

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Der Effekt einer personalisierten zielgerichteten hämodynamischen Therapie auf das Auftreten kognitiver Störungen nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen

Dissertation

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

vorgelegt von:

Christina Thompson
aus Winsen (Luhe)

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 20.09.2022**

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Oliver Mann

Prüfungsausschuss, 2. Gutachter: Prof. Dr. Bernd Christopher Saugel

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	3
2.	Material und Methoden	8
2.1.	Erklärung der Studie, Studiendesign	8
2.2.	Endpunkte	9
2.3.	Patient:innen	9
2.3.1	Einschlusskriterien	9
2.3.2	Ausschlusskriterien	10
2.3.3	Rekrutierung, Aufklärung und Einwilligung	10
2.4.	Präoperatives Management und Randomisierung	11
2.5.	Patient Health Questionnaire-9	12
2.6.	Neuropsychologische Testung	15
2.6.1	California Verbal Learning Test	16
2.6.2	Stroop Interferenztest	22
2.6.3	Motorische Leistungsserie	24
2.6.4	Trail Making Test	28
2.7.	Studieninterventionen	29
2.7.1	Perioperatives Management in der Studiengruppe	29
2.7.1	Perioperatives Management in der Kontrollgruppe	31
2.8.	Statistische Analyse	32
3.	Ergebnisse	33
4.	Diskussion	44
5.	Zusammenfassung/Summary	49
6.	Abkürzungsverzeichnis	52
7.	Abbildungsverzeichnis	53
8.	Tabellenverzeichnis	54
9.	Literaturverzeichnis	55
10.	Danksagung	64
11.	Eidesstattliche Versicherung	65

1. Einleitung

Jährlich werden weltweit ca. 313 Millionen Operationen durchgeführt (Meara et al., 2015; Weiser et al., 2008). Dabei kommt es insbesondere bei größeren Operationen häufig zu schwerwiegenden postoperativen Komplikationen (Nepogodiev, Martin, Biccard, Makupe, & Bhangu, 2019; R. M. Pearse et al., 2012). Zu den häufigsten postoperativen Komplikationen bei älteren Patient:innen gehören kognitive Störungen (Ntalouka, Arnaoutoglou, & Tzimas, 2018; Olotu, 2020). Einige Studien zeigten, dass bei operativen Hochrisiko-Eingriffen, durch Steigerung des Schlagvolumens mittels Volumenbelastung, das postoperative Ergebnis verbessert und postoperative Komplikationen reduziert werden konnten (Hamilton, Cecconi, & Rhodes, 2011; Kern & Shoemaker, 2002; Lobo et al., 2000; Lopes et al., 2007). Passend zu diesem Ergebnis wiesen andere Studien nach, dass Episoden mit hypotonen Blutdruckwerten während einer Narkose mit postoperativer myokardialer Schädigung, akuter Niereninsuffizienz und Tod assoziiert sind (Khanna et al., 2019; Salmasi et al., 2017; Saugel, Flick, et al., 2019; Sun, Wijesundera, Tait, & Beattie, 2015; Walsh et al., 2013). Viele randomisiert-kontrollierte Studien haben in den letzten Jahren perioperative zielgerichtete hämodynamische Therapiestrategien mit dem Standardvorgehen verglichen und konnten starke Evidenz zur Verfügung stellen, dass perioperative zielgerichtete hämodynamische Therapien die postoperativen Ergebnisse von Patient:innen verbessern (Cecconi et al., 2013; Chong, Wang, Berbenetz, & McConachie, 2018; Saugel, Kouz, & Scheeren, 2019). Die zielgerichtete hämodynamische Therapie (goal-directed therapy, GDT) ist ein Begriff, der die Verwendung des Herzzeitvolumens oder ähnlicher Parameter zur Steuerung der intravenösen Flüssigkeitstherapie und der inotropischen Therapie, beschreibt (R. Pearse et al., 2005). Das Ziel der hämodynamischen Therapie ist es, den Perfusionsdruck und das Sauerstoffangebot zu optimieren (Saugel, Vincent, & Wagner, 2017). Es existiert bereits ausreichende Evidenz dafür, dass eine zielgerichtete hämodynamische Therapie postoperative Komplikationen bei Patient:innen, die sich einer großen abdominalchirurgischen Operation unterziehen, reduzieren kann (Cannesson et al., 2015; Salzwedel et al., 2013). Dies gilt insbesondere für die Hochrisikopatient:innen (Cecconi et al., 2013). Pearse et al. identifizierten anhand von Daten aus England, Wales und Nordirland eine

Hochrisikopatientengruppe, die, obwohl sie nur 12,5% der Operationen ausmachen, einen Anteil von 83,3% an der postoperativen Mortalität haben (R. M. Pearse et al., 2006). Insbesondere ältere Patient:innen mit einer oder mehreren Komorbiditäten haben ein erhöhtes Risiko für postoperative Komplikationen (Kehlet, 2020; Lee et al., 1999). Dies ist von besonderer Bedeutung, da die demografische Entwicklung zeigt, dass die Anzahl der älteren Menschen (75 Jahre und älter) in der Bevölkerung stetig wächst, aufgrund des verbesserten allgemeinen Lebensstandards, der verbesserten Gesundheitsvorsorge sowie Ernährung und Bildung (Kotekar, Shenkar, & Nagaraj, 2018).

Aus der aktuellen Datenlage folgt, dass insbesondere Hochrisikopatient:innen von einer zielgerichteten hämodynamischen Therapie profitieren (Cecconi et al., 2013; Joosten et al., 2019; R. M. Pearse et al., 2006). Die Definition der Hochrisikopatientengruppe kann schwierig und komplex sein, da sowohl patientenspezifische als auch eingriffsspezifische Faktoren einbezogen werden müssen (Saugel, Kouz, et al., 2019). Zu den Indikatoren für ein hohes patientenspezifisches Risiko zählen das Alter, kardiovaskuläre oder pulmonale Vorerkrankungen und eine beeinträchtigte präoperative Funktionsfähigkeit. Die eingriffsspezifischen Risikofaktoren sind abhängig von der Dringlichkeit, dem Ausmaß, der Invasivität und der Komplexität des Verfahrens. Das eingriffsspezifische Risiko ist besonders hoch bei Patient:innen mit Notfall-Operationen und größeren Bauch-, Herz- oder Gefäßoperationen (Saugel, Kouz, et al., 2019). Es wurden daher spezifische Kriterien verwendet, die der Identifikation derjenigen Personen dienen, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von postoperativen Komplikationen hatten (s. Kap. 2.3.1 Einschlusskriterien).

Bei der zielgerichteten hämodynamischen Therapie werden die hämodynamischen Ziele und therapeutischen Interventionen in der Regel in einem schematischen Therapiealgorithmus zusammengefasst (Saugel & Vincent, 2019). Zielgerichtete hämodynamische Therapiestrategien nutzen häufig fest definierte populationsbasierte Normalwerte für den mittleren arteriellen Druck, das Schlagvolumen oder das Sauerstoffangebot als Zielwerte für die hämodynamische Therapie. Allerdings zeigen diese hämodynamischen Variablen eine große interindividuelle Variabilität und sind von vielen verschiedenen Faktoren abhängig (Cattermole et al., 2017; Kaufmann et al., 2018; Saugel et al., 2017). Ein optimaler zielgerichteter hämodynamischer Therapiealgorithmus für Hochrisikopatient:innen

bleibt daher weiterhin schwer fassbar (Gillies, Pearse, & Chew, 2018; Saugel et al., 2017). Personalisiertes hämodynamisches Management zielt darauf ab, spezifische Zielwerte für bestimmte Patient:innen individuell festzulegen (Michard, Futier, & Saugel, 2019; Saugel et al., 2017). Dadurch werden persönliche Normwerte für hämodynamische Variablen angestrebt, die sowohl an die biometrischen Daten, einschließlich Alter und Geschlecht (Cain et al., 2009; Saugel, Kouz, et al., 2019), als auch an die klinische Situation, unter Berücksichtigung akuter und chronischer kardiovaskulärer Veränderungen, angepasst werden (Saugel et al., 2017). Es basiert also auf der Erkennung und spezifischen Behandlung von individuellen Krankheitsbildern unter Berücksichtigung des persönlichen individuellen hämodynamischen Profils des Einzelnen, das an die klinische Situation angepasst ist, anstatt dasselbe Behandlungsprotokoll auf eine ganze Patientengruppe zu beziehen (Saugel & Vincent, 2019; Saugel et al., 2017).

Die randomisiert-kontrollierte multizentrische Studie von Salzwedel et al. untersuchte Patient:innen, die eine große Bauchoperation erhielten. Nach Induktion der Allgemeinanästhesie und vor Operationsschnitt wurden die Pulsdruckänderung, das Herzzeitvolumen und der mittlere arterielle Blutdruck mittels unkalibrierter Pulskonturanalyse beurteilt. Die Optimierung der Vorlast erfolgte mittels Volumenbelastung, bis die Pulsdruckänderung unter 10% betrug. Sobald eine Pulsdruckänderung von unter 10 % erreicht wurde, wurde der mittlere arterielle Druck (mit dem Ziel eines mittleren arteriellen Drucks $> 65\text{mmHg}$) und der Herzindex als individueller Zielwert für das hämodynamische Management verwendet. Das Anstreben dieses Zielwertes für das Herzzeitvolumen und den mittleren arteriellen Druck resultierte in einer Reduktion der postoperativen Komplikationen (Salzwedel et al., 2013). Allerdings können die Werte von hämodynamischen Variablen nach der Induktion einer Allgemeinanästhesie verändert sein gegenüber den Werten vor einer Anästhesieinduktion oder gegenüber den persönlichen Normwerten der jeweiligen Patient:innen (Saugel et al., 2017). Daher wurden im Rahmen dieser Arbeit die jeweiligen individuellen Herzindices verwendet, die präoperativ und in Ruhe gemessen wurden, und als Ziel für das perioperative hämodynamische Management definiert.

In den Studien zur perioperativen personalisierten hämodynamischen Therapie blieb das postoperative Auftreten von kognitiven Störungen bisher unberücksichtigt. Kognitive Einschränkungen der Leistungsfähigkeit sind eine häufige Komplikation

nach Operationen (Ntalouka et al., 2018; Olotu, 2020; Rundshagen, 2014). Dabei treten kognitive Störungen besonders in der älteren Bevölkerung nach großen Operationen auf (L. Evered et al., 2018; Jungwirth, Zieglgansberger, Kochs, & Rammes, 2009; Kotekar et al., 2018; Krenk & Rasmussen, 2011; Monk & Price, 2011; Needham, Webb, & Bryden, 2017; Shoair et al., 2015; Subramaniam & Terrando, 2019). Eine Studie von Moller et al., die an älteren Patient:innen durchgeführt wurde, zeigte, dass 25,8% der Patient:innen eine Woche nach einer großen Operation kognitive Störungen aufweisen (Moller et al.). Obwohl das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen häufig unbemerkt bleibt, können kognitive Störungen langfristige negative Auswirkungen in Hinblick auf das alltägliche Leben und die Lebensqualität haben (Olotu, 2020). Das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen geht mit einer erhöhten Mortalität und einem höheren Risiko für eine vorzeitige Berufsunfähigkeit einher (Deiner & Silverstein, 2009; Krenk, Rasmussen, & Kehlet, 2010; Monk et al., 2008; Ntalouka et al., 2018; Smith, Blumenthal, Hoffman, Davis, & Palmer, 2018; Steinmetz, Christensen, Lund, Lohse, & Rasmussen, 2009). Als Folge kann eine Beeinträchtigung der alltäglichen Aktivitäten sowie ein erhöhter Pflegebedarf mit erheblicher Einschränkung der Lebensqualität und Verlust der Unabhängigkeit entstehen (Deiner et al., 2020; Jungwirth et al., 2009; Shoair et al., 2015). Ein besseres Verständnis der Beziehung zwischen dem Auftreten von kognitiven Störungen nach Operationen und Anästhesie ist entscheidend zur Festlegung des optimalen perioperativen Managements (Belrose & Noppens, 2019).

Die aktuelle Datenlage bezüglich des Auftretens von perioperativen kognitiven Störungen ist sehr heterogen. Dies liegt zum einen in den unterschiedlichen Definitionen, die verwendet wurden, zum anderen ist dies in den verschiedenen Testmethoden und statistischen Auswertungen begründet. Außerdem variieren sowohl die Zeitpunkte der Testungen als auch die analysierten Endpunkte (Belrose & Noppens, 2019; L. Evered et al., 2018; Ghoneim & Block, 2012; Lewis, Maruff, & Silbert, 2004; Newman, Stygall, Hirani, Shaefi, & Maze, 2007; Rasmussen et al., 2001; Rundshagen, 2014). Aufgrund der heterogenen Datenlage bleibt das Vorgehen für das optimale klinische Management, um das Risiko für das Auftreten von kognitiven Störungen nach Operationen zu reduzieren, schwer fassbar (Cropsey, Kennedy, Han, & Pandharipande, 2015).

Ziel der folgenden Arbeit ist es, die Auswirkungen einer personalisierten hämodynamischen Therapie während abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriffen auf das Auftreten postoperativer kognitiver Störungen zu untersuchen. Als Zielwert bei der personalisierten perioperativen hämodynamischen Therapie wurde der präoperativ in Ruhe gemessene Wert für den Herzindex, mittels intravenöser Gabe von Flüssigkeit und inotropen Substanzen, angestrebt. Es soll evaluiert werden, ob dieses Verfahren das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen, verglichen mit dem Standardvorgehen, senken kann. Die Hypothese dieser Doktorarbeit lautet daher, dass durch das Anstreben des präoperativ ermittelten individuellen Herzindexwertes der Testpersonen, mittels Flüssigkeit und inotropen Substanzen, während und nach abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriffen, das Auftreten kognitiver Störungen signifikant reduziert werden kann.

2. Material und Methoden

2.1. Erklärung der Studie, Studiendesign

In dieser monozentrischen, einfachblinden, prospektiven randomisiert-kontrollierten Studie, welche am Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf durchgeführt wurde, wurde präoperativ, in Ruhe und nicht-invasiv das individuelle Herzzeitvolumen von 188 Hochrisikopatient:innen mittels der sog. „Vascular Unloading Technologie“ (Broch et al., 2012) gemessen. Die Patient:innen wurden 1:1 in eine Routine-Management-Gruppe und eine Gruppe mit personalisiertem Management randomisiert. In der Studiengruppe, die ein personalisiertes hämodynamisches Management erhielt, diente der individuelle Wert für den Herzindex als Zielwert (+25%) für die perioperative personalisierte hämodynamische Therapie. Der Name der Studie lautet daher „Targeting preoperatively Assessed Personal cardiac Index in major abdominal suRgery patients“ (TAPIR). Der genaue Therapiealgorithmus wird in Kapitel 2.7.1. erläutert. Die Patient:innen in der Kontrollgruppe wurden gemäß der klinischen Routine der Klinik für Anästhesiologie behandelt. Der Interventionszeitraum der Studie startete mit Beginn und endete zwei Stunden nach Ende der Operation. Ziel der Studie ist es zu zeigen, dass durch die Verwendung des individuellen, präoperativ in Ruhe gemessenen Herzindexwertes als Zielwert bei der perioperativen personalisierten hämodynamischen Therapie während abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriffen, die Rate an Komplikationen sowie die Mortalität innerhalb von 30 Tagen postoperativ gesenkt werden kann. Die Ethikkommission genehmigte die Studie (Nummer PV5018) und alle Testpersonen willigten die Studienteilnahme schriftlich ein.

2.2. Endpunkte

Diese Arbeit beschäftigt sich mit dem Auftreten postoperativer kognitiver Störungen nach abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriffen. Das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen wurde ab dem dritten postoperativen Tag beurteilt. Im Rahmen der Originalarbeit von Nicklas et al. wurde das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen im Rahmen eines sekundären Endpunktes untersucht (Nicklas et al., 2020). Als primärer Endpunkt der Studie diente eine Zusammensetzung aus schwerwiegenden postoperativen Komplikationen (definiert nach den „European Perioperative Clinical Outcome definitions“ [EPCO]) und Mortalität innerhalb von 30 Tagen nach der Operation (Jammer et al., 2015). Zusätzliche sekundäre Endpunkte neben dem Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen waren postoperative Komplikationen, die mittels „Postoperative Morbidity Survey“ (POMS) erhoben wurden (Grocott et al., 2007), die Krankenhausverweildauer und die Gesamtmortalität innerhalb von 90 Tagen nach der Operation (Nicklas et al., 2020).

2.3. Patient:innen

2.3.1 Einschlusskriterien

Patient:innen mit einem Alter ≥ 18 Jahre, die einen abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriff erhalten sollten, wurden in die Studie eingeschlossen. Dies beinhaltete abdominal- und viszeralchirurgische, gefäßchirurgische, gynäkologische und urologische Operationen. Voraussetzung war, dass die Dauer des Eingriffs ≥ 90 Minuten geplant oder ein Blutverlust > 1000 mL erwartet wurde. Zusätzlich musste mindestens ein Hochrisikokriterium erfüllt sein. Zu den Hochrisikokriterien zählten eine akute oder chronische Niereninsuffizienz (Kreatinin $\geq 1,3$ mg/dL) und bestimmte Risikofaktoren für kardiale und respiratorische Komplikationen - z.B. eine körperliche Belastbarkeit ≤ 4 metabolischen Äquivalenten (MET), anamnestische Hinweise auf eine ischämische Herzerkrankung wie Angina pectoris und akutes Koronarsyndrom, eine mittels Angiographie diagnostizierte ischämische Herzerkrankung, eine echokardiografisch festgestellte Ejektionsfraktion („ejection fraction“, EF) $< 30\%$, eine moderate oder

schwere Herzklappenerkrankung, anamnestische oder klinische Hinweise auf eine chronische Herzinsuffizienz (z.B. Medikamenteneinnahme, Ödeme, Dyspnoe), klinische Zeichen einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“, COPD) wie chronischer produktiver Husten für mindestens drei Monate in zwei aufeinander folgenden Jahren, eine spirometrisch diagnostizierte Lungenfunktionseinschränkung mit einer forcierten Einsekundenkapazität („forced expiratory volume at 1 second“, FEV1) oder einer forcierten Vitalkapazität („forced vital capacity“, FVC) < 75% vom Soll sowie eine radiologisch gesicherte chronische Lungenerkrankung wie z.B. COPD, Fibrose. Weitere Hochrisikokriterien waren eine bestehende Immunschwäche aufgrund einer Therapie - z.B. mit Immunsuppressiva, Chemotherapeutika, Radiatio und Langzeit- oder Hochdosisgabe von Steroiden – sowie eine Immunschwäche durch eine Erkrankung wie Leukämie, Lymphom, AIDS. Außerdem zählte eine schwere Leberfunktionsstörung – d.h. eine histologisch gesicherte Leberzirrhose und eines der folgenden Kriterien: eine portale Hypertension oder eine a.e. durch eine portale Hypertension ausgelöste, vorangegangene obere gastrointestinale Blutung oder vorangegangene Episoden mit schwerem akutem Leberversagen, hepatischer Enzephalopathie, hepatischem Koma - zu den Hochrisikokriterien. Ein Alter ≥ 80 Jahre gehörte ebenfalls zu den Hochrisikokriterien.

2.3.2 Ausschlusskriterien

Personen, die jünger als 18 Jahre alt waren, wurden aus der Studie ausgeschlossen. Außerdem wurden Personen mit fehlender Einwilligung zur Studie sowie Personen, welche die Einschlusskriterien nicht erfüllten, aus der Studie ausgeschlossen. Weitere Ausschlusskriterien waren eine Schwangerschaft, eine Operation in palliativer Intention, ein Notfalleingriff und die Teilnahme an einer anderen Interventionsstudie.

2.3.3 Rekrutierung, Aufklärung und Einwilligung

Die Rekrutierung erfolgte über ein Screening der Operationspläne und der Anmelde Listen in der Prämedikationsambulanz. Nach Herausarbeitung von Patient:innen, die für die Studie infrage kamen und die Einschlusskriterien erfüllten,

erfolgte die Aufklärung in mündlicher und schriftlicher Form. Dabei erhielten die Personen einen schriftlichen Informationsbogen. Zusätzlich erfolgte eine mündliche Aufklärung über die Ziele, Methoden, mögliche Vor- und Nachteile der Studie, sowie über die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie. Dafür mussten die Patient:innen die schriftliche Einverständniserklärung unterschreiben, sofern sie mit der Teilnahme einverstanden waren und Einwilligungsfähigkeit bestand.

2.4. Präoperatives Management und Randomisierung

Zum präoperativen Management gehörte neben der risikoadaptierten Narkoseaufklärung nach anästhesiologischer Routine, die Aufklärung für die Studie. Die Aufklärung erfolgte in der Prämedikationsambulanz ein bis zwei Tage vor dem elektiven Eingriff stationär. Sofern die Patient:innen mit der Teilnahme an der Studie einverstanden waren, erfolgte die Ermittlung der Ausgangswerte für den Herzindex. Sowohl bei den Patient:innen in der Studiengruppe als auch bei den Patient:innen in der Kontrollgruppe erfolgte präoperativ eine nicht-invasive Herzzeitvolumenmessung in Ruhe. Diese erfolgte aufgrund des einfachblinden Studiendesigns in beiden Gruppen, sodass die Patient:innen nicht wussten, in welchem Studienarm sie sich befanden. Das ärztliche Personal, das für die intraoperative Versorgung der Patient:innen, die sich in der Gruppe mit personalisiertem Management befanden, zuständig war, konnten für die Zuordnung der Patient:innen nicht verblindet werden. Allerdings wurden die Ergebnisse von Untersucher:innen ermittelt, die für die Zuteilung der Patient:innen verblindet waren. Die präoperative Messung von Herzzeitvolumen (HZV) und Herzindex wurde über fünf Minuten in Ruhe, mithilfe der nichtinvasiven Pulskonturanalyse via Fingermanschetten-Technologie, durchgeführt (Fortin, Wellisch, & Maier, 2013). In dieser Studie wurde das CNAP® System, CNSystems Medizintechnik AG, Graz, Österreich verwendet. Aus allen Werten für das Herzzeitvolumen, die über den Zeitraum von fünf Minuten gemessen wurden, wurde ein Durchschnittswert ermittelt. Aus diesem Durchschnittswert wurde anschließend der Herzindex berechnet. Im Anschluss wurden die Patient:innen 1:1 in die Studiengruppe oder in die Kontrollgruppe, mit Hilfe eines computerbasierten Algorithmus, randomisiert. Der errechnete Wert für den Herzindex wurde als persönlicher Ausgangswert des Herzindex in Ruhe definiert und diente als Zielwert der perioperativen personalisierten hämodynamischen Therapie in der Studiengruppe. Dieser Zielwert

steuerte die intraoperative intravenöse Flüssigkeitsgabe und den Einsatz von Dobutamin gemäß des Therapiealgorithmus (s. Abb. 8).

Zusätzlich wurden die Patient:innen der Kontroll- und Studiengruppe gebeten an einer neuropsychologischen Testbatterie teilzunehmen sowie einen Gesundheitsfragebogen (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) auszufüllen. Diese Testbatterie wurde sowohl präoperativ als auch postoperativ durchgeführt. Auf Details wird im Kapitel 2.5. eingegangen.

2.5. Patient Health Questionnaire-9

Präoperativ füllten die Patient:innen einen Gesundheitsfragebogen, den Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), aus (s. Tab. 1). Der PHQ-9 dient als Werkzeug zum Screening einer Depression (Arrieta et al., 2017; Gilbody, Richards, Brealey, & Hewitt, 2007). Außerdem ist der PHQ-9 ein zuverlässiges und valides Maß für die Erkennung des Schweregrads von Depressionen. Bei Erreichen eines Punktwerts von 1 bis 4 besteht eine minimale depressive Störung, bei Erreichen von 5 bis 9 Punkten eine leichte depressive Störung, bei 10 bis 14 Punkte eine mittelschwere depressive Störung und bei 15 bis 27 Punkte eine schwere depressive Störung (K. Kroenke, R. L. Spitzer, & J. B. W. Williams, 2001).

Tab. 1: Gesundheitsfragebogen für die Patient:innen (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) (K. Kroenke, R. L. Spitzer, & J. B. Williams, 2001)

Gesundheitsfragebogen für die Patient:innen (PHQ – 9)				
Wie oft fühlten Sie sich in den letzten 2 Wochen durch die folgenden Beschwerden beeinträchtigt?	Überhaupt nicht	An einzelnen Tagen	An mehr als der Hälfte der Tage	Beinahe jeden Tag
1. Wenig Interesse oder Freude an Ihren Aktivitäten	0	1	2	3
2. Niedergeschlagenheit, Bedrücktheit oder Hoffnungslosigkeit	0	1	2	3
3. Schwierigkeiten, ein- oder durchzuschlafen, oder vermehrter Schlaf	0	1	2	3
4. Müdigkeit oder Gefühl, keine Energie zu haben	0	1	2	3
5. Verminderter Appetit oder übermäßiges Bedürfnis zu essen	0	1	2	3
6. Schlechte Meinung von sich selbst; Gefühl, ein Versager zu sein oder die Familie enttäuscht zu haben	0	1	2	3
7. Schwierigkeiten, sich auf etwas zu konzentrieren, z.B. beim Zeitunglesen oder Fernsehen	0	1	2	3
8. Waren Ihre Bewegungen oder Ihre Sprache so verlangsamt, dass es auch anderen aufgefallen sein könnte? Oder waren Sie im Gegenteil eher „zappelig“ oder ruhelos und hatten dadurch einen stärkeren Bewegungsdrang als sonst?	0	1	2	3
9. Gedanken, dass Sie lieber tot wären oder sich Leid zufügen möchten	0	1	2	3
Summe:	0	+	+	+

= Gesamtsumme: _____			
Wenn eines oder mehrere der bisher in diesem Fragebogen beschriebenen Probleme bei Ihnen vorliegen, geben Sie bitte an, wie sehr diese Probleme es Ihnen erschwert haben, Ihre Arbeit zu tun, Ihren Haushalt zu regeln oder mit anderen Menschen zurecht zu kommen:			
Überhaupt nicht	Etwas erschwert	Relativ stark erschwert	Sehr stark erschwert
☐	☐	☐	☐

(Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (2001). The PHQ-9. *J Gen Intern Med*, 16(9), 606-613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x)

2.6. Neuropsychologische Testung

Um das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen feststellen zu können, werden die Ergebnisse der Durchführung von prä- und postoperativen neuropsychologischen Testbatterien benötigt (L. A. Evered & Silbert, 2018; Rundshagen, 2014). Diese Testbatterien beinhalten verschiedene Tests, die unterschiedliche Bereiche der kognitiven Funktionen prüfen. Dazu gehören Konzentration, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen, visuelle Fähigkeiten und psychomotorische Geschwindigkeit (Urits et al., 2019).

In dieser Studie wurde zur Detektion von kognitiven Störungen eine computerbasierte, neuropsychologische Testbatterie vom Wiener Testsystem, bestehend aus vier verschiedenen Tests, verwendet. Diese Testbatterie wurde sowohl präoperativ als auch postoperativ ab Tag drei nach der Operation durchgeführt. Postoperativ wurden die Parallelversionen der Tests in der Testbatterie durchgeführt, sofern Parallelversionen vorhanden waren. Die Dauer der Durchführung der neuropsychologischen Testbatterie betrug ca. 45 bis 60 Minuten. Die Testbatterie bestand aus den folgenden Tests: dem California Verbal Learning Test (Niemann, Sturm, Thöne-Otto, & Willmes, 2008), dem Interferenztest nach Stroop (Houx, Jolles, & Vreeling, 1993), den Fleishmans faktorenanalytischen Untersuchungen der Feinmotorik (Fleishman & Ellison, 1962) und dem Trail Making Test A und B (Reitan, 1958). Dabei wurde die oben angegebene Reihenfolge durchgeführt, wobei die Pause zwischen dem ersten und zweiten Teil des California Verbal Learning Test (CVLT) zur Durchführung des Interferenztests nach Stroop, des Feinmotorik-Tests nach Fleishman und des Trail Making Test, genutzt wurde. Alle Tests wurden unter standardisierten Bedingungen von der gleichen Person durchgeführt.

2.6.1 California Verbal Learning Test

Mithilfe der deutschen Adaptation des California Verbal Learning Tests (CVLT-II) kann die Fähigkeit, verbale Informationen zu lernen und zu behalten, überprüft werden. Somit dient der California Verbal Learning Test der Beurteilung des Gedächtnisses. Mithilfe des California Verbal Learning Tests sollte nicht nur beurteilt werden, wie viel die Testpersonen gelernt haben, sondern auch wie die Testpersonen lernen, welche Strategien sie dafür benutzen und welche Art von Fehlern sie machen (Elwood, 1995; Niemann et al., 2008).

Präoperativ wurde die Testversion S1 des California Verbal Learning Test II durchgeführt (s. Abb. 1-2). Dafür wurde zunächst eine Liste A, bestehend aus 16 Wörtern, die sich vier semantischen Kategorien zuordnen lassen, vorgelesen. Unmittelbar danach sollte die Testperson die Wörter, die sie sich merken konnte, in beliebiger Reihenfolge wiedergeben. Dies wurde viermal wiederholt. Die Liste A wurde in der Lernphase also insgesamt fünfmal dargeboten. Anschließend wurde einmalig eine zweite Liste B vorgelesen, die sich ebenfalls aus 16 Wörtern zusammensetzte und sich vier semantischen Kategorien zuordnen ließen. Zwei semantische Kategorien der Liste B fanden sich dabei auch in der Liste A. Die Personen sollten nun die Wörter der Liste B abrufen. Danach erfolgte die erste verzögerte freie Wiedergabe der Liste A ohne erneutes Vorlesen der Liste A. Anschließend erfolgte die Wiedergabe mit Hilfestellung durch Nennung der semantischen Kategorien durch die untersuchende Person. Im Anschluss erfolgte die Durchführung der anderen nichtverbalen Tests, um eine Zeit von 20 Minuten zu überbrücken. Dann wurde der langfristige Abruf im Rahmen der zweiten verzögerten freien Wiedergabe sowie mittels Nennung der semantischen Kategorien durchgeführt. Zuletzt erfolgte eine Ja/Nein-Wiedererkennung (Delis et al., 2010; Elwood, 1995; Niemann et al., 2008). Dafür wurde die in Abbildung 2 dargestellte Wortliste vorgelesen. Wenn die Proband:innen das jeweils vorgelesene Wort als Bestandteil der Liste A wiedererkannt haben, wurde dies von den Proband:innen bejaht und auf dem Protokollbogen notiert (Niemann et al., 2008). Postoperativ erfolgte die Durchführung der Parallelversion S2 des CVLT II (s. Abb. 3-4).

Abb. 1: CVLT II – Testversion S1 – Liste A und B (Niemann et al., 2008)

	Liste A	Kategorie	Rangplatz*	Silbenzahl		Liste B	Kategorie	Rangplatz*	Silbenzahl
1	Gurke	Gemüse	11	2		Saft	Getränk	12	1
2	Toaster**	Küchengerät	19	2		Grill	Küchengerät	33	1
3	Schal	Kleidung	16	1		Bohrer	Werkzeug	6	2
4	Kabeljau	Fisch	16	3		Heilbutt	Fisch	22	2
5	Dosenöffner	Küchengerät	16	4		Schüssel	Küchengerät	13	2
6	Lachs	Fisch	11	1		Tee	Getränk	5	1
7	Krawatte	Kleidung	23	3		Scholle	Fisch	7	2
8	Porree	Gemüse	17	2		Feile	Werkzeug	8	2
9	Makrele	Fisch	12	3		Thunfisch	Fisch	23	2
10	Quirl	Küchengerät	10	1		Reibe	Küchengerät	18	2
11	Zwiebeln	Gemüse	23	2		Spaten	Werkzeug	22	2
12	Bluse	Kleidung	9	2		Kakao	Getränk	9	2
13	Rotbarsch	Fisch	20	2		Bratpfanne	Küchengerät	8	3
14	Sieb	Küchengerät	9	1		Axt	Werkzeug	11	1
15	Kohlrabi	Gemüse	7	3		Dorsch	Fisch	13	1
16	Socken	Kleidung	12	2		Malzbier	Getränk	24	2
	M		14,4	2,1		M		14,63	1,81
	SD		5,1	0,9		SD		8,11	0,54
	Original-CVLT					Original-CVLT			
	M		13,3	1,8		M		14,9	2,2
	SD		7,0	0,8		SD		9,6	0,8

* Rangplatz innerhalb der Kategorie nach Mannhaupt (1983)

(Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A. I. T., & Willmes, K. (2008). *CVLT California Verbal Learning Test. German adaptation. Manual*. Frankfurt: Pearson Assessment.)

Abb. 2: CVLT II – Testversion S1 – Ja/Nein-Wiedererkennung (Niemann et al., 2008)

Begriff	Rangplatz*	A	BG	BN	PR	PH	OB	Erläuterung der Abkürzungen:
Krawatte	23							A: Liste A
Scholle	7							BG: Ablenker aus Liste B gemeinsame Kategorien mit Liste A
Feile	8							BN: Ablenker aus Liste B nicht-gemeinsame Kategorien mit Liste A
Kassette	**							PR: Prototypische Ablenker
Flocken	**							PH: Phonologische Ablenker
Hering	3							OB: Ablenker ohne Bezug zu Liste A oder B
Bluse	9							
Haken	**							
Watte	**							
Gurke	11							
Sieb	9							
Tee	5							
Grill	33							
Blume	**							
Makrele	12							
Leuchte	**							
Zwiebeln	23							
Ball	**							
Gurte	**							
Quirl	10							
Buch	**							
Schuhe	3							
Dosenöffner	16							
Axt	11							
Lachs	11							
Priemeln	**							
Heilbutt	22							
Socken	12							
Brille	**							
Kabeljau	16							
Schal	16							
Messer	2							
Rostbraten	**							
Toaster	19							
Porree	17							
Reibe	18							
Wachs	**							
Uhr	**							
Kohlrabi	7							
Malzbier	24							
Möhren	1							
Rotbarsch	20							
Ukulele	**							
Seife	**							

*Rangplatz innerhalb der Kategorie nach Mannheim (1983).

**Auf die Angabe von Rangplätzen für phonologische Ablenker (PH) und Ablenker ohne Bezug (OB) wurde verzichtet, weil diese Wörter nicht alle aus der Arbeit von Mannheim stammen.

(Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A. I. T., & Willmes, K. (2008). *CVLT California Verbal Learning Test. German adaptation. Manual*. Frankfurt: Pearson Assessment.)

Abb. 3: CVLT II – Testversion S2 – Liste A und B (Niemann et al., 2008)

	Liste A	Kategorie	Rangplatz*	Silbenzahl		Liste B	Kategorie	Rangplatz*	Silbenzahl
1	Käse**	Nahrungsmittel	6	2		Veilchen	Blume	6	2
2	Roller	Spielzeug	9	2		Truhe	Möbelstück	20	2
3	Tinte	Schreibgerät	21	2		Honig	Nahrungsmittel		2
4	Cello	Musikinstrument	10	2		Rassel	Spielzeug	8	2
5	Knete	Spielzeug	27	2		Spiegel	Möbelstück	22	2
6	Griffel	Schreibgerät	10	2		Zucker	Nahrungsmittel	13	2
7	Tuba	Musikinstrument	21	2		Kreisel	Spielzeug	11	2
8	Kaffee	Nahrungsmittel	42	2		Dahlien	Blume	25	3
9	Kreide	Schreibgerät	7	2		Brötchen	Nahrungsmittel	22	2
10	Pauke	Musikinstrument	16	2		Würfel	Spielzeug	17	2
11	Eier	Nahrungsmittel	16	2		Krokus	Blume	22	2
12	Murmeln	Spielzeug	28	2		Regal	Möbelstück	7	2
13	Triangel	Musikinstrument	20	3		Schaukel	Spielzeug	32	2
14	Schinken	Nahrungsmittel	27	2		Orchidee	Blume	12	3
15	Teddy	Spielzeug	6	2		Nudeln	Nahrungsmittel	19	2
16	Drucker	Schreibgerät	23	2		Lampe	Möbelstück	14	2
	M		17,1	2,1		M		17,6	2,1
	SD		10,6	0,3		SD		8,1	0,3
	Original-CVLT					Original-CVLT			
	M		13,3	1,8		M		14,9	2,2
	SD		7,0	0,8		SD		9,6	0,8

* Rangplatz innerhalb der Kategorie nach Mannhaupt (1983)

** Wörter aus Kategorien, die sowohl in der Liste A als auch in der Liste B vorhanden sind, sind durch Fettdruck gekennzeichnet (gemeinsame Kategorien: Spielzeug, Nahrungsmittel).

(Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A. I. T., & Willmes, K. (2008). *CVLT California Verbal Learning Test. German adaptation. Manual*. Frankfurt: Pearson Assessment.)

Abb. 4: CVLT II – Testversion S2 – Ja/Nein-Wiedererkennung (Niemann et al., 2008)

Begriff	Rangplatz*	A	BG	BN	PR	PH	OB	Erläuterung der Abkürzungen:
Triangel	20							A: Liste A
Zucker	13							BG: Ablenker aus Liste B gemeinsame Kategorien mit Liste A
Dahlien	25							BN: Ablenker aus Liste B nicht-gemeinsame Kategorien mit Liste A
Radio	**							PR: Prototypische Ablenker
Leier	**							PH: Phonologische Ablenker
Füller	3							OB: Ablenker ohne Bezug zu Liste A oder B
Murmeln	28							
Benzin	**							
Karaffe	**							
Käse	6							
Schinken	27							
Regal	7							
Rassel	8							
Flinte	**							
Kreide	7							
Tasse	**							
Eier	16							
Zeitung	**							
Angel	**							
Pauke	16							
Mantel	**							
Butter	3							
Knete	27							
Veilchen	6							
Griffel	10							
Fräse	**							
Honig	32							
Drucker	23							
Gläser	**							
Cello	10							
Tinte	21							
Geige	1							
Waffel	**							
Roller	9							
Kaffee	42							
Kreisel	11							
Schminke	**							
Zange	**							
Teddy	6							
Spiegel	22							
Puppe	1							
Tuba	21							
Seide	**							
Kappe	**							

*Rangplatz innerhalb der Kategorie nach Mannhaupt (1983).

**Auf die Angabe von Rangplätzen für phonologische Ablenker (PH) und Ablenker ohne Bezug (OB) wurde verzichtet, weil diese Wörter nicht alle aus der Arbeit von Mannhaupt stammen.

(Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A. I. T., & Willmes, K. (2008). *CVLT California Verbal Learning Test. German adaptation. Manual*. Frankfurt: Pearson Assessment.)

Bei der Durchführung des California Verbal Learning Tests muss beachtet werden, dass einzelne Wörter außerhalb der Testdarbietung von der untersuchenden Person nicht wiederholt werden dürfen. Von besonderer Bedeutung ist, dass die Proband:innen während der Durchführung des California Verbal Learning Tests nicht informiert werden, dass zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute verzögerte Wiedergabe und eine Ja/Nein-Wiedererkennung stattfinden wird (Elwood, 1995). Außerdem ist es wichtig, gute Umgebungsbedingungen für die Durchführung der Testung zu gewährleisten. Die Testung sollte in einem ruhigen und hellen Raum durchgeführt werden und Störungen sollten möglichst vermieden werden. Auch Hilfestellungen in Form von Rückmeldungen, ob eine Antwort richtig oder falsch war oder Hinweise zu Wörtern durch die Untersucher:innen sind nicht zulässig. Trotz dieser Vorgaben sollte darauf geachtet werden, eine angenehme Atmosphäre zu gestalten, die das Interesse und die Motivation der Proband:innen fördert, damit die Leistungen voll ausgeschöpft werden können. Die Antworten der getesteten Personen wurden direkt in der entsprechenden Reihenfolge und wortwörtlich schriftlich dokumentiert. Dabei wurden sowohl alle Intrusionen als auch Wiederholungen dokumentiert (Niemann et al., 2008). Intrusionen bezeichnen Wörter, die nicht zur aktuellen Wortliste gehören. Dabei existieren kategoriale und nicht-kategoriale Intrusionen. Die kategorialen Intrusionen sind Wörter, die zu einer der Kategorien der Wortlisten gehören, aber nicht auf der Liste stehen. Nicht-kategoriale Intrusionen sind dagegen Wörter, die sich nicht den Kategorien der beiden Listen A und B zuordnen lassen (Niemann et al., 2008).

Ziel war es die Lern-, Behaltens- und Wiedererkennungsleistung sowie Lernkurve prä- und postoperativ zu vergleichen. Die Antworten der Patient:innen wurden protokolliert und später in das Computersystem übertragen. Die Auswertung erfolgte computergestützt. Dabei wurden Prozentrangwerte und ggf. C-Werte angegeben (Niemann et al., 2008).

Ausgewertet wurden die Lernleistung, die Behaltensleistung, die Wiedererkennungsleistung, die Anzahl falsch-positiver Antworten, der langverzögerte Abruf und die Lernkurve.

2.6.2 Stroop Interferenztest

Der Interferenztest nach Stroop dient der Erfassung der Farb-Wort-Interferenzneigung (Schuhfried, 1996). Häcker definierte die Interferenzneigung als die Konfliktbereitschaft, die sich in Situationen äußert, bei denen zwei antagonistische Reiz Aspekte vorliegen (Häcker, 2020). Der Stroop Interferenztest wird häufig verwendet, um die Fähigkeit, kognitive Interferenzen zu hemmen, zu beurteilen. Die kognitiven Interferenzen treten auf, wenn die Verarbeitung eines bestimmten Reizes die gleichzeitige Verarbeitung eines zweiten Reizes behindert. Dies ist bekannt als der sogenannte Stroop-Effekt (Scarpina & Tagini, 2017). Mithilfe des Interferenztests nach Stroop wird die Geschwindigkeit beim Lesen von Wörtern und Benennen von Farben sowie die Geschwindigkeit unter Farb-Wort-Interferenzbedingungen erfasst. Durch den Test können Störungen der Lesegeschwindigkeit, Aufmerksamkeit oder der Farberkennung durch interferierende Informationen erkannt werden. Dabei liegt die Annahme zugrunde, dass die Lesegeschwindigkeit eines Farbwortes vermindert ist, wenn das Wort in einer anderen Schriftfarbe geschrieben ist. Dies lässt sich damit erklären, dass die Geschwindigkeit der Verarbeitung eines Reizes herabgesetzt wird, wenn ein zusätzlicher ablenkender Reiz vorhanden ist und stellt sich in einer verlangsamten Reaktionszeit dar (Schuhfried, 1996).

Für die Testbatterie wurde die Testform S8 des Stroop-Interferenztests genutzt. Bei dieser Testform wird zwischen kongruenten Bedingungen, d.h. Farbe und Bedeutung des Wortes passen zueinander, und inkongruenten Bedingungen, d.h. Farbe und Bedeutung des Wortes stimmen nicht überein, unterschieden (Schuhfried, 1996). Daraus ergeben sich zwei Versuchsvarianten ohne interferierende Information, d.h. unter kongruenten Bedingungen. Dazu gehören das Bestimmen der Lesegeschwindigkeit eines Farbwortes – z.B. das Lesen des Wortes „blau“, das in blauer Schriftfarbe geschrieben steht – und die Geschwindigkeit des Erkennens einer Farbe – z.B. Nennen der Schriftfarbe „blau“, bei dem geschriebenen Wort „blau“ (s. Abb. 5). Diese beiden Versuchsteile können dann in Relation gesetzt werden zu den beiden Versuchsteilen mit interferierenden Informationen, d.h. unter inkongruenten Bedingungen. Zur Testung mit interferierenden Informationen gehören die Lesegeschwindigkeit mit Farbinterferenz, bei der die Lesegeschwindigkeit des Farbwortes verringert ist, da

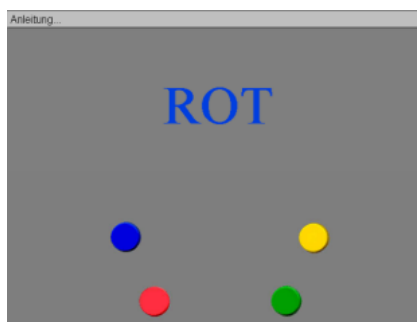
das Wort in einer andersfarbigen Schriftfarbe geschrieben ist – z.B. Lesen des Wortes „Rot“, das in blauer Schriftfarbe geschrieben steht (s. Abb. 6) und die Wortinterferenz. Dabei erfolgt das Nennen der Farbe verlangsamt, da das Farbwort und die Schriftfarbe nicht identisch sind. Ein Beispiel dafür ist das Wort „Rot“, das in blauer Schriftfarbe geschrieben wurde. Die Testperson soll nun die Schriftfarbe „blau“, trotz der interferierenden Information, nennen, wodurch das Nennen der Schriftfarbe erschwert ist (s. Abb. 6) (Schuhfried, 1996).

Abb. 5: Stroop-Interferenztest S8 – Lesen/Benennen kongruent (Schuhfried, 1996)



(Schuhfried, G. (1996). Interferenztest nach Stroop.)

Abb. 6: Stroop-Interferenztest S8 – Lesen/Bennen inkongruent (Schuhfried, 1996)



(Schuhfried, G. (1996). Interferenztest nach Stroop.)

Die Testung erfolgte computerbasiert. Die Aufgabe der Testpersonen bestand darin, so schnell wie möglich, auf die richtige Farbtaste zu drücken. Im ersten Teil

des Tests sollten die Testpersonen die Farbwörter lesen und die entsprechenden Farbtasten betätigen. Die Schriftfarbe, d.h. die Farbe, mit der das Wort geschrieben stand, sollte dabei nicht berücksichtigt werden. So konnten die Lesegeschwindigkeit und die Lese-Interferenzneigung getestet werden. Im zweiten Teil des Tests sollte die Schriftfarbe beachtet werden und die dementsprechende Farbtaste betätigt werden, um die Benenn-Interferenzneigung zu testen. Nach Betätigen der entsprechenden Farbtaste erscheint unmittelbar das nächste Farbwort. Eine Korrektur ist nicht möglich (Schuhfried, 1996).

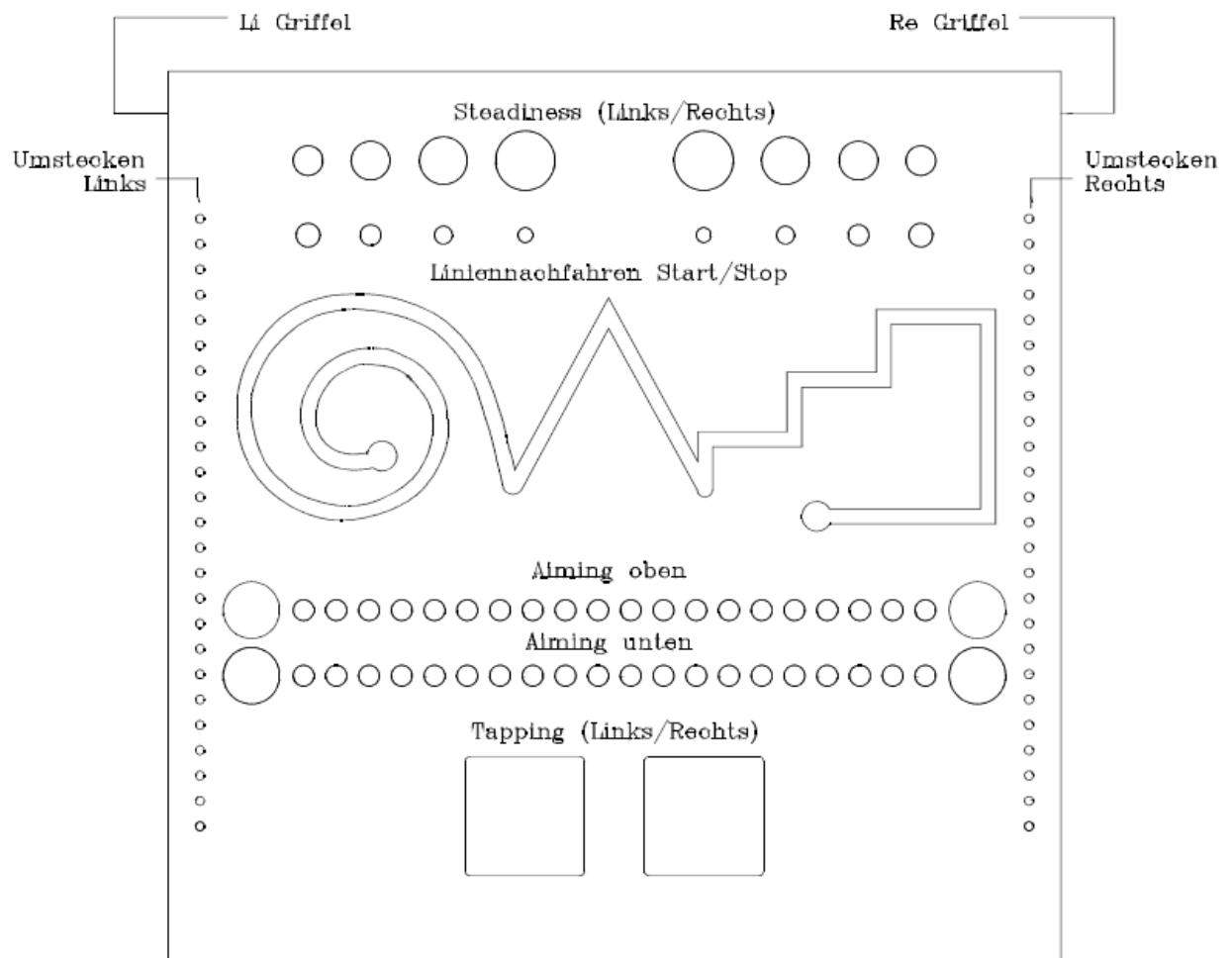
Ausgewertet wurden die Lese-Interferenzneigung (in Sekunden), die Benenn-Interferenzneigung (in Sekunden), die Bearbeitungszeit aller Testteile (in Sekunden) und die Anzahl falscher Reaktionen. Die Lese-Interferenzneigung ist die Differenz des Medians der Reaktionszeiten des Lesens inkongruenter Farbwörter von dem Median des Lesens kongruenter Farbwörter. Analog ist die Benenn-Interferenzneigung die Differenz des Medians der Reaktionszeiten von inkongruenten Farben von dem Median der Reaktionszeiten von kongruenten Farben (Burger et al., 2019; Schuhfried, 1996).

2.6.3 Motorische Leistungsserie

Die motorische Leistungsserie (MLS) ist eine Untersuchung der Feinmotorik, die an Fleishmans faktorenanalytische Untersuchungen der Feinmotorik anlehnt. Daraus entwickelte Schoppe die Motorische Leistungsserie (Schoppe, 1974). Verwendet wurde die Testform S2 – die Kurzform nach Sturm und Büssig, bestehend aus acht Subtests (s. Abb. 7). Mithilfe der motorischen Leistungsserie werden Zielgenauigkeit der Bewegung, Präzision sowie Geschwindigkeit von Arm-Hand-Bewegungen und Geschicklichkeit überprüft. Die Testung erfolgte an einer speziellen Arbeitsplatte. Mithilfe dieser Arbeitsplatte konnten die unterschiedlichen Aufgaben wie die Stetigkeit der Bewegung, das Liniennachfahren und die Zielgenauigkeit beurteilt werden. Alle Testabschnitte wurden sowohl mit der linken als auch mit der rechten Hand durchgeführt. Die Reihenfolge der Testabschnitte erfolgten analog zueinander, allerdings musste darauf geachtet werden, dass für die jeweilige Hand jeweils der zugehörige Griffel verwendet wurde. Bei der Durchführung der motorischen Leistungsserie mit der rechten Hand wurde der schwarze Griffel verwendet, bei der Durchführung mit der linken Hand der rote Griffel. Für die

Durchführung der Kurzform nach Sturm und Büssig werden ca. zwölf Minuten benötigt. Wichtig bei der Durchführung der motorischen Leistungsserie ist, dass die Arbeitsplatte auf der individuell richtigen Höhe eingestellt wird. Dafür sollte die Tischhöhe so eingestellt werden, dass die Proband:innen mit leicht angewinkelten Unterarmen an der Arbeitsplatte sitzen kann. Außerdem muss darauf geachtet werden, dass die Testperson bei Durchführung der einzelnen Testabschnitte, mit Ausnahme des „Tapping“, nicht die Arme aufstützt (Neuwirth, 2004, 2016).

Abb. 7: Arbeitsplatte der motorischen Leistungsserie (Neuwirth, 2016)



(Neuwirth, W. B., Michael. (2016). Manual Motorische Leistungsserie.)

Im Folgenden werden die verwendeten Testabschnitte erklärt. Die Einstellungen der Parameter sind in Tabelle 2 zu sehen.

„Steadiness“:

Im ersten Testabschnitt wird die „Steadiness“, also die Stetigkeit der Bewegung, getestet. Hiermit wird die Präzision der Arm- und Handstellung überprüft. Dafür wurde die Arbeitsplatte senkrecht aufgestellt. Der Griffel musste in die unterschiedlichen runden Bohrungen gesetzt werden. Die Testpersonen sollten dafür die Hand und den Griffel möglichst ruhig und waagerecht halten. Weder die Seiten noch der Boden sollten dabei berührt werden. Es wurde mit der größten Bohrung begonnen. Danach folgten entsprechend der steigenden Schwierigkeitsgrade die jeweils nächste kleinere Bohrung bis hin zur letzten und kleinsten Bohrung. Ausgewertet wurden hierbei die Fehlerzahl und -dauer (Neuwirth, 2016).

„Liniennachfahren“:

Der nächste Testabschnitt sollte die Präzision der Bewegung überprüfen. Die Testpersonen wurden dazu aufgefordert, eine ausgefräste Linie nachzufahren. Dabei sollten weder die Seiten noch der Boden berührt werden. Am wichtigsten war hierbei möglichst wenige Fehler zu machen. Damit der Aufbau für Recht- und Linkshänder gleich ist, wurde die Testplatte für die Durchführung des Tests mit der linken Hand um 180° gedreht. Zusätzlich wurde die Zeit gemessen, die für die Durchführung benötigt wurde. Ausgewertet wurden also Fehlerzahl, Fehlerdauer und Gesamtdauer (Neuwirth, 2016).

„Aiming“:

Danach wurden im Rahmen des nächsten Tests Zielbewegungen beurteilt. Dafür sollten die Testpersonen so schnell wie möglich die in einer Linie angeordneten Kreise mit dem Griffel nacheinander berühren. Die Arbeitsplatte sollte dabei möglichst nicht angetippt werden. Hierbei wurden die Fehlerzahl, die Fehlerdauer, die Trefferzahl und die Gesamtdauer beurteilt (Neuwirth, 2016).

„Tapping“:

Der letzte Testabschnitt diente der Überprüfung der Geschwindigkeit. Dabei sollten die Testpersonen innerhalb einer bestimmten Zeit mit dem Griffel möglichst schnell auf die Quadrate auf der Arbeitsplatte tippen. Gemessen wurde die Trefferzahl (Neuwirth, 2016).

Tab. 2: Parametereinstellungen der MLS-Kurzform nach Sturm und Büssing (Neuwirth, 2016)

Subtest- Nummer	Subtest	Parameter	Parameter-Einstellungen
1	Steadiness	Dauer	32 Sekunden
		Durchführung	Rechte Hand
		Lochdurchmesser	5.8 mm
		Arbeitsplatte	Senkrecht
2	Liniennachfahren	Durchführung	Rechte Hand
		Startpunkt	Rechts
		Arbeitsplatte	Horizontal
			Drehwinkel 0°
3	Aiming	Durchführung	Rechte Hand
		Startpunkt	Rechts
		Arbeitsplatte	Horizontal
			Drehwinkel 0°
4	Tapping	Dauer Durchführung	32 Sekunden
		Arbeitsplatte	Rechte Hand
			Horizontal
			Drehwinkel 0°
5	Steadiness	Dauer	32 Sekunden
		Durchführung	Linke Hand
		Lochdurchmesser	5.8 mm
		Arbeitsplatte	Senkrecht
6	Liniennachfahren		Drehwinkel 0°
		Durchführung	Linke Hand
		Startpunkt	Links
		Arbeitsplatte	Horizontal Drehwinkel 180° (Arbeitsplatte um 180° gedreht.)
7	Aiming	Durchführung	Linke Hand
		Startpunkt	Links
		Arbeitsplatte	Horizontal
			Drehwinkel 0°
8	Tapping	Dauer Durchführung	32 Sekunden
		Arbeitsplatte	Linke Hand
			Horizontal
			Drehwinkel 0°

(Modifiziert nach Neuwirth, W. B., Michael. (2016). Manual Motorische Leistungsserie.)

2.6.4 Trail Making Test

Der Trail Making Test dient der Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und -flexibilität. Aus klinischer Sicht wird der Trail Making Test häufig benutzt, um Hirnfunktionsstörungen und postoperative kognitive Störungen zu erkennen (L. A. Evered & Silbert, 2018; Llinas-Regla et al., 2017). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass der Trail Making Test für die Detektion von neurokognitiven Defiziten sensitiv ist, z.B. bei Patient:innen mit traumatischen Hirnverletzungen (K Rodewald, 2016; Perianez et al., 2007) oder mit neurodegenerativen Erkrankungen wie Alzheimer-Demenz, Lewy-Body-Demenz oder Chorea Huntington (Ashendorf et al., 2008; Ferman et al., 2006; Lemiere, Decruyenaere, Evers-Kiebooms, Vandenbussche, & Dom, 2004; Llinas-Regla et al., 2017).

Der Test besteht aus zwei Teilen. Im Teil A sollen die Testpersonen Kreise, die von 1 bis 25 durchnummeriert sind, in aufsteigender Reihenfolge und so schnell wie möglich an einem Computer miteinander verbinden. Im Teil B existieren wieder 25 Kreise, die in der richtigen Reihenfolge miteinander verbunden werden sollen. Allerdings beinhalten die Kreise nun die Nummern 1 bis 13 sowie die Buchstaben von A bis L. Die Testpersonen sollen abwechselnd eine Nummer, beginnend bei 1, und einen Buchstaben, beginnend bei A, in aufsteigender Reihenfolge und wieder mit maximaler Geschwindigkeit miteinander verbinden (Bowie & Harvey, 2006; K Rodewald, 2016; Llinas-Regla et al., 2017; Reitan, 1958). Die Verbindung wird durch Antippen der Kreise in der richtigen Reihenfolge mit der Maus hergestellt. Die Zahlen und Buchstaben sind in einer halbzufälligen, festen Reihenfolge angeordnet, sodass vermieden werden kann, dass die Proband:innen überlappende Linien zeichnen (Bowie & Harvey, 2006). Der Computer misst dabei die benötigte Zeit. Das Testergebnis leitet sich aus der benötigten Zeit für die Teile A und B ab. Fehler werden nicht direkt gewertet. Allerdings wird die Auswirkung von Fehlern bezüglich der Reihenfolge insofern berücksichtigt, als dass sie dazu führen, dass sich die benötigte Zeit erhöht (Bowie & Harvey, 2006).

Ausgewertet wurde die Bearbeitungszeit für den Trail Making Test Teil A und Teil B. Es wird angenommen, dass der Teil A vor allem dazu dient, die kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit und motorische Geschwindigkeit zu überprüfen. Mithilfe des Testteils A werden verschiedene neurokognitive Funktionen, wie z.B. die Aufmerksamkeit und die exekutive Funktionen evaluiert (K Rodewald, 2016). Im Gegensatz dazu wird der Testteil B als Maß für die höheren kognitiven Fähigkeiten, wie z.B. die kognitive Flexibilität, angesehen (Bowie & Harvey, 2006; Crowe, 1998; K Rodewald, 2016). Der Begriff der kognitiven Flexibilität meint dabei die Fähigkeit zur Variation in Denken und Handeln zur Anpassung an veränderte Umgebungsbedingungen (Seiferth, Thienel, & Kircher, 2007). Abgesehen von den zusätzlichen kognitiven Anforderungen beim Wechseln der mentalen Gruppen stellt der Testteil B höhere Anforderungen an die visuelle Suchfähigkeit (Bowie & Harvey, 2006).

2.7. Studieninterventionen

Die Studieninterventionen wurden zum Zeitpunkt des Eintreffens der Patient:innen im Operationssaal begonnen und während der gesamten Narkose fortgesetzt. Die Untersucher:innen der Studie waren während der gesamten Operation anwesend, um den Therapiealgorithmus zu überwachen.

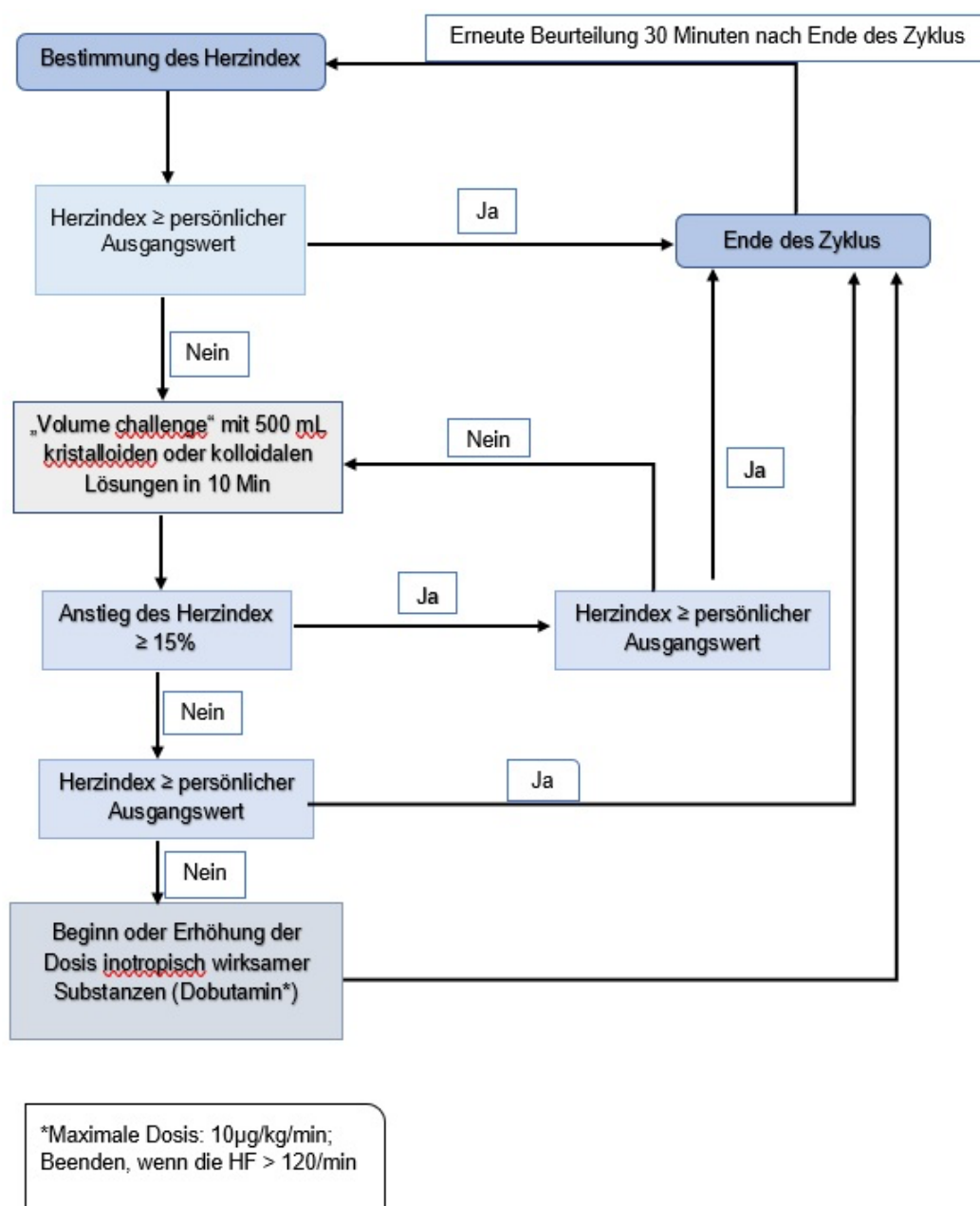
2.7.1 Perioperatives Management in der Studiengruppe

Bei den Personen, welche das personalisierte hämodynamische Management erhielten, wurde der Herzindex intraoperativ durch invasive Pulskonturanalyse mittels radialer arterieller Katheterisierung überwacht. Die Anwendung des Therapiealgorithmus bei den Patient:innen der Studiengruppe begann im Operationssaal (spätestens mit dem Hautschnitt). Die erste Messung des Herzzeitvolumens wurde mit dem Beginn des chirurgischen Eingriffes durchgeführt und im weiteren Verlauf alle 15 Minuten. Der basale Flüssigkeitsbedarf wurde bei den Personen der Studiengruppe durch eine Basisinfusionsrate von 6 ml/kg/h kristalloider Lösung abgedeckt. Zur Aufrechterhaltung des mittleren arteriellen Drucks (MAP) zwischen 65 – 90 mmHg erhielten alle Studienpatient:innen zu

Beginn der Narkoseeinleitung und während sowie nach dem operativen Eingriff eine entsprechende Dosis an Katecholamin (Noradrenalin).

Die Personen in der Interventionsgruppe erhielten zusätzlich Flüssigkeitsboli von 500 mL in Form von kristalloiden oder kolloidalen Infusionen, je nach Präferenz des ärztlichen Personals, sowie inotropisch wirksame Substanzen in Form von Dobutamin gemäß des Therapiealgorithmus, um den persönlichen, präoperativ bestimmten Wert für den Herzindex in Ruhe aufrechtzuerhalten (s. Abb. 8).

Abb. 8: Therapiealgorithmus in der Gruppe mit dem personalisierten Management



Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020)

Falls der gemessene Herzindex unter dem präoperativ gemessenen individuellen Zielwert der Patient:innen in Ruhe lag, fand eine sog. „Volume challenge“ statt. Dabei wurden entweder 500 ml einer kristalloiden (Sterofundin®) oder kolloidalen (Voluven® 6%) Flüssigkeit über zehn Minuten infundiert. Eine Volumen-Responsivität der Patient:innen wurde durch einen Anstieg des zuvor bestimmten Herzindex um 15% oder mehr definiert. Bei Volumen-Responsivität der Patient:innen und Erreichen des Zielwertes für den Herzindex erfolgte die nächste Messung nach 15 Minuten. Bei Volumen-Responsivität ohne Erreichen des Zielwertes für den Herzindex erfolgte eine erneute Gabe von 500 ml kristalloider oder kolloidaler Infusionslösung. Zeigte sich die Testperson nicht volumenresponsiv, d.h. der Anstieg des Herzindex betrug $\leq 15\%$ nach Gabe von 500 ml Flüssigkeit, und wurde dadurch der Zielwert verfehlt, erfolgte die Gabe eines Inotropikums (Dobutamin). Die weiteren notwendigen Therapieentscheidungen erfolgten durch die behandelnden chirurgischen, anästhesiologischen und intensivmedizinischen Kolleg:innen. Der Therapiealgorithmus wurde bis zwei Stunden nach Ende des chirurgischen Eingriffs fortgeführt.

2.7.1 Perioperatives Management in der Kontrollgruppe

Personen der Kontrollgruppe wurden nach den Standards und sog. „Standard operating procedures“ (SOP) der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin behandelt. Typischerweise wurde der Blutdruck mithilfe eines arteriellen Katheters überwacht. Kristalloide und kolloidale Lösungen wurden je nach Präferenz des zuständigen ärztlichen Personals verabreicht. Das behandelnde ärztliche Personal erhielt keine Auskunft darüber, dass sich die Patient:innen in der Kontrollgruppe dieser Studie befanden. Außerdem wurde kein routinemäßiges erweitertes hämodynamisches Monitoring durchgeführt, es sei denn, das zuständige ärztliche Personal hatte die medizinische Indikation dafür gestellt. Die Durchführung eines erweiterten hämodynamischen Monitorings und die daraus abgeleiteten Therapien erfolgten unabhängig vom Studienalgorithmus anhand der klinischen Entscheidungen und Präferenzen des behandelnden ärztlichen Personals.

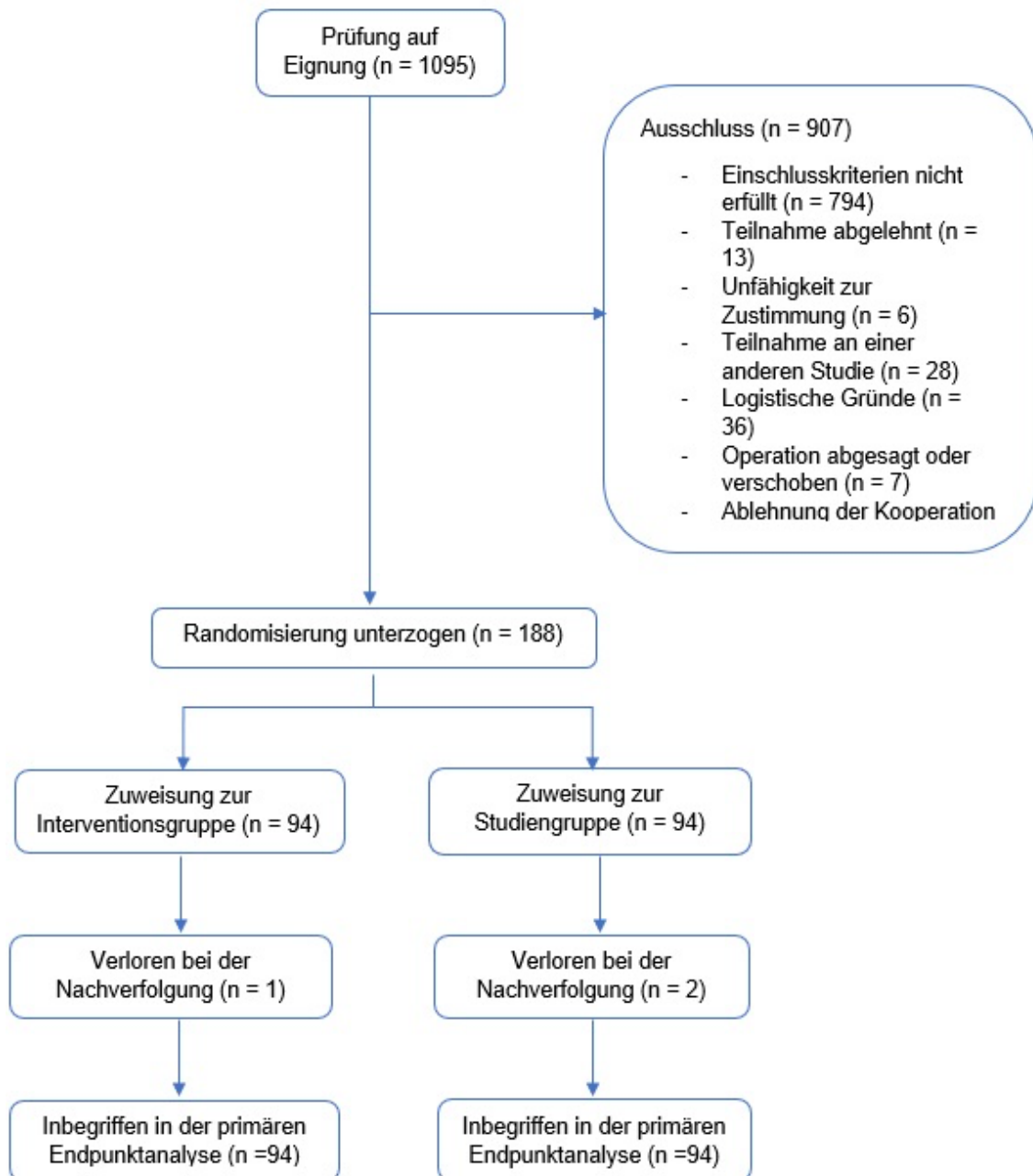
2.8. Statistische Analyse

Für die Analyse des Auftretens von postoperativen kognitiven Störungen wurden die neurologischen Testergebnisse der Studiengruppe und der Kontrollgruppe verglichen. Hierfür wurden t-Tests für zwei unabhängige Stichproben verwendet, um Unterschiede zwischen den beiden Gruppen zu detektieren. Für kontinuierliche Variablen wurde der Mittelwert mit Standardabweichung für normalverteilte Daten angegeben und die Mediane mit Interquartilsabständen für nicht-normalverteilte Daten. Für kategoriale Variablen wurden die Anzahl und die Prozentzahl der Testpersonen angegeben. Die statistische Auswertung erfolgte mit der Statistiksoftware R Version 3.1.2 ("R Core Team [2014]; R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>").

Um mit einer Power von 80% und einem Alphafehler von 5% eine Reduktion der Rate des Auftretens des zusammengesetzten primären Endpunktes von 50% in der Kontrollgruppe auf 30% in der Studiengruppe zu detektieren, ist eine Fallzahl von $n = 94$ Testpersonen pro Gruppe notwendig. Daher wurden insgesamt 188 Personen in die Studie eingeschlossen. Die Fallzahlberechnung basiert auf bereits publizierten postoperativen Komplikationsraten vergleichbarer mono- und multizentrischer Studien. In den vorangegangenen Interventionsstudien konnte gezeigt werden, dass Patient:innen aus einem ähnlichen Patientenkollektiv Komplikationsraten von ca. 50% aufweisen (Lopes et al., 2007; Salzwedel et al., 2013).

3. Ergebnisse

Abb. 9: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Rekrutierung und der Gründe für einen Ausschluss aus der Studie



Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020).

Es wurden insgesamt 188 Personen von Mai 2016 bis Juni 2017 in die Studie eingeschlossen. Die Gruppe mit personalisiertem Management und die Routine-Management-Gruppe ähnelten sich in Bezug auf die Patientencharakteristika, die Ausgangsrisikofaktoren und das durchgeführte operative Verfahren (s. Tab. 3). Die meisten Testpersonen erhielten eine allgemeinchirurgische Operation (117 Personen, 62%). Die anderen Testpersonen erhielten eine urologische, gynäkologische oder aortenchirurgische Operation. Die Ausgangswerte für den Herzindex in Ruhe variierten erheblich zwischen den einzelnen Testpersonen. In der Studiengruppe mit personalisiertem Management schwankte der Wert für den Herzindex zwischen 1,97 bis 5,27 L/min/m² ($3,0 \pm 0,7$ L/min/m²) und in der Gruppe mit Routine-Management von 1,95 bis 4,99 L/min/m² ($3,0 \pm 0,6$ L/min/m²). Gemäß des Therapiealgorithmus wurde bei >99% der Testpersonen in der Gruppe mit personalisiertem Management der Herzindex überwacht. Auch bei 20% der Personen in der Kontrollgruppe wurde der Herzindex überwacht. Bei 9% der Testpersonen in der personalisierten Gruppe wurde der Therapiealgorithmus nicht eingehalten. Dabei bestand die Nicht-Einhaltung des Therapiealgorithmus typischerweise in zusätzlicher Flüssigkeitsverabreichung, obwohl der Zielwert für den Herzindex bereits erreicht war.

Tab. 3: Demografische und klinische Patientencharakteristika

Ausgangsmerkmale der Testpersonen*1				
Merkmal	Gesamt	Personalisierte Gruppe	Routine Gruppe	Standardisierte Unterschiede
	n = 188	n = 94	n = 94	
Alter, Mittelwert (SD*2), Jahre				
Alter, Jahre	63 (14)	63 (14)	63 (14)	0.000
< 65	94 (50)	45 (48)	49 (52)	0.040
≥ 65	94 (50)	49 (52)	45 (48)	0.040
Geschlecht				
Männlich	114 (61)	54 (57)	60 (64)	0.057
Weiblich	74 (39)	40 (43)	34 (36)	0.065
Größe, Mittelwert (SD*2), cm	173,2 (9,2)	173,4 (9,9)	172,9 (8,4)	0.054
Gewicht, Mittelwert (SD*2), kg	76,1 (17,9)	76,1 (18,8)	76,2 (17,1)	0.006
Präoperativer Herzindex,	3,01 (0,62)	2,98 (0,66)	3,05 (0,58)	0.113

Mittelwert (SD*²), L/min/m²				
Ausgangsrisikofaktoren*³				
Nierenfunktionsstörungen	47 (25)	22 (23)	25 (27)	0.040
Risiko für kardiale oder respiratorische Erkrankung	92 (49)	45 (48)	47 (50)	0.020
Immunsuppression	90 (48)	45 (48)	45 (48)	0.000
Leberfunktionsstörungen	3 (2)	1 (1)	2 (2)	0.052
Alter ≥ 80 Jahre	13 (7)	7 (7)	6 (6)	0.023
Fachgebiet des abdominalchirurgischen Verfahrens				
Allgemeinchirurgische Operation	117 (62)	59 (63)	58 (62)	0.009
Urologische Operation	22 (12)	6 (6)	16 (17)	0.201
Gynäkologische Operation	24 (13)	16 (17)	8 (9)	0.136
Aortenchirurgische Operation	25 (13)	13 (14)	12 (13)	0.017
Grad der American Society of Anesthesiology-Classification				
2	25 (13)	11 (12)	14 (15)	0.053
3	136 (73)	69 (73)	67 (73)	0.018
4	25 (13)	14 (15)	11 (12)	0.051
Ergebnis des Patient Health Questionnaire-9*⁴, Mittelwert (SD*²), Punkte	6,8 (5,1)	7 (5,4)	6,5 (4,8)	0.098
*¹: Die Daten sind als Anzahl (in %) der Testpersonen angegeben, sofern nicht anders angegeben. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. *²: SD: Standardabweichung (standard deviation) *³: Die Testpersonen können mehr als einen Risikofaktor aufweisen. *⁴: verfügbare Daten von 152 Testpersonen; Skala reicht von 0 bis 27 Punkten; 1 bis 4 Punkte: minimale depressive Störung; 5 bis 9 Punkte: leichte depressive Störung; 10 bis 14 Punkte: mittelschwere depressive Störung; 15 bis 27 Punkte: schwere depressive Störung				

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020).

Tab. 4: Klinische Merkmale während der perioperativen Phase

Klinische Merkmale während der perioperativen Phase				
Merkmal	Gesamt (n=188)	Personalisierte Gruppe (n=94)	Routine Gruppe (n =94)	Stand. Unter- schiede
Anästhesieform, n (%)				
Inhalationsnarkose	175 (93)	87 (93)	88 (94)	0.009
Totale intravenöse Anästhesie	12 (6)	7 (7)	5 (5)	0.048
Epiduralanästhesie (zusätzlich zur Allgemeinanästhesie)	127 (68)	64 (68)	63(67)	0.009
Dauer der Operation, Mittelwert (SD), min *	246 (101)	222 (85)	271 (109)	0.501
Überwachung des Herzindexes, n (%)*	112 (60)	93 (99)	19 (20)	0.724
Flüssigkeitssubstitution, Mittelwert (IQR), mL				
Kristalloide während der Operation	2888 (2000-3883)	2730 (2000-3580)	3000 (2000-4000)	
Kolloidale während der Operation	1000 (500-1500)	1000 (500-1500)	1000 (500-1500)	
Kristalloide+Kolloidale während der Operation	3250 (2182-4568)	3110 (2054-4408)	3500 (2500-5000)	
Erythrozytenkonzentrate	840 (560-1120)	840 (560-1120)	840 (560-1330)	
Gefrierplasmen	1320 (880-1760)	1540 (1100-4070)	1320 (880-1760)	
Thrombozytenkonzentrate	300 (200-500)	500 (350-650)	300 (200-400)	
Albumin, g	25 (25-50)	25 (25-25)	31 (25-50)	
Gesamte Flüssigkeitssubstitution	6000 (4090-8570)	5552 (4100-7438)	6000 (4080-9280)	
Blutverlust	600 (200-1100)	500 (200-1000)	700 (300-1350)	
Urinausscheidung	435 (240-700)	450 (200-690)	420 (250-700)	
Flüssigkeitsbilanz	2440 (1440-3995)	2384 (1500-3458)	2500 (1400-4230)	
Vasopressoren und Inotropika				
Verwendung von	186 (99)	93 (99)	93 (100)	0.000

Vasopressoren (NA) während der Operation, n (%)				
Stündliche Mittelwerte (IQR) der NA-Dosis während der Operation ($\mu\text{g kg}^{-1} \text{min}^{-1}$)	0.12 (0.07-0.19)	0.11 (0.06-0.18)	0.14 (0.09-0.19)	
Verwendung von Inotropika (Dobutamin) während der Operation, n (%)*	46 (25)	36 (38)	10 (11)	0.326
Mittlere kumulative Dosis (IQR) von Dobutamin (mg)	27 (17-43)	27 (19-43)	18 (14-39)	
*p-Wert < 0.001				
IQR: inter-quartile range, NA: Noradrenalin, SD: standard deviation				

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020)

Die Ergebnisse des California Verbal Learning Tests und der Trail Making Tests A und B waren in beiden Gruppen ähnlich (s. Tab. 5-6 und 11-12). Allerdings war die Bearbeitungsgeschwindigkeit im Stroop Color Word Interference Test in der personalisierten Gruppe schneller als in der Routine-Gruppe ($6,0 \pm 1,75$ Minuten gegenüber $6,8 \pm 2,3$ Minuten; $P = 0,04$; s. Tab. 7). Die feinmotorische Geschicklichkeit war signifikant besser bei den Testpersonen, die personalisiertes Management erhalten haben, gegenüber den Testpersonen mit Routine-Management (postoperatives Ergebnis beim Liniennachfahren mit der linken Hand: geringere Fehlerzahl [34 ± 13 gegenüber 40 ± 15 ; $P = 0,02$] und kürzere Fehlerdauer [$4,6 \pm 2,4$ Sekunden gegenüber $6,5 \pm 3,3$ Sekunden; $P < 0,001$] (s. Tab. 9-10). Die detaillierte Auswertung der neuropsychologischen Testbatterie ist den Tabellen 5-12 zu entnehmen.

Tab. 5: Ergebnisse California Verbal Learning Test II_1

CVLT	Routine- gruppe	Personalisierte Gruppe	p-Wert
Lernleistung_präop	48,00	50,22	0.419
Lernleistung_postop	43,06	45,29	0.400
Behaltensleistung_präop	-1,64	-2,41	0.058
Behaltensleistung_postop	-2,56	-3,14	0.255
Wiedererkennungsleistung_präop	14,48	14,69	0.673
Wiedererkennungsleistung_postop	13,74	13,65	0.878
falsch-positive-Antworten_präop	1,28	2,12	0.114
falsch-positive-Antworten_postop	3,08	3,35	0.752
langverzögerter-Abruf_präop	10,06	9,94	0.789
langverzögerter-Abruf_postop	8,16	8,03	0.903
Lernkurve_präop	1,39	2,11	0.417
Lernkurve_postop	1,30	2,16	0.343

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020)

Tab. 6: Ergebnisse California Verbal Learning Test II_2

CVLT	Differenz_post- prä_Kontrollgruppe	Differenz_post- prä_Studiengruppe
Lernleistung	-4,94	-4,93
Behaltensleistung	-0,92	-0,73
Wiedererkennungsleistung	-0,74	-1,04
falsch-positive-Antworten	1,80	1,23
langverzögerter-Abruf	-1,90	-1,91
Lernkurve	-0,09	0,05

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020)

Tab. 7: Ergebnisse des Stroop-Interferenztest_1

STROOP Test	Kontroll- gruppe	Studien- gruppe	p-Wert
STROOP Hauptvariablen			
Bearbeitungszeit aller Testteile_präop (sec)	352,40	321,90	0.968
Rohwert Lese-Interferenzneigung_präop (sec)	0,08	0,08	0.871
Rohwert Benenn-Interferenzneigung_präop (sec)	0,15	0,11	0.300
Bearbeitungszeit aller Testteile_postop (sec)	421,20	365,40	0.037
Rohwert Lese-Interferenzneigung_postop (sec)	0,15	0,09	0.066
Rohwert Benenn-Interferenzneigung_postop (sec)	0,21	0,17	0.675
STROOP Nebenvariablen			
Median der Reaktionszeiten Benennen_kongruent_präop	1,16	1,17	0.964
Median der Reaktionszeiten Benennen_inkongruent_präop	1,34	1,29	0.580
Median der Reaktionszeiten Lesen_kongruent_präop	1,14	1,08	0.218
Median der Reaktionszeiten Lesen_inkongruent_präop	1,20	1,15	0.281
Anzahl falscher Reaktionen Benennen_kongruent_präop	0,23	0,28	0.570
Anzahl falscher Reaktionen Benennen_inkongruent_präop	4,26	4,49	0.867
Anzahl falscher Reaktionen Lesen_kongruent_präop	0,22	0,32	0.328
Anzahl falscher Reaktionen Lesen_inkongruent_präop	3,46	1,76	0.203
Median der Reaktionszeiten Benennen_kongruent_postop	1,26	1,16	0.241
Median der Reaktionszeiten Benennen_inkongruent_postop	1,47	1,32	0.137
Median der Reaktionszeiten Lesen_kongruent_postop	1,24	1,13	0.048
Median der Reaktionszeiten Lesen_inkongruent_postop	1,38	1,21	0.010
Anzahl falscher Reaktionen Benennen_kongruent_postop	0,30	0,37	0.632
Anzahl falscher Reaktionen Benennen_inkongruent_postop	7,07	8,96	0.498
Anzahl falscher Reaktionen Lesen_kongruent_postop	0,28	0,35	0.614
Anzahl falscher Reaktionen Lesen_inkongruent_postop	5,00	4,50	0.729

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020)

Tab. 8: Ergebnisse des Stroop-Interferenztest_2

STROOP Test	Differenz_post-prä_Kontrollgruppe	Differenz_post-prä_Studiengruppe
Bearbeitungszeit aller Testteile (sec)	68,80	43,50
Rohwert Lese-Interferenzneigung (sec)	0,07	0,01
Rohwert Benenn-Interferenzneigung (sec)	0,06	0,06

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020)

Tab. 9: Ergebnisse motorische Leistungsserie_1

MLS	Kontrollgruppe	Studiengruppe	p-Wert
Rohwert Aiming Fehlerzahl, rechte Hand, präop	0,21	0,41	0.220
Rohwert Aiming Fehlerzahl, rechte Hand, postop	0,72	1,04	0.530
Rohwert Aiming Trefferzahl, rechte Hand, präop	19,96	19,46	0.113
Rohwert Aiming Trefferzahl, rechte Hand, postop	19,77	19,47	0.295
Rohwert Aiming Fehlerdauer (in Sekunden), rechte Hand, präop	0,01	0,02	0.120
Rohwert Aiming Fehlerdauer (in Sekunden), rechte Hand, postop	0,03	0,07	0.849
Rohwert Aiming Gesamtdauer (in Sekunden), rechte Hand, präop	13,09	13,33	0.775
Rohwert Aiming Gesamtdauer (in Sekunden), rechte Hand, postop	12,87	12,42	0.591
Rohwert Steadiness Fehlerzahl, rechte Hand, präop	11,73	10,38	0.164
Rohwert Steadiness Fehlerzahl, rechte Hand, postop	11,23	9,51	0.190
Rohwert Steadiness Fehlerdauer (in Sekunden), rechte Hand, präop	1,71	1,42	0.231
Rohwert Steadiness Fehlerdauer (in Sekunden), rechte Hand, postop	1,67	1,43	0.486
Rohwert Liniennachfahren Fehlerzahl, rechte Hand, präop	32,63	29,68	0.268
Rohwert Liniennachfahren Fehlerzahl, rechte Hand, postop	34,32	33,17	0.692

Rohwert Liniennachfahren Fehlerdauer (in Sekunden), rechte Hand, präop	4,46	3,93	0.374
Rohwert Liniennachfahren Fehlerdauer (in Sekunden), rechte Hand, postop	4,84	4,58	0.675
Rohwert Liniennachfahren Gesamtdauer (in Sekunden), rechte Hand, präop	32,47	37,54	0.085
Rohwert Liniennachfahren Gesamtdauer (in Sekunden), rechte Hand, postop	30,10	34,99	0.095
Rohwert Tapping Trefferzahl, rechte Hand, präop	181,36	181,10	0.954
Rohwert Tapping Trefferzahl, rechte Hand, postop	177,98	181,74	0.411
Rohwert Aiming Fehlerzahl, linke Hand, präop	1,07	0,91	0.584
Rohwert Aiming Fehlerzahl, linke Hand, postop	1,60	2,31	0.442
Rohwert Aiming Trefferzahl, linke Hand, präop	19,87	19,72	0.295
Rohwert Aiming Trefferzahl, linke Hand, postop	19,30	19,00	0.561
Rohwert Aiming Fehlerdauer (in Sekunden), linke Hand, präop	0,06	0,07	0.914
Rohwert Aiming Fehlerdauer (in Sekunden), linke Hand, postop	0,10	0,21	0.428
Rohwert Aiming Gesamtdauer (in Sekunden), linke Hand, präop	13,11	12,44	0.334
Rohwert Aiming Gesamtdauer (in Sekunden), linke Hand, postop	13,68	12,26	0.061
Rohwert Steadiness Fehlerzahl, linke Hand, präop	12,54	10,78	0.067
Rohwert Steadiness Fehlerzahl, linke Hand, postop	12,36	10,35	0.104
Rohwert Steadiness Fehlerdauer (in Sekunden), linke Hand, präop	1,86	1,53	0.148
Rohwert Steadiness Fehlerdauer (in Sekunden), linke Hand, postop	1,80	1,65	0.651
Rohwert Liniennachfahren Fehlerzahl, linke Hand, präop	35,91	35,19	0.708
Rohwert Liniennachfahren Fehlerzahl, linke Hand, postop	40,11	33,88	0.021
Rohwert Liniennachfahren Fehlerdauer (in Sekunden), linke Hand, präop	5,19	4,66	0.425
Rohwert Liniennachfahren Fehlerdauer (in Sekunden), linke Hand, postop	6,55	4,61	0.000599
Rohwert Liniennachfahren Gesamtdauer (in Sekunden), linke Hand, präop	28,43	33,00	0.153
Rohwert Liniennachfahren Gesamtdauer (in Sekunden), linke Hand, postop	27,58	29,04	0.619
Rohwert Tapping Trefferzahl, linke Hand, präop	166,07	168,99	0.499

Rohwert Tapping Trefferzahl, linke Hand, postop	162,13	166,67	0.302
---	--------	--------	-------

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020).

Tab. 10: Ergebnisse motorische Leistungsserie_2

MLS	Differenz_post- prä_Kontrollgruppe	Differenz_post- prä_Studiengruppe
Rohwert Aiming Fehlerzahl, rechte Hand	0,51	0,63
Rohwert Aiming Trefferzahl, rechte Hand	-0,18	0,01
Rohwert Aiming Fehlerdauer (in Sekunden), rechte Hand	0,02	0,05
Rohwert Aiming Gesamtdauer (in Sekunden), rechte Hand	-0,22	-0,91
Rohwert Steadiness Fehlerzahl, rechte Hand	-0,50	-0,87
Rohwert Steadiness Fehlerdauer (in Sekunden), rechte Hand	-0,04	0,02
Rohwert Liniennachfahren Fehlerzahl, rechte Hand	1,69	3,49
Rohwert Liniennachfahren Fehlerdauer (in Sekunden), rechte Hand	0,38	0,65
Rohwert Liniennachfahren Gesamtdauer (in Sekunden), rechte Hand	-2,37	-2,55
Rohwert Tapping Trefferzahl, rechte Hand	-3,38	0,63
Rohwert Aiming Fehlerzahl, linke Hand	0,53	1,40
Rohwert Aiming Trefferzahl, linke Hand	-0,56	-0,72
Rohwert Aiming Fehlerdauer (in Sekunden), linke Hand	0,03	0,14
Rohwert Aiming Gesamtdauer (in Sekunden), linke Hand	0,57	-0,18
Rohwert Steadiness Fehlerzahl, linke Hand	-0,19	-0,43
Rohwert Steadiness Fehlerdauer (in Sekunden), linke Hand	-0,07	0,13
Rohwert Liniennachfahren Fehlerzahl, linke Hand	4,20	-1,31
Rohwert Liniennachfahren Fehlerdauer (in Sekunden), linke Hand	1,36	-0,05
Rohwert Liniennachfahren Gesamtdauer (in Sekunden), linke Hand	-0,85	-3,96
Rohwert Tapping Trefferzahl, linke Hand	-3,94	-2,31

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020)

Tab. 11: Ergebnisse des Trail Making Test_1

Trail Making Test	Kontroll- gruppe	Studien- gruppe	p-Wert
Bearbeitungszeit_TMT_Teil_A_präop (sec)	32,91	34,00	0.71
Bearbeitungszeit_TMT_Teil_A_postop (sec)	35,23	33,23	0.48
Bearbeitungszeit_TMT_Teil_B_präop (sec)	50,98	49,73	0.80
Bearbeitungszeit_TMT_Teil_B_postop (sec)	53,77	49,93	0.53

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020)

Tab. 12: Ergebnisse des Trail Making Test_2

Trail Making Test	Differenz_post- prä_Kontrollgruppe	Differenz_post- prä_Studiengruppe
Bearbeitungszeit_TMT_Teil_A (sec)	2,32	-0,77
Bearbeitungszeit_TMT_Teil_B (sec)	2,79	0,2

Modifiziert nach Nicklas et al. (Nicklas et al., 2020)

4. Diskussion

In dieser Studie wurde der Effekt einer personalisierten hämodynamischen Therapie auf das Auftreten von kognitiven Störungen nach abdominalchirurgischen Hochrisikoeingriffen untersucht. Kognitive Leistungseinschränkungen nach Narkose und Operationen treten häufig auf (Bedford, 1955). Es handelt sich hierbei in der Regel um eine transiente Störung der kognitiven Fähigkeiten, die häufiger im höheren Alter auftritt (Needham et al., 2017; Rundshagen, 2014). Postoperative kognitive Funktionseinbußen betreffen ca. 40% der Patient:innen über 60 Jahre (Monk et al., 2008). Aufgrund der demografischen Entwicklung und des medizinischen Fortschritts mit umfangreichen Operationen bis ins hohe Alter handelt es sich hierbei um ein relevantes Thema (Kapoor, Prabhakar, & Mahajan, 2019; Rundshagen, 2014), da das Auftreten postoperativer kognitiver Funktionsstörungen mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist (Daiello et al., 2019). Allerdings ist wenig darüber bekannt, wie man das alternde Gehirn vor perioperativem Stress schützt und wie man der Entwicklung von postoperativen kognitiven Funktionseinschränkungen präventiv entgegenwirken kann (Daiello et al., 2019).

Meta-Analysen zeigten, dass perioperative zielgerichtete hämodynamische Therapien besonders bei Hochrisikopatient:innen von Vorteil sind (Cecconi et al., 2013; Chong et al., 2018). Was bisher nicht untersucht wurde, sind die Auswirkungen einer personalisierten perioperativen hämodynamischen Therapie auf das Auftreten von kognitiven Störungen. In dieser Studie konnten interessante Ergebnisse bezüglich des Auftretens von postoperativen kognitiven Störungen enthüllt werden. Die Verarbeitungsgeschwindigkeit im Stroop Color Word Interference Test war signifikant besser bei den Testpersonen der Studiengruppe, die ein personalisiertes Management erhielten, im Vergleich zu den Testpersonen der Kontrollgruppe, die ein Routine-Management erhielten. Mithilfe des Stroop Tests wurden die selektive Aufmerksamkeit und Verarbeitungsgeschwindigkeit der Testpersonen und somit ein Teilbereich der kognitiven Funktionen überprüft. Dies deutet darauf hin, dass die Verbesserung von Durchblutung und Sauerstoffzufuhr, durch gezieltes Anstreben des persönlichen Herzindexes der Testpersonen, die postoperativen kognitiven Funktionen verbessert und somit das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen reduziert. Allerdings muss hierbei

berücksichtigt werden, dass die Testpersonen, die sich bei der präoperativen Durchführung des Tests ihrer „schlechten“ Leistung bewusst sind, bei der postoperativen Durchführung ihre Strategie dahingehend verändern können, dass sie den Test mit reduzierter Geschwindigkeit bei besserer Genauigkeit durchführen und so das Testergebnis verändern. In diesem Fall würde daraus folgen, dass die gemessene Zeit für die Durchführung des Tests sich verschlechtert, während sich die Genauigkeit verbessert (Hanning, 2005). Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine Verbesserung der Verarbeitungsgeschwindigkeit in der personalisierten Managementgruppe. Einen Unterschied bezüglich der Genauigkeit zwischen den beiden Gruppen wurde nicht gezeigt, sodass davon ausgegangen werden kann, dass das Ergebnis bezüglich der Verarbeitungsgeschwindigkeit nicht von diesem Fehler verzogen wurde.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass die feinmotorische Geschicklichkeit signifikant besser war bei den Testpersonen, die personalisiertes Management erhalten haben, gegenüber den Testpersonen mit Routine-Management.

Für den California Verbal Learning Test und den Trail Making Test ließen sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen feststellen.

Da die Hypothese, dass eine personalisierte zielgerichtete hämodynamische Therapie das Auftreten von kognitiven Störungen nach großen abdominalchirurgischen Eingriffen reduziert, nur als sekundärer Endpunkt in dieser Studie getestet wurde, werden ausreichend leistungsfähige Studien, mit Schwerpunkt auf die Auswirkungen von personalisiertem hämodynamischem Management auf das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen, benötigt. Diese Studie zeigt Limitationen. Zum einen wurde die Studie als monozentrische Studie in einem deutschen Universitätsklinikum durchgeführt, weshalb die Ergebnisse möglicherweise nicht auf andere Kliniken übertragbar sind, zum anderen stimmt der präoperativ in Ruhe gemessene Wert für den Herzindex möglicherweise nicht mit dem Wert für den Herzindex überein, der für eine Operation mit hohem Risiko notwendig ist. Darüber hinaus hat nur eine Minderheit der Testpersonen in der Kontrollgruppe mit Routine-Management eine erweiterte hämodynamische Überwachung erhalten. Aus diesem Grund existieren keine Vergleichswerte für die Herzindices in der Kontrollgruppe. Außerdem konnte das anästhesiologische, chirurgische und pflegerische Personal für die Testpersonen in der personalisierten Management-Gruppe nicht verblindet werden, aufgrund der

obligatorischen Überwachung des Herzindex und der Verwendung des hämodynamischen Therapiealgorithmus. Abschließend kann nicht bewiesen werden, dass die Reduktion des Auftretens von kognitiven Störungen durch Anstreben des exakten Wertes des persönlichen Herzindex zustande kam, oder durch Erhöhung des Herzindex im Allgemeinen.

Außerdem ist zu beachten, dass sich die beiden Patientengruppen bezüglich der Dauer der Operation voneinander unterscheiden. Aufgrund der kleinen Stichprobengröße in dieser Studie konnte der mögliche Einfluss der Operationsdauer auf die Ergebnisse nicht berücksichtigt werden. Da die Blutdruckwerte in der Gruppe mit Routine-Management nicht systematisch dokumentiert wurden, gibt es keine Vergleichswerte bezüglich Episoden mit Hypotonie zwischen den beiden Gruppen. Somit kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich Episoden mit hypotonen Blutdruckwerten auf die Studienergebnisse auswirken.

Eine weitere Limitation dieser Studie ist der selektive Verlust schwerer erkrankter Personen, die aufgrund ihrer Erkrankung im Verlauf nicht mehr an der neuropsychologischen Testung der Studie teilnehmen konnten. Viele bisherige Studien zeigten, dass die Personen, die größere postoperative kognitive Störungen aufweisen, häufiger aus den Studien ausscheiden. Dies kann dazu führen, dass das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen unterschätzt wird (Deiner & Silverstein, 2009; Rasmussen et al., 2001).

Weiterhin ist zu beachten, dass die postoperative neuropsychologische Testung der Versuchspersonen zu unterschiedlichen Zeitpunkten ab dem dritten postoperativen Tag durchgeführt wurde. Die Varianz des Zeitpunktes der neuropsychologischen Testung ergab sich aus den individuellen Erholungszeiten der Testpersonen. Dazu trugen verschiedene Einflussfaktoren wie das Auftreten von Komplikationen, unterschiedlich lange Aufenthalte auf einer Intensivstation oder Intermediate-Care-Station bei. Der optimale Zeitpunkt der postoperativen neuropsychologischen Testung unterliegt vielen Diskussionen. Es existieren viele Einflussfaktoren auf das neuropsychologische Testergebnis wie Angst, Schmerzen oder die Einnahme von Medikamenten (Needham et al., 2017). Bei einigen Personen kann es postoperativ auch zu einer Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit kommen im Vergleich zum präoperativen Status. Diese postoperative kognitive Verbesserung der

Leistungsfähigkeit ist erklärbar durch den verbesserten Gesundheitszustand nach Durchführung eines notwendigen operativen Eingriffs (Olotu, 2020).

Außerdem muss diskutiert werden, inwieweit andere bereits bekannte Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen die Ergebnisse beeinflussen. Ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung von postoperativen kognitiven Störungen ist das Alter der Testpersonen. Dies konnte durch mehrere Studien bestätigt werden und lässt sich damit erklären, dass ältere Menschen häufiger mehrere Risikofaktoren für zerebrovaskuläre Erkrankungen und eine geringere kognitive Reserve aufweisen (Abildstrom et al., 2000; Canet et al., 2003; Moller et al.; Monk et al., 2008; Newman et al., 2007; Silverstein, Timberger, Reich, & Uysal, 2007). Außerdem erhöht ein geringerer Bildungsstand das Risiko für die Entwicklung von postoperativen kognitiven Störungen (Moller et al.; Monk et al., 2008). Ein Erklärungsansatz dafür ist das Modell der kognitiven Reserve. Dieses Modell geht davon aus, dass sich das Gehirn individuell unterschiedlich gut und schnell von neuropathologischen Belastungen erholt (Feinkohl, Winterer, Spies, & Pischon, 2017). Im Rahmen der Durchführung der neuropsychologischen Testbatterie wurden daher das Alter sowie der Bildungsstand der Testpersonen erhoben. Vorerkrankungen wie zerebrale, kardiale und vaskuläre Erkrankungen, Alkoholabusus sowie eine vorbekannte milde kognitive Beeinträchtigung [engl. mild cognitive impairment, MCI] wurden ebenfalls als Risikofaktoren identifiziert (Monk et al., 2008; Rundshagen, 2014; Saxton et al., 2000; Selnes et al., 2008). Auf das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen haben weiterhin die Dauer und die Art der Operation einen Einfluss. Dabei treten größere Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei schwereren und längeren Operationen auf (Canet et al., 2003; Jungwirth et al., 2009; Moller et al.; Newman et al., 2007).

Der Einfluss der Anästhesieform auf das Auftreten von kognitiven Störungen ist komplex und wird derzeit kontrovers diskutiert (Belrose & Noppens, 2019). Die aktuelle Studienlage zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen Allgemein- und Regionalanästhesieverfahren (Berger et al., 2015; Bryson & Wyand, 2006; Davis et al., 2014; L. Evered, Scott, Silbert, & Maruff, 2011; Mason, Noel-Storr, & Ritchie, 2010; Rasmussen, 2006; Rasmussen et al., 2003; Silbert, Evered, & Scott, 2014). Zwar existieren einige Studien, die zeigen, dass bestimmte Anästhetika das Auftreten von kognitiven Störungen reduzieren, die Datenlage ist allerdings nicht ausreichend, um zu entscheiden, welche Anästhesieform bzw. welche Anästhetika

bevorzugt werden sollten (Belrose & Noppens, 2019; Berger et al., 2015; Cascella & Bimonte, 2017; Urits et al., 2019). Eine Meta-Analyse fand Hinweise mit geringer Sicherheit dafür, dass die Aufrechterhaltung der Narkose mit einer Propofol-basierten totalen intravenösen Anästhesie das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen reduzieren kann. Allerdings weisen die Autoren in Anbetracht der zu diesem Zeitpunkt laufenden elf Studien darauf hin, dass es zu früh sei, um endgültige Schlüsse zu ziehen. Außerdem ist die Sicherheit dieses Ergebnisses gering, aufgrund der Heterogenität der benutzten diagnostischen Methoden, den unterschiedlichen Testzeitpunkten und der inkonsistenten Berichterstattung der Daten (Belrose & Noppens, 2019; Miller et al., 2018). Zusätzlich ergeben sich Hinweise darauf, dass die Einnahme von Benzodiazepinen mit dem Auftreten von kognitiven Störungen assoziiert ist (Moller et al.).

Einige Studien deuten außerdem darauf hin, dass postoperative Komplikationen und das Auftreten eines postoperativen Delirs mit einem erhöhten Risiko für postoperative kognitive Störungen assoziiert sind (Abildstrom et al., 2000; Bryson et al., 2011; Moller et al.; Rodriguez et al., 2005; Rudolph et al., 2008). Das Vorhandensein einer Depression hat ebenfalls eine Verringerung der postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit zur Folge (Handley, Williams, Caplin, Stephens, & Barry, 2016; Newman et al., 2007; Roca, Vives, Lopez-Navarro, Garcia-Campayo, & Gili, 2015). In dem hier untersuchten Patientenkollektiv zeigten sich ähnliche Ergebnisse in Bezug auf die PHQ-9-Testung (s. Tabelle 3).

Zusammenfassend konnte in dieser Studie also gezeigt werden, dass die Testpersonen in der personalisierten Management-Gruppe in Bezug auf die Verarbeitungsgeschwindigkeit im Stroop-Interferenztest überlegen waren gegenüber den Testpersonen aus der Kontrollgruppe. Die aktuelle Studienlage suggeriert, dass eine Optimierung des hämodynamischen Managements die postoperative kognitive Funktion verbessern kann (Joosten et al., 2019; Nicklas et al., 2020). Zum besseren Verständnis des Zusammenhangs zwischen hämodynamischem Management und dem Auftreten von kognitiven Störungen werden zukünftig größere randomisiert-kontrollierte Studien benötigt.

5. Zusammenfassung/Summary

Einleitung:

Postoperative kognitive Störungen treten häufig in den älteren Bevölkerungsgruppen nach großen Operationen auf (Krenk & Rasmussen, 2011; Monk & Price, 2011). Dies gilt insbesondere für Hochrisikopatient:innen. Das optimale hämodynamische Management für Patient:innen mit hohem perioperativem Risiko ist weiterhin unklar. Im Rahmen dieser Arbeit soll daher die Hypothese untersucht werden, ob ein personalisiertes hämodynamisches Management, das auf die Aufrechterhaltung des Herzindex des jeweiligen Individuums in Ruhe abzielt, das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen reduzieren kann (Nicklas et al., 2020).

Material und Methoden:

In dieser randomisiert-kontrollierten Studie an 188 Testpersonen mit hohem perioperativem Risiko, die sich einer großen abdominalchirurgischen Operation unterzogen, wurde die Durchführung des intraoperativen Routine-Managements mit einem personalisierten hämodynamischen Management, das auf den Ausgangswert des individuellen Herzindex in Ruhe (präoperative Bestimmung in Ruhe) abzielte, verglichen. Zur Aufrechterhaltung des Ausgangswertes für den Herzindex wurde ein Therapiealgorithmus verwendet, welcher die Gabe von intravenöser Flüssigkeit und Dobutamin steuerte. Das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen wurde als sekundärer Endpunkt dieser Studie ausgewertet (Nicklas et al., 2020).

Ergebnisse:

Die Verarbeitungsgeschwindigkeit im Stroop Color Word Interference Test war in der personalisierten Gruppe signifikant schneller als in der Routine-Gruppe ($6,0 \pm 1,75$ Minuten gegenüber $6,8 \pm 2,3$ Minuten; $P = 0,04$) und auch die feinmotorische Geschicklichkeit war signifikant besser bei den Testpersonen, die personalisiertes Management erhalten haben (postoperatives Ergebnis beim Liniennachfahren mit der linken Hand: geringere Fehlerzahl [34 ± 13 gegenüber 40 ± 15 ; $P = 0,02$] und kürzerer Fehlerdauer [$4,6 \pm 2,4$ Sekunden gegenüber $6,5 \pm 3,3$ Sekunden; $P < 0,001$]).

Schlussfolgerung:

Diese Studie liefert Hinweise, dass bei Personen mit hohem perioperativem Risiko, die sich einer großen abdominalchirurgischen Operation unterziehen, ein personalisiertes hämodynamisches Management das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen teilweise reduzieren kann.

Summary

Introduction:

Postoperative cognitive impairment is common in the elderly patients after major surgery (Krenk & Rasmussen, 2011; Monk & Price, 2011), especially for high-risk cases. The optimal hemodynamic management for patients at high perioperative risk remains unclear at this time. Within the scope of this work, the hypothesis of whether personalized hemodynamic management, aimed at maintaining the individual cardiac index at rest, can reduce occurrence of postoperative cognitive impairment has been investigated (Nicklas et al., 2020).

Material and methods:

In this randomized controlled study of 188 high-risk patients undergoing major abdominal surgery, the utilization of routine intraoperative management was compared to a personalized hemodynamic management aimed at the baseline individual cardiac index at rest which had been preoperatively assessed. A therapy algorithm controlling the administration of intravenous fluid and dobutamine was used to maintain a baseline cardiac index. The occurrence of postoperative cognitive impairment was evaluated as a secondary endpoint of this study (Nicklas et al., 2020).

Results:

Processing speed in the Stroop Color Word Interference Test was significantly faster in the personalized management group than in the routine management group ($6,0 \pm 1,75$ minutes vs. $6,8 \pm 2,3$ minutes; $p = 0,04$) and the fine motor skills were significantly better in patients who received personalized management (postoperative left-hand line-tracing outcome: lower error count [34 ± 13 vs. 40 ± 15 ; $p = 0,02$] and shorter error duration [$4,6 \pm 2,4$ seconds vs. $6,5 \pm 3,3$ seconds; $p < 0,001$).

Conclusion:

This study provides evidence that personalized hemodynamic management may partially reduce the incidence of postoperative cognitive impairment in individuals at high perioperative risk who have undergone major abdominal surgery.

6. Abkürzungsverzeichnis

CI	cardiac index
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CVLT	California Verbal Learning Test
EF	Ejektionsfraktion
EPCO	„European Perioperative Clinical Outcome definitions“ (Jammer et al., 2015)
FEV1	forcierte Einsekundenkapazität
FVC	forcierte Vitalkapazität
Hb	Hämoglobin
HF	Herzfrequenz
HZV	Herzzeitvolumen
MCI	Mild cognitive impairment
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MET	metabolische Äquivalente
MLS	Motorische Leistungsserie
NA	Noradrenalin
OP	Operation
OR	„odds ratio“
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
POMS	„postoperative morbidity survey“
SD	Standardabweichung (standard deviation)
SOP	„Standard operating procedures“
SV	Schlagvolumen
TAPIR	„Targeting preoperatively Assessed Personal cardiac index in major abdominal suRgery patients“
TMT	Trail Making Test

7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: CVLT II – Testversion S1 – Liste A und B (Niemann et al., 2008).....	17
Abb. 2: CVLT II – Testversion S1 – Ja/Nein-Wiedererkennung (Niemann et al., 2008).....	18
Abb. 3: CVLT II – Testversion S2 – Liste A und B (Niemann et al., 2008).....	19
Abb. 4: CVLT II – Testversion S2 – Ja/Nein-Wiedererkennung (Niemann et al., 2008).....	20
Abb. 5: Stroop-Interferenztest S8 – Lesen/Benennen kongruent (Schuhfried, 1996).....	23
Abb. 6: Stroop-Interferenztest S8 – Lesen/Bennen inkongruent (Schuhfried, 1996).....	23
Abb. 7: Arbeitsplatte der motorischen Leistungsserie (Neuwirth, 2016).....	25
Abb. 8: Therapiealgorithmus in der Gruppe mit dem personalisierten Management.....	30
Abb. 9: Flussdiagramm zur Veranschaulichung der Patientenrekrutierung und der Gründe für einen Ausschluss aus der Studie.....	33

8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Gesundheitsfragbogen für die Patient:Innen (Patient Health Questionnaire-9, PHQ-9) (K. Kroenke, R. L. Spitzer, & J. B. Williams, 2001).....	13
Tab. 2: Parametereinstellungen der MLS-Kurzform nach Sturm und Büssing (Neuwirth, 2016).....	27
Tab. 3: Demografische und klinische Patientencharakteristika.....	34
Tab. 4: Klinische Merkmale während der perioperativen Phase.....	36
Tab. 5: Ergebnisse California Verbal Learning Test II_1.....	38
Tab. 6: Ergebnisse California Verbal Learning Test II_2.....	38
Tab. 7: Ergebnisse des Stroop-Interferenztest_1.....	39
Tab. 8: Ergebnisse des Stroop-Interferenztest_2.....	40
Tab. 9: Ergebnisse motorische Leistungsserie_1.....	40
Tab. 10: Ergebnisse motorische Leistungsserie_2.....	42
Tab. 11: Ergebnisse des Trail Making Test_1.....	43
Tab. 12: Ergebnisse des Trail Making Test_2.....	43

9. Literaturverzeichnis

- Abildstrom, H., Rasmussen, L. S., Rentowl, P., Hanning, C. D., Rasmussen, H., Kristensen, P. A., & Moller, J. T. (2000). Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 44(10), 1246-1251. doi:doi:10.1034/j.1399-6576.2000.441010.x
- Arrieta, J., Aguerrebere, M., Raviola, G., Flores, H., Elliott, P., Espinosa, A., . . . Franke, M. F. (2017). Validity and Utility of the Patient Health Questionnaire (PHQ)-2 and PHQ-9 for Screening and Diagnosis of Depression in Rural Chiapas, Mexico: A Cross-Sectional Study. *J Clin Psychol*, 73(9), 1076-1090. doi:10.1002/jclp.22390
- Ashendorf, L., Jefferson, A. L., O'Connor, M. K., Chaisson, C., Green, R. C., & Stern, R. A. (2008). Trail Making Test errors in normal aging, mild cognitive impairment, and dementia. *Arch Clin Neuropsychol*, 23(2), 129-137. doi:10.1016/j.acn.2007.11.005
- Bedford, P. D. (1955). ADVERSE CEREBRAL EFFECTS OF ANÆSTHESIA ON OLD PEOPLE. *The Lancet*, 266(6884), 259-264. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(55\)92689-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(55)92689-1)
- Belrose, J. C., & Noppens, R. R. (2019). Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. *BMC Anesthesiol*, 19(1), 241. doi:10.1186/s12871-019-0903-7
- Berger, M., Nadler, J. W., Browndyke, J., Terrando, N., Ponnusamy, V., Cohen, H. J., . . . Mathew, J. P. (2015). Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin*, 33(3), 517-550. doi:10.1016/j.anclin.2015.05.008
- Bowie, C. R., & Harvey, P. D. (2006). Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nat Protoc*, 1(5), 2277-2281. doi:10.1038/nprot.2006.390
- Broch, O., Renner, J., Gruenewald, M., Meybohm, P., Schottler, J., Caliebe, A., . . . Bein, B. (2012). A comparison of the Nexfin(R) and transcardiopulmonary thermodilution to estimate cardiac output during coronary artery surgery. *Anaesthesia*, 67(4), 377-383. doi:10.1111/j.1365-2044.2011.07018.x
- Bryson, G. L., & Wyand, A. (2006). Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth*, 53(7), 669-677. doi:10.1007/bf03021625
- Bryson, G. L., 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. *Can J Anaesth*, 58(3), 246-255. doi:10.1007/s12630-010-9446-6
- Burger, L., Fay, S., Angel, L., Borella, E., Noiret, N., Plusquellec, P., & Taconnat, L. (2019). Benefit of Practice of the Stroop Test in Young and Older Adults: Pattern of Gain and Impact of Educational Level. *Exp Aging Res*, 1-16. doi:10.1080/0361073x.2019.1693013
- Cain, P. A., Ahl, R., Hedstrom, E., Ugander, M., Allansdotter-Johnsson, A., Friberg, P., & Arheden, H. (2009). Age and gender specific normal values of left ventricular mass, volume and function for gradient echo magnetic resonance imaging: a cross sectional study. *BMC Med Imaging*, 9, 2. doi:10.1186/1471-2342-9-2

- Canet, J., Raeder, J., Rasmussen, L. S., Enlund, M., Kuipers, H. M., Hanning, C. D., . . . Moller, J. T. (2003). Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47(10), 1204-1210.
- Cannesson, M., Ramsingh, D., Rinehart, J., Demirjian, A., Vu, T., Vakharia, S., . . . Kain, Z. (2015). Perioperative goal-directed therapy and postoperative outcomes in patients undergoing high-risk abdominal surgery: a historical-prospective, comparative effectiveness study. *Crit Care*, 19, 261. doi:10.1186/s13054-015-0945-2
- Cascella, M., & Bimonte, S. (2017). The role of general anesthetics and the mechanisms of hippocampal and extra-hippocampal dysfunctions in the genesis of postoperative cognitive dysfunction. *Neural Regen Res*, 12(11), 1780-1785. doi:10.4103/1673-5374.219032
- Cattermole, G. N., Leung, P. Y., Ho, G. Y., Lau, P. W., Chan, C. P., Chan, S. S., . . . Rainer, T. H. (2017). The normal ranges of cardiovascular parameters measured using the ultrasonic cardiac output monitor. *Physiol Rep*, 5(6). doi:10.14814/phy2.13195
- Cecconi, M., Corredor, C., Arulkumaran, N., Abuella, G., Ball, J., Grounds, R. M., . . . Rhodes, A. (2013). Clinical review: Goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups. *Crit Care*, 17(2), 209. doi:10.1186/cc11823
- Chong, M. A., Wang, Y., Berbenetz, N. M., & McConachie, I. (2018). Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol*, 35(7), 469-483. doi:10.1097/eja.0000000000000778
- Cropsey, C., Kennedy, J., Han, J., & Pandharipande, P. (2015). Cognitive Dysfunction, Delirium, and Stroke in Cardiac Surgery Patients. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 19(4), 309-317. doi:10.1177/1089253215570062
- Crowe, S. F. (1998). The differential contribution of mental tracking, cognitive flexibility, visual search, and motor speed to performance on parts A and B of the Trail Making Test. *J Clin Psychol*, 54(5), 585-591. doi:10.1002/(sici)1097-4679(199808)54:5<585::aid-jclp4>3.0.co;2-k
- Daiello, L. A., Racine, A. M., Yun Gou, R., Marcantonio, E. R., Xie, Z., Kunze, L. J., . . . Sperling, R. (2019). Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology*, 131(3), 477-491. doi:10.1097/aln.0000000000002729
- Davis, N., Lee, M., Lin, A. Y., Lynch, L., Monteleone, M., Falzon, L., . . . Lei, S. (2014). Postoperative cognitive function following general versus regional anesthesia: a systematic review. *J Neurosurg Anesthesiol*, 26(4), 369-376. doi:10.1097/ana.0000000000000120
- Deiner, S., Liu, X., Lin, H. M., Jacoby, R., Kim, J., Baxter, M. G., . . . Sano, M. (2020). Does Postoperative Cognitive Decline Result in New Disability After Surgery? *Ann Surg*. doi:10.1097/sla.0000000000003764
- Deiner, S., & Silverstein, J. H. (2009). Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*, 103 Suppl 1, i41-46. doi:10.1093/bja/aep291
- Delis, D. C., Fine, E. M., Stricker, J. L., Houston, W. S., Wetter, S. R., Cobell, K., . . . Bondi, M. W. (2010). Comparison of the traditional recall-based versus a new list-based method for computing semantic clustering on the California Verbal Learning Test: evidence from Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol*, 24(1), 70-79. doi:10.1080/13854040903002232

- Elwood, R. W. (1995). The California Verbal Learning Test: Psychometric characteristics and clinical application. *Neuropsychology Review*, 5(3), 173-201. doi:10.1007/BF02214761
- Evered, L., Scott, D. A., Silbert, B., & Maruff, P. (2011). Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*, 112(5), 1179-1185. doi:10.1213/ANE.0b013e318215217e
- Evered, L., Silbert, B., Knopman, D. S., Scott, D. A., DeKosky, S. T., Rasmussen, L. S., . . . Eckenhoff, R. G. (2018). Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-20181. *J Alzheimers Dis*, 66(1), 1-10. doi:10.3233/jad-189004
- Evered, L. A., & Silbert, B. S. (2018). Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*, 127(2), 496-505. doi:10.1213/ANE.00000000000003514
- Feinkohl, I., Winterer, G., Spies, C. D., & Pischon, T. (2017). Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 114(7), 110-117. doi:10.3238/arztebl.2017.0110
- Ferman, T. J., Smith, G. E., Boeve, B. F., Graff-Radford, N. R., Lucas, J. A., Knopman, D. S., . . . Dickson, D. W. (2006). Neuropsychological differentiation of dementia with Lewy bodies from normal aging and Alzheimer's disease. *Clin Neuropsychol*, 20(4), 623-636. doi:10.1080/13854040500376831
- Fleishman, E. A., & Ellison, G. D. (1962). A factor analysis of fine manipulative tests. *Journal of Applied Psychology*, 46(2), 96-105. doi:10.1037/h0038499
- Fortin, J., Wellisch, A., & Maier, K. (2013). CNAP - Evolution of Continuous Non-Invasive Arterial Blood Pressure Monitoring. *Biomed Tech (Berl)*, 58 Suppl 1. doi:10.1515/bmt-2013-4179
- Ghoneim, M. M., & Block, R. I. (2012). Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *Eur J Anaesthesiol*, 29(9), 409-422. doi:10.1097/EJA.0b013e328356bd6e
- Gilbody, S., Richards, D., Brealey, S., & Hewitt, C. (2007). Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis. *J Gen Intern Med*, 22(11), 1596-1602. doi:10.1007/s11606-007-0333-y
- Gillies, M. A., Pearse, R., & Chew, M. S. (2018). Peri-operative goal-directed therapy: A definitive answer remains elusive. *Eur J Anaesthesiol*, 35(7), 467-468. doi:10.1097/eja.0000000000000812
- Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle- and high-income countries. (2016). *Br J Anaesth*, 117(5), 601-609. doi:10.1093/bja/aew316
- Grocott, M. P., Browne, J. P., Van der Meulen, J., Matejowsky, C., Mutch, M., Hamilton, M. A., . . . Mythen, M. G. (2007). The Postoperative Morbidity Survey was validated and used to describe morbidity after major surgery. *J Clin Epidemiol*, 60(9), 919-928. doi:10.1016/j.jclinepi.2006.12.003
- Häcker, H. (2020). Interferenzneigung. Retrieved from <https://portal.hogrefe.com/dorsch/interferenzneigung/> ; abgerufen am 06.03.2020, 10:30h
- Hamilton, M. A., Cecconi, M., & Rhodes, A. (2011). A systematic review and meta-analysis on the use of preemptive hemodynamic intervention to improve

- postoperative outcomes in moderate and high-risk surgical patients. *Anesth Analg*, 112(6), 1392-1402. doi:10.1213/ANE.0b013e3181eeaae5
- Handley, J. D., Williams, D. M., Caplin, S., Stephens, J. W., & Barry, J. (2016). Changes in Cognitive Function Following Bariatric Surgery: a Systematic Review. *Obes Surg*, 26(10), 2530-2537. doi:10.1007/s11695-016-2312-z
- Hanning, C. D. (2005). Postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*, 95(1), 82-87. doi:10.1093/bja/aei062
- Houx, P. J., Jolles, J., & Vreeling, F. W. (1993). Stroop interference: aging effects assessed with the Stroop Color-Word Test. *Exp Aging Res*, 19(3), 209-224. doi:10.1080/03610739308253934
- Jammer, I., Wickboldt, N., Sander, M., Smith, A., Schultz, M. J., Pelosi, P., . . . Pearse, R. M. (2015). Standards for definitions and use of outcome measures for clinical effectiveness research in perioperative medicine: European Perioperative Clinical Outcome (EPCO) definitions: a statement from the ESA-ESICM joint taskforce on perioperative outcome measures. *Eur J Anaesthesiol*, 32(2), 88-105. doi:10.1097/eja.0000000000000118
- Joosten, A., Raj Lawrence, S., Colesnicenco, A., Coeckelenbergh, S., Vincent, J. L., Van der Linden, P., . . . Rinehart, J. (2019). Personalized Versus Protocolized Fluid Management Using Noninvasive Hemodynamic Monitoring (Clearsight System) in Patients Undergoing Moderate-Risk Abdominal Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, 129(1), e8-e12. doi:10.1213/ane.00000000000003553
- Jungwirth, B., Zieglgansberger, W., Kochs, E., & Rammes, G. (2009). Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Mini Rev Med Chem*, 9(14), 1568-1579. Retrieved from <http://www.eurekaselect.com/86031/article>
- K Rodewald, M. W., S Aschenbrenner. (2016). Trail Making Test Langsteinbacher Version - Manual. *Mödling: Schuhfried GmbH*.
- Kapoor, I., Prabhakar, H., & Mahajan, C. (2019). Postoperative Cognitive Dysfunction. *Indian J Crit Care Med*, 23(Suppl 2), S162-s164. doi:10.5005/jp-journals-10071-23196
- Kaufmann, T., Clement, R. P., Scheeren, T. W. L., Saugel, B., Keus, F., & van der Horst, I. C. C. (2018). Perioperative goal-directed therapy: A systematic review without meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*, 62(10), 1340-1355. doi:10.1111/aas.13212
- Kehlet, H. (2020). Enhanced postoperative recovery: good from afar, but far from good? *Anaesthesia*, 75 Suppl 1, e54-e61. doi:10.1111/anae.14860
- Kern, J. W., & Shoemaker, W. C. (2002). Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med*, 30(8), 1686-1692.
- Khanna, A. K., Maheshwari, K., Mao, G., Liu, L., Perez-Protto, S. E., Chodavarapu, P., . . . Sessler, D. I. (2019). Association Between Mean Arterial Pressure and Acute Kidney Injury and a Composite of Myocardial Injury and Mortality in Postoperative Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Analysis. *Crit Care Med*. doi:10.1097/ccm.00000000000003763
- Kotekar, N., Shenkar, A., & Nagaraj, R. (2018). Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clin Interv Aging*, 13, 2267-2273. doi:10.2147/cia.S133896
- Krenk, L., & Rasmussen, L. S. (2011). Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anesthesiol*, 77(7), 742-749.

- Krenk, L., Rasmussen, L. S., & Kehlet, H. (2010). New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 54(8), 951-956. doi:10.1111/j.1399-6576.2010.02268.x
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. (2001). The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, 16(9), 606-613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
- Kroenke, K., Spitzer, R. L., & Williams, J. B. W. (2001). The PHQ-9. *J Gen Intern Med*, 16(9), 606-613. doi:10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
- Lee, T. H., Marcantonio, E. R., Mangione, C. M., Thomas, E. J., Polanczyk, C. A., Cook, E. F., . . . Goldman, L. (1999). Derivation and prospective validation of a simple index for prediction of cardiac risk of major noncardiac surgery. *Circulation*, 100(10), 1043-1049. Retrieved from <https://cloudfront.escholarship.org/dist/prd/content/qt845640mb/qt845640mb.pdf?t=owui20>
- Lemiere, J., Decruyenaere, M., Evers-Kiebooms, G., Vandenbussche, E., & Dom, R. (2004). Cognitive changes in patients with Huntington's disease (HD) and asymptomatic carriers of the HD mutation--a longitudinal follow-up study. *J Neurol*, 251(8), 935-942. doi:10.1007/s00415-004-0461-9
- Lewis, M., Maruff, P., & Silbert, B. (2004). Statistical and conceptual issues in defining post-operative cognitive dysfunction. *Neurosci Biobehav Rev*, 28(4), 433-440. doi:10.1016/j.neubiorev.2004.05.002
- Llinas-Regla, J., Vilalta-Franch, J., Lopez-Pousa, S., Calvo-Perxas, L., Torrents Rodas, D., & Garre-Olmo, J. (2017). The Trail Making Test. *Assessment*, 24(2), 183-196. doi:10.1177/1073191115602552
- Lobo, S. M., Salgado, P. F., Castillo, V. G., Borim, A. A., Polachini, C. A., Palchetti, J. C., . . . de Oliveira, G. G. (2000). Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med*, 28(10), 3396-3404.
- Lopes, M. R., Oliveira, M. A., Pereira, V. O., Lemos, I. P., Auler, J. O., Jr., & Michard, F. (2007). Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*, 11(5), R100. doi:10.1186/cc6117
- Mason, S. E., Noel-Storr, A., & Ritchie, C. W. (2010). The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis*, 22 Suppl 3, 67-79. doi:10.3233/jad-2010-101086
- Meara, J. G., Leather, A. J., Hagander, L., Alkire, B. C., Alonso, N., Ameh, E. A., . . . Yip, W. (2015). Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic development. *Lancet*, 386(9993), 569-624. doi:10.1016/s0140-6736(15)60160-x
- Michard, F., Futier, E., & Saugel, B. (2019). Shedding light on perioperative hemodynamic monitoring. *J Clin Monit Comput*. doi:10.1007/s10877-019-00386-w
- Miller, D., Lewis, S. R., Pritchard, M. W., Schofield-Robinson, O. J., Shelton, C. L., Alderson, P., & Smith, A. F. (2018). Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 8, Cd012317. doi:10.1002/14651858.CD012317.pub2
- Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., . . . Gravenstein, J. S. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the

- elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet*, 351(9106), 857-861. doi:10.1016/S0140-6736(97)07382-0
- Monk, T. G., & Price, C. C. (2011). Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*, 17(4), 376-381. doi:10.1097/MCC.0b013e328348bece
- Monk, T. G., Weldon, B. C., Garvan, C. W., Dede, D. E., van der Aa, M. T., Heilman, K. M., & Gravenstein, J. S. (2008). Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 108(1), 18-30. doi:10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e
- Needham, M. J., Webb, C. E., & Bryden, D. C. (2017). Postoperative cognitive dysfunction and dementia: what we need to know and do. *Br J Anaesth*, 119(suppl_1), i115-i125. doi:10.1093/bja/aex354
- Nepogodiev, D., Martin, J., Biccard, B., Makupe, A., & Bhangu, A. (2019). Global burden of postoperative death. *Lancet*, 393(10170), 401. doi:10.1016/s0140-6736(18)33139-8
- Neuwirth, W. B., Michael. (2004). Motorische Leistungsserie. Retrieved from <http://psydok.psycharchives.de/jspui/bitstream/20.500.11780/1018/1/MIs.pdf>
- Neuwirth, W. B., Michael. (2016). Manual Motorische Leistungsserie.
- Newman, S., Stygall, J., Hirani, S., Shaefi, S., & Maze, M. (2007). Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*, 106(3), 572-590.
- Nicklas, J. Y., Diener, O., Leistenschneider, M., Sellhorn, C., Schön, G., Winkler, M., . . . Saugel, B. (2020). Personalised haemodynamic management targeting baseline cardiac index in high-risk patients undergoing major abdominal surgery: a randomised single-centre clinical trial. *Br J Anaesth*, 125(2), 122-132. doi:10.1016/j.bja.2020.04.094
- Niemann, H., Sturm, W., Thöne-Otto, A. I. T., & Willmes, K. (2008). *CVLT California Verbal Learning Test. German adaptation. Manual*. Frankfurt: Pearson Assessment.
- Ntalouka, M. P., Arnaoutoglou, E., & Tzimas, P. (2018). Postoperative cognitive disorders: an update. *Hippokratia*, 22(4), 147-154. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31695301>
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6825421/pdf/hippokratia-22-147.pdf>
- Olotu, C. (2020). Postoperative neurocognitive disorders. *Curr Opin Anaesthesiol*, 33(1), 101-108. doi:10.1097/aco.0000000000000812
- Pearse, R., Dawson, D., Fawcett, J., Rhodes, A., Grounds, R. M., & Bennett, E. D. (2005). Early goal-directed therapy after major surgery reduces complications and duration of hospital stay. A randomised, controlled trial [ISRCTN38797445]. *Crit Care*, 9(6), R687-693. doi:10.1186/cc3887
- Pearse, R. M., Harrison, D. A., James, P., Watson, D., Hinds, C., Rhodes, A., . . . Bennett, E. D. (2006). Identification and characterisation of the high-risk surgical population in the United Kingdom. *Crit Care*, 10(3), R81. doi:10.1186/cc4928
- Pearse, R. M., Moreno, R. P., Bauer, P., Pelosi, P., Metnitz, P., Spies, C., . . . Rhodes, A. (2012). Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study. *Lancet*, 380(9847), 1059-1065. doi:10.1016/s0140-6736(12)61148-9
- Perianez, J. A., Rios-Lago, M., Rodriguez-Sanchez, J. M., Adrover-Roig, D., Sanchez-Cubillo, I., Crespo-Facorro, B., . . . Barcelo, F. (2007). Trail Making Test in traumatic brain injury, schizophrenia, and normal ageing: sample

- comparisons and normative data. *Arch Clin Neuropsychol*, 22(4), 433-447. doi:10.1016/j.acn.2007.01.022
- R Core Team [2014]; R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>.
- Rasmussen, L. S. (2006). Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 20(2), 315-330.
- Rasmussen, L. S., Johnson, T., Kuipers, H. M., Kristensen, D., Siersma, V. D., Vila, P., . . . Moller, J. T. (2003). Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47(3), 260-266.
- Rasmussen, L. S., Larsen, K., Houx, P., Skovgaard, L. T., Hanning, C. D., & Moller, J. T. (2001). The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45(3), 275-289.
- Reitan, R. M. (1958). Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8(3), 271-276. doi:10.2466/pms.1958.8.3.271
- Roca, M., Vives, M., Lopez-Navarro, E., Garcia-Campayo, J., & Gili, M. (2015). Cognitive impairments and depression: a critical review. *Actas Esp Psiquiatr*, 43(5), 187-193.
- Rodriguez, R. A., Tellier, A., Grabowski, J., Fazekas, A., Turek, M., Miller, D., . . . Giachino, A. (2005). Cognitive dysfunction after total knee arthroplasty: effects of intraoperative cerebral embolization and postoperative complications. *J Arthroplasty*, 20(6), 763-771. doi:10.1016/j.arth.2005.05.004
- Rudolph, J. L., Marcantonio, E. R., Culley, D. J., Silverstein, J. H., Rasmussen, L. S., Crosby, G. J., & Inouye, S. K. (2008). Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*, 63(9), 941-947. doi:doi:10.1111/j.1365-2044.2008.05523.x
- Rundshagen, I. (2014). Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 111(8), 119-125. doi:10.3238/arztebl.2014.0119
- Salmasi, V., Maheshwari, K., Yang, D., Mascha, E. J., Singh, A., Sessler, D. I., & Kurz, A. (2017). Relationship between Intraoperative Hypotension, Defined by Either Reduction from Baseline or Absolute Thresholds, and Acute Kidney and Myocardial Injury after Noncardiac Surgery: A Retrospective Cohort Analysis. *Anesthesiology*, 126(1), 47-65. doi:10.1097/aln.0000000000001432
- Salzwedel, C., Puig, J., Carstens, A., Bein, B., Molnar, Z., Kiss, K., . . . Reuter, D. A. (2013). Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study. *Crit Care*, 17(5), R191. doi:10.1186/cc12885
- Saugel, B., Flick, M., Bendjelid, K., Critchley, L. A. H., Vistisen, S. T., & Scheeren, T. W. L. (2019). Journal of clinical monitoring and computing end of year summary 2018: hemodynamic monitoring and management. *J Clin Monit Comput*, 33(2), 211-222. doi:10.1007/s10877-019-00297-w
- Saugel, B., Kouz, K., & Scheeren, T. W. L. (2019). The '5 Ts' of perioperative goal-directed haemodynamic therapy. *Br J Anaesth*, 123(2), 103-107. doi:10.1016/j.bja.2019.04.048

- Saugel, B., & Vincent, J. L. (2019). Protocolised personalised peri-operative haemodynamic management. *Eur J Anaesthesiol*, 36(8), 551-554. doi:10.1097/eja.0000000000001015
- Saugel, B., Vincent, J. L., & Wagner, J. Y. (2017). Personalized hemodynamic management. *Curr Opin Crit Care*, 23(4), 334-341. doi:10.1097/mcc.0000000000000422
- Saxton, J., Ratcliff, G., Newman, A., Belle, S., Fried, L., Yee, J., & Kuller, L. (2000). Cognitive test performance and presence of subclinical cardiovascular disease in the cardiovascular health study. *Neuroepidemiology*, 19(6), 312-319. doi:10.1159/000026270
- Scarpina, F., & Tagini, S. (2017). The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol*, 8, 557. doi:10.3389/fpsyg.2017.00557
- Schoppe, K. J. (1974). Das MLS-Gerat : Ein neuer Testapparat zur Messung feinmotorischer Leistungen. *Diagnostica*, 20, 43-47. Retrieved from <https://ci.nii.ac.jp/naid/10017069992/en/>
- Schuhfried, G. (1996). Interferenztest nach Stroop.
- Seiferth, N. Y., Thienel, R., & Kircher, T. (2007). Exekutive Funktionen. In F. Schneider & G. R. Fink (Eds.), *Funktionelle MRT in Psychiatrie und Neurologie* (pp. 265-277). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Selnes, O. A., Grega, M. A., Bailey, M. M., Pham, L. D., Zeger, S. L., Baumgartner, W. A., & McKhann, G. M. (2008). Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. *Ann Neurol*, 63(5), 581-590. doi:10.1002/ana.21382
- Shoair, O. A., Grasso li, M. P., Lahaye, L. A., Daniel, R., Biddle, C. J., & Slattum, P. W. (2015). Incidence and risk factors for postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing major noncardiac surgery: A prospective study. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*, 31(1), 30-36. doi:10.4103/0970-9185.150530
- Silbert, B. S., Evered, L. A., & Scott, D. A. (2014). Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *BJA: British Journal of Anaesthesia*, 113(5), 784-791. doi:10.1093/bja/aeu163
- Silverstein, J. H., Timberger, M., Reich, D. L., & Uysal, S. (2007). Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology*, 106(3), 622-628. Retrieved from <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/data/journals/jasa/931065/0000542-200703000-00026.pdf>
- Smith, P. J., Blumenthal, J. A., Hoffman, B. M., Davis, R. D., & Palmer, S. M. (2018). Postoperative cognitive dysfunction and mortality following lung transplantation. *Am J Transplant*, 18(3), 696-703. doi:10.1111/ajt.14570
- Steinmetz, J., Christensen, K. B., Lund, T., Lohse, N., & Rasmussen, L. S. (2009). Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 110(3), 548-555. doi:10.1097/ALN.0b013e318195b569
- Subramaniyan, S., & Terrando, N. (2019). Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesth Analg*, 128(4), 781-788. doi:10.1213/ane.00000000000004053
- Sun, L. Y., Wijeyesundera, D. N., Tait, G. A., & Beattie, W. S. (2015). Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 123(3), 515-523. doi:10.1097/aln.0000000000000765
- Urits, I., Orhurhu, V., Jones, M., Hoyt, D., Seats, A., & Viswanath, O. (2019). Current Perspectives on Postoperative Cognitive Dysfunction in the Ageing

- Population. *Turk J Anaesthesiol Reanim*, 47(6), 439-447. doi:10.5152/tjar.2019.75299
- Walsh, M., Devereaux, P. J., Garg, A. X., Kurz, A., Turan, A., Rodseth, R. N., . . . Sessler, D. I. (2013). Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension. *Anesthesiology*, 119(3), 507-515. doi:10.1097/ALN.0b013e3182a10e26
- Weiser, T. G., Regenbogen, S. E., Thompson, K. D., Haynes, A. B., Lipsitz, S. R., Berry, W. R., & Gawande, A. A. (2008). An estimation of the global volume of surgery: a modelling strategy based on available data. *Lancet*, 372(9633), 139-144. doi:10.1016/s0140-6736(08)60878-8

10. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich bei der Anfertigung meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Christian Zöllner, Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, für die Möglichkeit, diese Arbeit unter seiner Leitung durchzuführen.

Besonders danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Bernd Saugel, stellvertretender Klinikdirektor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, und Dr. med. Julia Nicklas, Fachärztin der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie, für die wissenschaftliche Betreuung dieser Arbeit und die hervorragende und uneingeschränkte Unterstützung bei der Themenfindung und Umsetzung der Arbeit. Insbesondere die ständige Hilfsbereitschaft und der konstruktive Austausch waren stets eine große Hilfe für mich. Außerdem möchte ich mich für die Durchsicht und das Korrekturlesen bedanken.

Des Weiteren möchte ich meinen Dank an die gesamte Arbeitsgruppe für die freundschaftliche Arbeitsatmosphäre und Hilfsbereitschaft aussprechen.

Bei meiner Familie, meinen Freunden und meinem Ehepartner möchte ich mich besonders herzlich bedanken für die uneingeschränkte und vielseitige Unterstützung während der Durchführung dieser Arbeit.

11. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: