

Aus der Klinik für Anästhesie und Intensivmedizin  
der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**“Einfluss einer perioperativen Gabe von Dexmedetomidin auf  
postoperative kognitive Störungen bei abdominal- und  
kardiochirurgischen Patienten“**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin

Berlin

von

Johanna Heidgen

aus Berlin

Datum der Promotion: 03.12.2021

## **Vorwort**

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden zur Veröffentlichung eingereicht bei:  
Anaesthesia, 29.09.2020, J. van Norden, C.D. Spies, F. Borchers, M. Mertens, J. Kurth, J.  
Heidgen, A. Pohrt and A. Mueller, The effect of peri-operative dexmedetomidine on  
postoperative delirium incidence in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised  
double-blinded, placebo-controlled trial.

# Inhaltsverzeichnis

1. Abbildungsverzeichnis.....	6
2. Tabellenverzeichnis .....	7
3. Abkürzungsverzeichnis.....	8
4. Zusammenfassung .....	10
4.1. Einleitung .....	10
4.2. Methodik .....	10
4.3. Ergebnisse .....	10
4.4. Diskussion und Schlussfolgerung.....	11
5. Abstract.....	12
5.1. Objective .....	12
5.2. Methods.....	12
5.3. Results .....	12
5.4. Conclusion.....	13
6. Einleitung.....	14
6.1. Postoperative kognitive Störungen .....	14
6.1.1. Definition der postoperativen kognitiven Störungen .....	14
6.1.2. Inzidenz der postoperativen kognitiven Störungen.....	16
6.1.3. Pathogenese der postoperativen kognitiven Störungen.....	16
6.1.4. Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer kognitiver Störungen.....	18
6.1.5. Verlauf und Folgen der postoperativen kognitiven Störungen.....	19
6.1.6. Prävention und Therapie der postoperativen kognitiven Störungen.....	19
6.3. Hypothese.....	22
7. Methodik.....	23
7.1. Studiendesign .....	23
7.2. Screening und Randomisierung.....	23
7.3. Ein- und Ausschlusskriterien.....	23
7.4. Prüfpräparatgabe.....	25
7.5. Beschreibung perioperativ erhobener Parameter.....	26
7.5.1. Perioperative Visiten.....	26
7.6. Kognitive Testung und Follow-Up.....	30
7.6.1. Screening für das Vorliegen schwergradiger neurokognitiver Störungen mittels MMSE.....	30

7.6.2. Formale neurokognitive Testung (neurokognitive Testbatterie) .....	30
7.6.3. Auswahl neurokognitiver Testparameter .....	30
7.6.3.1. Visual Verbal Learning and Retention Test (VLT) .....	32
7.6.3.2. Stroop-Colour-Word-Interference-Test (SWC).....	33
7.6.3.3. Pattern Recognition Memory Test (PRM).....	33
7.6.3.4. Spatial Recognition Memory Test (SRM).....	33
7.6.3.5. Spatial Span Test (SSP).....	34
7.6.3.6. Choice Reaction Time Test (CRT) .....	34
7.6.4. Mortalität .....	35
7.7. Auswertungsalgorithmus postoperativer kognitiver Störungen .....	35
7.7.1. Imputation unvollständiger neurokognitiver Testungen .....	36
7.8. Auswertung und Statistik .....	37
8. Ergebnisse .....	37
8.1. Einschlussbaum .....	37
8.2. Vollständigkeit der neurokognitiven Testung .....	38
8.3. Vergleich der patientenbezogenen Basischarakteristika .....	39
8.3.1. Placebo- und Verumgruppe .....	39
8.3.2. Nicht-operierte Kontrollgruppe .....	40
8.4. Vergleich der behandlungsbezogenen Charakteristika und Outcome-Parameter der Placebo- und Verumgruppe .....	41
8.4.1. Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcome-Parameter .....	41
8.4.2. Tiefe, intraoperative Narkoseführung .....	42
8.4.3. 90-Tage-Mortalität .....	43
8.5. Prävalenz und Inzidenz perioperativer neurokognitiver Störungen .....	44
8.6. Mini Mental Status Examination (MMSE) .....	45
8.7. Ermittlung potentieller Einflussfaktoren (Confounder) auf die Inzidenz von dNCR.....	46
8.7.1. Patientenbezogene Basischarakteristika dNCR vs. keine dNCR.....	46
8.7.2. Behandlungsbezogene Basischarakteristika und Outcome-Parameter dNCR vs. keine dNCR .....	47
8.8. Ermittlung potentieller Einflussfaktoren (Confounder) auf die Inzidenz von POCD .....	47
8.8.1. Patientenbezogene Basischarakteristika POCD vs. keine POCD.....	47
8.8.2. Behandlungsbezogene Basischarakteristika und Outcome-Parameter POCD vs. keine POCD .....	48

8.9. Univariate Regression zur Inzidenz der dNCR .....	49
8.10. Univariate Regression zur Inzidenz der POCD .....	49
8.11. Univariater Vergleich potentieller Einflussfaktoren auf dNCR .....	50
8.12. Univariater Vergleich potentieller Einflussfaktoren auf POCD .....	51
9. Diskussion .....	52
9.1. Vergleich der Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien .....	52
9.2. Bewertbarkeit der Ergebnisse .....	55
9.2.1. Fallzahl und Abbruchrate .....	55
9.2.2. Limitierter Erhebungszeitraum .....	56
9.2.3. Suboptimale Definition der Diagnose neurokognitive Störung .....	56
9.3. Stärken .....	56
9.4. Dexmedetomidin und postoperative kognitive Störungen .....	57
9.5. Dexmedetomidin und tiefe, intraoperative Narkoseführung .....	58
9.6. Aussicht .....	59
10. Literaturverzeichnis .....	61
11. Eidesstattliche Erklärung .....	69
12. Lebenslauf .....	71
13. Danksagung .....	74

## 1. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Empfehlungen zur Nomenklatur perioperativer neurokognitiver Störungen.....	15
Abbildung 2: Multifaktorielle Genese postoperativer kognitiver Störungen .....	17
Abbildung 3: Testkarte des Stroop-Colour-Word-Interference-Test .....	33
Abbildung 4: PRM nach Vorlage von CANTAB® .....	33
Abbildung 5: SRM nach Vorlage von CANTAB® .....	34
Abbildung 6: SSP nach Vorlage von CANTAB® .....	34
Abbildung 7: CRT nach Vorlage von CANTAB® .....	35
Abbildung 8: Einschlussbaum .....	38
Abbildung 9: Profildiagramm zur Darstellung des intraoperativen Verlaufes der PSI-Mittelwerte in Minuten im Vergleich Placebo vs. Verum.....	42
Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit Placebo vs. Verum.....	43
Abbildung 11: Balkendiagramm Anzahl und Prozent von Pre-CI, dNCR und POCD Placebo vs. Verum .....	45

## 2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Risikofaktoren für postoperative kognitive Störungen .....	19
Tabelle 2: Perioperative Administration des Prüfpräparates Dexmedetomidin.....	26
Tabelle 3: ASA-Klassifikation.....	27
Tabelle 4: Charlson-Komorbiditätsindex .....	28
Tabelle 5: Delirscreening mittels CAM.....	29
Tabelle 6: RASS-Score.....	29
Tabelle 7: Neurokognitive Testparameter und geprüfte Domänen.....	31
Tabelle 8: VLT nach Vorlage des CRF .....	33
Tabelle 9: Vollständigkeit der neurokognitiven Testungen Placebo vs. Verum und der nicht- operierten Kontrollgruppe.....	39
Tabelle 10: Patientenbezogene Basischarakteristika Placebo vs. Verum.....	40
Tabelle 11: Basischarakteristika der nicht-operierten Kontrollgruppe .....	41
Tabelle 12: Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcome-Parameter Placebo vs. Verum .....	41
Tabelle 13: 90-Tage-Mortalität.....	43
Tabelle 14: Kreuztabelle Mortalität und dNCR.....	43
Tabelle 15: Prävalenz von Pre-CI und Inzidenz von dNCR und POCD Placebo vs. Verum.....	44
Tabelle 16: Verlauf der MMSE präoperativ, bei Entlassung und 3 Monate postoperativ Placebo vs. Verum.....	45
Tabelle 17: Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf dNCR .....	46
Tabelle 18: Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf dNCR	47
Tabelle 19: Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POCD .....	48
Tabelle 20: Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POCD	49
Tabelle 21: Univariate Regression zur Inzidenz der dNCR mit Aufführung von Odds Ratio und p-Wert.....	49
Tabelle 22: Univariate Regression zur Inzidenz der POCD mit Aufführung von Odds Ratio und p-Wert.....	50
Tabelle 23: Kreuztabelle Delir und POCD zur Erklärung der OR von 0,000 .....	50
Tabelle 24: Univariater Vergleich von potentiellen Einflussfaktoren auf dNCR.....	51
Tabelle 25: Univariater Vergleich von potentiellen Einflussfaktoren auf POCD.....	51
Tabelle 26: Literaturübersicht zu Studien mit Dexmedetomidin als Intervention bezüglich postoperativer kognitiver Störungen .....	54

### 3. Abkürzungsverzeichnis

ABW	Adjusted body weight
ADL	Activities of <b>D</b> aily <b>L</b> iving = Aktivitäten des täglichen Lebens
ASA	American Society of Anesthesiologists
BMI	Body-Mass-Index
BPS	Behavioral Pain Scale
CABG	Koronararterielle Bypass-Operation
CAM	Confusion-Assessment-Method
CAM-ICU	Confusion-Assessment-Method for the Intensive Care Unit
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CCM	Charité - Campus Mitte
CCS	Von der „Canadian Cardiovascular Society“ erarbeitete klinische Klassifikation der Angina pectoris
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRF	Case Report Form
CRP	C-reaktives Protein
CVK	Charité - Campus Virchow Klinikum
d	Tag
dNCR	Delayed cognitive recovery = verzögerte neurokognitive Erholung
DSM-5	5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
et al.	et alii
h	Stunde
IADL	Instrumental Activities of Daily Living = Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
IBW	Ideal body weight
ICC	Intra-Klassen-Korrelation
ITS	Intensivstation
IQR	Interquartile range = Interquartilsabstand
kgKG	Kilogramm Körpergewicht
MELD	Model of End Stage Liver Disease
MMSE	Mini Mental Status Examination

NCD	Neurocognitive disorder = neurokognitive Störung nach DSM-5
NRS	Numerische Ratingskala
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NYHA	New York Heart Association
OP	Operation
OR	Odds Ratio
POCD	Postoperative cognitive dysfunction = postoperative kognitive Dysfunktion, entsprechend aktueller Nomenklaturempfehlungen: mild/ major NCD (POCD) = leichte/ schwere NCD (POCD)
POD	Postoperatives Delir
Pre-CI	Preoperative cognitive impairment = präoperativ vorbestehende neurokognitive Störung
PSI	Patient State Index
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RCI	Reliable Change Index
RCTs	Randomized controlled trials
SD	Standardabweichung
SOP	Standard operating procedure
TICS	Telephone Interview for Cognitive Status
VAS	Visuelle Analogskala (VAS)
VRS	Verbale Ratingskala

## **4. Zusammenfassung**

### **4.1. Einleitung**

Postoperative kognitive Störungen, insbesondere das akute postoperative Delir (POD), treten häufig nach großen Operationen auf und beeinflussen nachhaltig negativ die Dauer der Krankenhausbehandlung, die Morbidität, Mortalität, sowie das Zurückfinden der Patienten in Ihren Alltag. Ziel dieser Studie ist es, den Einfluss einer perioperativen Gabe von Dexmedetomidin auf postoperative kognitive Störungen bei abdominal- und kardiochirurgischen Patienten zu untersuchen.

### **4.2. Methodik**

Nach Einschluss von 63 Patienten, von denen drei Dropouts waren, wurden die Datensätze von 28 Patienten in der Verumgruppe und 32 Patienten in der Placebogruppe ausgewertet. Neurokognitive Testdaten von 15 nicht-chirurgischen Kontrollprobanden dienten zur Auswertung der neurokognitiven Studienendpunkte verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR) und postoperative kognitive Dysfunktion (POCD).

Die neurokognitive Testung mittels computerisierter und nicht-computerisierter Tests erfolgte präoperativ, bei Entlassung aus dem Krankenhaus und drei Monate postoperativ. Die Berechnung von dNCR und POCD erfolgte mithilfe des „Reliable change index“ (RCI). Ein postoperatives Delirscreening erfolgte während der ersten fünf postoperativen Tage, beginnend im Aufwachraum. Mögliche Einflussfaktoren auf die Entstehung postoperativer kognitiver Störungen, wie das Alter, Geschlecht, der Bildungsstatus, sowie die Operations- und Krankenhausbehandlungsdauer wurden erfasst. Patienten mit Verdacht auf das Vorliegen einer Demenz wurden von der Studie ausgeschlossen (MMSE-Wert  $\leq 23$ ).

### **4.3. Ergebnisse**

22 von 46 Patienten (48 %) entwickelten eine verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR) bis 30 Tage postoperativ und 4 von 31 Patienten (13 %) eine postoperative kognitive Störung (POCD) drei Monate postoperativ. Das Delirscreening bis zum fünften postoperativen Tag war positiv bei 43,8 % (n = 14) in der Placebo- und 17,9 % (n = 5) in der Verumgruppe.

Es gab keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Auftretens postoperativer kognitiver Störungen zwischen der Verum- und Placebogruppe. Das Alter war der einzige, unabhängige Prädiktor für die Entwicklung einer verzögerten neurokognitiven Störung (dNCR). In der

univariaten Regression war ein jüngeres Alter mit einer erhöhten Inzidenz der dNCR assoziiert ( $p = 0,03$ ).

Der univariate Vergleich potentieller Einflussfaktoren auf dNCR zeigte, dass unter 70-Jährige signifikant häufiger eine dNCR entwickelten ( $p = 0,04$ ).

#### **4.4. Diskussion und Schlussfolgerung**

Wie bereits in anderen Studien beschrieben, konnten wir eine Reduktion der Inzidenz des akuten postoperativen Delirs durch eine perioperative Dexmedetomidin-Gabe zeigen.

Im Gegensatz zu anderen Studien, fanden wir jedoch keinen Zusammenhang zwischen einer verminderten Inzidenz der sich längerfristig im postoperativen Verlauf entwickelnden kognitiven Störungen dNCR und/ oder POCD und der Gabe von Dexmedetomidin. Die Aussagekraft der Ergebnisse ist durch die kleine Fallzahl und die geringe Inzidenz von POCD in der untersuchten Kohorte gemindert.

## **5. Abstract**

### **5.1. Objective**

Postoperative cognitive disorders, especially the acute postoperative delirium, occur frequently after major surgery and are associated with increased morbidity, mortality, prolongation of stay in hospital and impairment of activities of daily living. The aim of this study is to determine the influence of dexmedetomidine regarding postoperative cognitive disorders (dNCR, POCD) in cardiac and abdominal surgical patients.

### **5.2. Methods**

This randomized, double blind, placebo control, intervention study included 63 surgical patients of whom 28 were randomized to dexmedetomidine, 32 received a placebo and three dropped out. Neurocognitive assessments of 15 nonsurgical control subjects were used for evaluation of our neurocognitive study objectives which were delayed cognitive recovery (dNCR) and postoperative cognitive dysfunction (POCD).

The neurocognitive assessment was performed preoperatively, at the time of the discharge from the hospital and three months postoperatively.

dNCR and POCD were calculated with the “reliable change index” (RCI).

Patients were screened for delirium within the first five days postoperatively, beginning in the recovery room.

Associated factors of postoperative cognitive disorders like age, sex, educational status, duration of surgery and length of stay in the hospital were recorded.

Patients with suspected dementia because of a MMSE score  $\leq 23$  were excluded.

### **5.3. Results**

At the time of the discharge from the hospital, delayed cognitive recovery (dNCR) was found in 22/46 (48 %) and postoperative cognitive dysfunction (POCD) was found in 4/31 (13 %) of surgical patients. Delirium incidence within the first five postoperative days was 43.8 % (n = 14) in the placebo group and 17.9 % (n = 5) in the verum group.

There were no statistically significant differences between the incidence of postoperative cognitive disorders (dNCR, POCD) and the application of dexmedetomidine or placebo. Age was the only independent predictor of delayed, cognitive recovery (dNCR).

Univariate regression analysis revealed that younger age was associated with increased odds of delayed, cognitive recovery (dNCR) (p= 0.03).

Univariate analysis revealed that younger age (< 70 years) was associated with developing delayed, cognitive recovery (dNCR) ( $p = 0.04$ ).

#### **5.4. Conclusion**

Consistent with the results of other studies, our study indicates that the perioperative administration of dexmedetomidine reduces the incidence of acute postoperative delirium. However, in contrast to other studies, we found no influence of dexmedetomidine on the postoperative, fairly long-term cognitive disorders dNCR and/ or POCD.

The limited number of cases and the low incidence of POCD call for careful consideration of our results.

## **6. Einleitung**

### **6.1. Postoperative kognitive Störungen**

#### **6.1.1. Definition der postoperativen kognitiven Störungen**

Der Begriff der postoperativen kognitiven Störung wurde erstmals durch Bedford 1955 als „adverse cerebral effects of anaesthesia on old people“ in der Zeitschrift Lancet beschrieben.<sup>1</sup>

Per definitionem sind postoperative kognitive Störungen postoperativ neu aufgetretene, neurokognitive Funktionsstörungen.<sup>2</sup>

Während man neurokognitive Störungen in Form von Aufmerksamkeitsstörungen, Agitation und Verkennungen der Umgebung im frühen postoperativen Verlauf als Delir bezeichnet, tritt eine postoperative kognitive Störung bis Monate nach dem Eingriff auf und kann den Patienten über Jahre beeinträchtigen.<sup>3</sup>

Postoperative kognitive Störungen beschreiben eine Exazerbation der individuellen postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zur präoperativen Ausgangsleistung.<sup>2</sup>

Bereits 1995 setzten sich Murkin et al., sowie 2001 Rasmussen et al. mit der Definition postoperativer kognitiver Störungen auseinander, schafften Konsensus Empfehlungen zur neurokognitiven Testung, sowie Analyse und forderten nicht-operierte Kontrollgruppen zur Auswertung.<sup>4,5</sup> Die Minderung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit wird mithilfe von prä- und postoperativen neuropsychologischen Testbatterien ermittelt.

Die Auswahl der einzelnen kognitiven Tests ist abhängig vom Studiendesign. Ein einheitlicher Goldstandard für die Testung von POCD ist nicht gegeben. Besonders einflussreich im Forschungsfeld POCD war die in den internationalen multizentrischen Studien ISPOCD-1 und ISPOCD-2 („International Study of POCD“) publizierte Testauswahl und Auswertungsmethodik.<sup>5,6</sup> Diese einzelnen kognitiven Tests der Testatterie prüfen die unterschiedlichen neurokognitiven Fähigkeiten (kognitive Domänen) der Patienten.<sup>6</sup> Damit sind postoperative kognitive Störungen eine „gemessene“ und keine klinische Diagnose. Einheitliche Mess- und Berechnungsmethoden zur Diagnosestellung postoperativer kognitiver Störungen gibt es aktuell nicht.

Steinmetz et al. berichteten eine Assoziation postoperativer kognitiver Störungen mit einer erhöhten Mortalität, einem früheren Renteneintritt und höheren sozialen Transferzahlungen.<sup>7</sup>

Neuere Publikationen streben eine einheitliche Nomenklatur postoperativer kognitiver Störungen an.<sup>8</sup> Um die „gemessene“ Diagnose möglichst nah an einer klinischen Diagnose gemäß DSM-5

zu definieren, ist es notwendig, zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Testung auch die Besorgtheit des Patienten oder seiner Angehörigen und Behandler und die Funktionalität in der Verrichtung von Alltagsaktivitäten zu erheben. Dafür wird erstens der sogenannte „cognitive concern“, als Besorgtheit des Patienten, der Angehörigen oder des behandelnden Arztes bezüglich des Vorliegens einer neurokognitiven Einschränkung und zweitens die erhaltene oder eingeschränkte Funktionalität mithilfe von geriatrischen Skalen erfasst. Geeignete Skalen sind zum Beispiel der ADL-Score nach Barthel („Activities of Daily Living“) oder der IADL-Score („Instrumental Activities of Daily Living“).<sup>9</sup>

Die postoperative kognitive Störung (POCD) wird gemäß DSM-5 in neurokognitive Störungen leichter und schwerer Ausprägung (NCD) eingeteilt und tritt per definitionem 30 Tage bis ein Jahr postoperativ auf.

Die verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR), in vielen Studien bislang als „frühe POCD“ bezeichnet<sup>10</sup>, wird auf den Zeitraum der ersten 30 postoperativen Tage eingegrenzt. Ab einem Jahr postoperativ empfiehlt die Nomenklatur der Expertengruppe erneut von einer leichten und schweren neurokognitiven Störung (NCD) zu sprechen und den zeitlichen Zusammenhang mit der erfolgten Operation in der Bezeichnung nicht weiter zu spezifizieren.

Abbildung 1 fasst die aktuelle Empfehlung zur Einteilung perioperativer neurokognitiver Störungen zusammen.<sup>8</sup>

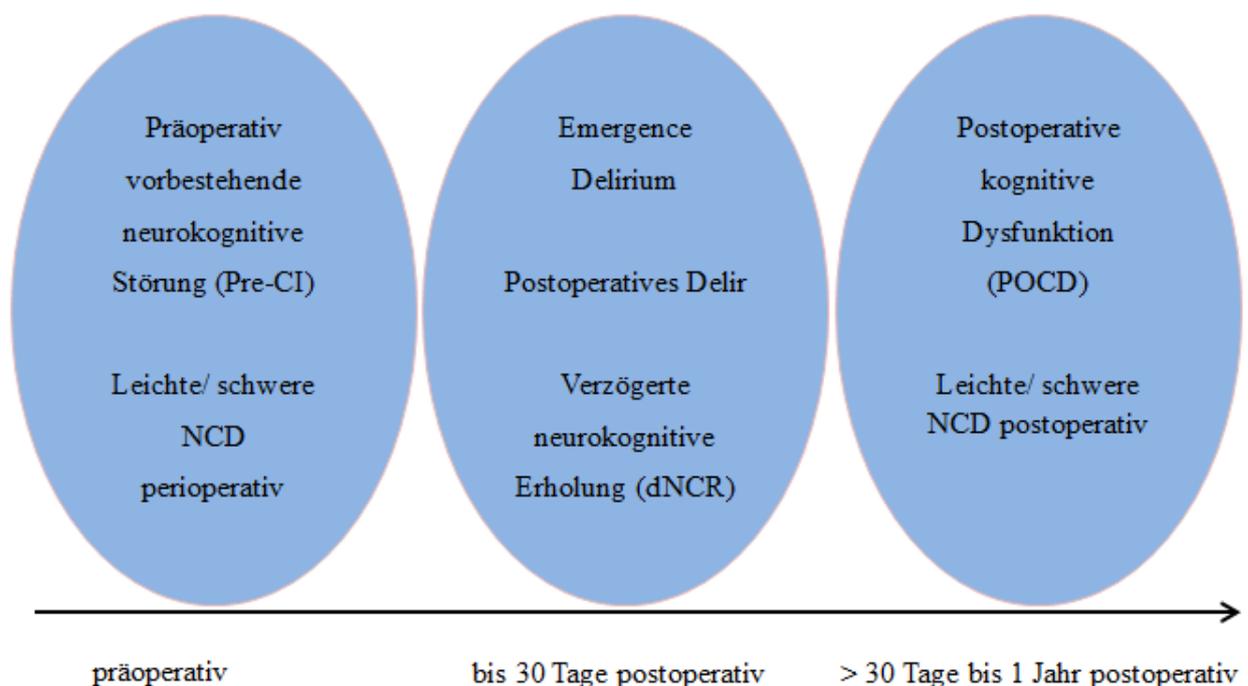


Abbildung 1: Empfehlungen zur Nomenklatur perioperativer neurokognitiver Störungen

Anmerkung: Die der Abbildung zugrunde liegende Nomenklatur ist abgestimmt auf die Empfehlungen der Nomenclature Consensus Working Group zur Beschreibung perioperativer kognitiver Änderungen. <sup>8,11</sup>

### **6.1.2. Inzidenz der postoperativen kognitiven Störungen**

Die Inzidenz postoperativer kognitiver Störungen zeigt je nach Definition, Studiendesign, den angewandten Messmethoden, Zeitpunkt der Erhebung, der statistischen Auswertung, sowie dem Miterheben einer nicht-chirurgischen Kontrollgruppe stark heterogene Werte.<sup>12</sup> Sowohl die Art und Dauer der Operation, als auch die Zusammensetzung der patientenindividuellen Risikofaktoren sind bedeutsam für die Entwicklung postoperativer kognitiver Störungen.<sup>2</sup> Bezüglich des akuten POD im frühen postoperativen Verlauf variiert die Inzidenz nach kardiochirurgischen Bypass-OPs von 37-52 % und bei abdominalchirurgischen OPs von 5-51 %.<sup>13</sup> Laut Studien werden für POCD Inzidenzraten von 20-30 % bei kardiochirurgischen Patienten zwei bis drei Monate postoperativ angegeben.<sup>14</sup> Studien mit CABG Patienten konnten Inzidenzen von 36 % für die dNCR bei Entlassung und von 24 % für die POCD sechs Monate postoperativ nachweisen.<sup>15</sup>

In der ISPOCD-1 Studie lag die Inzidenz der dNCR der nicht-kardiochirurgischen Patienten eine Woche postoperativ bei 25,8 %, die Inzidenz der POCD drei Monate postoperativ bei 9,9 %.<sup>6</sup> Monk et al. und Coburn et al. zeigten bei nicht-kardiochirurgischen, über 60-jährigen Patienten eine Inzidenz von 41,4 % sieben Tage postoperativ, sowie eine Inzidenz von 12,7 % drei Monate postoperativ.<sup>16,17</sup>

### **6.1.3. Pathogenese der postoperativen kognitiven Störungen**

Die Pathogenese der postoperativen kognitiven Störungen ist bisher nicht vollständig geklärt. Es wird eine multifaktorielle Genese angenommen, die vom Gesundheitszustand, der präoperativen, neurokognitiven Leistung des Patienten, sowie perioperativen Operations- und Anästhesie-bezogenen Auswirkungen abhängig ist. Abbildung 2 fasst mögliche Ursachen zusammen, die derzeit noch Gegenstand aktueller Forschung sind.<sup>16</sup>

Die inflammatorische Hypothese beschreibt die Beeinträchtigung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke durch Aktivierung der inflammatorischen TNF $\alpha$ /NF- $\kappa$ B Signalkaskaden mit nachfolgender Zytokinausschüttung durch einen operativen Eingriff oder eine Infektion.<sup>18</sup> Die daraus resultierende neuronale und synaptische Dysfunktion führt zur neurokognitiven Beeinträchtigung und zu Verhaltensstörungen.<sup>19</sup> Durch Eindringen von Makrophagen in den Hippocampus kommt es zur Störung der Gedächtnisleistung.<sup>20</sup>

Eine gestörte Cortisolausschüttung kann ebenso für die Entwicklung postoperativer kognitiver Störungen verantwortlich sein. So weisen Studien auf einen Zusammenhang zwischen postoperativen kognitiven Störungen und einem erhöhten neuroendokrinen Stresslevel bzw. einer Störung der zirkadianen Rhythmik des Cortisolstoffwechsels hin. Patienten mit postoperativen kognitiven Störungen weisen deutlich erhöhte Cortisolspiegel auf.<sup>21,22</sup> Gleichzeitig nimmt die Überlebensfähigkeit der Neurone ab.

Ein cholinerges Defizit<sup>23</sup> und der Überschuss von Neurotransmittern, wie Serotonin, Noradrenalin und Dopamin werden ebenso als mögliche Ursache diskutiert. So führt die Ausschüttung von Interleukinen zu einer vermehrten Dopamin- und verminderten Acetylcholinfreisetzung.<sup>24</sup>

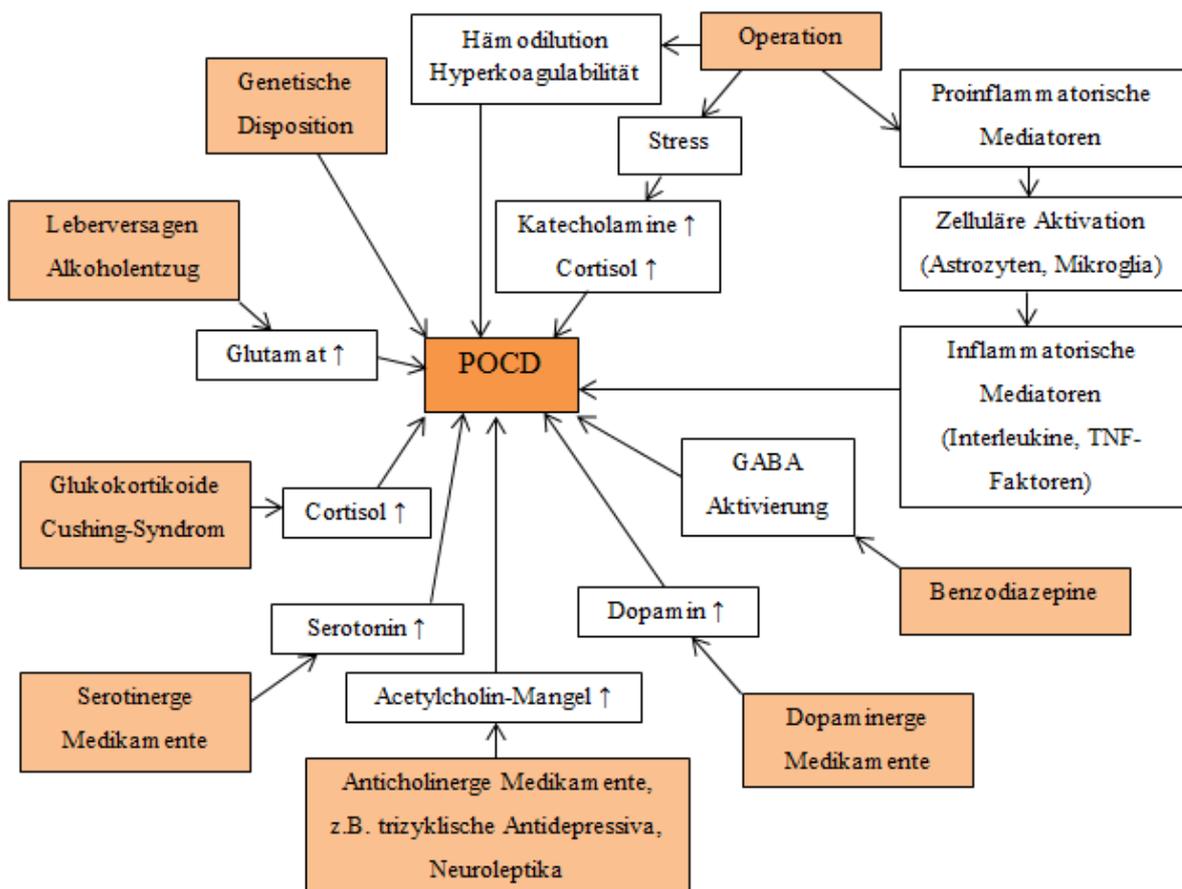


Abbildung 2: Multifaktorielle Genese postoperativer kognitiver Störungen

Anmerkung: Adaptiert nach Coburn et al.<sup>16</sup>. Der hier verwandte Begriff „POCD“ deckt wahrscheinlich alle postoperativen kognitiven Störungen (POD, dNCR, POCD) ab. Es gibt bislang keine hinreichenden Modelle, die die Mechanismen, die zu frühen und persistierenden oder sich neu manifestierenden kognitiven Störungen führen, klar voneinander abgrenzen.

### 6.1.4. Risikofaktoren für das Auftreten postoperativer kognitiver Störungen

Es gibt multiple Einflussfaktoren, darunter patienteneigene, prädisponierende Faktoren, wie Depressivität, Coping Strategien, Alkoholabusus, Alter, cerebrale, kardiale, vaskuläre Vorerkrankungen, niedriger Ausbildungsstand und vorbestehende neurokognitive Einschränkungen. Zu den behandlungsassoziierten, präzipitierenden Faktoren zählen perioperativ verabreichte Arzneimittel, das chirurgische Trauma, die dadurch provozierte inflammatorische Reaktion, die Einfluss auf die Genese postoperativer kognitiver Störungen nehmen.<sup>3,6,25</sup> Das Auftreten eines postoperativen Delirs zeigt sich in Studien als unabhängiger und signifikanter Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen kognitiven Störung einen Monat postoperativ, jedoch nicht nach drei oder sechs Monaten.<sup>26 27</sup>

Weitere patientenunabhängige, präzipitierende Risikofaktoren für das Auftreten von postoperativen kognitiven Störungen sind hämodynamische Veränderungen, wie die Hypotonie und die cerebrale Hypoxämie. Bei kardiochirurgischen Operationen mit Einsatz einer Herzlungenmaschine wird deshalb empfohlen intraoperativ einen mittleren arteriellen Druck von 80-90 mmHg aufrecht zu erhalten und ein Absenken um mehr als 30 mmHg zu vermeiden.<sup>28,29</sup> Bezüglich der intraoperativen Narkosetiefe ist die Studienlage heterogen. Deiner et al. zeigte, dass Patienten, die eine POCD entwickelten, weniger Zeit in "Burst suppression" verbrachten.<sup>30</sup> In einer Auswertung von zehn RCTs war die POCD Inzidenz in der Gruppe der leichter sedierten Patienten niedriger.<sup>31</sup> Eine Assoziation zwischen der Entwicklung einer dNCR und der intraoperativen Narkosetiefe konnte nicht gezeigt werden.<sup>32</sup>

Eine weitere Beobachtungsstudie zeigte keinen Zusammenhang zwischen Burst suppressions und dNCR und POCD.<sup>33</sup>

Postoperative Schmerzen nehmen ebenfalls Einfluss auf die Entwicklung postoperativer kognitiver Störungen. Eine adäquate postoperative Analgesie ist deshalb essentiell.<sup>34</sup>

Tabelle 1 fasst die zahlreichen Risikofaktoren zusammen.

<b>Patienten</b>	Hohes Lebensalter, Polypharmazie, cerebrale, kardiale und vaskuläre Komorbiditäten, wie z.B. Diabetes mellitus, Schlaganfall, COPD, koronare Herzerkrankung, Schilddrüsendysfunktion, präoperativ vorbestehende neurokognitive Störung (Pre-CI), aktiver Alkoholkonsum, niedriger Ausbildungsgrad, Depressivität
------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

<b>Operation</b>	Dauer und Art des operativen Eingriffes, perioperative Komplikationen, Auftreten eines Delirs, postoperative Schmerzen, perioperative Nüchternheit, Revisionseingriffe, Dauer der Krankenhausbehandlung
<b>Anästhesie</b>	Langwirksame Anästhetika, Anticholinergika (Atropin), Psychopharmaka (Neuroleptika, trizyklische Antidepressiva), kardiovaskulär wirksame Medikamente (Digitalis, ACE-Hemmer, $\beta$ -Blocker), ausgeprägte Störungen der Homöostase, intraoperative Narkosetiefe

Tabelle 1: Risikofaktoren für postoperative kognitive Störungen

Anmerkung: Adaptiert nach Rundshagen<sup>2</sup>.

### **6.1.5. Verlauf und Folgen der postoperativen kognitiven Störungen**

Bekannte Folgen postoperativer kognitiver Störungen sind eine längere Krankenhausbehandlungsdauer, eine erhöhte Morbidität und Mortalität<sup>2,17,35</sup>, eine frühere Berentung und Notwendigkeit sozialer Transferleistungen.<sup>7</sup>

Inouye et al. zeigte im Rahmen der SAGES Studie („Successful Aging after Elective Surgery“), dass von einem postoperativen Delir betroffene Patienten, einen Monat postoperativ signifikante, neurokognitive Funktionseinbußen verzeichneten. Anschließend erholten sich neurokognitive Funktionen binnen zwei Monaten auf präoperative Ausgangswerte. Überraschenderweise kam es im Rahmen der Beobachtung nach 36 Monaten wieder zu einem progredienten Verlust neurokognitiver Funktionen, definiert als leichte, neurokognitive Störung (NCD). Es besteht Grund zur Annahme, dass eine individuelle Prädisposition zur Entwicklung einer Demenz durch das Auftreten eines postoperativen Delirs beschleunigt wird. Es bleibt ungeklärt, ob das Delir ein Risikofaktor für eine erhöhte cerebrale Vulnerabilität darstellt oder das Delir selbst als Moderator für eine demenzielle Erkrankung verstanden werden muss.<sup>36</sup>

### **6.1.6. Prävention und Therapie der postoperativen kognitiven Störungen**

#### **6.1.6.1. Nicht-medikamentöse Präventions- und Therapiestrategien**

Aktuell stehen nicht-medikamentöse Strategien für die Prävention und Behandlung postoperativer kognitiver Störungen im Vordergrund. Darunter das Bereitstellen von orientierenden Gegenständen, wie gut einsehbaren Kalendern und Wanduhren. Zur Optimierung der Kommunikation ist es wichtig, den Patienten zeitnah mit seinen Hör- und Sehhilfen zu

versorgen.<sup>16,37</sup> Mithilfe der Bereitstellung von Ohrstöpseln, Augenbinden, der Reduktion des Geräuschpegels, sowie einer adäquaten Nachtbeleuchtung kann die circadiane Rhythmik optimiert und die Schlafqualität verbessert werden.<sup>38-41</sup> Die Wirksamkeit dieser nicht-pharmakologischen Maßnahmen ist insbesondere bezüglich des postoperativen Delirs in Metaanalysen zum Hospital Elderly Life Programm (HELP) nachgewiesen.<sup>42</sup> Zum Nachweis der Wirksamkeit bezüglich der längerfristigen postoperativen kognitiven Störungen (leichte/schwere NCD (POCD)) besteht weiterer Forschungsbedarf.

Patienten hohen Lebensalters sind besonders vulnerabel für das Auftreten postoperativer kognitiver Störungen. Patienten mit präoperativ vorbestehenden neurokognitiven Störungen (Pre-CI) boten nach Operation und Anästhesie eine deutlichere, neurokognitive Verschlechterung.<sup>43</sup> Eine interdisziplinär und mit dem Patienten im Rahmen eines Informed Consent Verfahrens besprochene Indikationsstellung elektiver Operationen, sowie eine patientenadaptierte Dosierung von Sedativa durch Messung der intraoperativen Narkosetiefe und ein überlegter Umgang mit perioperativ angewandten Medikamenten (z. B. PRISCUS Liste<sup>44</sup>) sind essentiell, um ältere Patienten vor neurokognitiven Funktionseinbußen zu schützen.<sup>11</sup> So sollte auf Medikamente mit dopaminergen und anticholinergen Wirkungen, die im Zusammenhang mit postoperativen kognitiven Störungen diskutiert werden, verzichtet werden<sup>16</sup>. Die Europäische Gesellschaft für Anästhesie (ESA) empfiehlt auf die routinemäßige Prämedikation mit Benzodiazepinen zu verzichten.<sup>45</sup> So korreliert die Gabe von Benzodiazepinen mit einer verlängerten Aufwachzeit und der verzögerten neurokognitiven Erholung (dNCR).<sup>45,46</sup>

Ziel im Rahmen des „first-do-not-harm-approach“ ist es, die intraoperative Sedierungslänge zu minimieren und tiefe, intraoperative Narkoseführung zu vermeiden.

Wenn möglich, sollten multimodale Analgesiekonzepte (ergänzende Regionalanästhesien) mit nur minimaler Sedierung genutzt werden.<sup>47</sup>

Das sogenannte ERAS Konzept („Enhanced Recovery after Surgery“) versucht durch eine enge, perioperative Zusammenarbeit von Chirurgen und Anästhesisten die Rekonvaleszenz jedes Patienten zu beschleunigen. Dies soll durch Maßnahmen, wie der Verbesserung der präoperativen Lungenfunktion, der frühzeitigen postoperativen Extubation, sowie der zeitnahen Mobilisation des Patienten, einschließlich Kostenaufbau ab dem ersten postoperativen Tag, insoweit keine chirurgischen Kontraindikationen bestehen, erzielt werden.<sup>48</sup> Eine Reduktion der Operations- und Krankenhausbehandlungsdauer sollte, wie die Gewährleistung einer adäquaten postoperativen Schmerztherapie, zielführend sein.<sup>16</sup>

Neurokognitive Defizite wirken sich negativ auf die Lebensqualität und die alltäglichen Kompetenzen aus. Das frühe Einführen von Physio- und Ergotherapie verkürzt durch den Aufbau eigener Muskelmasse mit daraus resultierender Selbstständigkeit die Behandlungsdauer.<sup>49,50</sup> Die RETURN-Studie zeigte, dass eine multidisziplinäre Rehabilitation aus neurokognitiver Stimulation, Physio- und Ergotherapie die neurokognitive Leistungsfähigkeit der Patienten verbessern kann.<sup>51</sup>

### **6.1.6.2. Medikamentöse Präventions- und Therapiestrategie mithilfe des Studienmedikamentes Dexmedetomidin**

Einige Studien zeigten, dass Dexmedetomidin die Überlebenschancen kardiochirurgischer Patienten erhöht, sowie im Gegensatz zu Substanzen, wie Propofol, Midazolam und Placebo, Delirraten senkt und im Vergleich zu Midazolam die Beatmungszeit, das Auftreten von Tachykardien und hypertensiven Krisen bei kritisch kranken Intensivpatienten minimiert. Auch das frühe Auftreten postoperativer kognitiver Störungen wurde gesenkt und neurokognitive Funktionen, sowie die Lebensqualität nicht-kardiochirurgischer Patienten verbessert.<sup>47</sup>

Dexmedetomidin ist ein selektiver Alpha-2-Adreno-Rezeptor-Agonist, der durch Hemmung der Noradrenalinfreisetzung eine Sympathikolyse induziert. Gleichzeitig wirkt die Substanz analgetisch, sedierend, anxiolytisch und muskelrelaxierend. Vorteilhaft ist, dass es kaum atemdepressiv wirkt und als Monosubstanz nicht tief sedierend wirkt. Auf Ansprache sind Patienten nach Gabe des Medikamentes erweckbar. Zu den Nebenwirkungen zählen die hypotonen und bradykarden Eigenschaften des Medikamentes.<sup>52</sup>

Anhand von Nagetieren konnte in Tiermodellen gezeigt werden, dass das intraoperative, chirurgische Trauma zu einer proinflammatorischen Stoffwechsellage führt.<sup>53</sup>

Die ausgelöste Inflammation aktiviert ähnliche Signalwege des angeborenen Immunsystems, wie zum Beispiel Lipopolysaccharide, Bestandteile der Zellmembran gramnegativer Bakterien. Folge ist die Freisetzung inflammatorischer, im Liquor nachweisbarer Zytokine. Die Inflammation bedingt eine kurzzeitige Störung der Integrität der Blut-Hirn-Schranke. Durch diese Neuroinflammation werden Mikroglia aktiviert und das Risiko für kurz- und langfristige neurokognitive Beeinträchtigungen steigt.<sup>19,54</sup> Mikroglia wiederum aktivieren Astrozyten, die neuronalen Zelluntergang induzieren.

Proinflammatorische Marker im Liquor, bspw. höhere Level von Interleukin-6 und CRP, sind assoziiert mit postoperativen, kognitiven Störungen nach kardiochirurgischen Bypass-OPs. Dies konnte auch in nicht-kardiochirurgischen OPs nachgewiesen werden.<sup>53</sup>

Des Weiteren erfolgt die Aktivierung des Sympathikus und der Hypothalamus-Hypophysen-Achse mit konsekutiver Ausschüttung von Zytokinen, Katecholaminen und Glukokortikoiden als Antwort auf eine durch die OP ausgelöste, vegetative Stressreaktion.<sup>53</sup>

Tiermodelle bestätigen anti-inflammatorische und immunmodulatorische Wirkungen von Dexmedetomidin.<sup>55</sup> Bezüglich des Einflusses von Dexmedetomidin auf postoperative kognitive Fähigkeiten sind die Studienergebnisse widersprüchlich.<sup>55</sup> Cheng et al. zeigte, dass eine perioperative Gabe von Dexmedetomidin die Inzidenz der dNCR, gemessen am dritten und siebten postoperativen Tag, sowie POCD, erhoben am 30. postoperativen Tag, reduziert.<sup>56</sup>

Die Applikation einer perioperative Dexmedetomidin-Gabe bei kardiochirurgischen Patienten führte zu einer Reduktion der 30-Tage-Mortalität, der Dauer der mechanischen Beatmung und der ITS- und Krankenhausbehandlung.<sup>35</sup> Des Weiteren konnte mit der Gabe von Dexmedetomidin die Delirinzidenz bei kritisch kranken Patienten signifikant gesenkt werden, was sich durch den reduzierten Bedarf an potentiell prodeliriogenen Medikamenten in der intra- und postoperativen Phase erklären lassen könnte.<sup>35</sup> Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Dexmedetomidin einen direkt neuroprotektiven Effekt vermitteln kann.<sup>57</sup>

Deiner et al. konnte nach intraoperativer Applikation von Dexmedetomidin keine Änderung der Inzidenz von POD und POCD nachweisen.<sup>58</sup> Die chinesische Metaanalyse von Yang et al. nimmt laut Titel Stellung zum Thema Dexmedetomidin und dessen Einfluss auf die Entwicklung einer POCD. Bei Durchsicht der eingeschlossenen Studien fällt auf, dass die neuropsychologische Testung mittels MMSE bis zum siebten, postoperativen Tag erfolgte und damit nur das frühe Delir und die dNCR untersucht. In der Studie senkte die perioperative Gabe von Dexmedetomidin die Inzidenz der dNCR und verbesserte die MMSE Werte am ersten, postoperativen Tag.<sup>59</sup>

### **6.3. Hypothese**

In den Analysen der vorgelegten Dissertationsschrift soll der Einfluss einer perioperativen Gabe von Dexmedetomidin auf die Inzidenz postoperativer kognitiver Störungen bei kardio- und abdominalchirurgischen Patienten untersucht werden.

Ergänzend zum primären Endpunkt „Postoperatives Delir“ der Hauptstudie NEURODEX, aus der die Daten für die Analysen entnommen wurden, und deren Studiendesign im Folgenden

detailliert beschrieben ist, sollen hier die verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR) und die postoperative kognitive Störung (POCD) als kognitive Endpunkte untersucht werden.

## **7. Methodik**

### **7.1. Studiendesign**

Die NEUPRODEX Studie (Eudra-CT Nummer: 2013-000823-15, Ethikantragsnummer: 13/0491-EK11) ist eine doppelt verblindete, klinische Studie der Phase IV nach dem deutschen Arzneimittelgesetz. Die Studie wurde monozentrisch in der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt Operative Intensivmedizin, Campus Charité Mitte und Campus Virchowklinikum an der Charité Universitätsmedizin Berlin durchgeführt. Die Studie wurde im November 2013 nach Genehmigung der Ethikkommission gestartet und im Mai 2019 beendet. Es wurden insgesamt 60 Patienten der beiden Charité Standorte CCM und CVK eingeschlossen, davon 14 kardiochirurgische und 46 abdominalchirurgische Patienten. Von diesen erhielten 28 Patienten das Verum Dexmedetomidin.

### **7.2. Screening und Randomisierung**

Patienten wurden anhand der OP-Pläne des Folgetages gescreent. Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien, sowie mündlicher und schriftlicher Einwilligung der Patienten erfolgte die Randomisierung. Die Randomisierung erfolgte mittels einer seitens der Biometrie erstellten Blockrandomisierungsliste (Stratum 1: Kardio-/ abdominalchirurgische Operation, Stratum 2: Therapie mit oder ohne  $\beta$ -Blocker). Im Anschluss erfolgte die zufällige Zuteilung der Teilnehmer je Untergruppe in die Studiengruppen Verum oder Placebo.

### **7.3. Ein- und Ausschlusskriterien**

Der Einschluss der Patienten erfolgte mithilfe von festgelegten Einschlusskriterien:

- Alter  $\geq$  60 Jahre
- beide Geschlechter
- elektive kardio- und abdominalchirurgische Operationen an den Standorten CCM und CVK
- Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung
- postoperative Schmerztherapie gemäß der S3-Leitlinie
- intraoperative Schmerztherapie mit Regionalverfahren und/ oder Sufentanil/ Fentanyl
- Narkoseführung in der Kardiochirurgie nach HLM-Standard

- medikamentöse Prämedikation ausschließlich mit Benzodiazepinen
- Narkoseinduktion mittels Propofol als Standardhypnotikum
- postoperative Applikation von Benzodiazepinen ausschließlich zur Anxiolyse

Ausschlusskriterien waren:

- bekannte Unverträglichkeit oder Allergie gegen Dexmedetomidin oder einen der Inhaltsstoffe
- fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudonymisierter Krankheitsdaten im Rahmen der klinischen Prüfung
- Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
- Mitarbeiter der Charité Universitätsmedizin
- Analphabetismus
- keine ausreichenden Kenntnisse der deutschen Sprache
- manifeste neurokognitive Beeinträchtigung definiert als MMSE < 24
- schwere Hör- oder Sehbehinderung
- Schädelhirntrauma in der aktuellen Anamnese
- intrakranielle Blutung innerhalb eines Jahres vor Studieneinschluss
- psychiatrische Erkrankung
- Abhängigkeitsanamnese (übermäßiger Alkohol- oder Drogenkonsum)
- akute Intoxikation
- bekannte Schwangerschaft oder positiver Schwangerschaftstest, Stillzeit
- Patienten ohne festen Wohnsitz oder Umstände, die eine telefonische oder postalische Erreichbarkeit für die Untersuchung drei Monate postoperativ gefährden
- Teilnahme an einer anderen klinischen Prüfung nach dem deutschen Arzneimittelgesetz zum Zeitpunkt des Einschlusses und während der Teilnahme an dieser klinischen Prüfung
- hämodynamisches Versagen zum Zeitpunkt der Randomisierung (schwere Hypotonie mit mittlerem arteriellem Blutdruck < 55 mmHg trotz Vasopressoren und optimierter Vorlast)
- AV-Blockierung II. oder III. Grades (ohne Schrittmacher)
- schwere Bradykardie (präoperativ dauerhafte Herzfrequenz < 50/ min)
- Rückenmarksverletzung mit autonomer Dysregulation
- präoperatives akutes cerebrovasculäres Ereignis mit neurologischen Residuen

- Leberinsuffizienz (Child C Zirrhose, MELD Score > 17)
- Applikation von Remifentanyl während der Operation
- postoperative, tiefe Sedierung ab RASS -4
- Gabe von Clonidin während der Gabe des Prüfpräparates
- zusätzliche Gabe von Dexmedetomidin bis drei Monate nach Einschluss

#### 7.4. Prüfpräparatgabe

Die Patienten erhielten Verum (Dexmedetomidin) oder Placebo (NaCl 0,9 %). Die Zubereitung der Prüfmedikation erfolgte über die hauseigene Apotheke. Zur Berechnung der Dosierung des Prüfpräparates erfolgte zunächst die Bestimmung des adjustierten Idealgewichts des Patienten mithilfe folgender Formel:

$$ABW = IBW + 0,4 \times (\text{aktuelles Gewicht} - IBW)$$

$$IBW \text{ in kg} = (\text{Körpergröße} - 100 \text{ cm}) - 10 \%$$

Das Prüfpräparat wurde intraoperativ nach anästhesiologischer Einleitung mit einer Laufrate von 0,7 µg/kgABW/h gestartet. 30 Minuten vor Extubation erfolgte die Reduktion auf 0,4 µg/kgABW/h. Bei intraoperativem Auftreten von mit dem Verum assoziierten Nebenwirkungen, wie Hypotonien und Bradykardien, die weder durch Volumen-, noch Atropingabe kontrollierbar waren, konnte die Laufrate gemäß Studienprotokoll auf 0,2-0,4 µg/kgABW/h angepasst werden. Bei Zeichen einer Übersedierung bzw. eines Narkosenachhanges wurde das Prüfpräparat 30 Minuten lang pausiert. Im Falle einer Nachbeatmung wurde postoperativ unmittelbar ein Ziel-RASS-Score von 0/-1 (Vgl. Tabelle 2) angestrebt. Sodann erfolgte alle 20 Minuten eine schrittweise Reduktion der Studienmedikation um 50 %. Die maximale Applikationsdauer betrug laut Protokoll 48 Stunden. Im Falle der Verlegung auf eine Normalstation musste die Prüfpräparatgabe mindestens drei Stunden beendet worden sein.

Anästhesie	vor Extubation	nach Extubation
Einleitung mit Opioid und Hypnotikum (Sevofluran, Propofol) gemäß SOP, Steuerung nach Narkosetiefe <b>Start des Prüfpräparates:</b> 175 µl/kgABW/h = 0,7 µg/kgABW/h	Beendigung der Sedierung mit Sevofluran  <b>Prüfpräparat:</b> 100 µl/kgABW/h = 0,4 µg/kgABW/h	     <b>Prüfpräparat:</b> Ziel-RASS 0/-1 50-350 µl/kgABW/h

Dexmedetomidin	Dexmedetomidin  ggf. Pausierung zur Extubation für 30 min	= 0,2-1,4 µg/kgABW/h  Dexmedetomidin  Dauer max. 48h, Beendigung der Gabe, wenn Ziel-RASS ohne Prüfpräparat mind. 2 h erreicht war
Applikation von Clonidin war intra- und postoperativ nicht gestattet.		

Tabelle 2: Perioperative Administration des Prüfpräparates Dexmedetomidin

Anmerkung: Diese Tabelle wurde adaptiert dem Prüfplan entnommen.

## 7.5. Beschreibung perioperativ erhobener Parameter

### 7.5.1. Perioperative Visiten

Präoperativ wurden das Alter, das Geschlecht, der BMI, der höchste Bildungsabschluss und die Anzahl der Schul- und Bildungsjahre erhoben. Komorbiditäten wurden mithilfe der ASA-Klassifikation und des korrigierten Charlson-Komorbiditätsindex abgebildet (Vgl.7.6.1.1. Verwendete Scores). Intraoperativ wurden das Operationsgebiet, die Operationsdauer und die Tiefe der intraoperativen Narkoseführung erfasst. Wir visitierten die Patienten postoperativ bis zum Tag der Entlassung, jedoch max. fünf Tage, zwei Mal täglich. Dabei erfolgte das Delirscreening mittels CAM (Vgl. Tabelle 5). Die Länge der ITS- und Krankenhausbehandlung wurden ebenfalls erhoben.

#### 7.6.1.1. Verwendete Scores

Die ASA-Klassifikation hilft bei der Abschätzung des perioperativen Risikos, das in sechs Schweregrade eingeteilt wird.<sup>60</sup>

ASA	Beschreibung	Beispiele zur jeweiligen Gruppe
<b>I</b>	Gesunder Patient	Keine organischen, physiologischen Einschränkungen
<b>II</b>	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung ohne wesentliche Leistungseinschränkung	Gut eingestellte arterielle Hypertonie Suffizient behandelter Diabetes mellitus BMI 25- 35 kg/m <sup>2</sup> COPD/ Asthma ohne Leistungseinschränkung Nikotinkonsum

<b>III</b>	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung mit wesentlicher Leistungseinschränkung	KHK: Angina pectoris CCS I- II Herzinsuffizienz NYHA I-II Insuffizient behandelte Hypertonie Über drei Monate zurückliegender Myokardinfarkt Diabetes mellitus mit Folgeschäden BMI > 35 kg/m <sup>2</sup> oder < 18 kg/m <sup>2</sup> COPD/ Asthma mit klinischer Leistungseinschränkung Suffizient behandelte Niereninsuffizienz Alkoholabhängigkeit
<b>IV</b>	Patient mit schwerster Allgemeinerkrankung, die eine konstante Bedrohung für das Leben des Patienten darstellt	Instabile KHK: Angina pectoris CCS III -IV Dekompensierte Herzinsuffizienz NYHA III und IV Hypertensive Krise Akutes Koronarsyndrom Weniger als drei Monate zurückliegender Myokardinfarkt Hyperglykämisches oder ketoazidotisches Koma Respiratorische Insuffizienz Dekompensierte Leber- oder Niereninsuffizienz Sepsis
<b>V</b>	Moribunder Patient, der ohne Operation voraussichtlich nicht überleben wird	Massive Lungenarterienembolie Schock mit Multiorganversagen Rupturiertes Aortenaneurysma Polytrauma Schwere intrakranielle Blutung
<b>VI</b>	Hirntoter Patient, Organspender	

Tabelle 3: ASA-Klassifikation

Anmerkung: Diese Tabelle wurde adaptiert dem CRF entnommen.

Der Charlson-Komorbiditätsindex dient zur Erfassung der Mortalität und Morbidität eines Patienten.<sup>61</sup> Mithilfe der prognostisch relevanten Nebenerkrankungen wird ein Wert berechnet. In Falle von Erkrankungen, bei denen mehrere Schweregrade möglich sind, wurde ausschließlich die höchste Bewertung gezählt.<sup>62</sup>

Herzinfarkt	1
Herzschwäche	1
Durchblutungsstörungen der Beine	1
Hirngefäßerkrankungen	1

Demenz	1
Chronische Lungenerkrankung	1
Rheumatoide Weichteilerkrankungen (Kollagenose)	1
Magen-Zwölffingerdarmgeschwür	1
Leichte Lebererkrankung	1
Zuckerkrankheit (ohne Endorganschäden)	1
Halbseitenlähmung	2
Mäßig schwere und schwere Nierenerkrankung	2
Zuckererkrankung mit Endorganschäden	2
Tumorerkrankung (solider Tumor, nicht metastasiert)	2
Blutkrebs	2
Lymphdrüsenkrebs	2
Mäßig schwere und schwere Lebererkrankung	3
Metastasierter solider Tumor	6
AIDS	6
<b>Summe</b>	

Tabelle 4: Charlson-Komorbiditätsindex

Anmerkung: Diese Tabelle wurde dem CRF entnommen.

### 7.6.1.2. Delir, Analgesie und Sedierungsmanagement

Die Patienten wurden zwei Mal täglich auf die Entwicklung eines Delirs gescreent. Das Delirmonitoring erfolgte anhand validierter Messinstrumente entsprechend der S3-Leitlinie für Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin.<sup>63</sup> Tabelle 5 gibt eine Übersicht der von uns genutzten Screeningmethode auf Normalstation.<sup>64</sup> Der modifizierte CAM-ICU wurde auf Intensivstation angewandt.<sup>65</sup>

<b>Delirscreening</b>	<b>„Confusion Assessment Method“ (CAM)</b>
<b>Beschreibung</b>	1. Akuter Beginn und/ oder fluktuierender Verlauf 2. Aufmerksamkeitsstörung (ANANAS-Baum) 3. Unorganisiertes Denken <i>(Schwimmt ein Stein auf Wasser? Schwimmen Fische im See?)</i> <i>Wiegt 1 Kilo mehr als 2 Kilo?</i> <i>Kann man mit einem Hammer einen Nagel in die Wand schlagen?)</i>

	4. Veränderte Bewusstseinslage (RASS $\neq$ 0)
<b>Auswertung</b>	Zur Diagnose eines Delirs müssen die Kriterien 1 und 2, sowie zusätzlich 3 oder 4 erfüllt sein

Tabelle 5: Delirscreening mittels CAM

Anmerkung: Diese Tabelle wurde adaptiert dem CRF entnommen.

Mithilfe der Numerischen Rating-Skala (NRS) wurden die Schmerzen der Patienten erfasst. Null steht für keine Schmerzen und 10 für die am stärksten, vorstellbaren Schmerzen.

Die Richmond Agitation Sedation Scale (RASS) dient der Beurteilung der Sedierungstiefe des Patienten.<sup>66</sup>

Wehrhaft	+4
Sehr agitiert	+3
Agitiert	+2
Unruhig	+1
Wach und ruhig	0
Schläfrig	-1
Leicht sediert	-2
Moderat sediert	-3
Tief sediert	-4
Nicht erweckbar	-5

Tabelle 6: RASS-Score

Anmerkung: Diese Tabelle wurde dem CRF entnommen.

### 7.6.1.3. Tiefe, intraoperative Narkoseführung

Ein Wechsel von normalen EEG-Mustern („Bursts“) der Großhirnrinde und niedrigamplitudigen EEG-Mustern bis zum isoelektrischen EEG („Suppression“) bezeichnet man als sogenannte „Burst suppression“. Diese ist Ausdruck einer tiefgreifenden Unterdrückung der Hirnrindenaktivität und kann bei einer tiefen, intraoperativen Narkoseführung auftreten.

Für die Beurteilung des aktuellen Grades der Sedierung und Anästhesie des Patienten nutzten wir eine intraoperative Narkosetiefenmessung mit präfrontaler EEG-Ableitung (SedLine der Firma Masimo®). Das EEG Signal wird nach Extraktion in ein berechnetes Maß für die Gehirnaktivität, den sogenannten Patient State Index (PSI), umgewandelt. Dieser reicht von 0-100, wobei 100

angibt, dass der Patient vollständig wach ist. PSI Werte von 25-50 gelten als optimaler Bereich zur Narkoseführung. Wir definierten PSI-Werte < 25 über mindestens 15 Minuten als tiefe, intraoperative Narkoseführung.<sup>67,68</sup>

## **7.6. Kognitive Testung und Follow-Up**

### **7.6.1. Screening für das Vorliegen schwergradiger neurokognitiver Störungen mittels MMSE**

Die MMSE ist ein orientierendes Screening-Instrument zur Überprüfung des Schweregrades neurokognitiver Defizite und Gedächtnisstörungen. Sie wird klinisch bei Verdacht auf demenzielle Geschehen eingesetzt. Der Test prüft innerhalb kurzer Zeit das zeitliche und räumliche Orientierungsvermögen, die Merk- und Erinnerungsfähigkeit, die Aufmerksamkeit, die Rechenfähigkeit, das Sprachvermögen und das Verständnis des Patienten. Für jede richtige Beantwortung einer Frage oder korrekte Ausführung einer einfachen Handlung bekommt der Patient jeweils einen Punkt. Die maximale zu erreichende Punktzahl liegt bei 30 Punkten.<sup>69</sup> Eine MMSE von weniger als 24 Punkten gibt Hinweis auf eine manifeste neurokognitive Beeinträchtigung und war ein Ausschlusskriterium unserer Studie.

### **7.6.2. Formale neurokognitive Testung (neurokognitive Testbatterie)**

Entsprechend der Consensusempfehlungen nach Murkin et al. erfolgte die neurokognitive Testung präoperativ, zum Zeitpunkt der Entlassung (spätestens am 14. postoperativen Tag) und drei Monate postoperativ mittels der neuropsychologischen Testbatterie „Cambridge Neurophysiological Test Automated Battery“ (CANTAB).<sup>5</sup>

Dabei wurden vier computerisierte Tests, sowie zwei nicht-computerisierte Tests (Paper-Pencil-Tests) verwendet. Um mögliche Lerneffekte minimal zu halten, variierten Wörter, Figuren, sowie deren räumliche und zeitliche Anordnung zu den jeweiligen Testzeitpunkten (Verwendung paralleler Testversionen). Während der kognitiven Testung achteten wir auf eine geräuscharme Umgebung, sowie die Vermeidung von Unterbrechungen, um mögliche Interferenzen zu vermeiden.

### **7.6.3. Auswahl neurokognitiver Testparameter**

<b>Neurokognitiver Test</b>	<b>Testparameter</b>	<b>Geprüfte Domäne</b>
<b>Choice Reaction Time</b>	CRT mean correct	<b>Domäne:</b> Aufmerksamkeit

<b>Test (CRT)</b>	latency	<b>Subdomänen:</b> „Alertness“, selektive Aufmerksamkeit, Verarbeitungsgeschwindigkeit
<b>Pattern Recognition Memory Test (PRM)</b>	PRM percent correct delayed	<b>Domäne:</b> Lernen und Gedächtnis <b>Subdomäne:</b> nonverbal (visuelles) Gedächtnis
<b>Spatial Recognition Memory Test (SRM)</b>	SRM mean correct latency SRM percent correct	<b>Domäne:</b> Lernen und Gedächtnis <b>Subdomäne:</b> nonverbal (räumliches) Gedächtnis
<b>Spatial Span Test (SSP)</b>	SSP Spatial Span Length	<b>Domäne:</b> Lernen und Gedächtnis <b>Subdomäne:</b> nonverbal (räumliches) Kurzzeitgedächtnis
<b>Verbal Learning and Retention Test (VLT)</b>	a) VLT acquisition (n1 + n2 + n3)  b) VLT consolidation (n4 - n3)	<b>Domäne:</b> Lernen und Gedächtnis <b>Subdomäne:</b> verbales (Langzeit-) Gedächtnis a) Lernleistung (Summe der erinnerten Wörter aus den drei Lerndurchgängen) b) Konsolidierung (erfasst über den Verlust nach zeitlicher Verzögerung)
<b>Stroop-Colour-Word-Interference-Test (SWC)</b>	Stroop Teil C (Anzahl richtig genannter Farben auf 45 Sekunden normiert)	<b>Domäne:</b> exekutive Funktion <b>Subdomäne:</b> kognitive Kontrolle/ Interferenzneigung

Tabelle 7: Neurokognitive Testparameter und geprüfte Domänen

Die Auswahl der domänenspezifischen neurokognitiven Tests erfolgte mithilfe neuropsychologischer Expertise. Ziel war es, ein bestimmtes Spektrum neurokognitiver Domänen abzubilden. Dieses enthielt die Domänen Lernen und Gedächtnis, exekutive Funktionen und Aufmerksamkeit (Vgl. Tabelle 7).

Anhand der Daten der Kontrollgruppe wurden die einzelnen Testparameter auf Normalverteilung und Varianz geprüft. Alle Tests verzeichneten eine hohe Varianz und waren normalverteilt. Deshalb verzichteten wir auf eine Logtransformierung.

Die Retest-Reliabilität bezeichnet den Grad der Übereinstimmung der Testergebnisse bei denselben Probanden mit demselben Test bei mehreren Wiederholungsprüfungen. Sie gibt damit Aufschluss über die Zuverlässigkeit und Stabilität des neurokognitiven Tests über einen Zeitraum. Durch die Berechnung des Intraklassen-Korrelationskoeffizienten (ICC) zwischen den Testzeitpunkten präoperativ und bei Entlassung, sowie zwischen präoperativ und drei Monate postoperativ, prüften wir die Stabilität des Tests über diese Zeitspannen. Wir strebten bei der Auswahl einen Korrelationskoeffizienten von  $> 0,75$  oder einen Wert von Cronbachs alpha  $> 0,8$  an. Dieses Ziel erfüllten leider nicht alle eingeschlossenen, neurokognitiven Tests. Die ICC Werte reichten von 0,222 bis 0,940 und Cronbachs alpha von 0,222 bis 0,945.

Folgende acht Testparameter wurden auf der Basis dieser Analysen zur Diagnose postoperativer kognitiver Störungen herangezogen:

1. CRT mean correct latency
2. PRM percent correct delayed
3. SRM mean correct latency
4. SRM percent correct
5. Spatial Span length
6. VLT acquisition ( $n1 + n2 + n3$ , Vgl. 7.6.3.1. Visual Verbal Learning and Retention Test (VLT))
7. VLT consolidation ( $n4 - n3$ , Vgl. 7.6.3.1. Visual Verbal Learning and Retention Test (VLT))
8. Stroop Teil C (Anzahl richtig genannter Farben auf 45 Sekunden normiert)

### **7.6.3.1. Visual Verbal Learning and Retention Test (VLT)**

Der VLT prüft das verbale (Langzeit-) Gedächtnis.<sup>70</sup> In insgesamt drei Lernphasen werden dem Probanden dieselben auf dem Bildschirm erscheinenden 15 Begriffe laut vorgelesen. Im Anschluss wird der Proband aufgefordert, diese so vollständig wie möglich, wiederzugeben. In der statistischen Auswertung des Testparameters „VLT acquisition“ addierten wir die Anzahl der richtig genannten Wörter der drei Lernrunden ( $n1 + n2 + n3$ ). Es erfolgt ein erneuter Abruf nach 20 Minuten zur Prüfung der Konsolidierung nach zeitlicher Verzögerung. In der statistischen Auswertung des Testparameters „VLT consolidation“ subtrahierten wir die richtig genannten Wörter der zeitlich verzögerten Lernphase mit der dritten Lernphase ( $n4 - n3$ ). Zu den jeweiligen Testzeitpunkten wurden unterschiedliche Wortlisten verwendet.

Bett	Katze	Zug
Gitarre	Messer	Zitrone
Ring	Tiger	Sonne

Tabelle 8: VLT nach Vorlage des CRF

### 7.6.3.2. Stroop-Colour-Word-Interference-Test (SWC)

Der SWC untersucht die Aufmerksamkeit, Schnelligkeit und Konzentration unter dem Einfluss von Störfaktoren. Der Patient wird aufgefordert die Farbe, in der die Farbwörter geschrieben sind, so schnell und gleichzeitig korrekt wie möglich, zu benennen. Bei Farbwörtern, die nicht der Druckfarbe entsprechen bzw. vice versa, steigen Reaktionszeit und Fehlerzahl.<sup>71</sup> Der Test, der exekutive Funktionen, neurokognitive Kontrolle und Interferenzneigung analysiert, wurde 1935 von John Ridley Stroop erfunden und publiziert.<sup>72</sup> In der statistischen Auswertung normierten wir die Anzahl der richtig genannten Antworten auf 45 Sekunden.



Abbildung 3: Testkarte des Stroop-Colour-Word-Interference-Test

Anmerkung: Adaptiert nach John Ridley Stroop<sup>72</sup>.

### 7.6.3.3. Pattern Recognition Memory Test (PRM)

Der PRM prüft das nonverbale, visuelle Gedächtnis. Dem Probanden wird eine Abfolge von 12 verschiedenen, abstrakten Mustern gezeigt. Im Anschluss muss der Proband bei Darstellung zweier abstrakter Muster, inklusive eines Distraktors, entscheiden, welches dieser Muster er bereits im ersten Durchgang gesehen hat. Eine weitere Abfolge von 12 Mustern wird am Ende der neuropsychologischen Testung nach einer gewissen Latenzzeit geprüft.<sup>73</sup>

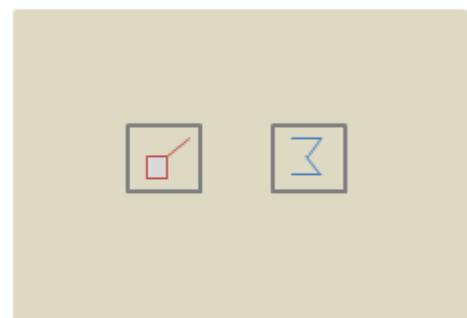


Abbildung 4: PRM nach Vorlage von CANTAB<sup>®</sup>

### 7.6.3.4. Spatial Recognition Memory Test (SRM)

Der SRM prüft das nonverbale, räumliche Erinnerungsvermögen. Nacheinander werden fünf Rechtecke an verschiedenen Positionen des Bildschirms gezeigt. Der Patient muss danach aus jeweils zwei sich an unterschiedlichen Stellen befindenden Rechtecken, inklusive eines

Distraktors, dasjenige auswählen, das im vorausgegangenen Durchlauf bereits an der entsprechenden Stelle positioniert war. Diese Aufgabe wird dreimalig wiederholt mit jeweils fünf neuen Lokalisationen der Rechtecke.<sup>73</sup>



Abbildung 5: SRM nach Vorlage von CANTAB®

### 7.6.3.5. Spatial Span Test (SSP)

Der SSP prüft das nonverbale, räumliche Kurzzeitgedächtnis. Auf dem Bildschirm werden weiße Rechtecke angezeigt, die in unterschiedlicher Reihenfolge, eins nach dem anderen, ihre Farbe ändern. Der Proband gibt als nächstes die Reihenfolge der sich farblich ändernden Rechtecke durch Berührung auf dem Bildschirm an. Die Testung startet mit zwei Kästchen. Der Proband hat insgesamt drei Versuche je Level. Bei Angabe der richtigen Reihenfolge, folgt automatisch das nächsthöhere Level mit einem zusätzlichen Rechteck, bis zu einer maximalen Abfrage von neun. Statistisch bewertet wurde die sogenannte „Span length“, als längste richtig benannte Abfolge von Rechtecken mit dem höchstmöglich zu erzielenden Wert von neun.

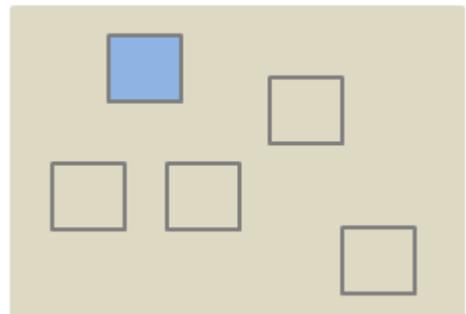


Abbildung 6: SSP nach Vorlage von CANTAB®

### 7.6.3.6. Choice Reaction Time Test (CRT)

Der CRT prüft die selektive Aufmerksamkeit, Alertness und Verarbeitungsgeschwindigkeit. Auf dem Bildschirm erscheinen über sieben Minuten lang in unregelmäßiger Reihenfolge Pfeile, die auf der linken Bildschirmhälfte nach links und auf der rechten Bildschirmhälfte nach rechts zeigend auftauchen. Aufgabe ist es, je nach Ausrichtung des Pfeils, so schnell wie möglich auf den linken oder rechten Knopf eines „press pads“ zu drücken. Gestartet wird mit einem Übungsintervall von 24 Runden. Danach folgen zwei Intervalle von je 50 Runden.<sup>73</sup> „Alertness“ beschreibt die ungerichtete Aufmerksamkeit und damit die allgemeine Reaktionsbereitschaft und Wachheit des Menschen. "Selektive Aufmerksamkeit" beschreibt dagegen eine gerichtete Aufmerksamkeit, d.h. die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit aktiv auf eine Reizquelle zu richten

und Irrelevantes zu unterdrücken. Der Test bildet damit die Konzentrationsfähigkeit und Fokussierung des Patienten ab.

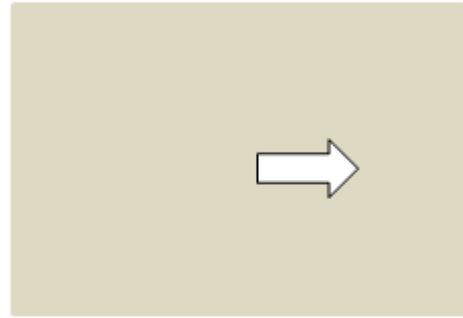


Abbildung 7: CRT nach Vorlage von CANTAB®

#### **7.6.4. Mortalität**

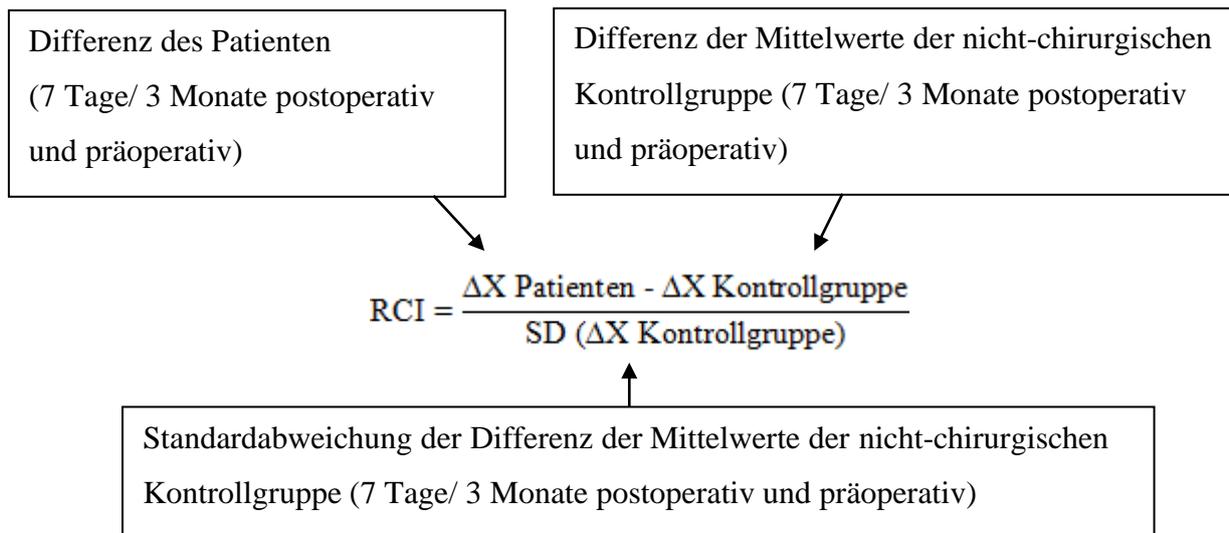
Die Mortalität wurde bis 90 Tage postoperativ erfasst.

#### **7.7. Auswertungsalgorithmus postoperativer kognitiver Störungen**

Zur statistischen Berechnung postoperativer kognitiver Störungen wandten wir die Dichotomisierungsmethode mittels „Reliable Change Index“ (RCI) an, die bereits zur Diagnostik postoperativer kognitiver Störungen in der ISPOCD Studie genutzt wurde.<sup>6,74</sup>

Bei dieser Methode wird für jeden neurokognitiven Test ein Z-Wert ermittelt. Die berechnete Differenz ( $\Delta X$ ) der prä- und postoperativ gemessenen Testwerte wird anschließend mit der im nicht-chirurgischen Kontrollkollektiv berechneten Differenz der beiden Testwerte subtrahiert ( $\Delta X_{\text{Patienten}} - \Delta X_{\text{Kontrollgruppe}}$ ).

Als Kontrollgruppe dienten nicht-chirurgische Probanden, die die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie erfüllten und mithilfe der gleichen neurokognitiven Testungen zu identischen Zeitpunkten untersucht wurden. Mithilfe dieser 15 Personen wurden Lerneffekte und normale Testwertvariationen analysiert (Git-Hub-Algorithmus).<sup>4</sup> Der ermittelte Differenzwert wurde im Anschluss durch die erwartete Differenz der Standardabweichung geteilt:



Mittels Summation und Division durch die Standardabweichung der Summe der Z-Werte ( $\sum RCI$ ) wurde ein kombinierter Z-Wert für alle durchgeführten Tests berechnet:

$$Z \text{ kombiniert } (\sum RCI) = \frac{\sum Z \text{ Patienten}}{SD (\sum Z \text{ Kontrollgruppe})}$$

Postoperative kognitive Störungen definierten wir als einen Reliable Change Index (RCI) von  $\leq -1,96$  in mindestens zwei neurokognitiven Testparametern und/ oder einen kombinierten Z-Wert von  $\leq -1,96$ . Ein Z-Wert von  $-1,96$  bedeutet in diesem Fall, dass 2,5 % der Vergleichskohorte ein schlechteres Ergebnis erzielt haben.

**Auswertungsalgorithmus postoperativer kognitiver Störungen:**

Reliable change index (RCI)  $\leq -1.96$  in mindestens zwei neurokognitiven Testparametern  
 UND/ ODER  
 Kombiniertes Z-Wert ( $\sum$  Reliable change index (RCI))  $\leq -1.96$

**7.7.1. Imputation unvollständiger neurokognitiver Testungen**

Die Imputation fehlender Werte erfolgte bei patientenunabhängigen Gründen wie Absturz des Computers oder nicht funktionierendem „press pad“ mit der „Random forest-Methode“.<sup>75</sup> Bei dieser screenet der Computer alle Werte vom Patienten und ordnet diesem systematisch und randomisiert einen Wert zu, der weder ein zu gutes, noch ein zu schlechtes Ergebnis widerspiegelt. Die Imputation fehlender Werte erfolgte bei patientenabhängigen Gründen, wie fehlender oder nachlassender Konzentration oder ausbleibender Teilnahmebereitschaft, sowie

Verständnisproblemen der Testinstruktion, die zum Testabbruch führten, mit der „Worst case-Methode“. Dabei wird dem Patienten der schlechteste Wert der Vergleichsgruppe in dieser neurokognitiven Testung zugeordnet. Verstorbene Patienten wurden nicht imputiert.

## **7.8. Auswertung und Statistik**

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit der Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS® Version 25.0). Die berechneten Daten wurden als Median mit Interquartilsabstand angegeben. Die Auswertung der Parameter erfolgte bei metrischen oder ordinalen Variablen mit dem Mann-Whitney-U-Test, während der Chi-Quadrat-Test bei kategorialen und nominalen Variablen eingesetzt wurde. Die Angabe der Ergebnisse erfolgte als Odds Ratios (ORs) mit den dazugehörigen 95 %-Konfidenzintervallen. Als signifikant wurden p-Werte  $< 0,05$  betrachtet.

## **8. Ergebnisse**

### **8.1. Einschlussbaum**

Von insgesamt 484 gescreenten Patienten wurden 421 Patienten ausgeschlossen. Es wurden mit einer Einschlussquote von 13 % 63 Patienten randomisiert, von denen 59 Patienten in die Datenanalyse eingingen, davon jeweils 27 in der Verumgruppe und 32 in der Placebogruppe. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus konnten 46 Fälle und drei Monate postoperativ 31 Fälle einer kognitiven Testung zugeführt und bezüglich der Studienendpunkte dNCR und POCD ausgewertet werden (Vgl. Abbildung 8).

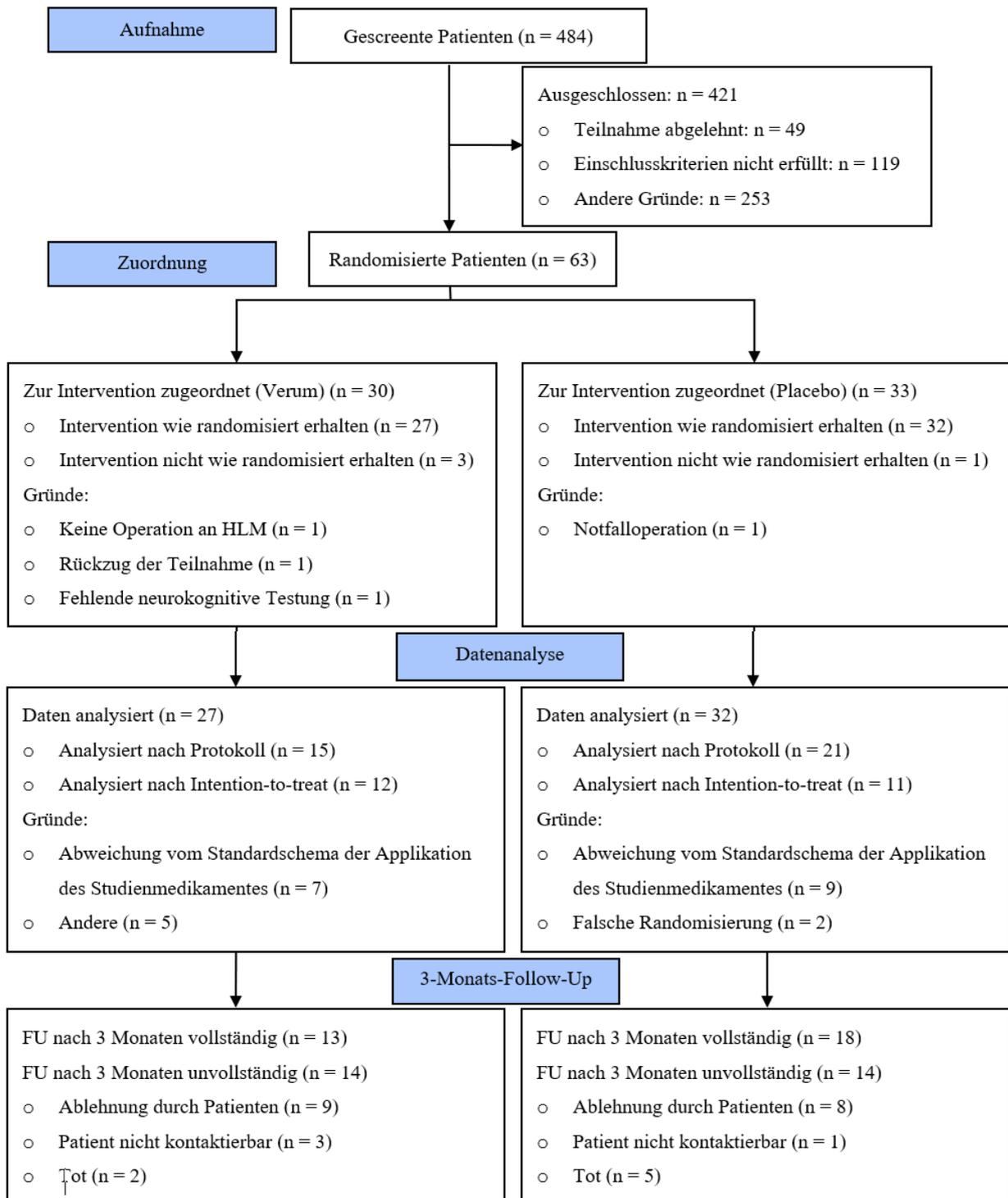


Abbildung 8: Einschlussbaum

## 8.2. Vollständigkeit der neurokognitiven Testung

Die Teilnahme und Vollständigkeit der neuropsychologischen Testungen zu den geplanten Follow-Up Zeitpunkten unterschieden sich innerhalb der Placebo- und Verumgruppe nicht ( $p = 0,058$  bei Entlassung und  $p = 0,213$  drei Monate postoperativ). Eine Übersicht gibt Tabelle 9.

Der Anteil fehlender Testungen, insbesondere zum Zeitpunkt drei Monate nach Einschluss, war in allen Gruppen sehr hoch.

<b>Zeitpunkt</b>	<b>Vollständigkeit der neurokognitiven Testung</b>	<b>Placebo</b> (n = 32)	<b>Verum</b> (n = 27)	<b>Kontrollgruppe</b> (n = 15)
Präoperativ	Testung durchgeführt	n = 32 (100 %)	n = 27 (96 %)	n = 15 (100 %)
	Testung vorzeitig abgebrochen	n = 0	n = 0	n = 0
	Patient verstorben	n = 0	n = 0	n = 0
	Fehlende Testung	n = 0	n = 1 (4 %)	n = 0
Bei Entlassung / sieben Tage	Testung durchgeführt	n = 25 (78 %)	n = 21 (75 %)	n = 13 (87 %)
	Testung vorzeitig abgebrochen	n = 2	n = 1	n = 0
	Patient verstorben	n = 4 (13 %)	n = 0	n = 0
	Fehlende Testung	n = 3 (9 %)	n = 7 (25 %)	n = 2 (13 %)
3-Monats-Follow-Up	Testung durchgeführt	n = 17 (53 %)	n = 14 (50 %)	n = 9 (60 %)
	Testung vorzeitig abgebrochen	n = 0	n = 0	n = 0
	Patient verstorben	n = 5 (16 %)	n = 0	n = 0
	Fehlende Testung	n = 10 (31 %)	n = 14 (50 %)	n = 6 (40 %)

Tabelle 9: Vollständigkeit der neurokognitiven Testungen Placebo vs. Verum und der nicht-operierten Kontrollgruppe

Anmerkung: % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

### 8.3. Vergleich der patientenbezogenen Basischarakteristika

#### 8.3.1. Placebo- und Verumgruppe

<b>Patientenbezogene Basischarakteristika</b>	<b>Placebo</b> (n = 32)	<b>Verum</b> (n = 27)	<b>fehlend</b>	<b>p-Wert</b>
Alter in Jahren Median (IQR)	69 (65,25 - 76,50)	70 (62 - 76)		0,801 <sup>1</sup>
Geschlecht männlich	23 (72 %)	19 (70 %)		0,735 <sup>2</sup>
BMI in kg/m <sup>2</sup> Median (IQR)	27,29 (24,9 - 32,08)	26,95 (23,83 - 30)		0,637 <sup>1</sup>
Höchster Bildungsabschluss Hauptschulabschluss	7 (28 %)	5 (24 %)	n = 7/	0,219 <sup>2</sup>

Mittlere Reife	13 (52 %)	7 (33 %)	n = 6	
Hochschulreife ((Fach-)Abitur)	2 (8 %)	1 (5 %)		
Hochschulabschluss	3 (12 %)	8 (38 %)		
Anzahl Schul- und Bildungsjahre	13	15	n = 8/ n = 6	0,181 <sup>1</sup>
Median (IQR)	(12 - 14,75)	(10,25 - 18,50)		
Korrigierter Charlson-Komorbidityindex Median (IQR)	2,5 (2 - 6)	4 (2 - 7)		0,175 <sup>1</sup>
ASA II	16 (50 %)	14 (52 %)		0,629 <sup>2</sup>
ASA III	16 (50 %)	13 (48 %)		0,629 <sup>2</sup>
MMSE Median präoperativ (IQR)	29 (28 - 29,75)	29 (27 - 30)		0,969 <sup>1</sup>

Tabelle 10: Patientenbezogene Basischarakteristika Placebo vs. Verum

Anmerkung: Mann-Whitney-Test für 2 unabhängige Stichproben<sup>1</sup>, Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup>, % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

Es gab hinsichtlich Alter, Geschlecht, BMI, Bildungsstatus, Komorbidität und präoperative MMSE Werte keine Unterschiede zwischen den Gruppen Placebo und Verum. Auffallend ist, dass deutlich mehr Männer (70 %), als Frauen (30 %) an der Studie teilnahmen.

### 8.3.2. Nicht-operierte Kontrollgruppe

<b>Basischarakteristika</b>	<b>Nicht-operierte Kontrollgruppe (n = 15)</b>	<b>fehlend</b>
Alter in Jahren Median (IQR)	74 (63 - 75)	
Geschlecht männlich	5 (33 %)	
Höchster Bildungsabschluss		
Hauptschulabschluss	4 (27 %)	
Mittlere Reife	2 (13 %)	
Hochschulreife (Fachabitur, Abitur)	5 (33 %)	
Hochschulabschluss	4 (27 %)	
Anzahl Schul- und Bildungsjahre Median (IQR)	13 (11,75 - 15,63)	n = 1
Korrigierter Charlson-Komorbidityindex Median (IQR)	1 (0 - 2)	
MMSE 1. Messzeitpunkt Median (IQR)	29 (28 - 30)	

MMSE 2. Messzeitpunkt/ sieben Tage, Median (IQR)	29 (27,50 - 30)	n = 2
MMSE 3. Messzeitpunkt/ 3-Monats-Follow-Up, Median (IQR)	29 (28 - 30)	n = 6

Tabelle 11: Basischarakteristika der nicht-operierten Kontrollgruppe

Anmerkung: % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

Die Merkmale der nicht-operierten Kontrollgruppe glichen bezüglich Alter, Bildungsstatus und MMSE der chirurgischen Kohorte. Der Frauenanteil überwog mit 67 % im Gegensatz zu dem chirurgischen Patientenkollektiv. Der Charlson-Komorbiditätsindex war in der nicht-operierten Kontrollgruppe niedriger.

## 8.4. Vergleich der behandlungsbezogenen Charakteristika und Outcome-Parameter der Placebo- und Verumgruppe

### 8.4.1. Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcome-Parameter

Behandlungsbezogene Basischarakteristika	Placebo (n = 32)	Verum (n = 27)	p-Wert
OP Gebiet			
Herz	8 (25 %)	6 (22 %)	0,917 <sup>2</sup>
Abdominal	24 (75 %)	21 (78 %)	
Schnitt-Naht-Zeit Median (IQR)	259,50 min (210,75 - 352,50)	262 min (165 - 352)	0,447 <sup>1</sup>
ITS-Behandlungsdauer Median (IQR)	67,77 h (23,35 - 114,91)	64,68 h (17,62 - 139,20)	0,715 <sup>1</sup>
Krankenhausbehandlungsdauer Median (IQR)	15,50 d (11,25 - 26,25)	18,00 d (11 - 32)	0,778 <sup>1</sup>
Tiefe, intraoperative Narkoseführung	18 (58 %)	22 (85 %)	0,03 <sup>2</sup>
Delir bis 5. postoperativen Tag	14 (44 %)	5 (19 %)	0,04 <sup>2</sup>
Mortalität bis 90 d postoperativ	5 (16 %)	0	0,03 <sup>3</sup>

Tabelle 12: Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcome-Parameter Placebo vs. Verum

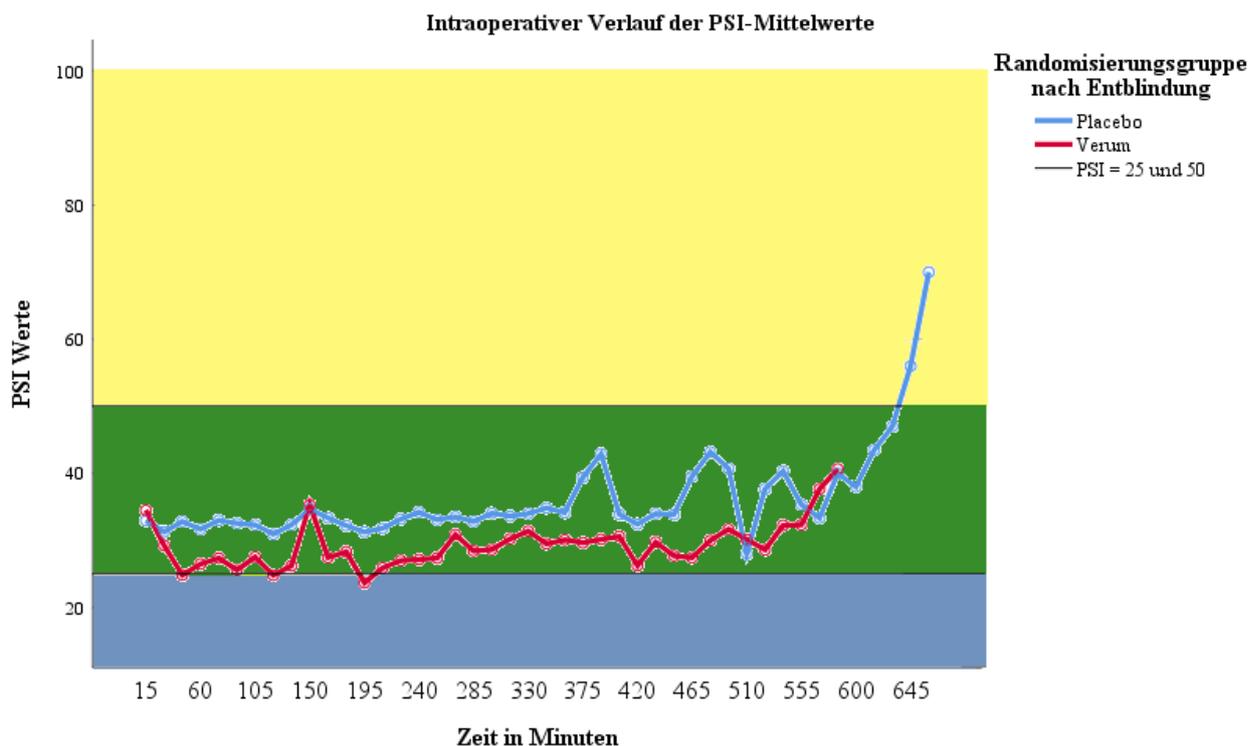
Anmerkung: Mann-Whitney-Test für 2 unabhängige Stichproben<sup>1</sup>, Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup>, 3-Monats-Mortalität berechnet mit Log Rank (Mantel-Cox)<sup>3</sup>, % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

Beide Gruppen unterschieden sich bezüglich des Operationssitus und der Operationszeit, sowie der Zeit der ITS- und Krankenhausbehandlungsdauer nicht (Vgl. Tabelle 12).

In der Verumgruppe waren tiefe, intraoperative Narkoseführungen signifikant häufiger.

In der Placebogruppe waren die Delirinzidenz bis zum 5. postoperativen Tag, sowie die Mortalität bis 90 Tage postoperativ signifikant höher. Abbildung 9 und Abbildung 10 stellen den Verlauf der intraoperativen Narkosetiefe und die Kaplan-Meier-Kurve grafisch dar.

### 8.4.2. Tiefe, intraoperative Narkoseführung



Zeit (min)	15	60	105	150	195	240	285	330	375	420	465	510	555	600	645
Patientenanzahl	49	55	58	54	46	38	31	25	24	15	13	8	6	2	1

Abbildung 9: Profildiagramm zur Darstellung des intraoperativen Verlaufes der PSI-Mittelwerte in Minuten im Vergleich Placebo vs. Verum

Die Darstellung der intraoperativen Narkoseführung erfolgte als Profildiagramm der Mittelwerte der PSI-Werte in 15 Minuten Intervallen je Gruppe (Vgl. Abbildung 9). Der grüne Bereich stellt den für die Narkose optimalen PSI-Bereich mit PSI-Werten zwischen 25-50 dar. Der blaue Bereich mit PSI Werten < 25 kennzeichnet die tiefe, intraoperative Narkoseführung. Wie bereits

oben erwähnt, traten tiefe, intraoperative Narkoseführungen in der Verumgruppe signifikant häufiger auf, als in der Placebogruppe ( $p = 0,03$ ).

### 8.4.3. 90-Tage-Mortalität

Die 90-Tage-Mortalität war in der Placebogruppe mit einem p-Wert von 0,03 signifikant erhöht (Vgl. Tabelle 13). Vier Patienten verstarben im Krankenhaus, ein Patient nach Entlassung. Einer der Verstorbenen hatte gemäß neurokognitiver Testung eine Pre-CI.

	Placebo	Verum	p-Wert
verstorben	5	0	0,03

Tabelle 13: 90-Tage-Mortalität

Anmerkung: Statistisch signifikant mit Log Rank (Mantel-Cox).

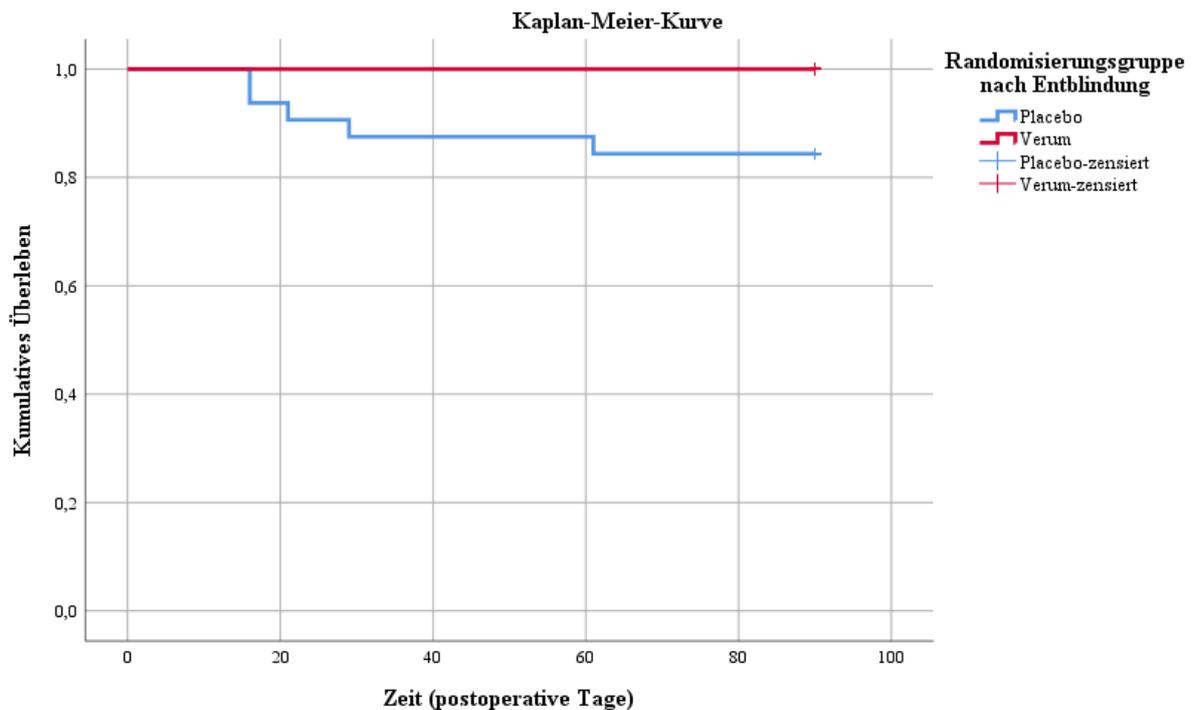


Abbildung 10: Kaplan-Meier-Kurve der Überlebenswahrscheinlichkeit Placebo vs. Verum

		keine dNCR (n = 24)	dNCR (n = 22)
Mortalität bis 90 d postoperativ	nein	24 (100 %)	21 (96 %)
	ja	0 (0 %)	1 (5 %)

Tabelle 14: Kreuztabelle Mortalität und dNCR

Aus der Kreuztabelle (Vgl. Tabelle 14) geht hervor, dass nur ein Patient, der eine dNCR entwickelte, innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage verstarb. Die anderen vier Todesfälle, von denen sich drei im Krankenhaus und einer nach Entlassung ereignete, wurden sieben Tage postoperativ nicht neurokognitiv getestet.

Entsprechend des geplanten Studienverlaufs führte ein Versterben innerhalb von 90 Tagen nach der Operation zu einer fehlenden kognitiven Testung nach drei Monaten. Da nur ein Patient, der entsprechend seiner kognitiven Testung sieben Tage nach der Operation oder bei Entlassung aus dem Krankenhaus die Kriterien für das Vorliegen einer dNCR erfüllte innerhalb der ersten 90 postoperativen Tage verstarb, ist eine Auswertung der abhängigen Variable Mortalität in einer univariaten Regression statistisch nicht aussagekräftig und wurde deshalb nicht durchgeführt.

### 8.5. Prävalenz und Inzidenz perioperativer neurokognitiver Störungen

	<b>Placebo</b> (n = 32)	<b>Verum</b> (n = 27)	<b>p-Wert</b>
Präoperativ vorbestehende neurokognitive Störung (Pre-CI)	1 von 32 (3 %)	2 von 27 (7 %)	0,456
Verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR)	13 von 25 (48 %)	9 von 21 (43 %)	0,382
Postoperative kognitive Störung (POCD)	2 von 17 (12 %)	2 von 14 (14 %)	0,835

Tabelle 15: Prävalenz von Pre-CI und Inzidenz von dNCR und POCD Placebo vs. Verum

Anmerkung: Chi-Quadrat-Test, % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

3 von 59 Patienten erfüllten die Kriterien für eine präoperativ vorbestehende neurokognitive Störung (Pre-CI, 5 %). Die geplante neurokognitive Testung zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus erfolgte im Durchschnitt am 9. postoperativen Tag (Median 9; IQR 6,75 - 14, Minimum 2, Maximum 56). Zu diesem Zeitpunkt erfüllten 22 von 46 Patienten die Kriterien für das Vorliegen einer dNCR (48 %).

Das geplante 3-Monats-Follow-Up erfolgte durchschnittlich am 101. postoperativen Tag (Median 101; IQR 94 - 120, Minimum 63, Maximum 200). Zu diesem Zeitpunkt erfüllten 4 von 31 Patienten die Kriterien für das Vorliegen einer POCD (13 %). Es gab keine Gruppenunterschiede bezüglich der Prävalenz von Pre-CI und der Inzidenzen von dNCR und POCD (Vgl. Tabelle 15). Abbildung 11 stellt die Ergebnisse grafisch dar.

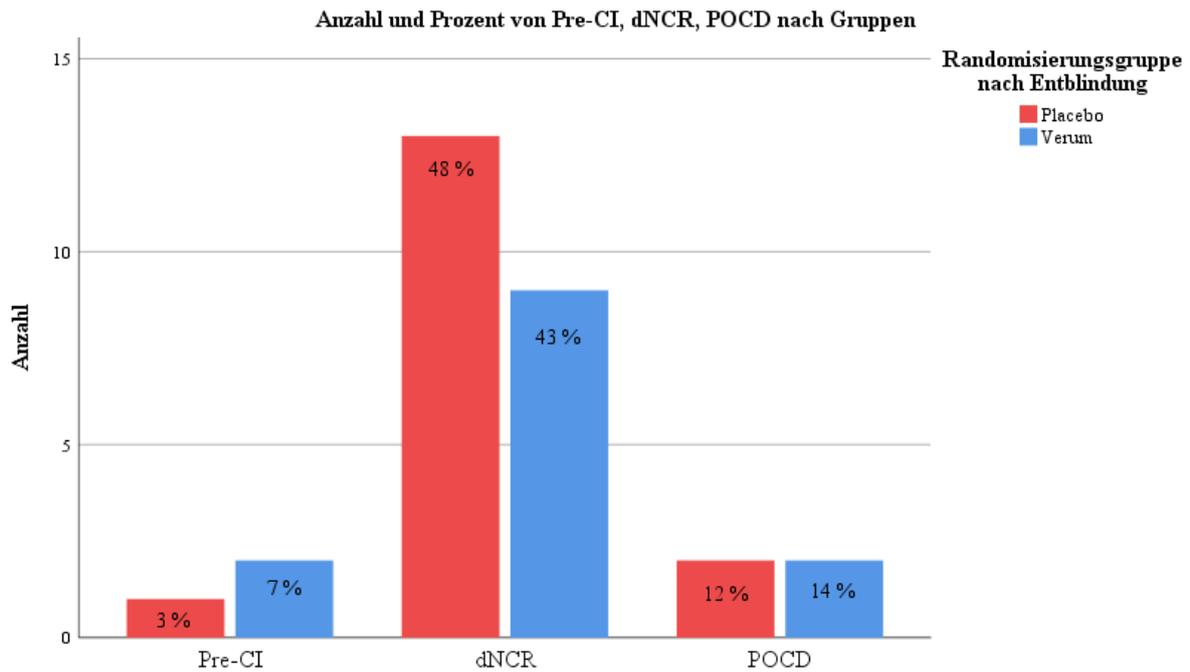


Abbildung 11: Balkendiagramm Anzahl und Prozent von Pre-CI, dNCR und POCD Placebo vs. Verum

### 8.6. Mini Mental Status Examination (MMSE)

	<b>Placebo</b> (n = 32)	<b>Verum</b> (n = 27)	<b>fehlend</b>	<b>p-Wert</b>
MMSE Median präoperativ (IQR)	29 (28 - 29,75)	29 (27 - 30)		0,969
MMSE Median bei Entlassung (IQR)	29 (28 - 30)	29 (27,50 - 29,50)	n = 7/ n = 6	0,757
MMSE Median 3 Monate postoperativ (IQR)	28 (28 - 29)	29 (28 - 30)	n = 15/ n = 13	0,159

Tabelle 16: Verlauf der MMSE präoperativ, bei Entlassung und 3 Monate postoperativ Placebo vs. Verum

Anmerkung: Mann-Whitney-Test für 2 unabhängige Stichproben.

Wie Tabelle 16 zeigt, gab es keine Unterschiede der MMSE Werte zwischen Verum und Placebo. In beiden Gruppen lag der Median zu jedem Testzeitpunkt bei 28-29 Punkten.

## 8.7. Ermittlung potentieller Einflussfaktoren (Confounder) auf die Inzidenz von dNCR

### 8.7.1. Patientenbezogene Basischarakteristika dNCR vs. keine dNCR

	dNCR (n = 22)	keine dNCR (n = 24)	fehlend	p-Wert
Alter in Jahren Median (IQR)	67 (63,75 - 73,25)	73,50 (66,50 - 77)		0,03 <sup>1</sup>
Geschlecht männlich	17 (77 %)	16 (67 %)		0,719 <sup>2</sup>
Korrigierter Charlson-Komorbiditätsindex Median (IQR)	2 (1 - 7)	4 (2 - 6,75)		0,511 <sup>1</sup>
ASA II	10 (46 %)	16 (67 %)		0,05 <sup>2</sup>
ASA III	12 (54 %)	8 (33 %)		0,05 <sup>2</sup>
BMI in kg/m <sup>2</sup> Median (IQR)	28 (26,28 - 33,55)	26,35 (23,66 - 29,83)		0,07 <sup>1</sup>
MMSE präoperativ Median (IQR)	29 (28 - 30)	29 (28 - 29,75)		0,733 <sup>1</sup>
Höchster Bildungsabschluss				
1 = Hauptschulabschluss	7 (39 %)	2 (11 %)	n = 4/	
2 = Mittlere Reife	7 (39 %)	8 (44 %)	n = 6	
3 = Hochschulreife	0 (0 %)	2 (11 %)		
4 = Hochschulabschluss	4 (22 %)	6 (33 %)		0,383 <sup>2</sup>
Gesamtzahl der Schul- und Ausbildungsjahre Median (IQR)	13 (11 - 17,50)	13 (11,50 - 16,25)	n = 5/ n = 6	0,961 <sup>1</sup>

Tabelle 17: Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf dNCR

Anmerkung: Mann-Whitney-Test für 2 unabhängige Stichproben<sup>1</sup>, Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup>, % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

In den Analysen zu potentiellen Einflussfaktoren auf die Inzidenz von dNCR war ausschließlich ein geringeres Alter mit einer höheren dNCR Inzidenz assoziiert (Vgl. Tabelle 17).

## 8.7.2. Behandlungsbezogene Basischarakteristika und Outcome-Parameter dNCR vs. keine dNCR

	dNCR (n = 22)	keine dNCR (n = 24)	fehlend	p-Wert
OP Gebiet				
Herz	7 (32 %)	6 (25 %)		
Abdominal	15 (68 %)	18 (75 %)		0,422 <sup>2</sup>
Schnitt-Naht-Zeit (min)	219	284,50		
Median (IQR)	(146,50 - 321,50)	(212,50 - 357)		0,141 <sup>1</sup>
ITS-Behandlungsdauer (h)	66,87	68,67	n = 1/	
Median (IQR)	(17,86 - 120,61)	(40,25 - 118,78)	n = 1	0,254 <sup>1</sup>
Krankenhausbehandlungs- dauer (d) Median (IQR)	13,50 (6 - 41)	18 (14,25 - 23)		0,545 <sup>1</sup>
Tiefe, intraoperative Narkoseführung	13 (62 %)	19 (79 %)	n = 1/ n = 0	0,431 <sup>2</sup>
Delir bis 5. postoperativen Tag	6 (27 %)	8 (33 %)		0,782 <sup>2</sup>

Tabelle 18: Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf dNCR

Anmerkung: Mann-Whitney-Test für 2 unabhängige Stichproben<sup>1</sup>, Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup>, % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

Die behandlungsbezogenen Charakteristika unterschieden sich in den Gruppen zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus nicht (Vgl. Tabelle 18).

## 8.8. Ermittlung potentieller Einflussfaktoren (Confounder) auf die Inzidenz von POCD

### 8.8.1. Patientenbezogene Basischarakteristika POCD vs. keine POCD

	POCD (n = 4)	keine POCD (n = 27)	fehlend	p-Wert
Alter in Jahren Median (IQR)	69 (61,75 - 76,25)	72 (65 - 77)		0,513 <sup>1</sup>
Geschlecht männlich	2 (50 %)	19 (70 %)		0,582 <sup>2</sup>
Korrigierter Charlson- Komorbiditätsindex Median	1,50 (1 - 6,50)	2 (1 - 6)		0,670 <sup>1</sup>

(IQR)				
ASA II	2 (50 %)	17 (63 %)		0,314 <sup>2</sup>
ASA III	2 (50 %)	10 (37 %)		0,314 <sup>2</sup>
BMI in kg/m <sup>2</sup> Median (IQR)	28,2 (26,58 - 35,3)	27,17 (23,4 - 30,5)		0,316 <sup>1</sup>
MMSE präoperativ Median (IQR)	29 (26,50 - 30)	29 (28 - 30)		0,977 <sup>1</sup>
Höchster Bildungsabschluss				
1 = Hauptschulabschluss	1 (33 %)	4 (18 %)	n = 1/	
2 = Mittlere Reife	0 (0 %)	11 (50 %)	n = 5	
3 = Hochschulreife	0 (0 %)	1 (5 %)		
4 = Hochschulabschluss	2 (67 %)	6 (27 %)		0,384 <sup>2</sup>

Tabelle 19: Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POCD

Anmerkung: Mann-Whitney-Test für 2 unabhängige Stichproben<sup>1</sup>, Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup>, % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

Statistisch gab es keine Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf die Inzidenz der postoperativen kognitiven Störung (Vgl. Tabelle 19).

### 8.8.2. Behandlungsbezogene Basischarakteristika und Outcome-Parameter POCD vs. keine POCD

	POCD (n = 4)	keine POCD (n = 27)	fehlend	p-Wert
OP Gebiet				
Herz	0 (0 %)	10 (37 %)		
Abdominal	4 (100 %)	17 (63 %)		0,214 <sup>2</sup>
Schnitt-Naht-Zeit (min) Median (IQR)	186 (102,75 - 377,25)	230 (200 - 333)		0,476 <sup>1</sup>
ITS-Behandlungsdauer (h) Median (IQR)	20,71 (4,53 - 25,39)	70,08 (23,02 - 122,48)	n = 0/ n = 2	0,02 <sup>1</sup>
Krankenhausbehandlungsdauer (d) Median (IQR)	18 (3,75 - 54)	15 (11 - 20)		0,932 <sup>1</sup>
Tiefe, intraoperative Narkoseführung	3 (75 %)	20 (74 %)		0,769 <sup>2</sup>

Delir bis 5. postoperativen Tag	0 (0 %)	11 (41 %)		0,226 <sup>2</sup>
---------------------------------	---------	-----------	--	--------------------

Tabelle 20: Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POCD

Anmerkung: Mann-Whitney-Test für 2 unabhängige Stichproben<sup>1</sup>, Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup>, % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

Eine kürzere Behandlung auf der Intensivstation war in den Analysen mit einer höheren POCD Inzidenz assoziiert (Vgl. Tabelle 20).

### 8.9. Univariate Regression zur Inzidenz der dNCR

Unabhängige Variable	OR (95 % CI)	p-Wert
Randomisierungsgruppe (Verum)	0,692 (0,22; 2,23)	0,537
Alter (Jahre)	0,894 (0,81; 0,99)	0,03
Geschlecht (weiblich)	1,700 (0,46; 6,3)	0,427
Delir (Auftreten eines Delirs)	0,750 (0,21; 2,66)	0,656
Tiefe, intraoperative Narkoseführung (PSI < 25)	0,428 (0,11; 1,60)	0,208
ASA (höhere Klassifikation)	0,417 (0,13; 1,37)	0,151
MMSE präoperativ (Punkte)	0,854 (0,54; 1,35)	0,498
Bildungsabschluss (höherer Abschluss)	0,357 (0,08; 1,52)	0,164

Tabelle 21: Univariate Regression zur Inzidenz der dNCR mit Aufführung von Odds Ratio und p-Wert

In der univariaten Regression war ein jüngeres Alter mit einer erhöhten Inzidenz der dNCR assoziiert ( $p = 0,03$ , Vgl. Tabelle 21). In Bezug auf andere potentielle Einflussfaktoren gab es keine signifikanten Ergebnisse.

### 8.10. Univariate Regression zur Inzidenz der POCD

Unabhängige Variable	OR (95 % CI)	p-Wert
Randomisierungsgruppe (Verum)	1,250 (0,15; 10,23)	0,835
Alter (Jahre)	0,948 (0,80; 1,12)	0,531
Geschlecht (weiblich)	0,421 (0,05; 3,53)	0,425
Delir (Auftreten eines Delirs)	0,000 (0,00)	0,999
Tiefe, intraoperative Narkoseführung (PSI < 25)	1,050 (0,09; 11,82)	0,968

ASA (höhere Klassifikation)	0,588 (0,07; 4,85)	0,622
MMSE präoperativ (Punkte)	0,873 (0,40; 1,9)	0,731
Bildungsabschluss (höherer Abschluss)	4,286 (0,33; 55,59)	0,266

Tabelle 22: Univariate Regression zur Inzidenz der POCD mit Aufführung von Odds Ratio und p-Wert

	<b>POCD (n = 4)</b>	<b>kein POCD (n = 27)</b>	<b>OR</b>	<b>p-Wert</b>
Delir	0 (0 %)	11 (41 %)	0,000	0,999
kein Delir	4 (100 %)	16 (59 %)	-	-

Tabelle 23: Kreuztabelle Delir und POCD zur Erklärung der OR von 0,000

Anmerkung: % = Anteil der Patienten der jeweiligen Randomisierung.

In Bezug auf potentielle Einflussfaktoren auf POCD gab es keine signifikanten Ergebnisse (Vgl. Tabelle 22). Unsere Studienergebnisse zeigen keinen Zusammenhang von dNCR und POCD und dem postoperativen Auftreten eines Delirs. Die Patienten, die eine POCD entwickelten, hatten postoperativ kein Delir (Vgl. Tabelle 23).

### 8.11. Univariater Vergleich potentieller Einflussfaktoren auf dNCR

	<b>dNCR (n = 22)</b>	<b>p-Wert</b>
Randomisierungsgruppe Verum	9 von 21 (43 %)	0,536
Randomisierungsgruppe Placebo	13 von 25 (52 %)	
Alter unter 70 Jahren	15 von 24 (63 %)	0,04
Alter über 70 Jahren	7 von 22 (32 %)	
Geschlecht weiblich	5 von 13 (39 %)	0,425
Geschlecht männlich	17 von 33 (52 %)	
MMSE präoperativ unter 28 Punkte	10 von 19 (53 %)	0,584
MMSE präoperativ über 28 Punkte	12 von 27 (44 %)	
Delir	6 von 14 (43 %)	0,655
Kein Delir	16 von 32 (50 %)	
Niedrigere ASA-Klassifikation	10 von 26 (39 %)	0,147
Höhere ASA-Klassifikation	12 von 20 (60 %)	
Höherer Bildungsabschluss	4 von 12 (33 %)	0,157
Niedrigerer Bildungsabschluss	14 von 24 (58 %)	

Tiefe, intraoperative Narkoseführung	13 von 32 (41 %)	0,202
Keine tiefe, intraoperative Narkoseführung	8 von 13 (62 %)	

Tabelle 24: Univariater Vergleich von potentiellen Einflussfaktoren auf dNCR

Anmerkung: Chi-Quadrat-Test, % = Anteil dNCR in der jeweiligen Gruppe.

Der univariate Vergleich potentieller Einflussfaktoren auf dNCR zeigt, dass unter 70-Jährige signifikant häufiger eine dNCR entwickelten. Statistisch konnten keine weiteren Zusammenhänge zwischen den oben genannten Faktoren und dNCR nachgewiesen werden.

## 8.12. Univariater Vergleich potentieller Einflussfaktoren auf POCD

	POCD (n = 4)	p-Wert
Randomisierungsgruppe Verum	2 von 14 (14 %)	0,835
Randomisierungsgruppe Placebo	2 von 17 (12 %)	
Alter unter 70 Jahren	2 von 14 (14 %)	0,835
Alter über 70 Jahren	2 von 17 (12 %)	
Geschlecht weiblich	2 von 10 (20 %)	0,416
Geschlecht männlich	2 von 21 (10 %)	
MMSE präoperativ unter 28 Punkte	2 von 11 (18 %)	0,516
MMSE präoperativ über 28 Punkte	2 von 20 (10 %)	
Delir	0 von 11 (0 %)	0,112
Kein Delir	4 von 20 (20 %)	
Niedrigere ASA-Klassifikation	2 von 19 (11 %)	0,619
Höhere ASA-Klassifikation	2 von 12 (17 %)	
Höherer Bildungsabschluss	2 von 9 (22 %)	0,238
Niedrigerer Bildungsabschluss	1 von 16 (6 %)	
Tiefe, intraoperative Narkoseführung	3 von 23 (13 %)	0,968
Keine tiefe, intraoperative Narkoseführung	1 von 8 (13 %)	

Tabelle 25: Univariater Vergleich von potentiellen Einflussfaktoren auf POCD

Anmerkung: Chi-Quadrat-Test, % = Anteil dNCR in der jeweiligen Gruppe.

Keiner der untersuchten Einflussfaktoren zeigte signifikante Unterschiede in Bezug auf die Entwicklung einer POCD.

## **9. Diskussion**

### **9.1. Vergleich der Ergebnisse mit den Ergebnissen anderer Studien**

Tabelle 26 gibt eine Übersicht zu Studien postoperativer kognitiver Störungen. Bezüglich der Wirkung von Dexmedetomidin auf postoperative kognitive Störungen ist die Studienlage heterogen.

Studie	Kohorte, Endpunkt, Loss to follow up, Mortalität	Neurokognitive Testung	Applikation von Dexmedetomidin	Ergebnis
<b>Cheng et al. 2019</b> <sup>56</sup>	535 chinesische Patienten, Alter (Median): 71 Jahre, OP: Laparotomie, primärer Endpunkt: Neurokognition am 7. postoperativen Tag, Loss to follow up: 1 Monat postoperativ (7 %), 6 Monate postoperativ (19 %), Mortalität innerhalb von 6 Monaten: 3 in Verumgruppe (1 %) und 5 in Placebogruppe (2 %, p = 0,05)	Neurokognitive Testung: präoperativ, 3. und 7. postoperativer Tag, Auswertung mittels RCI: 1. Recall and delayed recall 2. Hopkins verbal learning test-revised 3. Brief visuospatial memory test-revised 4. Forward and backward digit span Tests 5. Digit symbol test 6. Trail-making test Telefonisches Follow Up nach 1, 3, 6 Monaten mit TICS <sup>76</sup> (Telephone Interview for Cognitive Status)	Intraoperative Gabe von Dexmedetomidin oder Placebo (NaCl 0,9 %), Bolusgabe mit 0,5 µg/kgKG 15 min vor Anästhesieeinleitung, dann kontinuierliche Infusion mit 0,4 µg/kg/h, Beendigung 30 min vor voraussichtlichem OP Ende	Intraoperative Gabe von Dexmedetomidin senkt frühes, neurokognitives Defizit am 3. und 7. postoperativen Tag, sowie 1 Monat postoperativ, Auswertung von dNCR und POCD
<b>Yang et al. 2019</b> <sup>59</sup>	Metaanalyse mit 26 RCTs, größtenteils aus China, insgesamt 1438 Patienten in der Verumgruppe, 580 in der Placebogruppe, eine Studie schloss unter 18-Jährige ein, 19 Studien erfassten ausschließlich	Neurokognitive Testung am 1., 3. und 7. postoperativen Tag, keine Aufführung der durchgeführten neurokognitiven Tests	Prä- oder intraoperative Gabe von Dexmedetomidin oder Placebo (NaCl 0,9 %), Dosis von Dexmedetomidin:	Perioperative Gabe von Dexmedetomidin reduzierte signifikant die Inzidenz der dNCR am 1., 3. und 7. postoperativen Tag,

	<p>Patienten über 60 Jahre,          Endpunkt: Einfluss von          Dexmedetomidin auf POCD und          Inflammation bei Patienten mit          geplanter Vollnarkose,          keine Angabe von Loss to follow up          und Mortalität</p>		<p>zwischen 0,5-1,5  <math>\mu\text{g}/\text{kgKG}</math> als          Bolusgabe und im          Anschluss 0,15-0,80  <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}</math> als          kontinuierliche          Infusion</p>	<p>alleinige Auswertung          der frühen          neurokognitiven          Störungen (Delir,          dNCR)</p>
<p><b>Deiner et al. 2017</b> <sup>58</sup></p>	<p>390 nicht-kardiochirurgische          Patienten, Alter (Median): 74 Jahre,          primärer Endpunkt: postoperatives          Delir, sekundärer Endpunkt:          postoperative Exazerbation          neurokognitiver Funktionen,          Loss to follow up: nach          Randomisierung 3,5 % (14 von 404),          nach 3 Monaten 43,6 % (228 von          404), nach 6 Monaten 49,5 % (204          von 404),          Mortalität: 1 in Verumgruppe (0,5 %) und          3 in Placebogruppe (1,5 %, p = 0,35)</p>	<p>Neurokognitive Testung präoperativ, 3          und 6 Monate postoperativ, keine          Kontrollgruppe vorhanden,          Auswertung:          1. Digit Span forward and backward          2. Digit Symbol          3. Trail-Making Test parts A and B          4. Logical Memory immediate and          delayed recall          5. Category Fluency (animals) and          Category Fluency (vegetables)          6. Boston Naming</p>	<p>Gabe von          Dexmedetomidin oder          Placebo (NaCl 0,9 %) bei          Ankunft im OP bis          zwei Stunden          postoperativ im          Aufwachraum          (0,5 <math>\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}</math>)</p>	<p>Nach der          intraoperativen Gabe          von Dexmedetomidin          gab es keine          Unterschiede in der          neurokognitiven          Testung nach drei und          sechs Monaten im          Vergleich zur          Placebogruppe</p>

Tabelle 26: Literaturübersicht zu Studien mit Dexmedetomidin als Intervention bezüglich postoperativer kognitiver Störungen

## 9.2. Bewertbarkeit der Ergebnisse

Die Ergebnisse sind nur eingeschränkt und mit Vorsicht zu bewerten. Ergebnisse wie eine erhöhte Inzidenz einer dNCR bei jüngerem Patientenalter sowie einer geringeren POCD Inzidenz nach längerer Behandlung auf der Intensivstation können zufällige Effekte aufgrund der im Folgenden beschriebenen Limitationen sein.

Die Ergebnisse bezüglich der Mortalität in den Gruppen könnten auf einen Überlebenszeit-positiven Effekt von Dexmedetomidin hinweisen. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen muss dieser jedoch mit Vorsicht interpretiert werden.

### 9.2.1. Fallzahl und Abbruchrate

Im Gegensatz zu anderen Studien zum Thema postoperativer kognitiver Störungen war unsere Patientenkohorte von 59 Patienten sehr klein. Aufgrund der kleinen Fallzahl und des restriktiven Auswertungsalgorithmus verzeichneten wir nur eine geringe Inzidenz von POCD. Unsere Kohorte bestand zudem aus einem Stratum kardiochirurgischer Patienten und einem Stratum abdominalchirurgischer Patienten.

Trotz kleiner Fallzahl glichen die Inzidenzen der postoperativen kognitiven Störungen mit einer Inzidenz von 43 % für die verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR), sowie 13 % für die postoperative kognitive Störung (POCD), den Inzidenzen anderer Studien. Sodass wir davon ausgehen, dass wir trotz Einschluss einer repräsentativen Kohorte für unsere

Forschungshypothese eine zu geringe Fallzahl eingeschlossen haben (Underpowerment).<sup>6,16,17</sup>

Des Weiteren hatten wir eine hohe Rate an „Loss to follow up“. Mit insgesamt 59 Patienten zu Beginn, konnten nur 31 Patienten drei Monate postoperativ neurokognitiv getestet und ausgewertet werden. Damit lag die Abbruchrate bei 47 %. Es gibt Studien, die vermuten lassen, dass Patienten mit besonders schwerwiegenden Komorbiditäten Studien abbrechen.<sup>77</sup>

Kardiochirurgische Langzeitstudien zeigen, dass höhere Abbruchraten bei Patienten mit niedrigem Intelligenzquotienten und geringerem Bildungsgrad zu verzeichnen sind.<sup>77,78</sup>

Um zu prüfen, ob unsere Loss to follow up Patienten besonders für die Entwicklung postoperativer kognitiver Störungen prädestiniert waren, verglich ich die patienten- und behandlungsbezogenen Basischarakteristika der Follow-Up-Stichprobe mit denen der Loss to follow up-Stichprobe. Die Analyse ergab keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Geschlecht, korrigiertem Charlson-Komorbiditätsscore, MMSE zum zweiten Messzeitpunkt/sieben Tage, ASA-Stadium und Entwicklung eines Delirs und einer dNCR. Ein Delir erlebten 11 Patienten der Follow-Up-Stichprobe, gegenüber fünf Patienten der Loss to follow up-Stichprobe.

Bezüglich des Alters lag der Median in der Follow-Up-Stichprobe bei 72 Jahren, gegenüber 68,5 in der Loss to follow up-Stichprobe und der Charlson-Komorbiditätsscore bei zwei versus vier Punkten. Eine dNCR hatten 14 Patienten der Follow-Up-Stichprobe, gegenüber sieben in der Loss to follow up-Stichprobe entwickelt.

Nichtsdestotrotz, kann allein der Fakt, dass die Patienten einer Nachuntersuchung nach drei Monaten nicht mehr zur Verfügung standen, ein Hinweis sein, dass kognitive Probleme vorlagen. Aus diesem Grund kann eine Unterrepräsentation kognitiver Probleme nicht ausgeschlossen werden. Es ist also denkbar, dass bei einer geringeren Abbruchrate, auch die Gesamtinzidenz postoperativer kognitiver Störungen gestiegen wäre.

### **9.2.2. Limitierter Erhebungszeitraum**

Die Studie umfasste einen Erhebungszeitraum bis drei Monate postoperativ. In einer Studie von Monk et al. wiesen nicht-kardiochirurgische Patienten mit postoperativen kognitiven Störungen im Verlauf eine höhere Wahrscheinlichkeit auf, im ersten Jahr nach der Operation zu versterben.<sup>17</sup> Da wir diesen Zeitraum nicht erfasst haben, bleiben die 1-Jahres-Mortalität und das Auftreten von späten postoperativen kognitiven Störungen in unserer Studie offen. Des Weiteren hätten wir deutlich mehr Patienten einschließen müssen, um eine mögliche Assoziation von Mortalität und kognitivem Outcome auszuwerten (Vgl. Tabelle 14).

### **9.2.3. Suboptimale Definition der Diagnose neurokognitive Störung**

Um die Diagnose einer neurokognitiven Störung (NCD) möglichst nah an der klinischen Diagnose leichte/ schwere NCD zu definieren, sind die Erfassung der diagnostischen Kriterien „cognitive concern“ und „Funktionalität“ notwendig. Für diese Kriterien wurden in der NEURODEX Studie keine geeigneten Messinstrumente erhoben. Darüber hinaus sollte eine Abgrenzung der Diagnose „kognitive Störung“ gegenüber anderen mit geminderter kognitiver Leistungsfähigkeit assoziierten psychiatrischen Erkrankungsbildern, wie z.B. Depression durch die parallele Erhebung depressiver Symptome erfolgen.

## **9.3. Stärken**

Die NEURODEX Studie war eine randomisiert, kontrollierte Studie. Die fundierte, breite Auswahl der neuropsychologischen Testparameter erfolgte mittels neuropsychologischer Expertise. Des Weiteren nutzten wir eine bereits qualitativ hochwertig publizierte und im Forschungsfeld POCD breit anerkannte Auswertungsstrategie postoperativer kognitiver Störungen mithilfe des RCI.<sup>74</sup>

## 9.4. Dexmedetomidin und postoperative kognitive Störungen

Im Tiermodell zeigte der Alpha-2-Agonist Dexmedetomidin eine antiinflammatorische Aktivität.<sup>79</sup> Diese Wirkung erklärte man sich durch den insbesondere im ZNS wirksamen, sympathikolytischen Effekt von Dexmedetomidin, der wiederum zum Überwiegen des Parasympathikotonus führt und damit eine inflammatorische Antwort abzuschwächen vermag. Kuhmonen und Kollegen bestätigten einen neuroprotektiven Effekt von Dexmedetomidin in einem Tiermodell im Zusammenhang mit cerebraler Ischämie.<sup>80</sup>

Die aktuelle klinische Studienlage ist dürftig. Zwei in Tabelle 26 aufgeführte Interventionsstudien konnten einen protektiven Effekt von Dexmedetomidin auf die Entwicklung früher, postoperativer Störungen bis zu einem Monat postoperativ nachweisen.<sup>56,59</sup> Wiederum konnte in der Studie von Deiner und Kollegen drei und sechs Monate postoperativ kein Effekt von Dexmedetomidin auf neurokognitive Funktionen nachgewiesen werden.<sup>58</sup>

Die chinesische Metaanalyse von Yang et al., auf die ich bereits in Punkt 06.1.6.2.

Medikamentöse Präventions- und Therapiestrategie eingegangen bin, zeigte die Reduktion der Inzidenz der dNCR nach perioperativer Gabe von Dexmedetomidin.<sup>59</sup>

Die in der Metaanalyse ausgewerteten RCTs definierten POCD sehr heterogen. Die Autoren der Metaanalyse sprachen beispielsweise von POCD am dritten postoperativen Tag, meinten damit aber laut aktueller Nomenklatur (Vgl. 6.1.1. Definition der postoperativen kognitiven Störungen) die dNCR. Des Weiteren unterschied sich die applizierte Dosis von Dexmedetomidin von Studie zu Studie. Einen Einfluss von Dexmedetomidin auf die Entwicklung einer dNCR konnten wir nicht nachweisen. Unser restriktiver Auswertungsalgorithmus kann dazu beigetragen haben. Summa summarum zeigen unsere Studienergebnisse keinen Vorteil bezüglich der prophylaktischen Gabe von Dexmedetomidin auf die Inzidenz von dNCR und POCD, weshalb wir den Einsatz des Medikaments im Rahmen einer perioperativen Prophylaxe kognitiver Störungen im späteren postoperativen Verlauf aktuell nicht empfehlen können.

In der NEUPRODEX-Studie konnte die Delirinzidenz durch eine Dexmedetomidin-Gabe reduziert werden. Die kognitiven Störungen dNCR und POCD waren in unserer Patientenkohorte nicht mit einem Delir assoziiert. Es könnte, sofern ein postoperatives Delir mit den kognitiven Störungen im späteren postoperativen Verlauf assoziiert wäre, dennoch eine sinnvolle Empfehlung sein, Dexmedetomidin zu verwenden.

Andere Studien zeigen, dass Patienten mit Zustand nach Delir ein Monat postoperativ ein höheres Risiko für den Abbau neurokognitiver Funktionen zeigen, als Patienten ohne Delir.<sup>81</sup> Laut Studien aggraviert sich durch das Auftreten eines Delirs der postoperative kognitive Abbau bis hin zur Entwicklung einer leichten, neurokognitiven Störung (leichte NCD) und Demenz.<sup>36,82</sup> Sauer et al. zeigte, dass Patienten mit Delir einen größeren neurokognitiven Abbau einen Monat postoperativ, jedoch nicht ein Jahr nach kardiochirurgischer Operation verzeichneten, als jene Patienten ohne Delir.<sup>83</sup> Auch die SAGES Studie bestätigte eben genannte Ergebnisse bei nicht-kardiochirurgischen Patienten.<sup>36</sup> Sacynski nutzte die MMSE zur Aufzeichnung des Abbaus neurokognitiver Fähigkeiten und kam zu gleichen Ergebnissen. Chirurgische Patienten mit Delir hatten Wochen bis Monaten nach OP signifikant geringere MMSE Werte, als die vom Delir unbeeinflussten Mitprobanden. Nach einem Jahr glichen sich die MMSE Werte wieder an.<sup>84</sup> Der Verlauf der MMSE Werte unterschied sich in unserer Studie nicht. Dies kann gegebenenfalls daran liegen, dass wir

- (1) Patienten mit einem MMSE Wert  $\leq 23$  und damit dem Verdacht auf das Vorliegen einer bereits vorbestehenden kognitiven Störung als eigenem Vulnerabilitätsfaktor ausgeschlossen haben.
- (2) Die Patienten in unserer Kohorte sehr hohe präoperative Punktwerte im MMSE erzielt haben und unsere Daten im Verlauf deshalb einem Ceiling-Effekt unterliegen.

Wie in zahlreichen anderen Studien konnten wir keinen Zusammenhang zwischen der Inzidenz eines postoperativen Delirs und der Inzidenz einer dNCR oder POCD zeigen. Neben der zu geringen Fallzahl gehen wir davon aus, dass über die Dichotomisierung nicht nur der Studienendpunkte dNCR und POCD, sondern auch der Variable POD ein Informationsverlust entstanden ist. Für zukünftige Studien empfehlen wir die Erhebung einer skalierten Delirschwere Variable und die Erfassung der Delirdauer. Eine Sekundäranalyse anhand des vorliegenden Datensatzes, der die Studienendpunkte dNCR und POCD als kontinuierliche Variablen auswertet, kann hier eine Möglichkeit bieten, den Einfluss der Dexmedetomidin-Gabe auf die perioperative Trajektion mit einer für diese Fragestellung geeigneteren Testmethodik zu untersuchen.

## **9.5. Dexmedetomidin und tiefe, intraoperative Narkoseführung**

Die Literaturlage bezüglich Burst suppressions und postoperativer kognitiver Störungen ist uneinheitlich. Klinische Interventionsstudien zum Zusammenhang tiefer, intraoperativer Narkoseführungen und postoperativer kognitiver Störungen unter Dexmedetomidin gibt es

aktuell keine. Im Tiermodell war die intraoperative Gabe von Dexmedetomidin mit niedrigeren PSI Werten assoziiert.<sup>85</sup> In unserer Studie verzeichneten wir unter Dexmedetomidin signifikant häufiger tiefe, intraoperative Narkoseführungen. Es bleibt offen, ob diese ausreichend durch die sedierende Wirkung von Dexmedetomidin erklärt werden können.

## **9.6. Aussicht**

Stark heterogene Testverfahren und uneinheitliche Definitionen postoperativer kognitiver Störungen erschweren die Diagnosestellung neurokognitiver Beeinträchtigungen.<sup>86</sup> Es ist notwendig, eine einheitliche, internationale Definition anhand standardisierter neurokognitiver Testparameter festzulegen, um postoperative kognitive Störungen länderübergreifend zu erfassen und präventive Maßnahmen zu eruieren. Die Inzidenz perioperativer neurokognitiver Störungen nimmt ab einem Alter von 60 Jahren rapide zu und geht mit einem höheren Risiko für postoperative Komplikationen und einer reduzierten Lebensqualität einher.

Zur Beurteilung des perioperativen neurokognitiven Verlaufes ist es essentiell, eine bereits vorbestehende, neurokognitive Einschränkung präoperativ zu erfassen. Bei positivem Befund sollte sich eine ausführliche neuropsychologische Testung anschließen. Es sollte anhand der Ergebnisse eine individuelle Risiko-Nutzen-Abwägung der geplanten Operation erfolgen. Postoperativ ist es sinnvoll, die Patienten engmaschig auf mögliche Symptome eines Delirs mithilfe von standardisierten, validierten Screeningtools zu untersuchen. Postoperative kognitive Störungen sollten gemäß ihres zeitlichen Auftretens und Verlaufes in die jeweilige Diagnose gemäß DSM-5 eingeteilt werden.

Perioperativ ist eine enge Zusammenarbeit zwischen den Fachbereichen Anästhesie und Chirurgie anzustreben, um nach dem Vorbild der ERAS Studie die Rekonvaleszenz der Patienten beispielsweise durch eine möglichst triggerfreie Narkoseführung und eine Operation mit minimalem chirurgischem Trauma zu beschleunigen.<sup>48</sup> Die Anbindung des Patienten mit postoperativen kognitiven Störungen an eine Gedächtnissprechstunde oder an ein multidisziplinäres Rehabilitationsprogramm mit neurokognitiver Stimulation, Physiotherapie und Ergotherapie ist erstrebenswert, um diese zeitnah anzugehen und eine Einschränkung von alltäglichen Kompetenzen zu vermeiden bzw. das Wiedererlernen dieser zu stärken.<sup>51</sup>

Sollten diese Rahmenbedingungen künftig in klinischer Routine oder im Rahmen von Peer-Review Prozessen an kooperierenden Testzentren mit dem Ziel der Untersuchung möglicher Interventionen zur Prävention und Behandlung postoperativer kognitiver Störungen geschaffen

sein, kann der Prüfplan der NEURODEX-Studie eine vielversprechende Grundlage für eine hinreichend gepowerte Folgestudie bieten.

Diese Folgestudie würden wir an Zentren ausrichten, die einen klaren nicht-pharmakologischen Standard zur Delirprophylaxe, sowie einen Standard zur Messung der intraoperativen Narkosetiefe nachweisen. Des Weiteren wäre der Einschluss von hinreichend vielen Patienten, eine klare Definition von NCD unter Berücksichtigung von „cognitive concern“ und Funktionalität, entsprechend den aktuellen Nomenklaturempfehlungen, essentiell.

## 10. Literaturverzeichnis

1. BEDFORD PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955;269:259-63.
2. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111:119-25.
3. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 2007;106:622-8.
4. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, Dysfunction IgTISoPC. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 2001;45:275-89.
5. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995;59:1289-95.
6. 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.
7. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, Group I. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 2009;110:548-55.
8. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoff RG, Group NCW. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-2018. *J Alzheimers Dis* 2018;66:1-10.
9. MAHONEY FI, BARTHEL DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Md State Med J* 1965;14:61-5.
10. Shi H, Du X, Wu F, Hu Y, Xv Z, Mi W. Dexmedetomidine improves early postoperative neurocognitive disorder in elderly male patients undergoing thoracoscopic lobectomy. *Exp Ther Med* 2020;20:3868-77.
11. Borchers F, Knaak C, Piper SK, Spies C. [Recommendations for the Detection and Specification of Perioperative Neurocognitive Disorders]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2019;54:652-67.
12. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci* 2015;7:112.

13. Rudolph JL, Marcantonio ER. Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg* 2011;112:1202-11.
14. Keizer AM, Hijman R, Kalkman CJ, Kahn RS, van Dijk D, Group OS. The incidence of cognitive decline after (not) undergoing coronary artery bypass grafting: the impact of a controlled definition. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1232-5.
15. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA, Investigators NORGatCARE. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001;344:395-402.
16. Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis. *Anaesthesist* 2010;59:177-84; quiz 85.
17. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.
18. de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res* 2007;62:521-5.
19. van Gool WA, van de Beek D, Eikelenboom P. Systemic infection and delirium: when cytokines and acetylcholine collide. *Lancet* 2010;375:773-5.
20. 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.
21. O'Keefe ST, Devlin JG. Delirium and the dexamethasone suppression test in the elderly. *Neuropsychobiology* 1994;30:153-6.
22. 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, Investigators I. Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand* 2005;49:1225-31.
23. Mulsant BH, Pollock BG, Kirshner M, Shen C, Dodge H, Ganguli M. Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults: relationship with cognitive performance. *Arch Gen Psychiatry* 2003;60:198-203.
24. Engelhard K, Werner C. [Postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2008;43:606-14; quiz 15.
25. Glumac S, Kardum G, Karanovic N. Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. *Med Sci Monit* 2019;25:3262-70.

26. Daiello LA, Racine AM, Yun Gou R, Marcantonio ER, Xie Z, Kunze LJ, Vlassakov KV, Inouye SK, Jones RN, Alsop D, Trivison T, Arnold S, Cooper Z, Dickerson B, Fong T, Metzger E, Pascual-Leone A, Schmitt EM, Shafi M, Cavallari M, Dai W, Dillon ST, McElhaney J, Guttmann C, Hshieh T, Kuchel G, Libermann T, Ngo L, Press D, Saczynski J, Vasunilashorn S, O'Connor M, Kimchi E, Strauss J, Wong B, Belkin M, Ayres D, Callery M, Pomposelli F, Wright J, Schermerhorn M, Abrantes T, Albuquerque A, Bertrand S, Brown A, Callahan A, D'Aquila M, Dowal S, Fox M, Gallagher J, Anna Gersten R, Hodara A, Helfand B, Inloes J, Kettell J, Kuczmarska A, Nee J, Nemeth E, Ochsner L, Palihnich K, Parisi K, Puelle M, Rastegar S, Vella M, Xu G, Bryan M, Guess J, Enghorn D, Gross A, Gou Y, Habtemariam D, Isaza I, Kosar C, Rockett C, Tommet D, Gruen T, Ross M, Tasker K, Gee J, Kolanowski A, Pisani M, de Rooij S, Rogers S, Studenski S, Stern Y, Whittemore A, Gottlieb G, Orav J, Sperling R, Group\* SS. Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology* 2019;131:477-91.
27. Li WX, Luo RY, Chen C, Li X, Ao JS, Liu Y, Yin YQ. Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. *Chin Med J (Engl)* 2019;132:437-45.
28. Siepe M, Pfeiffer T, Gieringer A, Zemann S, Benk C, Schlensak C, Beyersdorf F. Increased systemic perfusion pressure during cardiopulmonary bypass is associated with less early postoperative cognitive dysfunction and delirium. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011;40:200-7.
29. Kumpaitiene B, Svagzdiene M, Sirvinskis E, Adomaitiene V, Petkus V, Zakelis R, Krakauskaite S, Chomskis R, Ragauskas A, Benetis R. Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative cognitive deterioration: prospective observational study. *Minerva Anestesiol* 2019;85:594-603.
30. Deiner S, Luo X, Silverstein JH, Sano M. Can Intraoperative Processed EEG Predict Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly? *Clin Ther* 2015;37:2700-5.
31. Li Y, Zhang B. Effects of anesthesia depth on postoperative cognitive function and inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anestesiol* 2020.
32. Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, Rasmussen LS. Depth of anaesthesia and postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:162-8.
33. Momeni M, Meyer S, Docquier MA, Lemaire G, Kahn D, Khalifa C, Rosal Martins M, Van Dyck M, Jacquet LM, Peeters A, Watremez C. Predicting postoperative delirium and postoperative cognitive decline with combined intraoperative electroencephalogram monitoring

and cerebral near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiac interventions. *J Clin Monit Comput* 2019.

34. 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.
35. Peng K, Ji FH, Liu HY, Zhang J, Chen QC, Jiang YH. Effects of Perioperative Dexmedetomidine on Postoperative Mortality and Morbidity: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Ther* 2019;41:138-54.e4.
36. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, Saczynski JS, Ngo LH, Alsop DC, Jones RN. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement* 2016;12:766-75.
37. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med* 2006;354:1157-65.
38. Czaplik M, Rossaint R, Kaliciak J, Follmann A, Kirfel S, Scharrer R, Guski M, Vorländer M, Marx G, Coburn M. Psychoacoustic analysis of noise and the application of earplugs in an ICU: A randomised controlled clinical trial. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:14-21.
39. Hu RF, Jiang XY, Hegadoren KM, Zhang YH. Effects of earplugs and eye masks combined with relaxing music on sleep, melatonin and cortisol levels in ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care* 2015;19:115.
40. Luetz A, Weiss B, Penzel T, Fietze I, Glos M, Wernecke KD, Bluemke B, Dehn AM, Willemeit T, Finke A, Spies C. Feasibility of noise reduction by a modification in ICU environment. *Physiol Meas* 2016;37:1041-55.
41. Luetz A, Piazena H, Weiss B, Spies C. Patient-centered lighting environments to improve health care in the intensive care unit. *Clin Health Promot* 2016;5–12.
42. Hshieh TT, Yang T, Gartaganis SL, Yue J, Inouye SK. Hospital Elder Life Program: Systematic Review and Meta-analysis of Effectiveness. *Am J Geriatr Psychiatry* 2018;26:1015-33.
43. Silbert B, Evered L, Scott DA, McMahon S, Choong P, Ames D, Maruff P, Jamrozik K. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology* 2015;122:1224-34.
44. Holt S, Schmiedl S, Thürmann PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:543-51.
45. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S,

- Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 2017;34:192-214.
46. Maurice-Szamburski A, Auquier P, Viarre-Oreal V, Cuvillon P, Carles M, Ripart J, Honore S, Triglia T, Loundou A, Leone M, Bruder N, Investigators PS. Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015;313:916-25.
47. Cottrell JE, Hartung J. Anesthesia and Cognitive Outcome in Elderly Patients: A Narrative Viewpoint. *J Neurosurg Anesthesiol* 2020;32:9-17.
48. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R. Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. *Clin Interv Aging* 2018;13:2267-73.
49. Schweickert WD, Hall J. ICU-acquired weakness. *Chest* 2007;131:1541-9.
50. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, Nigos C, Pawlik AJ, Esbrook CL, Spears L, Miller M, Franczyk M, Deprizio D, Schmidt GA, Bowman A, Barr R, McCallister KE, Hall JB, Kress JP. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial. *Lancet* 2009;373:1874-82.
51. Jackson JC, Ely EW, Morey MC, Anderson VM, Denne LB, Clune J, Siebert CS, Archer KR, Torres R, Janz D, Schiro E, Jones J, Shintani AK, Levine B, Pun BT, Thompson J, Brummel NE, Hoenig H. Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med* 2012;40:1088-97.
52. Karow T, Lang-Roth R. *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* 25. Auflage 2017.
53. Subramanian S, Terrando N. Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesth Analg* 2019;128:781-8.
54. Forsberg A, Cervenka S, Jonsson Fagerlund M, Rasmussen LS, Zetterberg H, Erlandsson Harris H, Stridh P, Christensson E, Granström A, Schening A, Dymmel K, Knave N, Terrando N, Maze M, Borg J, Varrone A, Halldin C, Blennow K, Farde L, Eriksson LI. The immune response of the human brain to abdominal surgery. *Ann Neurol* 2017;81:572-82.
55. Carr ZJ, Cios TJ, Potter KF, Swick JT. Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literature. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2018;18:64.

56. Cheng XQ, Mei B, Zuo YM, Wu H, Peng XH, Zhao Q, Liu XS, Gu E, Group PS. A multicentre randomised controlled trial of the effect of intra-operative dexmedetomidine on cognitive decline after surgery. *Anaesthesia* 2019;74:741-50.
57. Mantz J, Josserand J, Hamada S. Dexmedetomidine: new insights. *Eur J Anaesthesiol* 2011;28:3-6.
58. Deiner S, Luo X, Lin HM, Sessler DI, Saager L, Sieber FE, Lee HB, Sano M, Jankowski C, Bergese SD, Candiotti K, Flaherty JH, Arora H, Shander A, Rock P, Group atDW. Intraoperative Infusion of Dexmedetomidine for Prevention of Postoperative Delirium and Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Major Elective Noncardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg* 2017;152:e171505.
59. Yang W, Kong LS, Zhu XX, Wang RX, Liu Y, Chen LR. Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e15383.
60. StatPearls. 2020.
61. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40:373-83.
62. Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011;173:676-82.
63. Müller A, Weiß B, Spies CD, S3-Leitliniengruppe. ["Symptomatic Treatment of Delirium, Anxiety and Stress, and Protocol Based Analgesia, Sedation and Management of Sleep in Intensive Care Patients"]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 2015;50:698-703.
64. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med* 1990;113:941-8.
65. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* 2001;29:1370-9.
66. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation

status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA* 2003;289:2983-91.

67. Drover DR, Lemmens HJ, Pierce ET, Plourde G, Loyd G, Ornstein E, Prichep LS, Chabot RJ, Gugino L. Patient State Index: titration of delivery and recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2002;97:82-9.
68. Drover D, Ortega HR. Patient state index. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2006;20:121-8.
69. Folstein MF, Folstein SE, 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.
70. Brand N, Jolles J. Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *J Gen Psychol* 1985;112:201-10.
71. Jensen AR, Rohwer WD. The Stroop color-word test: a review. *Acta Psychol (Amst)* 1966;25:36-93.
72. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol* 2017;8:557.
73. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia* 1994;5:266-81.
74. Jacobson NS, Truax P. Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol* 1991;59:12-9.
75. Stekhoven DJ, Bühlmann P. MissForest--non-parametric missing value imputation for mixed-type data. *Bioinformatics* 2012;28:112-8.
76. de Jager CA, Budge MM, Clarke R. Utility of TICS-M for the assessment of cognitive function in older adults. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:318-24.
77. 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.
78. Selnes OA, Royall RM, Grega MA, Borowicz LM, Quaskey S, McKhann GM. Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol* 2001;58:598-604.
79. Taniguchi T, Kidani Y, Kanakura H, Takemoto Y, Yamamoto K. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. *Crit Care Med* 2004;32:1322-6.

80. Kuhmonen J, Pokorný J, Miettinen R, Haapalinna A, Jolkkonen J, Riekkinen P, Sivenius J. Neuroprotective effects of dexmedetomidine in the gerbil hippocampus after transient global ischemia. *Anesthesiology* 1997;87:371-7.
81. Brown CH, Probert J, Healy R, Parish M, Nomura Y, Yamaguchi A, Tian J, Zehr K, Mandal K, Kamath V, Neufeld KJ, Hogue CW. Cognitive Decline after Delirium in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology* 2018;129:406-16.
82. Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, Nunes Cavalcante A, Knopman DS, Petersen RC, Hanson AC, Schroeder DR, Warner DO. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth* 2017;119:316-23.
83. Sauër AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, Slooter AJC, Kalkman CJ, van Dijk D. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2017;119:308-15.
84. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012;367:30-9.
85. Navarrete R, Quirós-Carmona S, Granados MeM, Gómez-Villamandos RJ, Domínguez JM, Fernández-Sarmiento JA, Muñoz-Rascón P, Funes FJ, Morgaz J. Effect of dexmedetomidine constant rate infusion on the bispectral index during alfaxalone anaesthesia in dogs. *Vet Anaesth Analg* 2016;43:397-404.
86. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, Marcantonio ER. Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010;54:663-77.

## 11. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Johanna Heidgen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Einfluss einer perioperativen Gabe von Dexmedetomidin auf postoperative kognitive Störungen bei abdominal- und kardiochirurgischen Patienten“

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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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



## **12. Lebenslauf**

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





### **13. Danksagung**

Mein Dank geht an meinen Ehemann Sören Heidgen, der mir in Zeiten der abnehmenden Motivation und Ausdauer, unterstützend zur Seite stand und mir eine starke Schulter war, sowie an meine Eltern und meine Schwester, die mich mental gestärkt haben.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich ebenso bei Frau Prof. Dr. med. Spies und Dr. med. Anika Müller, ohne die diese wissenschaftliche Arbeit gar nicht möglich gewesen wäre. Des Weiteren gilt ganz besonderen Dank Dr. med. Friedrich Borchers, meinem Betreuer und ersten Ansprechpartner bei Fragen, der immer ein offenes Ohr für mich hatte und mir mit Rat und Tat zur Seite stand. Durch seine Expertise und seine Anregungen und Verbesserungsvorschläge wurde diese Doktorarbeit zu dieser, die sie nun ist.

Was wäre eine Doktorarbeit ohne Statistik? Liebe Anne Pohrt, danke für deine Ausdauer und Geduld für all meine Fragen, die auf diesem Weg entstanden sind. Ich habe unheimlich viel von dir gelernt und bin dank dir mittlerweile Fan von SPSS geworden. Dankeschön!

Last, but not least, bedanke ich mich vielmals bei allen Patienten, sowie den Probanden der Kontrollgruppe für ihre Bereitschaft an unserer Studie teilzunehmen und mir damit die Möglichkeit des Promovierens zu schenken.