

Aus der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative
Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Inzidenz und Risikofaktoren für kognitive Dysfunktion

Zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tim-Sebastian Herbig

aus Berlin

Datum der Promotion: 26.02.2016

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis.....	4
2	Zusammenfassung.....	5
2.1	Einleitung	5
2.2	Methoden	5
2.3	Ergebnisse	5
2.4	Schlussfolgerung.....	6
3	Abstract:	7
3.1	Objective:	7
3.2	Methods:	7
3.3	Results:	7
3.4	Conclusion:	7
4	Einleitung.....	8
4.1	Der Begriff postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)	8
4.2	Pathogenese	11
4.3	Inzidenz.....	13
4.4	Komplikationen.....	13
4.5	Diagnose	14
4.6	Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung (ASA PS III)	15
5	Fragestellung.....	17
6	Patienten & Methoden.....	18
6.1	Erhebungszeitraum	18
6.2	Patienten	18
6.2.1	Einschlusskriterien	18
6.2.2	Ausschlusskriterien	19
6.2.3	Resultierendes Patientenkollektiv	20
6.3	Kognitive Tests und Ablauf der Testung.....	20
6.3.1	Minimental State Examination.....	23
6.3.2	Visual-Verbal-Learning Test.....	23
6.3.3	Stroop-Colour-Word Test	24
6.4	Patientencharakteristika	25
6.5	POCD Klassifikation	25

6.6	Datenbank und Statistik	27
7	Ergebnisse	28
7.1	Studienpopulation.....	28
7.2	Patientencharakteristika	30
7.3	Inzidenz von POCD und kognitiver Dysfunktion (CD)	31
7.4	Analyse der Risikofaktoren für POCD	31
7.4.1	Outcome	33
7.5	Logistische Regression	33
7.6	Lineare multiple Regressionsanalyse von Risikofaktoren	35
7.7	Resultate der Test-Batterien	35
8	Diskussion.....	37
8.1	Inzidenz von POCD.....	37
8.2	Inzidenz von CD.....	38
8.3	Risikofaktoren	39
8.4	Outcome.....	42
8.5	Prädiktoren für POCD – Multivariate Analyse	43
8.6	Relevanz für die Klinik.....	43
8.7	Limitationen.....	44
8.7.1	Fallzahl.....	44
8.7.2	Ausschluss.....	45
8.7.3	Kontrollgruppe.....	45
8.7.4	Datenerhebung	46
8.7.5	Outcome	47
8.8	Schlussfolgerung.....	47
9	Literaturverzeichnis	48
10	Abbildungsverzeichnis.....	55
11	Tabellenverzeichnis.....	56
12	Eidesstattliche Versicherung	57
13	Lebenslauf.....	59
14	Publikationen im Rahmen der Dissertation.....	61
15	Danksagung	62

1 Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
ASA PS	American Society of Anesthesiologists physical status
BMI	Body-Mass-Index
CD	Cognitive dysfunction (kognitive Dysfunktion)
CI	Konfidenzintervall
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th edition
EK	Erythrozytenkonzentrat
FEDA B	Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit: Kategorie Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten.
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
ICU	Intensive care unit
IQ	Intelligenzquotient
ITS	Intensivtherapiestation
MMSE	Mini-mental state examination
OPS	Operations- und Prozedurenschlüssel
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
SCWT	Stroop Colour Word Test
SOP	Standard operating procedures
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
VVLT	Visual Verbal Learning Test
WMS	Wechsler Memory Scale

2 Zusammenfassung

2.1 Einleitung

Postoperative kognitive Dysfunktion (englisch: postoperative cognitive dysfunction (POCD)) ist eine häufige Komplikation nach Operationen mit schwerwiegenden Folgen für das Outcome der Patienten [1-3]. Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Inzidenz von kognitiver Dysfunktion von Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung klassifiziert als „American Society of Anesthesiologists physical classification status“ (ASA PS) III mit und ohne Operation zu untersuchen und mögliche Risikofaktoren von POCD zu detektieren.

2.2 Methoden

Insgesamt wurden 133 Patienten klassifiziert als ASA PS III in die Studie eingeschlossen. 107 der 133 Patienten mussten sich einer Operation unter Allgemeinanästhesie unterziehen. 26 nicht chirurgische Patienten dienten als Kontrollgruppe und wurden in einer Praxis für Innere Medizin rekrutiert. Die kognitive Testung fand präoperativ und sieben Tage postoperativ oder nach einem siebentägigen Testintervall bei der Kontrollgruppe statt. Für die Berechnung von POCD wurde der kombinierte Z-Wert genutzt. Ein Mini-Mental-State-Examination-Test (MMSE) wurde durchgeführt, um Patienten mit vorbestehenden kognitivem Defizit von der Studie auszuschließen (MMSE Score \leq 23). Mögliche Risikofaktoren wie Dauer der Operation/Anästhesie und Länge der Liegezeit auf Intensivstation wurden aufgezeichnet.

2.3 Ergebnisse

Nach sieben Tagen wurde eine kognitive Dysfunktion bei 40 von 107 (37,4%) chirurgischen Patienten und 4 von 26 nicht chirurgischen Patienten (15,4%) diagnostiziert. Der präoperative MMSE-Score, die Dauer der Operation/Anästhesie und die Liegedauer auf Intensivstation (ITS) waren signifikant mit POCD assoziiert. Bei der logistischen Regression war der MMSE-Score ein unabhängiger Prädiktor für POCD ($p=0,048$).

2.4 Schlussfolgerung

Die Inzidenz von kognitiver Dysfunktion bei Patienten klassifiziert als ASA PS III wird nicht allein von perioperativen Faktoren beeinflusst. Während die Dauer der Operation, Anästhesie und die Liegezeit auf ITS mit POCD assoziiert waren, ist nur eine verminderte kognitive Leistung gemessen mit dem MMSE-Score ein unabhängiger Prädiktor für POCD bei Patientin klassifiziert als ASA PS III.

3 Abstract:

3.1 Objective:

To determine the relevance of surgery and other causative factors to the incidence of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in patients with severe systemic disease according to the “American Society of Anesthesiologists physical classification status“ (ASA PS) III.

3.2 Methods:

This observational study included 107 noncardiac surgical patients and 26 nonsurgical control subjects, all of whom were classified according to ASA PS III. Cognitive assessment was performed preoperatively and 7 days postoperatively, or in a 7-day interval for the control group. POCD was calculated as a combined Z-score. Mini mental state examination (MMSE) was used to exclude patients with pre-existing cognitive deficit (MMSE score \leq 23). Surgical and other factors including duration of surgery/anaesthesia and length of stay in the intensive care unit (ICU) were recorded.

3.3 Results:

After 7 days, POCD was found in 40/107 (37.4%) surgical patients compared to 4/26 (15.4%) nonsurgical controls. Preoperative MMSE score, duration of surgery/anaesthesia, and length of stay in the ICU were associated with POCD. Logistic regression analysis revealed that preoperative MMSE score was an independent predictor of POCD ($p=0.048$).

3.4 Conclusion:

The incidence of POCD in ASA physical status III patients is not solely influenced by perioperative precipitating factors (such as duration of surgery/anaesthesia, and length of stay in the ICU). Lower baseline MMSE score was the only independent predictor for POCD in patients with ASA PS III.

4 Einleitung

4.1 Der Begriff postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)

Postoperative kognitive Dysfunktion (englisch: postoperative cognitive dysfunction (POCD)) ist eine häufige Komplikation nach Operationen mit schwerwiegenden Folgen für das Outcome der Patienten [1-3]. Als postoperative kognitive Dysfunktion wird eine Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einer Operation bezeichnet, die durch prä- und postoperative kognitive Tests bestimmt wird [4-7]. So kann sich POCD durch eine kognitive Beeinträchtigung wie zum Beispiel Konzentrationsstörungen sowie durch Einschränkungen praktischer Alltagsfähigkeiten äußern [8]. Die Häufigkeit von POCD in Abhängigkeit von der Dauer des postoperativen Beobachtungszeitraumes beträgt zwischen 19% und 41% [8-11]. POCD tritt dabei vor allem bei älteren Patienten auf [2;10]. Auch Komorbiditäten scheinen ein Risikofaktor für die Ausprägung von postoperativer kognitiver Dysfunktion zu sein [2;12]. Komorbiditäten können dabei nach Vorgaben der American Society of Anesthesiologists klassifiziert werden. Die Klassifizierung erfolgt dabei in Bezug auf den körperlichen Status (ASA-Physical Status (ASA PS) [13]). Um eine Klassifizierung und Definition von POCD zu ermöglichen, werden spezifische neuropsychologische Tests genutzt [4;9;14].

Bei der Terminologie postoperativer kognitiver Defizite existieren häufig jedoch Unschärfen [15]. Postoperative kognitive Dysfunktion wird oftmals in Zusammenhang mit Verwirrtheit und Delir nach Operationen bei Älteren beschrieben [9;16;17].

Jede Krankheitsgruppe existiert allerdings eigenständig nach der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10. Version“ (ICD-10) und nach der 5. Edition des diagnostischen und statistischen Leitfadens psychischer Störungen („Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders“ (DSM-5)) [18]. Es sind aber klinisch Überlappungen erkennbar (Tabelle 1a, Tabelle 1b Seite 9-10)[15;19;20].

	Gestörte Funktion	Bemerkungen
Kognitive Störung (F06.70)	Gedächtnis, Lernfähigkeit, Konzentration, geistige Ermüdung	Nicht so schwerwiegend wie bei Delir oder Demenz
Delir (F05)	Gedächtnis, Denken, Bewusstsein, Aufmerksamkeit, Wahrnehmung, Psychomotorik, Emotionalität, Schlaf-Wach-Rhythmus	

Tabelle 1a, Terminologie nach ICD-10

	Kriterien
geringe kognitive Störung	<p>1. Kognitive Verschlechterung von einem bestimmten Level in einer oder mehreren kognitiven Domänen: komplexe Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Lernen und Gedächtnis, Sprache, perzeptuell-motorische Fähigkeiten und soziale Kognitionen.</p> <p>Für die Diagnose werden gefordert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Subjektiver oder objektiver kognitiver Leistungsabfall • Objektivierbare neurokognitive Beeinträchtigung: z.B. durch standardisierte neuropsychologische Tests oder durch eine andere quantitative klinische Beurteilung

	<p>2. Das kognitive Defizit sollte nicht die Unabhängigkeit beeinträchtigen (z.B. Rechnungen bezahlen) – (Unterscheidung zu schweren kognitiven Einschränkungen, die die Unabhängigkeit in der Durchführung alltäglicher Aktivitäten einschränkt.)</p> <p>3. Das kognitive Defizit tritt nicht im Zusammenhang mit einem Delirium auf oder ist durch andere mentale Störungen erklärbar.</p>
Delirium	<p>A) Störung der Aufmerksamkeit und Wahrnehmung (reduzierte Orientierung)</p> <p>B) Störung über kurze Zeit (d.h. Stunden bis wenige Tage) der Aufmerksamkeit und Wahrnehmung, Störungen sind schwankend</p> <p>C) Weitere Störung der kognitiven Funktion (z.B. Gedächtnis, Orientierung, Sprache, räumliches Sehen, Wahrnehmung)</p> <p>D) Die Störungen sind nicht durch eine vorbestehende oder sich entwickelnde kognitive Einschränkung erklärt und treten nicht im Kontext einer Bewusstseinsminderung wie Koma auf.</p> <p>E) Das Auftreten erfolgt in Zusammenhang mit z.B. Medikamentenabusus / -intoxikation</p>

Tabelle 1b, Terminologie nach DSM-5

Newman et al. beschreiben Delir als eine vorübergehende fluktuierende Störung des Bewusstseins, welche kurz nach der OP auftritt, wohingegen POCD ein eher persistierendes Problem mit Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung ist und durch neuropsychologische Tests detektiert werden kann [6;21;22]. Die postoperativen Tests wurden in den meisten Studien frühestens sieben Tage nach der Operation durchgeführt, um eine Testung im Delir zu vermeiden [6;9].

4.2 Pathogenese

Die Ätiologie von POCD ist multifaktoriell [12;23-25]. Dabei gibt es individuelle Faktoren wie das Alter, Einflüsse von Medikamenten, zerebrale, metabolische und endokrine Störungen [8]. So wird ein cholinerges Defizit bzw. der Überschuss von Neurotransmittern (Serotonin, Noradrenalin, Dopamin) als eine mögliche Ursache für POCD gesehen [26;27]. Des Weiteren wird eine cerebrale Ischämie und eine Zytokin assoziierte Entzündung des Hippocampus als Auslöser für die postoperative kognitive Dysfunktion diskutiert [28;29]. Ebenso wird eine gestörte Kortisolausschüttung als Auslöser für kognitive Verschlechterung vermutet [30;31]. Die Inzidenz und die Stärke des Auftretens von POCD sind dabei abhängig von der individuellen Vulnerabilität des Patienten und dem Schweregrad des anästhesiologischen und chirurgischen Traumas. Morbide Patienten können so bereits durch geringe Einflüsse (z.B. Hospitalisation) ein kognitives Defizit entwickeln, während bei Patienten ohne Prädisposition bei gleicher Exposition keine messbare Verschlechterung stattfindet [15].

Folgende Tabelle zeigt eine Übersicht der in der Literatur bekannten Risikofaktoren, die die Entwicklung und Ausprägung von POCD begünstigen können [8;10;15;32].

Risikofaktoren für das postoperative kognitive Defizit:

<p><u>Patienten:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Hohes Lebensalter- Schlaganfall- Diabetes mellitus- Schilddrüsendysfunktion- Linksherzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit- Periphere arterielle Verschlusskrankheit- Fieber, Inflammation, Sepsis- Depression, Demenz- Alkoholabusus- Niedriger Ausbildungsgrad
<p><u>Operativ:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Dauer des Eingriffs- Häufigkeit von Operationen- Herzchirurgie- Extremitätenchirurgie- Gefäßchirurgische Operationen- Neurovaskuläre Operationen- Augenoperationen
<p><u>Medikamente:</u></p> <ul style="list-style-type: none">- Anticholinergika- Psychopharmaka- Immunmodulatoren- Chemotherapeutika- Kardiovaskulär wirksame Medikamente- Anästhetika

Tabelle 2 Risikofaktoren für das postoperative kognitive Defizit

Maze et al. [33]. vermuten, dass einige Risikofaktoren möglicherweise auch eine Reduktion der kognitiven Reserve verursachen und somit im Sinne einer gesteigerten Vulnerabilität das Auftreten von POCD begünstigen können.

Als Beispiel wird von einem passiven Modell der kognitiven Reserve ausgegangen. Die passive Reserve wird durch ein größeres Gehirn und die vermehrte Anzahl von Synapsen erklärt, welche ein kognitives Trauma zum Teil kompensieren können [34].

Das höhere Alter verursacht dagegen strukturelle und morphologische Veränderungen im Gehirn und insbesondere im Hippocampus [33;35].

4.3 Inzidenz

Die Inzidenz von POCD liegt zwischen 19% und 41% [2;9-11]. Die Art des Eingriffes und die Zusammensetzung der Studienpopulation sind dabei bedeutsam für die Ausprägung von POCD. So lag die Inzidenz von POCD nach einer Woche postoperativ bei einem Patientenkollektiv im mittleren Alter zwischen 40 und 60 Jahren bei 19,2% [2], während bei einem Patientenkollektiv mit höherem Alter (Mittelwert 69,9 Jahre) postoperative kognitive Dysfunktion nach einer Woche bei 41,4% auftrat [10]. Begleiterkrankungen klassifiziert als ASA PS können dabei ebenfalls die Inzidenz von POCD triggern. Bei Johnson et al. zeigte sich POCD nach einer Woche bei 31,7% der ASA PS III und IV Patienten, während POCD bei Patienten der ASA PS I und II Klassifikation nur in 16,7% ($p=0,002$) der Fälle auftrat [2]. In der Herzchirurgie ist die Inzidenz aufgrund der Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation höher. So wird nach kardialen Eingriffen in früher Phase POCD bei 24 bis 79% der Patienten und nach mehreren Monaten bei bis zu 57% der Patienten detektiert [36-45]. Je größer der zeitliche Abstand zur Operation ist, desto kleiner wird die Inzidenz von POCD [6]. So konnte bei der „International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction“ (ISPOCD 1) nach einer Woche eine Inzidenz von 26% gezeigt werden, während die Inzidenz von POCD nach drei Monaten nur noch 10% betrug [8].

4.4 Komplikationen

Die postoperativ aufgetretenen kognitiven Störungen können die Lebensqualität des Patienten stark beeinträchtigen. So verlängert POCD den Krankenhausaufenthalt [12]. Patienten, die eine Woche nach der Operation POCD entwickeln, haben ein höheres Risiko frühzeitig arbeitsunfähig zu werden und sind häufiger abhängig von Sozialleistungen, als Patienten, die keine POCD entwickeln [3]. Außerdem leiden Patienten, die drei Monate nach der Operation POCD entwickeln, unter einem erhöhten

Mortalitätsrisiko im ersten Jahr nach der Operation [3;10]. Des Weiteren wird die Selbstständigkeit der Patienten verringert, zusätzlich erfährt der Patient signifikante Einschränkungen bei Aktivitäten des täglichen Lebens [9;12].

4.5 Diagnose

Zur Klassifizierung und Definition von POCD wird die Verwendung von spezifischen neuropsychologischen Test-Batterien empfohlen [4;9;14]. POCD wird dabei definiert als eine Verschlechterung der kognitiven Funktion von einem bestimmten präoperativ gemessenen Grundlevel [4]. Somit basiert das Screening auf POCD auf dem Unterschied zwischen prä- und postoperativ gemessener kognitiver Funktion [14].

Als Berechnungsgrundlage wurde unter anderem die Methode des so genannten kombinierten Z-Wertes entwickelt, beschrieben bei Rasmussen et al. [4;14].

Bei den neuropsychologischen Tests zeigten der Stroop-Colour-Word-Test (SCWT) Part 1-3 und der Visual-Verbal-Learning-Test (VVL) eine hohe Sensitivität und Spezifität, um POCD zu diagnostizieren [4;9;14].

Insgesamt sind die Methoden um POCD nachzuweisen jedoch in den Studien nicht einheitlich. Unterschiede umfassen dabei die Test-Batterien, das Zeitintervall zwischen den durchgeführten Testpunkten, die benutzten statistischen Methoden und die Definition der neuropsychologischen Defizite von POCD [6].

Die große Variabilität der normalen kognitiven Kapazität, die mit dem Alter korreliert, ist dabei eine kritische Komponente im Prozess der Evaluation. Die Fähigkeit der neuropsychologischen Tests eine postoperative kognitive Dysfunktion aufzudecken, basiert folglich stark auf der Sensitivität, Veränderungen in der kognitiven Funktion festzustellen [14].

Die Schwierigkeit bei der Diagnose von POCD ist dabei auch, festzulegen, ab wann eine eindeutige Verschlechterung der kognitiven Funktion stattgefunden hat [6]. Treasure et al. definierten POCD als mindestens eine Standardabweichung vom präoperativen Score bei mindestens zwei kognitiven Leistungstests [42]. Shaw et al. nutzten dieselbe Definition [46]. Diese musste in einem oder mehreren Tests auftreten, während Grichnik et al. POCD diagnostizierten, wenn die Patienten in 20% der Tests 20% schlechter abschnitten [47]. Rasmussen et al. empfehlen die Methode des kombinierten Z-Wertes, um postoperative kognitive Dysfunktion zu detektieren [4;14]. Auch bei der Verwendung von neuropsychologischen Tests zum Nachweis von

postoperativer kognitiver Dysfunktion gibt es in den veröffentlichten Studien eine große Breite [6].

Grichnik et al., Treasure et al., Goldstein et al., Chung et al. und Ancelin et al. berechneten POCD ohne Kontrollgruppe, während Rasmussen et al. und Moller et al. eine Kontrollgruppe nutzten, um einen möglichen Lerneffekt zwischen dem ersten und zweiten Test zu detektieren [9;14;42;47-50].

4.6 Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung (ASA PS III)

Die ASA-Klassifikation (ASA physical status classification, ASA PS) ist ein Schema zur Einteilung in verschiedene Gruppen in Bezug auf den körperlichen Status. Das von der American Society of Anesthesiologists vorgeschlagene Schema unterscheidet die Patienten vor der Narkose anhand systemischer Erkrankungen (Tabelle 3) [13]. Patienten mit schwerer Allgemeinerkrankung werden dabei dem ASA PS III zugeordnet.

ASA PS Klassifikation	Definition	Beispiele beinhalten, aber beschränken sich nicht auf:
ASA I	Gesunder Patient	Gesund, Nichtraucher, kein oder minimaler Alkoholkonsum.
ASA II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung	Leichte Krankheit ohne substantielle funktionelle Einschränkungen: Raucher, sozialer Alkoholkonsum, Schwangerschaft, Adipositas ($30 \text{ kg/m}^2 < \text{BMI} < 40 \text{ kg/m}^2$), gut eingestellter Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus, leichte Lungenerkrankung.
ASA III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung	Substantielle funktionelle Einschränkungen; eine oder mehrere moderate bis schwere Erkrankungen: schlecht eingestellter Diabetes mellitus oder arterieller Hypertonus, COPD, Adipositas per magna ($\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$), aktive Hepatitis, Alkoholabhängigkeit oder -abusus, implantierter Schrittmacher, moderate

		Reduktion der Ejektionsfraktion, terminale Niereninsuffizienz mit regelmäßiger Hämodialyse, Frühgeborenes mit extremer Unreife (postkonzeptionelle Alter < 60 Wochen), anamnestisch (>3 Monate) Myokardinfarkt, Apoplex, TIA oder KHK/Stents.
ASA IV	Patient mit schwerster Allgemeinerkrankung, welche das Leben bedroht	Anamnestisch (< 3 Monate) Myokardinfarkt, Apoplex, TIA oder KHK/Stents, aktuelle kardiale Ischämie oder schwere Herzklappendysfunktion, schwere Reduktion der Ejektionsfraktion, Sepsis, disseminierte intravasale Koagulopathie, akutes Nierenversagen oder terminale Niereninsuffizienz, ohne regelmäßige Hämodialyse.
ASA V	Moribunder Patient, Lebenswahrscheinlichkeit gering, Tod ohne Operation wahrscheinlich	Rupturiertes abdominelles/thorakales Aortenaneurysma, Polytrauma, intrakranielle Blutung mit Massenverschiebung, Darmischämie bei signifikanter kardialer Einschränkung oder Multiorganversagen.
ASA VI	Hirntoter Patient zur Organtransplantation	

Tabelle 3 ASA Physical Status Classification System [13]

Zwischen 25% und 35% aller chirurgischen Eingriffe in Universitätskliniken werden an Patienten mit ASA PS III oder höherer Klassifikation durchgeführt [51;52]. Die perioperative Morbidität und Letalität wird dabei durch die Anzahl und Schwere der Vorerkrankungen und eine möglich vorliegende Notfallsituation bestimmt [53;54]. Zur perioperativen Morbidität kann hierzu auch die postoperative kognitive Dysfunktion genannt werden [12].

5 Fragestellung

Komorbiditäten, nach Vorgaben der American Society of Anesthesiologists klassifiziert, scheinen ein Risikofaktor für die Ausprägung von postoperativer kognitiver Dysfunktion zu sein [2;12]. Des Weiteren gibt es Risikofaktoren wie Alter, Dauer der Operation und Länge der Anästhesie, die signifikant die Inzidenz von POCD triggern [8;10;15]. Nicht bekannt ist dagegen, wie sich der Einfluss dieser Risikofaktoren bei Patienten klassifiziert als ASA PS III bei der Ausprägung von POCD zeigt.

Das Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Inzidenz von kognitiver Dysfunktion von Patienten klassifiziert als ASA PS III mit und ohne Operation zu untersuchen und mögliche Risikofaktoren von POCD zu detektieren.

6 Patienten & Methoden

6.1 Erhebungszeitraum

In diese klinische Studie wurden ASA PS III Patienten im Zeitraum von September 2006 bis April 2008 eingeschlossen. Es wurden nur Patienten rekrutiert, die sich einem elektiven chirurgischen Eingriff an der Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum unterziehen mussten und in einer Anästhesieambulanz vorstellig wurden. Im Zeitraum Dezember 2006 bis Februar 2007 wurde ein zweites Patientenkollektiv, das sich keinem chirurgischen Eingriff unterziehen musste und als Kontrollgruppe diente, rekrutiert.

Der Einschluss fand in einer internistischen Praxis in Berlin-Lichterfelde statt.

Die Zustimmung der örtlichen Ethikkommission lag vor.

6.2 Patienten

Die Studienteilnehmer wurden mündlich und schriftlich über den Studienablauf und die Datenschutzbestimmung informiert und mussten schriftlich in die Studie einwilligen.

Einschlusskriterien

- Alter \geq 40 Jahre
- Elektiver chirurgischer Eingriff
- ASA PS III [13], erfasst durch den aufklärenden Anästhesisten oder im Falle der Kontrollgruppe durch eine Fachärztin für Innere Medizin.
- erwartete Liegezeit von mindestens fünf Tagen
- erwartete OP-Dauer von mindesten 120 min

Der Einschluss fand in der anästhesiologischen Ambulanz der Charité statt, wo Patienten chirurgischer Fachrichtungen wie Abdominalchirurgie, Thoraxchirurgie und Orthopädie rekrutiert wurden. Da nur Patienten mit einer erwarteten Mindestliegedauer von fünf Tagen und erwarteter OP-Zeit von mindestens 120 min eingeschlossen wurden, sind somit nur große operative Eingriffe erfasst worden.

Jeder operative Patient der Charité bzw. unserer Studie wurde nach Vorgaben der American Society of Anesthesiologists klassifiziert. Der Einschluss erfolgte nur bei Patienten klassifiziert als ASA PS III.

Es wurden Patienten mit Leistungseinschränkung nach der in der Charité vorliegenden ASA-Klassifikationsliste eingeschlossen, welche sich geringfügig von Tabelle 3 unterscheidet. Der Einschluss erfolgte bei Patienten mit folgenden Diagnosen:

Koronare Herzkrankheit, Angina pectoris mit deutlicher Einschränkung der körperlichen Aktivität; Herzinsuffizienz klassifiziert nach der New York Heart Association Stadium I-II, arterielle Hypertonie: insuffizient behandelt/mit Organeinschränkungen, Diabetes mellitus: schlecht eingestellt/mit Organeinschränkung, BMI > 35 kg/ m² oder < 18 kg/m², COPD/Asthma mit klinischer Leistungseinschränkung, suffizient behandelte Niereninsuffizienz, schwere Anämie (<10mg/dl) (ausgenommen physiologische Anämie).

Die Erfassung der Komorbiditäten mit Hilfe des ASA PS erfolgte, da der ASA PS schon nach der anästhesiologischen Aufklärung vorlag. Zur weiteren Auswertung der Vorerkrankungen als mögliche Risikofaktoren für POCD nutzen wir dann den Charlson Comorbidity Index (Prädiktor der Zehn-Jahres-Mortalität durch Addition der Komorbiditäten), der nach Einschluss erhoben und berechnet wurde [55].

Ausschlusskriterien

- neurochirurgische und kardiale Eingriffe
- neurologische und/oder psychiatrische Grunderkrankungen
- Mini-Mental State Examination ≤ 23 Punkte
- Seh- und/oder Hörbehinderung
- Unwillen oder Unfähigkeit des Patienten dem Studienprotokoll zu folgen
- mangelnde Kenntnisse der deutschen Sprache
- bekannter Medikamenten- (z.B. Benzodiazepine), Alkohol- oder Drogenabusus
- Teilnahme an einer weiteren Studie

Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems wie neurologischen und psychiatrischen Grunderkrankungen wurden von der Studie ausgeschlossen, um

Verfälschungen der Testergebnisse auszuschließen. Zusätzlich wurden Patienten mit Alkoholabusus bzw. am Testtag angegebenem Alkoholkonsum ausgeschlossen. Der Ausschluss von Patienten mit neurochirurgischen und kardialen Eingriffen erfolgte, da diese besonders hinsichtlich der Entwicklung von POCD gefährdet sind [9].

Resultierendes Patientenkollektiv

Im Untersuchungszeitraum wurden 107 Patienten erfolgreich in die operative Gruppe eingeschlossen.

In die Kontrollgruppe wurden 26 Patienten eingeschlossen, die alle vollständig ausgewertet werden konnten.

6.3 Kognitive Tests und Ablauf der Testung

Zum Nachweis von kognitiven Dysfunktionen wurden der SCWT und der VVLT ausgewählt, weil diese in vorhergehenden Studien große Sensitivität und Spezifität zeigten [4;7;9;14].

Der Zeitpunkt der Testungen spielt eine große Rolle zur Identifizierung von POCD, da ein zu früher postoperativer Zeitpunkt ein vorübergehendes kognitives Problem identifizieren kann (zum Beispiel postoperatives Delir) [6]. Die postoperativen Tests wurden in den meisten Studien frühestens sieben Tage nach der Operation durchgeführt, um eine Testung im Delir zu vermeiden [6;9].

Die präoperativen Testergebnisse dienen als Marker der kognitiven Leistungsfähigkeit eines Patienten vor der Operation. Aus dem Vergleich dieser Werte mit den postoperativen Testwerten kann eine Verschlechterung des kognitiven Zustands berechnet werden (siehe 6.5).

Zum Ausschluss von Patienten mit vorbestehendem kognitivem Defizit wurde der Mini-Mental-State-Examination-Test (MMSE) eingesetzt [56].

Die Untersucher wurden von Dipl. Psychologin Dr. Edith Weiß-Gerlach, Charité Universitätsmedizin Berlin, in der Durchführung der Tests geschult und angeleitet. Schriftliche Instruktionen des Tests waren jederzeit verfügbar. Alle kognitiven Tests

(inklusive Kontrollgruppe) wurden in der Zeit von 16:00 bis 20:00 Uhr durchgeführt, um tageszeitliche Schwankungen in den Leistungskurven der Patienten zwischen dem ersten und zweiten Test zu verkleinern. Um äußere Störeinflüsse während der Durchführung der Tests zu minimieren, wurde ein ruhiger Raum ohne weitere anwesende Personen ausgewählt. Das folgende Aktivitätsdiagramm Abbildung 1 veranschaulicht den Testablauf.

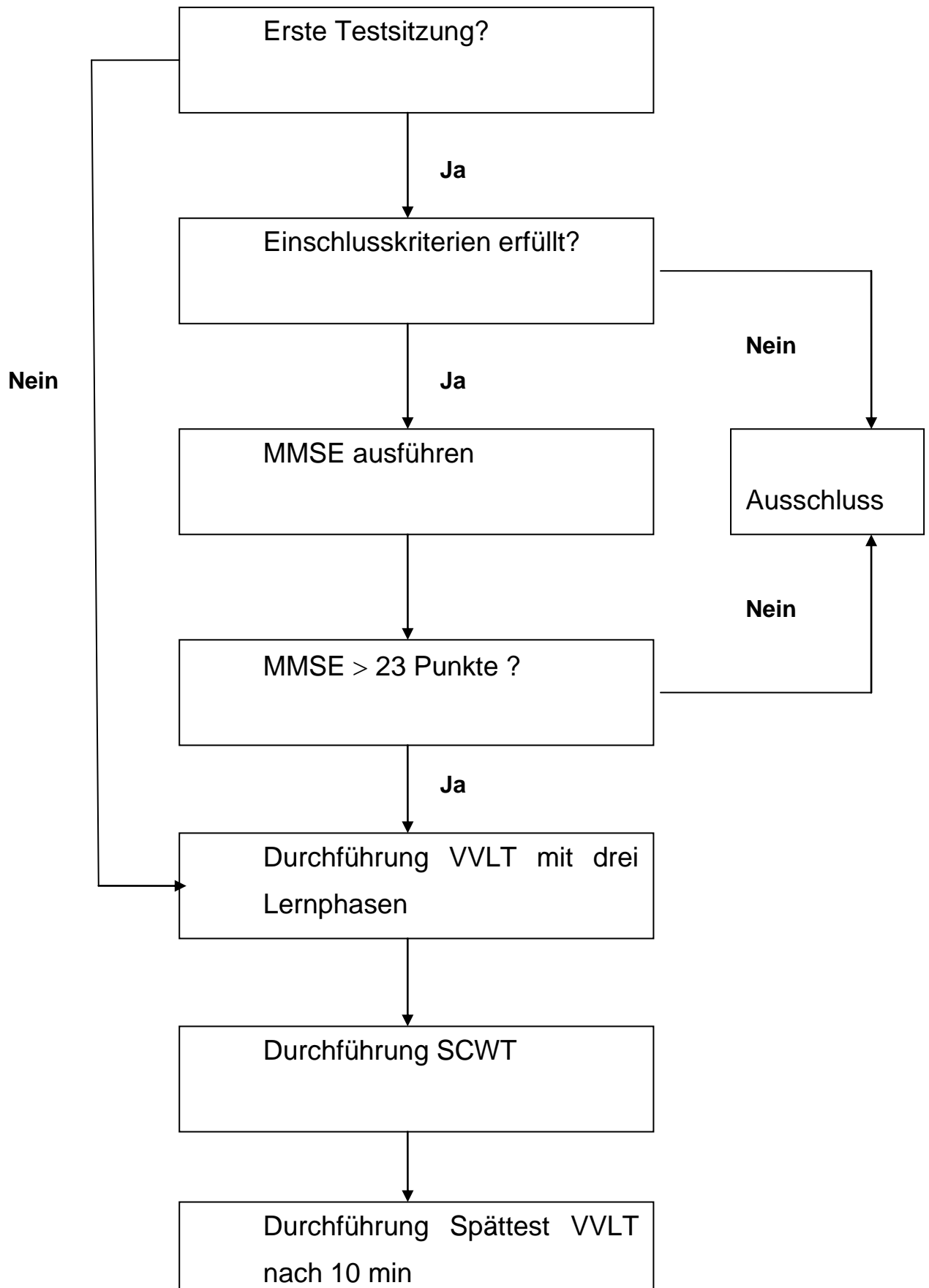


Abbildung 1 Aktivitätsdiagramm, Ablauf der Test-Batterien

Minimental State Examination

Der MMSE wurde 1975 von Folstein et. al. entwickelt, um ein für den klinischen Alltag geeignetes Screening-Verfahren zur Feststellung kognitiver Defizite nutzen zu können [56]. Dem Patienten werden 30 Aufgaben gestellt, die die zentralen kognitiven Funktionen prüfen. Es beinhaltet zeitliche und räumliche Orientierung, Erfassung, Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit, Sprache und Sprachverständnis. Der Mini-Mental-Status-Test umfasst dabei sowohl die Beantwortung von Fragen, als auch das Ausführen von einfachen Handlungen. Für jede erfolgreich abgeschlossene Aufgabe bekommt der Patient jeweils einen Punkt, die nach Beendigung des Tests summiert werden. Die Skala reicht von 0 bis 30 Punkten, wobei 30 für uneingeschränkte und 0 für die schwerstmögliche geschädigte kognitive Funktion steht. Patienten mit einer kognitiven Beeinträchtigung wurden aus unserer Studie ausgeschlossen, um die adäquate Durchführung der kognitiven Testbatterie gewährleisten zu können. Die Schwelle wurde für einen MMSE von 23 Punkten festgelegt.

Visual-Verbal-Learning Test

Der VVLT basiert auf dem Rey Auditory Recall [57;58]. Dem Probanden werden 15 Begriffe im Abstand von jeweils zwei Sekunden gezeigt. Es gibt drei Lernphasen. Im Anschluss an jeden Durchgang wird der Patient aufgefordert alle Wörter, die er sich merken konnte, wiederzugeben. Nach Ende der letzten Lernphase müssen mindestens zehn Minuten vergehen, bevor der Patient erneut aufgefordert wird, die Wörter zu nennen, die er sich merken konnte. Die Summe der in diesem Durchlauf richtig genannten Begriffe und die Summe der falsch genannten Begriffe wurden als Testergebnis festgehalten [9]. Dabei spielte die Reihenfolge der genannten Wörter keine Rolle, ebenso wurden für mehrfach genannte Begriffe keine Punkte abgezogen. Die Begriffe entstammen der alltäglichen deutschen Sprache. Es wurden zwei parallele Versionen des Tests benutzt, um einen möglichen Lerneffekt zwischen präoperativer und postoperativer Testsitzung zu minimieren. Abbildung 2 zeigt den VVLT für den präoperativen Test.

	1. Versuch	2. Versuch	3. Versuch	Später Versuch
Teller	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Löwe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bett	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gitarre	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Ring	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gras	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Bleistift	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Wasser	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Treppe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Koffer	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Flugzeug	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Traube	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Berg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Hund	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fehler				

Abbildung 2 Visual-Verbal-Learning-Test

Stroop-Colour-Word Test

Bei diesem Test werden dem Patienten nacheinander drei Bögen vorgelegt. Auf dem ersten Testbogen sind die Wörter rot, grün, blau und gelb nacheinander in unterschiedlicher Reihenfolge geschrieben. Der Patient wird aufgefordert diese möglichst schnell vorzulesen und dabei möglichst wenig Fehler zu machen. Auf dem zweiten Bogen sind die vorher vorgelesenen Wörter als Farbe dargestellt. Der Patient wird ebenfalls aufgefordert diese Farben möglichst schnell nacheinander zu benennen. Auf dem letzten Testbogen sind wieder die Wörter rot, grün, gelb und blau geschrieben, allerdings gedruckt in einer anderen Farbe, d.h. die gelesene Farbe stimmt nicht mit der Druckfarbe überein. Der Patient wird aufgefordert, die Farbe, in der das Wort gedruckt ist, zu benennen und nicht das geschriebene Wort. Die benötigte Zeit und die Fehler werden als Testergebnis notiert [59-61].

6.4 Patientencharakteristika

Als Basis-Charakteristika zur Beschreibung des Patientenkollektivs wurden Alter und Geschlecht der Patienten, eine genaue Krankheitsanamnese, der Body-Mass-Index (BMI) sowie die Anzahl der Voroperationen erhoben. Die Einteilung der Daten der Krankheitsanamnese erfolgte dann mit Hilfe des Charlson Comorbidity Index (Prädiktor der Zehn-Jahres-Mortalität durch Addition der Komorbiditäten) [55].

Die Operationen in Allgemeinanästhesie und die Prämedikation sind nach Standard Operating Procedures (SOP) der Charité durchgeführt worden [62]. Bei Gabe einer Prämedikation wurde Midazolam verabreicht.

Die während der Operation durchgeführten Maßnahmen wurden anhand der Anästhesie- und Operationsprotokolle ausgewertet.

Es wurden folgende Parameter erfasst:

- Dauer der Anästhesie und Operation
- Gebrauch volatiler Anästhetika
- Epidurale Analgesie
- Gabe von Erythrozytenkonzentraten (EKs)

Die Daten des postoperativen Managements wurden durch Sichtung der Patientenakte erhoben. Dabei wurden folgende Parameter erfasst:

- Gabe von EKs
- Liegedauer ITS und Liegedauer auf Normalstation

6.5 POCD Klassifikation

Die Einteilung der Patienten in die Kollektive mit aufgetretener kognitiver Dysfunktion und ohne kognitive Dysfunktion erfolgte mittels der Methode des so genannten kombinierten Z-Wertes, beschrieben bei Rasmussen et al. [4;14].

Bei sämtlichen Berechnungen ist streng darauf zu achten, dass die Vorzeichen so gesetzt werden, dass negative Z-Werte eine Verschlechterung der kognitiven Leistung des Patienten widerspiegeln und positive Z-Werte eine Verbesserung derselben.

Bei der Berechnung wird für die einzelnen Messwerte ein Z-Wert errechnet nach folgender Formel:

$$Z = \frac{\Delta X_{\text{Patienten}} - \overline{\Delta X}_{\text{Kontrollen}}}{SD(\Delta X_{\text{Kontrollen}})}$$

$\Delta X_{\text{Patienten}}$	Differenz postoperative und präoperative Messwerte (Zeit oder Anzahl der Fehler)
$\overline{\Delta X}_{\text{Kontrollen}}$	Mittelwert der Differenzen präoperativer und postoperativer Messwerte der Kontrollgruppe (Lerneffekt)
$SD(\Delta X_{\text{Kontrollen}})$	Standardabweichung der Testdifferenz der Kontrollgruppe

Die POCD Klassifikation erfolgte anhand folgender Testmerkmale:

- VVLT Anzahl richtig wiedergegebener Wörter
- VVLT Anzahl falsch wiedergegebener Wörter
- SCWT Zeit
- SCWT Fehler

Durch Summation und Division durch die Standardabweichung der Summe der Z-Werte kann ein kombinierter Z-Wert errechnet werden.

$$Z_{\text{kombiniert}} = \frac{\sum Z_{\text{Patienten}}}{SD(\sum Z_{\text{Kontrollen}})}$$

Eine kognitive Dysfunktion wird angenommen, wenn ein Patient in mindestens zwei einzelnen Tests Z-Werte kleiner als -1.96 oder einen kombinierten Z-Wert kleiner -1.96 hat.

6.6 Datenbank und Statistik

Für die erhobenen Daten wurden beschreibende statistische Werte berechnet. Die Messwerte wurden als Median mit 25%-75% Quartilen und Verhältnisse mit 95% Konfidenzintervallen angegeben. Beim Vergleich zweier Gruppen wurde für Häufigkeiten der Chi-Quadrat-Test beziehungsweise der Mann-Whitney U Test für kontinuierliche Variablen verwendet.

Nach Prüfung auf univariate Unterschiede zwischen den Patientengruppen wurden eine logistische Regression mit POCD und eine multiple lineare Regression mit der Krankenhausliegezeit als abhängige Variable durchgeführt. Damit sollten die Resultate multivariat bestätigt werden und der Effekt weiterer möglicher Einflüsse untersucht werden.

Ein p-Wert kleiner 0,05 wurde als statistisch signifikant angenommen. Alle Ergebnisse sind explorativ zu betrachten.

Die Daten wurden mit Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 15.0 für Microsoft Windows Betriebssystem statistisch ausgewertet (Copyright SPSS, Inc., Chicago, Illinois 60606,USA).

7 Ergebnisse

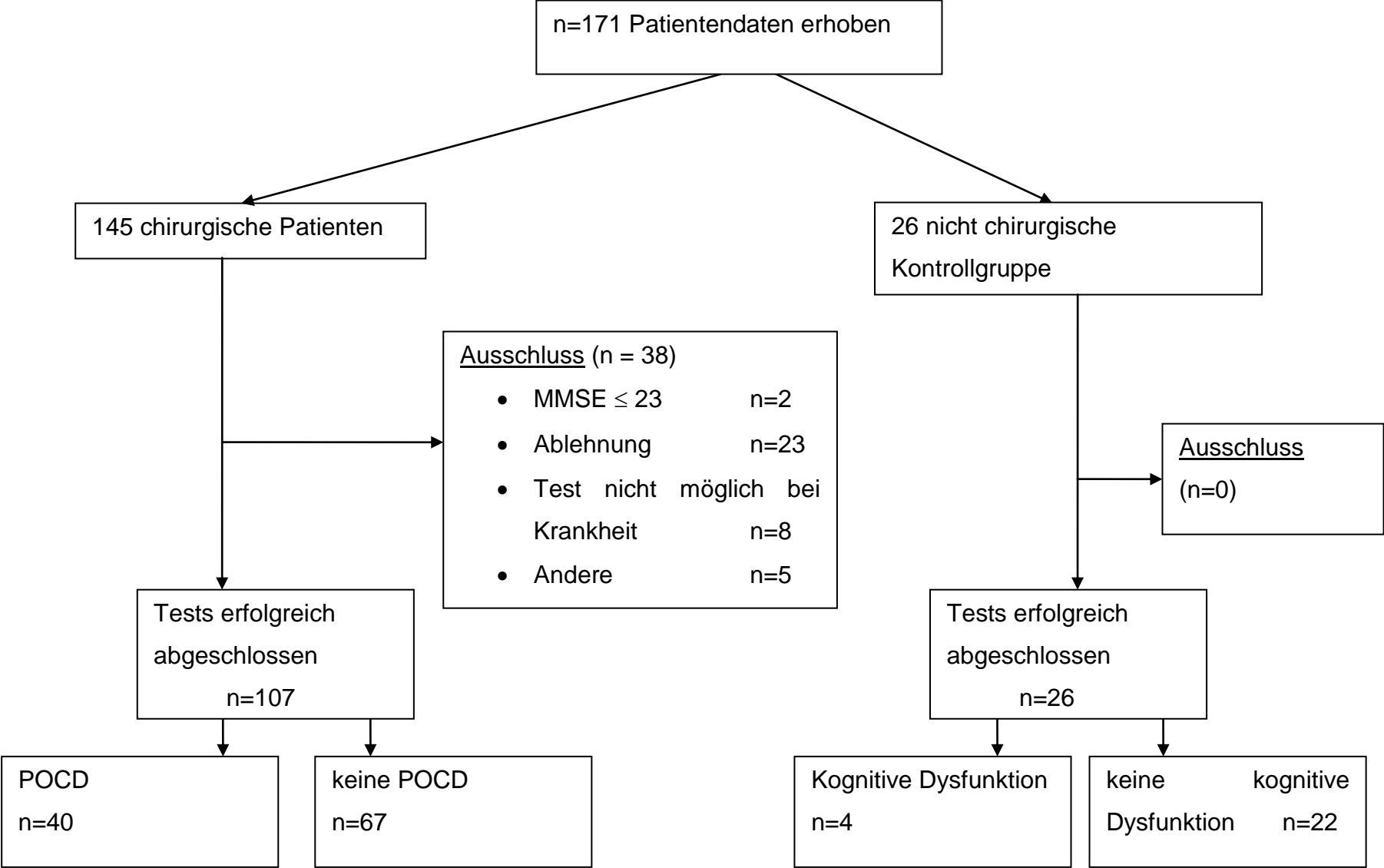
7.1 Studienpopulation

Bei dieser klinischen Studie wurden von insgesamt 171 Patienten im Zeitraum von September 2006 bis April 2008 Daten erhoben. 145 der 171 Patienten mussten sich einem elektiven chirurgischen Eingriff an der Charité Universitätsmedizin Berlin Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum unterziehen. 26 Patienten klassifiziert als ASA III ohne geplante OP wurden ambulant als Kontrollgruppe eingeschlossen.

Von den 145 chirurgischen Patienten wurden 38 (26,2%) Patienten ausgeschlossen. Zwei Patienten hatten einen MMSE-Score kleiner 24. 23 Patienten lehnten die Tests ab, bei acht Patienten war eine Durchführung der Test-Batterien aufgrund der physischen Verfassung nicht möglich und fünf schieden aus anderen Gründen (zum Beispiel vorzeitige Entlassung) aus der Studie aus. Mithin wurden 107 Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterziehen mussten, in die Studie eingeschlossen. Von der Kontrollgruppe konnten alle 26 Patienten in die Studie eingeschlossen werden.

Der Ablauf und die entsprechenden Patientenzahlen sind in dem folgenden Flussdiagramm aufgeführt (Abbildung 3).

Abbildung 3: Flussdiagramm Studiendesign



7.2 Patientencharakteristika

Die folgenden Tabellen 4 und 5 zeigen die Basischarakteristika der Patienten, die sich einem chirurgischen Eingriff unterzogen, und die der Kontrollgruppe. Beim Alter ($p < 0,001$) und dem Geschlecht ($p = 0,001$) unterschieden sich die Patientenkollektive signifikant. Die weiteren erhobenen Merkmale zeigten keine Signifikanz im Vergleich.

Charakteristika	Patienten (n=107)	Kontrollgruppe (n=26)	p-Wert
männlich (n=84)	75	9	0.001
weiblich (n=49)	32	17	0.001

Tabelle 4 Geschlecht von Patienten und Kontrollgruppe

Charakteristika	Patienten (n=107)	Kontrollgruppe (n=26)	p-Wert
Alter in Jahren	67,00 (59,00-73,00)	76,00 (68,00-81,50)	<0,001
Testzeitpunkt t2 in Tagen	7,00 (6,00-9,00)	7,00 (6,00-7,00)	0,053
MMSE-Score	29,00 (28,00-30,00)	29,00 (28,00-30,00)	0,725
Charlson Comorbidity Index	3,00 (2,00-6,00)	3,00 (2,00-5,00)	0,542
BMI	27,34 (23,03-29,41)	28,95 (23,27-32,32)	0,156

Tabelle 5 Charakteristika von Patienten und Kontrollgruppe in Median (25.-75. Perzentile)

7.3 Inzidenz von POCD und kognitiver Dysfunktion (CD)

Sieben Tage nach der Operation wurden bei 40 von 107 chirurgischen Patienten (37,4%) klassifiziert als ASA PS III eine postoperative kognitive Dysfunktion festgestellt. Vier der 26 Patienten aus der Kontrollgruppe (15,4%) erfüllten die Kriterien für kognitive Dysfunktion (CD) nach sieben Tagen ($p=0,034$).

7.4 Analyse der Risikofaktoren für POCD

In unserer Studie war die Operationsdauer bei Patienten mit POCD (Median 268 min) signifikant länger, als bei Patienten, die keine POCD entwickelten (Median 160 min, $p=0,013$). Ebenso war die Anästhesiedauer bei Patienten mit postoperativer kognitiver Dysfunktion signifikant länger (353 min versus 240 min, $p= 0,01$). Auch die Gesamtliegedauer auf der Intensivstation (1 Tag versus 0 Tage, $p=0,013$) war bei Patienten mit POCD signifikant verlängert.

Die weiteren erhobenen Parameter wie Alter, Anzahl der früher durchgeführten Operationen, Verwendung von volatilen Anästhetika, epidurale Analgesie, Anzahl von gegebenen Erythrozytenkonzentraten, Charlson Comorbidity Index und der BMI zeigten keine signifikanten Unterschiede im Vergleich (Tabelle 6, Seite 32). Auch das Geschlecht zeigte keine Signifikanz bei der Ausprägung von POCD ($p=0,987$) (Tabelle 7, Seite 33).

Mögliche Risikofaktoren	POCD n=40	keine POCD n=67	p-Wert	Fehlend: POCD/keine POCD
Operationszeit in min	267,50 (180,00-317,8)	160,00 (91,00-259,00)	0,013	
Anästhesiezeit in min	352,50 (222,50-435,00)	240,00 (153,75-352,50)	0,01	n= 0 / n= 1
ITS-Liegezeit in Tagen	1,00 (0,00-2,75)	0,00 (0,00-1,00)	0,013	n= 0 / n= 2
Alter in Jahren	69,00 (61,25-73,75)	66,00 (57,00-72,00)	0,249	
Anzahl früherer Operationen	2,00 (1,00-3,00)	2,00 (1,00-3,00)	0,894	n= 1 / n= 1
volatile Anästhetika	1,00 (1,00-1,00)	1,00 (0,00-1,00)	0,078	n= 0 / n= 1
epidurale Analgesie	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,317	
Erythrozytenkonzentrate	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,934	n= 1 / n= 0
Charlson Comorbidity Index	3,00 (2,00-8,00)	3,00 (2,00-4,00)	0,720	
BMI	26,86 (22,67-29,12)	27,64 (23,67-29,65)	0,372	

Tabelle 6: Analyse der Risikofaktoren für POCD, Daten in Median (25.-75. Perzentile), POCD wurde 7 Tage postoperativ getestet

Mögliche Risikofaktoren	POCD n=40	keine POCD n=67	p-Wert
männlich	28	47	0,987
weiblich	12	20	0,987

Tabelle 7: Analyse des Geschlechts als Risikofaktor für POCD, POCD wurde 7 Tage postoperativ getestet

Outcome

Die Gesamtliegedauer im Krankenhaus (20 Tage versus 14 Tage, $p=0,019$) war bei Patienten mit POCD signifikant verlängert.

Outcome	POCD n=40	keine POCD n=67	p-Wert	Fehlend: POCD/keine POCD
Gesamtliegezeit in Tagen	19,50 (13,25-26,75)	14,00 (9,00-21,00)	0,019	n= 0 / n= 2

Tabelle 8: Outcome bei Patienten mit POCD, Daten in Median (25.-75. Perzentile), POCD wurde 7 Tage postoperativ getestet

7.5 Logistische Regression

Mit multivariaten Verfahren werden multivariat verteilte statistische Variablen untersucht. Man betrachtet hier nicht eine Variable isoliert, sondern das Zusammenwirken mehrerer Variablen zugleich. Unter logistischer Regression versteht man dabei Regressionsanalysen zur Modellierung der Verteilung diskreter abhängiger Variablen.

Bei der Durchführung mit den Variablen Geschlecht, Mini-Mental State Examination Score, epidurale Analgesie, volatile Anästhetika, Alter, Liegezeit auf der Intensivstation und Operationsdauer zeigte sich, dass der MMSE-Score unabhängig der postoperativen kognitiven Dysfunktion zugeordnet war ($p=0.048$). (Abbildung 4)

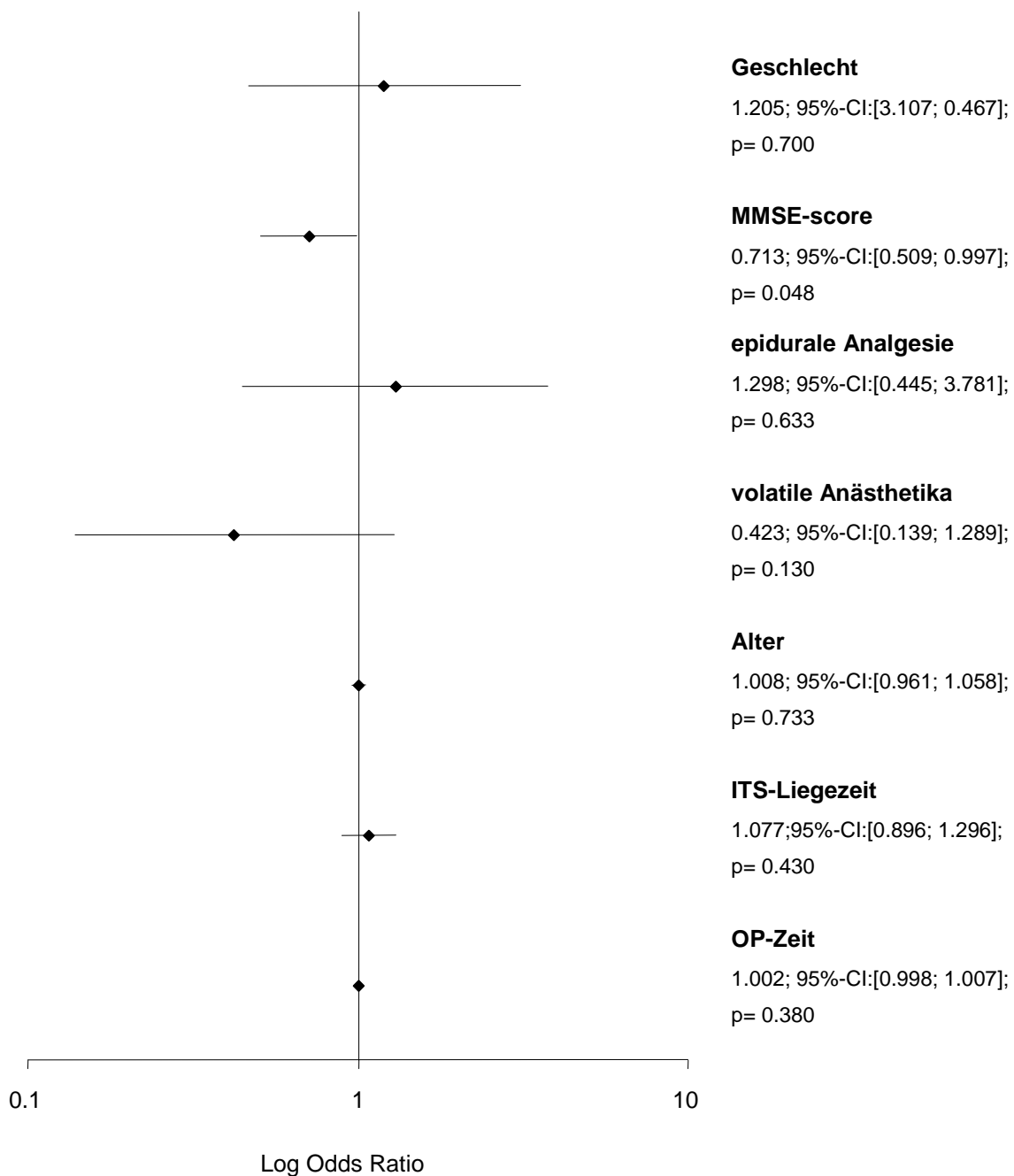


Abbildung 4 logistische Regression von Risikofaktoren bei Patienten klassifiziert als ASA PS III mit Operation (n=107).

POCD wurde 7 Tage postoperativ getestet. Die Daten werden als Odds Ratio mit 95 % Konfidenzintervallen (CI) dargestellt.

7.6 Lineare multiple Regressionsanalyse von Risikofaktoren

Bei der linearen Regression wird versucht, eine abhängige Variable durch eine oder mehrere unabhängige Variablen zu erklären. Bei der in unserer Studie durchgeführten Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable Gesamtliegezeit und den Variablen Alter, Operationszeit, POCD und Charlson Comorbidity Index zeigte sich, dass die Operationsdauer ($p=0,001$) und der präoperative Charlson Comorbidity Index ($p=0,007$) der Gesamtliegezeit im Krankenhaus zugeordnet waren, während das Alter und POCD nicht signifikant waren.

	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten		p-Wert
	B	Standardfehler	Beta	Beta T	
Alter	0,109	0,142	0,069	0,770	0,443
Operationszeit	0,045	0,013	0,331	3,566	0,001
POCD	0,567	2,801	0,018	0,202	0,840
Charlson Comorbidity Index	1,166	0,427	0,249	2,734	0,007
Konstante	-1,160	9,318		-0,124	0,901

Tabelle 9 Lineare multiple Regressionsanalyse (abhängige Variable: Gesamtliegezeit)

7.7 Resultate der Test-Batterien

Die Ergebnisse der durchgeführten Visual Verbal Learning Tests und Stroop Colour Word Tests sind in folgender Tabelle 10 dargestellt. Der präoperativ erhobene Mini-Mental-State-Examination Score war bei Patienten mit POCD signifikant kleiner (29 Punkte versus 30 Punkte, $p= 0,04$).

	POCD (n=40)	keine POCD (n=67)	p-Wert
Stroop Zeit T2 prae [sec]	56,83 (47,64-69,06)	53,98 (45,65-65,53)	0,241
Stroop Zeit T2 post [sec]	69,38 (54,49-89,86)	50,97 (41,56-62,78)	<0,001
Stroop Δ Zeit T2 [sec]	-13,36 (-22,67-(-4,78))	1,65 (-3,96-5,91)	0,000
Stroop Fehler T2 prae	0,00 (0,00-1,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,215
Stroop Fehler T2 post	3,00 (0,00-6,75)	0,00 (0,00-0,00)	0,000
Stroop Δ Fehler T2	-2,50 (-5,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,000
VVL korrekt T3 prae	8,00 (5,00-10,00)	8,00 (6,00-9,00)	0,727
VVL korrekt T3 post	5,50 (4,00-8,00)	8,00 (6,00-10,00)	0,001
VVL Δ korrekt T3	-1,00 (-2,75-0,00)	1,00 (-1,00-2,00)	0,000
VVL Fehler T3 prae	0,00 (0,00-0,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,197
VVL Fehler T3 post	1,00 (0,00-2,00)	0,00 (0,00-1,00)	0,000
VVL Δ Fehler T3	-1,00 (-2,00-0,00)	0,00 (0,00-0,00)	0,000
MMSE-Score	29,00 (28,00-29,75)	30,00 (29,00-30,00)	0,004

Tabelle 10 Resultate der Test-Batterien bei Patienten mit POCD und ohne POCD Daten sind Median (25.-75. Perzentile)

prae = präoperativ , post= postoperativ, T2/T3= zweite/dritte Aufzählung der Wörter

8 Diskussion

8.1 Inzidenz von POCD

In unserer Studie lag die Inzidenz von POCD bei Patienten klassifiziert als ASA PS III bei 37,4%. Die Inzidenz liegt im oberen Bereich früherer Studien, die den Schwerpunkt nicht nur auf ASA PS III Patienten legen (6,8% bis 41%) [2;6;9;11;63].

Zu beachten ist, dass die niedrige Inzidenz von POCD bei Canet et al. von 6,8% mit der Größe des Eingriffs und der Operations- und Anästhesiezeit zusammenhängen könnte, da in dieser Studie vor allem kleinere Eingriffe durchgeführt wurden mit einer mittleren Operationszeit von 33,5 min, während in unserer Studie die Operationszeit im Median 264,5 min betrug [63].

Bei Johnson et al. war die Inzidenz von postoperativer kognitiver Dysfunktion ebenfalls deutlich niedriger als in unserer Studie und betrug 19,2 % [2]. Dies liegt wahrscheinlich an dem jüngeren Patientenkollektiv, dessen Alter zwischen 40 und 59 Jahren lag, während das Patientenkollektiv in unserer Studie im Median 67 Jahre alt war.

Rasmussen et al. zeigten nach Allgemeinanästhesie ebenfalls eine geringere Inzidenz von POCD mit 19,7% [11], auch wenn die Patienten im Median älter waren (70,8 Jahre). Möglicherweise war die Inzidenz in unserer Studie größer, da wir nur Patienten klassifiziert als ASA PS III einschlossen, während in der Studie von Rasmussen et al. 191 der 217 Patienten klassifiziert als ASA PS I oder II waren.

Monk et al. zeigten die höchste Inzidenz von postoperativer kognitiver Dysfunktion [10]. Diese war bei älteren Patienten (Durchschnitt 69,95 Jahre) mit 41,4% vertreten. Interessanterweise war die Inzidenz höher als in unserer Studie, obwohl die eingeschlossenen Patienten einen niedrigeren Charlson Comorbidity Index hatten und teilweise als ASA PS II klassifiziert waren.

Moller et al. führten eine Inzidenz von 25,8% auf. Die Patienten waren vom Alter mit unserer Patientengruppe vergleichbar (Median 68 Jahre) [9].

In den Studien von Müller et al. [12] und Johnson et al. [2] war kognitive Dysfunktion signifikant häufiger bei Patienten, die mit einem hohem ASA PS klassifiziert waren. So waren bei Müller et al. der „Wechsler Memory Scale (WMS) Log. Gedächtnis“ und der „Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (Kategorie Ermüdung und Verlangsamung bei praktischen Tätigkeiten (FEDA B))“ signifikant schlechter bei

höherem ASA PS ($p=0,01$ und $p= 0,035$) [12]. Bei Johnson et al. zeigte die univariate Analyse, dass POCD bei Patienten klassifiziert als ASA PS III/IV signifikant häufiger war als bei Patienten klassifiziert als ASA PS I/II ($p=0,002$) [2]. Dies könnte ein Hinweis sein, dass Patienten mit schwerer systemischer Allgemeinerkrankung ein erhöhtes Risiko tragen, postoperative kognitive Dysfunktion zu entwickeln. Die Inzidenz von POCD könnte dabei mit der stärkeren Vulnerabilität der Patienten klassifiziert als ASA PS III auf perioperative Einflüsse wie prolongierte Gabe von Anästhetika bei längeren OP-Zeiten erklärt werden [15]. Interessanterweise konnten Moller et al. dabei keine Signifikanz im Vergleich des ASA PS aufzeigen [9].

8.2 Inzidenz von CD

In unserer Kontrollgruppe mit Patienten klassifiziert als ASA PS III ohne durchgeführte Operation, trat kognitive Dysfunktion bei 15,4 % der Patienten auf. Dabei erfolgte die Berechnung ebenfalls nach den Methoden beschrieben bei Rasmussen et al. [14].

Es fiel auf, dass die Inzidenz von 15,4% deutlich höher war als in früheren Kohortenstudien mit Kontrollgruppen. Billig et al. zeigten keine Änderung der Inzidenz in der Kontrollgruppe, bei anderen Studien betrug die Inzidenz nach sieben Tagen zwischen 3,4% und 6% [2;9;63-65].

Moller et al. gaben die niedrigste Inzidenz von kognitiver Dysfunktion mit 3,4% nach sieben Tagen bei der Kontrollgruppe an [9]. Dabei war die Kontrollgruppe deutlich jünger als in unserem Fall (Median 67 Jahre versus 76 Jahre). Der ASA PS in der Kontrollgruppe wurde dabei nicht untersucht.

Bei Johnson et al. betrug die Inzidenz von kognitiver Dysfunktion in der Kontrollgruppe 4% [2]. Auch hier waren die Patienten der Kontrollgruppe deutlich jünger (40-60 Jahre) als in unserer Studie. Weitere Angaben zu dieser Kontrollgruppe konnten nicht gefunden werden.

Dijkstra et al. [65] zeigten die höchste Inzidenz von kognitiver Dysfunktion mit 6% in der Kontrollgruppe, lag aber ebenfalls deutlich unter unserer gemessenen Inzidenz mit 15,4%. Das Alter der Kontrollgruppe bei Dijkstra lag ebenfalls unter dem Alter unserer Kontrollgruppe (Mittelwert 64,5 Jahre versus Median 76 Jahre). Weitere Angaben zum ASA PS und zu Erkrankungen wurden in der Publikation nicht genannt.

Billig et al. [64] führten ebenfalls eine Kohortenstudie mit Kontrollgruppe durch, konnten aber bei beiden Gruppen keine Veränderung in der kognitiven Fähigkeit feststellen. Eine Erklärung für dieses Ergebnis liegt möglicherweise in der Auswahl des Patientenkollektivs mit kleinen Eingriffen (Kataraktoperationen), da schwere operative Eingriffe mit verlängerter Operations- und Anästhesiezeit die Inzidenz von POCD triggern können [8;9;63]. Warum in der Kontrollgruppe ohne Operation ebenfalls kein Unterschied in den kognitiven Fähigkeiten gemessen wurde, erklärt dies aber nicht.

Die im Vergleich zu früheren Studien hohe Inzidenz von kognitiver Dysfunktion nach sieben Tagen bei unserer Kontrollgruppe lässt vermuten, dass dieses Patientenkollektiv mit ASA PS III Patienten ebenfalls ein höheres Risiko trägt, an kognitiver Beeinträchtigung zu leiden, auch wenn keine Operation durchgeführt wurde. Möglicherweise ist dieses Risikokollektiv von Patienten klassifiziert als ASA PS III und höherem Alter besonders anfällig für Einflüsse, die eine Beeinträchtigung der mentalen Leistungsfähigkeit bewirken können. Zu diesen können laut Literatur unter anderem vorübergehender Flüssigkeitsmangel und metabolische Störungen gezählt werden [12;15]. Mithin können diese Einflüsse innerhalb von sieben Tagen bei 15,4 % der Kontrollgruppe zu einer Reduktion der kognitiven Reserve geführt und somit das Auftreten von kognitiver Dysfunktion begünstigt haben.

8.3 Risikofaktoren

In unserer Studie war die Länge der Operationszeit ($p= 0,013$) und die Dauer der Anästhesiezeit ($p=0,01$) bei Patienten mit postoperativer kognitiver Dysfunktion signifikant verlängert. Inwieweit die Operationsdauer und Anästhesiedauer die Inzidenz von POCD beeinflusst, wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einigen Studien konnte die Anästhesiezeit als beeinflussender Faktor dargestellt werden, darunter auch in der ISPOCD 1 Studie [8;9]. Das könnte mit der verlängerten Dauer zusammenhängen, während der der Patient Narkotika ausgesetzt war.

Bei anderen Studien dagegen konnten keine signifikanten Unterschiede bei der Dauer der Anästhesiezeit und signifikant schlechteren kognitiven Ergebnissen [63;66] oder der Häufigkeit von subjektiven Symptomen nach der Operation gezeigt werden [67].

Bei Müller et al. ging eine längere OP-Zeit mit einer Verschlechterung der testpsychologischen Ergebnisse einher [12]. Dies war jedoch nicht signifikant, während die Narkosedauer signifikant mit dem Auftreten von POCD assoziiert war.

Es ist aber davon auszugehen, dass eine längere OP-Zeit mit einer längeren Anästhesiezeit eng korreliert, so dass, wie in unserer Studie gezeigt, eine längere OP- und Anästhesie-Dauer mit dem Auftreten von POCD zusammenhängen.

Bei der Studie von Canet et al. mit kleinen chirurgischen Eingriffen mit geringer Anästhesiezeit (Median 55 min) trat POCD mit 6,8% deutlich seltener auf als in unserer Studie mit einer Anästhesiezeit im Median von 352,5 min [63].

Patienten, die postoperative kognitive Dysfunktion entwickelten, hatten eine signifikant längere Verweildauer auf der Intensivstation ($p=0,013$).

Die in unserer Studie nachgewiesene signifikant längere Verweildauer von Patienten mit POCD auf der ITS könnte mit der längeren Operations- und Anästhesiezeit zusammenhängen, der Patienten mit POCD ausgesetzt waren. Das wiederum lässt auf größere Operationen oder Komplikationen schließen. Jedoch konnten Biedler et al. keinen signifikanten Zusammenhang nachweisen [8].

In unserer Studie hatten Patienten mit einem niedrigeren präoperativen MMSE-Score signifikant häufiger POCD ($p=0,004$). Auch Price et al. zeigten dies im Vergleich der Gruppen mit kognitiver Einschränkung und ohne Beeinträchtigung [68]. Diese Gruppen unterschieden sich bei Price et al. aber nur gering und der Zusammenhang könnte auch durch die normale Spannweite der Ergebnisse bedingt sein [69]. Demgegenüber wird aber ein geringes Ausbildungsniveau als Risikofaktor für POCD gesehen [9]. Weiterhin konnte die Wichtigkeit des präoperativen kognitiven und emotionalen Zustandes des Patienten bei der Inzidenz von postoperativer kognitiver Dysfunktion aufgezeigt werden [70]. Folglich ist ein Zusammenhang mit einem präoperativen niedrigem MMSE-Score und einer erhöhten Inzidenz von postoperativer kognitiver Dysfunktion möglich.

Kein signifikanter Unterschied konnte in unserer Studie beim Vergleich zwischen Patienten mit POCD und Patienten ohne POCD beim Alter, Anzahl der früher durchgeführten Operationen, Gebrauch von volatilen Anästhetika, epiduraler Analgesie,

Gabe von Erythrozytenkonzentraten, Charlson Comorbidity Index, Geschlecht und dem Body-Mass-Index festgestellt werden.

Obwohl in unserer Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Alter und POCD gezeigt werden konnte, gilt in den meisten veröffentlichten Studien ein hohes Lebensalter als wichtiger Risikofaktor für POCD. So zeigten Moller et al., dass ein höheres Lebensalter ein Risikofaktor für die frühe Form von POCD (nach sieben Tagen) und die langandauernde POCD ist [9]. Auch Abildstrom et al. [4] und Dijkstra et al. [65] kamen zum Ergebnis, dass POCD altersabhängig ist.

Möglicherweise war unser Patientenkollektiv - verglichen im Alter - zu homogen und das Patientenkollektiv an sich zu klein, um signifikante Unterschiede zu messen.

Auch früher durchgeführte Operationen waren in unserem Patientenkollektiv nicht signifikant, während Moller et al. mit der ISPOC 1 Studie eine zweite Operation als Risikofaktor identifizieren konnten [9]. Dieses Phänomen könnte mit einer häufigeren Exposition der Patienten durch Anästhetika erklärt werden. Warum dies in unserer Studie nicht der Fall ist, hängt vermutlich damit zusammen, dass nicht erhoben wurde, in welchem zeitlichen Abstand zur Testung frühere Operationen durchgeführt wurden. Da mit zunehmendem Abstand zur Operation die Inzidenz von POCD abnimmt, ist auch anzunehmen, dass bei weiter zurückliegenden Operationen der schädigende Einfluss abnimmt [6].

Der Gebrauch von volatilen Anästhetika beeinflusste in unserer Studie postoperative kognitive Dysfunktion nicht signifikant. Dies wird durch Rohan et al. [71], Canet et al. [63], Enlund et al. [72] und Biedler et al. [8] bestätigt und lässt diesen Faktor als Risikofaktor somit vermutlich ausschließen.

Die Anwendung von epiduraler Analgesie war bei Patienten mit POCD nicht signifikant verändert zu Patienten, die keine POCD entwickelten. Wir waren ursprünglich von einer möglichen Verbesserung der kognitiven Fähigkeit ausgegangen, da diese Patienten weniger stark gegenüber der systemischen Analgesie exponiert sind und eine bessere Erholung von der Operation zeigten [73]. Zusätzlich ist Schmerz ein Risikofaktor für POCD, wobei die epidurale Analgesie postoperativen Schmerzen vorbeugt [74].

In der Studie von Johnson et al. [2] trat postoperative kognitive Dysfunktion häufiger bei Patienten mit epiduraler Analgesie auf. Dies wird dort mit möglicherweise größeren Operationen bei dieser Patientengruppe oder einem verlängerten Effekt von Lokalanästhetika auf die Testperformance begründet. Somit sind sicherlich weitere Studien zu diesem Thema nötig, um eine eindeutige Tendenz aufzuzeigen.

Auch die Anzahl der Gabe von Blutprodukten beeinflusste die Inzidenz von POCD nicht signifikant. Biedler et al. [8] zeigten die gleichen Resultate und lassen diesen Faktor als Trigger für POCD wahrscheinlich ausscheiden.

Der Charlson Comorbidity Index, als Prädiktor der Zehn-Jahres-Mortalität durch Addition der Komorbiditäten, unterschied sich in unserer Studie nicht signifikant bei der Patientengruppe mit POCD und ohne Ausprägung von POCD. Im Gegensatz dazu zeigte sich in der Studie von Karhunen et al. [75], dass Patienten mit vielen Begleiterkrankungen häufiger POCD entwickeln. Möglicherweise haben wir durch Einschluss von Patienten des ASA PS III ein weitgehend homogenes Patientenkollektiv - bezogen auf Komorbiditäten - in unsere Studie aufgenommen. Um signifikante Unterschiede in den Gruppen festzustellen, war unser Patientenkollektiv aber zu klein.

Auch der BMI war nicht bedeutend unterschiedlich in den Patientengruppen. Da aber bekannt ist, dass Adipositas mit vielen Begleiterkrankungen assoziiert ist, wären weitere Untersuchungen mit einem größeren Patientenkollektiv wünschenswert, um dies als möglichen Risikofaktor zu untersuchen [76].

Dass das Geschlecht kein Risikofaktor für POCD ist, deckt sich mit der ISPOCD1 Studie und den Studien von Monk et al., Canet et al. und Price et al. Auch in der Übersichtsarbeit von Rundshagen I. wird das Geschlecht nicht als Risikofaktor für POCD aufgeführt [8,9;10;63;68;77].

Hoque et. al. konnten dagegen ein schlechteres Abschneiden von Frauen bei visuell räumlichen Aufgaben detektieren, jedoch wurden in dieser Studie kardiale Eingriffe untersucht [78].

8.4 Outcome

Patienten, die postoperative kognitive Dysfunktion entwickelten, wiesen eine signifikant längere Liegezeit im Krankenhaus auf ($p=0,019$). Die verlängerte Liegezeit im Krankenhaus deckt sich mit den Resultaten von Monk et al. [10], die die Inzidenz von POCD bei Entlassung und nach drei Monaten untersucht haben. Diese Resultate bestätigen, dass die postoperativ aufgetretenen, kognitiven Störungen die stationäre Nachbehandlung stark beeinträchtigen und den Krankenhausaufenthalt sowie den Rehabilitationsverlauf verlängern können [12]. Im Gegensatz dazu konnten Wang et al.

einen Zusammenhang zwischen Krankenhausverweildauer und POCD bei einem älteren Patientenkollektiv nicht nachweisen [79].

8.5 Prädiktoren für POCD – Multivariate Analyse

Bei der logistischen Regression zeigte sich, dass der MMSE-Score unabhängig der postoperativen kognitiven Dysfunktion zugeordnet war ($p=0.048$). Eine geringere kognitive Reserve ist ein wichtiger Faktor bei der Erklärung des Auftretens von schlechteren Testergebnissen [80]. Ein niedriger MMSE-Score ist somit ein Indikator für Patienten mit verminderter kognitiver Reserve im Sinne einer gesteigerten Vulnerabilität. Solche Patienten können durch Operationen häufiger POCD entwickeln, als Patienten mit großen Kompensationsmöglichkeiten, die durch die Testung nicht detektiert werden.

Die linear multiple Regressionsanalyse ergab, dass nur die Operationsdauer ($p=0,001$) und der präoperative Charlson Comorbidity Index ($p=0,007$) mit der Gesamtliegezeit im Krankenhaus assoziiert waren. Die postoperative kognitive Dysfunktion beeinflusste dagegen nicht signifikant die Liegedauer. Möglicherweise sind Patienten mit schwerwiegenderen Erkrankungen, die einem großen chirurgischen Trauma ausgesetzt werden, so dominant, dass POCD multivariat in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied zeigte.

Muller et al. [12] kamen zum Ergebnis, dass POCD die stationäre Nachbehandlung stark beeinträchtigt und den Rehabilitationsverlauf und den Krankenhausaufenthalt verlängert.

8.6 Relevanz für die Klinik

Unser Patientenkollektiv klassifiziert als ASA PS III lag bei der Inzidenz von POCD mit 37,4% im oberen in der Literatur beschriebenen Bereich. Folglich sollte individuell zwischen einem Nutzen durch die Operation und dem Risiko zur Entwicklung von POCD bei Patienten mit ASA PS III abgewogen werden.

Da eine spezifische Therapie für Patienten mit POCD zurzeit nicht existiert, sollten frühzeitig Maßnahmen ergriffen werden, um das perioperative Risiko zu minimieren [15]. Dabei sollten Einflüsse mit potentieller Schädigung der zerebralen Funktion

vermieden werden. Es wird angenommen, dass bei Disposition für postoperative kognitive Dysfunktion zusätzliche Einflüsse POCD relevant triggern können [15].

In unserer Studie war die Anästhesiezeit/Operationszeit und die Liegezeit auf Intensivstation signifikant mit POCD assoziiert. Mithin sollte bei Risikopatienten präoperativ bedacht werden, ob ein großer Eingriff gerechtfertigt ist.

Weitere Studien empfehlen, dass folgende Faktoren beachtet werden sollten: eine Korrektur metabolischer Störungen, eine möglichst geringes chirurgisches Trauma, kurzwirksamen Anästhetika, kurze Dauer des Krankenhausaufenthaltes, optimale Schmerztherapie und die Aufrechterhaltung der prä-, intra- und postoperativen Homöostase [8;15;81;82]. Zu den vorbeugenden Faktoren zählen dagegen Kontakt zu vertrauten Personen und das Vermeiden von Verlegungen [83]. Außerdem sollte eine stärkere Aufklärung über mögliche kognitive Dysfunktion bei diesen Risikopatienten vor der Operation erfolgen.

Da wir zeigen konnten, dass die Inzidenz von kognitiver Dysfunktion auch bei Patienten im ambulanten Bereich (Kontrollgruppe) höher war, müssten protektive Faktoren wie die Vermeidung von vorübergehendem Flüssigkeitsmangel und metabolischen Störungen zur Vermeidung von CD auch dort in Betracht gezogen werden.

Des Weiteren sollte darauf geachtet werden, dass ein niedriger präoperativer MMSE-Score ebenfalls ein wichtiger Prädiktor für die Inzidenz von postoperativer kognitiver Dysfunktion ist, der in das Risikomanagement miteinzubeziehen ist.

8.7 Limitationen

Fallzahl

Unsere Studie hatte mit 133 eingeschlossenen Patienten eine relativ geringe Fallzahl, während in anderen Studien zu postoperativer kognitiver Dysfunktion im Durchschnitt 235 Patienten inklusive Kontrollgruppe eingeschlossen wurden [6]. Dies könnte dazu geführt haben, dass einige Risikofaktoren, die in Studien eindeutig genannt werden, bei uns nicht signifikant verändert waren, wie dies zum Beispiel beim Lebensalter der Fall ist.

Ausschluss

Des Weiteren konnten wir 38 Patienten nicht vollständig in die Studie einschließen. Damit lag die Abbruchrate bei der Patientenrekrutierung mit 29% deutlich über den Abbruchraten bei anderen Studien, die innerhalb von sieben bis 21 Tagen nach der Operation testeten und im Durchschnitt 5,4% der Patienten verloren [6]. Es bleibt unklar, was für ein Patientenkollektiv diese Schwundquote umfasst und ob diese vielleicht besonders für POCD gefährdet waren. Einige Studien lassen vermuten, dass Patienten ohne vollständigen Verlauf der Testungen schwerwiegendere Krankheiten aufwiesen und deshalb ausschieden [84]. Langzeitstudien in der Herzchirurgie zeigten, dass Abbruchraten bei Patienten mit niedrigem Intelligenz-Quotienten (IQ) [85] und geringerer Bildung auftraten [86]. Somit ist es möglich, dass bei einer kleineren Abbruchrate, auch die Gesamtinzidenz von POCD gestiegen wäre.

Kontrollgruppe

Unsere Studie ist keine randomisierte, kontrollierte Studie mit Verum- und Kontrollgruppe. Vielmehr benutzten wir eine Kontrollgruppe (ambulantes Kollektiv ohne Operation) zur Berechnung von POCD.

Jedoch ist kritisch anzumerken, dass die Kontrollgruppe zur Berechnung des Lerneffekts nicht in allen Parametern mit der Gruppe der operierten Patienten übereinstimmte. So war die Kontrollgruppe signifikant älter.

Wenn man dagegen annimmt, dass ein älteres Patientenkollektiv einen geringeren Lerneffekt als ein jüngeres Patientenkollektiv hat, bedeutet dies, dass am ehesten eine kognitive Verschlechterung in der OP-Gruppe unterschätzt wurde. Allerdings ist die ermittelte Inzidenz im oberen Bereich von früheren Studien, die den Schwerpunkt nicht nur auf Hochrisikopatienten legen (6,8% bis 41%) [2;6;9;11;63].

Ebenfalls unterschied sich die Kontrollgruppe im Geschlecht vom operierten Patientenkollektiv.

In der Literatur gibt es zwar Hinweise auf Geschlechtsunterschiede in vereinzelt kognitiven Funktionen (z.B. räumliche Wahrnehmung), die kognitiven Unterschiede

innerhalb einer Geschlechtergruppe sind aber deutlich größer als zwischen den Geschlechtern. „Aufgrund dieser großen Überschneidung sind Leistungsvoraussagen alleine auf der Basis der Geschlechtszugehörigkeit eines Individuums nicht möglich“ [87].

Datenerhebung

Eine Dauermedikation mit Antidepressiva oder Antipsychotika war durch Ausschluss von Patienten mit neurologischen und psychiatrischen Grunderkrankungen nicht gegeben. In unserer Studie wurde die Schmerztherapie via epiduraler Analgesie und der Gebrauch volatiler Anästhetika erfasst und als Risikofaktor untersucht (Tabelle 6 Seite 32). Eine weitere Erfassung der Begleitmedikation erfolgte jedoch nicht.

Die Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien erfolgten in Anlehnung an die internationale multizentrische ISPOCD Studie mit 1218 Patienten. Diese hatte keinen signifikanten Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion eine Woche nach OP und den Medikamentengruppen Benzodiazepine präoperativ, Antihistaminika, Antidepressiva, Antipsychotika, Sedativa, Analgetika, Antihypertensiva und Steroide festgestellt [8,9].

Auch bei der Kontrollgruppe ohne Operation haben wir keine genaue Medikamentenanamnese oder mögliche Einflussfaktoren wie metabolische Störungen und Flüssigkeitsmangel eruiert, was sicherlich zur Auswertung der Pathogenese der kognitiven Dysfunktion bei der Kontrollgruppe geholfen hätte.

Eine genauere Differenzierung der durchgeführten OPs erfolgte bis auf die in 6.2 genannten Einschluss- bzw. Ausschlusskriterien nicht.

Beim ermittelten Patientenkollektiv folgte ich den Studien von Moller et al., Abildstrom et al., Rasmussen et al. und Price et al. [4;6;9;11;68], die bis auf einen Ausschluss von kardiochirurgischen Eingriffen und neurologischen Eingriffen alle größeren OPs eingeschlossen haben. Ein Zusammenhang zwischen Operationsgebiet (z.B. orthopädische, abdominelle, urologische und vaskuläre Operationen) und der Inzidenz von POCD war bei der ISPOCD-Studie nicht signifikant [8;9].

Outcome

Ebenso haben wir keine Daten über eine späte POCD und Mortalität beziehungsweise Morbidität unserer Patienten erhoben, sodass wir über das weitere Outcome keine Aussagen treffen konnten.

8.8 Schlussfolgerung

Die Inzidenz von POCD liegt mit 37,4% im oberen Bereich früherer Studien, die den Schwerpunkt nicht nur auf Patienten klassifiziert als ASA PS III legen (6,8% bis 41%) [2;6;9;11;63].

Die Inzidenz von kognitiver Dysfunktion bei Patienten klassifiziert als ASA PS III wird nicht allein von perioperativen Faktoren beeinflusst. Während die Dauer der Operation, Anästhesie und die Liegezeit auf ITS mit POCD assoziiert waren, ist nur eine verminderte kognitive Leistung gemessen mit dem MMSE-Score ein unabhängiger Prädiktor für POCD bei Patientin klassifiziert als ASA PS III.

9 Literaturverzeichnis

1. Deiner S, Silverstein H. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2009; 103: i41-i46.
2. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Kortilla K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibanaz MT, Moller JT. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 2002; 96: 1351-7.
3. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009; 110: 548-55.
4. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 1246-51.
5. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly-what are the differences? *Minerva Anesthesiol* 2011; 77: 742-9.
6. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 2007; 106: 572-90.
7. Silverstein JH, Steinmetz J, Reichenberg A, Harvey PD, Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable? *Anesthesiology* 2007; 106: 431-5.
8. Biedler A, Juckenhofel S, Larsen R, Radtke F, Stotz A, Warmann J, Braune E, Dyttkowitz A, Henning F, Strickmann B, Lauven PM. Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the "International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction" ISPOCD 1. *Anaesthesist* 1999; 48: 884-95.
9. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 1998; 351: 857-61.
10. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilmann KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 18-30.
11. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J,

- Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 260-6.
12. Muller SV, Krause N, Schmidt M, Munte TF, Munte S. Cognitive dysfunction after abdominal surgery in elderly patients. *Z Gerontol Geriatr* 2004; 37: 475-85.
 13. American Society of Anesthesiologists. ASA Physical Status Classification System. <http://www.asahq.org/resources/clinical-information/asa-physical-status-classification-system>. Zugriff: 15-12-2013.
 14. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001; 45: 275-8.
 15. Engelhard K, Werner C. Postoperatives kognitives Defizit. *Anaesthesist* 2005; 54: 588-94.
 16. Gustafson Y, Berggren D, Brännström B, Bucht G, Norberg A, Hansson LI, Winblad B. Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture. *J Am Ger Soc* 1988; 36: 525-30.
 17. O'Keefe ST, Chonchubhair AN. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 1994; 73: 673-87.
 18. American Psychiatric Association Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Fifth Edition, DSM-5TM. Washington DC: American Psychiatric Publishing 2013.
 19. DIMDI Deutsches Institut für medizinische Dokumentation und Information. ICD-10- GM Version 2010. <https://www.dimdi.de/static/de/klassi/icd-10-gm/kodesuche/onlinefassungen/htmlgm2010/block-f00-f09.htm>. Zugriff:01-10-2014.
 20. Siberski J. Dementia and DSM 5: Changes, Cost, and Confusion. *Aging Well* 2012; 5: 12.
 21. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: General anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 2006; 53: 669-77.
 22. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 2006; 102: 1255-66.
 23. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg* 2011; 112: 1179-85.
 24. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 951-6.

25. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care* 2011; 17: 376-81.
26. Perry E. Cholinergic mechanisms and cognitive decline. *Eur J Anaesthesiol* 1998; 15: 768-73.
27. Tune L, Carr S, Cooper T, Klug B, Golinger RC. Association of anticholinergic activity of prescribed medications with postoperative delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1993; 5: 208-10.
28. Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M. Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002; 46: 384-9.
29. Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 2007; 106: 436-43.
30. Lupien S, de Leon M, de Santi S, Convit A, Tarshish C, Nair NP, Thakur M, McEwen BS, Hauger RL, Meaney MJ. Cortisol levels during human aging predict hippocampal atrophy and memory deficits. *Nat Neurosci* 1998; 1: 69-73.
31. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J, Hanning CD, Kuipers HM, Abildstrom H, Papaioannou A, Raeder J, Yli-Hankala A, Sneyd JR, Munoz L, Moller JT . Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 1225-31.
32. Steinmetz J, Rasmussen LS. The elderly and general anesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2010; 76: 745-52.
33. Maze M, Cibelli M, Grocott HP. Taking the lead in research into postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2008; 108: 1-2.
34. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 448-60.
35. Simic G, Kostovic I, Winblad B, Bogdanovic N. Volume and number of neurons of the human hippocampal formation in normal aging and Alzheimer's disease. *J Comp Neurol* 1997; 379: 482-92.
36. Ebert AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M. Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2001; 15: 15-9.
37. Hammeke TA, Hastings JE. Neuropsychologic alterations after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1988; 96: 326-31.
38. Savageau JA, Stanton B, Jenkins CD, Frater RW. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. II. A six-month reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 595-600.

39. Savageau JA, Stanton B, Jenkins CD, Klein MD. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 84: 585-94.
40. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Early intellectual dysfunction following coronary bypass surgery. *Q J Med* 1986; 58: 59-68.
41. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NEF, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA. Longt-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *Q J Med* 1987; 62: 259-68.
42. Treasure T, Smith PL, Newman S, Schneidau A, Joseph P, Ell P, Harrison MJ. Impairment of cerebral function following cardiac and other major surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1989; 3: 216-21.
43. Stump DA, Newman SP, Coker LH, Phipps JM, Miller CC. Persistence of neuropsychological deficits following CABG. *Anesthesiology* 1990; 73: A113.
44. Stump DA, Newman SP, Coker LH, Hilbawi HR, Rogers AT. Age is a risk factor for acute but not persistent neuropsychological deficits after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1994; 81: A59.
45. Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bently RN, Wong JC. A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 110: 349-62.
46. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA . Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987; 18: 707-7.
47. Grichnik KP, Ijsselmuiden AJ, D'Amico TA, Harpole DH, White WD, Blumenthal JA, Newman MF. Cognitive decline after major noncardiac operations: a preliminary prospective study. *Ann Thorac Surg* 1999; 68: 1786-91.
48. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning, and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 2001; 178: 360-6.
49. Goldstein MZ, Fogel BS. Cognitive change after elective surgery in nondemented older adults. *Am J Geriatr Psychiatry* 1993; 1: 118-25.
50. Chung F, Seyone C, Dyck B, Chung A, Ong D, Taylor A. Age-related cognitive recovery after general anesthesia. *Anesth Analg* 1990; 71: 217-24.
51. Davenport DL, Bowe EA, Henderson WG, Khuri SF, Mentzer RM Jr. National Surgical Quality Improvement Program (NSQIP) risk factors can be used to validate American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA PS) levels. *Ann Surg* 2006; 243: 636-41.

52. Wolters U, Wolf T, Stutzer H, Schroder T. ASA classification and perioperative variables as predictors of postoperative outcome. *Br J Anaesth* 1996; 77: 217-22.
53. Lauven PM, Stoeckel H, Ebeling BJ. Perioperative Morbidität und Mortalität geriatrischer Patienten. Eine retrospektive Studie an 3905 Fällen. *Anästhesiologie Intensivtherapie Notfallmedizin* 1990; 25: 3-9.
54. Schmidt H, Koch R. Anästhesie bei geriatrischen Patienten - Pathophysiologische Besonderheiten. *Der Anästhesist* 1999; 48: 129-37.
55. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CRKL. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chron Dis* 1987; 40: 373-83.
56. Folstein MF, Folstein S, McHugh PR. Mini-Mental-State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-98.
57. Brand N, Jolles J. Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *J Gen Psychol.* 1985; 112(2): 201-10.
58. Lezak MD. Recovery of memory and learning functions following traumatic brain injury. *Cortex* 1979; 15(1): 63-72.
59. Bohnen N, Twijnstra A, Jolles J. Performance in the Stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury. *Acta Neurol Scand* 1992; 85: 116-21.
60. Jensen A, Rohwer WD Jr. The Stroop color-word test: a review. *Acta Psychol* 1966; 25: 36-93.
61. Stroop JR. Studies of interference in serial verbal reactions. *J Exp Psychol* 1935; 18: 643-62.
62. Kox WJ, Spies C. Check-up Anästhesiologie Standards Anästhesie Intensivmedizin — Schmerztherapie — Notfallmedizin. 2. Edition. Berlin: Springer-Verlag, 2005.
63. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, Jolles J, Kortilla K, Siersma VD, Dodds C, Abildstom H, Sneyd JR, Vila P, Johnson T, Corsini LM, Silverstein JH, Nielsen IK, Moller JT . Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1204-10.
64. Billig N., Stockton P., Cohen-Mansfield J. Cognitive and affective changes after cataract surgery in an elderly population. *Am J Geriatr Psychiatry* 1996; 4: 29-38.
65. Dijkstra JB, Houx P, Jolles J. Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. *Br J Anaesth* 1999; 82(6): 867-74.
66. Rosenberg J, Kehlet H. Postoperative mental confusion - association with postoperative hypoxemia. *Surgery* 1993; 114: 76-81.

67. Fassolt A, Meier U, Trüllinger E. Konzentrations- und Gedächtnisstörungen in der postoperativen Spätphase. *Der Anästhesist* 1986; 35: 299-305.
68. Price CC, Garvan CW, Monk TG. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008; 108: 8-17.
69. Lezak MD, Howieson DB, Loring DW. *Neuropsychological Assessment*. 4th edition. New York, Oxford Press 2004.
70. Millar K, Asbury AJ, Murray GD. Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2001; 86: 63-7.
71. Rohan D, Buggy D, Crowley S, Ling FK, Gallagher H, Regan C, Moriarty DC. Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth* 2005; 52: 137-42.
72. Enlund M, Mentell O, Flenninger A, Horneman G, Ronquist G. Evidence of cerebral dysfunction associated with isoflurane- or propofol based anaesthesia for orthognathic surgery, as assessed by biochemical and neuropsychological methods. *Ups J Med Sci* 1998; 103: 43-59.
73. Kehlet H. Multimodal approach to control postoperative pathophysiology and rehabilitation. *Br J Anaesth* 1997; 78: 606-17.
74. Cohendy R, Brougere A, Cuvillon P. Anaesthesia in the older patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2005; 8: 17-21.
75. Karhunen U, Jönn G. A comparison of memory function following local and general anaesthesia for extraction of senile cataract. *Acta Anaesthesiol Scand* 1982; 26: 291-6.
76. Lenz M, Richter T, Mülhauser I. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood. *Deutsches Ärzteblatt* 2009; 106: 641-8.
77. Rundshagen I. Postoperative kognitive Dysfunktion. *Dtsch Arztebl* 2014; 111: 119-25.
78. Hogue CW, Lillie R, Hershey T, Birge S, Nassief AM, Thomas B, Freedland KE. Gender influence on cognitive function after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 76: 1119-25.
79. Wang Y, Sands LP, Vaurio L, Mullen EA, Leung JM. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 2007; 15: 50-9.
80. Satz P. Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theory. *Neuropsychology* 1993; 7: 273-95.
81. Gallinat J, Moller H, Moser RL, Hegerl U. Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment. *Anaesthesist* 1999; 48: 507-18.

82. Parikh S, Chung F. Postoperative delirium in the elderly. *Anesth Analg* 1995; 80: 1223-32.
83. Gustafson Y, Brännström B, Berggren D, Ragnarsson JI, Sigaard J, Bucht G, Reiz S, Norberg A, Winblad B. A geriatric-anesthesiologic program to reduce acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc* 1991; 39: 655-62.
84. Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM. Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 105-12.
85. Stygall J, Newman SP, Fitzgerald G, Steed L, Mulligan K, Arrowsmith JE, Pugsley W, Humphries S, Harrison MJ. Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychol* 2003; 22: 579-86.
86. Selnes OA, Royall RM, Grega MA, Borowicz LM Jr, Quaskey S, McKhann GM. Cognitive change 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol* 2001; 58: 598-604.
87. Hausmann M. Kognitive Geschlechtsunterschiede. In: Lautenbacher S, Güntürkün O, Hausmann M. *Gehirn und Geschlecht: Neurowissenschaft des kleinen Unterschieds zwischen Frau und Mann*. 1. Edition. Berlin: Springer-Verlag 2007:106-23.

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktivitätsdiagramm, Ablauf der Test-Batterien	22
Abbildung 2: Visual-Verbal-Learning-Test	24
Abbildung 3: Flussdiagramm Studiendesign	29
Abbildung 4: Logistische Regression von Risikofaktoren bei Patienten klassifiziert als ASA PS III mit Operation (n=107)	34

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1a, Terminologie nach ICD-10	9
Tabelle 1b. Terminologie nach DSM-5	9-10
Tabelle 2 Risikofaktoren für das postoperative kognitive Defizit	12
Tabelle 3 ASA Physical Status Classification System	15-16
Tabelle 4 Geschlecht von Patienten und Kontrollgruppe	30
Tabelle 5: Charakteristika von Patienten und Kontrollgruppe	30
Tabelle 6: Analyse der Risikofaktoren für POCD	32
Tabelle 7: Analyse des Geschlechts als Risikofaktor für POCD	33
Tabelle 8: Outcome bei Patienten mit POCD	33
Tabelle 9: Lineare multiple Regressionsanalyse	35
Tabelle 10: Resultate der Test-Batterien bei Patienten mit POCD und ohne POCD	36

12 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Tim-Sebastian Herbig, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Inzidenz und Risikofaktoren für kognitive Dysfunktion selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

20.07.2015

Tim-Sebastian Herbig

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Tim-Sebastian Herbig hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Radtke FM, Franck M, Herbig TS, Papkalla N, Kleinwaechter R, Kork F, Brockhaus WR, Wernecke KD, Spies CD. Incidence and risk factors for cognitive dysfunction in patients with severe systemic disease. J Int Med Res. 2012;40(2):612-20.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung und Auswertung der Patientendaten und Mitverfassung der Publikation.

N. Papkalla, F. M. Radtke, M. Franck, T. Herbig, C. Spies. Postoperative Cognitive Dysfunction in high risk patients. Poster präsentiert auf: HAI 2007 - Der Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie; 13.-15.09.2007; Berlin.

Beitrag im Einzelnen: Erhebung und Auswertung der Patientendaten und Mitverfassung des Posters.

Tim-Sebastian Herbig

13 Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

14 Publikationen im Rahmen der Dissertation

Radtke FM, Franck M, Herbig TS, Papkalla N, Kleinwaechter R, Kork F, Brockhaus WR, Wernecke KD, Spies CD. Incidence and risk factors for cognitive dysfunction in patients with severe systemic disease. J Int Med Res. 2012;40(2):612-20.

N. Papkalla, F. M. Radtke, M. Franck, T. Herbig, C. Spies. Postoperative Cognitive Dysfunction in high risk patients. Poster präsentiert auf: HAI 2007 - Der Hauptstadtkongress der DGAI für Anästhesiologie und Intensivtherapie; 13.-15.09.2007; Berlin

15 Danksagung

Hiermit möchte ich mich herzlich bei Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies (Leiterin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin) für die Ermöglichung der Arbeit und die vielen sehr guten Anregungen durch die aufschlussreichen Diskussionen in den Doktorandenseminaren bedanken.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Finn M. Radtke (Anæstesiologisk Afdeling, Næstved Sygehus, Ringstedgade 61, 4700 Næstved, Denmark) für die Überlassung des Dissertationsthemas, für die sehr gute inhaltliche und organisatorische Betreuung, und die hervorragende Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Arbeit.

Ich danke Herrn Dr. med. Martin Franck (Facharzt für Anästhesiologie, St. Hedwigs-Krankenhaus Berlin) für die inhaltliche Durchsicht und vielen hilfreichen Anregungen.

Herrn Prof. Dr. rer. nat. habil. Wernecke (Geschäftsführer der SOSTANA GmbH und ehem. Direktor des Instituts für Medizinische Biometrie des Universitätsklinikum Charité) danke ich für die Beratung und Unterstützung bei der statistischen Auswertung der erhobenen Daten.

Meinem Mitdoktoranden Norbert Papkalla danke ich für die gute Zusammenarbeit und Unterstützung.

Meiner Familie und Ehefrau danke ich für die Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.