

Aus der Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie
Sektion Bewegungsstörungen und Neuromodulation
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktion des postoperativen Delirs nach Tiefer Hirnstimulation im
Nucleus subthalamicus beim idiopathischen Parkinsonsyndrom

Prediction of postoperative delirium after deep brain stimulation
surgery in the nucleus subthalamicus in Parkinson`s disease

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Astalosch, Melanie

Datum der Promotion: 30.11.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	III
Abbildungsverzeichnis	IV
Tabellenverzeichnis	V
1 Abstract	6
2 Einleitung	8
2.1 Relevanz der Tiefen Hirnstimulation beim idiopathischen Parkinson-Syndrom	8
2.2 Kognitive Beeinträchtigungen beim IPS	9
2.2.1 Kognitive Verschlechterung nach THS	10
2.2.1.1 Charakteristika der kognitiven Verschlechterung nach THS ...	10
2.2.1.2 Prädiktoren einer kognitiven Verschlechterung nach THS	12
2.3 Postoperatives Delir (POD) nach THS beim IPS	13
2.3.1 Prävalenz des PODs nach THS beim IPS.....	13
2.3.2 Definition des PODs	14
2.3.3 Relevanz des Delirs beim IPS.....	15
2.3.4 Risikofaktoren des PODs nach THS beim IPS.....	16
2.3.5 Charakteristika des PODs nach THS	19
2.3.6 Prognose des PODs beim IPS nach THS.....	19
2.4 Zielsetzung der Arbeit	21
2.5 Herleitung der Fragestellung	22
3 Methodik	23
3.1 Studiendesign	23
3.1.1 Studienteilnehmer*innen	23
3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien.....	24
3.2 Übersicht über die analysierten Tests.....	24
3.3 Ermittlung des Allgemeinzustandes und der Erkrankungsschwere	25
3.4 Untersuchung der präoperativen Kognition	25
3.4.1 MoCA	26
3.4.2 CANTAB Connect Testbatterie.....	26
3.5 Erhebung der perioperativen Daten.....	31
3.6 Erhebung des PODs.....	32
3.6.1 Anwendung des CAM-ICU	32
3.6.2 Anwendung der Nu-DESC	34
3.7 Statistische Analyse.....	35
4 Ergebnisse	37

4.1	Demografie des Patientenkollektivs	37
4.2	Charakteristika der präoperativen Kognition	39
4.3	Charakteristika des PODs.....	40
4.4	Gruppenvergleich der POD-Gruppe und der Nicht-POD-Gruppe (nPOD)	41
4.4.1	Geschlecht und Dominanztypen	41
4.4.2	Alter, Allgemeinzustand und Erkrankungsschwere	43
4.4.3	Präoperative Kognition.....	45
4.4.4	Perioperative Daten	48
4.5	Korrelationen der POD-Dauer und der POD-Schwere	48
4.5.1	Alter, Allgemeinzustand und Erkrankungsschwere	48
4.5.2	Präoperativen Kognition.....	51
4.5.3	Perioperativen Daten	57
4.6	Multiple logistische Regressionsanalyse.....	57
4.7	Multiple lineare Regressionsanalyse	59
4.7.1	Für die POD-Schwere.....	59
4.7.2	Für die POD-Dauer.....	60
5	Diskussion	62
5.1	Zusammenfassung der Hauptergebnisse	62
5.2	Limitationen und Bewertung der Ergebnisse	63
5.2.1	Geschlechterverteilung der Studie.....	63
5.2.2	Verteilung der Dominanztypen.....	64
5.2.3	Alter, Allgemeinzustand und Erkrankungsschwere	65
5.2.4	Aussagekraft der kognitiven Scores	66
5.2.4.1	Globale Screeningstools MoCA, MMST und DemTect.....	67
5.2.4.2	CANTAB Connect Testbatterie.....	67
5.2.5	Detektion des PODs.....	69
5.2.6	Perioperative Daten	71
5.3	Zusammenfassung der Bewertung	72
5.4	Ausblick – Bedeutung für die klinische Praxis	73
	Literaturverzeichnis.....	76
	Eidesstattliche Versicherung.....	85
	Lebenslauf.....	86
	Publikationsliste	88
	Danksagung.....	89
	Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin.....	90

Abkürzungsverzeichnis

ADL.....	<i>Activity Of Daily Living</i>
BDI-2.....	<i>Beck Depression Inventar Revision</i>
BMT	<i>beste medikamentöse Therapie</i>
CAM-ICU.....	<i>Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit</i>
CANTAB	<i>Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery</i>
CKI.....	<i>Charlson-Komorbiditätsindex</i>
CT.....	<i>Computertomografie</i>
DSM IV	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Version IV</i>
DSM-5.....	<i>Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition</i>
ERT	<i>Emotion Recognition Task</i>
ESA	<i>European Society of Anaesthesiology</i>
ICD-10.....	<i>International Statistical Classification of Diseases, 10th Revision</i>
IPS	<i>Idiopathisches Parkinsonsyndrom</i>
ITS-Aufenthaltsdauer	<i>Intensivstation-Aufenthaltsdauer</i>
L-Dopa	<i>Levodopa</i>
LED	<i>Levodopa-Äquivalenzdosis</i>
MCI.....	<i>Mild cognitive impairment</i>
MDS-UPDRS	<i>Movement Disorder Society-Unified Parkinson's Disease Rating Scale</i>
MMST	<i>Mini Mental Status Test</i>
MNA.....	<i>Mini Nutritional Assessment</i>
MoCA.....	<i>Montreal Cognitive Assessment</i>
MOT	<i>Motor Orientation Task</i>
MRT	<i>Magnetresonanztomografie</i>
MTT	<i>Multitasking Test</i>
NBM.....	<i>Nucleus basalis Meynert</i>
nPOD.....	<i>Nicht-POD-Gruppe</i>
Nu-DESC	<i>Nursing Delirium Screening Scale</i>
PACU	<i>Post Anaesthesia Care Unit</i>
PAL	<i>Paired Associates Learning task</i>
PD-D.....	<i>Parkinson-Demenz</i>
PD-MCI.....	<i>Mild cognitive impairment beim Parkinson-Syndrom</i>
PD-N.....	<i>Normale kognitive Funktion beim Parkinson-Syndrom</i>
PDQ-39.....	<i>Parkinsons Disease Questionnaire</i>
POD.....	<i>Postoperatives Delir</i>
PRM	<i>Pattern Recognition Memory test</i>
RASS.....	<i>Richmond Agitation Sedation Scale</i>
RCT	<i>Randomized controlled trial</i>
RTI	<i>Reaction Time test</i>
RTI-SMDRT	<i>RTI Simple Median Reaction Time</i>
SSP	<i>Spatial Span test</i>
STN	<i>Nucleus subthalamicus</i>
SWM	<i>Spatial Working Memory test</i>
THS	<i>Tiefe Hirnstimulation</i>
VIM.....	<i>Nucleus ventralis intermedius</i>

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Studienplan der Gesamtstudie.....	23
Abb. 2: MOT.....	28
Abb. 3: RTI.....	29
Abb. 4: PRM.....	29
Abb. 5: SSP.....	29
Abb. 6: ERT.....	30
Abb. 7: VRM.....	30
Abb. 8: MTT.....	30
Abb. 9: SWM.....	31
Abb. 10: PAL.....	31
Abb. 11: CAM-ICU Flowchart.....	33
Abb. 12: Nu-DESC.....	34
Abb. 13: Flowchart zur Auswahl der Patient*innen.....	37
Abb. 14: prozentuale Verteilung der Bildungslevel.....	39
Abb. 15: prozentuale Verteilung der Anzahl der betroffenen kognitiven Domänen in der klassischen neuropsychologischen Testung.....	40
Abb. 16: Auftrittszeitpunkte des POD.....	40
Abb. 17: POD Dauer in Tagen und POD Schwere als Mittelwert der Nu-DESC-Punkte.....	41
Abb. 18: prozentuale Verteilung der Geschlechter gesamt, für das POD und nPOD.....	41
Abb. 19: Vergleich der prozentualen Häufigkeits-verteilung des Dominanztyps der gesamten Stichprobe, des POD und des nPOD.....	43
Abb. 20: t-Tests für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit Alter und ADL.....	43
Abb. 21: t-Test für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit MMST.....	45
Abb. 22: t-Tests für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit den CANTAB-Parametern.....	46
Abb. 23: Pearson-Korrelation: jeweils POD-Dauer und POD-Schwere; a) vs. Alter; b) vs. Erkrankungsdauer.....	49
Abb. 24: Pearson-Korrelation: POD-Schwere vs. ADL.....	50
Abb. 25: Pearson-Korrelation: jeweils POD-Dauer und POD-Schwere; a) vs. LED; b) vs. MDS-UPDRS II.....	50
Abb. 26: Pearson-Korrelation: jeweils POD-Dauer und POD-Schwere; a) vs. MMST; b) vs. MoCA; c) vs. DemTect.....	52
Abb. 27: Pearson-Korrelation; links: POD-Schwere vs. Aufmerksamkeit; rechts: POD -Dauer vs. Aufmerksamkeit.....	53
Abb. 28: Pearson-Korrelation: POD-Dauer vs. figurales Kurzzeitgedächtnis.....	53
Abb. 29: Pearson-Korrelation; a) visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis: links: vs. POD-Schwere; rechts: vs. POD-Dauer; b) visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis: links: vs. POD-Schwere; rechts: vs. POD-Dauer.....	54
Abb. 30: Pearson-Korrelation; POD-Dauer vs. Aufmerksamkeit, Exekutive Funktionen, Stroop-Effekt.....	55
Abb. 31: Pearson-Korrelation; links: POD-Schwere vs. PALTEA; mittig: POD-Dauer vs. PALTEA; rechts: POD-Dauer vs. PALFAMS.....	55
Abb. 32: Pearson-Korrelation: POD-Dauer vs. CRP.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: In der Studie analysierte Tests der klinischen Routine und studieneigene Tests.....	24
Tabelle 2: Ablauf der CANTAB Connect Testbatterie.....	28
Tabelle 3: Variablen des Allgemeinzustandes und der Erkrankungsschwere, Angabe des Mittelwertes (\bar{X}), der Standardabweichung (SD) und der Spannweite (min-max)	37
Tabelle 4: Variablen der Lebensqualität im PDQ-39, Angabe des Mittelwertes (\bar{X}), der Standardabweichung (SD) und der Spannweite (min-max) in %.....	38
Tabelle 5: Ergebnisse kognitiver Scores mit Angabe der Mittelwerte (\bar{X}), der Standardabweichung (SD), der Spannweite (min-max) und der maximalen Punktzahl.....	39
Tabelle 6: Variablen des POD mit Angabe der Mittelwerte (\bar{X}), der Standardabweichung (SD) und der Spannweite (min-max)	40
Tabelle 7: t-Tests für ungepaarte Stichproben; Gruppenvergleich der Geschlechter mit dem Alter, dem Allgemeinzustand und der Erkrankungsschwere, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen, 2-seitiges p und T	42
Tabelle 8: t-Tests für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich der Geschlechter mit der präoperativen Kognition, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen der erreichten Punktzahl, 2-seitiges p und T.....	43
Tabelle 9: t-Tests für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich POD- und nPOD-Gruppe mit dem Alter, dem Allgemeinzustand und der Erkrankungsschwere, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichung, 2-seitiges p und T	44
Tabelle 10: t-Tests für ungepaarte Stichproben; Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit der präoperativen Kognition, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichung, 2-seitiges p und T	45
Tabelle 11: t-Tests für ungepaarte Stichproben; Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit CANTAB-Parametern, Angabe Mittelwerte und Standardabweichungen, 2-seitiges p und T	47
Tabelle 12: t-Tests für ungepaarte Stichproben, Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit den perioperativen Daten, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen, 2-seitiges p und T	48
Tabelle 13: Pearson-Korrelation POD-Dauer/ -Schwere mit Alter, Allgemeinzustand, Erkrankungsschwere, Angabe p und Korrelationskoeffizient r.....	49
Tabelle 14: Pearson-Korrelation: POD-Dauer/ -Schwere mit PDQ-39,	51
Tabelle 15: Pearson-Korrelation POD-Dauer/ -Schwere mit der präoperativen Kognition, Angabe p und Korrelationskoeffizient r.....	51
Tabelle 16: Pearson-Korrelation POD-Dauer/ -Schwere mit den CANTAB-Parametern, Angabe p und Korrelationskoeffizient r.....	56
Tabelle 17: Pearson-Korrelation POD-Dauer/ -Schwere mit den perioperativen Daten, Angabe p und Korrelationskoeffizient r.....	57
Tabelle 18: multiple logistische Regression für die abhängige Variable POD, Angabe des Regressionskoeffizienten B, des p-Wertes, des Odds Ratio (OR) und des 95% Konfidenzintervalls (KI).....	58
Tabelle 19: multiple lineare Regression für die abhängige Variable POD-Schwere, Angabe des nicht standardisierten Regressionskoeffizienten B, des standardisierten Koeffizienten β , des Standardfehlers und der Signifikanz p	60
Tabelle 20: multiple lineare Regression für die abhängige Variable POD-Dauer, Angabe des nicht standardisierten Regressionskoeffizienten B, des standardisierten Koeffizienten β , des Standardfehlers und der Signifikanz p.....	61

1 Abstract

Einleitung. Die Hauptrisikofaktoren einer kognitiven Verschlechterung nach Tiefer Hirnstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus (STN) bei Patient*innen mit idiopathischem Parkinsonsyndrom (IPS) sind ein höheres Alter und vorbestehende kognitive Defizite (Nimura et al., 2017). Dies sind auch die Hauptrisikofaktoren für ein postoperatives Delir (POD). Das POD kann zu einer persistierenden kognitiven Verschlechterung, verringerter Selbstständigkeit und erhöhter Mortalität führen (European Society of Anaesthesiology, 2017). Bisher wurde das POD nach THS im STN bei IPS nur in einer Studie prospektiv untersucht (Li et al., 2021). In der vorliegenden prospektiven Arbeit sollen wichtige Prädiktoren für ein POD nach THS im STN identifiziert werden.

Methoden. 57 IPS-Patient*innen, die von 05/2019 – 04/2021 eine THS im STN an der Charité – Universitätsmedizin bekamen, wurden in die Auswertung aufgenommen. Untersuchte Prädiktoren für ein POD waren das Alter, das Geschlecht, der Dominanztyp, der Allgemeinzustand (MNA, CKI, CRP), die Erkrankungsschwere (MDS-UPDRS I – IV, ADL, Erkrankungsdauer, LED, PDQ-39), die globale kognitive Funktion (MoCA, DemTect, MMST, BDI-II) und ihre Domänen (computer-basierte neuropsychologische Testung mittels CANTAB Connect), die dopaminerge Pause, die OP-Dauer, die ITS-Aufenthaltsdauer und die Liegedauer. Die Prävalenz des PODs, die POD-Dauer und -Schwere wurden mittels der validierten Skalen CAM-ICU und Nu-DESC (Lütz et al., 2008) bis zur Entlassung erfasst. Statistisch erfolgte ein Gruppenvergleich POD/ nPOD mittels t-Tests und multipler logistischer Regression, sowie die Pearson-Korrelation für die POD-Dauer und -Schwere und multiple lineare Regressionen.

Ergebnisse. Bei 36,8% der IPS-Patient*innen wurde ein POD detektiert (Dauer Ø7,5d (1-21), POD-Schwere Ø2,8 Nu-DESC-Punkte (2-5,1)). Risikofaktoren für ein POD waren das männliche Geschlecht, das Alter, die Erkrankungsschwere (Erkrankungsdauer, ADL, MDS-UPDRS II und LED), das präoperative CRP, Einschränkungen in der globalen Kognition (MMST, MoCA und DemTect) und in den kognitiven Domänen Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Gedächtnis und visuell-räumliche Funktionen. In den Regressionen ergaben sich als wichtigste Prädiktoren das die LED, die Erkrankungsdauer, das Gedächtnis und die visuell-räumliche Funktionen.

Diskussion. Ein POD bei IPS nach THS im STN ist sehr relevant, denn es trat bei circa einem Drittel der Patient*innen auf. Ein POD ist mit einer längeren Liegedauer assoziiert und führt zu erhöhten ökonomischen Verausgabungen. Die identifizierten Prädiktoren für ein POD könnten in

einem potenziellen POD-Risk-Score einfließen und die Patient*innenselektion für eine THS in Zukunft beeinflussen.

Introduction. The main risk factors of cognitive decline after deep brain stimulation (DBS) in the subthalamic nucleus (STN) in patients with Parkinson's disease (PD) are a higher age and preexisting cognitive impairment (Nimura et al., 2017). These are also the main risk factors of a postoperative delirium (POD). POD and can lead to long term cognitive decline, higher mortality and institutionalization (European Society of Anaesthesiology, 2017). So far, POD after STN-DBS was investigated only retrospectively and in one prospective study (Li et al., 2021). In this prospective study, we aim at identifying predictors of POD after STN-DBS.

Methods. 57 PD patients who underwent STN-DBS surgery at Charité – Universitätsmedizin Berlin from May 2019 till April 2021 were included (21 female; Øage 60 (37-72); disease duration Ø10 years (2-39)). Analyzed predictors for POD were age, sex, absence of tremor, general condition (MNA, CKI, CRP), severity of disease (MDS-UPDRS I – IV, ADL, duration of disease, LEDD, PDQ-39), global cognitive function (MoCA, DemTect, MMSE, BDI-II) and its domains (computer-based neuropsychological examination via CANTAB Connect), dopaminergic break during DBS, length of DBS, length of stay at ICU and in hospital. Prevalence of POD, duration and severity of POD were recorded via validated scales CAM-ICU and Nu-DESC (Lütz et al., 2008) till discharge. Group comparison POD vs. nPOD and possible predictors was performed by t-Test and multiple logistic regression and for POD-severity and -duration Pearson's correlation and multiple linear regression analysis were used.

Results. 36,8% of the 57 PD patients showed a POD (duration Ø7,5d (1-21), severity Ø2,8 Nu-DESC points (2-5,1)). Predictors for POD were male sex, age, severity of disease (duration of disease, ADL, MDS-UPDRS II, LEDD), preoperative CRP, deficits in global cognition (MMSE, MoCA und DemTect) and cognitive domains of attention, executive function, memory und perceptual-motor function. POD led to extended length of stay at ICU and in hospital. Regressions provided most important risk factors were LEDD, duration of PD, memory, perceptual-motor function.

Conclusions. POD after DBS-STN is very relevant as it occurred in about one third of the patients. POD is associated with longer stay in hospital and therefore leads to expending economic costs. Identified risk factors for POD after DSB-STN could be implemented in a risk score for POD and may affect patients' selection for DBS-STN in the future.

2 Einleitung

2.1 Relevanz der Tiefen Hirnstimulation beim idiopathischen Parkinson-Syndrom

Das idiopathische Parkinson-Syndrom (IPS) ist als eine der häufigsten neurodegenerativen Erkrankungen mit weltweit mehr als sechs Millionen betroffenen Patient*innen überaus relevant. Nicht-motorische Symptome wie zum Beispiel Hyposmie, Schlafstörungen, autonome Dysfunktion, psychiatrische Auffälligkeiten und kognitive Einschränkungen nehmen neben den typischen motorischen Symptomen Tremor, Bradykinese, Rigor und posturale Instabilität zunehmenden Raum in der wissenschaftlichen Diskussion ein. Die Wirksamkeit der dopaminergen Therapie als Haupttherapiesäule stößt durch fortschreitende nigro-striatale Degeneration und begrenzter Nachahmbarkeit der körpereigenen dopaminergen Freisetzung von außen im Krankheitsverlauf an ihre Grenzen, welche sich durch Fluktuationen des motorischen Zustandes und Dyskinesien zeigen (Armstrong and Okun, 2020).

Die tiefe Hirnstimulation (THS) ist ein evidenzbasiertes, routiniertes Therapieverfahren beim IPS. Dabei werden über eine stereotaktische Operation Stimulationselektroden überwiegend in den Nucleus subthalamicus (STN) als zentralen Regulator der Bewegungsschleife der Basalganglien, aber auch in den Nucleus ventralis intermedius (VIM) oder Globus pallidus internus (GPi) eingebracht (Witt et al., 2012). Nebenwirkungen der chirurgischen Therapie kommen nur selten in 0,2 bis zu 5% der Fälle vor und umfassen unter anderem intrazerebrale Blutungen und Infektionen. Dagegen sind neuropsychiatrische Komplikationen häufiger: 12-15fach erhöhte Suizidraten im globalen Vergleich, eine Depression bei 20-25% und Euphorie bzw. Hypomanie in 4-15% der Fälle (Kleiner-Fisman et al., 2006).

Metaanalysen konnten zeigen, dass die THS gegenüber der bestmöglichen medikamentösen Therapie (BMT) überlegen ist. Die Unified Parkinson's disease rating scale Gesamtpunktzahl (UPDRS), sowie der einzelnen Unterkategorien I-IV, sowohl in Verbindung mit zusätzlicher Medikation (On) und ohne Medikation (Off) verbesserte sich signifikant. Dies umfasst eine Verbesserung der Befindlichkeit (I), der Activities of daily living (ADL's) (II), der motorischen Funktion (III) und der Komplikationen der Therapie (IV). Der größte Effekt ergab sich für die motorische Funktion (-15,5 Punkte). Zusätzlich stieg die Lebensqualität, erfasst durch den PDQ-39 (Beeinträchtigungsscore -6,97 %). Die Levodopa-Äquivalenzdosis (LED) konnte postoperativ signifikant um im Durchschnitt 418,25mg pro Tag reduziert werden (Bratsos et al., 2018, Shulman

et al., 2010). In einem Randomized controlled trial (RCT) wurde zusätzlich die Kognition untersucht. Hier wurde deutlich, dass die THS im Gegensatz zur medikamentösen Therapie zu einer leichten Verschlechterung des Arbeits- und visuell-räumlichen Gedächtnisses, der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der Aussprache Flüssigkeit führte. Trotzdem war auch hier die Lebensqualität bei THS insgesamt höher im Vergleich zur BMT (Weaver et al., 2009).

2.2 Kognitive Beeinträchtigungen beim IPS

Die kognitive Beeinträchtigung ist unter den nicht-motorischen Symptomen beim IPS eines der Hauptsymptome, das schon im frühen Krankheitsstadium auftreten kann. Diese kann einen größeren Einfluss auf die Lebensqualität haben als die motorischen Symptome und stellt zudem einen Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität dar (Emre et al., 2007).

Das IPS mit kognitiver Beeinträchtigung kann in zwei Kategorien unterteilt werden: Einerseits überwiegen die Einschränkungen in den Domänen der exekutiven Funktionen, dem strategischen Denken und dem Arbeitsgedächtnis, welche auch als dysexekutives Syndrom bezeichnet wird und mit verminderten Dopamin-Leveln in der neuronalen Schleife zwischen Frontalhirn und Striatum assoziiert ist. Andererseits stehen Einschränkungen der Aufmerksamkeit, der Wortflüssigkeit und dem visuell-räumlichen Fähigkeiten im Vordergrund mit Involvierung von Dysfunktionen des Temporallappens und des posterioren Kortex. Es liegen zunehmende Evidenzen vor, dass neben der verminderten dopaminergen Transmission, eine Beeinträchtigung der cholinergen Transmission zwischen dem Hirnstamm und den cortico-striatalen Bahnen wesentlich zur Pathophysiologie der kognitiven Defizite beim IPS beiträgt und vor allem von wesentlicher Bedeutung beim Übergang in eine PD-D ist (Fang et al., 2020). Prospektive Studien lassen zudem vermuten, dass vor allem das dysexekutive Syndrom in der früheren Erkrankungsphase überwiegt und maßgeblich an der Entwicklung einer Parkinson-Demenz (PD-D) beteiligt zu sein scheint (Emre et al., 2007).

Die Prävalenz des mild cognitive impairment bei Parkinson-Patient*innen (PD-MCI) zum Diagnosezeitpunkt liegt zwischen 15-40%. Das MCI ist definiert als ein Zwischenstadium der kognitiven Beeinträchtigung zwischen normaler kognitiver Funktion und Demenz. Zudem ist das Risiko eine Demenz zu entwickeln, beim IPS sechsmal so hoch im Vergleich zu der Normalbevölkerung. Bei vorbestehendem PD-MCI ist dieses Risiko am größten, welches als guter Prädiktor für eine PD-D dienen kann. Die Prävalenz der PD-D liegt zwischen 24-31%. Über 80%

der PD-Patient*innen innerhalb von 20 Jahren eine PD-D. Trotzdem ist es auch üblich, dass sich ein PD-MCI zu einer normalen kognitiven Funktion (PD-N) zurückentwickeln kann (Saredakis et al., 2019).

Eine Movement Disorder Society Task Force zum Thema veröffentlichte 2019 eine Guideline mit MDS Level I- und II-Kriterien für die Diagnose eines PD-MCI. Die Level 1-Kriterien verlangen dabei eine Beeinträchtigung in einem globalen kognitiven Test, welcher für PD validiert ist oder Beeinträchtigung in zwei kognitiven Domänen. Die Level II-Kriterien gehen konservativer vor, indem sie für jede kognitive Domäne zwei Tests mit Beeinträchtigung in beiden Tests pro Domäne verlangen oder in jeweils einem in verschiedenen Domänen. Daraus lässt sich schließen, dass die Level II Kriterien eher schwerer kognitiv betroffene PD-Patient*innen ausfindig machen. Die Level I Kriterien sind mit einer vermehrten Zurückentwicklung zu PD-N assoziiert (Cammisuli et al., 2019).

Die Kognition wird zusätzlich durch nicht-motorische Symptome in Form von psychiatrischen Auffälligkeiten, wie zum Beispiel Depressionen, Angststörungen, Apathie, Psychosen und Fatigue beeinträchtigt (Armstrong and Okun, 2020).

Eine prospektive Kohortenstudie mit 113 IPS-Patient*innen definierte 2015 neue Subtypen für das IPS, entscheidend dabei war der Fokus auf Risikofaktoren, die zu einem schnellen Fortschreiten der Erkrankung führen. Das größte Risiko hatte dabei der diffuse/ maligne Subtyp, für den insbesondere ein MCI, eine orthostatische Hypotonie und eine REM-Schlaf-Verhaltensstörung als Prädiktoren identifiziert werden konnten. Damit kann die Kognition als ein entscheidender Faktor in der Krankheitsprogression angesehen werden. Die Beschreibung der üblichen Dominanztypen beachtet ausschließlich die motorischen Symptome. Es ergeben sich zunehmend mehr Hinweise, dass das IPS eine komplexe Erkrankung auch bezüglich nicht-motorischer Symptome darstellt (Fereshtehnejad et al., 2015).

2.2.1 Kognitive Verschlechterung nach THS

2.2.1.1 Charakteristika der kognitiven Verschlechterung nach THS

In einem systematischen Review aus dem Jahr 2020 konnte gezeigt werden, dass der Effekt der THS auf die Kognition unklar bzw. unvorhersehbar ist. Nur wenige Studien machten die Untersuchung der Kognition zu ihrem primären Outcome. Es konnten 13 Studien ausgewertet

werden, die teils zu verschiedenen Ergebnissen kamen. Ein Grund dafür könnte sein, dass es keine standardisierten Untersuchungsmethoden der Kognition gibt und die ausgewerteten Studien ganz unterschiedliche Testverfahren zu unterschiedlichen Zeitpunkten herangezogen haben. Es zeigte sich jedoch ein Trend bezüglich einer Verschlechterung der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen. Dieser Unterschied war zwar signifikant, wirkte sich jedoch nicht auf die Lebensqualität der THS-Patient*innen aus. Die globale kognitive Funktion war nicht beeinträchtigt. Zudem zeigte sich eine Assoziation zu psychiatrischen Komorbiditäten, wie einer Depression und Apathie. Es mangelt an prospektiven Studien, die diese Effekte auch auf lange Sicht hin nachverfolgen, denn der Großteil verfolgte die Patient*innen nur für ein Jahr nach OP (Maheshwary et al., 2020).

Vergleichende Studien zur STN- und GPI-Stimulation kamen zu dem Schluss, dass die STN-THS häufiger mit einer kognitiven Verschlechterung einher geht. Beide Basalganglienkerne enthalten sensomotorische, assoziative und limbische neuronale Netzwerke, diese umfassen im STN jeweils ein Drittel der örtlichen Ausdehnung, während die sensomotorische Region im GPi 50% der örtlichen Ausdehnung einnimmt. Zudem ist der STN sehr viel kleiner als der GPi, was zusätzlich dazu beitragen kann, dass assoziative Netzwerke eher beeinflusst werden. Außerdem bildet der STN den Fokus der Studienlage, was auch mit der Korrelation einer vermehrten kognitiven Beeinträchtigung zusammenhängen kann. In 19 Studien, die mit einer Kontrollgruppe durchgeführt wurden, zeigte sich eine signifikante kognitive Verschlechterung der IPS-Patient*innen nach THS, welche die Kontrollen nicht aufwiesen. Betroffene Domänen waren die Sprachverarbeitung, die exekutiven Funktionen, das Gedächtnis, die Verarbeitungsgeschwindigkeit und visuell-räumliche Funktionen. Eine neuropsychologische Testbatterie zur Beurteilung der Kognition ist wichtig. Diese sollte möglichst einheitlich und vergleichbar sein. Zudem sei es nötig auch die Krankheitsprogression als Ursache einer kognitiven Verschlechterung mitzubetrachten bzw. ergeben sich zunehmende Hinweise auf das Vorliegen von kognitiven IPS-Subtypen, die auch in der neuropsychologischen Untersuchung nach THS Berücksichtigung finden sollten (Cernera et al., 2019).

In einem RCT konnte gezeigt werden, dass ein postoperatives dysexekutives Syndrom von STN-THS-Patient*innen positiv mit einem höheren Alter, einer höheren L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED) und einem hohen axialen Subscore des UPDRS III OFF korrelierte. Diese Faktoren sprechen für ein fortgeschrittenes Erkrankungsstadium, so dass die Vermutung nahe liegt, dass die

Einschränkungen der exekutiven Funktionen mit einem fortgeschrittenen Stadium der PD-Erkrankung in Verbindung stehen (Daniels et al., 2010).

Insgesamt wird die Kognition von multiplen Faktoren beeinflusst. Auch die Elektrodenposition scheint diese zu beeinflussen: Eine Assoziation zwischen einem dysexekutiven Syndrom und des Einstichkanals der THS-Elektroden konnte gezeigt werden. Von besonderer Bedeutung waren dabei der kortikale Eintrittspunkt und die genaue Position der Elektroden im STN (York et al., 2009).

2.2.1.2 Prädiktoren einer kognitiven Verschlechterung nach THS

Nur in wenigen Studien wurde untersucht, welche Komponenten der neuropsychologischen Testung eine postoperative kognitive Verschlechterung voraussagen können, obwohl eine ausführliche neuropsychologische Testung zur präoperativen Routineevaluation einer THS gehört. Eine Telefonumfrage von 49 IPS-Patient*innen und Therapeut*innen identifizierte Einschränkungen im verbalen Gedächtnis, in der Sprachverarbeitung und in den visuell-konstruktiven Fähigkeiten als Prädiktoren für eine Beeinträchtigung multipler kognitiver Domänen nach der THS, die insgesamt bei 16% der Patient*innen auftrat. Dazu wurden Patient*innen und Therapeut*innen zu Unterschieden in der kognitiven Beeinträchtigung befragt, bevor (einen Monat nach der OP) und nachdem die Stimulation eingeschaltet wurde (2-4 Monate nach der OP) und die präoperative neuropsychologische Testung der klinischen Routine ausgewertet (Mills et al., 2019).

In einer prospektiven Studie konnten als maßgebliche Prädiktoren einer kognitiven Verschlechterung nach THS das Alter, die L-Dopa-Responsivität und präoperative Defizite in der kognitiven Domäne der Aufmerksamkeit ausfindig gemacht werden (Smeding et al., 2011). In einer retrospektiven Studie war das Alter, Einschränkungen in der präoperativen Sprachverarbeitung und in den exekutiven Funktionen mit einer kognitiven Verschlechterung assoziiert (Nimura et al., 2017).

Die Datenlage bezüglich des PD-MCIs und seines Effektes auf das postoperative Outcome nach THS ist uneindeutig. Dies führt dazu, dass die Entscheidung für die Operation in verschiedenen klinischen Zentren unterschiedlich ausfällt. Die meisten Patient*innen befinden sich zum Zeitpunkt der Operation in einem fortgeschrittenem Krankheitsstadium und weisen damit auch kognitive Defizite auf. In der retrospektiven Studie, die Patient*innendaten von 6 Jahren

auswertete, konnte kein nachteiliger Effekt eines präoperativen PD-MCI auf das kurz- oder langfristige kognitive Outcome nach THS nachgewiesen werden. Es zeigte sich jedoch eine Assoziation zu Einschränkungen in bestimmten kognitiven Domänen wie der Aufmerksamkeit und der visuell-konstruktiven Funktionen. Bronsstein et al. stellten 2011 in einem Review heraus, dass eine PD-D dagegen als weit etablierte Kontraindikation für eine THS gilt (Abboud et al., 2015).

Eine Reduktion der cholinergen Neurone des Nucleus basalis Meynert (NBM) ist mit einer PD-D assoziiert (Gaspar and Gray, 1984). In einer retrospektiven Untersuchung konnte das Volumen des NBM als Prädiktor für eine kognitive Verschlechterung nach THS im STN dargestellt werden (Kübler et al., 2022). Die prospektive Untersuchung dieses Zusammenhangs ist zudem Teil der Gesamtstudie, zu der auch diese Monografie gehört. Aktuell wird in einem RCT in Würzburg untersucht, welchen Effekt eine doppelte Stimulation im STN und im NBM bei PD-D auf die Kognition hat (Daniels et al., 2020).

Zusammengefasst sind die Hauptrisikofaktoren einer kognitiven Verschlechterung nach der THS-Operation ein höheres Alter und eine Beeinträchtigung von kognitiven Domänen wie der Aufmerksamkeit, der Sprachverarbeitung und der exekutiven Funktionen. Darauf angepasst gelten an den meisten spezialisierten Zentren ein Alter > 70 Jahre und eine Parkinson-Demenz als anerkannte Kontraindikationen für eine THS.

2.3 Postoperatives Delir (POD) nach THS beim IPS

2.3.1 Prävalenz des PODs nach THS beim IPS

Das postoperative Delir (POD) spielt als eine der häufigsten neuropsychiatrischen Komplikationen nach THS bei IPS-Patient*innen eine sehr wichtige Rolle. Es ist assoziiert mit einer Verschlechterung der kognitiven und motorischen Funktionen, sowie der allgemeinen Prognose (Li et al., 2021). IPS-Patient*innen leiden achtmal so oft an einem Delir bzw. werden Sie fünfmal so häufig wegen eines Delirs im Vergleich zu Patient*innen ohne IPS behandelt. Die Prävalenz des Delirs nach THS war niedriger (11-27%) als nach anderen Operationen (22-60%), was auf ein jüngeres Alter und weniger neuropsychiatrische Komplikationen der THS-Patient*innen zurückgeführt werden könnte (Lawson et al., 2019). Für Patient*innen, die sich einer

neurochirurgischen Operation unterziehen, besteht höchstwahrscheinlich ein erhöhtes POD-Risiko, da zwangsläufig Läsionen des Parenchyms entstehen (Viderman et al., 2020).

Das POD bei IPS nach THS wurde bisher nur in einer prospektiven Kohortenstudie neben anderen neuropsychiatrischen Folgen der THS untersucht (Radziunas et al., 2020) und in wenigen Studien retrospektiv, welche zudem inkonsistent sind. In zwei weiteren prospektiven Studien zum klinischen Outcome von THS-Patient*innen wurde zumindest die POD-Prävalenz erfasst (Sharma et al., 2019, Charles et al., 2012). Insgesamt werden in der wissenschaftlichen Literatur Prävalenzen des PODs nach THS mit im Durchschnitt 15,6% mit einer Spannweite von 5,8 bis 42,6% angegeben (Kleiner-Fisman et al., 2006, Li et al., 2021).

Die Gründe für die unterschiedlichen Prävalenzen des PODs sind unter anderem in den verschiedenen benutzten Definitionen des PODs, in der mangelnden Verwendung validierter Scores für die Erfassung des PODs und in der unterschiedlichen Stichprobengröße verschiedener Studien zu suchen. Zudem können die Ein- und Ausschlusskriterien für die THS-OP unterschiedlich sein. Auch unterschiedliche OP-Gebiete wurden nicht auf das POD untersucht (Li et al., 2021).

Validierte Skalen zur POD-Diagnostik nach THS bei IPS wurden nur in vier Studien verwendet. Darunter fanden sich in zwei Studien die Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) (Wang et al., 2019, Zhan et al., 2020), der Assessment Test for Delirium and Cognitive Impairment Scale (4 AT) (Radziunas et al., 2020) und die DSM IV Kriterien (Abboud et al., 2020). In den anderen Studien wurde das POD über die Symptome Halluzinationen, Wahn, Desorientierung, Verwirrtheit und inadäquates Verhalten definiert (Li et al., 2021).

2.3.2 Definition des PODs

Die European Society of Anaesthesiology (ESA) entwickelte 2017 eine Guideline zur Verhinderung und Behandlung des postoperativen Delirs (POD)s und arbeitet dabei die aktuelle Studienlage zum POD auf. Es gilt als Goldstandard, ein Delir mithilfe der DSM-V- (American Psychiatric Association, 2013) oder der ICD-10-Kriterien (DIMDI, 2004) zu diagnostizieren. Die DSM-V-Kriterien definieren das Delir als eine fluktuierende Symptomatik mit akuter Aufmerksamkeits- und Bewusstseinsstörung, sowie einer inhaltlichen Denkstörung. Weitere Symptome umfassen Halluzinationen, Verwirrtheit und Orientierungsstörungen. Die ICD-10 erfasst dabei die Fluktuation der Symptomatik und die inhaltliche Denkstörung nicht. Das Delir

kann in eine hyper- (gesteigerte motorische Unruhe und Rastlosigkeit; ungeduldiges, eventuell aggressives Verhalten) und in eine hypoaktive Form (motorische und kognitive Verlangsamung, reduzierte Aktivität, Antriebslosigkeit bis hin zur Apathie) unterteilt werden, gemischte Formen kommen auch vor. Insbesondere das hypoaktive Delir hat eine schlechtere Prognose, da unter anderem die Diagnose erschwert ist und sich damit die Behandlung verzögert (European Society of Anaesthesiology, 2017). Gewöhnlich entwickelt sich ein postoperatives Delir (POD) innerhalb von 72 Stunden nach der Operation. Da die Anwendung der DSM-5 bzw. ICD-10-Kriterien im klinischen Setting nicht geeignet sind, um Patient*innen schnell auf ein Delir zu screenen, werden derzeit zwei hochsensitive Tools, von der ESA empfohlen: (CAM-ICU) und die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) (European Society of Anaesthesiology, 2017).

2.3.3 Relevanz des Delirs beim IPS

IPS-Patient*innen haben ein erhöhtes Risiko für ein Delir und sich daraus ergebene Langzeitfolgen. Die Prävalenz scheint im Allgemeinen unterschätzt, dem liegt einerseits eine mangelnde Aufmerksamkeit gegenüber dem Delir zu Grunde, andererseits sind die Überlappung der Symptome von IPS und Delir, sowie eine mangelnde Definition des Delirs zu nennen. Nicht-motorische Symptome der IPS wie fluktuierende Halluzinationen, eine gestörte Aufmerksamkeit und Somnolenz, treten auch beim Delir auf, so dass die Diagnose des Delirs beim IPS allgemein erschwert ist.

Auch die Parkinson-Demenz (PD-D) und durch L-Dopa ausgelöste Pseudohalluzinationen können dem Delir ähneln. Beim hypoaktiven Delir besteht zudem die Gefahr der Verwechslung der Symptome mit einem bradykinetischen Off-Zustand des IPS. Ein pragmatisches Unterscheidungsmerkmal ist aber das plötzliche Auftreten der Symptomatik beim Delir. Eine weitere Unterscheidungshilfe kann hier das Ansprechen auf die dopaminerge Medikation sein.

Die Gründe für eine erhöhte Prädisposition von IPS-Patient*innen für ein Delir bestehen einerseits in den dopaminergen und cholinergen Defiziten, die die Erkrankung mit sich bringt. Andererseits hat die Medikation zur Behandlung der motorischen Symptome neuropsychiatrische Nebenwirkungen und könnte demnach ein Delir verursachen oder verschlimmern. Die Demenz gilt als wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Delirs. Da ca. 83% der Parkinson-Patient*innen innerhalb von 20 Jahren ihrer Erkrankung eine Demenz entwickeln, muss ein starker Einfluss dieses Faktors auf das Delir angenommen werden (Ebersbach et al., 2019).

Bereits bei der Definition des Delirs wird sehr unterschiedlich vorgegangen. Diese beruht teils auf Expertenmeinungen, es wird von einer vorübergehenden postoperativen Verwirrtheit gesprochen und jegliche Ereignisse von Halluzinationen, Illusionen oder Desorientierung werden zu Hilfe genommen, bzw. nennen einige Studien den Hintergrund der Definition nicht. Die Prävalenz des Delirs beim IPS liegt demnach sehr variabel zwischen 0,3-60%. Die am häufigsten berichteten Symptome des Delirs beim IPS sind Verwirrtheit und Desorientierung, nachfolgend Halluzinationen und Illusionen. Die fluktuierende Symptomatik des Delirs wird nur in einem Patient*innenfall beschrieben.

Prospektive Studien zur Erfassung von Delir-Prävalenz, Strategien zum Management und Outcome beim IPS sind von Nöten. Insbesondere ist es wichtig, diagnostische Kriterien zu erarbeiten, um zwischen dem Delir und den überlappenden Symptomen des IPS zu unterscheiden. Zu beachten ist zudem, dass sich in der Behandlung des Delir beim IPS besondere Schwierigkeiten ergeben können, da beispielsweise durch die Gabe von Antipsychotika eine Verstärkung von Rigidität und Bradykinese resultieren kann, was wiederum zu Stürzen, Dysphagie, Aspiration und Dehydratation führen kann (Lawson et al., 2019).

2.3.4 Risikofaktoren des PODs nach THS beim IPS

Im Folgenden werden relevante Risikofaktoren für die Entwicklung eines PODs beim IPS nach THS beschrieben. Diese wurden in die Analyse dieser Arbeit als mögliche Prädiktoren mit aufgenommen.

Ein höheres Alter ist mit der Veränderung biologischer und funktionaler Parameter verbunden, die die Vulnerabilität erhöhen und zu einer verminderten körperlichen Reserve führen. Das Altern wird häufig von chronischen Erkrankungen, Frailty sowie körperlichen und geistlichen Beeinträchtigungen begleitet. Ein höheres Alter wurde in vielen Studien als Hauptrisikofaktor für das Auftreten eines POD identifiziert. Wahrscheinlich steht das Alter dabei als eine Stellvertreter-Variable für die Akkumulation von Risikofaktoren, die mit dem Altern verbunden sind (European Society of Anaesthesiology, 2017). Auch bei IPS-Patient*innen nach THS konnte dieser Zusammenhang in retrospektiven Studien gefunden werden (Paim Strapasson et al., 2019, Tanaka et al., 2018, Carlson et al., 2014, Zhan et al., 2020, Ito et al., 2020, Gologorsky et al., 2011). Frailty ist ein Zustand vermehrter Gebrechlichkeit bei älteren Patient*innen, der mehrere Organsysteme mit einbezieht. Bestimmende Parameter sind dabei vor allem eine muskuläre Atrophie, hohe

inflammatorische Marker, eine Hypoalbuminämie und -cholesterinämie (European Society of Anaesthesiology, 2017). Frailty konnte als Prädiktor für ein POD in einer Metaanalyse identifiziert werden (Watt et al., 2018). Ein weiterer wichtiger Risikofaktor für ein POD ist auch die Malnutrition. Zwischen 20-65% der Älteren sind davon betroffen. Das am häufigsten verwendete Screening-Instrument ist das Mini Nutritional Assessment (MNA), das auch in dieser Studie Anwendung fand (European Society of Anaesthesiology, 2017).

Eine erhöhte Komorbidität im erhöhten Alter führt häufiger zu einem POD, vor allem kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen. Ursachen liegen in der Verminderung der Möglichkeiten mit Stress umzugehen und in der Erhöhung der Vulnerabilität (European Society of Anaesthesiology, 2017). Dies wurde nach THS beim IPS ebenfalls beschrieben, erfasst im Charlson Komorbiditätsindex (CKI) (Paim Strapasson et al., 2019). Ein verminderter funktioneller Status, der zur Beeinträchtigung in der Absolvierung von Aktivitäten des täglichen Lebens führt, ist mit dem Alter assoziiert. Es kommt unter anderem zu Behinderungen des Gehens, der Koordination, Malnutrition oder kognitiven Störungen. Ein verminderter funktioneller Status ist zudem mit erhöhten postoperativen Komplikationen wie dem POD, Infektionen oder erhöhter Mortalität verbunden (European Society of Anaesthesiology, 2017). Der funktionelle Status, erfasst durch Scores, die die Aktivitäten des täglichen Lebens erfassen, wurde in einer Metaanalyse als wichtiger weiterer Risikofaktor für ein POD bei älteren Patient*innen erfasst (Watt et al., 2018). Deshalb wurden der CKI und der ADL nach Bain et al. (1993) mit in die Analyse aufgenommen, siehe 3.3.

Das männliche Geschlecht konnte nicht als Risikofaktor für ein Delir im Allgemeinen identifiziert werden (Zaal et al., 2015). In einer prospektiven Kohortenstudie mit 431 Patient*innen von Oh et al. (2016) konnte das männliche Geschlecht als eigenständigen Risikofaktor für ein POD und vermehrten Komplikationen nach Hüftoperationen gefunden werden. Die Autoren diskutieren als mögliche Gründe dafür eine, dass die männlichen Patienten schwerer erkrankt waren und einen höheren ASA-Score hatten, welcher Patient*innen präoperativ in unterschiedliche Grade des Gesundheitszustandes einteilt. Das männliche Geschlecht konnte in einer retrospektiven Studie als eigenständiger Risikofaktor für ein POD auch nach THS bei IPS-Patient*innen identifiziert werden (Zhan et al., 2020).

Ein weiterer Prädiktor für ein POD nach THS ist eine schwerere IPS-Erkrankung. Patient*innen wiesen einen signifikant höheren postoperativen MDS-UPDRS III auf, als Patient*innen ohne POD (Abboud et al., 2020, Wang et al., 2019). Ein POD geht auch signifikant vermehrt mit

präoperativen Stürzen und Posturaler Instabilität einher, beide Entitäten sind eher einem späteren Krankheitsstadium zuzuordnen. Eine schwerere IPS-Erkrankung ist zudem mit einer fortgeschritteneren Pathologie des Gehirns verbunden und erhöht die Wahrscheinlichkeit mit potenziell Delir-induzierenden Medikamenten behandelt zu werden, beispielsweise mit Dopaminantagonisten, MAO-B-Hemmern oder Benzodiazepinen (Abboud et al., 2020). Auch eine Assoziation des Hoehn & Yahr Stadiums ≥ 4 und dem POD konnte identifiziert werden (Hu et al., 2010). Die Dauer der IPS-Erkrankung konnte in zwei Studien in Zusammenhang mit einem POD gebracht werden, auch hier ist von einer zunehmenden Krankheitsschwere als Ursache für das POD auszugehen (Carlson et al., 2014, Paim Strapasson et al., 2019). In dieser Analyse wurde der MDS-UPDRS III ausgewertet, siehe 3.3.

Auch die Dominanztypen gingen in die Auswertung mit ein, denn es konnte bezüglich des Dominanztypen beim IPS gezeigt werden, dass die Abwesenheit von Tremor mit einem erhöhten Risiko für ein POD zusammenhängt. Der hypokinetisch-rigide Dominanztyp ist gegenüber dem Tremordominanztyp mit mehr Resistenz gegenüber der dopaminergen Therapie, einer schwereren Parkinson-Erkrankung und einem vermehrten Auftreten eines MCI verbunden (Abboud et al., 2020).

Vor allem eine Demenz ist ein Hauptrisikofaktor für ein POD, aber auch kognitive Einschränkungen und eine Depression sind vermehrt mit einem POD assoziiert (European Society of Anaesthesiology, 2017). Verantwortlich dafür wird laut der „Threshold Theory“ die verminderte kognitive Reserve mit Veränderungen des Neurotransmittermilieus, sowie ein Neuronenuntergang bei einer Demenz angesehen, die zu einer erhöhten Anfälligkeit für eine kognitive Störung in Form eines PODs führt (Robinson et al., 2009). Genauere Zusammenhänge von Defiziten in einzelnen kognitiven Domänen mit dem Auftreten eines PODs, fanden sich bisher kaum (Price et al., 2017). Bezüglich des PODs beim IPS nach THS ergab sich eine signifikante Korrelation von präoperativen Halluzinationen und einem stattgehabten präoperativen Delir zum POD (Carlson et al., 2014). Eine kognitive Dysfunktion (gemessen mittels MMST) korrelierte mit einem erhöhten Risiko für ein POD (Ito et al., 2020, Wang et al., 2019). Auch eine schlechte Schlafqualität kann zu einem POD beitragen (Wang et al., 2019). Ein Zusammenhang ergab sich auch zwischen einer präoperativen Depression, erfasst im Beck Depression Inventar (BDI-II), frontaler subkortikaler Dysfunktion und einem POD (Pilitsis et al., 2005), sowie zwischen den nicht-motorischen Symptomen (NHSS) und dem Auftreten eines PODs (Wang et al., 2016). Der Status der globalen Kognition, ermittelt per MMST, MoCA und DemTect, der kognitiven

Unterdomänen, gemessen mittels CANTAB Connect Testbatterie, sowie die Nicht-motorischen Symptome des IPS, erfasst im MDS-UPDRS I/II gingen in die statistische Analyse als Risikofaktoren für ein POD mit ein, siehe 3.4.

Eine präoperative Inflammation trägt zusätzlich zu einem POD bei. In einer prospektiven Kohortenstudie von 560 Patient*innen über 70 Jahren nach großen nicht-kardialen Operationen konnte ein hohes CRP als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte POD-Inzidenz, POD-Schwere und -Dauer identifiziert werden. Es wird postuliert, dass eine systemische Inflammation unter gewissen Umständen die Blut-Hirn-Schranke durchdringt, Mikroglia-Zellen des zentralen Nervensystems aktiviert und so eine Neuroinflammation herbeiführt, welche sich beispielsweise in einem Delir äußert. Zudem gibt es wachsende Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Neuroinflammation und Demenz (Vasunilashorn et al., 2017). Ein Zusammenhang zwischen einer präoperativen Inflammation und einem POD wurde bei IPS-Patient*innen nach THS im STN bisher nicht beschrieben, der präoperative CRP-Wert ging ebenfalls mit in die statistische Analyse ein.

2.3.5 Charakteristika des PODs nach THS

Ein POD beim IPS nach THS verschwindet nach einigen Tagen meist spontan (Li et al., 2021). Die berichtete POD-Dauer nach THS beträgt zwischen 1-5 Tage (Hu et al., 2010, Radziunas et al., 2020, Tanaka et al., 2018). Berichte über den genauen Auftrittszeitpunkt nach der OP und die Schwere des POD finden sich in der aktuellen Literatur über IPS-Patient*innen mit THS nicht. Auch außerhalb der Studienlage zur THS wurde die Delir-Schwere wenig untersucht, wie in einem Review über das Delir bei Nicht-Intensivpatient*innen berichtet wurde. Nur in zwei RCTs wurde diese als Outcome definiert, dabei waren zudem die Messmethoden nicht einheitlich (Siddiqi et al., 2016). In der vorliegenden Arbeit werden die POD-Dauer und -Schwere erfasst sowie der Auftrittszeitpunkt.

2.3.6 Prognose des PODs beim IPS nach THS

Das Outcome des Delirs bei IPS-Patient*innen wurde nur wenig, insgesamt in neun Studien, untersucht und ist damit zurzeit nur schwierig zu beurteilen. Zudem sind auch Studien zum Management des Delirs beim IPS ausstehend (Lawson et al., 2019). Dies trifft auch auf die Studienlage zum Outcome des PODs beim IPS nach THS zu (Li et al., 2021).

Es besteht ein Zusammenhang zwischen einem Delir und einer schlechteren Prognose durch eine erhöhte Mortalität, vermehrte Institutionalisierung durch Erhöhung der Pflegebedürftigkeit und Demenz. Diese schlechtere Prognose war zudem unabhängig vom Alter, von Komorbiditäten, von der Krankheitschwere und einer präoperativen Demenz (Witlox et al., 2010). Eine Verringerung der Selbstständigkeit im ADL nach stattgehabtem Delir wurde mehrfach beschrieben (Siddiqi et al., 2006, Vida et al., 2006). Eine prospektive Kohortenstudie konnte das IPS als unabhängigen Risikofaktor für eine schlechtere Prognose des Delirs bei älteren Patient*innen identifizieren (Vida et al., 2006). Eine Überlebensanalyse ergab zudem, dass IPS-Patient*innen mit Delir gefährdeter waren in den nächsten fünf Jahren zu versterben als IPS-Patient*innen ohne Delir und gesunde Kontrollen (Serrano-Dueñas and Bleda, 2005).

Ein Delir beim IPS ist mit einer Verschlechterung der motorischen Symptome und damit mit einem Fortschreiten der Erkrankung assoziiert. Umemura et al. zeigten mittels Hoehn & Yahr Klassifikation, dass IPS-Patient*innen mit systemischer Entzündung, die an einem Delir litten, 15mal öfter eine Progression der motorischen Einschränkung aufwiesen als Patient*innen ohne Delir (80,8% zu 18,5%) (2014). Serrano-Dueñas und Bleda (2005) konnten im UPDRS III signifikante Verschlechterungen der Delir-Gruppe (18,4 auf 44,5 nach fünf Jahren) gegenüber der Nicht-Delir-Gruppe (19,2-30,3) nachweisen.

In einer aktuellen Metaanalyse von Goldberg et al. (2020) konnte gezeigt werden, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen einem POD und einer kognitiven Verschlechterung besteht. Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) ist definiert als neu aufgetretene kognitive Funktionsstörung nach einem operativen Eingriff in Narkose. Klinisch zeigt sie sich als Gedächtnisverlust, Demenz oder Depression, als Delir oder psychomotorische Störung. Im Gegensatz zum POD, tritt eine POCD für gewöhnlich erst Wochen oder sogar Monate nach der Operation auf und dauert dann auch oft länger an, bis zu einigen Monaten oder noch länger. Beide Entitäten, sowohl das POD als auch das POCD, besitzen viele Überschneidungen und sind wahrscheinlich nicht scharf voneinander zu trennen (Liu et al., 2018).

Es gibt zunehmend Hinweise darauf, dass vor allem die Delir-Dauer gegenüber dem alleinigen Auftreten eines Delirs, eine wichtige Rolle in Bezug auf das Outcome wie erhöhte Mortalität und eine kognitive Verschlechterung spielt (Li et al., 2021). Pandharipande et al. (2013) fanden einen Zusammenhang zwischen der Delir-Dauer und der globalen Kognition, sowie den exekutiven Funktionen, sie untersuchten Patient*innen mit Lungenversagen oder Schock auf der Intensivstation. Ob ein POD beim IPS zu einer Demenz führen kann, ist derzeit nicht valide genug

untersucht. Lundström et al. (2003) konnten einen Zusammenhang zwischen dem POD beim IPS und der Entwicklung einer Demenz innerhalb von fünf Jahren (69% der POD-Patient*innen und 20% der Nicht-POD-Patient*innen), sowie einer erhöhten Mortalität (72,4% in der POD-Gruppe zu 34,7% in der Nicht-POD-Gruppe) nachweisen. Serrano-Dueñas und Bleda (2005) berichteten von insgesamt 21 IPS-Patient*innen von einem signifikanten Zusammenhang zwischen einer kognitiven Verschlechterung fünf Jahre nach Auftreten des Delirs im Gegensatz zu IPS-Patient*innen ohne Delir und einer gesunden Kontrollgruppe. Radziunas et al. (2020) fanden in einer prospektiven Untersuchung von 22 THS-Patient*innen heraus, dass POD-Patient*innen eingeschränkter in den exekutiven Funktionen waren, obwohl in der globalen Kognition kein signifikanter Unterschied bestand. Pilitsis et al. (2005) fanden in einer retrospektiven Untersuchung von 96 THS-Patient*innen einen Zusammenhang zwischen einem POD und einem POCD.

Ein POD beim IPS nach THS verschwindet meist spontan und führt nur selten zu schwerwiegenden Langzeitfolgen (Li et al., 2021). Es ist mit einer längeren Liegedauer assoziiert, welche mit erhöhten Behandlungskosten verbunden ist (Abboud et al., 2020, Carlson et al., 2014, Gologorsky et al., 2011).

2.4 Zielsetzung der Arbeit

Zusammengefasst lässt sich sagen: Das klinisch hochrelevante Thema einer persistierenden kognitiven Verschlechterung von PD-Patient*innen nach THS im STN wurde nur ungenügend untersucht. Hauptrisikofaktoren sind ein höheres Alter und präoperativ bestehende kognitive Defizite. Dies sind auch wesentliche allgemeine Risikofaktoren eines PODs, das wiederum auch zu einem persistierendem POCD führen kann, ja sogar als stärkster Prädiktor für ein POCD gilt. Das POD im Rahmen der THS bei PD wurde nur unzureichend, meist retrospektiv, untersucht. Damit ist die Aussagekraft begrenzt. Die Relevanz ergibt sich zudem dadurch, dass PD-Patient*innen an sich im Vergleich zur Normalbevölkerung eine größere Gefährdung für ein Delir aufweisen. Diese Prognosestudie setzt es sich deshalb zum Ziel, Prädiktoren für ein POD herauszuarbeiten, sowie das POD durch validierte Skalen zu erfassen. Insbesondere soll die Kognition mittels einer zuvor validierten neuropsychologischen Testung und ihr Einfluss auf das POD untersucht werden. Damit könnten PD-Patient*innen, die für eine THS in Frage kommen, aber auch Risikofaktoren für ein POD aufweisen, besser bezüglich ihrer Prognose der kognitiven Verschlechterung beraten werden bzw. die Einschluss- und Ausschlusskriterien der THS

angepasst werden. Denn das postoperative Outcome, auch bezüglich der Kognition, ist überaus relevant für die eigenständige Lebensführung und Lebensqualität. Es besteht die Chance, die Patient*innenselektion für die THS zu verbessern, um individuell einen optimalen Therapieerfolg zu sichern.

2.5 Herleitung der Fragestellung

Es ergeben sich folgende Forschungsfragen, die in dieser Arbeit beantwortet werden sollen:

Welche präoperativen Prädiktoren führen zum POD beim IPS nach THS im STN?

Welche präoperativen Prädiktoren bestimmen die Dauer und Schwere eines PODs beim IPS nach THS im STN?

Welche Charakteristika weist ein POD beim IPS nach THS im STN auf?

Welche präoperativen Prädiktoren haben jeweils den größten Einfluss auf ein POD, die POD-Dauer und POD-Schwere beim IPS nach THS im STN?

3 Methodik

3.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine Teilauswertung der prospektiven Prognosestudie „Prädiktoren kognitiver Veränderung nach Tiefer Hirnstimulation (THS) im Nucleus subthalamicus (STN) beim idiopathischen Parkinsonsyndrom“ unter der Leitung von Dr. med. Dorothee Kübler an der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Diese Arbeit untersucht mögliche Prädiktoren, insbesondere die präoperative Kognition, für ein POD. Weitere Studienanteile umfassen die Untersuchung von anderen möglichen Prädiktoren der Kognition nach der THS-Operation wie die Liquor-Demenz-Marker TAU und β -Amyloid, sowie Neurofilament, die Volumetrie des Nucleus basalis Meynert und Mustererkennung im MRT als Risikofaktor einer kognitiven Verschlechterung, die Narkosetiefe gemessen mittels 4-Kanal-EEG SedLine, die Sedationsdosis, die Elektrodenlokalisation im postoperativen CT, sowie die postoperative neuropsychologische Testung nach drei und zwölf Monaten der Implantation der THS (registriert unter: NCT03982953). Ein positives Ethikvotum lag vor (EA2/040/19).

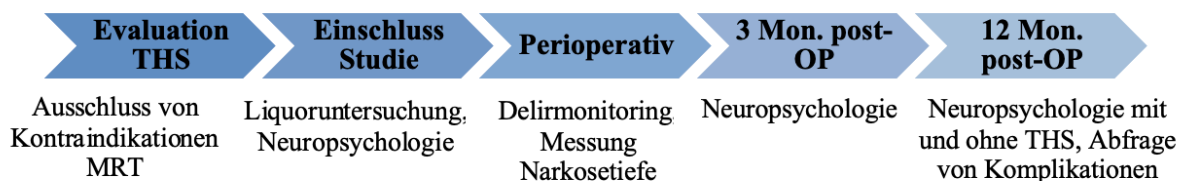


Abb. 1: Studienplan der Gesamtstudie

3.1.1 Studienteilnehmer*innen

Die Rekrutierung der Proband*innen dieser prospektiven Kohortenstudie begann im Mai 2019. Es wurden 62 IPS-Patient*innen bis zum April 2021 eingeschlossen, die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin als geeignet für die Therapieoption der THS evaluiert wurden. Der Einschluss und die Testung der Patient*innen fanden vorrangig zum Zeitpunkt des stationären Evaluationsaufenthaltes für die THS (2-6 Monate vor OP) bzw. am Vortag der geplanten Operation statt.

3.1.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien waren eine positive Evaluation nach Eignung der IPS-Symptome für die THS sowie Ausschluss von Kontraindikationen für die THS. Folgende Ausschlusskriterien ergaben sich für unsere Studie: Bestehende Demenz, eine signifikante Sprachbarriere und ein Alter über 80 Jahren. Eine bestehende Demenz und ein Alter über 80 Jahre gelten auch als Kontraindikationen für die THS, da dann die Handhabung dieser Therapieform durch die Patient*innen erheblich eingeschränkt ist, so dass wir diese auch für unsere Studie übernommen haben. Zudem definierten wir eine signifikante Sprachbarriere als weiteres Ausschlusskriterium, da wir davon ausgingen, dass hierdurch keine akkurate und vergleichbare Absolvierung der kognitiven Testung erfolgen kann.

3.2 Übersicht über die analysierten Tests

In der Studie wurden sowohl Tests der klinischen Routine analysiert als auch studieneigene Tests, siehe Tabelle 1. Die Tests der klinischen Routine dienen der Evaluation der IPS-Patient*innen für die THS.

Tabelle 1: In der Studie analysierte Tests der klinischen Routine und studieneigene Tests

	Klinische Routine	Studieninhalt
<i>präoperativ</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Activity of daily living (ADL) • Parkinson’s Disease Questionnaire (PDQ-39) • Unified Parkinson’s Disease Rating Scale (MDS-UPDRS I-IV) • Beck Depression Inventar (BDI-II) • Demenz-Detektions-Test (DemTect) • Mini Mental Status Test (MMST) • klassische neuropsychologische Testung 	<ul style="list-style-type: none"> • Mini Nutritional Assessment (MNA) • Charlson-Komorbiditätsindex (CKI) • Montreal-Cognitive-Assessment (MoCA) • neuropsychologische Testung via CANTAB Connect
<i>postoperativ</i>	<ul style="list-style-type: none"> • POD-Monitoring: Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) 	<ul style="list-style-type: none"> • POD-Monitoring: Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)

3.3 Ermittlung des Allgemeinzustandes und der Erkrankungsschwere

Innerhalb der klinischen Routine wurde der Unterstützungsgrad bei alltäglichen Verrichtungen per ADL-Score nach Bain et al. (1993) und die Beeinträchtigung der Lebensqualität im PDQ-39 Score nach Peto et al. (1995), angegeben durch den Summenscore PDSI und die einzelnen Unterkategorien: Mobilität, Alltagsaktivitäten, Emotionales Wohlbefinden, Stigma, Soziale Unterstützung, Kognition, Kommunikation und Körperliches Unbehagen, ermittelt. Der Depressions-Score BDI-II nach Beck et al. (2006) fand ebenfalls Einklang. Die spezifische Bewertungsskala nach Goetz et al. (2008) für Parkinson-Erkrankte MDS-UPDRS I-IV wurde ebenfalls aufgenommen. Der erste Teil umfasst dabei die nicht-motorischen Symptome wie kognitive Funktion, Verhalten und Stimmung, der zweite Teil Aktivitäten des täglichen Lebens, der dritte Teil die motorischen Symptome und der vierte Teil Komplikationen der Therapie wie Dyskinesien und Off-Symptomatik. Die Testung der Kategorie III fand im On- und Off-Zustand statt, also mit (On) und ohne (Off) dopaminerge Medikation. Für die Bedingung OFF wurde die dopaminerge Medikation je nach Halbwertszeit der Präparate 12-24h vor Testung der Motorik abgesetzt.

Im Rahmen der Studie erfolgte die Erfassung von Nebendiagnosen im Charlson-Komorbiditätsindex (CKI) nach Charlson et al. (1987), das Mini Nutritional Assessment (MNA) nach Guigoz (2006), sowie die Aufnahme der Erkrankungsdauer. Außerdem erfolgte eine Berechnung der L-Dopa-Äquivalenzdosis (LED) aus den einzelnen Parkinson-Medikamenten, eine höhere Dosis gilt als ein Zeichen einer fortgeschritteneren Erkrankung (Tomlinson et al., 2010).

3.4 Untersuchung der präoperativen Kognition

Im Rahmen der klinischen Routine des präoperativen stationären Evaluationsaufenthaltes fand eine klassische neuropsychologische Testung, dem Goldstandard nach zum Ausschluss eines dementiellen Syndroms statt, sowie die Erhebung globaler kognitiver Screeningtests wie der DemTect nach Kalbe et al. (2004) und MMST nach Folstein et al. (1975). Im PDQ-39, siehe 3.3, wurde die Subkategorie Kognition mit ausgewertet. Die Anzahl der betroffenen kognitiven Domänen in der klassischen neuropsychologischen Testung sowie die Gesamtpunktzahl der kognitiven Screeningtests wurden in die statistische Analyse mit aufgenommen.

Zur Untersuchung der präoperativen Kognition wurde das Bildungslevel erfasst, unterteilt in Sekundarstufe eins bis drei, einem Universitätsabschluss in Form eines Bachelors, Diploms oder einer Promotion, der Montreal Cognitive Assessment Test (MoCA) nach Nasreddine et al. (2005) und eine Tablet-basierte neuropsychologische Testung mittels CANTAB Connect Cambridge Cognition Ltd. (2022) durchgeführt. Diese wurde so geprüft, dass alle in der Neuropsychologie getesteten Domänen wie Aufmerksamkeit, Exekutive Funktionen, Sprachverarbeitung, Gedächtnis (Kurzzeit-, und Arbeitsgedächtnis), visuell-konstruktive Funktionen sowie soziale Kognition ebenfalls geprüft wurden.

3.4.1 MoCA

Bei der Absolvierung der kognitiven Testung sollten sich die IPS-Patient*innen, angegeben durch ihr eigenes Befinden, im medikamentösen On-Zustand befinden. Zuerst wurde der MoCA Test absolviert. Dalrymple et al. (2010) validierten den MoCA als verlässliches Screeninginstrument für die globale Kognition bei IPS-Patient*innen. Weiter konnten die Autoren eine gute Sensitivität des MoCAs in Bezug auf PD-MCI und PD-D evaluieren. Skorvanek et al. (2018) verglichen in einem Review alle seit 1975 genutzten kognitiven Tests bei PD-Patient*innen und empfahlen den MoCA als einen von drei Screening-Tools neben der Mattis-Demenz-Skala und der Parkinson's Disease Cognitive Rating Scale. Der MoCA erreichte die höchste Sensitivität und Akkuratess der Testung der kognitiven Domänen, insbesondere der exekutiven Funktionen.

Dieser beinhaltet 11 Aufgaben mit den folgenden neuropsychologischen Domänen: visiospatiale und exekutive Funktionen, Benennen, Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Sprache, Abstraktion und Orientierung. Insgesamt können bis zu 30 Punkte erreicht werden, eine Gesamtpunktzahl von ≤ 26 Punkte kann ein erster Hinweis auf ein Mild cognitive impairment (MCI), ein Wert ≤ 21 Punkte auf eine vorliegende Demenz sein. Ein zusätzlicher Punkt wird bei ≤ 12 Ausbildungsjahre vergeben. Es wurde präoperativ zur optimierten Vergleichbarkeit durchgängig die Version 1 benutzt.

3.4.2 CANTAB Connect Testbatterie

Für die ausführliche neuropsychologische Testung wurde die hinreichend validierte und weltweit genutzte computerbasierte Software CANTAB Connect Cambridge Cognition Ltd. genutzt (2022). Die individuelle Zusammenstellung der CANTAB Connect Testbatterie für unsere Studie erfolgte

zusammen mit dem Clinical Study Center des Berlin Institute of Health. Dabei wurden die von Cambridge Cognition empfohlenen Tests für Parkinson-Patient*innen berücksichtigt, die in vorhergehenden Studien evaluiert wurden (Robbins and Cools, 2014). Den Autoren zufolge liegt der Vorteil einer computerbasierten neuropsychologischen Testung in der Erkennung feinerer Unterschiede bei kognitiven Defiziten und in der Generierung von sehr gut vergleichbaren Messwerten. Sahakian und Owen (1992) konnten eine gute Sensitivität für die Detektion früher kognitiver Defizite bei PD-Patient*innen durch die CANTAB Connect Testbatterie feststellen.

An der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurde diese Testbatterie im Vorfeld für IPS-Patient*innen mit unterschiedlicher Krankheitsschwere validiert (Wald, 2019). Dabei wurde ein Test zur Abdeckung der Domäne der Emotionserkennung ergänzt, da Parkinsonerkrankte hier Defizite zeigen (Drapier et al., 2008). Die Testdauer betrug im Mittel 61 Minuten. Die Testung besteht aus neun verschiedenen Tests, zwei davon mit einem verzögert nach ca. 20 Minuten stattfindenden zweiten Teil. Im Folgenden werden die einzelnen kognitiven Tests der CANTAB Connect Testbatterie näher erläutert. Zur Übersicht der einzelnen Tests siehe Tabelle 2.

Die Testung fand auf einem Tablet mit einer Tablet-Halterung an einem ruhigen Arbeitsplatz statt. Zu Beginn bekamen die Patient*innen ausführliche Informationen über den Ablauf der Testung, die Aufgabeninstruktion während der Testung erfolgte dann automatisiert über eine Computerstimme. Die Untersucherin stand dabei für wichtige Nachfragen zur Verfügung, griff aber so wenig wie möglich in die Testung eingreifen. Nebengeräusche wurden auf ein Minimum begrenzt, indem sich lediglich der/ die Patient*in und die Untersucherin im Raum befanden.

Tabelle 2: Ablauf der CANTAB Connect Testbatterie

Test		Neuropsychologische Domäne	Dauer
MOT	Motor Orientation Task	Bedienübung Touchscreen	2 Min.
RTI	Reaction Time	Reaktionszeit/ Aufmerksamkeit	8 Min.
PRM <i>immediate</i>	Pattern Recognition Memory	Figurales Gedächtnis	5 Min.
SSP <i>forward</i>	Spatial Span	Visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis	4 Min.
SSP <i>backwards</i>		Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis	4 Min.
ERT	Emotion Recognition Task	Emotionserkennung	6 Min.
PRM <i>(delayed)</i>	Pattern Recognition Memory	Figurales Episodisches Arbeitsgedächtnis	3 Min.
VRM <i>immediate</i>	Verbal Recognition Memory	Verbales Kurzzeitgedächtnis	6 Min.
MTT	Multitasking Test	Aufmerksamkeitswechsel/ Exekutive Funktionen/ Stroop-Effekt	8 Min.
SWM	Spatial Working Memory	Planung/ Strategisches Denken	5 Min.
PAL	Paired Associates Learning	Visuelles Assoziationslernen	8 Min.
VRM <i>(delayed)</i>	Verbal Recognition Memory	Verbales Langzeitgedächtnis	2 Min.
			$\Sigma = 61 \text{ Min.}$

Der **Motor Screening Task** (MOT) dient als Einstiegstest, um die Patient*innen einerseits an die Handhabung des Tablets zu gewöhnen, andererseits zeigt er bereits am Anfang, ob sensomotorische Defizite oder Verständnisprobleme bezüglich der Aufgabenstellung aufkommen und somit die folgenden Tests bezüglich akkurater Datenverwertung beeinflussen könnten. Es erscheinen farbige Kreuze an unterschiedlichen Stellen des Bildschirms, diese müssen so schnell und so akkurat wie möglich berührt werden.



Abb. 2: MOT
(Cambridge Cognition, 2022)

Der **Reaction Time Test** (RTI) bildet die neuropsychologischen Domänen der Aufmerksamkeit und Reaktionszeit ab, indem die Reaktionszeit auf die Wahrnehmung eines Stimulus gemessen wird. Verfrühte bzw. impulsive Reaktionen werden herausgefiltert. Die/ Der Teilnehmer*in hält eine Schaltfläche auf dem unteren Bildschirm gedrückt, dann erscheint in einem Kreis oben im Bildschirm ein gelber Punkt, auf diesen muss dann so schnell und akkurat wie möglich gedrückt werden und schließlich zurückgekehrt werden zum Gedrückt halten der Schaltfläche. Dabei gibt es zwei Teile der Aufgabe, zuerst mit nur einem Kreis, letztlich mit fünf Kreisen am oberen Bildschirm.



Abb. 3: RTI
(Cambridge Cognition, 2022)

Der **Pattern Recognition Memory Test** (PRM) untersucht die Domäne des Figuralen Gedächtnisses. Dabei werden der/ dem Teilnehmer*in nacheinander eine Serie aus 18 verschiedenen Mustern präsentiert. Die Muster sind dabei so abstrakt gestaltet, dass eine Assoziation zu einem Wort schwer möglich ist. Nachfolgend muss aus jeweils zwei Mustern, wovon eines zuvor gezeigt wurde und eines neu ist, ein zuvor gezeigtes

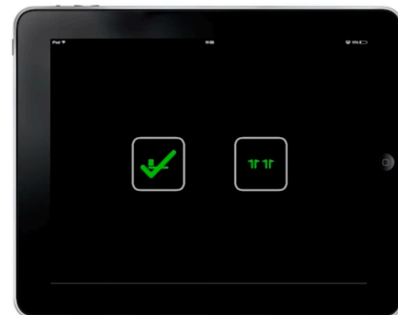


Abb. 4: PRM
(Cambridge Cognition, 2022)

ausgewählt werden. Die Reihenfolge der anfangs gezeigten Muster bleibt dabei gleich. Anschließend werden der/ dem Teilnehmer*in 18 neue Muster dargelegt, deren Abruf erneut in der Paarauswahl verzögert nach circa 20 Minuten erfolgt. Dieser Aufgabenteil umfasst speziell das Arbeitsgedächtnis.

Der **Spatial Span** (SSP) testet das visuell-räumliche Kurz- und Arbeitsgedächtnis. Ableitbar ist zudem das Arbeitspensum mit dem umgegangen werden bzw. das reproduziert werden kann. Es finden sich mehrere weiße Boxen auf dem Bildschirm, die jeweils in einer variablen Reihenfolge die Farbe wechseln. Die/ der Teilnehmer*in wählt anschließend die Boxen, die die Farbe gewechselt haben, in der richtigen Reihenfolge (zuerst vorwärts, dann rückwärts) aus. Die Anzahl der farbwechselnden Boxen reicht von zwei bis neun. Für jede Sequenz stehen maximal drei Versuche zur Verfügung, ansonsten endet der SSP vorzeitig.

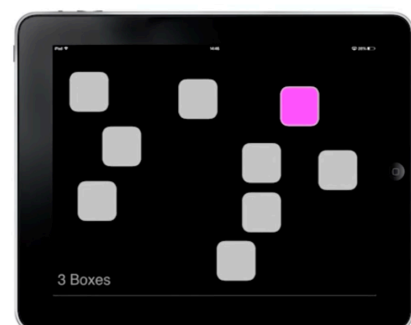


Abb. 5: SSP
(Cambridge Cognition, 2022)

Der **Emotion Recognition Task (ERT)** prüft die Domäne der Emotionserkennung und der sozialen Kognition. Dabei werden der/ dem Teilnehmer*in verschiedene Personen mit den Emotionen Furcht/Angst, Trauer, Freude, Ekel, Überraschung und Ärger für 200ms präsentiert, anschließend muss so schnell wie möglich aus diesen sechs Emotionen eine für die gezeigte Person passende ausgewählt werden. Das Ausmaß der ausgedrückten Emotionen ist dabei in 15 Ausdrucksstärken unterteilt, so dass geschlussfolgert werden kann, ab welcher Ausdrucksstärke eine Emotion erkannt werden kann.

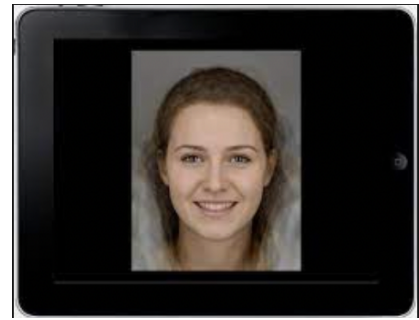


Abb. 6: ERT
(Cambridge Cognition, 2022)

Der **Verbal Recognition Memory test (VRM)** bildet das verbale Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis ab. Der/ dem Teilnehmer*in werden nacheinander 18 Wörter präsentiert, die dabei laut vorgelesen werden. Anschließend erfolgt zunächst die freie verbale Wiedergabe der zuvor gezeigten Wörter innerhalb von zwei Minuten, dokumentiert durch die Untersucherin. Festgehalten werden richtig genannte Wörter, sowie neu genannte. Nachfolgend werden nacheinander zuvor gezeigte und neue Wörter präsentiert, hier muss die Auswahl getroffen werden, ob das jeweilige Wort bereits bekannt ist. Der zweitgenannte Aufgabenteil wird nach einer Verzögerung von circa 20 Minuten wiederholt.

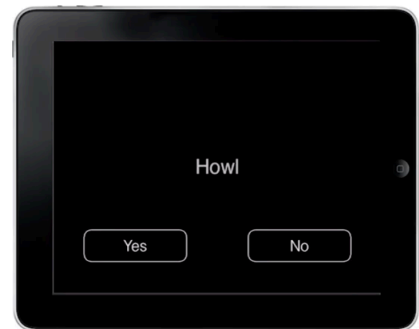


Abb. 7: VRM
(Cambridge Cognition, 2022)

Der **Multitasking Test (MTT)** untersucht die Aufmerksamkeit, die exekutiven Funktionen und den Stroop-Effekt. Dabei wird zudem abverlangt, nicht relevante Informationen zu ignorieren. Der/ dem Teilnehmer*in wird jeweils ein Pfeil auf dem Bildschirm präsentiert. Im ersten Aufgabenteil muss angegeben werden in welche Richtung der Pfeil zeigt, im zweiten Aufgabenteil soll die Seite auf dem Bildschirm, auf der sich der Pfeil befindet, angegeben werden. Im dritten Aufgabenteil

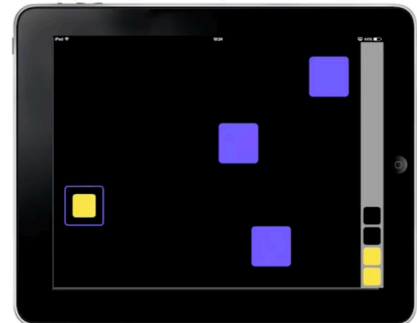


Abb. 8: MTT
(Cambridge Cognition, 2022)

(Multitasking) werden die beiden ersten Teile kombiniert, jedes Mal mit der Instruktion Richtung oder Seite auf dem oberen Bildschirm. Die jeweils andere Regel muss dann ignoriert werden.

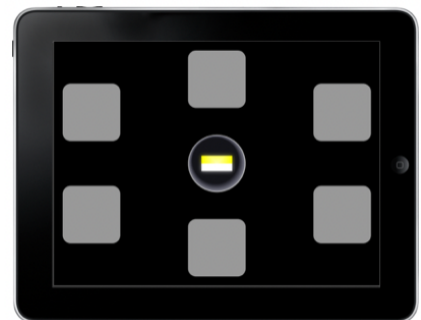
Besonders bei inkongruenten Stimuli, wie zum Beispiel ein Pfeil auf der linken Seite, der in die rechte Richtung zeigt, werden höhere kognitive Leistungen abgefragt. Die Verzögerung, die in diesem Fall auftritt wird, als Stroop Effekt bezeichnet.

Der **Spatial Working Memory Test (SWM)** überprüft die das strategische Denken und das Planungsvermögen. Auf dem Bildschirm befinden sich einige Quadrate, hinter denen sich nacheinander Marken verbergen. Die gefundenen Marken werden auf einem separaten Stapel gesammelt. Wenn unter einem Quadrat bereits eine Marke war, wird keine weitere darunter erscheinen, so dass die/ der Teilnehmer*in sich diese merken und eliminieren muss. Die Anzahl der Quadrate mit den zu findenden Marken steigt von Runde zu Runde an, bis maximal 12.



*Abb. 9: SWM
(Cambridge Cognition, 2022)*

Paired Associates Learning (PAL) testet das visuelle Assoziationslernen. Auf dem Bildschirm befinden sich mehrere Quadrate, die in einer randomisierten Reihenfolge ihren Inhalt freigeben. Hinter einigen befinden sich Muster, diese werden anschließend in der Bildschirmmitte präsentiert und müssen dem zugehörigen Quadrat zugeteilt werden. Die Anzahl der Muster erhöht sich fortlaufend, pro Runde werden drei Versuche angesetzt.



*Abb. 10: PAL
(Cambridge Cognition, 2022)*

3.5 Erhebung der perioperativen Daten

Perioperativ erfolgte die Erfassung der medikamentösen dopaminergen Pause, denn für die intraoperative Überprüfung des Stimulationseffektes via Teststimulation ist ein medikamentöses Off nötig. Dopaminagonisten wurden nach Anordnung der Neurochirurgie und der Anästhesie bereits drei Tage vor der Operation abgesetzt, Depotmedikation einen Tag zuvor, kurz wirksames L-Dopa wurde regulär bis vor der Operation eingenommen und zeitnah nach der Operation weitergegeben. Zudem wurde der CRP-Wert am Tag vor der THS-OP festgehalten. Des Weiteren wurden die Startzeit und Dauer der THS-OP aufgenommen, sowie die Intensivstation-Aufenthaltsdauer (ITS-Aufenthaltsdauer) und die Gesamtliegedauer in der Klinik.

3.6 Erhebung des PODs

Die Erfassung des POD erfolgte mittels der validierten klinischen Skalen CAM-ICU und NuDESC. Beide Scores fußen auf den Kriterien des Delirs nach DSM IV (Kim et al., 2021).

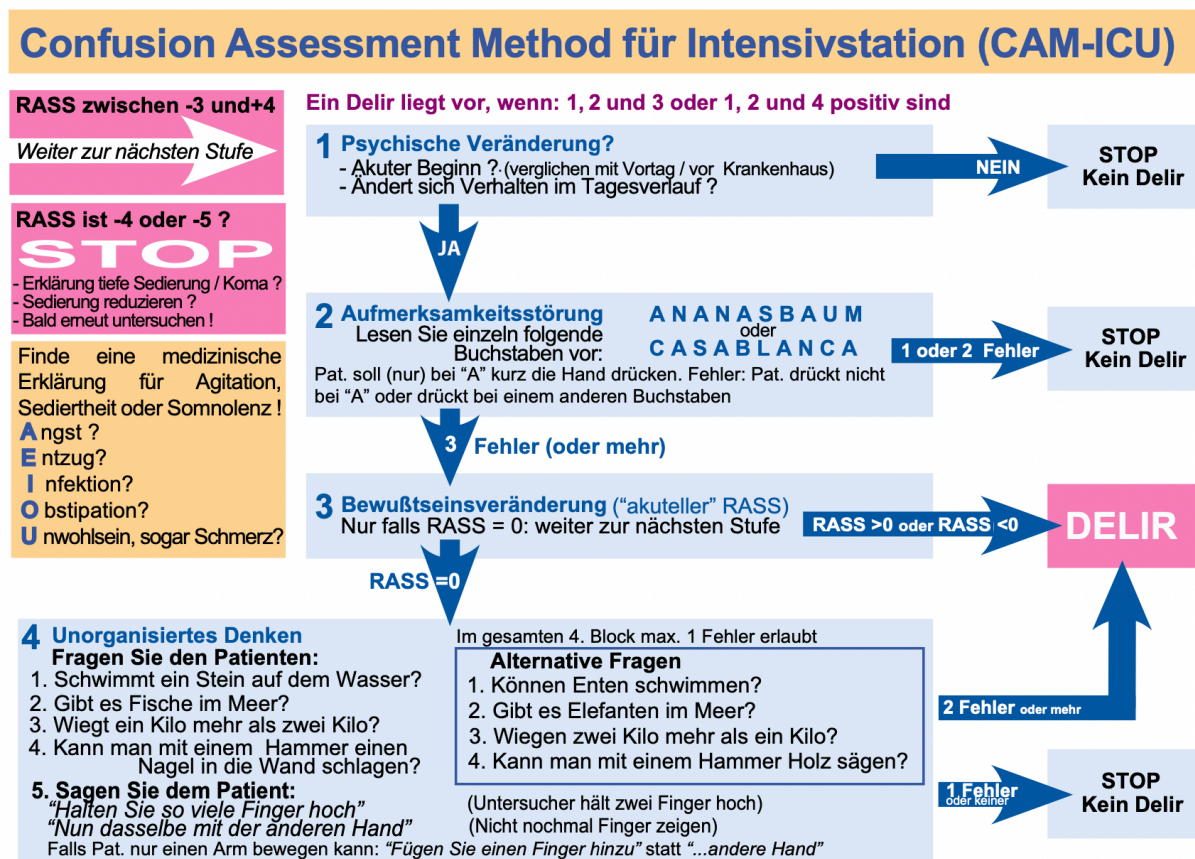
3.6.1 Anwendung des CAM-ICU

Regulär werden die operierten Patient*innen bis zum ersten postoperativen Tag auf der PACU betreut. Dort wurde als Teil der klinischen Routine der CAM-ICU einmal pro Schicht im Patientendatenmanagementsystem COPRA 5/6 erfasst.

Der CAM-ICU wird laut der 2010 publizierte S3-Leitlinie „Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin“ zur Detektion und Überwachung eines Delirs empfohlen (DAS Taskforce, 2015). Er ist der am häufigsten klinisch verwendete Delir-Score im deutschsprachigen Raum (Guenther et al., 2021). Auch auf den Intensivstationen der Charité Universitätsmedizin Berlin findet er Anwendung und wurde demnach ebenso in dieser Untersuchung angewendet. Der CAM-ICU hat eine hohe Sensitivität von 88%, eine Spezifität von sogar 100% und eine sehr hohe Interrater-Reliabilität (Guenther et al., 2010).

In Abbildung 11 ist das Flowchart des CAM-ICU dargestellt. Über den RASS (Richmond Agitation Sedation Scale) wird zuerst der Agitations- und Sedations-Zustand der/ des Patient*in/en eingeschätzt. Eine Punktzahl zwischen -3 (mäßig sediert) und +4 (aggressiv) gilt als Voraussetzung für die Anwendung des CAM-ICU.

Merkmal 1 beurteilt einen akuten Beginn oder einen schwankenden Verlauf des psychischen Zustands. Die Beurteilung sollte möglichst mithilfe einer Fremdanamnese beziehungsweise mithilfe aller verfügbaren Informationen erfolgen. Trifft das Merkmal 1 zu, kann zum Merkmal 2 – der Untersuchung der Aufmerksamkeitsstörung übergegangen werden. Dabei werden der/ dem Patientin/en nacheinander die Buchstaben des Wortes Ananasbaum oder Casablanca genannt und sie/ er wird vorher instruiert, bei jedem „A“ die Hand der/ des Untersucherin/s zu drücken. Als Fehler gelten nicht drücken bei einem „A“ oder Drücken bei einem anderen Buchstaben. Bei mehr als zwei Fehlern kann zum Merkmal 3 übergegangen werden. Bei einem RASS $\neq 0$ wird direkt ein Delir diagnostiziert. Bei einem RASS = 0 wird weiter zu Merkmal 4 vorgegangen. Dieses prüft das unorganisierte Denken. Es werden vier Suggestivfragen gestellt, die eine Ja- oder Nein Antwort verlangen. Darauf folgen zwei einfache Aufforderungsaufgaben. Bei mehr als einem Fehler wird ein Delir diagnostiziert (Vgl. Ely et al., 2002).



© Dr. E. Wesley Ely, Vanderbilt, Nashville, TN, USA & Dr. Ulf Günther, Klinikum Oldenburg ++ www.icudelirium.org

Abb. 11: CAM-ICU Flowchart (Ely et al., 2002)

3.6.2 Anwendung der Nu-DESC

Am ersten postoperativen Tag erfolgte in der Regel die Verlegung auf die neurochirurgische Station, im Verlauf dann auf die neurologische Station. Auf diesen Stationen wurde bis zur Entlassung aus der Klinik die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) möglichst einmal pro Schicht dokumentiert. Im Verlauf der Studie wurde die Nu-DESC in die klinische Routine auf der neurochirurgischen Station implementiert.

Die Nu-DESC ist ein akkurates Beobachtungstool, das von Gaudreau et. al (2005) speziell für die Gesundheits- und Krankenpflege entwickelt wurde. Eine Integration in den Arbeitsalltag ist sehr gut möglich, da sie schnell (circa eine Minute) und unkompliziert zu erheben ist. Die Skala ist jeweils am Schichtende auszufüllen. Die Spezifität ist insbesondere für das POD besonders hoch (Vgl. Kim et al., 2021).

Die Skala besteht aus fünf Kategorien, siehe Abbildung 12: Desorientierung, unangemessenes Verhalten, unangemessene Kommunikation, Illusionen/ Halluzinationen und psychomotorische Retardierung. Pro Kategorie erfolgt eine Punktevergabe zwischen null bis zwei. Bei null fehlt das jeweilige Symptom, bei eins ist das Symptom in milder und bei zwei in starker Ausprägung vorhanden. Maximal können zehn Punkte vergeben werden. Ab mehr als zwei Punkten befanden sich die Patient*innen definitionsgemäß im Delir (Gaudreau et al., 2005).

Zur Onlineveröffentlichung der Nu-DESC bestehen für die Autorin keine Rechte.

*Abb. 12: Nu-DESC
(Lütz et al., 2008)*

Um das POD noch weiter zu charakterisieren, wurde die POD-Schwere und -Dauer definiert. Als POD-Schwere wurde der durchschnittliche Nu-DESC-Punktwert an POD-positiven Tagen berechnet. Da der CAM-ICU lediglich angibt, ob ein POD vorliegt, jedoch keine Aussage über die POD-Schwere zulässt, erfolgte zudem eine Errechnung eines Nu-DESC-Punktwertes, abgeleitet aus dem aktuellen Zustand der Patient*innen auf der PACU bzw. auf der Intensivstation, extrapoliert aus den ärztlichen und pflegerischen Berichten in COPRA. Es wurden folgende Begriffe zu Hilfe genommen: Unruhe, Agitation, Orientierungsstörungen, gestörtem Tag-Nacht-Rhythmus oder Halluzinationen. Diese Vorgehensweise wurde auch bei fehlenden Tageswerten in der NuDESC genutzt.

3.7 Statistische Analyse

Die statistische Analyse fand mittels SPSS Version 28 statt, die Erstellung von Graphen mittels GraphPad Prism Version 9. Die Prüfung der metrischen Daten auf Normalverteilung mittels Schiefe, Kurtosis, Abgleich der Histogramme sowie der Shapiro-Wilk-Test ergaben vorrangig normalverteilte Daten, so dass parametrische Tests für die Auswertung zur Hand genommen wurden.

Extremwerte der Daten fanden sich bei den Variablen der Erkrankungsschwere, des ADLs, des MDS-UPDRS II, des MoCAs und des CRPs. Diese Extremwerte sind inhaltlich nachzuvollziehen und stellen keine Fehlerhebungen dar. Das heißt, dass Sie nicht als Ausreißer bezeichnet werden können und nicht aus dem Datensatz entfernt wurden. Eine Entfernung wäre zudem nicht als sinnvoll erachtet worden, da dies zu einer reduzierten Fallzahl von $n=49$ geführt hätte. Zudem veränderten Sie das Ergebnis der Prüfung auf Normalverteilung nicht, in dem sich insgesamt normalverteilte Daten ergaben, so dass es bei der Anwendung parametrischer Verfahren blieb, auch wenn diese sensitiver auf Extremwerte reagieren als nicht-parametrische Verfahren. Die folgenden statistischen Analysen wurden dennoch vergleichend mit und ohne diese Extremwerte durchgeführt.

Für den Vergleich der POD-Gruppe und der Nicht-POD-Gruppe (nPOD) wurde zur statistischen Analyse binärer Variablen wie des Geschlechts und des Dominanztypens der Parkinsonerkrankung, sowie ordinaler Daten, wie des Bildungslevels und der Anzahl der betroffenen kognitiven Domänen in der klassischen neuropsychologischen Testung, Chi-Quadrat-Tests durchgeführt und folgend das relative Risiko für statistisch signifikante Ergebnisse

berechnet. Die Analyse metrischer Variablen wurden mittels T-Test für unabhängige Stichproben analysiert.

Das POD wurde zur weiteren Charakterisierung in die zwei metrischen Variablen POD Dauer und POD Schwere unterteilt. Zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen den präoperativ erhobenen Variablen in Bezug auf die POD Dauer und die POD Schwere wurde für metrische Variablen die Pearson Korrelation durchgeführt.

Um auszuschließen, dass Patient*innen mit langsamerer motorischer Reaktionsgeschwindigkeit auch automatisch schlechter in den übrigen Domänen der CANTAB-Testbatterie abschneiden, wurde eine Korrektur für den Test RTI-SMDRT, der die Reaktionsgeschwindigkeit prüft, durchgeführt. Auch danach blieb der Großteil der CANTAB-Parameter signifikant, so dass der Einfluss motorischen Reaktionsgeschwindigkeit vernachlässigt werden kann.

Um den individuell stärksten Einfluss der untersuchten Variablen des Gruppenvergleichs POD/nPOD herauszuarbeiten, wurde eine logistische Regression mit dem Endziel POD durchgeführt. Zudem wurde eine jeweils eine multiple lineare Regression mit dem Endziel POD-Schwere und POD-Dauer durchgeführt.

Aufgrund des explorativen Charakters der Arbeit fand keine Korrektur für multiples Testen statt, damit haben die p-Werte keinen konfirmatorischen Charakter und die Interpretation hat mit Vorsicht zu erfolgen.

Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den untersuchten Stichproben wurde bei einer α -Fehler-Wahrscheinlichkeit von $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$) angenommen.

4 Ergebnisse

4.1 Demografie des Patientenkollektivs

Von den 62 in die Studie einwilligenden IPS-Patient*innen, konnten 57 in die Datenauswertung mit aufgenommen werden (vgl. Abbildung 13). Die übrigen fünf wurden nachträglich ausgeschlossen, da diese sich trotz positiver Evaluation gegen die Therapieoption der THS entschieden haben. In Tabelle 3 sind die Daten zum

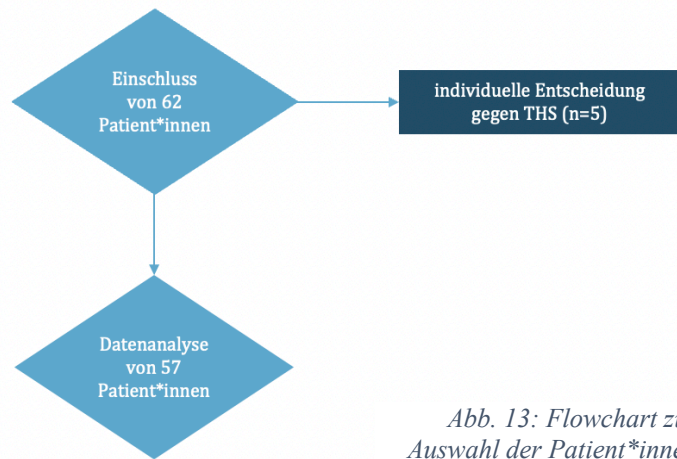


Abb. 13: Flowchart zur Auswahl der Patient*innen

Alter, Allgemeinzustand und zur Erkrankungsschwere dargestellt. Im Durchschnitt waren die Patient*innen $60,2 \pm 8,15$ Jahre alt (37-72 Jahre). Im CKI waren durchschnittlich mit $0,5 \pm 0,73$ Punkten (0-2 Punkte) kaum schwere Nebendiagnosen vorhanden. Im MNA ergaben sich im Mittel ein normaler Ernährungszustand von $12,2 \pm 2,02$ Punkte (6-14 Punkte). Die Punktzahl im ADL-Score betrug im Mittel $15,2 \pm 2,02$ Punkte (0-62 Punkte). Der Allgemeinzustand lässt sich somit als stabil bezeichnen.

Tabelle 3: Variablen des Allgemeinzustandes und der Erkrankungsschwere, Angabe des Mittelwertes (\bar{X}), der Standardabweichung (SD) und der Spannweite (min-max)

Variable	$\bar{X} \pm SD$	min-max
Alter ¹	$60,2 \pm 8,15$	37 - 72
CKI ²	$0,5 \pm 0,73$	0 - 2
MNA ²	$12,2 \pm 2,02$	6 - 14
ADL ²	$15,2 \pm 2,02$	0 - 62
Erkrankungsdauer ¹	$10,5 \pm 5,87$	2 - 39
MDS-UPDRS I ²	$10,0 \pm 5,86$	0 - 29
MDS-UPDRS II ²	$11,93 \pm 6,51$	0 - 35
MDS-UPDRS III ²		
• ON	$25,0 \pm 12,29$	5 - 57
• OFF	$53,9 \pm 15,32$	25 - 102
MDS-UPDRS IV ²	$7,6 \pm 4,67$	0 - 16
LED	$1278,7 \pm 341,03$	599 - 2489
BDI-II	$12,4 \pm 8,01$	2 - 48

¹in Jahren, ²in Punkten

Die Dauer der Parkinsonerkrankung betrug im Mittel $10,5 \pm 5,87$ Jahre (2-39 Jahre). Die Durchschnittswerte des MDS-UPDRS I, II und III ON lassen sich laut Martínez-Martín et al. (2015) als milde bzw. moderate Erkrankungsschwere interpretieren, der MDS-UPDRS III OFF und IV als moderate Erkrankungsschwere. Die LED belief sich auf eine sehr hohe Dosierung von durchschnittlich $1278,7 \pm 341,03$ mg/d (599-2489mg/d).

Im BDI-II ergibt sich im Mittel mit $12,4 \pm 8,01$ Punkten ein leichtes depressives Syndrom (≥ 10 Punkte) mit einer Spannweite von 2-48 Punkten (Beck et al., 2006).

Die Beeinträchtigung der Lebensqualität durch die Parkinson-Erkrankung, angegeben im PDQ-39 ist in Tabelle 4 dargestellt. Der PDSI betrug im Durchschnitt $32,6\% \pm 10,72\%$ (13,8 – 63,5%). Die stärksten Einschränkungen bestehen in den Unterkategorien der Mobilität mit $48,5\% \pm 19,80$ (12,5 – 92,5) und dem körperlichen Unbehagen $40,6 \pm 22,81$ (0 – 83,3). Dieses Empfinden ist jedoch sehr unterschiedlich ausgeprägt, angedeutet durch die große Spannweite. Zusammenfassend kann von einer ausgeprägten Erkrankungsschwere ausgegangen werden.

Tabelle 4: Variablen der Lebensqualität im PDQ-39, Angabe des Mittelwertes (\bar{X}), der Standardabweichung (SD) und der Spannweite (min-max) in %

Variable	$\bar{X} \pm SD$	min-max
Mobilität	$45,8 \pm 19,80$	12,5 – 92,5
Alltagsaktivitäten	$38,2 \pm 17,82$	4,1 – 83,3
Emotionales Wohlbefinden	$34,4 \pm 16,86$	0 – 91,6
Stigma	$26,8 \pm 22,83$	0 – 87,5
Soziale Unterstützung	$16,8 \pm 16,15$	0 – 58,3
Kognition	$33,0 \pm 15,93$	0 – 68,7
Kommunikation	$25,4 \pm 18,49$	0 – 75,0
Körperliches Unbehagen	$40,6 \pm 22,81$	0 – 83,3
PDSI	$32,6 \pm 10,72$	13,8 – 63,5

4.2 Charakteristika der präoperativen Kognition

Die Verteilung der Bildungslevel ist in Abbildung 14 dargestellt. Es wird ersichtlich, dass der Großteil (45,6%) die Sekundarstufe II absolviert hat und eine zweite Mehrheit (31,5%) einen Universitätsabschluss in Form eines Masters oder Diploms besitzt. Im Chi-Quadrat-Test konnte kein Unterschied zwischen der POD und nPOD-Gruppe in Bezug auf das Bildungslevel ($p=0,525$) festgestellt werden.

In der präoperativen kognitiven Testung, dargestellt in Tabelle 5, fanden sich erwartungsgemäß normwertige Durchschnittsergebnisse von $28,7 \pm 1,47$ Punkten (24-30 Punkte) im MMST und im DemTect $15,4 \pm 2,59$ Punkte (10-18 Punkte). Im MoCA dagegen, ist der Mittelwert von $25,6 \pm 2,99$ Punkten bereits dem MCI zuzuordnen (≤ 26 Punkte). Dies entspricht 47,4% ($n=27$) der Patient*innen.

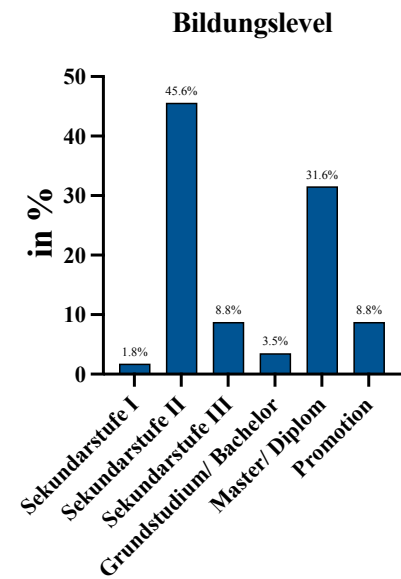


Abb. 14: prozentuale Verteilung der Bildungslevel

Tabelle 5: Ergebnisse kognitiver Scores mit Angabe der Mittelwerte (\bar{X}), der Standardabweichung (SD), der Spannweite (min-max) und der maximalen Punktzahl

	$\bar{X} \pm SD$	min-max	maximale Punktzahl
MoCA	$25,6 \pm 2,99$	16-30	30
MMST	$28,7 \pm 1,47$	24-30	30
DemTect	$15,4 \pm 2,59$	10-18	18
betroffene Domänen in der klassischen Neuropsychologie	$1,8 \pm 1,34$	0-5	-

Die Anzahl der betroffenen kognitiven Domänen in der klassischen neuropsychologischen Testung, dargestellt in Abbildung 15, betrug im Mittel $1,8 \pm 1,34$ (0-5). Im Chi-Quadrat-Test konnte kein Unterschied zwischen der POD- und der nPOD-Gruppe ($p=0,353$) festgestellt werden.

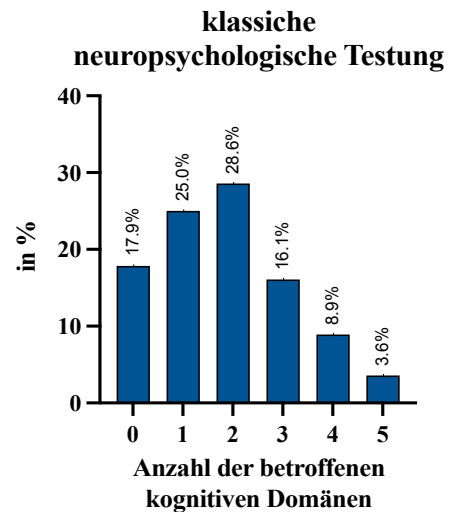


Abb. 15: prozentuale Verteilung der Anzahl der betroffenen kognitiven Domänen in der klassischen neuropsychologischen Testung

4.3 Charakteristika des PODs

Bei 36,8% ($n=21$) von 57 Patient*innen konnte ein POD festgestellt werden. Bei 10,5% ($n=6$) der Patient*innen trat das POD bereits auf der PACU auf, detektiert durch den CAM-ICU. Bei den übrigen 89,5% ($n=21$) entwickelte sich das POD auf der peripheren Normalstation, detektiert durch die Nu-DESC, vgl. 3.9. In Tabelle 6 sind die Charakteristika des PODs dargestellt. Der Auftrittszeitpunkt des PODs lag im Mittel bei 1,7 Tagen, vgl. Abbildung 16. Bei 20 Patient*innen trat das POD innerhalb der ersten Woche auf, bei nur einer Patientin am achten Tag.

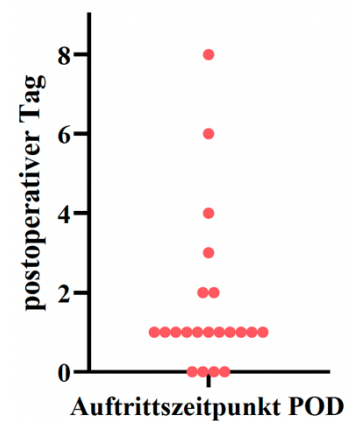


Abb. 16: Auftrittszeitpunkte des POD

Tabelle 6: Variablen des POD mit Angabe der Mittelwerte (\bar{X}), der Standardabweichung (SD) und der Spannweite (min-max)

	$\bar{X} \pm SD$	min-max
Auftrittszeitpunkt ¹	$1,7 \pm 2,02$	0 - 8
POD-Schwere ²	$2,8 \pm 0,95$	2,0 - 5,1
POD-Dauer ¹	$7,5 \pm 6,43$	1 - 21
POD-freie Tage innerhalb des PODs	$1,4 \pm 1,74$	0 - 5
¹ in Tagen, ² in Nu-DESC-Punkten		

Im Durchschnitt dauerte das POD $7,5 \pm 6,43$ Tage (1 – 21), wobei die Höchstdauer bei 9,5% (n=2) 21 Tage betrug. Bei 23,8% (n=5) konnte das POD bereits am zweiten Tag nicht mehr detektiert werden, vgl. Abbildung 17. Die POD Schwere betrug im Mittel 2,8 Nu-DESC-Punkte. Zu 90,5% (n=19) betrug der minimale Nu-DESC-Wert definitionsgemäß zwei Punkte, nur bei zwei Personen war dieser höher bei drei und vier Punkten, vgl. Abbildung 17. Bei 42,9% entsprachen die minimalen zwei Punkte auch den maximal erreichten Punkten. Der insgesamt maximal erreichte Nu-DESC-Punktwert in einer Schicht war acht und trat nur bei einer Person auf. Innerhalb des PODs traten im Mittel $1,4 \pm 1,74$ POD- freie Tage auf (0 – 5d).

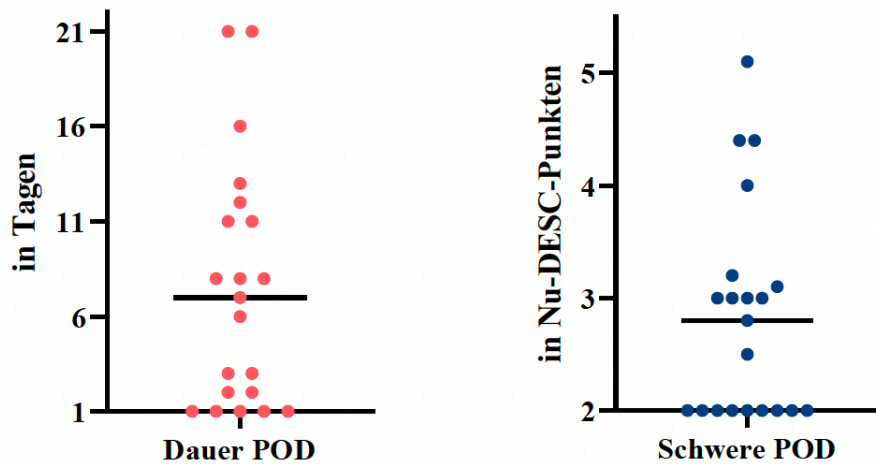


Abb. 17: POD Dauer in Tagen und POD Schwere als Mittelwert der Nu-DESC-Punkte

4.4 Gruppenvergleich der POD-Gruppe und der Nicht-POD-Gruppe (nPOD)

4.4.1 Geschlecht und Dominanztypen

Von den eingeschlossenen 57 IPS-Patient*innen waren 63,2% (n=36) männlich und 36,8% (n=21) weiblich. In der nPOD-Gruppe zeigte sich eine relativ konstante Verteilung der Geschlechter (♀47,2% vs. ♂52,8%), während in der POD-Gruppe die Mehrheit männlich war (♀19% vs. ♂81%), siehe dazu Abbildung 18. Laut Chi-Quadrat Testung ist dieser Unterschied für das männliche Geschlecht statistisch signifikant ($p=0,033$) mit einer 2,7fachen relativen Risikoerhöhung ein POD zu entwickeln. Um auszuschließen, dass Männer im

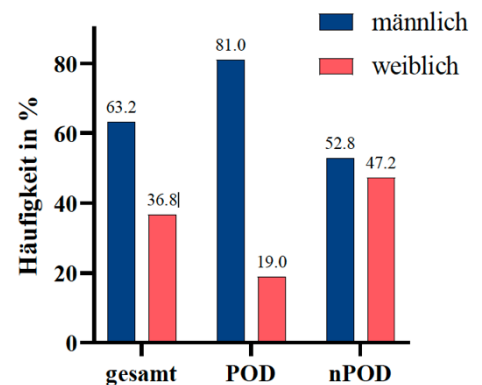


Abb. 18: prozentuale Verteilung der Geschlechter gesamt, für das POD und nPOD

Vergleich zu Frauen aufgrund eines höheren Alters, eines schlechteren Allgemeinzustandes und einer schwereren Erkrankung vermehrt ein POD entwickeln, wurde die gesamte Stichprobe darauf im ungepaartem t-Test untersucht. Die absoluten Zahlen liefern Hinweise darauf, dass Männer in diesen Kategorien etwas schwerer betroffen sind, siehe Tabelle 7.

Für den MDS-UPDRS III unter dopaminergem Medikation (On-Wert) zeigte sich ein Effekt ($p=0,040$), alle anderen Gruppenvergleiche erbrachten keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern.

Tabelle 7: t-Tests für ungepaarte Stichproben; Gruppenvergleich der Geschlechter mit dem Alter, dem Allgemeinzustand und der Erkrankungsschwere, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen, 2-seitiges p und T

	Frauen	Männer	p (2-seitig)	T
Alter ¹	57,9 ± 8,84	61,6 ± 7,51	0,098	1,682
CKI ²	0,2 ± 0,64	0,5 ± 0,77	0,183	1,349
MNA ²	12,4 ± 2,08	12,1 ± 2,01	0,517	-0,652
ADL ²	16,0 ± 10,34	16,4 ± 13,44	0,327	0,989
Erkrankungsdauer ¹	10,0 ± 4,61	10,7 ± 6,53	0,634	0,479
MDS-UPDRS I ²	9,5 ± 6,22	10,3 ± 5,71	0,646	0,462
MDS-UPDRS II ²	11,0 ± 6,18	12,4 ± 6,73	0,455	0,752
MDS-UPDRS III ²				
• ON	20,6 ± 11,14	27,5 ± 12,36	0,040*	2,099
• OFF	52,9 ± 16,05	54,5 ± 15,08	0,703	2,158
MDS-UPDRS IV ²	9,2 ± 4,56	6,7 ± 4,55	0,062	-1,906
LED	1238,2 ± 379,63	1302,2 ± 319,64	0,499	0,680
BDI-II	12,6 ± 6,86	12,3 ± 8,70	0,883	-0,148

¹in Jahren, ²in Punkten

Des Weiteren wurde per t-Tests untersucht, ob der Unterschied in der Entwicklung des PODs zwischen Männern und Frauen darin zu begründen ist, dass Männer in dieser Stichprobe eine größere Einschränkung in der Kognition aufweisen als Frauen. In Tabelle 8 wird deutlich, dass die männlichen IPS-Patienten im MoCA im Mittel ein MCI (≤ 26 Punkte; $25,0 \pm 2,88$) aufweisen, während bei den weiblichen IPS-Patient*innen der Gesamtwert im Normalbereich liegt ($26,5 \pm 3,02$ Punkte). Allerdings handelt es sich hierbei lediglich um Trends, denn der Unterschied zwischen den Geschlechtern ist nicht signifikant. Für den MMST und den DemTect finden sich jeweils für beide Geschlechter Normwerte. Die Frauen sind laut der klassischen

neuropsychologischen Testung sogar in durchschnittlich mehr kognitiven Domänen betroffen ($\text{♀}2,0$ vs. $\text{♂}1,7$).

Tabelle 8: *t*-Tests für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich der Geschlechter mit der präoperativen Kognition, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen der erreichten Punktzahl, 2-seitiges *p* und *T*

	Frauen	Männer	p (2-seitig)	T
MoCA	26,5 ± 3,02	25,0 ± 2,88	0,070	-1,846
MMST	28,6 ± 1,50	28,8 ± 1,47	0,632	0,481
DemTect	15,5 ± 2,32	15,2 ± 2,76	0,751	-0,319

Bei der Verteilung der Dominanztypen lässt sich in Abbildung 19 erkennen, dass 61,9% der POD-Gruppe dem akinetisch-rigiden Typ zugeordnet wurden, während dieser Typ in der Gesamtverteilung nur 49,1% ausmacht. Dieser Unterschied ist laut Chi-Quadrat-Testung als nicht statistisch signifikant zu werten ($p=0,331$). Demnach ist das relative Risiko für die Entwicklung eines PODs für keinen Dominanztypen signifikant erhöht.

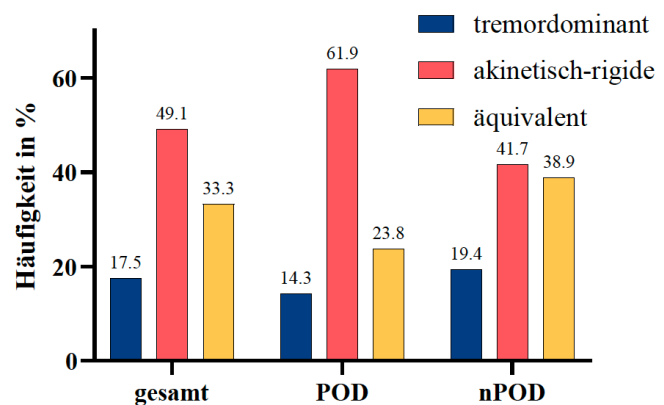


Abb. 19: Vergleich der prozentualen Häufigkeitsverteilung des Dominanztyps der gesamten Stichprobe, des POD und des nPOD

4.4.2 Alter, Allgemeinzustand und Erkrankungsschwere

Die statistische Untersuchung des Unterschieds bezüglich des Alters, des Allgemeinzustandes und der Erkrankungsschwere in der POD-Gruppe und in der nPOD-Gruppe wurde mittels *t*-Tests für ungepaarte Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 9 dargestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergibt sich für das Alter ($p<0,001^*$) mit einem starken Effekt nach

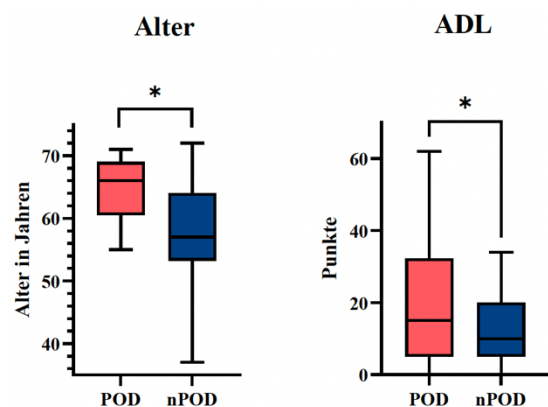


Abb. 20: *t*-Tests für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit Alter und ADL

Cohen (1,011), vgl. Abbildung 20. Die POD-Gruppe war im Durchschnitt 7,4 Jahre älter als die nPOD-Gruppe. Der ADL-Score war im Durchschnitt 4,8 Punkten bei der POD-Gruppe höher als bei der nPOD-Gruppe ($p=0,027^*$). Dieses Ergebnis entspricht einer mittleren Effektstärke nach Cohen (0,638), vgl. ebenfalls Abbildung 20. Im ADL findet sich ein Extremwert bei 62 Punkten, nach Exklusion von diesem war das Ergebnis nicht mehr signifikant ($p=0,101$). Zudem zeigte sich in der Unterkategorie Alltagsaktivitäten im PDQ-39 ($p=0,004^*$) ein signifikanter Unterschied mit einem hohen Effekt nach Cohen (0,855).

Der MDS-UPDRS IV war im Durchschnitt 2,9 Punkten niedriger als bei der nPOD-Gruppe ($p=0,036^*$). Nach Cohen ergibt sich ein mittlerer Effekt (-0,620). Die anderen Variablen ergaben keine signifikanten Ergebnisse, es ergeben sich jedoch Hinweise, dass die POD-Gruppe im Vergleich zur nPOD-Gruppe länger erkrankt war (+2,6 Jahre) und eine höhere LED einnahmen (+151,7mg/d).

Tabelle 9: t-Tests für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich POD- und nPOD-Gruppe mit dem Alter, dem Allgemeinzustand und der Erkrankungsschwere, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichung, 2-seitiges p und T

	POD	nPOD	P (2-seitig)	T
Alter ¹	64,9 ± 4,67	57,5 ± 8,53	<0,001*	3,683
CKI ²	0,5 ± 0,75	0,4 ± 0,73	0,599	0,528
MNA ²	12,4 ± 1,80	12,1 ± 2,16	0,608	0,517
ADL ²	20,0 ± 16,16	15,2 ± 12,42	0,027*	2,277
Erkrankungsdauer ¹	12,1 ± 7,18	9,5 ± 4,78	0,095	1,697
MDS-UPDRS I ²	10,4 ± 5,20	9,8 ± 6,27	0,732	0,345
MDS-UPDRS II ²	13,6 ± 6,95	10,9 ± 6,13	0,140	1,500
MDS-UPDRS III ²				
• ON	28,9 ± 10,91	22,6 ± 12,59	0,061	1,914
• OFF	55,0 ± 14,50	53,2 ± 15,95	0,678	0,417
MDS-UPDRS IV ²	5,8 ± 5,01	8,7 ± 4,21	0,036*	-2,154
LED	1374,5 ± 361,72	1222,8 ± 320,29	0,106	1,645
BDI-II	12,1 ± 5,86	12,6 ± 9,09	0,817	-0,233
PDQ-39 PDSI in %	33,8% ± 10,72%	32,0% ± 10,82%	0,554	0,596
PDQ-39 Alltagsaktivitäten in %	47,2% ± 21,42	33,0% ± 13,13%	0,004*	3,052

¹in Jahren, ²in Punkten

4.4.3 Präoperative Kognition

Der Unterschied in der präoperativen Kognition zwischen der POD und der nPOD-Gruppe wurde statistisch mittels t-Tests für ungepaarte Stichproben untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 10 dargestellt. Ein statistisch signifikanter Unterschied ergibt sich für den MMST ($p=0,026$) mit einer mittleren Effektstärke nach Cohen von $-0,640$, vgl. Abbildung 21. Dies bedeutet, dass Patient*innen mit POD eine geringere Punktzahl im MMST erzielten. Im MoCA und DemTect war die Gesamtpunktzahl der POD-Gruppe im Vergleich zur nPOD-Gruppe etwas geringer, allerdings auch im Normbereich, ohne dass sich daraus eine Signifikanz im t-Test ergeben hat. Auffällig ist jedoch, dass die POD-Gruppe im Gegensatz zur nPOD-Gruppe im MoCA eine

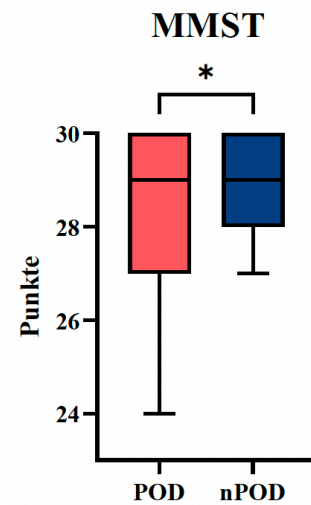


Abb. 21: t-Test für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit MMST

Gesamtpunktzahl ($24,8 \pm 3,15$ vs. $26,1 \pm 2,83$) aufweist, die formal als MCI gilt. Laut dem Kognitionsscore des PDQ-39 fühlte sich die POD-Gruppe auch etwas eingeschränkter in der Kognition als die nPOD-Gruppe ($35,6\% \pm 16,23\%$ vs. $31,5\% \pm 15,80\%$).

Tabelle 10: t-Tests für ungepaarte Stichproben; Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit der präoperativen Kognition, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichung, 2-seitiges p und T

	gesamt	POD	nPOD	p (2-seitig)	T
MoCA	$25,6 \pm 2,99$	$24,8 \pm 3,15$	$26,1 \pm 2,83$	0,115	-1,603
MMST	$28,7 \pm 1,47$	$28,1 \pm 1,92$	$29,0 \pm 1,02$	0,026*	-2,284
DemTect	$15,4 \pm 2,59$	$14,8 \pm 3,01$	$15,6 \pm 2,29$	0,234	-1,205
PDQ-39 Kognition in %	$33,0 \pm 15,93$	$35,6 \pm 16,23$	$31,5 \pm 15,80$	0,370	0,862

Unter den CANTAB-Parametern, dargestellt in Tabelle 11 und Abbildung 22, zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied der POD-Gruppe gegenüber der nPOD-Gruppe für die Domäne der Aufmerksamkeit sowohl in der 1-choice ($p=0,001$; RTISMDRT) als auch in der 5-choice Variante ($p=0,012$; RTIFMDRT). Für die 1-choice Variante ergibt sich ein hoher Effekt nach Cohen ($0,941$) und für die 5-choice Variante ein mittlerer Effekt ($0,710$). Es besteht dabei jeweils ein positiver Zusammenhang, da die hier getestete Reaktionszeit bei der POD Gruppe im Vergleich zur nPOD-Gruppe länger ist ($416,5\text{ms} \pm 78,05\text{ms}$ vs. $360,9\text{ms} \pm 44,76\text{ms}$; RTISMDRT).

Das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis zeigt einen hohen Effekt nach Cohen ($p=0,001$; $d=-0,935$; SSPFSL). Das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis zeigte einen mittleren Effekt nach Cohen ($p=0,033$; $d=-0,611$; SSPRSL). Für die Domäne des Visuell-räumlichen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnisses findet sich jeweils ein negativer Zusammenhang, da die POD Gruppe im Vergleich zur nPOD-Gruppe weniger korrekte Ergebnisse in Form von einer Boxenanzahl erzielt hat.

Die Domäne des visuellen Assoziationslernens zeigte einen mittleren Effekt nach Cohen ($p=0,044$; $d=0,566$; PALTEA). Die POD-Gruppe erreichte demnach eine größere Fehleranzahl gegenüber der nPOD-Gruppe.

Kein Zusammenhang zeigten die Domänen des figuralen und verbalen Gedächtnisses, der Emotionserkennung, der exekutiven Funktionen und des strategischen Denkens.

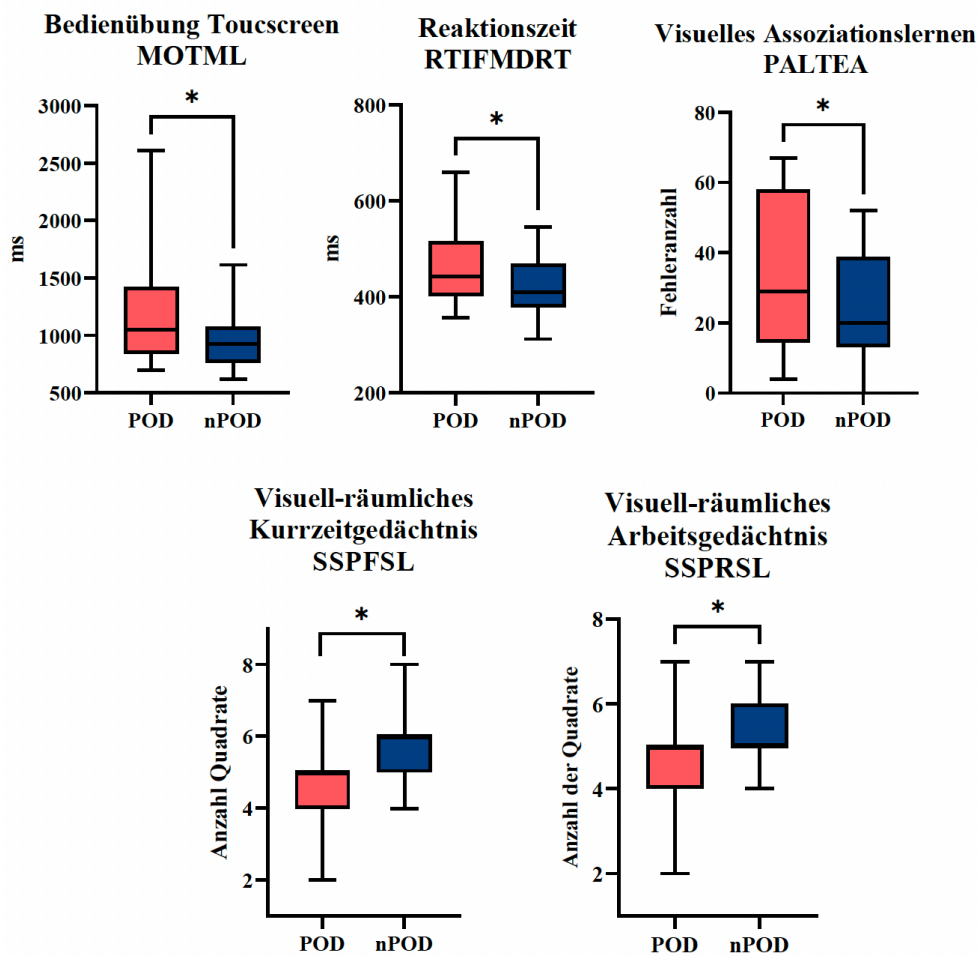


Abb. 22: t-Tests für ungepaarte Stichproben: Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit den CANTAB-Parametern

Tabelle 11: *t*-Tests für ungepaarte Stichproben; Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit CANTAB-Parametern, Angabe Mittelwerte und Standardabweichungen, 2-seitiges *p* und *T*

	POD	nPOD	<i>p</i> (2-seitig)	<i>T</i>
Bedienungsübung Touchscreen				
MOTML (<i>Reaktionszeit in ms</i>)	1164,7 ± 457,33	933,9 ± 205,24	0,011*	2,621
Reaktionszeit, Aufmerksamkeit				
RTISMDRT (<i>Reaktionszeit in ms</i>) 1-choice	416,5 ± 78,05	360,9 ± 44,76	0,001*	3,428
RTIFMDRT (<i>Reaktionszeit in ms</i>) 5-choice	467,1 ± 85,44	417,9 ± 58,28	0,012*	2,585
Figurales Gedächtnis				
PRMPCI (<i>Musteranzahl in %, sofortige Auswahl</i>)	81,7 ± 14,17	87,5 ± 9,34	0,069	-1,852
PRMPCD (<i>Musteranzahl in %, verspätete Auswahl</i>)	75,5 ± 15,33	72,5 ± 13,80	0,462	0,741
Visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis				
SSPFSL (<i>max. Boxenanzahl, vorwärts</i>)	4,5 ± 1,27	5,6 ± 1,05	0,001*	-3,354
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis				
SSPRSL (<i>max. Boxenanzahl, rückwärts</i>)	4,6 ± 1,26	5,3 ± 0,95	0,033*	-2,190
Emotionserkennung				
ERTTH (<i>richtige Antworten</i>)	23,9 ± 5,21	23,1 ± 6,18	0,660	0,442
Verbales Gedächtnis				
VRMFRDS (<i>Wörteranzahl – freie Wiedergabe</i>)	3,2 ± 2,16	4,4 ± 3,23	0,144	-1,483
VRMIRTC (<i>Wörteranzahl – sofortige Auswahl</i>)	27,1 ± 4,60	28,5 ± 3,83	0,243	-1,179
VRMDRTC (<i>Wörteranzahl – verspätete Auswahl</i>)	26,2 ± 4,37	27,3 ± 4,26	0,336	-0,971
Aufmerksamkeitswechsel/ Exekutive Funktionen/ Stroop-Effekt				
MTTIC (<i>Fehleranzahl</i>)	21,1 ± 16,76	14,2 ± 18,18	0,160	1,424
MTLMD (<i>Reaktionszeit in ms</i>)	873,5 ± 239,29	825,3 ± 113,86	0,308	1,030
MTTICMD (<i>Inkongruenzkosten in ms</i>)	78,0 ± 87,15	95,5 ± 57,73	0,366	-0,912
MTTMCMD (<i>Multitaskingkosten in ms</i>)	299,3 ± 219,89	308,6 ± 135,75	0,843	-0,199
Planung/ Strategisches Denken				
SWMBE468 (<i>Fehleranzahl</i>)	20,5 ± 7,25	18,5 ± 7,42	0,321	1,001
SWMS (<i>Strategiepunkte</i>)	9,3 ± 1,77	9,5 ± 1,88	0,732	-0,344
Visuelles Assoziationslernen				
PALTEA (<i>Fehleranzahl</i>)	35,0 ± 22,04	24,8 ± 15,15	0,044*	2,061
PALFAMS (<i>Gedächtnisscore</i>)	6,9 ± 4,81	8,9 ± 4,13	0,099	-1,676

4.4.4 Perioperative Daten

Zur statistischen Untersuchung, ob sich die perioperativen Daten der POD- und nPOD-Gruppe signifikant unterscheiden, wurden auch hier t-Tests für ungepaarte Stichproben durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 12 dargestellt.

Tabelle 12: t-Tests für ungepaarte Stichproben, Gruppenvergleich POD vs. nPOD mit den perioperativen Daten, Angabe der Mittelwerte und Standardabweichungen, 2-seitiges p und T

	gesamt	POD	nPOD	p (2-seitig)	T
CRP präoperativ in μl	2,1 \pm 3,44	2,5 \pm 5,02	1,78 \pm 2,08	0,439	0,780
OP-Dauer der Wachkraniektomie ²	360,6 \pm 47,26	356,4 \pm 46,06	363,0 \pm 48,43	0,617	-0,530
OP-Dauer der IPG-Implantation ²	115,7 \pm 30,91	121,8 \pm 35,90	112,09 \pm 27,40	0,258	1,143
Dopaminerge Pause ¹	15,8 \pm 6,38	15,8 \pm 5,09	15,8 \pm 7,09	0,993	0,008
¹ in Stunden, ² in Minuten					

4.5 Korrelationen der POD-Dauer und der POD-Schwere

Zur statistischen Untersuchung von Zusammenhängen der präoperativen Variablen mit der POD-Dauer und -Schwere wurde der Pearson-Korrelationskoeffizient berechnet und zugehörige p-Werte angegeben.

4.5.1 Alter, Allgemeinzustand und Erkrankungsschwere

Die Ergebnisse der Pearson-Korrelation der POD-Dauer und -Schwere mit dem Alter, dem Allgemeinzustand und der Erkrankungsschwere sind in Tabelle 13 dargestellt.

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen älteren Patient*innen dieser Stichprobe und einem längeren ($p=0,039$; $r=0,275$) und schweren POD ($p<0,001$; $r=0,453$). Zudem lässt sich eine Korrelation zwischen länger erkrankten Patient*innen dieser Stichprobe und einem länger andauernden POD ($p=0,003$; $r=0,382$) und einem schwereren POD ($p=0,017$; $r=0,320$) erkennen (Abbildung 23). In den Abbildungen zur Erkrankungsdauer ist ein deutlicher Extremwert mit einer Erkrankungsdauer von 40 Jahren zu identifizieren, nach Exklusion von diesem, waren die

Ergebnisse zur POD-Dauer ($p=0,395$; $r=0,124$) und -Schwere ($p=0,294$; $r=0,153$) nicht mehr signifikant.

Tabelle 13: Pearson-Korrelation POD-Dauer/ -Schwere mit Alter, Allgemeinzustand, Erkrankungsschwere, Angabe p und Korrelationskoeffizient r

	POD-Dauer		POD-Schwere	
	p	r	p	r
Alter	0,039*	0,275	<0,001*	0,453
CKI	0,167	0,186	0,455	0,101
MNA	0,089	-0,227	0,682	-0,056
ADL	0,100	0,224	0,017*	0,320
Erkrankungsdauer	0,003*	0,382	0,015*	0,320
MDS-UPDRS I	0,789	-0,037	0,939	0,011
MDS-UPDRS II	0,029*	0,295	0,038*	0,281
MDS-UPDRS III				
• ON	0,093	0,224	0,087	0,229
• OFF	0,400	0,114	0,082	0,082
MDS-UPDRS IV	0,039*	-0,287	0,156	-0,200
LED	0,025*	0,296	0,016*	0,317
BDI II	0,293	-0,144	0,419	-0,111

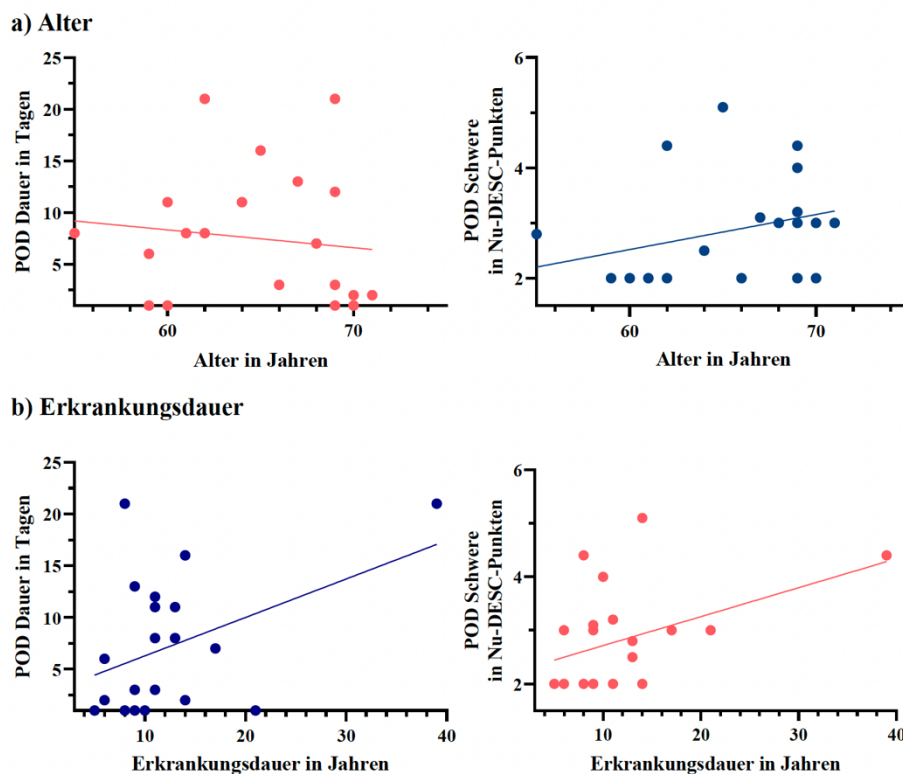


Abb. 23: Pearson-Korrelation: jeweils POD-Dauer und POD-Schwere; a) vs. Alter; b) vs. Erkrankungsdauer

Zudem zeigt sich ein positiver Zusammenhang zwischen dem ADL und der POD-Schwere ($p=0,017$; $r=0,320$), siehe Abbildung 24. Dem Graphen ist ein Extremwert bei 61 Punkten zu entnehmen, nach Exklusion von diesem bleibt das Ergebnis nicht mehr signifikant ($p=0,273$; $r=0,160$). Auch der MDS-UPDRS II, der ebenfalls die Einschränkungen in den Alltagsaktivitäten abbildet, zeigte einen Zusammenhang jeweils mit der

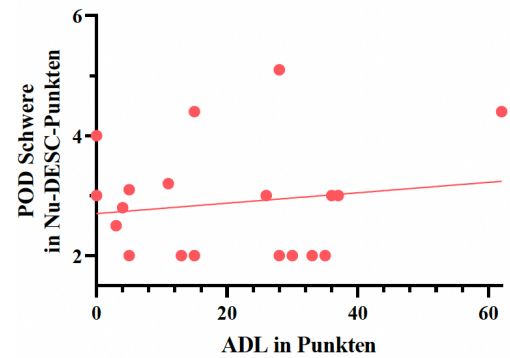
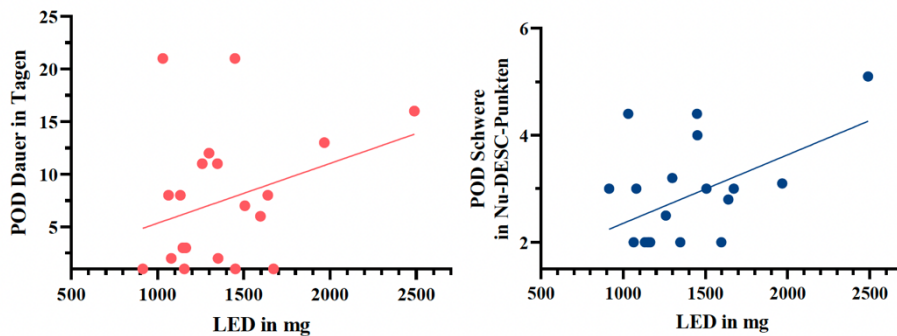


Abb. 24: Pearson-Korrelation: POD-Schwere vs. ADL

POD-Dauer ($p=0,029$; $r=0,295$) und der POD-Schwere ($p=0,038$; $r=0,281$), siehe Abbildung 25. Dem Graphen ist jeweils ein deutlicher Extremwert von 35 Punkten zu entnehmen, nach Exklusion von diesem waren die Ergebnisse für die POD-Dauer ($p=0,406$; $r=-0,121$) und -Schwere ($p=0,776$; $r=0,042$) nicht mehr signifikant. Weiter korrelierte die Unterkategorie Alltagsaktivitäten des PDQ-39, siehe Tabelle 14, mit der POD-Dauer ($p=0,017$; $r=0,320$) und -Schwere ($p=0,002$; $r=0,410$). Demnach gibt es einen Zusammenhang zwischen Patient*innen mit größeren Einschränkungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens und einem schwereren und länger andauernden POD. Zudem konnte ein Zusammenhang zwischen einer höheren LED und einem längeren und schwereren POD ausgemacht werden, denn die LED korrelierte mit der POD-Dauer ($p=0,025$; $r=0,296$) und der POD-Schwere ($p=0,016$; $r=0,317$), siehe Abbildung 25.

a) LED



b) MDS-UPDRS II

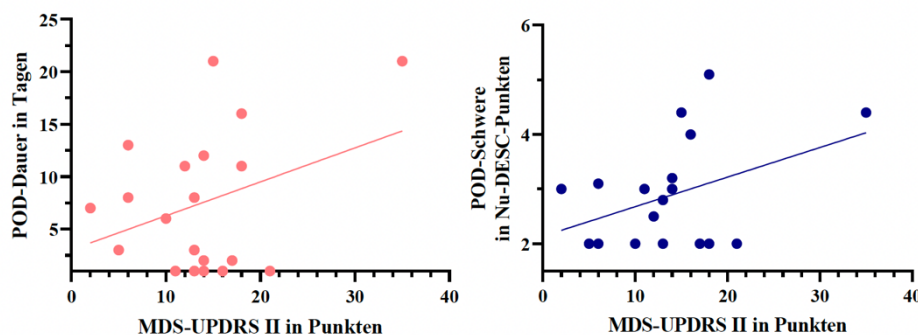


Abb. 25: Pearson-Korrelation: jeweils POD-Dauer und POD-Schwere; a) vs. LED; b) vs. MDS-UPDRS II

Der MDS-UPDRS IV zeigte eine negative Korrelation zu der POD-Dauer ($p=0,039$; $r=-0,287$). Es gibt folglich einen Zusammenhang zwischen Patient*innen dieser Stichprobe mit weniger Komplikationen der Therapie und einem längerem POD.

Im PDQ-39, dargestellt in Tabelle 14, konnte kein Zusammenhang des Gesamtscores PDSI und dem POD festgestellt werden. Die Unterkategorie Stigma korrelierte jedoch mit der POD-Schwere ($p=0,043$; $r=0,152$).

Tabelle 14: Pearson-Korrelation: POD-Dauer/ -Schwere mit PDQ-39, Angabe p und Korrelationskoeffizient r

	POD-Dauer		POD-Schwere	
	p	r	p	r
Mobilität	0,510	0,090	0,851	0,026
Alltagsaktivitäten	0,017*	0,320	0,002*	0,410
Emotionales Wohlbefinden	0,712	0,051	0,986	-0,002
Stigma	0,152	-0,197	0,043*	0,152
Soziale Unterstützung	0,265	0,153	0,791	0,037
Kognition	0,712	0,050	0,466	0,099
Kommunikation	0,369	0,122	0,135	0,202
Körperliches Unbehagen	0,662	0,060	0,460	0,101
PDSI	0,359	0,125	0,406	0,113

4.5.2 Präoperativen Kognition

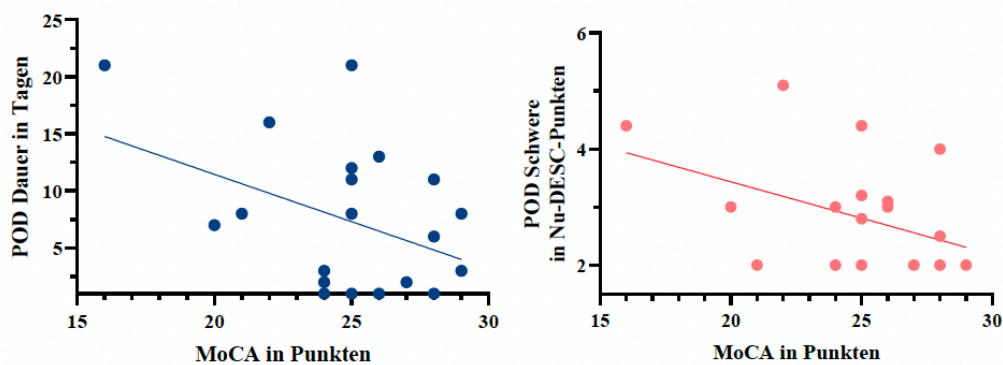
Die Ergebnisse der Pearson-Korrelation der POD-Dauer und POD-Schwere mit den Variablen der präoperativen Kognition sind in Tabelle 15 dargestellt.

Tabelle 15: Pearson-Korrelation POD-Dauer/ -Schwere mit der präoperativen Kognition, Angabe p und Korrelationskoeffizient r

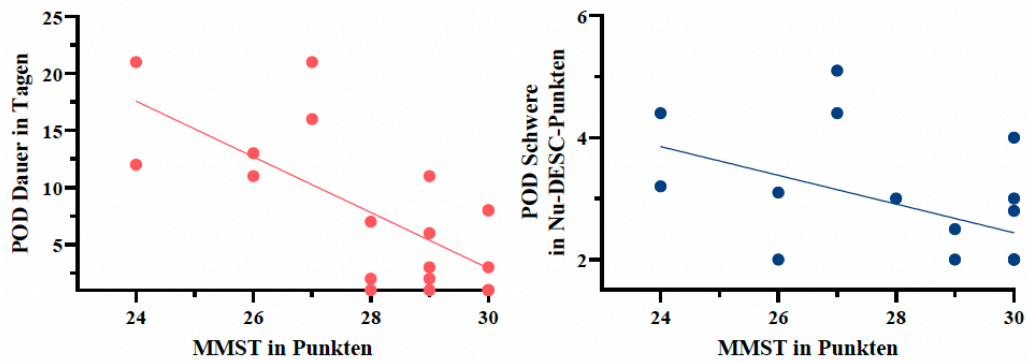
	POD-Dauer		POD-Schwere	
	p	r	p	r
MoCA	0,012*	-0,331	0,026*	-0,295
MMST	<0,001*	-0,610	0,002*	-0,417
DemTect	0,036*	-0,287	0,038*	-0,283
PDQ 39 Kognition	0,712	0,050	0,466	0,099

Dabei korrelierten der MoCA ($p=0,012$; $r=-0,331$), der MMST ($p<0,001$; $r=-0,610$) und der DemTect ($p=0,036$; $r=-0,287$) negativ mit der POD Dauer. Zudem korrelierten der MoCA ($p=0,026$; $r=-0,295$), der MMST ($p=0,002$; $r=-0,417$) und der DemTect ($p=0,038$; $r=-0,283$) negativ mit der POD-Schwere, siehe Abbildung Nr. 26. Dem MoCA ist ein deutlicher Extremwert mit 16 Punkten zu entnehmen, nach Exklusion von diesem waren die Ergebnisse nicht mehr signifikant: POD-Dauer ($p=0,993$; $r=0,001$) und POD-Schwere ($p=0,638$; $r=-0,069$). Demnach scheint es einen Zusammenhang zwischen Patient*innen, die weniger gut im MoCA, MMST und DemTect abschnitten und einem länger andauerndem und ebenso schwereren POD zu geben.

a) MoCA



b) MMST



c) DemTect

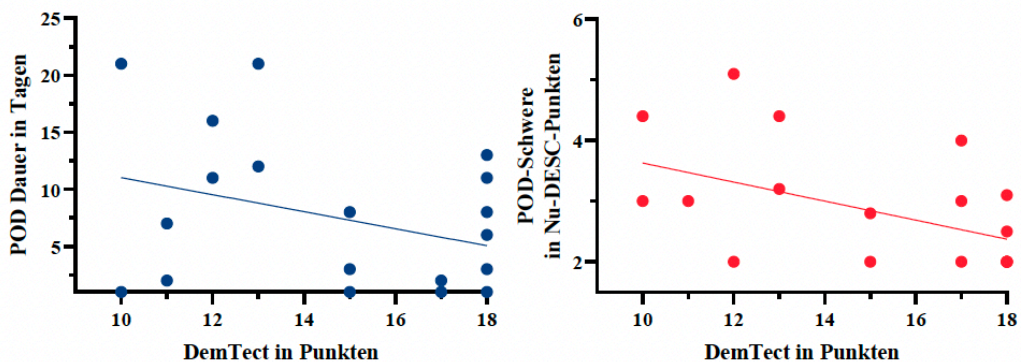


Abb. 26: Pearson-Korrelation: jeweils POD-Dauer und POD-Schwere; a) vs. MMST; b) vs. MoCA; c) vs. DemTect

Die Ergebnisse der Pearson-Korrelation für die CANTAB Connect Testbatterie sind in Tabelle 16 dargestellt. Bei der Domäne der Aufmerksamkeit, gemessen anhand der Reaktionszeit, korrelierte die one-choice Variante (RTISMDRT – RTI simple median reaction time) sowohl mit der POD-Dauer und mit der POD-Schwere ($p=0,002$; $r=0,397$ und $p=0,001$; $r=0,435$), siehe Abbildung 27. Die five-choice Variante (RTIFMDRT – RTI five choice median reaction time) korrelierte mit der POD-Dauer ($p=0,019$; $r=0,240$). Es besteht also ein positiver Zusammenhang zwischen Patient*innen mit Einschränkungen in der Aufmerksamkeit bzw. längerer Reaktionszeit und einem länger andauernden und schwerer verlaufenden POD.

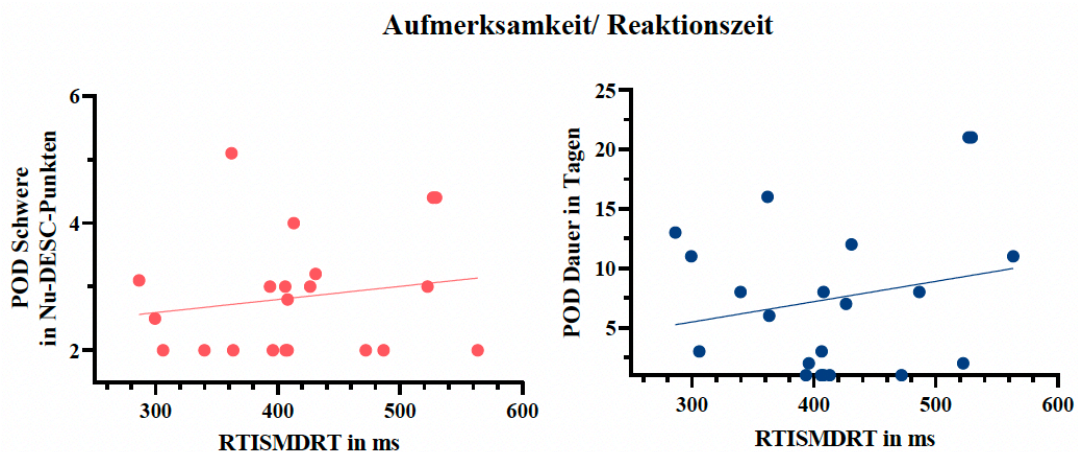


Abb. 27: Pearson-Korrelation; links: POD-Schwere vs. Aufmerksamkeit; rechts: POD -Dauer vs. Aufmerksamkeit

Zudem korrelierte die Domäne des figuralen Kurzzeitgedächtnisses (PRMPCI - PRM percent correct immediate) mit der POD-Dauer ($p=0,009$; $r=-0,342$) und der POD-Schwere ($p=0,039$; $r=-0,274$), siehe Abbildung 28. Dabei besteht in dieser Kategorie ein negativer Zusammenhang, da eine Einschränkung in dieser Domäne durch das Erreichen einer geringeren Punktzahl durch erkannte Muster definiert ist. Es besteht also eine signifikante Korrelation zwischen Einschränkungen des figuralen Kurzzeitgedächtnisses und einem längeren und schwereren POD.

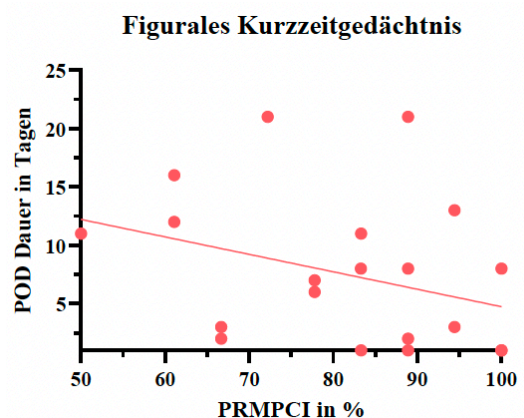
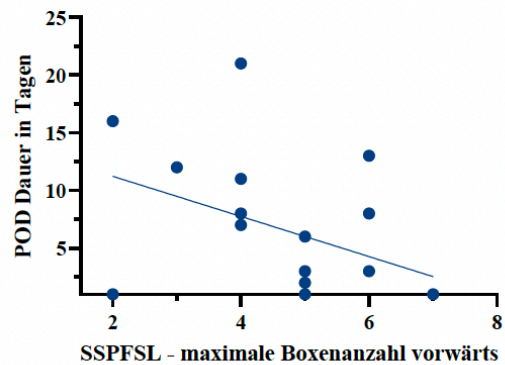
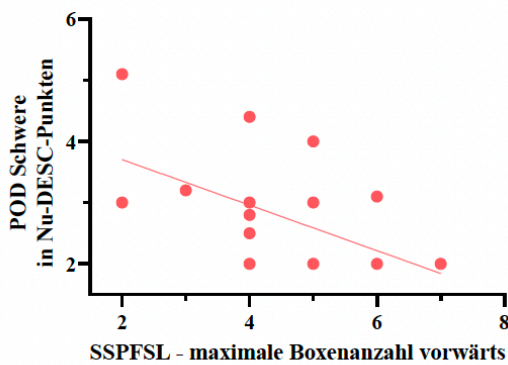


Abb. 28: Pearson-Korrelation: POD-Dauer vs. figurales Kurzzeitgedächtnis

Weiter ergaben sich durch die Pearson-Korrelation statistisch signifikante negative Zusammenhänge zwischen Patient*innen mit Einschränkungen im visuell-räumlichen Kurzzeit-, sowie Arbeitsgedächtnis (SSPFSL/RSL - SSP forward/ backwards span length) und einem längerem und schwereren POD (p<0,001; r=-0,456/ p<0,001; r=-0,503 für die POD-Dauer und p<0,001; r=-0,540/p=0,002; r=-0,411 für die POD-Schwere), siehe Abbildungen 29. Die Einschränkung zeigte sich in dieser Aufgabe dadurch, dass die Anzahl richtig benannter Boxen, die nacheinander die Farbe wechseln, geringer ist.

a) Visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis



b) Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis

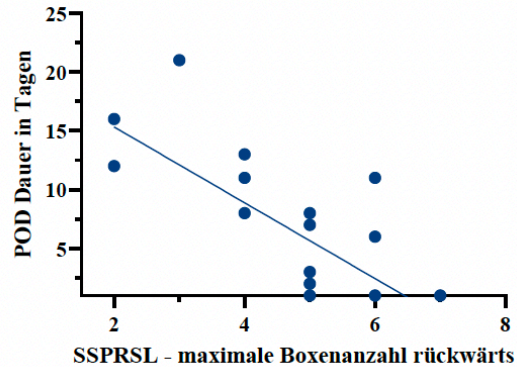
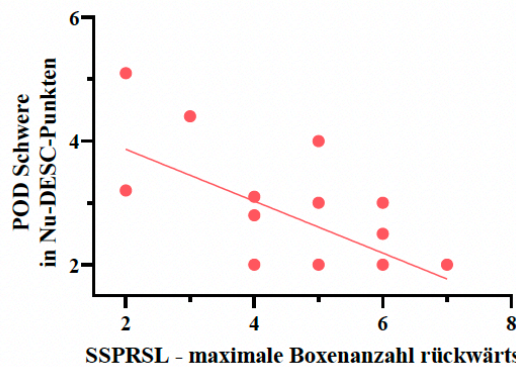


Abb. 29: Pearson-Korrelation; a) visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis: links: vs. POD-Schwere; rechts: vs. POD-Dauer; b) visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis: links: vs. POD-Schwere; rechts: vs. POD-Dauer

Zudem ergab sich für die Domäne des Aufmerksamkeitswechsels, der exekutiven Funktionen und des Stroop-Effektes ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Fehleranzahl (MTTTIC - MTT total incorrect) und der POD-Dauer ($p=0,004$; $r=0,373$), siehe Abbildung 30. Die anderen drei Parameter dieser Domäne (incongruency cost, multitasking cost und reaction latency) ergaben keine statistischen Signifikanzen, deswegen kann insgesamt nicht von einem signifikanten Zusammenhang mit dieser Domäne ausgegangen werden.

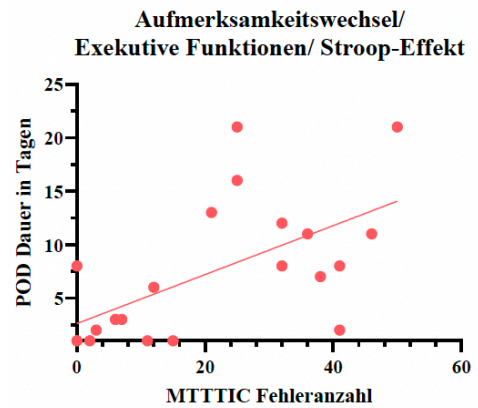


Abb. 30: Pearson-Korrelation; POD-Dauer vs. Aufmerksamkeit, Exekutive Funktionen, Stroop-Effekt

Letztlich ergab sich durch die Pearson-Korrelation ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Patient*innen mit Einschränkungen im visuellen Assoziationslernen (PALTEA - PAL total error/ PALFAMS - PAL first attempt memory score) und einem längerem und schwereren POD ($p<0,001$; $r=-0,513$ / $p<0,001$; $r=-0,452$ für die POD Dauer und $p=0,006$; $r=0,357$ / $p=0,018$; $r=-0,312$ für die POD Schwere), siehe Abbildung 31. Es besteht also ein Zusammenhang zwischen Patient*innen mit Beeinträchtigung im visuellen Assoziationslernen und einem längerem und schweren POD in Form von einer signifikant erhöhten Fehleranzahl (positives r) und einem niedrigerem Gedächtnisscore (negatives r).

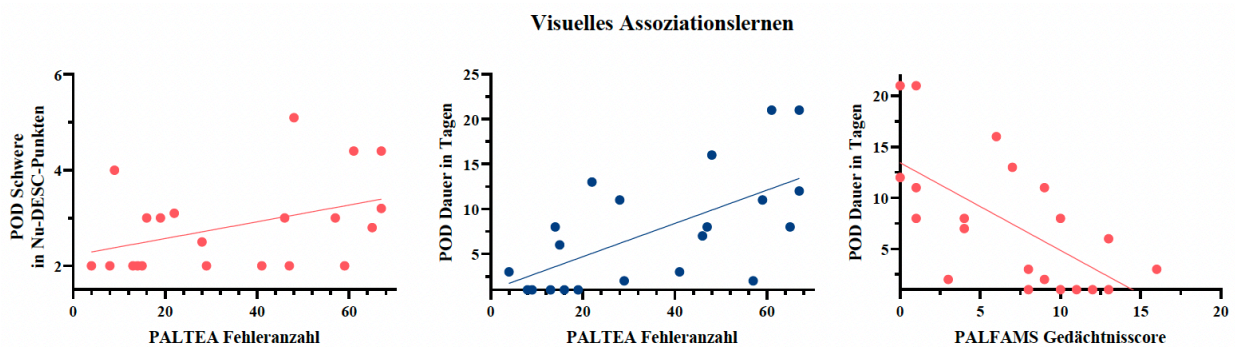


Abb. 31: Pearson-Korrelation; links: POD-Schwere vs. PALTEA; mittig: POD-Dauer vs. PALTEA; rechts: POD-Dauer vs. PALFAMS

Tabelle 16: Pearson-Korrelation POD-Dauer/ -Schwere mit den CANTAB-Parametern, Angabe p und Korrelationskoeffizient r

	POD-Dauer		POD-Schwere	
	p	r	p	r
Bedienungsübung Touchscreen				
MOTML	0,216	0,166	0,005*	0,368
Reaktionszeit, Aufmerksamkeit				
RTISMDRT	0,002*	0,397	0,001*	0,435
RTIFMDRT	0,072	0,240	0,019*	0,240
Figurales Gedächtnis				
PRMPCI	0,009*	-0,342	0,039*	-0,274
PRMPCD	0,390	-0,119	0,874	0,022
Visuell-räumliches Kurzzeitgedächtnis				
SSPFSL	<0,001*	-0,456	<0,001*	-0,503
Visuell-räumliches Arbeitsgedächtnis				
SSPRSL	<0,001*	-0,540	0,002*	-0,411
Emotionserkennung				
ERTTH	0,445	-0,103	0,729	0,047
Verbales Gedächtnis				
VRMFRDS	0,203	-0,171	0,171	-0,184
VRMIRTC	0,278	-0,146	0,531	-0,085
VRMDRTC	0,269	-0,152	0,248	-0,159
Aufmerksamkeitswechsel/ Exekutive Funktionen/ Stroop-Effekt				
MTTIC	0,004*	0,373	0,088	0,228
MTTLM	0,357	0,124	0,736	0,046
MTTICMD	0,039*	-0,274	0,327	-0,132
MTTMTCMD	0,165	-0,187	0,885	-0,020
Planung/ Strategisches Denken				
SWMBE468	0,086	0,230	0,179	0,180
SWMS	0,808	0,033	0,998	0,000
Visuelles Assoziationslernen				
PALTEA	<0,001*	0,513	0,006*	0,357
PALFAMS	<0,001*	-0,452	0,018*	-0,312

Keine Korrelationen ergaben sich für die Emotionserkennung, das verbale Gedächtnis und das strategische Denken.

4.5.3 Perioperativen Daten

Die Ergebnisse der Pearson-Korrelation der POD-Dauer und POD-Schwere mit den perioperativen Variablen sind in Tabelle 17 dargestellt. Es korrelierte der CRP-Wert positiv mit der POD-Dauer ($p=0,008$; $r=0,348$), siehe Abbildung Nr. 32. Dem Graphen ist ein deutlicher Extremwert bei 23,3 μl zu entnehmen, nach Exklusion von diesem blieb das Ergebnis nicht signifikant ($p=0,214$; $r=-0,181$). Demnach ist die Interpretation, dass Patient*innen mit einem höheren CRP-Wert ein länger andauerndes POD hatten, kritisch zu hinterfragen.

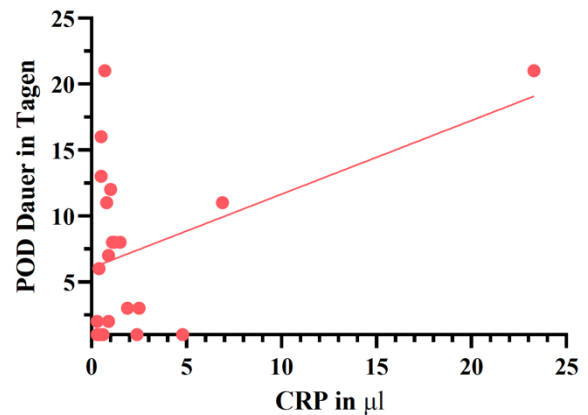


Abb. 32: Pearson-Korrelation: POD-Dauer vs. CRP

Tabelle 17: Pearson-Korrelation POD-Dauer/ -Schwere mit den perioperativen Daten, Angabe p und Korrelationskoeffizient r

	POD-Dauer		POD-Schwere	
	p	r	p	r
CRP	0,008*	0,348	0,139	0,198
Startzeit der Wachkraniektomie	0,737	0,045	0,803	0,034
Dauer der Wachkraniektomie	0,577	-0,076	0,885	-0,020
Dauer der IPG-Implantation	0,417	0,111	0,327	0,133
Dopaminerge Pause	0,785	0,037	0,810	-0,033

4.6 Multiple logistische Regressionsanalyse

Um herauszuarbeiten, welche Variablen den individuell stärksten Einfluss auf das Auftreten eines PODs ausübten, vgl. 4.4, wurde eine multiple logistische Regressionsanalyse mit der abhängigen Variable POD/ kein POD durchgeführt. Dabei muss auf ca. zehn Patient*innenfälle ein Prädiktor kommen, so dass bei $n=57$ in dieser Stichprobe nur ca. sechs Prädiktoren, also unabhängige

Variablen, in das Regressionsmodell eingehen können. Um diese sechs Variablen unter der Vielzahl der untersuchten Prädiktoren auszuwählen, wurde das gängige statistische Variablenselektionsverfahren "backward selection" ausgewählt und die Variablen der Tabellen 13, 15, 16 und 17 eingeführt. Es erfolgte nacheinander der Ausschluss der Variablen mit der kleinsten Teilkorrelation zu der abhängigen Variablen. Die dort herausgefilterten Variablen mit den höchsten Teilkorrelationen gingen in das multiple logistische Regressionsmodell ein: das Alter, der ADL, der MDS-UPDRS IV, der SSPFSL für das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis und der PRMPCD für das figurale Gedächtnis.

Das Regressionsmodell war statistisch signifikant, $\chi^2(5) = 26,774$, $p < 0,001$, mit einer sehr guten Varianzaufklärung von Nagelkerkes $R^2 = 0,588$, gemäß den Empfehlungen von Backhaus et al. (2003). Von den fünf Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, siehe Tabelle 18, waren zwei signifikant, der MDS-UPDRS IV ($p=0,012$) und der SSPFSL ($p=0,044$), während das Alter ($p=0,055$), der ADL ($p=0,0659$) und der PRMPCD ($p=0,070$) keinen signifikanten Einfluss auf prädiktive Leistung des Modells hatten. Der SSPFSL galt als Risikofaktor für ein POD, mit einer Odds-Ratio von 0,253 (95%-KI[0,066 – 0,963]). Dies bedeutet, dass für jeden zusätzlichen Punkt die Wahrscheinlichkeit ein POD zu entwickeln um einen Faktor von 0,253 steigt. Der MDS-UPDRS IV hatte eine protektive Wirkung auf das POD, mit einer Odds-Ratio von 0,735 (95%-KI[0,579 – 0,934]). Dies bedeutet, dass für jeden zusätzlichen Punkt im MDS-UPDRS IV die Wahrscheinlichkeit ein POD zu entwickeln um einen Faktor von 0,735 sinkt.

Tabelle 18: multiple logistische Regression für die abhängige Variable POD, Angabe des Regressionskoeffizienten B, des p-Wertes, des Odds Ratio (OR) und des 95% Konfidenzintervalls (KI)

	B	p	OR	95% KI
Alter	0,175	0,055	1,191	0,996 – 1,425
ADL	0,086	0,065	1,090	0,995 – 1,194
MDS-UPDRS IV	-0,308	0,012*	0,735	0,579 – 0,934
SSPFSL	-1,374	0,044*	0,253	0,066 – 0,963
PRMPCD	0,077	0,070	1,080	0,994 – 1,174
Konstante	-9,101	0,131	0,000	

4.7 Multiple lineare Regressionsanalyse

Um herauszuarbeiten, welche Variablen den individuell stärksten Einfluss auf die POD-Schwere und -Dauer ausüben, vgl. 4.5, wurde jeweils eine multiple lineare Regressionsanalyse mit dem gängigen Vorauswahlverfahren Rückwärtselimination mit den Variablen der Tabellen 13, 15, 16 und 17 durchgeführt. Dabei muss auf ca. zehn Patient*innenfälle ein Prädiktor kommen, so dass bei $n=57$ in dieser Stichprobe nur ca. sechs Prädiktoren, also unabhängige Variablen, in das Regressionsmodell eingehen können. Um diese sechs Variablen unter der Vielzahl der untersuchten Prädiktoren auszuwählen, wurde das gängige statistische Vorauswahlverfahren Rückwärtselimination durchgeführt. Es erfolgte nacheinander der Ausschluss der Variablen mit der kleinsten Teilkorrelation zu der abhängigen Variablen POD-Schwere und POD-Dauer. Die dort herausgefilterten unabhängigen Variablen mit den höchsten Teilkorrelationen gingen in die folgenden per Einschluss durchgeführten multiplen linearen Regressionsmodelle mit ein.

4.7.1 Für die POD-Schwere

Für die POD-Schwere gingen ausgehend von der Rückwärtselimination das Alter, die Erkrankungsdauer, die LED, der CKI, der MDS-UPDRS III On und IV, der SSPFSL für das visuell-räumliche Kurzzeitgedächtnis und der PRMPCD für das figurale Gedächtnis in die multiple lineare Regressionsanalyse mit ein.

Das Regressionsmodell war statistisch signifikant ($F(df 8;39) = 5,657, p < 0,001^*$, korrigiertes $R^2 = 0,442$). Von den acht Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, siehe Tabelle 19, beeinflussen drei signifikant die POD-Schwere: die LED ($p=0,006$), der MDS-UPDRS IV ($p=0,020$) und der SSPFSL ($p=0,015$), während das Alter ($p=0,240$), die Erkrankungsdauer ($p=0,667$), der CKI ($p=0,118$), der MDS-UPDRS III On ($p=0,076$) und der PRMPCD ($p=0,090$) keinen signifikanten Einfluss auf prädiktive Leistung des Modells hatten.

Tabelle 19: multiple lineare Regression für die abhängige Variable POD-Schwere, Angabe des nicht standardisierten Regressionskoeffizienten B, des standardisierten Koeffizienten β , des Standardfehlers und der Signifikanz p

	B	β	Std.-Fehler	p
Alter	0,034	0,194	0,029	0,294
Erkrankungsdauer	0,018	0,057	0,042	0,667
LED	0,001	0,343	0,001	0,006*
CKI	-0,399	-0,195	0,250	0,118
MDS-UPDRS III On	0,026	0,212	0,014	0,076
MDS-UPDRS IV	-0,089	-0,285	0,037	0,020*
SSPFSL	-0,474	-0,380	0,187	0,015*
PRMPCD	0,023	0,228	0,013	0,090
Konstante	-2,105		1,977	0,294

4.7.2 Für die POD-Dauer

Für die POD-Dauer gingen ausgehend von der Rückwärtselimination die Erkrankungsdauer, die LED, der MMST, der MDS-UPDRS III On, MDS-UPDRS IV, der SSPRSL für das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis, der PRMPCD für das figurale Gedächtnis und der PALTEA für das visuelle Assoziationslernen in die multiple lineare Regressionsanalyse mit ein.

Das Regressionsmodell war statistisch signifikant ($F(df\ 8;39) = 12,050$, $p < 0,001^*$, korrigiertes $R^2 = 0,653$). Von den acht Variablen, die in das Modell aufgenommen wurden, siehe Tabelle 20, beeinflussen fünf signifikant die POD-Dauer: die Erkrankungsdauer ($p < 0,001$), die LED ($p = 0,012$), der MDS-UPDRS IV ($p < 0,001$), der SSPRSL ($p = 0,004$) und der PRMPCD ($p = 0,027$) während der MMST ($p = 0,444$), der MDS-UPDRS III On ($p = 0,157$) und der PALTEA ($p = 0,036$), keinen signifikanten Einfluss auf die prädiktive Leistung des Modells hatte.

Tabelle 20: multiple lineare Regression für die abhängige Variable POD-Dauer, Angabe des nicht standardisierten Regressionskoeffizienten B , des standardisierten Koeffizienten β , des Standardfehlers und der Signifikanz p

	B	β	Std.-Fehler	p
Erkrankungsdauer	0,289	0,358	0,077	<0,001*
LED	0,004	0,249	0,001	0,012*
MMST	-0,243	-0,074	0,461	0,601
MDS-UPDRS III On	0,055	0,140	0,038	0,157
MDS-UPDRS IV	-0,394	-0,356	0,099	<0,001*
SSPRSL	-1,448	-0,338	0,469	0,004*
PRMPCD	0,090	0,260	0,039	0,027*
PALTEA	0,075	0,268	0,040	0,068
Konstante	2,302		14,427	0,816

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

In der vorliegenden Arbeit konnten sowohl relevante Prädiktoren für das Auftreten eines PODs an sich als auch für die POD-Dauer und POD-Schwere beim IPS nach THS im STN identifiziert werden. Zudem war es möglich, Prädiktoren mit den stärksten Einflüssen auf ein POD ausfindig zu machen.

Geschlecht. In der POD-Gruppe befanden sich signifikant mehr männliche IPS-Patienten ohne dass sich Frauen und Männer mit IPS signifikant in anderen Charakteristika unterschieden.

Alter, Allgemeinzustand und Erkrankungsschwere. Ein höheres Alter war mit der Entwicklung eines PODs sowie mit einer längerem und schwereren POD assoziiert. Länger erkrankte IPS-Patient*innen erlitten ein längeres und schwereres POD. Die Erkrankungsdauer zeigte sich als einer der wichtigsten Prädiktoren für die POD-Dauer. Ein höherer Unterstützungsbedarf in den alltäglichen Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL-Score, PDQ-39-Alltagsaktivitäten, MDS-UPDRS II) korrelierte mit dem Auftreten eines PODs und einem längeren und schwereren POD. Weniger Komplikationen durch die Therapie des IPS in Form eines niedrigeren MDS-UPDRS IV-Scores waren mit dem Auftreten eines PODs, sowie mit einem längeren und schwereren POD assoziiert. Der MDS-UPDRS IV stellte sich zudem als wichtiger Risikofaktor in der multiplen logistischen und in den linearen Regressionen heraus. Eine hohe LED korrelierte mit der POD-Dauer und -Schwere und zeigte sich auch in den linearen Regressionen als wichtiger Prädiktor.

Präoperative globale Kognition. Ein schlechteres Abschneiden im MMST war mit dem Auftreten eines POD assoziiert. Des Weiteren korrelierte ein schlechteres Abschneiden im MoCA, MMST und DemTect mit einem längeren und schwereren POD.

Aufmerksamkeit. Die POD-Gruppe war gegenüber der nPOD-Gruppe signifikant eingeschränkt in der kognitiven Domäne der Aufmerksamkeit (RTI). Auch dein längeres und schwereres POD korrelierte mit dieser Einschränkung.

Exekutive Funktionen. Es konnte ein Zusammenhang zwischen einem längeren POD und Einschränkungen in den exekutiven Funktionen (MTT) festgestellt werden.

Gedächtnis und visuell-konstruktive Funktionen. Die POD-Gruppe war gegenüber der Nicht-POD-Gruppe signifikant eingeschränkt im visuell-räumlichen Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis (SSP), sowie im visuellen Assoziationslernen (PAL). Diese Unterdomänen des Gedächtnisses korrelierten auch mit einem längeren und schwereren POD. Bei den multiplen Regressionen zeigten sich Einschränkungen im visuell-räumlichen Gedächtnis zudem als wichtige Risikofaktoren für das Auftreten eines PODs sowie für ein längeres und schweres POD und Einschränkungen im figuralen Gedächtnis (PRM) und im visuellen Assoziationslernen als wichtige Risikofaktoren für ein längeres POD.

Perioperative Daten. Es bestand ein Zusammenhang zwischen einem hohen CRP und einem länger andauernden POD.

5.2 Limitationen und Bewertung der Ergebnisse

Die Validität des Gruppenvergleichs der POD- und nPOD-Gruppe wird limitiert durch die unterschiedliche Gruppengröße (21 vs. 36). Dies war nicht beeinflussbar, da vorher nicht bekannt war, wie die Prävalenz des PODs ausfallen wird.

Aufgrund des observatorischen Studiendesigns handelt es sich bei der statistischen Auswertung um eine rein explorative Datenanalyse. Die p-Werte haben somit keinen konfirmatorischen Charakter und es besteht die Gefahr der α -Fehler-Inflation. Zudem fand keine Korrektur für multiples Testen statt, da dies für den Rahmen dieser Monografie nicht vorgesehen war. Dies wäre aber zur Veröffentlichung der Ergebnisse zusätzlich notwendig.

5.2.1 Geschlechterverteilung der Studie

Die Geschlechterverteilung der Studie fällt unterschiedlich aus. Es nahmen 36 Männer und lediglich 21 Frauen teil. Die Gründe dafür sind zum Beispiel in der Tatsache zu suchen, dass etwas mehr Männer als Frauen an IPS erkranken (Cerri et al., 2019) und Männer sich laut einem Review auch im Vergleich deutlich häufiger (63 vs. 37%) für eine THS entscheiden. Diese prozentuale Verteilung der Geschlechter lässt sich auch in der untersuchten Stichprobe wiederfinden. Die Autoren vermuten, dass die Gründe dafür sehr vielseitig sind. Möglich wäre zum Beispiel, dass Therapeut*innen unbewusst männliche IPS-Patienten für die THS bevorzugen, bei männlichen IPS-Patienten die OP häufiger nötig wird oder sie tendenziell eher die Risiken einer OP eingehen

und weniger ausgeprägte Coping-Strategien haben um mit der Erkrankung umzugehen (Hariz et al., 2011). Eine in unserem Forschungszentrum durchgeführte retrospektive Studie kam zu einer ähnlichen Verteilungsrate zwischen den Geschlechtern (27,6% Frauen unter 203 Patient*innen) und konnte zu geschlechtsspezifischen Outcomes nach THS im STN bei IPS zeigen, dass Frauen sich gegenüber Männern signifikant in der globalen Kognition verbesserten, während sich bei Männern Impulsivität und depressive Symptome signifikant gegenüber Frauen besserten (Kübler et al., 2023).

In dieser Stichprobe ergab sich im Gruppenvergleich POD vs. nPOD, dass für das männliche Geschlecht ein 2,7fach erhöhtes relatives Risiko bestand, ein POD zu entwickeln. Bezüglich des PODs beim IPS nach THS konnten Zhan et al. diesen Zusammenhang mittels logistischer Regression in einer retrospektiven Studie unter 229 Patient*innen über 50 Jahren ebenfalls finden. In den Regressionen dieser Studie konnte das Geschlecht nicht als Risikofaktor identifiziert werden. Dieses Ergebnis beschreibt damit den ersten prospektiven Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht und dem POD beim IPS nach THS. In einer Metanalyse aus dem Jahr 2015 von Zaal et al. konnte das männliche Geschlecht nicht als Risikofaktor für ein Delir im Allgemeinen identifiziert werden. Es gibt jedoch Hinweise auf eine dennoch bestehende Korrelation, wie in der prospektiven Kohortenstudie von 431 Patient*innen mit Hüftoperationen von Oh et al. (2015).

Da das Geschlecht nur wenig als Risikofaktor für ein POD beschrieben wurde, fand ein Gruppenvergleich der Geschlechter statt, um auszuschließen, dass Männer vermehrt ein POD entwickelten, weil sie beispielsweise älter, im schlechteren Allgemeinzustand oder schwerer erkrankt waren. Männer hatten einen signifikant höheren MDS-UPDRS III On Wert. Zudem zeigte sich ein tendenzieller Effekt eines niedrigeren MDS-UPDRS IV. In allen anderen Variablen, bis auf das MNA, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern. Dies macht deutlich, dass das Alter, der Allgemeinzustand und vor allem die Erkrankungsschwere, erfasst u.a. durch den MDS-UPDRS III einen zusätzlichen Einfluss auf die Entwicklung eines PODs bei den männlichen Patienten dieser Stichprobe gehabt haben kann.

5.2.2 Verteilung der Dominanztypen

Für den Dominanztypen ergab sich keine statistische Signifikanz im Gruppenvergleich POD vs. nPOD. Es ergeben sich dezente Hinweise, dass die Abwesenheit von Tremor vermehrt zu einem

POD führt, denn der akinetisch-rigide Typ machte 60,1% der POD-Gruppe aus, aber nur 49,1% der Stichprobe. Diesen Zusammenhang fanden auch Abboud et al. (2020) in einer retrospektiven Untersuchung von 130 IPS-Patient*innen nach THS.

5.2.3 Alter, Allgemeinzustand und Erkrankungsschwere

Ein höheres Alter gilt als starker Risikofaktor für POD im Allgemeinen (European Society of Anaesthesiology, 2017) und auch für IPS-Patient*innen nach THS (Li et al., 2021). Trotz der Altersobergrenze von ca. 70 Jahren konnte dieser Zusammenhang in dieser Studie weiter untermauert werden, denn die POD-Gruppe war signifikant älter mit einem hohen Effekt nach Cohen und ältere Patient*innen hatten ein schwereres und länger dauerndes POD. Diese Studie konnte als erste prospektive Untersuchung diesen Zusammenhang herstellen.

Bezüglich des Allgemeinzustandes ergaben sich keine signifikanten Ergebnisse auf das POD. Dies scheint plausibel, denn der Allgemeinzustand der Stichprobe ist generell als stabil mit wenigen Nebendiagnosen zu bezeichnen. Paim Strappasson et al. (2019) fanden in einer retrospektiven Studie von 49 IPS-Patient*innen nach THS eine Korrelation des POD mit Komorbiditäten, die auch nach einer linearen Regression bestehen blieb. Dies konnte in der vorliegenden Studie nicht reproduziert werden.

Mehrere Variablen der Erkrankungsschwere zeigten signifikante Zusammenhänge zum POD. Die POD-Gruppe war gegenüber der nPOD-Gruppe eingeschränkter in den Aktivitäten des täglichen Lebens, verdeutlicht durch den ADL-Score und die Unterkategorie Alltagsaktivitäten im PDQ-39. Auch die POD-Schwere zeigte einen Zusammenhang zu einem höheren ADL, die POD-Dauer und -Schwere zum MDS-UPDRS II, welcher ebenfalls Alltagsaktivitäten abbildet. Sowohl die POD-Dauer und -Schwere zeigten Korrelationen zu einer längeren Erkrankungsdauer und einer höheren LED. Eine hohe LED zeigte sich zudem in den linearen Regressionen für die POD-Dauer und -Schwere als wichtiger Prädiktor. Zu berücksichtigen sind jedoch deutliche Ausreißer der Daten der Erkrankungsschwere, des ADL, der LED und des UPDRS II, nach Exklusion dieser blieben die Ergebnisse nur für den ADL signifikant. Zwei retrospektive Studien von Abboud (2020) und Wang et al. (2019) zum POD nach THS im STN bei PD konnten einen signifikanten Unterschied im MDS-UPDRS III On bei POD-Patient*innen nachweisen. Dies konnte in unserer Untersuchung nicht reproduziert werden. Hu et al. (2010) entdeckten eine Assoziation des PODs mit dem Hoehn & Yahr Stadiums ≥ 4 , welches für ein fortgeschrittenes IPS steht. Die Gründe für den

Zusammenhang zwischen der Erkrankungsschwere und dem POD könnten außerdem darin liegen, dass sich das Risiko mit fortgeschrittener Erkrankung noch weiter erhöht, vgl. 2.3.2.1.

Weniger Wirkfluktuationen, gemessen mittels niedrigen MDS-UPDRS IV Score zeigte mehrfache signifikante Zusammenhänge zum POD. Die POD-Gruppe erzielte signifikant niedrigere Ergebnisse und in der logistischen Regression ergab sich ein niedriger Score als starker Risikofaktor. Auch die POD-Dauer und -Schwere waren mit einem niedrigen Score assoziiert, dies konnte auch in den multiplen Regressionen aufrechterhalten werden. Dieser Zusammenhang erscheint nicht plausibel und wurde bisher auch nicht in anderen Studien beschrieben. Zu erwarten wäre eher ein umgekehrtes Ergebnis, denn mehr Wirkfluktuationen einer Parkinson-Therapie sprechen allgemein für eine fortgeschrittene Erkrankung. Gründe für diese fehlende Schlüssigkeit könnten darin liegen, dass der Score lediglich ein Selbstbewertungsbogen ist, nur aus fünf Items besteht und zudem bei fünf Patient*innen fehlte.

5.2.4 Aussagekraft der kognitiven Scores

Die neuropsychologische Studientestung sollte im motorischen On-Zustand erfolgen, um eine gute Vergleichbarkeit der individuellen Leistungen zu erreichen. Dies wurde aber nur mündlich erfragt. In der CANTAB Connect Testung diente der Einstiegstest MOT zur Begutachtung der Reaktionsgeschwindigkeit, dieser kann aber grundsätzlich erst nach der kompletten Testung ausgewertet werden. Zur ergänzenden Einschätzung eines guten On-Zustandes wäre zum Beispiel die Erfragung des Zeitpunktes der letzten Medikamenteneinnahme hilfreich gewesen oder die Verwendung einer Skala von 1-10 über den aktuellen motorischen Zustand, sowie die Berücksichtigung der Tagesform. Auch die zum Zeitpunkt der Testung vorherrschenden motorischen Symptome wie Tremor, Dyskinesien oder Bradykinese wurden nicht berücksichtigt, sowie nicht-motorische Symptome wie Depression, Apathie oder Müdigkeit.

Das Bildungslevel kann zudem auch eine Rolle beim Abschneiden bei der Testung spielen, dieses wird durch CANTAB erfasst, aber nicht in der Auswertung berücksichtigt. Im Gegensatz dazu gibt es beim MoCA einen Punkt Abzug bei weniger als 12 Bildungsjahren. Auch der DemTect ist für das Bildungslevel und sogar für das Alter korrigiert (Kalbe et al., 2004). Bezüglich des PODs ergaben sich keine Zusammenhänge, dies ist bisher auch nicht in Studien beschrieben worden.

Eine Depression als Risikofaktor für ein POD ist laut der ESA von Bedeutung. Beim IPS nach THS wurde dieser Zusammenhang von Pilitsis et al. (2005), detektiert durch den BDI-II auch

identifiziert. Bei der untersuchten Stichprobe dieser Arbeit lag dem BDI-II nach im Mittel ein leichtes depressives Syndrom vor. Dieses hatte jedoch keine Auswirkungen auf ein POD, so dass die Vermutung nahe liegt, dass die Schwere der Depression diesbezüglich eine Rolle spielen könnte. Weitere Untersuchungen in diese Richtung erscheinen notwendig.

5.2.4.1 Globale Screeningstools MoCA, MMST und DemTect

Beim Vergleich der erzielten Gesamtpunktzahlen im MMST, DemTect und MoCA wurde deutlich, dass im Mittel beim MoCA ein MCI bestand. Dies war beim MMST und DemTect nicht der Fall, obwohl auch einzelne PD-Patient*innen einen Wert im Bereich des MCI erzielten. Laut Nasreddine et al. (2005) erreicht der MoCA eine gegenüber dem MMST höhere Sensitivität (90 zu 18%) bezüglich des Screenings auf ein MCI, was als Grund für die Unterschiede in der Gesamtpunktzahl der beiden Tests anzunehmen ist. Der DemTect weist laut Kalbe et al. (2004) gegenüber dem MMST auch eine höhere Sensitivität beim Screening auf ein MCI auf (80 vs. 67%). Trotzdem scheint in dieser Stichprobe der MoCA genauer in der Detektion. Laut dem systematischen Review von Skorvanek et al. (2018), vgl. 3.4.1, erreicht der MoCA beim Vergleich aller genutzter kognitiven Screening-Tools beim IPS die höchste Sensitivität und Akkuratess der Testung der kognitiven Domänen, insbesondere der exekutiven Funktionen. Zu beachten ist jedoch, dass sich in den Daten des MoCA ein Ausreißer findet und das Ergebnis nach Exklusion desselben nicht mehr signifikant war.

Für diese Dissertation ist die Einschätzung des kognitiven Zustandes wichtig, da dies einen wichtigen Risikofaktor für ein POD darstellt. Beim Gruppenvergleich POD und nPOD konnte nur im MMST ein Unterschied festgestellt werden. Jedoch korrelierten alle drei kognitiven Tests mit der POD-Dauer und -Schwere, was einerseits die Validität dieser Tests unterstützt, aber auch die Einschränkung der Kognition als Risikofaktor für ein POD untermauert. Beschrieben wurde dies bisher nur für den MMST bezogen auf das Auftreten eines PODs beim IPS nach THS (Ito et al., 2020, Wang et al., 2019), nicht aber für den MoCA oder DemTect, sowie für die POD-Schwere oder -Dauer. In den Regressionen schienen die globalen kognitiven Tests neben anderen wichtigen Variablen jedoch keinen starken Einfluss auf das POD zu haben.

5.2.4.2 CANTAB Connect Testbatterie

Es ist positiv hervorzuheben, dass CANTAB Connect eine Testbatterie für das IPS zur Verfügung stellt, dadurch wird sichergestellt, dass besonders beim IPS vorkommende beeinträchtigte kognitive Domänen wie visuell-räumliche Defizite und beeinträchtigte exekutive Funktionen berücksichtigt werden. Ein weiterer Vorteil ist die mehrfache Prüfung einzelner kognitiver Domänen. Nachteilig ist dadurch eine längere Testdauer von ca. 60 Minuten, vgl. 3.4.2. Dennoch fällt diese im Vergleich zur klassischen neuropsychologischen Testung mit ca. 90 Minuten kürzer aus. Außerdem spielt der kulturelle Hintergrund wahrscheinlich wenig in die Ergebnisse hinein, da Muster abstrakt und Wörter allgemein gehalten sind. Außerdem werden aufgrund der computerbasierten Testung sehr spezifische und genaue Ergebnisse generiert. Kognitive Defizite beim IPS lassen sich sensitiv erfassen (Peraza et al., 2017).

Es gibt kaum validierte Normwerte für CANTAB, auch nicht für das IPS, dies wäre für den Vergleich sehr hilfreich gewesen. Auch wäre es möglich gewesen, den Studienteilnehmer*innen auf Wunsch ein Feedback zu ihren einzelnen Leistungen zu geben. Dies war nun nur unter Zuhilfenahme des Vergleichs zum postoperativen Abschneiden in der Testbatterie möglich.

Während der Testung ergaben sich einige Beschwerden der Studienteilnehmer*innen. Die Instruktionen wurden teils nicht verstanden, insbesondere beim RTI zur Prüfung der Aufmerksamkeit, beim MTT zur Prüfung der exekutiven Funktionen und beim SWM zur Prüfung des strategischen Denkens. Oft wurde von den Teilnehmer*innen ein Feedback zur eigenen Leistung während der Testung vermisst, um für den Rest der Testung motiviert zu werden. Dabei ist fraglich, ob dies empfehlenswert wäre, denn Einschränkungen in Aufgabenteilen könnten genauso zu folgender Demotivation führen. Unabhängig von der Leistung meldete sich die computerisierte Instruktorin nach jeder Aufgabe mit dem selbem Satz, dass die Aufgabe erfolgreich absolviert wurde. Dies merkten auch die Teilnehmer*innen schnell. Einige Aufgaben waren laut einigen Teilnehmer*innen zu lang und zu eintönig, wie zum Beispiel der RTI und der SWM, so dass nicht auszuschließen ist, dass ein Wiederholungsbias entstand. Zu anderen Aufgaben wurde wiederum rückgemeldet, dass diese zu schwer seien. Es war nicht möglich, eine Aufgabe zu überspringen, wenn diese nicht gelöst werden konnte, Teilnehmer*innen klickten dann zum Beispiel immer wieder dieselbe Taste, um zum Ende zu gelangen - ein weiterer möglicher Faktor einer Demotivation. Die Testbatterie ist so gestaltet, dass der/ die Studienleiter*in theoretisch nicht in den Ablauf eingreifen sollte. Dies war aufgrund der genannten Probleme jedoch nicht immer möglich. All dies könnte die Ergebnisse beeinflusst haben.

In der vorliegenden Arbeit konnte ein Zusammenhang zwischen Einschränkungen in der Aufmerksamkeit, in den exekutiven Funktionen, im Gedächtnis und in den visuell-konstruktiven Fähigkeiten und dem POD herausgearbeitet werden, in den Regressionen ergaben sich zudem die visuell-räumlichen Funktionen und das Gedächtnis mit als wichtigste Prädiktoren. Ein Zusammenhang zum POD beim IPS nach THS und einzelner kognitiver Domänen wurde nur in der prospektiven Studie von Radzuinas et al. (2020) für eine Einschränkung der exekutiven Funktionen beschrieben. Zwei retrospektive Studien berichteten dagegen von Defiziten in der globalen Kognition (Ito et al., 2020, Wang et al., 2019). Die Leitlinie der ESA (European Society of Anaesthesiology, 2017) identifiziert kognitive Defizite und vor allem eine präoperative Demenz als Risikofaktoren für ein POD, weshalb es von besonderer Wichtigkeit erscheint, die präoperative Kognition in Verbindung mit einem POD zu untersuchen. Eine präoperative Demenz gilt in vielen klinischen Zentren bereits als Ausschlusskriterium für eine THS. Eine genauere Beschreibung über Defizite in einzelnen kognitiven Domänen, die zum POD führen, finden sich kaum (Price et al., 2017). Diese Arbeit kann beim IPS nach THS im STN einen ersten Beitrag dazu leisten.

5.2.5 Detektion des PODs

Um die THS-Patient*innen postoperativ auf ein POD zu screenen, wurden die validierten Scores CAM-ICU und Nu-DESC verwendet. Die Sensitivität und Spezifität dieser Scores ist sehr hoch und wird in den aktuellen Leitlinien der DGN und der ESA empfohlen, vgl. 2.3 und 3.6. Beide Scores sehen eine Evaluation der Patient*innen dreimal pro Tag, also einmal pro Schicht vor, um die fluktuierende Symptomatik des PODs zu erfassen. Leider kam es regelmäßig, vor allem bei der Nu-DESC zu fehlenden Einträgen, so dass Tageswerte des Nu-DESCs aus den ärztlichen und pflegerischen Berichten errechnet wurden. Dazu wurden die Unterkategorien der Nu-DESC zu Hilfe genommen, das heißt es wurden Punkte vergeben beim Auftreten von Unruhe, Agitation, Orientierungsstörungen, gestörtem Tag-Nacht-Rhythmus oder Halluzinationen. Damit könnte die Erfassung der POD-Prävalenz, die POD-Dauer und -Schwere limitiert bzw. erhöht sein. Falsch-positive und falsch-negative Messergebnisse sind damit möglich, trotz der hohen Sensitivität und Spezifität der Scores.

Zusätzlich ist nicht auszuschließen, dass das hypoaktive POD untererfasst wurde, da hier die Diagnose erschwert ist, vgl. 2.3. Da die Scores nicht bezüglich des hypo- und hyperaktiven Delirs unterscheiden, konnte dieser Aspekt nicht in die Auswertung mit aufgenommen werden.

Die Prävalenz des PODs beim IPS nach THS liegt zwischen 10-27% (Lawson et al., 2019). Die höchste Prävalenz von 42,6% beschrieben bisher Tanaka et al. (2018) in einer retrospektiven Untersuchung von 61 Patient*innen. In der einzigen bisher prospektiven Studie von Radzuinas et al. (2020) ergab sich eine Prävalenz von 31,8% unter 22 Patient*innen. Die Prävalenz des PODs betrug in dieser Stichprobe 36,8% und scheint bezüglich der aktuellen Studienlage realistisch, denn laut Ebersbach et al. (2019) gibt es allgemein eine Untererfassung des Delirs bei PD, was vielfältige Gründe hat, vgl. 2.3.2.1, als wichtigste sollen hier erneut die mangelnde Aufmerksamkeit für das Delir und die Überlappung einiger Symptome vom IPS und Delir genannt sein. Zudem ist anzunehmen, dass durch die durchgehende Verwendung der validierten Delir-Scores eine bessere Detektion des PODs erreicht werden konnte. Natürlich lag dem auch eine erhöhte Aufmerksamkeit durch die Studie zugrunde.

Der Auftrittszeitpunkt des PODs lag im Mittel bei 1,7 Tagen. Demnach wurde das POD bei knapp 90% nach Verlegung auf die periphere neurochirurgische Station am ersten postoperativen Tag detektiert, und nur bei 10% auf der PACU. In der aktuellen Studienlage zum POD beim IPS nach THS finden sich dazu keine Daten. Wenn der mittlere Auftrittszeitpunkt eines PODs bekannt ist, kann dies zu einer erhöhten Aufmerksamkeit für das POD zu diesem Zeitpunkt führen. Zudem ist der Auftrittszeitpunkt ein wichtiger Aspekt des PODs, da es essenziell ist, die Behandlung des PODs nach seiner Identifizierung so schnell wie möglich einzuleiten, um Langzeitfolgen wie eine kognitive Verschlechterung und eine erhöhte Mortalität zu minimieren (European Society of Anaesthesiology, 2017).

Die POD-Dauer dieser Stichprobe lag im Mittel bei 7,5 Tagen. Die Höchstdauer betrug 21 Tage. Sieben Studienteilnehmer*innen hatten eine POD-Dauer von über 11 Tagen. Nur zwei Studien zum POD beim IPS nach THS berichteten von einer POD-Dauer, diese lag zwischen 1,5 – 5 Tagen, vgl. 2.3.2.4. Die Gründe für die abweichende POD-Dauer dieser Studie könnten einerseits wie bereits zuvor beschrieben, in der besseren POD-Detektion, vor allem bis zur Entlassung der Patient*innen, liegen, andererseits ist die Dauer auch von der Behandlung des PODs und dem Zeitpunkt der Initiierung der Behandlung abhängig.

Die POD-Schwere lag im Mittel bei 2,8 Nu-DESC-Punkten. Diese wurde bisher in keinen Studien zum POD bei PD nach THS beschrieben. Auch außerhalb der Studienlage zur THS wurde insgesamt wenig auf die Delir-Schwere eingegangen. Nur in zwei RCTs wurde diese als Outcome definiert, dabei waren zudem die Messmethoden jedoch nicht einheitlich (Siddiqi et al., 2016).

Laut einer Metaanalyse zur Prävention des PODs bei älteren Patient*innen nach elektiver Operation kann die POD-Dauer und -Schwere durch Behandlungsmethoden wie Dexmedetomidin- oder Antipsychotika-Gabe oder Verhinderung einer zu tiefen Narkose signifikant reduziert werden (Janssen et al., 2019). Diese Erkenntnisse konnten nur gewonnen werden, weil die POD-Dauer und -Schwere spezifisch erfasst wurden. Die vorliegende prospektive Studie gilt nach unserem Wissen als die Erste, die die POD-Dauer und -Schwere beim IPS nach THS im STN analysiert hat. Dazu eignet sich vor allem die Nu-DESC, da der CAM-ICU nur erfasst, ob ein Delir vorliegt oder nicht.

5.2.6 Perioperative Daten

In der vorliegenden Studie konnte kein Zusammenhang zwischen POD und dopaminergem Pausen, sowie der OP-Dauer gefunden werden. Dass die Verkürzung der OP-Dauer zu weniger POD-Ereignissen führen könnte, ist bisher lediglich eine Vermutung. Chen et al. (2020) konnten die OP-Dauer als unabhängigen Risikofaktor für ein POD nach Gehirntumorentfernung unter knapp 900 Patient*innen identifizieren, was die Wichtigkeit der Untersuchung der OP-Dauer in Verbindung mit dem POD unterstreicht. Die dopaminerge Medikation sollte postoperativ so schnell wie möglich wieder angesetzt werden, da sich die Symptome des IPS durch fehlende Medikation verschlechtern und damit wiederum der Risikofaktor einer schwereren Erkrankung für ein POD entsteht (Li et al., 2021).

Ein hohes CRP ergab sich in einer prospektiven Kohortenstudie von 560 Patient*innen über 70 Jahren nach großen nicht-kardialen Operationen als unabhängiger Risikofaktor für eine erhöhte POD-Inzidenz, POD-Schwere und -Dauer (Vasunilashorn et al., 2017). Unsere Studie konnte dies für die POD-Dauer reproduzieren. Jedoch fanden sich in den Daten vier Ausreißer, nach deren Exklusion, das Ergebnis nicht mehr signifikant war. Dieser Zusammenhang wurde bei IPS-Patient*innen nach THS im STN bisher nicht beschrieben.

Damit ist diese Studie die erste uns bekannte, die prospektiv den Zusammenhang zwischen einem POD und einem erhöhten CRP bei IPS-Patient*innen nach THS im STN herstellen konnte. Dies ist insofern relevant, dass ein POD aufgrund einer präoperativen Infektion oder als Zeichen einer akuten Autoimmunerkrankung, die sich unter anderem durch ein erhöhtes CRP äußern, vermeidbar sein könnte, wenn die OP verschoben würde und zuerst die Infektion bzw. die Autoimmunerkrankung behandelt würde.

5.3 Zusammenfassung der Bewertung

Die vorliegende Arbeit beschreibt als erste prospektiv Zusammenhänge zwischen der POD-Dauer und -Schwere. Die Erfassung des PODs, der POD-Dauer und -Schwere mittels der sensitiven Scores CAM-ICU und Nu-DESC deckt sich mit den Empfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Anästhesie (European Society of Anaesthesiology, 2017). Die detektierte Prävalenz des PODs (\bar{X} 36,8%) und die POD-Dauer liegen etwas höher als die aktuelle Studienlage beschreibt, scheinen aber realistisch, da es allgemein eine Untererfassung des Delirs bei PD gibt, es an der Verwendung von Scores mangelt und bisher lediglich eine prospektive Untersuchung zum POD beim IPS nach THS im STN existiert (Li et al., 2021). Diese Studie liefert erstmals Daten zum Auftrittszeitpunkt (\bar{X} 1,7 Tage) des PODs beim IPS nach THS im STN. Dieser dient als wichtiger Orientierungspunkt für ein schnelles Eingreifen in die Behandlung des PODs, um Langzeitfolgen zu minimieren. Auch die POD-Schwere (\bar{X} 2,8 Nu-DESC-Punkte) wurde in dieser Arbeit erstmals beim IPS nach THS im STN erfasst. Es erweist sich als besonders wichtig, die Charakteristika der POD-Dauer und -Schwere genau zu analysieren, da anzunehmen ist, dass das Outcome direkt davon abhängt und der Effekt einer POD-Behandlung daran gemessen werden kann (Janssen et al., 2019).

Die vorliegende Arbeit beschreibt erstmalig den Zusammenhang zwischen dem männlichen Geschlecht, dem Alter sowie der Erkrankungsschwere und dem POD beim IPS nach THS im STN, allerdings in Übereinstimmung mit retrospektiven Analysen (Li et al., 2021). Ein Einfluss einer schwereren Erkrankung (MDS-UPDRS III On) der männlichen Patienten auf das POD kann dabei nicht ausgeschlossen werden. Der Dominanztyp hatte in dieser Stichprobe keinen Einfluss auf das Auftreten eines PODs. Bei einem stabilen Allgemeinzustand ließen sich keine Korrelationen zum POD detektieren. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass die Erkrankungsschwere des IPS einen Einfluss auf das Auftreten des POD, sowie auch auf die POD-Dauer und -Schwere hat. Definiert war dies durch eine längere Erkrankungsdauer, eine höhere LED und mehr Unterstützungsbedarf bei den Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL). Dies unterstützt die Studienlage hinsichtlich des erhöhten Risikos für ein Delir von PD, da anzunehmen ist, dass eine fortgeschrittenere Erkrankung dieses Risiko noch weiter erhöht (Ebersbach et al., 2019). Weniger Komplikationen der PD-Therapie waren mit einem POD assoziiert, diese Korrelation muss jedoch in Zusammenhang mit Schwächen und fehlenden Werten des erhobenen MDS-UPDRS IV gebracht werden. Es konnte gezeigt werden, dass ein erhöhtes CRP als bereits beschriebener unabhängiger Risikofaktor für ein POD (Vasunilashorn et al., 2017), Auswirkung auf die Dauer

eines PODs hat, dies erscheint als vermeidbarer Risikofaktor für ein POD im Zusammenhang mit einer elektiven Operation wie der THS.

Diese Arbeit konnte als erste prospektive Untersuchung einen Zusammenhang zwischen Einschränkungen in der globalen Kognition, sowie in den Unterkategorien Aufmerksamkeit, Gedächtnis, exekutive Funktionen und visuell-konstruktive Fähigkeiten und dem POD beim IPS nach THS im STN herstellen. Kognitive Defizite gelten als wichtige Risikofaktoren für ein POD (European Society of Anaesthesiology, 2017), dabei ist die Rolle einzelner kognitiver Domänen so gut wie nicht erforscht (Price et al., 2017). Die neuropsychologische Testung im motorischen On-Zustand muss zur Vergleichbarkeit der Testresultate sichergestellt werden, die Erfassung weist in dieser Studie Limitationen auf. Die CANTAB Connect Testbatterie erzielte als computerbasierte neuropsychologische Testung sehr gut vergleichbare Messwerte mit einigen Defiziten in der Gestaltung und der Verfügbarkeit von Normwerten.

Als stärkste Risikofaktoren für ein POD in dieser Stichprobe konnten die Erkrankungsschwere (LED, Erkrankungsdauer), Einschränkungen im Gedächtnis und in den visuell-konstruktiven Fähigkeiten identifiziert werden.

5.4 Ausblick – Bedeutung für die klinische Praxis

Die Überlegenheit der THS im STN beim IPS gegenüber der bestmöglichen medikamentösen Therapie bezüglich der Motorik wurde vielfach gezeigt (Bratsos et al., 2018). Dies unterstreicht die Wichtigkeit, die Nebenwirkungen der Therapie eingehend zu untersuchen und sie bestmöglich zu therapieren bzw. deren Auftreten zu verhindern. Das POD gilt als häufigste neuropsychiatrische Nebenwirkung der THS-Operation und hat Auswirkungen auf die kognitive Funktion, die Mortalität und die selbstständige Versorgung (Li et al., 2021).

Somit besteht die Notwendigkeit der POD-Prävention und Behandlung beim IPS. Studien dazu sind aktuell ausstehend, obwohl beim IPS ein höheres Risiko für ein Delir besteht (Lawson et al., 2019). Die weitere Erforschung, welche kognitiven Domänen neben der globalen Kognition mit einem erhöhten Risiko für ein POD einhergehen, ist dringend zu empfehlen. Zwei vielversprechende Präventionsmaßnahmen sind das EEG-Monitoring zur Messung der Narkosetiefe und Vermeidung eines Burst Suppression und die weitestmögliche Reduktion von perioperativen Sedativa. Beides sind weitere wichtige Risikofaktoren für ein POD (Guenther et al., 2016) und befinden sich derzeit auch in dieser Studie in der Auswertung. Carlson et al. (2014)

stellten eine Korrelation zwischen der Opiatäquivalenzdosis und der Dauer des POD bei PD nach THS fest. Als weitere Präventionsmaßnahmen sind eine nur so langdauernde Operation wie es von Nöten ist zu nennen, in unserer Studie ergab sich zum POD jedoch damit keine Korrelation (European Society of Anaesthesiology, 2017).

Weitere wichtige Faktoren, die bereits retrospektiv als Risikofaktoren für ein POD bei PD nach THS beschrieben wurden, sind eine Hirnatrophie (Radziunas et al., 2020), zerebrale Ischämien (Zhan et al., 2020), Atrophie der weißen Substanz im Temporallappen (Tanaka et al., 2018) und ein weiter dritter Ventrikel (Paim Strapasson et al., 2019). Eine weitergehende Analyse ist hier nötig, ob diese Risikofaktoren auch prospektiv identifiziert werden können.

Der ESA (European Society of Anaesthesiology, 2017) zufolge führt ein POD zu einer längeren Liegedauer. Dies konnte auch in drei retrospektiven Studien nach THS bei IPS-Patient*innen gezeigt werden (Abboud et al., 2020, Carlson et al., 2014, Gologorsky et al., 2011). Laut einer internationalen Studie von Salluh (2010) nimmt auch die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation durch ein POD signifikant zu. Dies wurde bisher bei IPS-Patient*innen nach THS im STN nicht beschrieben. In unserer Studie zeigten sich signifikante Korrelationen zwischen dem POD und der ITS-Aufenthaltsdauer und Liegedauer (nicht Teil dieser Auswertung). Erhöhte ökonomische Kosten sind ernstzunehmende Folgen und die Behandlung anderer Patient*innen könnte durch die längere Belegung der Klinikbetten gefährdet werden (European Society of Anaesthesiology, 2017). Das Elektrodensystem von zwei der deliranten Patient*innen dieser Studie musste im Verlauf aufgrund einer Infektion explantiert werden. Hierbei kann vermehrte Agitation im POD und damit Manipulation am OP-Gebiet auch eine kausale Rolle spielen. Dies zeigt zusätzlich gravierende Folgen eines PODs auf.

Schließlich scheint es zukunftssträchtig, einen POD-Risk-Score für potenzielle THS-Patient*innen zu entwickeln, um zusätzlich ein erhöhtes Risiko von Mortalität, schlechterer Prognose und kognitiver Verschlechterung durch ein POD zu ermitteln. Hier müssten die einflussreichsten Prädiktoren, wie ein hohes Alter, Halluzinationen, kognitive Funktion und Hirnatrophie für ein POD mit einfließen. POD-Risk-Scores für operative Patient*innen sind bisher selten und mit nur bedingter prädiktiver Aussagekraft (Lindroth et al., 2018). Dabei ist deren Implementierung dringend notwendig. Es erscheint sinnvoll, einen POD-Risk-Score in die präoperative Evaluation auf Kontraindikationen für die THS zu integrieren.

Die weitere Implementierung sensitiver Delir-Scores wie des CAM-ICUs und der Nu-DESC in die klinische Routine und deren Validierung bei PD ist dringend geboten, um ein POD valide diagnostizieren und therapieren zu können. Dies erscheint wichtig, da einige Symptome des Delirs mit den nicht-motorischen Symptomen des IPS überlappen. Eine weitere Überlegung wäre ein auf IPS-Patient*innen angepasster Delir-Score (Ebersbach et al., 2019). Nur wenn ein POD frühzeitig diagnostiziert wird, kann die notwendige Behandlung die Prognose der Patient*innen verbessern (European Society of Anaesthesiology, 2017).

Es bleibt abzuwarten, ob das POD bei IPS nach THS im STN auch in unserer Studie zu einem langfristig schlechteren Outcome führt, in Form einer kognitiven Verschlechterung, eines geminderten Allgemeinzustandes oder einer schlechten Prognose. Aktuell werden die Sedationsdosis und die Narkosetiefe, mittels SedLine EEG erfasst, parallel als Risikofaktoren für ein POD ausgewertet. Zur Bestätigung ermittelter Risikofaktoren ist eine große prospektive multizentrische Studie nötig.

Die Ergebnisse könnten durchaus die Patient*innen-Selektion für die THS verändern. Damit könnten sich auch Auswirkungen auf die Qualität oder auf die Anzahl der THS-Operationen ergeben. Beide Aspekte sind auch relevante Größen für die Medizinproduktehersteller, die Stimulatoren und Elektroden verkaufen.

Literaturverzeichnis

- ABBOUD, H., FLODEN, D., THOMPSON, N. R., GENC, G., ORAVIVATTANAKUL, S., ALSALLOM, F., SWA, B., KUBU, C., PANDYA, M., GOSTKOWSKI, M., COOPER, S., MACHADO, A. G. & FERNANDEZ, H. H. 2015. Impact of mild cognitive impairment on outcome following deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 21, 249-53.
- ABBOUD, H., GENC, G., SAAD, S., THOMPSON, N., ORAVIVATTANAKUL, S., ALSALLOM, F., YU, X. X., FLODEN, D., GOSTKOWSKI, M., AHMED, A., EZZELDIN, A., MAROUF, H. M., MANSOUR, O. Y. & FERNANDEZ, H. H. 2020. Factors Associated With Postoperative Confusion and Prolonged Hospital Stay Following Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease. *Neurosurgery*, 86, 524-529.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 2013. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* [Online]. Washington, DC. Available: <https://cdn.website-editor.net/30f11123991548a0af708722d458e476/files/uploaded/DSM%2520V.pdf> [Accessed 20.07.2022].
- ARMSTRONG, M. J. & OKUN, M. S. 2020. Diagnosis and Treatment of Parkinson Disease: A Review. *Jama*, 323, 548-560.
- BACKHAUS, K., ERICHSON, B., GENSLER, S., WEIBER, R. & WEIBER, T. 2003. *Multivariate Analysemethoden - Eine anwendungsorientierte Einführung* [Online]. Deutschland, Wiesbaden: Springer Gabler. Available: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-658-32425-4.pdf> [Accessed 26.07.2022].
- BAIN, P. G., FINDLEY, L. J., ATCHISON, P., BEHARI, M., VIDAILHET, M., GREYSTY, M., ROTHWELL, J. C., THOMPSON, P. D. & MARSDEN, C. D. 1993. Assessing tremor severity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 56, 868-73.
- BECK, A. T., STEER, R. A. & BROWN, G. K. 2006. *Beck depression inventory: Manual: BDI-II* [Online]. Harcourt Brace. Available: <https://www.testzentrale.de/shop/beck-depressions-inventar.html> [Accessed 20.07.2022].
- BRATSOS, S., KARPONIS, D. & SALEH, S. N. 2018. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in the Treatment of Parkinson's Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Cureus*, 10, e3474.
- BRONSTEIN, J. M., TAGLIATI, M., ALTERMAN, R. L., LOZANO, A. M., VOLKMANN, J., STEFANI, A., HORAK, F. B., OKUN, M. S., FOOTE, K. D., KRACK, P., PAHWA, R., HENDERSON, J. M., HARIZ, M. I., BAKAY, R. A., REZAI, A., MARKS, W. J., JR., MORO, E., VITEK, J. L., WEAVER, F. M., GROSS, R. E. & DELONG, M. R. 2011. Deep brain stimulation for Parkinson disease: an expert consensus and review of key issues. *Arch Neurol*, 68, 165.
- CAMBRIDGE COGNITION. 2022. *CANTAB® [Cognitive assessment software] All rights reserved.* [Online]. Available: www.cantab.com [Accessed 22.07.2022].

- CAMMISULI, D. M., CAMMISULI, S. M., FUSI, J., FRANZONI, F. & PRUNETI, C. 2019. Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment (PD-MCI): A Useful Summary of Update Knowledge. *Front Aging Neurosci*, 11, 303.
- CARLSON, J. D., NEUMILLER, J. J., SWAIN, L. D., MARK, J., MCLEOD, P. & HIRSCHAUER, J. 2014. Postoperative delirium in Parkinson's disease patients following deep brain stimulation surgery. *J Clin Neurosci*, 21, 1192-5.
- CERNERA, S., OKUN, M. S. & GUNDUZ, A. 2019. A Review of Cognitive Outcomes Across Movement Disorder Patients Undergoing Deep Brain Stimulation. *Front Neurol*, 10, 419.
- CERRI, S., MUS, L. & BLANDINI, F. 2019. Parkinson's Disease in Women and Men: What's the Difference? *J Parkinsons Dis*, 9, 501-515.
- CHARLES, P. D., DOLHUN, R. M., GILL, C. E., DAVIS, T. L., BLITON, M. J., TRAMONTANA, M. G., SALOMON, R. M., WANG, L., HEDERA, P., PHIBBS, F. T., NEIMAT, J. S. & KONRAD, P. E. 2012. Deep brain stimulation in early Parkinson's disease: enrollment experience from a pilot trial. *Parkinsonism Relat Disord*, 18, 268-73.
- CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. & MACKENZIE, C. R. 1987. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*, 40, 373-83.
- CHEN, H., JIANG, H., CHEN, B., FAN, L., SHI, W., JIN, Y., REN, X., LANG, L. & ZHU, F. 2020. The Incidence and Predictors of Postoperative Delirium After Brain Tumor Resection in Adults: A Cross-Sectional Survey. *World Neurosurg*, 140, e129-e139.
- DALRYMPLE-ALFORD, J. C., MACASKILL, M. R., NAKAS, C. T., LIVINGSTON, L., GRAHAM, C., CRUCIAN, G. P., MELZER, T. R., KIRWAN, J., KEENAN, R., WELLS, S., PORTER, R. J., WATTS, R. & ANDERSON, T. J. 2010. The MoCA: well-suited screen for cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 75, 1717-25.
- DANIELS, C., KRACK, P., VOLKMANN, J., PINSKER, M. O., KRAUSE, M., TRONNIER, V., KLOSS, M., SCHNITZLER, A., WOJTECKI, L., BÖTZEL, K., DANEK, A., HILKER, R., STURM, V., KUPSCH, A., KARNER, E., DEUSCHL, G. & WITT, K. 2010. Risk factors for executive dysfunction after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 1583-9.
- DANIELS, C., STEIGERWALD, F., CAPETIAN, P., MATTHIES, C., MALZAHN, U., HEUSCHMANN, P. U. & VOLKMANN, J. 2020. Combined subthalamic and nucleus basalis of Meynert deep brain stimulation for Parkinson's disease with dementia (DEMPARK-DBS): protocol of a randomized, sham-controlled trial. *Neurol Res Pract*, 2, 41.
- DAS TASKFORCE 2015. *Evidence and consensus based guideline for the management of delirium, analgesia, and sedation in intensive care medicine. Revision 2015 (DAS-Guideline 2015) - short version*, Germany, Ger Med Sci.
- DIMDI. 2004. *ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme. 10. Revision* [Online]. Available: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2022/block-f00-f09.htm> [Accessed 20.07.2022].

- DRAPIER, D., PÉRON, J., LERAY, E., SAULEAU, P., BISEUL, I., DRAPIER, S., LE JEUNE, F., TRAVERS, D., BOURGUIGNON, A., HAEGELEN, C., MILLET, B. & VÉRIN, M. 2008. Emotion recognition impairment and apathy after subthalamic nucleus stimulation in Parkinson's disease have separate neural substrates. *Neuropsychologia*, 46, 2796-801.
- EBERSBACH, G., IP, C. W., KLEBE, S., KOSCHEL, J., LORENZL, S., SCHRADER, C., WINKLER, C. & FRANKE, C. 2019. Management of delirium in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 126, 905-912.
- ELY, E. W., TRUMAN PUN, B., PUTENSEN, C. & GÜNTHER, U. 2002. Die „Confusion Assessment Method (CAM)“ für Intensivstationen (CAM-ICU): Übungsleitfaden [Online]. Available: https://uploads-ssl.webflow.com/5b0849daec50243a0a1e5e0c/5bb415e001d72bdfd7152ad2_CAM_ICU_training_German.pdf [Accessed 20.07.2022].
- EMRE, M., AARSLAND, D., BROWN, R., BURN, D. J., DUYCKAERTS, C., MIZUNO, Y., BROE, G. A., CUMMINGS, J., DICKSON, D. W., GAUTHIER, S., GOLDMAN, J., GOETZ, C., KORCZYN, A., LEES, A., LEVY, R., LITVAN, I., MCKEITH, I., OLANOW, W., POEWE, W., QUINN, N., SAMPAIO, C., TOLOSA, E. & DUBOIS, B. 2007. Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, 22, 1689-707; quiz 1837.
- EUROPEAN SOCIETY OF ANAESTHESIOLOGY 2017. *European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium*, Europe, Eur J Anaesthesiol.
- FANG, C., LV, L., MAO, S., DONG, H. & LIU, B. 2020. Cognition Deficits in Parkinson's Disease: Mechanisms and Treatment. *Parkinsons Dis*, 2020, 2076942.
- FERESHTEHNEJAD, S. M., ROMENETS, S. R., ANANG, J. B., LATREILLE, V., GAGNON, J. F. & POSTUMA, R. B. 2015. New Clinical Subtypes of Parkinson Disease and Their Longitudinal Progression: A Prospective Cohort Comparison With Other Phenotypes. *JAMA Neurol*, 72, 863-73.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E. & MCHUGH, P. R. 1975. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12, 189-98.
- GASPAR, P. & GRAY, F. 1984. Dementia in idiopathic Parkinson's disease. A neuropathological study of 32 cases. *Acta Neuropathol*, 64, 43-52.
- GAUDREAU, J. D., GAGNON, P., HAREL, F. & ROY, M. A. 2005. Impact on delirium detection of using a sensitive instrument integrated into clinical practice. *Gen Hosp Psychiatry*, 27, 194-9.
- GOETZ, C. G., TILLEY, B. C., SHAFTMAN, S. R., STEBBINS, G. T., FAHN, S., MARTINEZ-MARTIN, P., POEWE, W., SAMPAIO, C., STERN, M. B., DODEL, R., DUBOIS, B., HOLLOWAY, R., JANKOVIC, J., KULISEVSKY, J., LANG, A. E., LEES, A., LEURGANS, S., LEWITT, P. A., NYENHUIS, D., OLANOW, C. W., RASCOL, O., SCHRAG, A., TERESI, J. A., VAN HILTEN, J. J. & LAPELLE, N. 2008. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease

- Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord*, 23, 2129-70.
- GOLDBERG, T. E., CHEN, C., WANG, Y., JUNG, E., SWANSON, A., ING, C., GARCIA, P. S., WHITTINGTON, R. A. & MOITRA, V. 2020. Association of Delirium With Long-term Cognitive Decline: A Meta-analysis. *JAMA Neurol*, 77, 1373-1381.
- GOLOGORSKY, Y., BEN-HAIM, S., MOSHIER, E. L., GODBOLD, J., TAGLIATI, M., WEISZ, D. & ALTERMAN, R. L. 2011. Transgressing the ventricular wall during subthalamic deep brain stimulation surgery for Parkinson disease increases the risk of adverse neurological sequelae. *Neurosurgery*, 69, 294-9; discussion 299-300.
- GUENTHER, U., POPP, J., KOECHER, L., MUDERS, T., WRIGGE, H., ELY, E. W. & PUTENSEN, C. 2010. Validity and reliability of the CAM-ICU Flowsheet to diagnose delirium in surgical ICU patients. *J Crit Care*, 25, 144-51.
- GUENTHER, U., RIEDEL, L. & RADTKE, F. M. 2016. Patients prone for postoperative delirium: preoperative assessment, perioperative prophylaxis, postoperative treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*, 29, 384-90.
- GUENTHER, U., WOLKE, M., HANSEN, H. C., FELDMANN, N., DIERS, A., DEWALD, O., ELY, E. W. & WEYLAND, A. 2021. Disorientation and delirium assessment : A secondary analysis of a prospective, observational study. *Med Klin Intensivmed Notfmed*.
- GUIGOZ, Y. 2006. The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *J Nutr Health Aging*, 10, 466-85; discussion 485-7.
- HARIZ, G. M., NAKAJIMA, T., LIMOUSIN, P., FOLTYNIE, T., ZRINZO, L., JAHANSHAHI, M. & HAMBERG, K. 2011. Gender distribution of patients with Parkinson's disease treated with subthalamic deep brain stimulation; a review of the 2000-2009 literature. *Parkinsonism Relat Disord*, 17, 146-9.
- HU, X., JIANG, X., ZHOU, X., LIANG, J., WANG, L., CAO, Y., LIU, J., JIN, A. & YANG, P. 2010. Avoidance and management of surgical and hardware-related complications of deep brain stimulation. *Stereotact Funct Neurosurg*, 88, 296-303.
- ITO, M., SASAKI, F., KATSUTA, N., SEKIMOTO, S., JO, T., NAKAMURA, R., NAKAJIMA, A., OYAMA, G., SHIMO, Y., IWAMURO, H., UMEMURA, A., OHNUMA, T. & HATTORI, N. 2020. Young age and severity of motor function are risk factors for psychosis after subthalamic nucleus deep brain stimulation for Parkinson's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 74, 328-329.
- JANSSEN, T. L., ALBERTS, A. R., HOOFT, L., MATTACE-RASO, F., MOSK, C. A. & VAN DER LAAN, L. 2019. Prevention of postoperative delirium in elderly patients planned for elective surgery: systematic review and meta-analysis. *Clin Interv Aging*, 14, 1095-1117.
- KALBE, E., KESSLER, J., CALABRESE, P., SMITH, R., PASSMORE, A. P., BRAND, M. & BULLOCK, R. 2004. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19, 136-43.

- KIM, S., CHOI, E., JUNG, Y. & JANG, I. 2021. Postoperative delirium screening tools for post-anaesthetic adult patients in non-intensive care units: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs*.
- KLEINER-FISMAN, G., HERZOG, J., FISMAN, D. N., TAMMA, F., LYONS, K. E., PAHWA, R., LANG, A. E. & DEUSCHL, G. 2006. Subthalamic nucleus deep brain stimulation: summary and meta-analysis of outcomes. *Mov Disord*, 21 Suppl 14, S290-304.
- KÜBLER, D., ASTALOSCH, M., GAUS, V., KRAUSE, P., DE MARCELINO, A. L. A., SCHNEIDER, G. H. & KÜHN, A. 2023. Gender-specific outcomes of deep brain stimulation for Parkinson's disease - results from a single movement disorder center. *Neurol Sci*.
- KÜBLER, D., WELLMANN, S. K., KAMINSKI, J., SKOWRONEK, C., SCHNEIDER, G. H., NEUMANN, W. J., RITTER, K. & KÜHN, A. 2022. Nucleus basalis of Meynert predicts cognition after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 94, 89-95.
- LAWSON, R. A., MCDONALD, C. & BURN, D. J. 2019. Defining delirium in idiopathic Parkinson's disease: A systematic review. *Parkinsonism Relat Disord*, 64, 29-39.
- LI, H., HAN, S. & FENG, J. 2021. Delirium after Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease. *Parkinsons Dis*, 2021, 1-9.
- LINDROTH, H., BRATZKE, L., PURVIS, S., BROWN, R., COBURN, M., MRKOBRAHA, M., CHAN, M. T. V., DAVIS, D. H. J., PANDHARIPANDE, P., CARLSSON, C. M. & SANDERS, R. D. 2018. Systematic review of prediction models for delirium in the older adult inpatient. *BMJ Open*, 8, 1-22.
- LIU, X., YU, Y. & ZHU, S. 2018. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies. *PLoS One*, 13, e0195659.
- LUNDSTRÖM, M., EDLUND, A., BUCHT, G., KARLSSON, S. & GUSTAFSON, Y. 2003. Dementia after delirium in patients with femoral neck fractures. *J Am Geriatr Soc*, 51, 1002-6.
- LÜTZ, A., RADTKE, F. M., FRANCK, M., SEELING, M., GAUDREAU, J. D., KLEINWÄCHTER, R., KORK, F., ZIEB, A., HEYMANN, A. & SPIES, C. D. 2008. The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 43, 98-102.
- MAHESHWARY, A., MOHITE, D., OMOLE, J. A., BHATTI, K. S. & KHAN, S. 2020. Is Deep Brain Stimulation Associated With Detrimental Effects on Cognitive Functions in Patients of Parkinson's Disease? A Systematic Review. *Cureus*, 12, e9688.
- MILLS, K. A., DONOHUE, K., SWAMINATHAN, A., LEOUTSAKOS, J. M., SMITH, G. & BRANDT, J. 2019. Neuropsychological predictors of patient-reported cognitive decline after deep brain stimulation in Parkinson's disease. *J Clin Exp Neuropsychol*, 41, 219-228.

- NASREDDINE, Z. S., PHILLIPS, N. A., BÉDIRIAN, V., CHARBONNEAU, S., WHITEHEAD, V., COLLIN, I., CUMMINGS, J. L. & CHERTKOW, H. 2005. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, 53, 695-9.
- NIMURA, T., NAGAMATSU, K. I., ANDO, T., MATSUMOTO, A., HISANAGA, K. & TOMINAGA, T. 2017. An investigation into the effects and prognostic factors of cognitive decline following subthalamic nucleus stimulation in patients with Parkinson's disease. *J Clin Neurosci*, 44, 164-168.
- OH, E. S., SIEBER, F. E., LEOUTSAKOS, J. M., INOUE, S. K. & LEE, H. B. 2016. Sex Differences in Hip Fracture Surgery: Preoperative Risk Factors for Delirium and Postoperative Outcomes. *J Am Geriatr Soc*, 64, 1616-21.
- PAIM STRAPASSON, A. C., MARTINS ANTUNES Á, C., PETRY OPPITZ, P., DAL SIN, M. & DE MELLO RIEDER, C. R. 2019. Postoperative Confusion in Patients with Parkinson Disease Undergoing Deep Brain Stimulation of the Subthalamic Nucleus. *World Neurosurg*, 125, e966-e971.
- PANDHARIPANDE, P. P., GIRARD, T. D., JACKSON, J. C., MORANDI, A., THOMPSON, J. L., PUN, B. T., BRUMMEL, N. E., HUGHES, C. G., VASILEVSKIS, E. E., SHINTANI, A. K., MOONS, K. G., GEEVARGHESE, S. K., CANONICO, A., HOPKINS, R. O., BERNARD, G. R., DITTUS, R. S. & ELY, E. W. 2013. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N Engl J Med*, 369, 1306-16.
- PERAZA, L. R., NESBITT, D., LAWSON, R. A., DUNCAN, G. W., YARNALL, A. J., KHOO, T. K., KAISER, M., FIRBANK, M. J., O'BRIEN, J. T., BARKER, R. A., BROOKS, D. J., BURN, D. J. & TAYLOR, J. P. 2017. Intra- and inter-network functional alterations in Parkinson's disease with mild cognitive impairment. *Hum Brain Mapp*, 38, 1702-1715.
- PETO, V., JENKINSON, C., FITZPATRICK, R. & GREENHALL, R. 1995. The development and validation of a short measure of functioning and well being for individuals with Parkinson's disease. *Qual Life Res*, 4, 241-8.
- PILITSIS, J. G., REZAI, A. R., BOULIS, N. M., HENDERSON, J. M., BUSCH, R. M. & KUBU, C. S. 2005. A preliminary study of transient confusional states following bilateral subthalamic stimulation for Parkinson's disease. *Stereotact Funct Neurosurg*, 83, 67-70.
- PRICE, C. C., GARVAN, C., HIZEL, L. P., LOPEZ, M. G. & BILLINGS, F. T. T. 2017. Delayed Recall and Working Memory MMSE Domains Predict Delirium following Cardiac Surgery. *J Alzheimers Dis*, 59, 1027-1035.
- RADZIUNAS, A., DELTUVA, V. P., TAMASAUŠKAS, A., GLEIZNIENE, R., PRANCKEVICIENE, A., SURKIENE, D. & BUNEVICIUS, A. 2020. Neuropsychiatric complications and neuroimaging characteristics after deep brain stimulation surgery for Parkinson's disease. *Brain Imaging Behav*, 14, 62-71.
- ROBBINS, T. W. & COOLS, R. 2014. Cognitive deficits in Parkinson's disease: a cognitive neuroscience perspective. *Mov Disord*, 29, 597-607.

- ROBINSON, T. N., RAEBURN, C. D., TRAN, Z. V., ANGLES, E. M., BRENNER, L. A. & MOSS, M. 2009. Postoperative delirium in the elderly: risk factors and outcomes. *Ann Surg*, 249, 173-8.
- SAHAKIAN, B. J. & OWEN, A. M. 1992. Computerized assessment in neuropsychiatry using CANTAB: discussion paper. *J R Soc Med*, 85, 399-402.
- SALLUH, J. I., SOARES, M., TELES, J. M., CERASO, D., RAIMONDI, N., NAVA, V. S., BLASQUEZ, P., UGARTE, S., IBANEZ-GUZMAN, C., CENTENO, J. V., LACA, M., GRECCO, G., JIMENEZ, E., ÁRIAS-RIVERA, S., DUENAS, C. & ROCHA, M. G. 2010. Delirium epidemiology in critical care (DECCA): an international study. *Crit Care*, 14, R210.
- SAREDAKIS, D., COLLINS-PRAINO, L. E., GUTTERIDGE, D. S., STEPHAN, B. C. M. & KEAGE, H. A. D. 2019. Conversion to MCI and dementia in Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord*, 65, 20-31.
- SERRANO-DUEÑAS, M. & BLEDA, M. J. 2005. Delirium in Parkinson's disease patients. a five-year follow-up study. *Parkinsonism Relat Disord*, 11, 387-92.
- SHARMA, V. D., LYONS, K. E., NAZZARO, J. M. & PAHWA, R. 2019. Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in Parkinson's disease patients over 75 years of age. *J Neurol Sci*, 399, 57-60.
- SHULMAN, L. M., GRUBER-BALDINI, A. L., ANDERSON, K. E., FISHMAN, P. S., REICH, S. G. & WEINER, W. J. 2010. The clinically important difference on the unified Parkinson's disease rating scale. *Arch Neurol*, 67, 64-70.
- SIDDIQI, N., HARRISON, J. K., CLEGG, A., TEALE, E. A., YOUNG, J., TAYLOR, J. & SIMPKINS, S. A. 2016. Interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. *Cochrane Database Syst Rev*, 3, Cd005563.
- SIDDIQI, N., HOUSE, A. O. & HOLMES, J. D. 2006. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*, 35, 350-64.
- SKORVANEK, M., GOLDMAN, J. G., JAHANSHAHI, M., MARRAS, C., REKTOROVA, I., SCHMAND, B., VAN DUIJN, E., GOETZ, C. G., WEINTRAUB, D., STEBBINS, G. T. & MARTINEZ-MARTIN, P. 2018. Global scales for cognitive screening in Parkinson's disease: Critique and recommendations. *Mov Disord*, 33, 208-218.
- SMEDING, H. M., SPEELMAN, J. D., HUIZENGA, H. M., SCHUURMAN, P. R. & SCHMAND, B. 2011. Predictors of cognitive and psychosocial outcome after STN DBS in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 82, 754-60.
- TANAKA, M., TANI, N., MARUO, T., OSHINO, S., HOSOMI, K., SAITOH, Y. & KISHIMA, H. 2018. Risk Factors for Postoperative Delirium After Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson Disease. *World Neurosurg*, 114, e518-e523.
- TOMLINSON, C. L., STOWE, R., PATEL, S., RICK, C., GRAY, R. & CLARKE, C. E. 2010. Systematic review of levodopa dose equivalency reporting in Parkinson's disease. *Mov Disord*, 25, 2649-53.

- UMEMURA, A., OEDA, T., TOMITA, S., HAYASHI, R., KOHSAKA, M., PARK, K., SUGIYAMA, H. & SAWADA, H. 2014. Delirium and high fever are associated with subacute motor deterioration in Parkinson disease: a nested case-control study. *PLoS One*, 9, e94944.
- VASUNILASHORN, S. M., DILLON, S. T., INOUYE, S. K., NGO, L. H., FONG, T. G., JONES, R. N., TRAVISON, T. G., SCHMITT, E. M., ALSOP, D. C., FREEDMAN, S. D., ARNOLD, S. E., METZGER, E. D., LIBERMANN, T. A. & MARCANTONIO, E. R. 2017. High C-Reactive Protein Predicts Delirium Incidence, Duration, and Feature Severity After Major Noncardiac Surgery. *J Am Geriatr Soc*, 65, e109-e116.
- VIDA, S., GALBAUD DU FORT, G., KAKUMA, R., ARSENAULT, L., PLATT, R. W. & WOLFSON, C. M. 2006. An 18-month prospective cohort study of functional outcome of delirium in elderly patients: activities of daily living. *Int Psychogeriatr*, 18, 681-700.
- VIDERMAN, D., BROTFAIN, E., BILOTTA, F. & ZHUMADILOV, A. 2020. Risk Factors and Mechanisms of Postoperative Delirium After Intracranial Neurosurgical Procedures. *Asian J Anesthesiol*, 58, 5-13.
- WALD, T. 2019. *Cognitive Assessment in patients with Parkinson's Disease using a computerized test battery*. Ph.D. Thesis, Paracelcus Medizinische Privatuniversität, Österreich.
- WANG, J. W., ZHANG, Y. Q., ZHANG, X. H., WANG, Y. P., LI, J. P. & LI, Y. J. 2016. Cognitive and Psychiatric Effects of STN versus GPi Deep Brain Stimulation in Parkinson's Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PLoS One*, 11, e0156721.
- WANG, X. Q., ZHUANG, H. X., ZHANG, L. X., CHEN, X., NIU, C. S. & ZHAO, M. 2019. Nomogram for Predicting Postoperative Delirium After Deep Brain Stimulation Surgery for Parkinson's Disease. *World Neurosurg*, 130, e551-e557.
- WATT, J., TRICCO, A. C., TALBOT-HAMON, C., PHAM, B., RIOS, P., GRUDNIEWICZ, A., WONG, C., SINCLAIR, D. & STRAUS, S. E. 2018. Identifying Older Adults at Risk of Delirium Following Elective Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gen Intern Med*, 33, 500-509.
- WEAVER, F. M., FOLLETT, K., STERN, M., HUR, K., HARRIS, C., MARKS, W. J., JR., ROTHLIND, J., SAGHER, O., REDA, D., MOY, C. S., PAHWA, R., BURCHIEL, K., HOGARTH, P., LAI, E. C., DUDA, J. E., HOLLOWAY, K., SAMII, A., HORN, S., BRONSTEIN, J., STONER, G., HEEMSKERK, J. & HUANG, G. D. 2009. Bilateral deep brain stimulation vs best medical therapy for patients with advanced Parkinson disease: a randomized controlled trial. *Jama*, 301, 63-73.
- WITLOX, J., EURELINGS, L. S., DE JONGHE, J. F., KALISVAART, K. J., EIKELENBOOM, P. & VAN GOOL, W. A. 2010. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *Jama*, 304, 443-51.
- WITT, K., DANIELS, C. & VOLKMANN, J. 2012. Factors associated with neuropsychiatric side effects after STN-DBS in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 18 Suppl 1, S168-70.

- YORK, M. K., WILDE, E. A., SIMPSON, R. & JANKOVIC, J. 2009. Relationship between neuropsychological outcome and DBS surgical trajectory and electrode location. *J Neurol Sci*, 287, 159-71.
- ZAAL, I. J., DEVLIN, J. W., PEELEN, L. M. & SLOOTER, A. J. 2015. A systematic review of risk factors for delirium in the ICU. *Crit Care Med*, 43, 40-7.
- ZHAN, L., WANG, X. Q. & ZHANG, L. X. 2020. Nomogram Model for Predicting Risk of Postoperative Delirium After Deep Brain Stimulation Surgery in Patients Older Than 50 Years with Parkinson Disease. *World Neurosurg*, 139, e127-e135.

Eidesstattliche Versicherung

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

„Prädiktion des postoperativen Delirs nach Tiefer Hirnstimulation im Nucleus subthalamicus beim idiopathischen Parkinsonsyndrom“

„Prediction of postoperative delirium after deep brain stimulation surgery in the nucleus subthalamicus in Parkinson`s disease“

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) 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.“

Datum

Unterschrift

Lebenslauf

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

Publikationsliste

Originalarbeiten

1. Krause P, Berking S, Astalosch M, Grünheid R, Kühn AA. Motor and non-motor improvements following short-term multidisciplinary day-clinic care in Parkinson's disease. *J Neural Transm (Vienna)*. 2022;129(12):1419-26.
2. Kübler D, Astalosch M, Gaus V, Krause P, de Marcelino ALA, Schneider GH, Kühn AA. Gender-specific outcomes of deep brain stimulation for Parkinson's disease – results from a single movement disorder center. *Neurol Sci*. 2023.

Kongressbeiträge

1. Astalosch M, Ribeiro LM, Haase S, Borchers F, Franke C, Kühn AA, Kübler D: Preexisting neuropsychological impairment contributes to postoperative delirium after deep brain stimulation surgery in patients with Parkinson's disease. *DBS Summit Würzburg*. 2022.

Danksagung

Ich danke Frau Prof. Andrea Kühn für die Ermöglichung meines Einstiegs in die AG Bewegungsstörungen an der Charité und die exzellente Betreuung während der gesamten Dauer meines Promotionsvorhabens.

Im Besonderen danke ich meiner Doktormutter Frau Dr. Dorothee Kübler für die Überlassung des Themas. Zahlreiche Anregungen und Diskussionen sorgten immer wieder für neue Motivationsschübe und Ideen und haben damit maßgeblich den Weg dieser Arbeit geebnet.

Für die statistische Beratung meiner Arbeit und die Durchsicht der Ergebnisse danke ich Frau Bianca Materne.

Ich danke meiner Familie, meinem Lebenspartner und meinen Freunden für ihre Unterstützung und bei meiner Promotionsarbeit sowie für das Korrekturlesen als auch für finanzielle Unterstützung – besonders in den letzten Monaten des Promotionsvorhabens.

Zuletzt gilt mein Dank allen Patient*innen, die sich freundlicherweise bereit erklärt haben, neben ihren ausgefüllten klinischen Tagesplänen an den Studienvisiten teilzunehmen.

Bescheinigung der akkreditierten Statistikerin



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Frank Konietschke

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
frank.konietschke@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Astalosch, Melanie
Emailadresse: melanie.astalosch@charite.de
Matrikelnummer: 222337
PromotionsbetreuerIn: Prof. Andrea Kühn
Promotionsinstitution / Klinik: Neurologie Campus Mitte

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass *Frau Melanie Astalosch* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 15.11.2021
- Termin 2: 30.06.2022

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Anwendung einer multiplen Regression mit Variablenselektionsverfahren (backward selection)
- Kürzung der Auswertung auf die wesentlichen Inhalte
- Statistisch korrekte Formulierung

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: _____ Name des Beraters/ der Beraterin:

Bianca
Materne

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel