängige Stichproben vorgenommen. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Ob eine Normalverteilung anzunehmen ist, wurde nach Durchführung des Shapiro-Wilk-Tests und grafischer Analyse des Histogramms der Daten festgelegt.

Als Signifikanzniveau wurde $\alpha = 0,05$ festgelegt, eine Korrektur des Signifikanzniveaus bei multiplem Testen wurde aufgrund des explorativen Charakters der Untersuchung nicht vorgenommen. Die statistischen Analysen wurden mithilfe der Software IBM SPSS Statistics, Versionen 23 und 25, durchgeführt.

5 Ergebnisse

5.1 Studienteilnahme, Ausschluss und Fallzahl im Verlauf

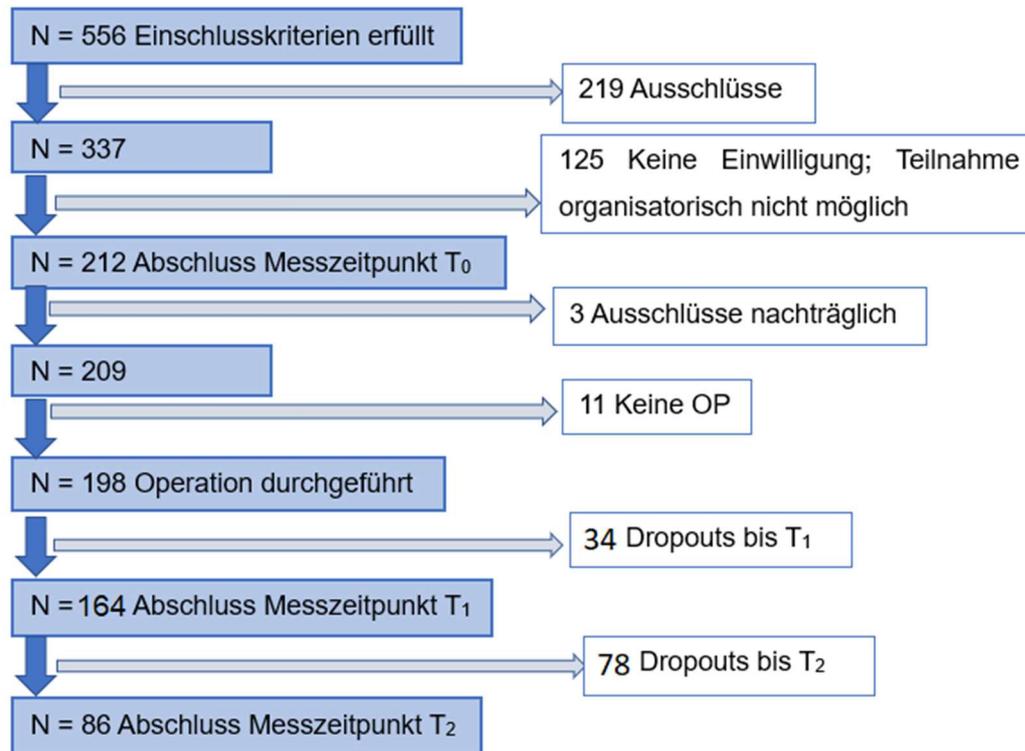


Abbildung 2 Entwicklung der Fallzahl im Studienverlauf.

Abb. 2 zeigt die Entwicklung der Fallzahl im Verlauf des Rekrutierungsprozesses und der Studie. Von 556 Patienten, die im Erhebungszeitraum für einen herzchirurgischen Eingriff > 120 Minuten vorgesehen und älter als 60 Jahre waren, erfüllten 219 Patienten mindestens ein Ausschlusskriterium. In Tab. 2 sind führende Ausschlussgründe aufgeführt, einige Patienten erfüllten mehrere Ausschlusskriterien. Bei weiteren 125 Patienten kam es aus verschiedenen Gründen nicht zu einer Teilnahme (s. Abschnitt 5.2). Es wurden 212 Patienten zu T₀ untersucht, wovon drei nachträglich ausgeschlossen werden mussten: Einer aufgrund eines stattgehabten Schlaganfalls ohne offensichtliche Residuen, welcher zuvor nicht angegeben worden war, einer, dessen MMSE-Score erst in der Zweit-

Auswertung zum Ausschluss führte und ein weiterer, der sein Einverständnis zur Studienteilnahme vollständig widerrufen hatte. Bei weiteren elf Patienten fand die geplante Operation nicht statt. Von 198 Patienten, die den Messzeitpunkt T₀ abschlossen und operiert wurden, schlossen 164 den Messzeitpunkt T₁ und 86 den Messzeitpunkt T₂ ab. Es wurde mit den jeweils zu einem Messzeitpunkt vorhandenen Werten gerechnet.

Tabelle 2 Häufigkeiten zutreffender Ausschlusskriterien.

Ausschlusskriterium	Absolut	Relativ
ICB oder Apoplex in der Vorgeschichte	73	33,3 %
Alkoholkonsum	40	18,3 %
Demenz oder MMSE ≤ 23	25	11,4 %
Dialysepflichtige Niereninsuffizienz	24	11,0 %
Deutsch nicht Muttersprache	20	9,2 %
Nicht korrigierbare Sehstörung	18	8,2 %
Chronischer Gebrauch von Benzodiazepinen	17	7,8 %
Sonstige	37	16,9 %

5.2 Nicht-Teilnehmer

Bei 125 Patienten, 59 weiblich (47,6 %) und 65 männlich (52,4 %), kam es nicht zu einer Studienteilnahme, obwohl sie die Einschlusskriterien und gleichzeitig keines der Ausschlusskriterien erfüllten. Bei einer Person der Nichtteilnehmergruppe war das Geschlecht aus der Dokumentation nicht mehr nachzuvollziehen. Bei 54 Patienten war die Teilnahme organisatorisch bedingt nicht möglich, beispielsweise weil die Kapazitäten der Untersuchenden überschritten wurde, die Patienten überwacht werden mussten und dadurch nicht in geeigneter Umgebung, oder aufgrund von präoperativer Diagnostik nicht zu geeigneten Zeiten untersucht werden konnten. Vierzig Patienten hatten entweder kein Interesse an einer Teilnahme oder wollten trotz grundsätzlichen

Interesses nicht in eine Teilnahme einwilligen. Bei 31 Patienten wurde die Teilnahme durch eine zu starke körperliche oder psychische Belastung verhindert. Auf einzelne Patienten trafen teils mehrere Begründungen der Nicht-Teilnahme zu, genannt sind hier die jeweils führenden Gründe.

5.3 Dropout

Von 209 gültigen Teilnehmenden verblieben 86 bis zum Abschluss von T₂ in der Studie (41,1 %). Im Folgenden werden Fälle, in denen Probanden, die im Rahmen der Hauptstudie randomisiert wurden, in der Folge jedoch zu einem beliebigen Zeitpunkt aus der Studie ausschieden und T₂ nicht abschlossen, als Dropout bezeichnet. Wie aus Abb. 3 hervorgeht, kam es am häufigsten zum Dropout zwischen den Messzeitpunkten T₁ und T₂. Führende Gründe waren organisatorischer Natur oder eine Ablehnung weiterer Erhebungen oder Testungen durch die Patienten. Nicht selten wurde ein zu hoher Aufwand seitens der Patienten angeführt, zum Messzeitpunkt T₂ erneut anzureisen.

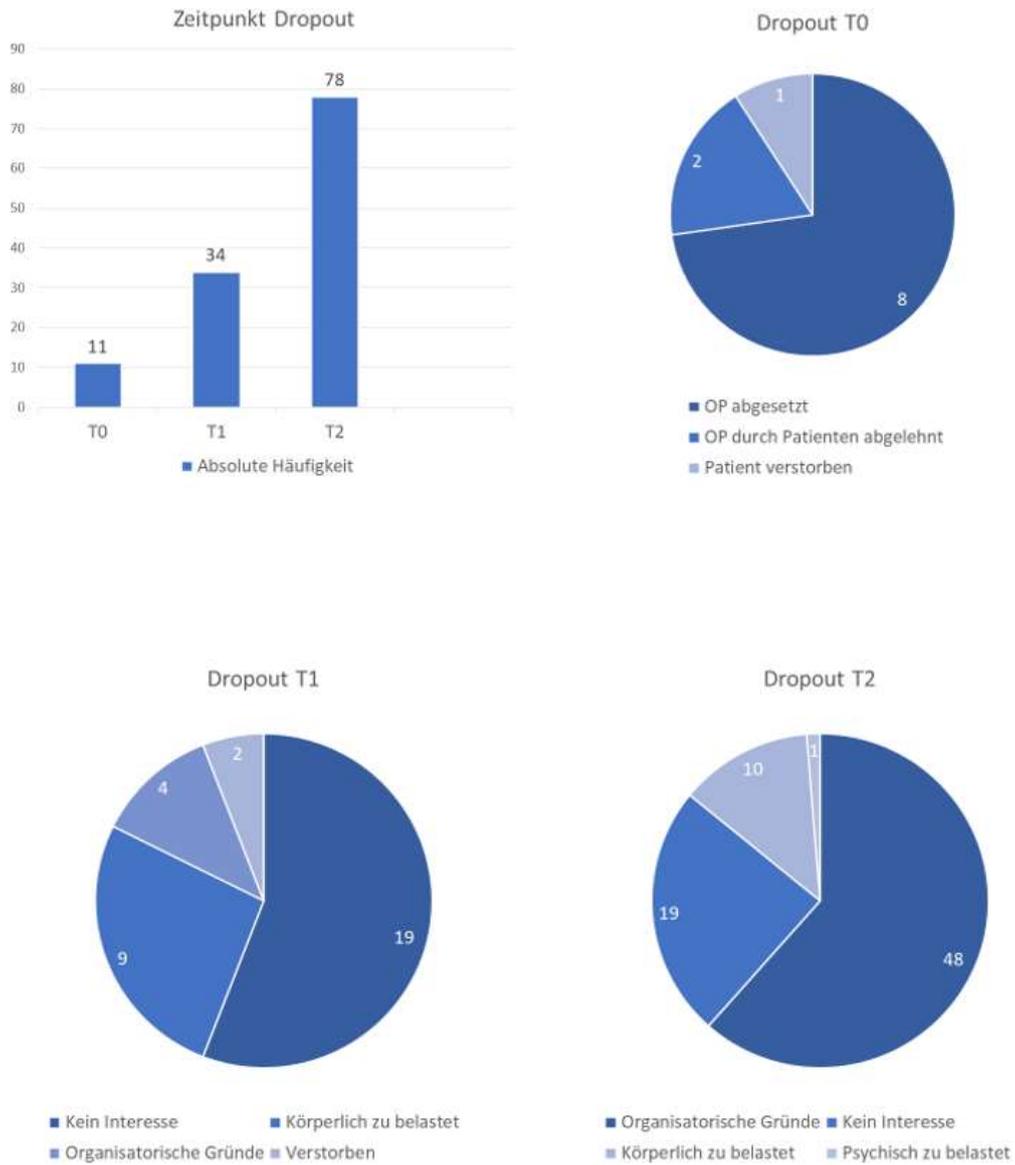


Abbildung 3 Absolute Häufigkeiten der Gründe für Dropout zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

5.4 Repräsentativität

Probanden der Dropout-Gruppe waren im Mittel signifikant älter als solche, die alle Messzeitpunkte durchliefen ($M = 73,7 \pm 6,3$ vs. $M = 70,1 \pm 6,2$, $t_{(207)} = 4,03$, $p < 0,001$). Bezüglich der Geschlechterverteilung bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($n = 209$, $\chi^2_{(1)} = 0,809$, $p = 0,368$, s. Tab 3) und die maximalen postoperativen CRP-Werte von Dropout- und Verlaufspatienten waren ebenfalls vergleichbar ($M=159,6 \pm 61,5$ vs. $M=164,6 \pm 67,6$, $U=4654$, $Z=-0,054$, $p=0,96$). Nicht-Teilnehmer waren älter als teilnehmende Patienten ($M = 75,6 \pm 6,1$ vs. $M = 72,2 \pm 6,5$, $t_{(332)} = -4,63$, $p < 0,001$). Bezüglich der Geschlechterverteilung bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern ($n = 333$, $\chi^2_{(1)} = 3,383$, $p = 0,07$, s. Tab 4). Bei Vergleich der geplanten Operationen fällt auf, dass Patienten der Nicht-Teilnehmer-Gruppe anteilig häufiger mittels TAVI und seltener durch eine konventionelle Herzklappenoperation behandelt werden sollten (s. Abb. 4).

Tabelle 3 Kreuztabelle Geschlecht und Dropout. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Dropout	Dropouts	74 (60 %)	49 (40 %)	123 (59 %)
	Verlaufspatienten	57 (66 %)	29 (34 %)	86 (41 %)
Gesamt		131 (63 %)	78 (37 %)	209 (100 %)

Tabelle 4 Kreuztabelle Geschlecht und Studienteilnahme. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.

		Geschlecht		Gesamt
		männlich	weiblich	
Studienteilnahme	Teilnehmer	131 (63 %)	78 (37 %)	209 (63 %)
	Nichtteilnehmer	65 (52 %)	59 (48 %)	124 (37 %)
Gesamt		196 (58 %)	137 (42 %)	333 (100 %)

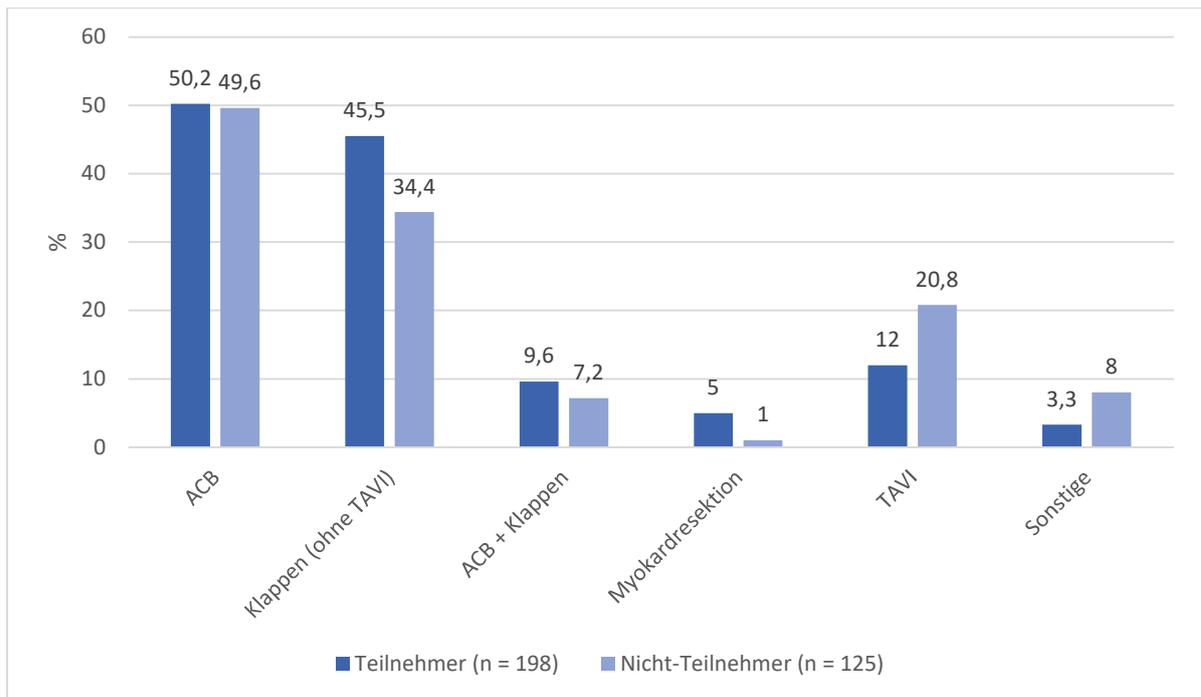


Abbildung 4 Spektrum durchgeführter bzw. geplanter Operationen von Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern im deskriptiven Vergleich. Dargestellt ist der Anteil der jeweiligen Patientengruppen in Prozent, der durch ein bestimmtes Operationsverfahren behandelt wurde bzw. werden sollten. Teilweise wurde mehr als ein Verfahren pro Patienten durchgeführt bzw. geplant, sodass die Summe > 100 % ist.

5.5 Stichprobe

Von 209 Studienteilnehmern waren 131 männlich (62,7 %) und 78 weiblich (37,3 %) und die Probanden waren im Mittel $72,2 \pm 6,5$ Jahre alt. Eine dauerhafte Statineinnahme lag zum Zeitpunkt T_0 bei 107 Patienten (51,2 %) vor. Bei den Eingriffen der 198 operierten Studienteilnehmer handelte es sich überwiegend um Operationen zur Myokardrevaskularisierung, Herzklappenoperationen (mit extrakorporaler Zirkulation) oder Kombinationen dieser Verfahren. Vierundzwanzig Patienten erhielten eine TAVI-Operation, weitere operative Verfahren wurden vor allem in Kombination mit einem anderweitig klassifizierten Eingriff durchgeführt oder erst im Verlauf notwendig (u.a. Thyreoidektomie, chirurgische Tracheotomie, Knochenmarksentnahme). In Abb. 5 ist das Operationsspektrum grafisch dargestellt.

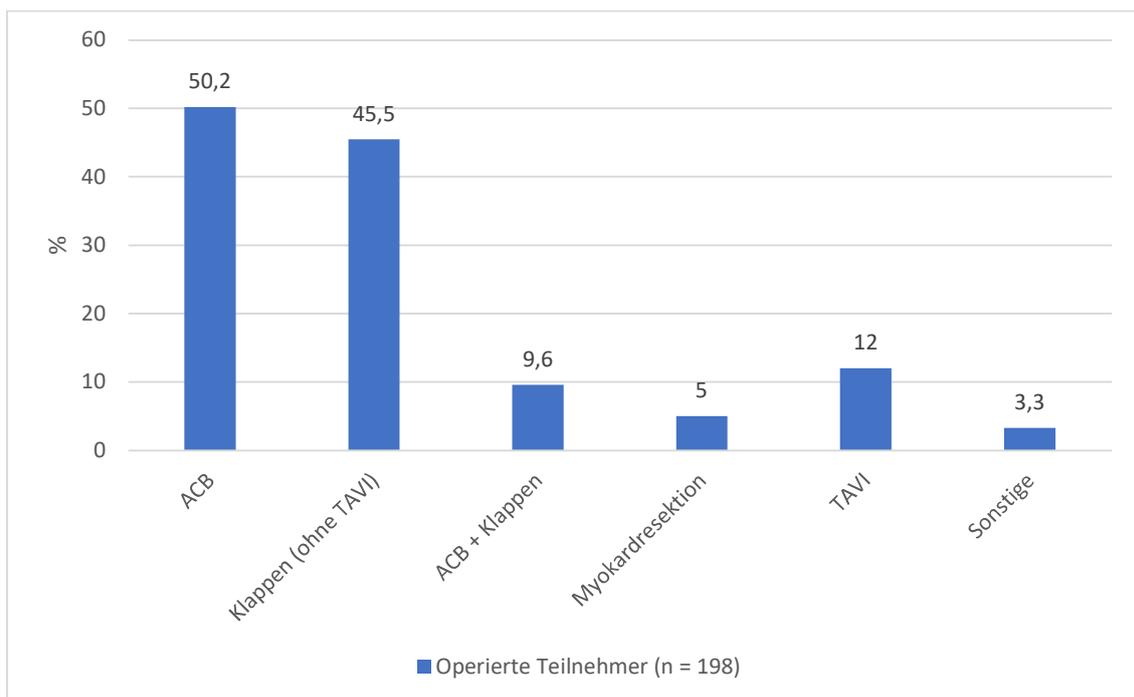


Abbildung 5 Operationsspektrum der operierten Teilnehmer (n = 198). Dargestellt ist der Anteil der Patienten in Prozent, der durch ein Operationsverfahren behandelt wurde. Teilweise kam mehr als ein Verfahren an einem Patienten zur Anwendung, sodass die Summe > 100 % ist (n = 198).

5.5.1 Globales kognitives Ausgangsniveau und POCD im Verlauf

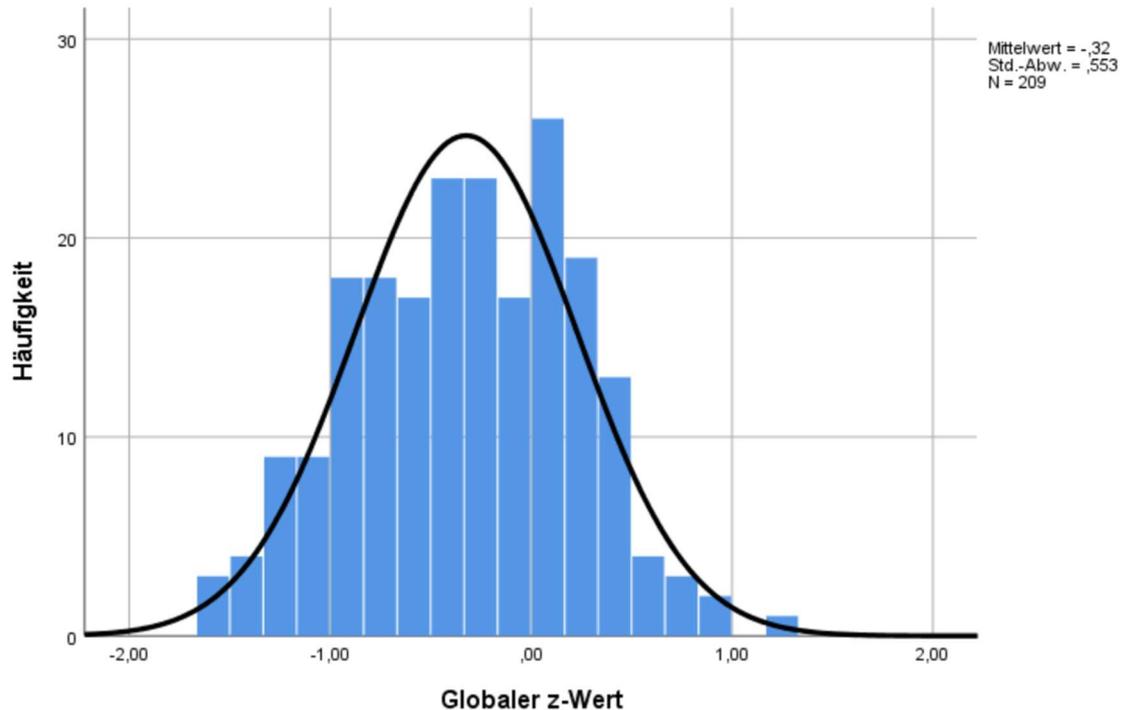


Abbildung 6 Normalverteilungskurve und Histogramm der Häufigkeitsverteilung des globalen z-Werts (kognitive Leistungsfähigkeit zu T_0). Die absolute Häufigkeit der Ergebnisse im jeweiligen Wertebereich ist durch Balken dargestellt.

Abb. 6 zeigt die Verteilung des globalen z-Werts aus der der NPTB (Schiefe = -0,08, Kurtosis = -0,512, Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung nicht signifikant (ns), $p = 0,17$). Der globale z-Wert lag im Mittel bei $-0,32 \pm 0,553$. Zum Messzeitpunkt T1 lag bei 38 von 164 getesteten Patienten eine POCD vor (23,2 %, 95 %-CI 17-30 %). Zum Messzeitpunkt T2 war dies bei sechs von 86 Patienten (7 %, 95 %-CI 1-12 %) der Fall.

5.5.2 Postoperative CRP-Konzentrationen

Der höchste postoperativ gemessene CRP-Wert betrug durchschnittlich $161,7 \pm 64,1$ mg/l; im Median 156 mg/l (IQR 123-193 mg/l). Die höchsten postoperativen CRP-Werte wurden bei 54,3 % der Patienten am zweiten und bei 29,3 % am dritten postoperativen Tag gemessen (s. Abb. 7).

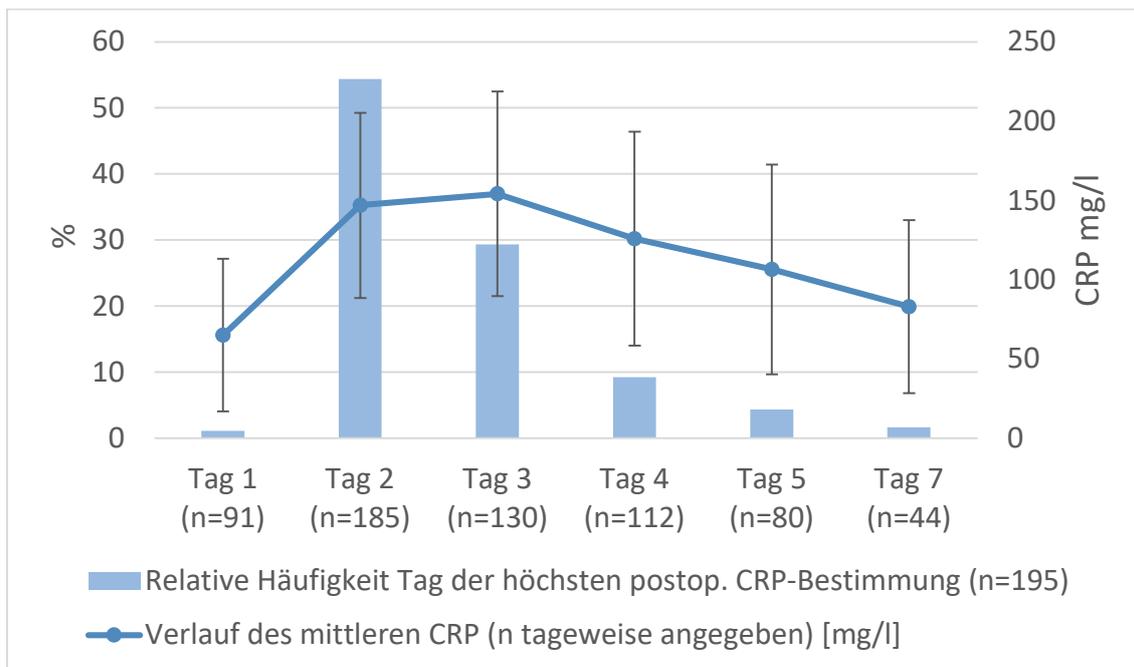


Abbildung 7 Zeitpunkte der höchsten postoperativen CRP-Bestimmung ($n = 195$) und mittlere CRP-Konzentration im Verlauf (n tageweise angegeben, die Fehlerindikatoren zeigen jeweils eine Standardabweichung nach oben und nach unten).

5.5.2.1 Normalverteilung

In Abb. 8 ist die Häufigkeitsverteilung maximaler postoperativer CRP-Werte grafisch dargestellt (Schiefe = 0,698, Kurtosis = 1,446). Der Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung der maximalen postoperativen CRP-Konzentrationen ergab $p < 0,001$. Demzufolge ist eine Normalverteilung der postoperativen CRP-Spitzenwerte abzulehnen.

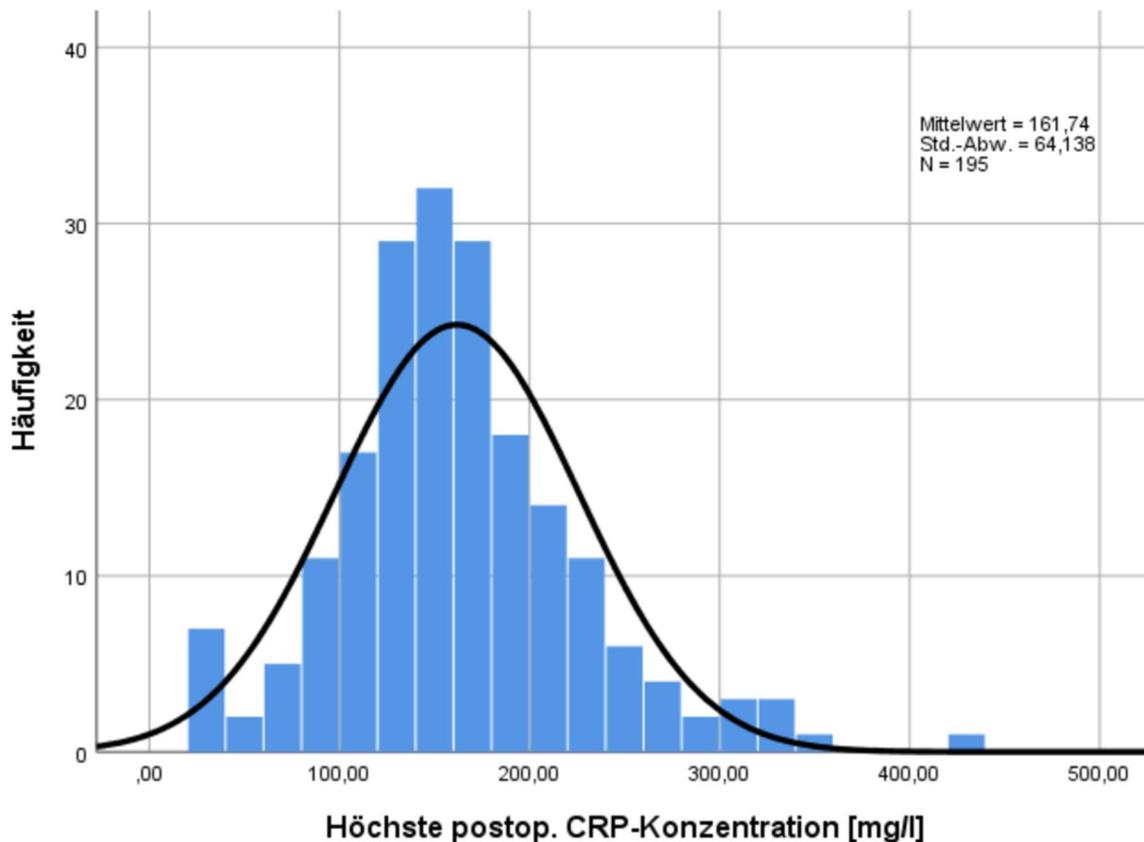


Abbildung 8 Normalverteilungskurve und Histogramm der Häufigkeitsverteilung maximaler postoperativer CRP-Werte. Die absolute Häufigkeit der Ergebnisse im jeweiligen Wertebereich ist durch Balken dargestellt.

5.6 Statin-Patienten

Von 209 Patienten nahmen zum Zeitpunkt T_0 107 dauerhaft ein Statin ein, davon befanden sich 57 im Rahmen der Hauptstudie in der Gruppe „Delirprophylaxe“, von den Nicht-Statin-Patienten wurden 47 von 102 in die Prophylaxegruppe randomisiert. Die Häufigkeit des POD, einem bekannten Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD, war zwischen Statin- und Nicht-Statin-Patienten vergleichbar. Patienten mit einem Statin in der Dauermedikation waren im Vergleich zu Nicht-Statin-Patienten in der Tendenz häufiger männlich. Sie hatten statistisch signifikant öfter einen Herzinfarkt in der Vorgeschichte, waren häufiger von einer KHK betroffen und unterzogen sich bei vergleichbarer mittlerer Operationsdauer häufiger koronar-chirurgischen Operationen und seltener Eingriffen an den Herzklappen. Bei Vergleich der Raucher-Anamnese kam kein Unterschied in der Rate an Niemals-Rauchern oder der Kumulativ-Rauch-Dosis, geschätzt in „Pack-Years“, zur Darstellung. Ein signifikanter Unterschied im Alter oder der Gesamtzahl an Ausbildungsjahren bestand nicht. Auch bezüglich des Ausgangsniveaus der kognitiven Testleistungen bestand eine Vergleichbarkeit von Statin- und Nicht-Statin-Patienten (s. Tab. 5 und Abb. 9).

Eine Übersicht über die von Statin-Patienten eingenommenen Wirkstoffe und Tagesdosierungen ist in Tabelle 6 dargestellt. Die korrespondierenden Dosierungen der verschiedenen Wirkstoffe gelten als äquipotent bezüglich der LDL-Cholesterin-Senkung (Simva- \triangleq Atorva- \triangleq Prava- \triangleq Fluvastatin: 20 mg \triangleq 10 mg \triangleq 40 mg \triangleq 80 mg (Weng et al., 2010)).

*Tabelle 5 Demografische und medizinische Variablen im Vergleich zwischen Statin- und Nicht-Statin-Patienten. *) Signifikante Unterschiede wurden mit * markiert. a) Bei nicht normal verteilten Häufigkeiten wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt.*

	Statin-Patienten	Nicht-Statin-Patienten	p
Alter in Jahren (n = 209)	71,6 ± 6,2	72,9 ± 6,8	0,154
Anteil weiblich (n = 209)	32,7 %	42,2 %	0,158
Ausbildungsjahre (n = 209)	12,9 ± 3,0	12,4 ± 2,4	0,271 ^a
OP-Dauer in Minuten (n = 195)	212 ± 87,7	207,4 ± 73,4	0,678
Anteil Koronar-OP (n = 198)	65,7 %	36,5 %	< 0,001*
Myokardinfarkt (n = 203)	26 %	6,1 %	< 0,001*
KHK (n = 205)	73,3 %	51 %	0,001*
Niemals-Raucher (n = 205)	58,1 %	65 %	0,31
Pack Years (n = 57)	32,2 ± 23,8	41,3 ± 25,1	0,082 ^a
Globaler z-Score (n = 209)	-0,328 ± 0,523	- 0,319 ± 0,584	0,911 ^a
POD (n = 195)	15 %	18,9 %	0,462
Delir-Prophylaxe-Gruppe (n = 198)	52,9 %	45,8 %	0,299

Tabelle 6 Absolute Häufigkeiten der von Statin-Patienten eingenommenen Wirkstoffe und Dosierungen, angegeben als Simvastatin-Äquivalent. Relative Häufigkeiten in Klammern.

		Statin-Art				Gesamt
		Simvastatin	Atorvastatin	Pravastatin	Fluvastatin	
Simvastatin-Äquivalenz-Tagesdosis	10 mg	5	0	3	0	8 (7 %)
	20 mg	36	2	3	1	42 (39 %)
	40 mg	39	8	0	0	47 (44 %)
	80 mg	3	7	0	0	10 (9 %)
Gesamt		83 (78 %)	17 (16 %)	6 (6%)	1 (1%)	107 (100 %)

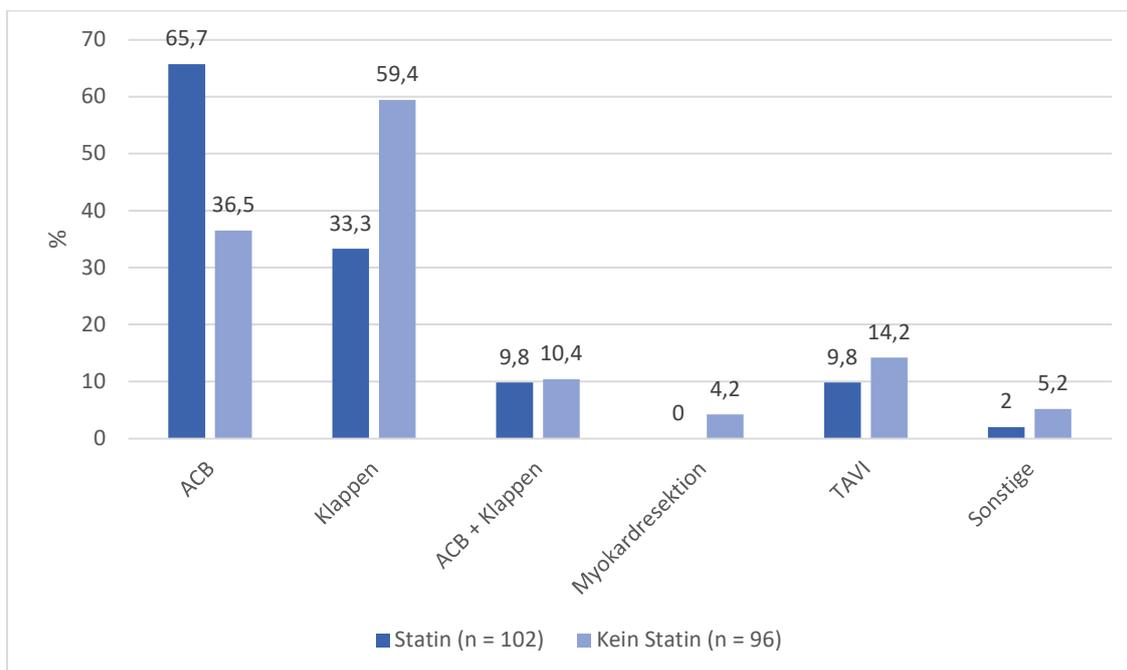


Abbildung 9 Operationsspektrum von Statin-Patienten und Nicht-Statin-Patienten im deskriptiven Vergleich. Dargestellt ist der Anteil der jeweiligen Patientengruppe in Prozent, der durch ein Operationsverfahren behandelt wurde. Teilweise kam mehr als ein Verfahren an einem Patienten zur Anwendung, sodass die Summe > 100 % ist.

5.7 Hypothesenbezogene Ergebnisse

5.7.1 Fragestellung 1

Unterscheiden sich Patienten mit POCD von solchen ohne POCD hinsichtlich ihrer maximalen postoperativen CRP-Konzentrationen?

Hypothese 1a: Die maximalen postoperativen CRP-Konzentrationen von Patienten, die eine Woche postoperativ eine POCD aufweisen, unterscheiden sich von denen der Patienten, die eine Woche postoperativ *keine* POCD aufweisen.

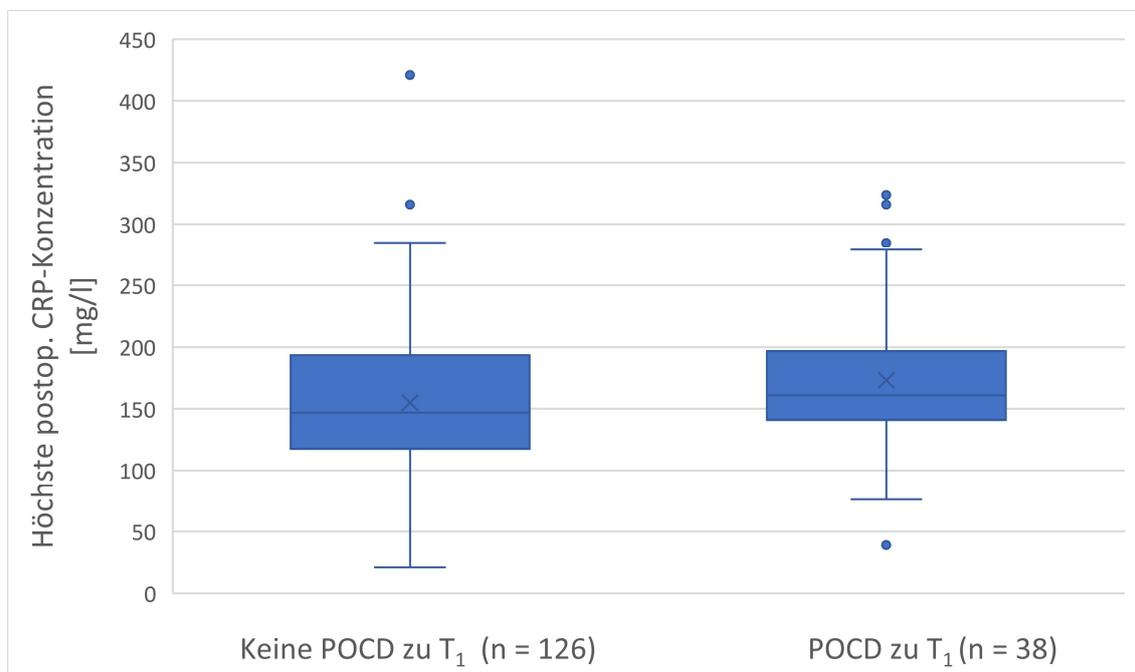


Abbildung 10 Höchste postoperativ gemessene CRP-Konzentrationen im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne POCD nach einer Woche.

Die Kastengrafik in Abb. 10 lässt eine Tendenz zu höheren CRP-Werten bei Patienten mit POCD zu T₁ erkennen. Diese Tendenz war jedoch nicht signifikant.

$$M = 173,2 \pm 64,9 \text{ vs. } M = 155,1 \pm 65,5$$

$$U = 1966,5$$

$$Z = -1,603$$

$$p = 0,109.$$

Hypothese 1b: Die maximalen postoperativen CRP-Konzentrationen von Patienten, die drei Monate postoperativ eine POCD aufweisen, unterscheiden sich von denen der Patienten, die drei Monate postoperativ *keine* POCD aufweisen.

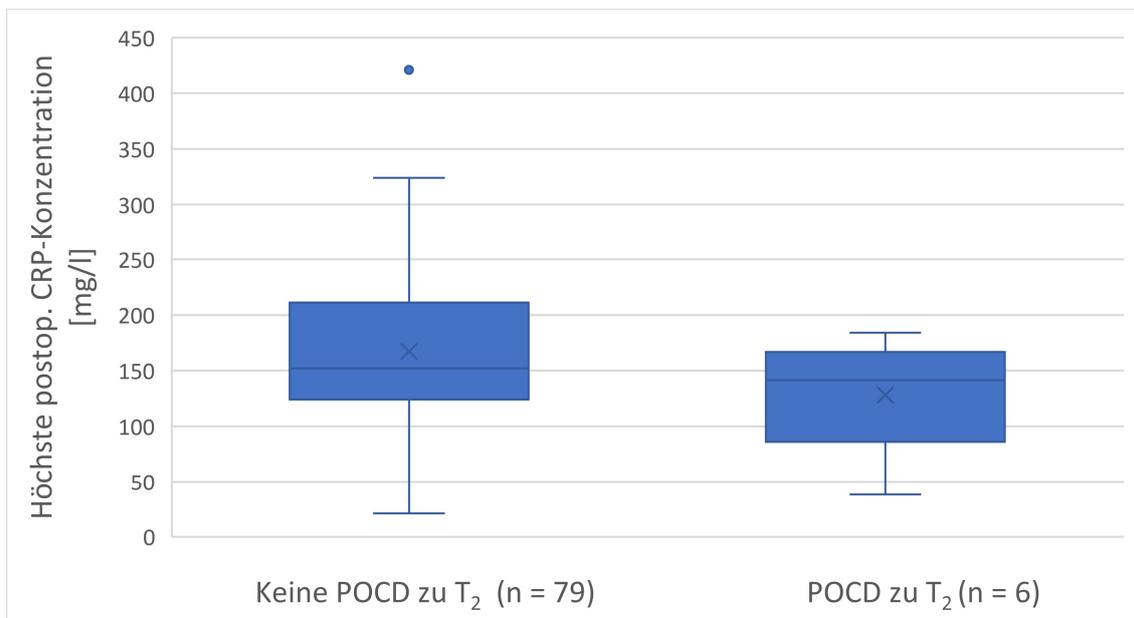


Abbildung 11 Höchste postoperativ gemessene CRP-Konzentrationen im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne POCD nach drei Monaten.

Abb. 11 zeigt postoperative Spitzenwerte des CRP im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne POCD zu T₂. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen bestand nicht.

$M = 128,0 \pm 52,5$ vs. $M = 167,3 \pm 68,1$

$U = 172,5$

$Z = -1,107$

$p = 0,268$.

Weder Patienten, die zu T₁, noch solche, die zu T₂ eine POCD aufwiesen, unterschieden sich signifikant in der Höhe der postoperativen CRP-Konzentration von Patienten ohne POCD zum jeweiligen Zeitpunkt.

5.7.2 Fragestellung 2

Unterscheiden sich Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation haben, von solchen ohne Statin in der Dauermedikation hinsichtlich ihrer maximalen postoperativen CRP-Konzentrationen?

Hypothese 2: Es gibt einen Unterschied in der Höhe der maximalen postoperativen CRP-Konzentration zwischen Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation hatten und solchen ohne Statin in der Dauermedikation.

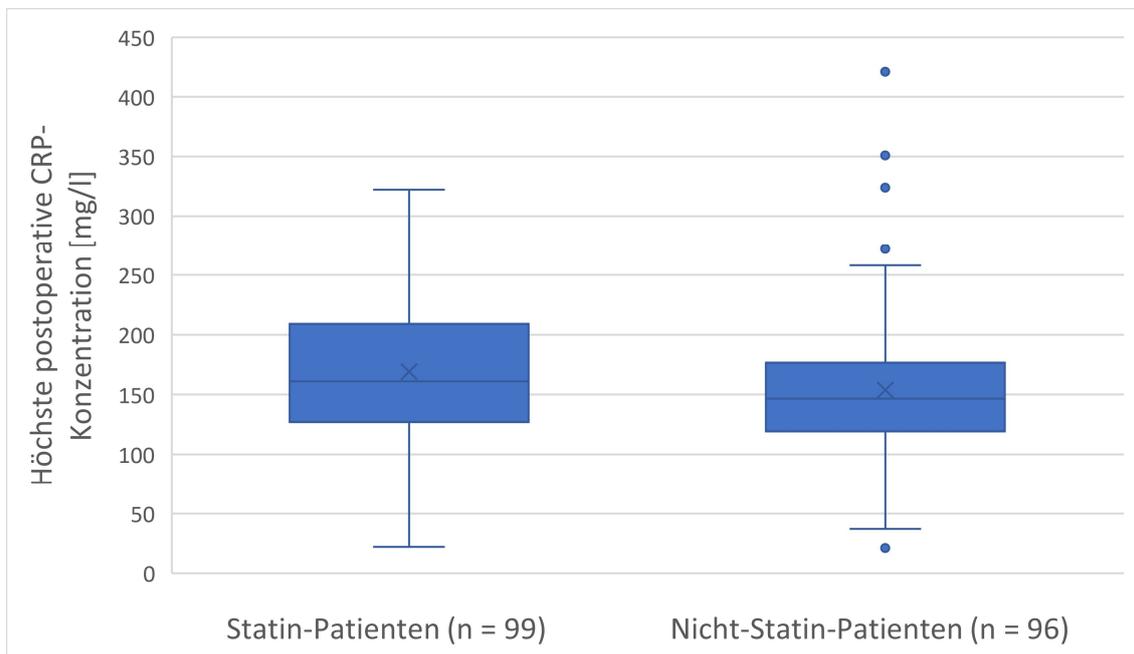


Abbildung 12 Höchste postoperativ gemessene CRP-Konzentrationen im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Statin in der Dauermedikation.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen mit Statinen behandelten Patienten und Patienten ohne Statin in der Medikation bestand nicht, es zeigte sich jedoch eine Tendenz zu höheren CRP-Werten bei Statin-Patienten.

$$M = 169,3 \pm 62,7 \text{ vs. } M = 154,0 \pm 65,0$$

$$U = 4065$$

$$Z = -1,744$$

$$p = 0,081.$$

5.7.3 Fragestellung 3

Unterscheiden sich Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation haben, von solchen ohne Statin in der Dauermedikation hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer POCD?

Hypothese 3a: Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation haben, unterscheiden sich von solchen ohne Statin in der Dauermedikation hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer POCD nach einer Woche.

Von 84 Patienten, die den Messzeitpunkt T₁ abschlossen und ein Statin in der Dauermedikation hatten, entwickelten 21 eine POCD nach einer Woche (25 %). Von 80 Patienten ohne Statin waren zum Zeitpunkt T₁ 17 betroffen (21,3 %). Es bestand statistisch kein signifikanter Unterschied bezüglich der POCD-Häufigkeit zu T₁ zwischen Statin-Patienten und Nicht-Statin-Patienten.

Tabelle 7 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD nach einer Woche. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.

Statin- vs. Nicht- Statin-Patienten		POCD zu T ₁		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	21 (25 %)	63 (75 %)	84 (51 %)
	Nein	17 (21%)	63 (79 %)	80 (49 %)
Gesamt		38 (23 %)	126 (77 %)	164 (100 %)

OR = 1,235 (95 %-CI 0,6-2,56)

$\chi^2_{(1)} = 0,324$

p = 0,569.

Hypothese 3b: Patienten, die präoperativ ein Statin in der Dauermedikation haben, unterscheiden sich von solchen ohne Statin in der Dauermedikation hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens einer POCD nach drei Monaten.

Von 45 Patienten, die den Messzeitpunkt T₂ abschlossen und ein Statin in der Dauermedikation hatten, zeigten zwei eine POCD nach drei Monaten (4,4 %). Von 41 Patienten ohne Statin waren zum Zeitpunkt T₂ vier betroffen (9,8 %). Es bestand statistisch kein signifikanter Unterschied bezüglich der POCD-Häufigkeit zu T₂ zwischen Statin-Patienten und Nicht-Statin-Patienten.

Tabelle 8 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD nach drei Monaten. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.

Statin- vs. Nicht- Statin-Patienten		POCD zu T ₂		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	2 (4 %)	43 (96 %)	45 (52 %)
	Nein	4 (10 %)	37 (90 %)	41 (48 %)
Gesamt		6 (7 %)	80 (93 %)	86 (100 %)

OR = 0,43 (95 %-CI 0,01-2,48)

Exakter Test nach Fisher p = 0,418.

5.8 Weitere Ergebnisse

Ergänzend zu den hypothesenbezogenen Ergebnissen sind hier Resultate nachträglicher Betrachtungen dargestellt. Diese wurden durchgeführt, nachdem in den Analysen zur Fragestellung 2 eine Tendenz entgegen der angenommenen antiinflammatorischen Wirkung der Statine auffiel. Des Weiteren wurde untersucht, ob unter der nachträglichen, gezielten Betrachtung von operations- oder wirkstoffbezogenen Untergruppen ein Zusammenhang zwischen einer Statineinnahme und dem Auftreten von POCD abzubilden ist.

5.8.1 CRP-Werte am zweiten postoperativen Tag

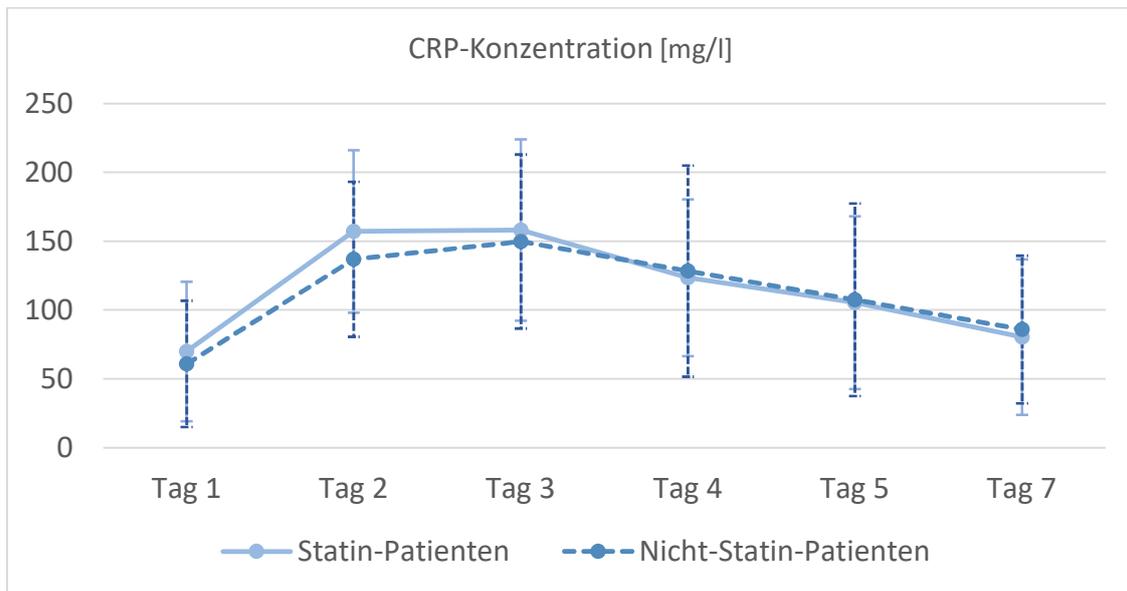
Patienten, die bei Aufnahme ein Statin in der Dauermedikation hatten, hatten am zweiten postoperativen Tag im Mittel signifikant höhere CRP-Werte als solche ohne Statin in der Medikation.

$M = 157,23 \pm 59,02$ vs. $M = 136,93 \pm 56,28$

$U = 3423$

$Z = 2,435$

$p = 0,019$.



n =	Tag 1	Tag 2	Tag 3	Tag 4	Tag 5	Tag 7
Statin	42	91	69	55	39	23
Nicht-Statin	49	94	61	57	41	21

Abbildung 13 Mittlere CRP-Konzentration nach postoperativen Tagen. Eingegangen sind die für den jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Werte der 198 operierten Studienteilnehmer. Fallzahl (n) für Statin- und Nicht Statin-Patienten jeweils tageweise angegeben. Die Fehlerindikatoren zeigen jeweils eine Standardabweichung nach oben und nach unten.

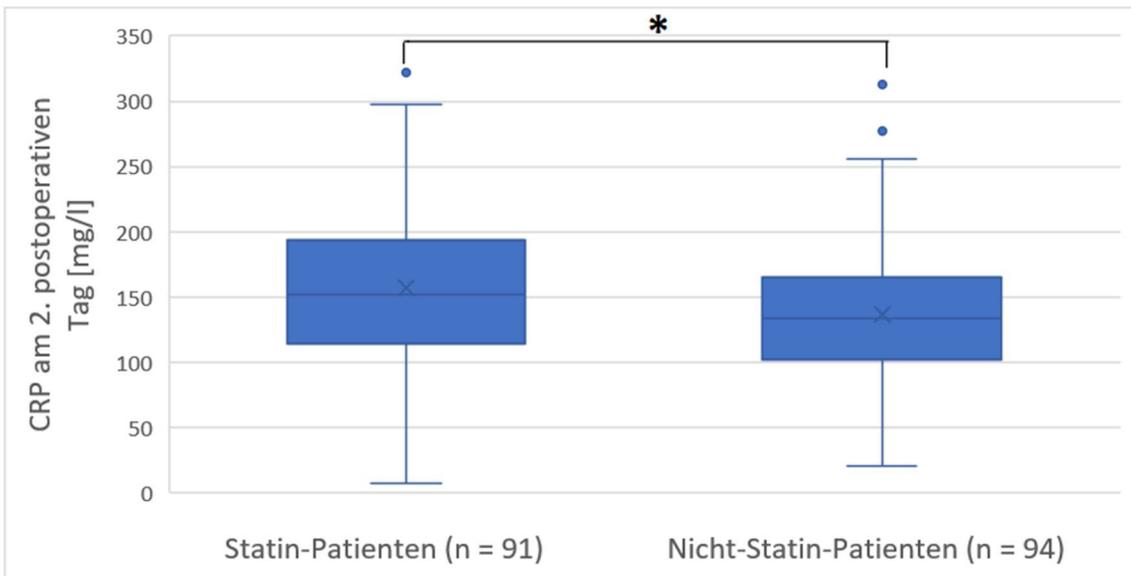


Abbildung 14 CRP-Konzentration am zweiten postoperativen Tag im Vergleich zwischen Statin- und Nicht-Statin-Patienten. Die mit * markierten Ergebnisse unterscheiden sich statistisch signifikant ($p < 0,05$).

5.8.2 Patienten unter Simvastatin in hoher Dosierung

Ebenfalls zeigten sich bei gezielter Betrachtung von Patienten, die mit Simvastatin in hoher Dosierung (i.e. ≥ 40 mg/d) behandelt wurden, signifikant erhöhte maximale postoperative CRP-Konzentrationen, diese gingen jedoch zu keinem Zeitpunkt mit einem Unterschied in der POCD-Häufigkeit einher.

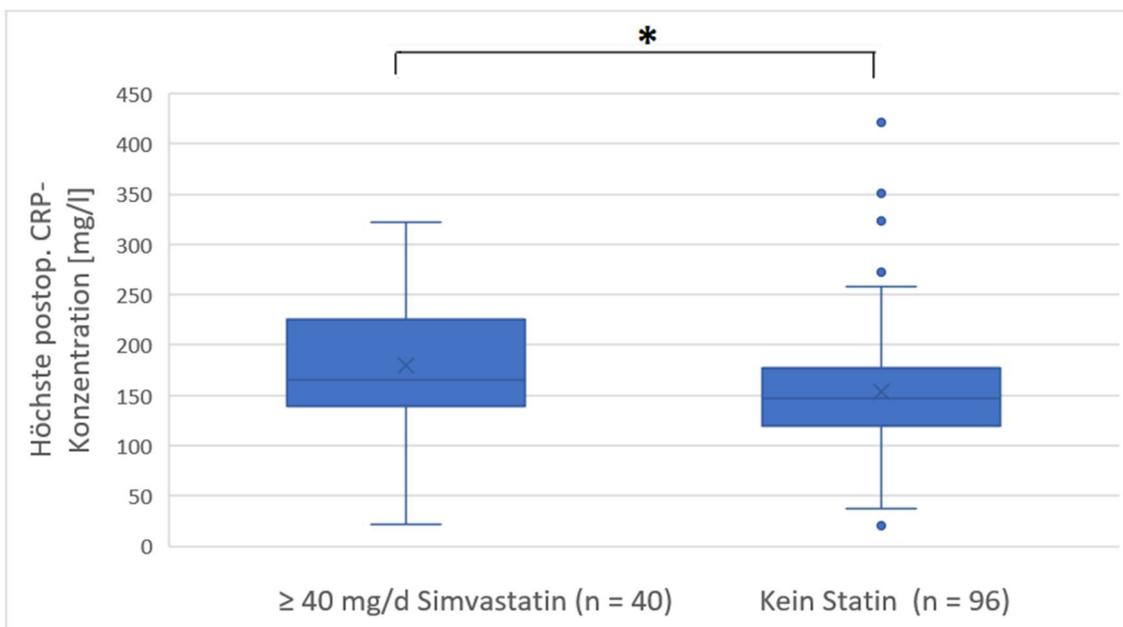


Abbildung 15 Höchste postoperativ gemessene CRP-Konzentrationen im Vergleich zwischen Patienten mit mindestens 40 mg/d Simvastatin und Patienten ohne Statin in der Dauermedikation. Die mit * markierten Ergebnisse unterscheiden sich statistisch signifikant ($p < 0,05$).

$M = 179,3 \pm 67,1$ vs. $M = 154,0 \pm 65,0$

$U = 1491,5$

$Z = -2,047$

$p = 0,041$.

Tabelle 9 Kreuztabelle Einnahme von mind. 40 mg Simvastatin vs. Nicht-Statin-Patienten und POCD zu T₁. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.

> 40 mg/d Simvastatin		POCD zu T ₁		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	6 (18 %)	27 (82 %)	33 (29 %)
	Nein	17 (21 %)	63 (79 %)	80 (71 %)
Gesamt		23 (20 %)	90 (80 %)	113 (100 %)

OR = 0,824 (95 %-CI 0,3-2,32)

$\chi^2_{(1)} = 0,136$

p = 0,713.

Tabelle 10 Kreuztabelle Einnahme von mind. 40 mg Simvastatin vs. Nicht-Statin-Patienten und POCD zu T₂. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.

> 40 mg/d Simvastatin		POCD zu T ₂		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	0 (0 %)	12 (100 %)	12 (23 %)
	Nein	4 (10 %)	37 (90 %)	41 (77 %)
Gesamt		4 (8 %)	49 (92 %)	53 (100 %)

Exakter Test nach Fisher p = 0,563.

5.8.3 Weitere Subgruppen

In der Subgruppenanalyse zeigte sich bei der jeweils isolierten Betrachtung von operationsspezifischen Gruppen (Herzklappenoperationen, Koronareingriffe, TAVI), Atorvastatin-Patienten oder von Patienten mit den niedrigsten postoperativen CRP-Konzentrationen (i.e. CRP < 123 mg/l, entsprechend dem ersten Quartil) kein signifikanter Unterschied zwischen Statin- und Nicht-Statin-Patienten hinsichtlich der POCD-Häufigkeit. Die zugehörigen Kreuztabellen und Teststatistiken befinden sich im Anhang der Arbeit.

5.9 Zusammenfassung der Ergebnisse

Weder Patienten, die zu T₁, noch solche, die zu T₂ eine POCD aufwiesen unterschieden sich signifikant in der Höhe der postoperativen CRP-Konzentration von Patienten ohne POCD zum jeweiligen Zeitpunkt.

Postoperative CRP-Konzentrationen im Blut von Statin-Patienten unterschieden sich statistisch nicht signifikant von denen der Nicht-Statin-Patienten, es zeigte sich jedoch eine Tendenz hin zu höheren Werten. Bei nachträglicher ergänzender Betrachtung der Werte am zweiten postoperativen Tag wurde diese Tendenz statistisch signifikant. Ebenfalls war die Einnahme von mindestens 40 mg Simvastatin pro Tag statistisch signifikant mit höheren CRP-Spitzenwerten assoziiert.

Hinsichtlich der Häufigkeit der POCD bestand statistisch kein Unterschied zwischen Patienten mit beziehungsweise ohne Statin in der Dauermedikation. Auch bei ausschließlicher Betrachtung von Patienten, die Statine in höherer Dosierung einnahmen, waren diese weder seltener noch häufiger von einer POCD betroffen als Patienten ohne Statin-Medikation.

6 Diskussion

In der Literatur gibt es zahlreiche Hinweise auf neuroprotektive Effekte von Statinen, welche mit sogenannten pleiotropen Effekten und insbesondere antiinflammatorischen Eigenschaften der Statine in Verbindung gebracht worden sind. In der multifaktoriellen Genese der POCD scheint auch die systemische Entzündungsreaktion und konsekutive Neuroinflammation eine wichtige Rolle zu spielen. In tierexperimentellen und einigen klinischen Untersuchungen, die sich vor allem mit Patienten nicht-herzchirurgischer Operationen befassten, konnten bereits Hinweise auf einen protektiven Effekt einer Statineinnahme bezüglich des POCD-Risikos gezeigt werden. Zum Zusammenhang von POCD mit einer Statinmedikation bei herzchirurgischen Patienten liegen nur wenige Untersuchungen mit teils widersprüchlichen Ergebnissen vor, welche sich vor allem auf die unmittelbare postoperative Periode konzentrieren. Ziel war es zu untersuchen, ob es Hinweise gibt, dass die genannten Zusammenhänge ebenfalls im Kontext herzchirurgischer Operationen an älteren Patienten über den unmittelbar postoperativen Zeitraum hinaus eine Rolle spielen. Nach Kenntnisstand des Autors handelt es sich um die erste Untersuchung dieser Art.

6.1 Kritische Betrachtung der Methodik

Es handelt sich um eine longitudinale Beobachtungsstudie. Die Stärken der Untersuchung liegen in der ausführlichen, standardisierten neuropsychologischen Untersuchung mehrerer kognitiver Teildomänen mit validierten und reliablen Instrumenten durch - wann immer dies möglich war - denselben Untersucher zu allen Messzeitpunkten. Insbesondere die computergestützte Testung der Aufmerksamkeitsleistungen bietet weitestgehend untersucherunabhängige und objektivierbare Messwerte.

6.1.1 Messzeitpunkte

Die durchgeführte Erhebung eines präoperativen kognitiven Ausgangsstatus ist Voraussetzung, um spätere kognitive Defizite als postoperativ entstanden zu werten. Die neuropsychologische Untersuchung eine Woche postoperativ stellt einen häufig gewählten Messzeitpunkt dar und trägt somit zur Vergleichbarkeit

mit anderen Untersuchungen bei. Anders die Untersuchung drei Monate postoperativ: Das Auftreten der POCD zu diesem Zeitpunkt, gerade auch unter herzchirurgischen Patienten, ist bisher wesentlich seltener untersucht worden, sodass die Ergebnisse zu T₂ von besonderem Interesse sind.

6.1.2 Störgrößen

Die Erhebung des kognitiven Ausgangsstatus (T₀) erfolgte häufig einen Tag präoperativ, zu einem Zeitpunkt, zu dem die meisten Patienten unter größerer Anspannung standen, wodurch eine Verzerrung der Ausgangswerte hin zum Schlechteren wahrscheinlich erscheint. Die häufig noch ausgeprägte körperliche Belastung der Patienten zum Messzeitpunkt eine Woche postoperativ (T₁) könnte die Ergebnisse in ähnlicher Weise beeinflusst haben. Das überwiegende Wegfallen dieser Faktoren zum Drei-Monats-Zeitpunkt oder auch der nicht unerhebliche Dropout weiterhin körperlich oder psychosozial belasteter Patienten machen die Unterschätzung der POCD-Prävalenz zu T₂ wahrscheinlich.

Um Trainingseffekte bei wiederholter Messung zu minimieren, wurden zu den verschiedenen Messzeitpunkten Parallelversionen von MMSE, VLMT und RWT verwendet, für die derartige Effekte relevant sind. Eine in den demografischen Variablen angepasste Kontrollgruppe aus Teilnehmern, welche nicht operiert wurden, wie sie in den Empfehlungen zum POCD-Assessment Erwähnung findet (Murkin et al., 1995), wurde jedoch nicht einbezogen.

6.1.3 Limitationen

Die Ergebnisse zum Messzeitpunkt T₂ sind von besonderem Interesse. Leider wird die Aussagekraft ebendieser erheblich durch die hohe Dropoutrate eingeschränkt: Bei nur sechs beobachteten POCD-Fällen zu T₂ sind statistisch fundierte Aussagen nur in geringem Umfang möglich. Weitere Limitationen ergeben sich vor allem aus dem Umstand, dass es sich um eine Datenerhebung im Rahmen eines Gesamtprojektes handelt, welches nicht die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen POCD, Statineinnahme und Entzündungsprozessen zum Ziel hatte. So waren nicht regelhaft Daten zum

Cholesterin- und Lipidstatus der Patienten verfügbar, genauso fehlen Informationen über die Dauer der Statineinnahme, die Einnahme-Compliance und ob ein Patient in der Vergangenheit bereits ein Statin eingenommen hat und dieses womöglich trotz bestehender Indikation aufgrund einer unerwünschten Arzneimittelwirkung absetzen musste. Ebenso wurden CRP-Messungen nur nach Anordnung des Behandlungsteams und nicht zu standardisierten Zeitpunkten durchgeführt, eine präoperative Bestimmung des Ausgangswerts für (hs)CRP erfolgte nicht. Zudem ist die CRP-Konzentration zwar eine zuverlässig quantifizierbare Größe der systemischen Inflammation mit stabiler Kinetik (Santonocito et al., 2014), stellt allerdings alleine nur eine grobe Annäherung der Schwere einer Entzündungsreaktion dar. Die Bestimmung weiterer laborchemischer Parameter, welche zusammengenommen eine differenziertere Betrachtung hätten erlauben können, aus peripherem Blut (IL-1(Beta),-6,-8,-18, NSE, S100Beta) oder Liquor cerebrospinalis (Proteingehalt, Albumin Liquor/Serum-Quotient, Interleukine) und insbesondere die invasive Gewinnung des Analysats waren jedoch weder Gegenstand der Aufklärung der Patienten noch des Antrags an die Ethik-Kommission und blieben somit aus.

Ein generelles Problem in der Erforschung der POCD bleibt, nach wie vor, die Vergleichbarkeit mit anderen Untersuchungen, da sich die angewandten Erhebungsinstrumente von Studie zu Studie unterscheiden und die statistische Definition der POCD variiert.

Schließlich erlaubt der beobachtende Charakter der Untersuchung keine kausalen Schlussfolgerungen aufgrund von beobachteten Zusammenhängen.

6.2 Interpretation und Diskussion der Ergebnisse

6.2.1 Repräsentativität

Teilnehmer der Studie waren zu 62,7 % männlich. Die Gruppe zeigte damit zwar eine Tendenz zur Überrepräsentation von männlichen Probanden, diese ist jedoch vor dem Hintergrund der Zusammensetzung des Kollektivs infrage kommender Patienten, welches aus 137 Frauen (41,1 %) und 196 Männern (58,9 %) bestand, nicht als signifikant zu erachten und reflektiert am ehesten

die Zusammensetzung der Population von Patienten in kardiochirurgischer Behandlung. Teilnehmer der Studie waren zum Zeitpunkt der Operation im Mittel 72,2 Jahre alt und hatten somit in Anbetracht der Invasivität und der Art der Eingriffe ein substanzielles POCD-Risiko. So liegen die detektierten POCD-Raten von 23 % respektive 7 % nach einer Woche, beziehungsweise nach drei Monaten, zwar im durchaus Bereich dessen, was aus anderen Untersuchungen berichtet wird, allerdings werden teilweise deutlich höhere Angaben zu POCD-Raten nach herzchirurgischen Eingriffen gemacht (vgl. Glumac et al., 2019). In der vorliegenden Untersuchung könnten Patienten mit höherem POCD-Risiko systematisch unterrepräsentiert sein: Patienten, welche nicht alle Messzeitpunkte durchliefen und solche, die gar nicht erst an der Studie teilnahmen, waren älter als Studienteilnehmer. Bei Dropoutraten von 22 % respektive 59 % zu T₁ bzw. T₂ könnte es dabei durchaus zu einer relevanten Verzerrung der Stichprobe gekommen sein. Ebenso wurden durch die Ausschlusskriterien systematisch Patienten mit einem besonders hohen Risiko für postoperative Kognitionsstörungen nicht berücksichtigt. Der Befund, dass Nicht-Teilnehmer häufiger als Teilnehmer in TAVI-Technik operiert werden sollten, könnte ein Hinweis darauf sein, dass die betreffenden Patienten nicht nur älter waren, sondern auch, dass ihr perioperatives Risiko für Morbidität und Mortalität höher eingeschätzt wurde. Es erscheint somit nicht unwahrscheinlich, dass die tatsächliche POCD-Häufigkeit in dieser Untersuchung unterschätzt wird.

6.2.2 Vergleichbarkeit von Statin- und Nicht-Statin-Patienten

Die Vergleichbarkeit von Statin- und Nicht-Statin-Patienten wird durch ein unterschiedliches Spektrum an (Begleit-)Erkrankungen und durchgeführten Operationen eingeschränkt: Statine haben, wie in Abschnitt 2.4 beschrieben, neben ihrer Rolle in der Behandlung der Hypercholesterinämie einen wichtigen Stellenwert in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Dementsprechend war eine Statineinnahme mit dem Vorliegen einer KHK, stattgehabten Myokardinfarkten und der Indikation zur operativen Myokardrevaskularisation vergesellschaftet. Daten zum Cholesterinstatus der Patienten liegen zwar nicht vor, allerdings scheint dieser das POCD-Risiko an sich nicht zu beeinflussen

(Feinkohl et al., 2018). Die kognitiven Ausgangsleistungen beider Gruppen, charakterisiert als globaler z-Score, waren vergleichbar.

6.2.3 Zusammenhang von POCD und postoperativen CRP-Werten

Der vermutete Zusammenhang von systemischer Entzündung mit dem Auftreten von POCD war trotz Hinweisen aus zahlreichen Labormodellen und einigen klinischen Untersuchungen (s. Abschnitt 2.2.3.4) mit den angewandten Methoden im untersuchten Patientenkollektiv nicht abbildbar. Das bedeutet nicht, dass entzündliche Prozesse hier keine Rolle in der Entstehung der POCD gespielt hätten. Denkbar ist, dass die hohe Intensität der postoperativen Entzündung ein Grund für das Ergebnis war: Die höchste postoperativ gemessene CRP-Konzentration lag bei 75 % der Patienten über 123 mg/l. Die relativ homogene Belastung der Patienten durch eine ausgeprägte Immunantwort auf die Operation könnte dazu geführt haben, dass andere, möglicherweise heterogener verteilte, nicht-inflammatorische Faktoren, wie beispielsweise mikroembolische Ereignisse oder Mikrozirkulationsstörungen im Rahmen der extrakorporalen Zirkulation, entscheidend dafür waren, ob es zu einer POCD kam oder nicht.

Die CRP-Konzentration stellt immer nur eine grobe Annäherung an die Schwere einer Entzündung, welche durch häufig schwieriger zu quantifizierende klinische und ebenso weitere laborchemische Parameter genauer zu charakterisieren ist, dar und trifft ebenso keine Aussage über eine mögliche Affektion des Hirnparenchyms oder der Blut-Hirn-Schranke.

Es besteht, wie bereits in Abschnitt 2.2.3.4 beschrieben, eine Diskrepanz zwischen deutlichen Hinweisen auf eine Schlüsselrolle der Neuroinflammation bei der Pathogenese der POCD in Tiermodellen und einer Reihe inkonsistenter Ergebnisse, wenn es um die Übertragbarkeit dieser Erkenntnisse auf den Menschen geht, in welche sich auch dieses Resultat einreicht. Dieser Diskrepanz könnte eine Verzerrung der Datenlage durch selektives Publizieren positiver Ergebnisse zugrunde liegen, die in der Forschung mit Tiermodellen eine wichtige Rolle spielt (Ter Riet et al., 2012). Es erscheint möglich, dass der wiederholt postulierte Zusammenhang von Neuroinflammation und

postoperativer kognitiver Verschlechterung in der Realität nicht so stark ist, wie die Literatur vermuten lässt, und in der klinischen Praxis nur eine untergeordnete Rolle spielt. Die Inkonsistenzen und mangelnde Reproduzierbarkeit in der klinischen Forschung könnten allerdings auch darauf beruhen, dass die Interaktionen zwischen Eigenschaften der Patienten (z.B. Vorerkrankungen, Vormedikation, immunologische Faktoren), Merkmalen chirurgischer Eingriffe (Methode, anatomische Region), postoperativem Entzündungsgeschehen und dessen Auswirkungen auf den Gesamtorganismus komplexer sind als angenommen und die gängige (und auch dieser Arbeit zugrundeliegende) Betrachtung der postoperativen Inflammation als evolutionär hoch konservierte, stereotype, angeborene Immunantwort auf ein unspezifisches Operationstrauma mit negativen Auswirkungen auf die Kognition zu undifferenziert ist. Interessant sind in diesem Zusammenhang die Ergebnisse aus der Untersuchung von Zuniga et al. (2016) an 98 Patienten mit Stenosen der A. Carotis, die sich einer interventionellen oder operativen Versorgung unterzogen. Diese ergab zwar einen Zusammenhang der POCD mit proinflammatorischen Zytokinen (IL-12p40 und TNF-Alpha), interessanterweise waren jedoch höhere postoperative Konzentrationen des proinflammatorischen und wiederholt mit POCD assoziierten Interleukins IL-6 (vgl. Peng et al., 2013) mit *besseren* kognitiven Leistungen nach sechs Monaten vergesellschaftet. Obgleich die besondere Situation der Carotis-Chirurgie zu berücksichtigen bleibt, in der eine erfolgreiche Intervention zu verbesserter zerebraler Perfusion führt, zeigt dieses Ergebnis, dass die Interaktion zwischen postoperativer systemischer Entzündung und kognitiven Leistungen nicht in Gänze verstanden ist. Das vorliegende Ergebnis stellt eine Rolle der Inflammation in der Pathogenese der POCD nicht grundsätzlich infrage. Jedoch könnte das Ergebnis darauf hinweisen, dass sie im speziellen Patientenkollektiv der Herzchirurgie eine eher untergeordnete Rolle spielt.

6.2.4 CRP-Werte in Abhängigkeit von Statineinnahme

Die postoperativen CRP-Werte von Statin-Patienten waren nicht niedriger als die der Patienten ohne Statinbehandlung. Vielmehr zeigte sich bei genauerer Betrachtung, entgegengesetzt zur ursprünglichen Annahme, eine Tendenz der Statin-Patienten zu höheren CRP-Werten: Eine Medikation mit mindestens 40 mg Simvastatin pro Tag war mit signifikant höheren postoperativen CRP-Werten assoziiert. Ebenfalls statistisch signifikant erhöht waren die CRP-Werte am zweiten postoperativen Tag von Patienten mit jeglicher Statineinnahme gegenüber denen von Patienten ohne Statin. Dennoch kann durch das beobachtende Studien-Design keine Aussage darüber getroffen werden, ob die Statineinnahme selbst oder ein die Verordnung begründendes Merkmal für die beobachteten Unterschiede verantwortlich ist. So erhielten Statin-Patienten häufiger eine koronare Bypass-Operation aufgrund einer KHK. Da koronararterielle und andere Atherosklerotische Erkrankungen mit einer chronischen subklinischen Entzündung assoziiert sind, welche sich beispielsweise in erhöhten hsCRP-Werten niederschlägt (Emerging-Risk-Factors-Collaboration, 2010, Kaptoge et al., 2014), könnte es durch eine stärkere Reaktion des bereits präoperativ aktivierten Immunsystems auf den Operationsreiz postoperativ zu höheren CRP-Werten bei Statin-Patienten gekommen sein. Präoperativ bestimmte hsCRP-Werte, um diese These zu stützen liegen methodisch bedingt allerdings nicht vor.

Denkbar wäre auch eine Verzerrung des Ergebnisses durch ein vermehrtes Auftreten postoperativer Infektionen in der Statin-Gruppe. Allerdings liegen nach Kenntnisstand des Autors bisher keine belastbaren Berichte über eine Neigung zu postoperativen Infektionen von Statin-Patienten vor. Auch die Betrachtung der zeitlichen Verteilung der CRP-Maxima bietet keinen Hinweis auf eine ungleiche Verteilung: Bei den meisten Patienten (>80 %) wurde – dem typischen, unkomplizierten Verlauf nach großen chirurgischen Eingriffen entsprechend - der höchste CRP-Wert am zweiten oder dritten postoperativen Tag gemessen (Santonocito et al., 2014). Höchstwerte zu einem späteren Zeitpunkt, die auf eine postoperative Infektion hinweisen können, traten bei 15 Statin- und 13 Nicht-Statin-Patienten auf. Eine Häufung postoperativer

Infektionen unter Statin-Patienten erscheint somit unwahrscheinlich, wenngleich diese mangels strukturierter Erfassung nicht ausgeschlossen werden kann.

Statine erscheinen mit ihren eher milden anti-inflammatorischen Eigenschaften im Kontext der massiv gesteigerten Immunantwort auf eine Herz-Operation nicht geeignet, einen nennenswerten Effekt auf das systemische Entzündungsgeschehen auszuüben (vgl. Mathew et al., 2005). Dieses Ergebnis unterliegt nicht unwahrscheinlich einer Verzerrung durch anders geartete Vorerkrankungen der Statin-Patienten und lässt aufgrund des beobachtenden Charakters der Untersuchung, trotz der deutlichen Abweichung von der Erwartung, nicht die Schlussfolgerung zu, dass antiinflammatorische Effekte der Statine in der Herzchirurgie irrelevant wären.

6.2.5 Zusammenhang von Statineinnahme und POCD

Bei vergleichbarem kognitiven Ausgangsniveau unterschieden sich Statin- und Nicht-Statin-Patienten zu keinem Zeitpunkt in der Häufigkeit von POCD. Auch bei isolierter Betrachtung von operationsspezifischen Subgruppen, Patienten, die Statine in höherer Dosierung einnahmen oder solchen mit niedrigeren CRP-Werten (s. Abschnitt 5.8.3 und Anhang) änderte sich dieser Befund nicht. Schließlich waren die zwei wichtigsten Prämissen der Annahme möglicher protektiver Effekte, nämlich erstens, der Zusammenhang von postoperativer systemischer Entzündung und dem Auftreten der POCD, sowie zweitens, die anti-entzündlichen Effekte einer Medikation mit HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren, mit den angewandten Methoden im untersuchten Kollektiv nicht beobachtet worden. Hierbei bleiben die bereits diskutierten Limitationen durch hohe Dropout-Raten, Methodik und die unterschiedlichen Spektren an Operationen und Vorerkrankungen von Statin- und Nicht-Statin-Patienten zu beachten.

6.3 Schlussfolgerung, Einordnung und Ausblick

Zusammenfassend war weder ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von POCD und der Höhe der CRP-Konzentrationen noch ein anti-entzündlicher Effekt einer präoperativen Statineinnahme darstellbar. Dementsprechend war eine Statinmedikation auch nicht mit einer geringeren POCD-Häufigkeit assoziiert. Dieses Ergebnis wirft die Frage auf, ob entzündliche Prozesse in der POCD kardiochirurgischer Patienten möglicherweise eine untergeordnete Rolle spielen und hinter anderen Faktoren zurücktreten, wenngleich dieses Resultat methodischen Limitationen unterliegt. Auch die Diskrepanz zwischen den erwarteten, vorbeschriebenen anti-entzündlichen Effekten der Statintherapie und der beobachteten Tendenz zu höheren CRP-Werten der Statin-Patienten beruht nicht unwahrscheinlich auf einer Verzerrung des Ergebnisses durch Vorerkrankungen der Patienten. Genauso ist auch das Ergebnis des fehlenden Zusammenhangs zwischen einer Statinmedikation und der POCD-Häufigkeit mit Vorsicht zu interpretieren: Zwar ergibt sich aus der vorliegenden Untersuchung kein Hinweis auf neuroprotektive Effekte von Statinen im kardiochirurgischen Kontext, dennoch kann nicht ausgeschlossen werden, dass ein protektiver Effekt infolge einer erhöhten Suszeptibilität der Statin-Patienten nicht darstellbar war.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen sich konsistent mit den Resultaten einer von 2013 bis 2016 in Großbritannien durchgeführten Studie an beatmungspflichtigen Patienten, in der die Effektivität einer hoch dosierten Simvastatingabe im Hinblick auf die Prävention und Behandlung von Delirien beurteilt werden sollte. Dabei zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit und Dauer von Delirien unter neu begonnener Behandlung mit Simvastatin 80 mg/d gegenüber Placebo. Ebenfalls waren die CRP-Werte der hauptsächlich aufgrund von Sepsis, ARDS und/oder Pneumonie behandelten Patienten zwischen Placebo- und Verumgruppe nicht signifikant verschieden (Page et al., 2017). Auch bei den dort untersuchten Krankheitsbildern handelt es sich regelhaft um Situationen, in denen es zu einer starken (Über-)Aktivierung des Immunsystems kommt; schließlich betrug die mittlere CRP-Konzentration der Teilnehmer 210 mg/l und lag damit noch über dem Niveau des Kollektivs der vorliegenden Untersuchung. Auch hier werden das Ausmaß

der Entzündungsreaktion und die Fülle an relevanten Einflussfaktoren auf das Delir-Risiko kritisch kranker Patienten seitens der Autoren als mögliche Gründe angeführt, weshalb die erwarteten protektiven Effekte der Simvastatinmedikation ausblieben. In ähnlicher Weise haben Mathew et al. den ausgebliebenen Effekt in ihrer Beobachtungsstudie an Patienten mit koronarchirurgischen Operationen, von denen rund die Hälfte präoperativ ein Statin einnahm, interpretiert (s. Abschnitt 2.4.4).

Im Gegensatz dazu wurde in einem interventionellen Studiendesign gezeigt, dass eine zwei Wochen präoperativ beginnende Behandlung mit Rosuvastatin die postoperative Immunantwort abschwächen und präventiv auf die Entstehung von POCD wirken kann (Trubnikova et al., 2015). Interessant erscheint in diesem Zusammenhang die Auswahl des Medikaments: Rosuvastatin ist im Vergleich zu anderen Statinen mit 20 % zu einem höheren Teil bioverfügbar und hat mit 19 Stunden die längste Plasmahalbwertszeit in der Substanzgruppe (Karow & Lang-Roth, 2018). Dadurch erscheint die Substanz besonders geeignet, nicht-hepatisch vermittelte systemisch-anti-inflammatorische und weitere pleiotrope Effekte auszuüben. Gleichzeitig ist die intakte Blut-Hirn-Schranke für Rosuvastatin nahezu impermeabel (Sierra et al., 2011). Dies könnte, in Anbetracht der negativen Ergebnisse von Mathew et al., Page et al. und der vorliegenden Untersuchung, in denen Patienten vor allem Simvastatin bekamen, welches wesentlich besser die Blut-Hirn-Schranke überwindet, möglicherweise darauf hinweisen, dass die kognitions-protektiven Effekte eher auf einer Modulation der systemischen Entzündungsreaktion denn auf lokal-zerebralen Effekten beruhen. Andererseits könnte eine Störung der Blut-Hirn-Schranke in akuten Belastungssituationen wie etwa der extrakorporalen Zirkulation i.R. herzchirurgischer Eingriffe dazu führen, dass die durch Halbwertszeit und Bioverfügbarkeit bedingten höheren Plasmakonzentrationen des Rosuvastatin trotz theoretisch schlechter Permeabilität zerebral wirksam werden und somit den Effekten von Simva- und Pravastatin überlegen sind. Diese Erklärungsansätze sind jedoch rein spekulativ und die Patienten der Studie waren mit 45-70 Jahren deutlich jünger als die vorliegende Stichprobe. Zudem wurde nur der unmittelbar postoperative Zeitraum untersucht und es ist nicht zu eruieren, ob die Unterschiede zu den

Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung und denen von Mathew et al. auf dem interventionellen Studiendesign, dem jüngeren Patientenkollektiv oder den pharmakologischen Eigenschaften von Rosuvastatin beruhen. Gleichzeitig konnte die gezielte Analyse der 17 Patienten der vorliegenden Untersuchung, die Atorvastatin erhielten, welches bezüglich oraler Bioverfügbarkeit, Halbwertszeit und Bluthirnschranken-Permeabilität mit Rosuvastatin am ehesten vergleichbar ist (Sierra et al., 2011, siehe auch Karow & Lang-Roth, 2018), keinen Hinweis auf ein niedrigeres POCD-Risiko gegenüber Patienten ohne Statin liefern (s. Abschnitt 5.8.3 und Anhang).

Vor diesem Hintergrund konnte die vorliegende Untersuchung, in der Patienten hauptsächlich Simva- und Atorvastatin erhielten, keine weiteren Hinweise auf einen klinisch relevanten anti-inflammatorischen oder protektiven Effekt einer Statin-Einnahme hinsichtlich des kurz- oder mittelfristigen POCD-Risikos bei kardiochirurgischen Patienten aufzeigen, wenngleich dieses Ergebnis methodischen Limitationen unterliegt und insbesondere die Ergebnisse des Drei-Monats-Zeitpunktes durch hohe Dropout-Raten kompromittiert wurden. Somit sind weiterhin nur unzureichende Erkenntnisse zum längerfristigen Einfluss einer Statineinnahme auf das POCD-Risiko vorhanden und zukünftige Untersuchungen sollten eine substantielle Dropout-Rate zur Berechnung der Gruppengröße berücksichtigen.

Weiterhin stellt sich die Frage, ob bestimmte Statine, wie etwa Rosuvastatin, möglicherweise besser zur perioperativen Neuroprotektion geeignet sein könnten als andere. In diesem Kontext stellt sich die Frage nach den idealen pharmakologischen Eigenschaften der Substanz, der zu bevorzugenden Applikationsform und -Zeit, sowie der adäquaten Dosierung.

Um diese Fragen zu beantworten, wird zum einen weitere Grundlagenforschung benötigt, welche die Interaktionen verschiedener Statine mit der Blut-Hirn-Schranke und regional-zerebralen Konzentrationen der jeweiligen Substanzen, der Prenylierung von Signalproteinen, sowie lokalem oxidativem Stress näher beleuchtet (vgl. dazu auch das narrative Review von Wood et al., 2014). Zum anderen sind weitere randomisierte, kontrollierte

Interventions-Studien, insbesondere in Bezug auf ältere Patienten unter Implementierung von Biomarkern der Inflammation und neuronaler Schädigung, sowie neuropsychologischer Untersuchungen über die unmittelbare postoperative Periode hinaus zu fordern. Interessant wären in diesem Zusammenhang auch Studien mit prä- und postoperativer Bestimmung intrathekaler Inflammationsmarker, diese wären jedoch ethisch fragwürdig bei nicht indizierter Spinalpunktion und erhöhtem Risiko für Blutungskomplikationen mit neurologischen Folgeschäden durch das Blutgerinnungsmanagement in der Herzchirurgie. Weiterhin ist zu beachten, dass die Anwendung von Statinen zur Prävention der POCD, selbst wenn ein klinisch relevanter Effekt in zukünftigen Untersuchungen aufgezeigt werden kann, angesichts der Multifaktorialität der Pathogenese nur einen Teil einer multimodalen präventiven Strategie aus medikamentösen und nicht-medikamentösen Maßnahmen sowie der Identifikation von Risikopatienten darstellen kann.

7 Zusammenfassung / Summary

Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob in einem kardiochirurgischen Patientenkollektiv die präoperative Einnahme eines Statins mit einer mildereren postoperativen Entzündungsreaktion und einer geringeren POCD-Rate assoziiert ist. Insgesamt wurden 209 Patienten, von denen 107 präoperativ ein Statin einnahmen, in die Studie eingeschlossen. Eine Woche postoperativ lag bei 38 von 164 getesteten Patienten eine POCD vor (23,2 %; 95 %-CI 17-30 %). Nach drei Monaten war dies bei sechs von 86 Patienten (7 %; 95 %-CI 1-12 %) der Fall. Dabei war weder ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von POCD und der Höhe der CRP-Konzentrationen noch ein anti-entzündlicher Effekt einer präoperativen Statineinnahme darstellbar. Dementsprechend war eine Statinmedikation auch nicht mit einer geringeren POCD-Häufigkeit assoziiert. Interessanterweise wiesen Statin-Patienten am zweiten postoperativen Tag gegenüber Nicht-Statin-Patienten vielmehr signifikant *erhöhte* CRP-Werte auf. Eingeschränkt wird die Aussagekraft der Untersuchung durch das sich zwischen Statin- und Nicht-Statin-Patienten unterscheidende Krankheits- und Operationsspektrum, das beobachtende Studiendesign und hohe Drop-Out-Raten. Insbesondere zum Messzeitpunkt drei Monate postoperativ waren aufgrund der niedrigen POCD-Rate und der Zahl verbleibender Patienten statistisch fundierte Aussagen nicht zu treffen. Die Rolle der Statine als neuroprotektives Agens in der Herzchirurgie bleibt weiterhin unklar und es werden weitere randomisierte, kontrollierte, Doppelblind-Studien mit adäquatem neuropsychologischem Assessment sowie weitere Grundlagenforschung zur Auswirkung verschiedener Statine auf zentralnervöse Prozesse unter verschiedenen Stressbedingungen benötigt.

The aim of this study was to determine, if preoperative statine medication was associated with a less severe inflammatory response and a lower frequency of POCD among patients undergoing cardiac surgery. A total of 209 patients, of which 107 were taking statines preoperatively, were enrolled. POCD was observed in 38 out of 164 patients (23,2%; 95%-CI 17-30%) at one week and 6 out of 86 patients (7%; 95%-CI 1-12%) at three months after surgery. Neither an association between the occurrence of POCD and plasma levels of c-reactive

protein (CRP), nor an antiinflammatory effect of statine use could be observed. Consistently, statine use was not associated with a lower incidence of POCD. Interestingly, statine medication was associated with significantly *higher* CRP-levels on the second day after surgery. The interpretation of these findings is limited due to differences between statine users and non-users concerning pre-existing medical conditions, type of surgery and the observational study design. Especially three months postoperatively low rates of POCD and high dropout rates compromised statistical analysis. The role of statines as neuroprotective agents in cardiac surgery remains unclear and more double blind RCTs with appropriate neuropsychological assessment, as well as preclinical studies examining the influence of different types of statines on central nervous processes under different conditions of stress are needed.

8 Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortokoronarer Bypass
AD	Alzheimer-Demenz
BIS	Bispektral-Index
CED	Chronisch entzündliche Darmerkrankung
COX-2	Cyclooxygenase-2
CRP	C-reaktives Protein
DSM-5	Diagnostisches und statistisches Handbuch psychischer Erkrankungen, fünfte Ausgabe
FPP	Farnesyl-Pyrophosphat
GGPP	Geranyl-Geranyl-Pyrophosphat
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Score- Deutsche Version
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HMG-CoA	Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Koenzym-A
hsCRP	Hochsensitive CRP-Bestimmung
ICD-10	International Classification of Diseases, zehnte Ausgabe
IL-	Interleukin -
KHK	Koronare Herz-Krankheit
MMP-9	Matrix-Metalloprotease-9
MMSE	Mini-Mental-Test
NADPH	Nikotinamidadenindinukleotidphosphat
NF- κ -B	<i>Nuclear-factor-κ-B</i>
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
NK-Zellen	Natürliche Killer-Zellen
NPTB	Neuropsychologische Testbatterie
NSE	<i>nuclear-factor-κ-B</i> Neuronenspezifische Enolase
PCSK-9-I	Proteinkonvertase Subtilisin/Kexin Typ 9 Inhibitoren
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
POD	Postoperatives Delir
PPAR- α , - γ	Peroxisom-Proliferator-aktivierter-Rezeptor- α , - γ
Rac1	Ras-related-C3-botulinum-toxin-1
RCI	Reliable Change Index
RCT	Randomized Controlled Trial

rScO ₂	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung
RWT	Regensburger Wortflüssigkeitstest
SF12	Kurzform des SF-36-Survey zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität
TAP	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung nach Fimm und Zimmermann
TAVI	Transcatheter aortic valve implantation
T _H -	T-Helfer-Zellen
TIVA	Total intravenous anaesthesia
TMT	Trail-Making-Test
TNF- α	Tumor Nekrose Faktor Alpha
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

9 Literaturverzeichnis

- Abernethy TJ & Avery OT (1941) The Occurrence During Acute Infections of a Protein Not Normally Present in the Blood : I. Distribution of the Reactive Protein in Patients' Sera and the Effect of Calcium on the Flocculation Reaction with C Polysaccharide of Pneumococcus. *J. Exp. Med.*, 73, 173-182.
- Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD & Rasmussen LS (2004) Apolipoprotein E Genotype and Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 101, 855-861.
- Aiello Bowles EJ, Larson EB, Pong RP, Walker RL, Anderson ML, Yu O, Gray SL, Crane PK & Dublin S (2016) Anesthesia Exposure and Risk of Dementia and Alzheimer's Disease: A Prospective Study. 10.1111/jgs.14024, n/a-n/a.
- Almahozi A, Radhi M, Alzayer S & Kamal A (2019) Effects of Memantine in a Mouse Model of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Behav Sci (Basel)*, 9.
- Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, Goldstein LB, Hennerici M, Rudolph AE, Silllesen H, Simunovic L, Szarek M, Welch KM & Zivin JA (2006) High-Dose Atorvastatin after Stroke or Transient Ischemic Attack. *N. Engl. J. Med.*, 355, 549-559.
- American Psychiatric Association (2015) *Diagnostisches Und Statistisches Manual Psychischer Störungen*, Hogrefe, Göttingen, 818-825.
- Antoniades C, Bakogiannis C, Tousoulis D, Reilly S, Zhang MH, Paschalis A, Antonopoulos AS, Demosthenous M, Miliou A, Psarros C, Marinou K, Sfyras N, Economopoulos G, Casadei B, Channon KM & Stefanadis C (2010) Preoperative Atorvastatin Treatment in Cabg Patients Rapidly Improves Vein Graft Redox State by Inhibition of Rac1 and NADPH-Oxidase Activity. *Circulation*, 122, S66-S73.
- Aschenbrenner S, Tucha O & Lange KW (2000) *Regensburger Wortflüssigkeits-Test*, Hogrefe, Göttingen Bern Toronto Seattle.
- Ballard C, Jones E, Gauge N, Aarsland D, Nilsen OB, Saxby BK, Lowery D, Corbett A, Wesnes K, Katsaiti E, Arden J, Amoako D, Prophet N, Purushothaman B & Green D (2012) Optimised Anaesthesia to Reduce Post Operative Cognitive Decline (Pocd) in Older Patients Undergoing Elective Surgery, a Randomised Controlled Trial. *PLoS One*, 7, e37410.
- Bedford PD (1955) Adverse Cerebral Effects of Anaesthesia on Old People. *Lancet*, 269, 259-263.

- Beziaud T, Ru Chen X, El Shafey N, Frechou M, Teng F, Palmier B, Beray-Berthat V, Soustrat M, Margail I, Plotkine M, Marchand-Leroux C & Besson VC (2011) Simvastatin in Traumatic Brain Injury: Effect on Brain Edema Mechanisms. *Crit. Care Med.*, 39, 2300-2307.
- Blennow K & Hampel H (2003) Csf Markers for Incipient Alzheimer's Disease. *The Lancet Neurology*, 2, 605-613.
- Blum CB (1994) Comparison of Properties of Four Inhibitors of 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme a Reductase. *The American Journal of Cardiology*, 73, D3-D11.
- Bryson GL, Wyand A, Wozny D, Rees L, Taljaard M & Nathan H (2011) A Prospective Cohort Study Evaluating Associations among Delirium, Postoperative Cognitive Dysfunction, and Apolipoprotein E Genotype Following Open Aortic Repair. *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*, 58, 246-255.
- Bullinger M (2000) Erfassung Der Gesundheitsbezogenen Lebensqualität Mit Dem Sf-36-Health Survey. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*, 43, 190-197.
- Chan MT, Cheng BC, Lee TM & Gin T (2013) Bis-Guided Anesthesia Decreases Postoperative Delirium and Cognitive Decline. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 25, 33-42.
- Chandrasekar B, Mummidi S, Mahimainathan L, Patel DN, Bailey SR, Imam SZ, Greene WC & Valente AJ (2006) Interleukin-18-Induced Human Coronary Artery Smooth Muscle Cell Migration Is Dependent on Nf-Kb- and Ap-1-Mediated Matrix Metalloproteinase-9 Expression and Is Inhibited by Atorvastatin. *J. Biol. Chem.*, 281, 15099-15109.
- Chataway J, Schuerer N, Alsanousi A, Chan D, Macmanus D, Hunter K, Anderson V, Bangham CRM, Clegg S, Nielsen C, Fox NC, Wilkie D, Nicholas JM, Calder VL, Greenwood J, Frost C & Nicholas R (2014) Effect of High-Dose Simvastatin on Brain Atrophy and Disability in Secondary Progressive Multiple Sclerosis (Ms-Stat): A Randomised, Placebo-Controlled, Phase 2 Trial. *The Lancet*, 383, 2213-2221.
- Chen M-H, Liao Y, Rong P-F, Hu R, Lin G-X & Ouyang W (2013) Hippocampal Volume Reduction in Elderly Patients at Risk for Postoperative Cognitive Dysfunction. *J. Anesth.*, 27, 487-492.
- Chen PL, Yang CW, Tseng YK, Sun WZ, Wang JL, Wang SJ, Oyang YJ & Fuh JL (2014) Risk of Dementia after Anaesthesia and Surgery. 204, 188-193.
- Chen W, Liu B, Zhang F, Xue P, Cui R & Lei W (2015) The Effects of Dexmedetomidine on Post-Operative Cognitive Dysfunction and Inflammatory Factors in Senile Patients. *Int. J. Clin. Exp. Med.*, 8, 4601-4605.

- Cholesterol-Treatment-Trialists'-Collaboration (2010) Efficacy and Safety of More Intensive Lowering of Ldl Cholesterol: A Meta-Analysis of Data from 170 000 Participants in 26 Randomised Trials. *The Lancet*, 376, 1670-1681.
- Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, Takata M, Lever IJ, Nanchahal J, Fanselow MS & Maze M (2010) Role of Interleukin-1beta in Postoperative Cognitive Dysfunction. *Ann. Neurol.*, 68, 360-368.
- Coburn M, Baumert JH, Roertgen D, Thiel V, Fries M, Hein M, Kunitz O, Fimm B & Rossaint R (2007) Emergence and Early Cognitive Function in the Elderly after Xenon or Desflurane Anaesthesia: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial †. *Br. J. Anaesth.*, 98, 756-762.
- Corder E, Saunders A, Strittmatter W, Schmechel D, Gaskell P, Small G, Roses A, Haines J & Pericak-Vance M (1993) Gene Dose of Apolipoprotein E Type 4 Allele and the Risk of Alzheimer's Disease in Late Onset Families. *Science*, 261, 921-923.
- Cordle A (2005) 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzyme a Reductase Inhibitors Attenuate -Amyloid-Induced Microglial Inflammatory Responses. *J. Neurosci.*, 25, 299-307.
- Corsini A (1995) Pharmacology of Competitive Inhibitors of Hmg-Coa Reductase. *Pharmacol. Res.*, 31, 9-27.
- Crockett SD, Hansen RA, Stürmer T, Schectman R, Darter J, Sandler RS & Kappelman MD (2012) Statins Are Associated with Reduced Use of Steroids in Inflammatory Bowel Disease: A Retrospective Cohort Study*. 18, 1048-1056.
- Das S, Nanda S, Bisoi A & Wadhawan A (2016) Effect of Preoperative Statin Therapy on Early Postoperative Memory Impairment after Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. 19, 38.
- Deiner S, Luo X, Lin HM, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, Lee HB, Sano M, Jankowski C, Bergese SD, Candiotti K, Flaherty JH, Arora H, Shander A & Rock P (2017) Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 152, e171505.
- Dichtl W, Dulak J, Frick M, Alber HF, Schwarzacher SP, Ares MPS, Nilsson J, Pachinger O & Weidinger F (2003) Hmg-Coa Reductase Inhibitors Regulate Inflammatory Transcription Factors in Human Endothelial and Vascular Smooth Muscle Cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 23, 58-63.
- Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Xia W, Marcantonio ER, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE & Xie Z (2009) The Common Inhalational Anesthetic Sevoflurane Induces Apoptosis and Increases Beta-Amyloid Protein Levels. *Arch. Neurol.*, 66, 620-631.

- Duan X, Coburn M, Rossaint R, Sanders RD, Waesberghe JV & Kowark A (2018) Efficacy of Perioperative Dexmedetomidine on Postoperative Delirium: Systematic Review and Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomised Controlled Trials. *Br. J. Anaesth.*, 121, 384-397.
- Ebert AD, Walzer TA, Huth C & Herrmann M (2001) Early Neurobehavioral Disorders after Cardiac Surgery: A Comparative Analysis of Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Valve Replacement. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 15, 15-19.
- Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, Carnini A, Kang B, Wei W, Pidikiti R, Keller JM & Eckenhoff MF (2004) Inhaled Anesthetic Enhancement of Amyloid-B Oligomerization and Cytotoxicity. 101, 703-709.
- Eckert GP, Hooff GP, Strandjord DM, Igbavboa U, Volmer DA, Müller WE & Wood WG (2009) Regulation of the Brain Isoprenoids Farnesyl- and Geranylgeranylpyrophosphate Is Altered in Male Alzheimer Patients. *Neurobiol. Dis.*, 35, 251-257.
- Emerging-Risk-Factors-Collaboration (2010) C-Reactive Protein Concentration and Risk of Coronary Heart Disease, Stroke, and Mortality: An Individual Participant Meta-Analysis. *The Lancet*, 375, 132-140.
- Endo A (2010) A Historical Perspective on the Discovery of Statins. *Proceedings of the Japan Academy. Series B, Physical and Biological Sciences*, 86, 484-493.
- Evered L, Silbert B, Scott DA, Ames D, Maruff P & Blennow K (2016) Cerebrospinal Fluid Biomarker for Alzheimer Disease Predicts Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology*, 124, 353-361.
- Fan Y, Yuan L, Ji M, Yang J & Gao D (2017) The Effect of Melatonin on Early Postoperative Cognitive Decline in Elderly Patients Undergoing Hip Arthroplasty: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Anesth.*, 39, 77-81.
- Fang Q, Qian X, An J, Wen H, Cope DK & Williams JP (2014) Higher Dose Dexamethasone Increases Early Postoperative Cognitive Dysfunction. *J. Neurosurg. Anesthesiol.*, 26, 220-225.
- Feinkohl I, Winterer G & Pischon T (2018) Associations of Dyslipidaemia and Lipid-Lowering Treatment with Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J. Epidemiol. Community Health*, 72, 499-506.
- Feinkohl I, Winterer G, Spies CD & Pischon T (2017) Kognitive Reserve Und Risiko Einer Postoperativen Kognitiven Dysfunktion. *Dtsch Arztebl International*, 114, 110-117.
- Folstein MF, Folstein SE & Mchugh PR (1975) "Mini-Mental State". A Practical Method for Grading the Cognitive State of Patients for the Clinician. *J. Psychiatr. Res.*, 12, 189-198.

- García-Bonilla L, Campos M, Giralt D, Salat D, Chacón P, Hernández-Guillamon M, Rosell A & Montaner J (2012) Evidence for the Efficacy of Statins in Animal Stroke Models: A Meta-Analysis. *122*, 233-243.
- Gbelcová H, Rimpelová S, Knejzlík Z, Šáchová J, Kolář M, Strnad H, Repiská V, D'acunto WC, Ruml T & Vitek L (2017) Isoprenoids Responsible for Protein Prenylation Modulate the Biological Effects of Statins on Pancreatic Cancer Cells. *Lipids Health Dis.*, 16.
- Geng YJ, Wu QH & Zhang RQ (2017) Effect of Propofol, Sevoflurane, and Isoflurane on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Laparoscopic Cholecystectomy in Elderly Patients: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Anesth.*, 38, 165-171.
- Glumac S, Kardum G & Karanovic N (2019) Postoperative Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. *Med. Sci. Monit.*, 25, 3262-3270.
- Glumac S, Kardum G, Sodici L, Supe-Domic D & Karanovic N (2017) Effects of Dexamethasone on Early Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Randomised Controlled Trial. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 34, 776-784.
- Goettel N, Burkhart CS, Rossi A, Cabella BC, Berres M, Monsch AU, Czosnyka M & Steiner LA (2017) Associations between Impaired Cerebral Blood Flow Autoregulation, Cerebral Oxygenation, and Biomarkers of Brain Injury and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients after Major Noncardiac Surgery. *Anesth. Analg.*, 124, 934-942.
- Gofman JW, Lindgren F, Elliott H, Mantz W, Hewitt J, Strisower B, Herring V & Lyon TP (1950) The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. *Science*, 111, 166-186.
- Goldstein JL & Brown MS (1990) Regulation of the Mevalonate Pathway. *Nature*, 343, 425-430.
- Goldstein LB, Amarenco P, Zivin J, Messig M, Altafullah I, Callahan A, Hennerici M, Macleod MJ, Sillesen H, Zweifler R, Michael K & Welch A (2009) Statin Treatment and Stroke Outcome in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (Sparcl) Trial. *Stroke*, 40, 3526-3531.
- Gressner AM & Gressner OA (2013) C-Reaktives Protein. In: GRESSNER, A. M. & ARNDT, T. (Hrsg.) *Lexikon Der Medizinischen Laboratoriumsdiagnostik*. 2., überarbeitete und erweiterte Auflage ed. Springer, Berlin Heidelberg, 359-361.
- Guo HY (2017) Significance of Interleukin and Matrix Metalloproteinase in Patients with Cognitive Dysfunction after Single Valve Replacement. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 21, 3129-3133.

- Gusmao-Flores D, Salluh JIF, Chalhub R & Quarantini LC (2012) The Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (Cam-Icu) and Intensive Care Delirium Screening Checklist (Icdsc) for the Diagnosis of Delirium: A Systematic Review and Meta-Analysis of Clinical Studies. *Critical Care*, 16, R115.
- Haag MD, Hofman A, Koudstaal PJ, Stricker BH & Breteler MM (2009) Statins Are Associated with a Reduced Risk of Alzheimer Disease Regardless of Lipophilicity. The Rotterdam Study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 80, 13-17.
- Helmstaedter C, Lendt M & Lux S (2001) *Verbaler Lern- Und Merkfähigkeitstest: Vlmt, Manual*, Beltz-Test, Weinheim.
- Heyer EJ, Mergeche JL, Stern Y, Malone HR, Bruce SS, Ward JT & Sander Connolly E (2014) Apolipoprotein E-Epsilon4 Polymorphism and Cognitive Dysfunction after Carotid Endarterectomy. *J. Clin. Neurosci.*, 21, 236-240.
- Heyer EJ, Wilson DA, Sahlein DH, Mocco J, Williams SC, Sciacca R, Rampersad A, Komotar RJ, Zurica J, Benvenisty A, Quest DO, Todd G, Solomon RA & Connolly ES, Jr. (2005) Apoe-Epsilon4 Predisposes to Cognitive Dysfunction Following Uncomplicated Carotid Endarterectomy. *Neurology*, 65, 1759-1763.
- Hirsch J, Vacas S, Terrando N, Yuan M, Sands LP, Kramer J, Bozic K, Maze MM & Leung JM (2016) Perioperative Cerebrospinal Fluid and Plasma Inflammatory Markers after Orthopedic Surgery. *J. Neuroinflammation*, 13.
- Holmgaard F, Vedel AG, Rasmussen LS, Paulson OB, Nilsson JC & Ravn HB (2019) The Association between Postoperative Cognitive Dysfunction and Cerebral Oximetry During Cardiac Surgery: A Secondary Analysis of a Randomised Trial. *Br. J. Anaesth.*, 10.1016/j.bja.2019.03.045.
- Hooff GP, Peters I, Wood WG, Müller WE & Eckert GP (2010) Modulation of Cholesterol, Farnesylpyrophosphate, and Geranylgeranylpyrophosphate in Neuroblastoma Sh-Sy5y-App695 Cells: Impact on Amyloid Beta-Protein Production. *Mol. Neurobiol.*, 41, 341-350.
- Hshieh TT, Dai W, Cavallari M, Guttmann CR, Meier DS, Schmitt EM, Dickerson BC, Press DZ, Marcantonio ER, Jones RN, Gou YR, Trivison TG, Fong TG, Ngo L, Inouye SK & Alsop DC (2016) Cerebral Blood Flow Mri in the Nondemented Elderly Is Not Predictive of Post-Operative Delirium but Is Correlated with Cognitive Performance. 10.1177/0271678x16656014, 0271678X16656014.
- Hsia J, Macfadyen JG, Monyak J & Ridker PM (2011) Cardiovascular Event Reduction and Adverse Events among Subjects Attaining Low-Density Lipoprotein Cholesterol <50 Mg/Dl with Rosuvastatin. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 57, 1666-1675.

- Huang C, Mårtensson J, Gögenur I & Asghar MS (2018) Exploring Postoperative Cognitive Dysfunction and Delirium in Noncardiac Surgery Using Mri: A Systematic Review. *Neural Plast.*, 2018, 1-12.
- Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM & Pagel PS (2011a) Elevated Postoperative Inflammatory Biomarkers Are Associated with Short- and Medium-Term Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Surgery. *J. Anesth.*, 25, 1-9.
- Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ & Pagel PS (2011b) Postoperative Delirium and Short-Term Cognitive Dysfunction Occur More Frequently in Patients Undergoing Valve Surgery with or without Coronary Artery Bypass Graft Surgery Compared with Coronary Artery Bypass Graft Surgery Alone: Results of a Pilot Study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 25, 811-816.
- Hudetz JA, Patterson KM, Byrne AJ, Iqbal Z, Gandhi SD, Wartier DC & Pagel PS (2009a) A History of Alcohol Dependence Increases the Incidence and Severity of Postoperative Cognitive Dysfunction in Cardiac Surgical Patients. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, 6, 2725-2739.
- Hudetz JA, Patterson KM, Byrne AJ, Pagel PS & Wartier DC (2009b) Postoperative Delirium Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction at One Week after Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass. *Psychol. Rep.*, 105, 921-932.
- Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD & Pagel PS (2011c) Metabolic Syndrome Exacerbates Short-Term Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Undergoing Cardiac Surgery: Results of a Pilot Study. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.*, 25, 282-287.
- Jacobson NS & Truax P (1991) Clinical Significance: A Statistical Approach to Defining Meaningful Change in Psychotherapy Research. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 59, 12-19.
- Jensen BO, Rasmussen LS & Steinbruchel DA (2008) Cognitive Outcomes in Elderly High-Risk Patients 1 Year after Off-Pump Versus on-Pump Coronary Artery Bypass Grafting. A Randomized Trial. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.*, 34, 1016-1021.
- Ji MH, Yuan HM, Zhang GF, Li XM, Dong L, Li WY, Zhou ZQ & Yang JJ (2013) Changes in Plasma and Cerebrospinal Fluid Biomarkers in Aged Patients with Early Postoperative Cognitive Dysfunction Following Total Hip-Replacement Surgery. *J. Anesth.*, 27, 236-242.
- Jick H, Zornberg G, Jick S, Seshadri S & Drachman D (2000) Statins and the Risk of Dementia. *The Lancet*, 356, 1627-1631.
- Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibanaz MT & Moller JT (2002) Postoperative Cognitive Dysfunction in Middle-Aged Patients. *Anesthesiology*, 96, 1351-1357.

- Kagami SI, Owada T, Kanari H, Saito Y, Suto A, Ikeda K, Hirose K, Watanabe N, Iwamoto I & Nakajima H (2009) Protein Geranylgeranylation Regulates the Balance between Th17 Cells and Foxp3+ Regulatory T Cells. *Int. Immunol.*, 21, 679-689.
- Kannel WB (1961) Factors of Risk in the Development of Coronary Heart Disease—Six-Year Follow-up Experience. *Ann. Intern. Med.*, 55, 33.
- Kaptoge S, Seshasai SRK, Gao P, Freitag DF, Butterworth AS, Borglykke A, Di Angelantonio E, Gudnason V, Rumley A, Lowe GDO, Jorgensen T & Danesh J (2014) Inflammatory Cytokines and Risk of Coronary Heart Disease: New Prospective Study and Updated Meta-Analysis. 35, 578-589.
- Kara I, Erkin A, Sacli H, Demirtas M, Percin B, Diler MS & Kirali K (2015) The Effects of near-Infrared Spectroscopy on the Neurocognitive Functions in the Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting with Asymptomatic Carotid Artery Disease: A Randomized Prospective Study. *Annals of thoracic and cardiovascular surgery : official journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, 21, 544-550.
- Karow T & Lang-Roth R (2018) *Allgemeine Und Spezielle Pharmakologie Und Toxikologie 2019: Vorlesungsorientierte Darstellung Und Klinischer Leitfaden Für Studium Und Praxis*, Eigenverlag, o.O., 709-711.
- Khan FN & Dehghan MHG (2011) Enhanced Bioavailability of Atorvastatin Calcium from Stabilized Gastric Resident Formulation. *AAPS PharmSciTech*, 12, 1077-1086.
- Khokhar B, Simoni-Wastila L, Slejko JF, Perfetto E, Zhan M & Smith GS (2017) In-Hospital Mortality Following Traumatic Brain Injury among Older Medicare Beneficiaries, Comparing Statin Users with Nonusers. *J. Pharm. Technol.*, 33, 225-236.
- Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, De Santi S, Li Y, Haile M, De Leon MJ & Bekker A (2012) Surgery and Brain Atrophy in Cognitively Normal Elderly Subjects and Subjects Diagnosed with Mild Cognitive Impairment. *Anesthesiology*, 116, 603-612.
- Klinger RY, Cooter M, Berger M, Podgoreanu MV, Stafford-Smith M, Ortel TL, Welsby IJ, Levy JH, Rinder HM, Newman MF & Mathew JP (2016) Effect of Intravenous Lidocaine on the Transcerebral Inflammatory Response During Cardiac Surgery: A Randomized-Controlled Trial. 63, 1223-1232.
- Knipp SC, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Thielmann M, Losch C, Diener HC & Jakob H (2008) Cognitive Outcomes Three Years after Coronary Artery Bypass Surgery: Relation to Diffusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging. *Ann. Thorac. Surg.*, 85, 872-879.

- Knipp SC, Weimar C, Schlamann M, Schweter S, Wendt D, Thielmann M, Benedik J & Jakob H (2017) Early and Long-Term Cognitive Outcome after Conventional Cardiac Valve Surgery. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.*, 24, 534-540.
- Koenig MA, Grega MA, Bailey MM, Pham LD, Zeger SL, Baumgartner WA & Mckhann GM (2009) Statin Use and Neurologic Morbidity after Coronary Artery Bypass Grafting: A Cohort Study. 73, 2099-2106.
- Kok WF, Van Harten AE, Koene BM, Mariani MA, Koerts J, Tucha O, Absalom AR & Scheeren TW (2014) A Pilot Study of Cerebral Tissue Oxygenation and Postoperative Cognitive Dysfunction among Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting Randomised to Surgery with or without Cardiopulmonary Bypass. *Anaesthesia*, 69, 613-622.
- Konishi Y, Evered LA, Scott DA & Silbert BS (2018) Postoperative Cognitive Dysfunction after Sevoflurane or Propofol General Anaesthesia in Combination with Spinal Anaesthesia for Hip Arthroplasty. *Anaesth. Intensive Care*, 46, 596-600.
- Kuhlmann CR, Gerigk M, Bender B, Closhen D, Lessmann V & Luhmann HJ (2008) Fluvastatin Prevents Glutamate-Induced Blood-Brain-Barrier Disruption in Vitro. *Life Sci.*, 82, 1281-1287.
- Lachmann G, Feinkohl I, Borchers F, Ottens TH, Nathoe HM, Sauer AM, Dieleman JM, Radtke FM, Van Dijk D, Spies C & Pischon T (2018) Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.*, 46, 193-206.
- Lagoo JY, D'souza MC, Kartha A & Kutappa AM (2018) Role of Ulinastatin, a Trypsin Inhibitor, in Severe Acute Pancreatitis in Critical Care Setting: A Retrospective Analysis. *J. Crit. Care*, 45, 27-32.
- Laufs U, Gertz K, Huang P, Nickenig G, Böhm M, Dirnagl U & Endres M (2000) Atorvastatin Upregulates Type Ii Nitric Oxide Synthase in Thrombocytes, Decreases Platelet Activation, and Protects from Cerebral Ischemia in Normocholesterolemic Mice. *Stroke*, 31, 2442-2449.
- Laufs U, La Fata V, Plutzky J & Liao JK (1998) Upregulation of Endothelial Nitric Oxide Synthase by Hmg Coa Reductase Inhibitors. *Circulation*, 97, 1129-1135.
- Li G, Larson EB, Sonnen JA, Shofer JB, Petrie EC, Schantz A, Peskind ER, Raskind MA, Breitner JCS & Montine TJ (2007) Statin Therapy Is Associated with Reduced Neuropathologic Changes of Alzheimer Disease. *Neurology*, 69, 878-885.

- Li WX, Luo RY, Chen C, Li X, Ao JS, Liu Y & Yin YQ (2019) Effects of Propofol, Dexmedetomidine, and Midazolam on Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients: A Randomized Controlled Preliminary Trial. *Chin. Med. J. (Engl.)*, 132, 437-445.
- Li Y, He R, Chen S & Qu Y (2015) Effect of Dexmedetomidine on Early Postoperative Cognitive Dysfunction and Peri-Operative Inflammation in Elderly Patients Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy. *Exp. Ther. Med.*, 10, 1635-1642.
- Li YC, Xi CH, An YF, Dong WH & Zhou M (2012) Perioperative Inflammatory Response and Protein S-100 β Concentrations - Relationship with Post-Operative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients. 56, 595-600.
- Lili X, Zhiyong H & Jianjun S (2013) A Preliminary Study of the Effects of Ulinastatin on Early Postoperative Cognition Function in Patients Undergoing Abdominal Surgery. *Neurosci. Lett.*, 541, 15-19.
- Liu YH, Wang DX, Li LH, Wu XM, Shan GJ, Su Y, Li J, Yu QJ, Shi CX, Huang YN & Sun W (2009) The Effects of Cardiopulmonary Bypass on the Number of Cerebral Microemboli and the Incidence of Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesth. Analg.*, 109, 1013-1022.
- Lu X, Jin X, Yang S & Xia Y (2018) The Correlation of the Depth of Anesthesia and Postoperative Cognitive Impairment: A Meta-Analysis Based on Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Anesth.*, 45, 55-59.
- Macleod CM & Avery OT (1941a) The Occurrence During Acute Infections of a Protein Not Normally Present in the Blood : li. Isolation and Properties of the Reactive Protein. *J. Exp. Med.*, 73, 183-190.
- Macleod CM & Avery OT (1941b) The Occurrence During Acute Infections of a Protein Not Normally Present in the Blood : lii. Immunological Properties of the C-Reactive Protein and Its Differentiation from Normal Blood Proteins. *J. Exp. Med.*, 73, 191-200.
- Martin J, Heymann A, Bäsell K, Baron R, Biniek R, Bürkle H, Dall P, Dictus C, Eggers V & Eichler I (2010) S3-Leitlinie Zu Analgesie, Sedierung Und Delirmanagement in Der Intensivmedizin–Kurzversion. *GMS German Medical Science*, 8, 1-31.
- Mason SE, Noel-Storr A & Ritchie CW (2010) The Impact of General and Regional Anesthesia on the Incidence of Post-Operative Cognitive Dysfunction and Post-Operative Delirium: A Systematic Review with Meta-Analysis. *J. Alzheimers Dis.*, 22 Suppl 3, 67-79.
- Massaro M, Zampolli A, Scoditti E, Carluccio MA, Storelli C, Distante A & De Caterina R (2010) Statins Inhibit Cyclooxygenase-2 and Matrix Metalloproteinase-9 in Human Endothelial Cells: Anti-Angiogenic Actions Possibly Contributing to Plaque Stability. *Cardiovasc. Res.*, 86, 311-320.

- Mathew JP, Grocott HP, Mccurdy JR, Ti LK, Davis RD, Laskowitz DT, Podgoreanu MV, Swaminathan M, Lynch J, Stafford-Smith M, White WD & Newman MF (2005) Preoperative Statin Therapy Does Not Reduce Cognitive Dysfunction after Cardiopulmonary Bypass. *19*, 294-299.
- Mccarey DW, Mcinnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakova O, Ford I, Capell HA & Sattar N (2004) Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (Tara): Double-Blind, Randomised Placebo-Controlled Trial. *The Lancet*, 363, 2015-2021.
- Mcdonagh DL, Mathew JP, White WD, Phillips-Bute B, Laskowitz DT, Podgoreanu MV & Newman MF (2010) Cognitive Function after Major Noncardiac Surgery, Apolipoprotein E4 Genotype, and Biomarkers of Brain Injury. *Anesthesiology*, 112, 852-859.
- Mcguinness B, Craig D, Bullock R & Passmore P (2016) Statins for the Prevention of Dementia. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 10.1002/14651858.CD003160.pub3.
- Mocco J, Wilson DA, Komotar RJ, Zurica J, Mack WJ, Halazun HJ, Hatami R, Sciacca RR, Connolly ES, Jr. & Heyer EJ (2006) Predictors of Neurocognitive Decline after Carotid Endarterectomy. *Neurosurgery*, 58, 844-850; discussion 844-850.
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, Van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE & Gravenstein JS (1998) Long-Term Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly: Ispocd1 Study. *The Lancet*, 351, 857-861.
- Monk MDMSTerri g, Weldon MDB c, Garvan PDCyndi w, Dede PDDuane e, Van Der Aa MSMaria t, Heilman MDKenneth m & Gravenstein MDJoachim s (2008) Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. *Anesthesiology*, 108, 18-30.
- Montaner J, Bustamante A, Garcia-Matas S, Martinez-Zabaleta M, Jimenez C, De La Torre J, Rubio FR, Segura T, Masjuan J, Canovas D, Freijo M, Delgado-Mederos R, Tejada J, Lago A, Bravo Y, Corbeto N, Giralt D, Vives-Pastor B, De Arce A, Moniche F, Delgado P & Ribo M (2016) Combination of Thrombolysis and Statins in Acute Stroke Is Safe: Results of the Stars Randomized Trial (Stroke Treatment with Acute Reperfusion and Simvastatin). *Stroke*, 47, 2870-2873.
- Morishita S, Oku H, Horie T, Tonari M, Kida T, Okubo A, Sugiyama T, Takai S, Hara H & Ikeda T (2014) Systemic Simvastatin Rescues Retinal Ganglion Cells from Optic Nerve Injury Possibly through Suppression of Astroglial Nf-Kappab Activation. *PLoS One*, 9, e84387.
- Murkin JM, Newman SP, Stump DA & Blumenthal JA (1995) Statement of Consensus on Assessment of Neurobehavioral Outcomes after Cardiac Surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 59, 1289-1295.

- Murniece S, Soehle M, Vanags I & Mamaja B (2019) Near Infrared Spectroscopy Based Clinical Algorithm Applicability During Spinal Neurosurgery and Postoperative Cognitive Disturbances. *Medicina (Kaunas)*, 55.
- Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG & Blumenthal JA (2001) Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary-Artery Bypass Surgery. *N. Engl. J. Med.*, 344, 395-402.
- Oesterle A, Laufs U & Liao JK (2017) Pleiotropic Effects of Statins on the Cardiovascular System. *Circ. Res.*, 120, 229-243.
- Ostrowski SM, Johnson K, Siefert M, Shank S, Sironi L, Wolozin B, Landreth GE & Ziady AG (2016) Simvastatin Inhibits Protein Isoprenylation in the Brain. *Neuroscience*, 329, 264-274.
- Ostrowski SM, Wilkinson BL, Golde TE & Landreth G (2007) Statins Reduce Amyloid-B Production through Inhibition of Protein Isoprenylation. *J. Biol. Chem.*, 282, 26832-26844.
- Ottens TH, Dieleman JM, Sauër A-MC, Peelen LM, Nierich AP, De Groot WJ, Nathoe HM, Buijsrogge MP, Kalkman CJ & Van Dijk D (2014) Effects of Dexamethasone on Cognitive Decline after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*, 121, 492-500.
- Page VJ, Casarin A, Ely EW, Zhao XB, Mcdowell C, Murphy L & Mcauley DF (2017) Evaluation of Early Administration of Simvastatin in the Prevention and Treatment of Delirium in Critically Ill Patients Undergoing Mechanical Ventilation (Modus): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Lancet Respir Med*, 5, 727-737.
- Paredes S, Cortinez L, Contreras V & Silbert B (2016) Post-Operative Cognitive Dysfunction at 3 Months in Adults after Non-Cardiac Surgery: A Qualitative Systematic Review. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 60, 1043-1058.
- Patel N, Horsfield MA, Banahan C, Janus J, Masters K, Morlese J, Egan V & Chung EM (2015a) Impact of Perioperative Infarcts after Cardiac Surgery. *Stroke*, 46, 680-686.
- Patel N, Minhas JS & Chung EML (2015b) Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc. Psychiatry Neurol.*, 2015, 12.
- Patron E, Messerotti Benvenuti S, Zanatta P, Polesel E & Palomba D (2013) Preexisting Depressive Symptoms Are Associated with Long-Term Cognitive Decline in Patients after Cardiac Surgery. *Gen. Hosp. Psychiatry*, 35, 472-479.

- Paumelle RJ, Blanquart C, Briand O, Barbier O, Duhem C, Woerly GT, Percevault FDR, Fruchart J-C, Dombrowicz D, Glineur C & Staels B (2006) Acute Antiinflammatory Properties of Statins Involve Peroxisome Proliferator-Activated Receptor-A Via Inhibition of the Protein Kinase C Signaling Pathway. *Circ. Res.*, 98, 361-369.
- Peng L, Xu L & Ouyang W (2013) Role of Peripheral Inflammatory Markers in Postoperative Cognitive Dysfunction (Pocd): A Meta-Analysis. *PLoS ONE [Electronic Resource]*, 8, e79624.
- Petermann F (2011) Hospital Anxiety and Depression Scale, Deutsche Version (Hads-D). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 59, 251-253.
- Petermann F (2012) *Wechsler Adult Intelligence Scale – Fourth Edition, Deutschsprachige Adaptation Nach David Wechsler*, NCS Pearson, Frankfurt a.M.
- Pignatelli P, Carnevale R, Pastori D, Cangemi R, Napoleone L, Bartimoccia S, Nocella C, Basili S & Violi F (2012) Immediate Antioxidant and Antiplatelet Effect of Atorvastatin Via Inhibition of Nox2. 126, 92-103.
- Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF & Bar-Yosef S (2007) Intraoperative Hyperglycemia and Cognitive Decline after Cabg. *The Annals of Thoracic Surgery*, 84, 1467-1473.
- Quan C, Chen J, Luo Y, Zhou L, He X, Liao Y, Chou J, Guo Q, Chen AF & Wen O (2019) Bis-Guided Deep Anesthesia Decreases Short-Term Postoperative Cognitive Dysfunction and Peripheral Inflammation in Elderly Patients Undergoing Abdominal Surgery. *Brain Behav*, 9, e01238.
- Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD & Spies CD (2013) Monitoring Depth of Anaesthesia in a Randomized Trial Decreases the Rate of Postoperative Delirium but Not Postoperative Cognitive Dysfunction. *Br. J. Anaesth.*, 110 Suppl 1, i98-105.
- Rasmussen LS (1998) Defining Postoperative Cognitive Dysfunction. *Eur. J. Anaesthesiol.*, 15, 761-764.
- Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD & Moller JT (2003) Does Anaesthesia Cause Postoperative Cognitive Dysfunction? A Randomised Study of Regional Versus General Anaesthesia in 438 Elderly Patients. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 47, 260-266.
- Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD & Moller JT (2001) The Assessment of Postoperative Cognitive Function. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 45, 275-289.

- Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J, Hanning CD, Kuipers HM, Abildstrom H, Papaioannou A, Raeder J, Yli-Hankala A, Sneyd JR, Munoz L & Moller JT (2005) Is Peri-Operative Cortisol Secretion Related to Post-Operative Cognitive Dysfunction? *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 49, 1225-1231.
- Rasmussen LS, Schmehl W & Jakobsson J (2006) Comparison of Xenon with Propofol for Supplementary General Anaesthesia for Knee Replacement: A Randomized Study. *Br. J. Anaesth.*, 97, 154-159.
- Reitan RM (1992) *Trail Making Test: Manual for Administration and Scoring*, Reitan Neuropsychology Laboratory.
- Reitz C, Tang M-X, Luchsinger J & Mayeux R (2004) Relation of Plasma Lipids to Alzheimer Disease and Vascular Dementia. *Arch. Neurol.*, 61, 705.
- Rezaie-Majd A, Maca T, Bucek RA, Valent P, Müller MR, Husslein P, Kashanipour A, Minar E & Baghestanian M (2002) Simvastatin Reduces Expression of Cytokines Interleukin-6, Interleukin-8, and Monocyte Chemoattractant Protein-1 in Circulating Monocytes from Hypercholesterolemic Patients. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, 22, 1194-1199.
- Richardson K, Schoen M, French B, Umscheid CA, Mitchell MD, Arnold SE, Heidenreich PA, Rader DJ & Degoma EM (2013) Statins and Cognitive Function. *Ann. Intern. Med.*, 159, 688.
- Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F & Braunwald E (1999) Long-Term Effects of Pravastatin on Plasma Concentration of C-Reactive Protein. *Circulation*, 100, 230-235.
- Rodriguez RA, Rubens FD, Wozny D & Nathan HJ (2010) Cerebral Emboli Detected by Transcranial Doppler During Cardiopulmonary Bypass Are Not Correlated with Postoperative Cognitive Deficits. *Stroke*, 41, 2229-2235.
- Rörtgen D, Kloos J, Fries M, Grottko O, Rex S, Rossaint R & Coburn M (2010) Comparison of Early Cognitive Function and Recovery after Desflurane or Sevoflurane Anaesthesia in the Elderly: A Double-Blinded Randomized Controlled Trial. *Br. J. Anaesth.*, 104, 167-174.
- Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein JH, Rasmussen LS, Crosby GJ & Inouye SK (2008) Delirium Is Associated with Early Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anaesthesia*, 63, 941-947.
- Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, Mcglinchey RE, Crosby G, Levitsky S & Marcantonio ER (2010) Measurement of Post-Operative Cognitive Dysfunction after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Acta Anaesthesiol. Scand.*, 54, 663-677.
- Sano M, Bell KL, Galasko D, Galvin JE, Thomas RG, Van Dyck CH & Aisen PS (2011) A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Simvastatin to Treat Alzheimer Disease. *Neurology*, 77, 556-563.

- Santonocito C, De Loecker I, Donadello K, Moussa MD, Markowicz S, Gullo A & Vincent JL (2014) C-Reactive Protein Kinetics after Major Surgery. *Anesth. Analg.*, 119, 624-629.
- Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, St. George-Hyslop PH, Pericak-Vance MA, Joo SH, Rosi BL, Gusella JF, Crapper-Maclachlan DR, Alberts MJ, Hulette C, Crain B, Goldgaber D & Roses AD (1993) Association of Apolipoprotein E Allele 4 with Late-Onset Familial and Sporadic Alzheimer's Disease. *Neurology*, 43, 1467-1467.
- Scandinavian Simvastatin Survival Study G (1994) Randomised Trial of Cholesterol Lowering in 4444 Patients with Coronary Heart Disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4s). *The Lancet*, 344, 1383-1389.
- Schaefer ST, Koenigsperger S, Olotu C & Saller T (2019) Biomarkers and Postoperative Cognitive Function. *Curr. Opin. Anaesthesiol.*, 32, 92-100.
- Seitz DP, Shah PS, Herrmann N, Beyene J & Siddiqui N (2011) Exposure to General Anesthesia and Risk of Alzheimer's Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. 11, 83.
- Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG & Shaw DA (1987) Long-Term Intellectual Dysfunction Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Six Month Follow-up Study. *Q. J. Med.*, 62, 259-268.
- Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, Macfarlane PW, Mckillop JH & Packard CJ (1995) Prevention of Coronary Heart Disease with Pravastatin in Men with Hypercholesterolemia. *N. Engl. J. Med.*, 333, 1301-1308.
- Sierra S, Ramos MC, Molina P, Esteo C, Vazquez JA & Burgos JS (2011) Statins as Neuroprotectants: A Comparative in Vitro Study of Lipophilicity, Blood-Brain-Barrier Penetration, Lowering of Brain Cholesterol, and Decrease of Neuron Cell Death. *J. Alzheimers Dis.*, 23, 307-318.
- Silbert BS, Evered LA & Scott DA (2014) Incidence of Postoperative Cognitive Dysfunction after General or Spinal Anaesthesia for Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy. *Br. J. Anaesth.*, 113, 784-791.
- Silbert BS, Evered LA, Scott DA & Cowie TF (2008) The Apolipoprotein E Epsilon4 Allele Is Not Associated with Cognitive Dysfunction in Cardiac Surgery. *Ann. Thorac. Surg.*, 86, 841-847.
- Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N & Rasmussen LS (2009) Long-Term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology*, 110, 548-555.
- Steinmetz J, Siersma V, Kessing LV & Rasmussen LS (2013) Is Postoperative Cognitive Dysfunction a Risk Factor for Dementia? A Cohort Follow-up Study. *Br. J. Anaesth.*, 110 Suppl 1, i92-97.

- Stokkeland K, Höijer J, Bottai M, Söderberg-Löfdal K & Bergquist A (2019) Statin Use Is Associated with Improved Outcomes of Patients with Primary Sclerosing Cholangitis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, 17, 1860-1866.e1861.
- Strandberg TE, Vanhanen H & Tikkanen MJ (1999) Effect of Statins on C-Reactive Protein in Patients with Coronary Artery Disease. *The Lancet*, 353, 118-119.
- Sun B, Rui R, Pan H, Zhang L & Wang X (2018) Effect of Combined Use of Astragaloside Iv (Asiv) and Atorvastatin (Av) on Expression of Ppar- Γ and Inflammation-Associated Cytokines in Atherosclerosis Rats. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*, 24, 6229-6236.
- Tanaka S, Kondo H, Kanda K, Ashino T, Nakamachi T, Sekikawa K, Iwakura Y, Shioda S, Numazawa S & Yoshida T (2011) Involvement of Interleukin-1 in Lipopolysaccharide-Induced Microglial Activation and Learning and Memory Deficits. *J. Neurosci. Res.*, 89, 506-514.
- Tang N, Jiang R, Wang X, Wen J, Liu L, Wu J & Zhang C (2017) Insulin Resistance Plays a Potential Role in Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Following Cardiac Valve Surgery. *Brain Res.*, 1657, 377-382.
- Ter Riet G, Korevaar DA, Leenaars M, Sterk PJ, Van Noorden CJF, Bouter LM, Lutter R, Elferink RPO & Hooft L (2012) Publication Bias in Laboratory Animal Research: A Survey on Magnitude, Drivers, Consequences and Potential Solutions. 7, e43404.
- Terrando N, Eriksson LI, Kyu Ryu J, Yang T, Monaco C, Feldmann M, Jonsson Fagerlund M, Charo IF, Akassoglou K & Maze M (2011) Resolving Postoperative Neuroinflammation and Cognitive Decline. *Ann. Neurol.*, 70, 986-995.
- Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BMJ, Feldmann M & Maze M (2010) Tumor Necrosis Factor- Triggers a Cytokine Cascade Yielding Postoperative Cognitive Decline. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107, 20518-20522.
- Tillett WS & Francis T, Jr. (1930) Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *J. Exp. Med.*, 52, 561-571.
- Trafidlo T, Gaszynski T, Gaszynski W & Nowakowska-Domagala K (2015) Intraoperative Monitoring of Cerebral Nirs Oximetry Leads to Better Postoperative Cognitive Performance: A Pilot Study. *Int. J. Surg.*, 16, 23-30.
- Trubnikova OA, Maleva OV, Tarasova IV, Mamontova AS, Uchasova EG & Barbarash OL (2015) [Effect of Statins on Development of Early Cognitive Dysfunction after Coronary Artery Bypass Grafting]. *Kardiologija*, 55, 49-56.

- Tzimas P, Samara E, Petrou A, Korompilias A, Chalkias A & Papadopoulos G (2018) The Influence of Anesthetic Techniques on Postoperative Cognitive Function in Elderly Patients Undergoing Hip Fracture Surgery: General Vs Spinal Anesthesia. *Injury*, 49, 2221-2226.
- Uekawa K, Hasegawa Y, Ma M, Nakagawa T, Katayama T, Sueta D, Toyama K, Kataoka K, Koibuchi N, Kawano T, Kuratsu J & Kim-Mitsuyama S (2014) Rosuvastatin Ameliorates Early Brain Injury after Subarachnoid Hemorrhage Via Suppression of Superoxide Formation and Nuclear Factor-Kappa B Activation in Rats. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.*, 23, 1429-1439.
- Van Der Meij E, Koning GG, Vriens PW, Peeters MF, Meijer CA, Kortekaas KE, Dalman RL, Van Bockel JH, Hanemaaijer R, Kooistra T, Kleemann R & Lindeman JH (2013) A Clinical Evaluation of Statin Pleiotropy: Statins Selectively and Dose-Dependently Reduce Vascular Inflammation. *PLoS One*, 8, e53882.
- Van Dijk D, Jansen EW, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, Lahpor JR, Borst C, Keizer AM, Nathoe HM, Grobbee DE, De Jaegere PP & Kalkman CJ (2002) Cognitive Outcome after Off-Pump and on-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Randomized Trial. *JAMA*, 287, 1405-1412.
- Van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EW, Grobbee DE, De Jaegere PP & Kalkman CJ (2007) Cognitive and Cardiac Outcomes 5 Years after Off-Pump Vs on-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA*, 297, 701-708.
- Vizcaychipi MP, Watts HR, O'dea KP, Lloyd DG, Penn JW, Wan Y, Pac-Soo C, Takata M & Ma D (2014) The Therapeutic Potential of Atorvastatin in a Mouse Model of Postoperative Cognitive Decline. *Ann. Surg.*, 259, 1235-1244.
- Wagstaff LR, Mitton MW, Arvik BM & Doraiswamy PM (2003) Statin-Associated Memory Loss: Analysis of 60 Case Reports and Review of the Literature. *Pharmacotherapy*, 23, 871-880.
- Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M & Maze M (2007) Postoperative Impairment of Cognitive Function in Rats: A Possible Role for Cytokine-Mediated Inflammation in the Hippocampus. *Anesthesiology*, 106, 436-443.
- Wang KY, Yang QY, Tang P, Li HX, Zhao HW & Ren XB (2017) Effects of Ulinastatin on Early Postoperative Cognitive Function after One-Lung Ventilation Surgery in Elderly Patients Receiving Neoadjuvant Chemotherapy. *Metab. Brain Dis.*, 32, 427-435.

- Wassmann S, Laufs U, Bäumer AT, Müller K, Ahlbory K, Linz W, Itter G, Rosen R, Böhm M & Nickenig G (2001) Hmg-Coa Reductase Inhibitors Improve Endothelial Dysfunction in Normocholesterolemic Hypertension Via Reduced Production of Reactive Oxygen Species. *Hypertension*, 37, 1450-1457.
- Wei H, Liang G, Yang H, Wang Q, Hawkins B, Madesh M, Wang S & Eckenhoff RG (2008) The Common Inhalational Anesthetic Isoflurane Induces Apoptosis Via Activation of Inositol 1,4,5-Trisphosphate Receptors. *Anesthesiology*, 108, 251-260.
- Weng TC, Yang YHK, Lin SJ & Tai SH (2010) A Systematic Review and Meta-Analysis on the Therapeutic Equivalence of Statins. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 35, 139-151.
- Wolozin B (2000) Decreased Prevalence of Alzheimer Disease Associated with 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme a Reductase Inhibitors. *Arch. Neurol.*, 57, 1439.
- Wood WG, Mupsilonller WE & Eckert GP (2014) Statins and Neuroprotection: Basic Pharmacology Needed. *Mol. Neurobiol.*, 50, 214-220.
- Wu C, Wang R, Li X & Chen J (2016) Preoperative Serum Microrna-155 Expression Independently Predicts Postoperative Cognitive Dysfunction after Laparoscopic Surgery for Colon Cancer. *Med. Sci. Monit.*, 22, 4503-4508.
- Wu Z, Zhang M, Zhang Z, Dong W, Wang Q & Ren J (2018) Ratio of Beta-Amyloid Protein (A β) and Tau Predicts the Postoperative Cognitive Dysfunction on Patients Undergoing Total Hip/Knee Replacement Surgery. *Exp. Ther. Med.*, 15, 878-884.
- Xie Z, Culley DJ, Dong Y, Zhang G, Zhang B, Moir RD, Frosch MP, Crosby G & Tanzi RE (2008) The Common Inhalation Anesthetic Isoflurane Induces Caspase Activation and Increases Amyloid B-Protein Level in Vivo. *Ann. Neurol.*, 64, 618-627.
- Xu Q, Yan Q & Chen S (2018) Ulinastatin Is Effective in Reducing Mortality for Critically Ill Patients with Sepsis: A Causal Mediation Analysis. *Sci. Rep.*, 8, 14360.
- Xu X, Gao W, Cheng S, Yin D, Li F, Wu Y, Sun D, Zhou S, Wang D, Zhang Y, Jiang R & Zhang J (2017) Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Mechanisms of Atorvastatin in a Murine Model of Traumatic Brain Injury. *J. Neuroinflammation*, 14.
- Yamamoto A, Sudo H & Endo A (1980) Therapeutic Effects of MI-236b in Primary Hypercholesterolemia. *Atherosclerosis*, 35, 259-266.

- Yamanouchi D, Banno H, Nakayama M, Sugimoto M, Fujita H, Kobayashi M, Kuwano H & Komori K (2005) Hydrophilic Statin Suppresses Vein Graft Intimal Hyperplasia Via Endothelial Cell-Tropic Rho-Kinase Inhibition. *J. Vasc. Surg.*, 42, 757-764.
- Yang CH, Kao MC, Shih PC, Li KY, Tsai PS & Huang CJ (2015) Simvastatin Attenuates Sepsis-Induced Blood-Brain Barrier Integrity Loss. *J. Surg. Res.*, 194, 591-598.
- Yang D, Knight RA, Han Y, Karki K, Zhang J, Chopp M & Seyfried DM (2013) Statins Protect the Blood Brain Barrier Acutely after Experimental Intracerebral Hemorrhage. *J Behav Brain Sci*, 3, 100-106.
- Yoshimura K, Nagasawa A, Kudo J, Onoda M, Morikage N, Furutani A, Aoki H & Hamano K (2015) Inhibitory Effect of Statins on Inflammation-Related Pathways in Human Abdominal Aortic Aneurysm Tissue. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 11213-11228.
- Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, Takashima R, Kimura K, Morimoto T, Tanada S, Iida T, Kuroda J, Nose A, Tatebayashi K, Shimizu F, Tsudaka S, Takeuchi M, Hiyama N, Oki Y, Hagii J, Saito S, Matsumoto T, Tanaka Y, Kuramoto Y, Mikami K, Shinoda N, Shimo D, Soneda J, Tokuda K, Matsuda K, Hiroto K, Yamaura I, Okada T, Hirano T, Kuwayama N & Teramukai S (2017) Randomized Controlled Trial of Early Versus Delayed Statin Therapy in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, 48, 3057-3063.
- Zhang B, Dong Y, Zhang G, Moir RD, Xia W, Yue Y, Tian M, Culley DJ, Crosby G, Tanzi RE & Xie Z (2008) The Inhalation Anesthetic Desflurane Induces Caspase Activation and Increases Amyloid B-Protein Levels under Hypoxic Conditions. *J. Biol. Chem.*, 283, 11866-11875.
- Zhang M, Zhang YH, Fu HQ, Zhang QM & Wang TL (2018) Ulinastatin May Significantly Improve Postoperative Cognitive Function of Elderly Patients Undergoing Spinal Surgery by Reducing the Translocation of Lipopolysaccharide and Systemic Inflammation. *Front. Pharmacol.*, 9, 1007.
- Zhang Y, Bao H-G, Lv Y-L, Si Y-N, Han L, Wang H-Y, Gao Y-J, Jiang W-Q & Zhang C (2019) Risk Factors for Early Postoperative Cognitive Dysfunction after Colorectal Surgery. *BMC Anesthesiol.*, 19.
- Zhao DF, Edelman JJ, Seco M, Bannon PG, Wilson MK, Byrom MJ, Thourani V, Lamy A, Taggart DP, Puskas JD & Vallely MP (2017) Coronary Artery Bypass Grafting With and without Manipulation of the Ascending Aorta. 69, 924-936.

- Zhi XL, Li CY, Xue M, Hu Y & Ji Y (2016) Changes in Cognitive Function Due to Combined Propofol and Remifentanil Treatment Are Associated with Phosphorylation of Tau in the Hippocampus, Abnormal Total Water and Calcium Contents of the Brain, and Elevated Serum S100beta Levels. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 20, 2156-2162.
- Zuniga MC, Tran TB, Baughman BD, Raghuraman G, Hitchner E, Rosen A & Zhou W (2016) A Prospective Evaluation of Systemic Biomarkers and Cognitive Function Associated with Carotid Revascularization. *Ann. Surg.*, 264, 659-665.

10 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Ausschlusskriterien.	34
Tabelle 2 Häufigkeiten zutreffender Ausschlusskriterien.....	45
Tabelle 3 Kreuztabelle Geschlecht und Dropout. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.....	48
Tabelle 4 Kreuztabelle Geschlecht und Studienteilnahme. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.	48
Tabelle 5 Demografische und medizinische Variablen im Vergleich zwischen Statin- und Nicht-Statin-Patienten. *) Signifikante Unterschiede wurden mit * markiert. a) Bei nicht normal verteilten Häufigkeiten wurde der Mann-Whitney-Test durchgeführt.	55
Tabelle 6 Absolute Häufigkeiten der von Statin-Patienten eingenommenen Wirkstoffe und Dosierungen, angegeben als Simvastatin-Äquivalent. Relative Häufigkeiten in Klammern.	56
Tabelle 7 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD nach einer Woche. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.....	60
Tabelle 8 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD nach drei Monaten. Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.....	61
Tabelle 9 Kreuztabelle Einnahme von mind. 40 mg Simvastatin vs. Nicht-Statin-Patienten und POCD zu T ₁ . Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.....	66
Tabelle 10 Kreuztabelle Einnahme von mind. 40 mg Simvastatin vs. Nicht-Statin-Patienten und POCD zu T ₂ . Angegeben sind absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern.....	66
Tabelle 11 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T ₁ bei koronarchirurgischen Patienten. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fischer p = 1,00).....	108
Tabelle 12 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T ₂ bei koronarchirurgischen Patienten. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fischer p = 1,00).....	108
Tabelle 13 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T ₁ bei klappenchirurgischen Patienten. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern ($\chi^2_{(1)} = 1,086, p = 0,356$).	108
Tabelle 14 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T ₂ bei klappenchirurgischen Patienten. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern ($\chi^2 = 0,21, p = 0,646$).	109
Tabelle 15 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T ₁ bei TAVI. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher p = 1,00).	109

Tabelle 16 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T ₂ bei TAVI. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher p = 1,00).	109
Tabelle 17 Kreuztabelle POCD zu T ₁ und Statineinnahme bei Patienten mit CRP unterhalb des ersten Quartils. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher p = 1,00).....	110
Tabelle 18 Kreuztabelle POCD zu T ₁ und Statineinnahme bei Patienten mit CRP unterhalb des ersten Quartils. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher p = 0,486).....	110
Tabelle 19 Kreuztabelle Atorvastatin-Patienten vs. Nicht-Statin-Patienten und POCD zu T ₁ . Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher p = 0,185).....	110
Tabelle 20 Kreuztabelle Atorvastatin-Patienten vs. Nicht-Statin-Patienten und POCD zu T ₂ . Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher p = 0,567).....	111

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Übersicht über die Messzeitpunkte und Datenerhebungen im Studienverlauf.	34
Abbildung 2 Entwicklung der Fallzahl im Studienverlauf.	44
Abbildung 3 Absolute Häufigkeiten der Gründe für Dropout zu den verschiedenen Messzeitpunkten.	47
Abbildung 4 Spektrum durchgeführter bzw. geplanter Operationen von Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern im deskriptiven Vergleich. Dargestellt ist der Anteil der jeweiligen Patientengruppen in Prozent, der durch ein bestimmtes Operationsverfahren behandelt wurde bzw. werden sollten. Teilweise wurde mehr als ein Verfahren pro Patienten durchgeführt bzw. geplant, sodass die Summe > 100 % ist.	49
Abbildung 5 Operationsspektrum der operierten Teilnehmer (n = 198). Dargestellt ist der Anteil der Patienten in Prozent, der durch ein Operationsverfahren behandelt wurde. Teilweise kam mehr als ein Verfahren an einem Patienten zur Anwendung, sodass die Summe > 100 % ist (n=198).	50
Abbildung 6 Normalverteilungskurve und Histogramm der Häufigkeitsverteilung des globalen z-Werts (kognitive Leistungsfähigkeit zu T ₀). Die absolute Häufigkeit der Ergebnisse im jeweiligen Wertbereich ist durch Balken dargestellt.	51
Abbildung 7 Zeitpunkte der höchsten postoperativen CRP-Bestimmung (n = 195) und mittlere CRP-Konzentration im Verlauf (n tageweise angegeben, die Fehlerindikatoren zeigen jeweils eine Standardabweichung nach oben und nach unten).	52
Abbildung 8 Normalverteilungskurve und Histogramm der Häufigkeitsverteilung maximaler postoperativer CRP-Werte. Die absolute Häufigkeit der Ergebnisse im jeweiligen Wertbereich ist durch Balken dargestellt.	53
Abbildung 9 Operationsspektrum von Statin-Patienten und Nicht-Statin-Patienten im deskriptiven Vergleich. Dargestellt ist der Anteil der jeweiligen Patientengruppe in Prozent, der durch ein Operationsverfahren behandelt wurde. Teilweise kam mehr als ein Verfahren an einem Patienten zur Anwendung, sodass die Summe > 100 % ist.	56
Abbildung 10 Höchste postoperativ gemessene CRP-Konzentrationen im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne POCD nach einer Woche.	57
Abbildung 11 Höchste postoperativ gemessene CRP-Konzentrationen im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne POCD nach drei Monaten.	58
Abbildung 12 Höchste postoperativ gemessene CRP-Konzentrationen im Vergleich zwischen Patienten mit und ohne Statin in der Dauermedikation.	59

Abbildung 13 Mittlere CRP-Konzentration nach postoperativen Tagen. Eingegangen sind die für den jeweiligen Zeitpunkt verfügbaren Werte der 198 operierten Studienteilnehmer. Fallzahl (n) für Statin- und Nicht Statin-Patienten jeweils tageweise angegeben. Die Fehlerindikatoren zeigen jeweils eine Standardabweichung nach oben und nach unten.....	63
Abbildung 14 CRP-Konzentration am zweiten postoperativen Tag im Vergleich zwischen Statin- und Nicht-Statin-Patienten. Die mit * markierten Ergebnisse unterscheiden sich statistisch signifikant ($p < 0,05$).....	64
Abbildung 15 Höchste postoperativ gemessene CRP-Konzentrationen im Vergleich zwischen Patienten mit mindestens 40 mg/d Simvastatin und Patienten ohne Statin in der Dauermedikation. Die mit * markierten Ergebnisse unterscheiden sich statistisch signifikant ($p < 0,05$).....	65

12 Anhang

12.1 Kreuztabellen und Teststatistiken der Subgruppenanalyse

12.1.1 Operationsbezogene Untergruppen

Tabelle 11 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T₁ bei koronarchirurgischen Patienten. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fischer p = 1,00).

Koronarchirurgie		POCD zu T1		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	10 (21 %)	38 (79 %)	48 (69 %)
	Nein	4 (18 %)	18 (82 %)	22 (31 %)
Gesamt		14 (20 %)	56 (80 %)	70 (100 %)

Tabelle 12 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T₂ bei koronarchirurgischen Patienten. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fischer p = 1,00).

Koronarchirurgie		POCD zu T2		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	1 (4 %)	25 (96 %)	26 (70 %)
	Nein	0 (0 %)	11 (100 %)	11 (30 %)
Gesamt		1 (3 %)	36 (97 %)	37 (100 %)

Tabelle 13 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T₁ bei klappenchirurgischen Patienten. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern ($\chi^2_{(1)} = 1,086, p = 0,356$).

Klappenchirurgie		POCD zu T1		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	7 (37 %)	12 (63 %)	19 (33 %)
	Nein	9 (24 %)	29 (76 %)	38 (67 %)
Gesamt		16 (28 %)	41 (72 %)	57 (100 %)

Tabelle 14 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T₂ bei klappenchirurgischen Patienten. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern ($\chi^2 = 0,21, p = 0,646$).

Klappenchirurgie		POCD T2		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	1 (8 %)	11 (92 %)	12 (35 %)
	Nein	3 (14 %)	19 (86 %)	22 (65 %)
Gesamt		4 (12 %)	30 (88 %)	34 (100 %)

Tabelle 15 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T₁ bei TAVI. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher $p = 1,00$).

TAVI		POCD zu T1		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	1 (13 %)	7 (88 %)	8 (40 %)
	Nein	2 (17 %)	10 (83 %)	12 (60 %)
Gesamt		3 (15 %)	17 (85 %)	20 (100 %)

Tabelle 16 Kreuztabelle Statineinnahme und POCD zu T₂ bei TAVI. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher $p = 1,00$).

TAVI		POCD T2		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	0 (0 %)	2 (100%)	2 (29 %)
	Nein	1 (20 %)	4 (80 %)	5 (71 %)
Gesamt		1 (14 %)	6 (86 %)	7 (100 %)

12.1.2 Patienten mit geringerer CRP-Konzentration

Tabelle 17 Kreuztabelle POCD zu T₁ und Statineinnahme bei Patienten mit CRP unterhalb des ersten Quartils. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher $p = 1,00$).

CRP < 123 mg/l		POCD zu T1		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	2 (10 %)	18 (90 %)	20 (45 %)
	Nein	3 (13 %)	21 (88 %)	24 (55 %)
Gesamt		5 (11 %)	39 (89 %)	44 (100 %)

Tabelle 18 Kreuztabelle POCD zu T₁ und Statineinnahme bei Patienten mit CRP unterhalb des ersten Quartils. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher $p = 0,486$).

CRP < 123 mg/l		POCD zu T2		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	0 (0 %)	9 (100 %)	9 (43 %)
	Nein	2 (17 %)	10 (83 %)	12 (57 %)
Gesamt		2 (10 %)	19 (90 %)	21 (100 %)

12.1.3 Atorvastatin-Patienten

Tabelle 19 Kreuztabelle Atorvastatin-Patienten vs. Nicht-Statin-Patienten und POCD zu T₁. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher $p = 0,185$).

Atorvastatin		POCD zu T1		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	6 (40 %)	9 (60 %)	15 (16 %)
	Nein	17 (21 %)	63 (79 %)	80 (84 %)
Gesamt		23 (24 %)	72 (76 %)	95 (100 %)

Tabelle 20 Kreuztabelle Atorvastatin-Patienten vs. Nicht-Statins-Patienten und POCD zu T₂. Absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten in Klammern (Exakter Test nach Fisher $p = 0,567$).

Atorvastatin		POCD zu T ₂		Gesamt
		Ja	Nein	
Statine	Ja	0 (0 %)	11 (100 %)	11 (21 %)
	Nein	4 (10 %)	37 (90 %)	41 (79 %)
Gesamt		4 (8 %)	48 (92 %)	52 (100 %)

12.2 Überwachungsbögen der DelPOCD-Studie

12.2.1 Standardgruppe



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

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

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

Standard
Monitoring Analgesie und Vitalparameter

Code-Nr.	Station Zimmer
Patientenaufkleber Später schwärzen!	

Checkliste zur Routineüberwachung (alle 8 Stunden)

Bei Ankunft des Patienten:

- NRS, Delir, RR, HF, NW erheben

Überwachung:

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

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

Legende

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

Routineüberwachung alle 8 Stunden

Präop.: Hb TSH fT3 fT4 Calcium Kreatinin Harnstoff GFR

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

Fragen präoperativ/Hinweis präoperativ für den Patient:

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

Fragen zur OP:

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

- Fremdblutgabe intraoperativ:** Erythrozytenkonzentrate Gefrierplasmen Thrombozytenkonzentrate
- Gerinnungsprodukte intraoperativ:** Tranexamsäure (Cyklokapron) g Fibrinogen (Hämocompletan) g PPSB (Beriplex) I.E. Anderes (Freitext)
- Hb postop.g/dl**
Hb intraop. (min-max) |

- Nachbeatmungszeit (Ankunft aus OP-Extubation in Tagen bzw. Stunden).....** tatsächliche OP-Dauer: von.....bis.....Minuten
Reintubation (Zeitpunkt/Grund)..... tatsächliche Narkose-Dauer: von.....bis.....Minuten

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

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

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

12.3 Überwachungsbögen der DelPOCD-Studie

12.3.1 Interventionsgruppe

Delirprophylaxe

Monitoring Analgesie, Sedierung und Delir

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

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

Code-Nr.	Station Zimmer
Patientenaufkleber Später schwärzen!	

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

Checkliste zur Routineüberwachung (alle 8 Stunden)

Bei Ankunft des Patient:

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

Überwachung:

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

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

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

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

Routineüberwachung alle 8 Stunden

Präop.: Hb TSH fT3 fT4 Calcium Kreatinin Harnstoff GFR

	Datum	Uhrzeit	NRS 0-10 (R/B)	RASS	Delir	Kat.	RR s/d	HF /min	SpO2 %	O2- Gabe (l/min)	NW					Kürzel	
											U	E	C	H	J		
Präop.																	
OP-Tag																	
1. PO																	
2. PO																	
3. PO																	
4. PO																	
5. PO																	
7. PO																	

Fragen präoperativ/Hinweis präoperativ für den Patient:

- Welche Art von Uhr bevorzugen Sie zu Hause? analog (mit Zeiger) digital → Lassen Sie sich die eigene Uhr mitbringen!
 Benötigen Sie eine Brille? ja nein → Lassen Sie sich diese bereits am OP-Tag geben!
 Benötigen Sie eine Hörhilfe? ja nein → Lassen Sie sich diese bereits am OP-Tag geben!
 Tragen Sie eine Zahnprothese? ja nein → Lassen Sie sich diese bereits am OP-Tag geben!
 Wie informieren Sie sich normalerweise? Tageszeitung Magazin Radio Fernseher → Lassen Sie sich Zeitungen/Magazine mitbringen!

Fragen zur OP:

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

Fremdblutgabe Intraoperativ:

- Erythrozytenkonzentrate
- Gefrierplasmen
- Thrombozytenkonzentrate

Gerinnungsprodukte Intraoperativ:

- Tranexamsäure (Cyklokapron)
- Fibrinogen (Hämocompletan)
- PPSS (Beriplex)

Hb postopg/dl

Hb intraop. (min-max)

.....g/dl

Anderes (Freitext)

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

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

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

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

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

12.4 Patienteninformationen DelPOCD



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie

Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Zentrum für Anästhesiologie
und Intensivmedizin

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

Martinistraße 52
20246 Hamburg

PatientInneninformation

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

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

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

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52
20246 Hamburg

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

Sehr geehrte Frau/Herr _____

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

Bisher weiß man über dieses Erkrankungsbild folgendes: ältere Menschen sind häufiger als jüngere betroffen. Die Art der Operation (z.B. Herzoperationen oder Operationen an Knochen), Vorerkrankungen (z.B. Herzkranzgefäßverengungen), oder auch eine zu tiefe Narkose scheinen ebenfalls bei der Entstehung der *POCD* beteiligt zu sein. Es ist sehr wahrscheinlich, dass es nicht nur eine Ursache gibt, sondern viele verschiedene Einflüsse und deren Kombination zu der Entstehung von *POCD* beitragen.

Auch wissen wir, dass ein weiterer Risikofaktor ein postoperativ auftretendes Delir ist. Ein

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

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

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

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

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

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

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

Umgang mit persönlichen Daten/Datenschutz

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr. phil. Angela Scherwath, Dipl.-Psych., Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: a.scherwath@uke.de Telefonnummer: 7410 57565

12.5 Einverständniserklärung DelPOCD



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik
für Anästhesiologie

Kommissarischer Leiter:
Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Zentrum für Anästhesiologie
und Intensivmedizin

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

Martinstraße 52
20246 Hamburg

PatientInneneinverständniserklärung

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

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

Name des/der Patient/in: _____

Anschrift: _____

Name der/s aufklärenden Ärztin/Arztes: _____

Anschrift _____

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

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

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

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

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

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

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

Ort, Datum Unterschrift des/r Patient/in

Ort, Datum Unterschrift der/s Ärztin/Arztes

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

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

Dr. phil. Angela Scherwath, Dipl.-Psych., Institut und Poliklinik für Medizinische Psychologie
Martinistraße 52, 20246 Hamburg
E-Mail: a.scherwath@uke.de Telefonnummer: 7410 57565

13 Danksagung

Mein Dank gilt zuvorderst Herrn Prof. Rainer Kiefmann, der es mir überhaupt erst ermöglicht hat diese Arbeit zu verfassen. Auf seine Unterstützung und Wegweisung konnte ich mich stets verlassen. Genauso möchte ich Frau Dr. Julia Wiede danken, die mir trotz meiner Unerfahrenheit die Möglichkeit gegeben hat am Projekt DelPOCD mitzuwirken, für ihren geduldigen Rückhalt und, dass sie darüber hinaus meine Begeisterung für die klinische Anästhesiologie geweckt hat. Ebenso danken möchte ich Frau Dr. Cynthia Olotu. Wann immer ich eine Frage hatte oder Hilfe brauchte, war sie für mich da.

Zu tiefem Dank verpflichtet bin ich Frau Dr. Angela Scherwath, die immer ein offenes Ohr für meine Anliegen hatte und mich mit scheinbar unerschöpflicher Geduld und Gelassenheit unterstützt hat. Ohne ihre genauen Beobachtungen und ihre differenzierte Kritik würde diese Arbeit nicht existieren.

Weiterhin gilt mein Dank Frau Dr. Julia Knothe für unsere enge Zusammenarbeit in der Datenerhebung. Ihre Zielstrebigkeit und ihr Elan waren mir stets zum Vorbild. Danke auch den Pflegenden und den Ärztinnen und Ärzten der herzchirurgischen Stationen, die es trotz des eng getakteten Alltags möglich machten, die Patientinnen und Patienten mit in die Studie einzubinden. Zu guter Letzt gilt mein Dank meinen Eltern und meiner Ehefrau, die mir in dieser langen Phase nicht nur den Raum gaben, mich der Arbeit zu widmen, sondern mich immer wieder von neuem zu motivieren wussten und mir jeder Hinsicht den Rücken freihielten.

14 Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

15 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: