

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

## **DISSERTATION**

# **Der Einfluss des postoperativen Delirs auf die postoperative kognitive Funktion**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

**Katharina Anna-Maria Nerlich geb. Brandner  
aus Schorndorf**

Datum der Promotion: 16.06.2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1. Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1. Das postoperative Delir	1
1.1.1. Die Definition des Delirs	1
1.1.2. Die Inzidenz des postoperativen Delirs	2
1.1.3. Die Pathogenese des postoperativen Delirs	2
1.1.4. Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Delirs	4
1.1.5. Verlauf und Folgen eines postoperativen Delirs	5
1.1.6. Die Diagnose eines postoperativen Delirs	5
1.1.7. Prävention und Therapie des postoperativen Delirs	6
1.2. Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)	7
1.2.1. Die Definition der POCD	7
1.2.2. Die Inzidenz der POCD	7
1.2.3. Die Pathogenese der POCD	8
1.2.4. Risikofaktoren für die Entstehung einer POCD	9
1.2.5. Verlauf und Folgen einer POCD	9
1.2.6. Die Diagnose einer POCD	9
1.2.7. Prävention und Therapie der POCD	10
1.3. Aktueller Wissensstand zum Zusammenhang des postoperativen Delirs und der POCD	10
1.4. Fragestellung	11
<b>2. Methodik</b>	<b>13</b>
2.1. Studiendesign	13
2.2. Studienablauf	13
2.3. Studienpopulation	14
2.4. Erhobene Daten	15
2.4.1. Basis- und präoperative Daten	15
2.4.2. Zusätzlich erfragte bzw. beobachtete Daten	16
2.5. Diagnostik	17
2.5.1. Delirscreening	17
2.5.2. POCD-Screening	17
2.5.2.1. Visual Verbal Learning Test (VLT)	18
2.5.2.2. Stroop Colour-Word Interference Test (SCW)	18

2.5.2.3. Motoric Screening Task (MOT)	19
2.5.2.4. Pattern Recognition Memory (PRM)	19
2.5.2.5. Spatial Recognition Memory (SRM)	20
2.5.2.6. Choice Reaction Time (CRT)	20
2.5.3. Berechnung der POCD	20
2.6. Statistische Analyse	21
<b>3. Ergebnisse</b>	<b>24</b>
3.1. Studienpopulation	24
3.2. Deskriptive Statistik - Basischarakteristika	26
3.2.1. Gesamtpopulation	26
3.2.2. Postoperativ delirante Patienten	28
3.2.3. Postoperativ kognitiv eingeschränkte Patienten	31
3.3. Multivariate Analyse: Postoperatives Delir im Vergleich zu anderen möglichen unabhängigen Prädiktoren	34
3.3.1. Analyse der Patienten mit vollständigem Datensatz, n=808	34
3.3.2. Analyse der Patienten mit unvollständigem Datensatz nach Imputation der fehlenden möglichen Risikofaktoren, n=850	37
3.3.3. Analyse der Patienten mit unvollständigem Datensatz nach Imputation der fehlenden POCD Testergebnisse und der fehlenden möglichen Risikofaktoren, n=1277	39
3.4. Vergleich der Basischarakteristika der Patienten mit vollständigen Datensätzen vs. der Patienten mit Loss to follow-up	41
<b>4. Diskussion</b>	<b>43</b>
4.1. Studienpopulation	43
4.2. Inzidenzen von postoperativem Delir und POCD	44
4.2.1. Die Inzidenz des postoperativen Delirs	44
4.2.2. Die Inzidenz der POCD	44
4.3. Risikofaktoren und Outcome deliranter Patienten	45
4.3.1. Baselineparameter deliranter Patienten	45
4.3.2. Outcome deliranter Patienten	46
4.4. Risikofaktoren und unabhängige Prädiktoren für eine POCD	47
4.4.1. Präoperative und perioperative Baselineparameter in der univariaten und multivariaten Analyse für Patienten mit vollständigem Datensatz, n=808	47

4.4.2	Präoperative und perioperative Baselineparameter in der multivariaten Analyse für Patienten mit unvollständigem Datensatz nach Imputation unabhängiger und abhängiger Variablen	49
4.4.3.	Postoperatives Delir und POCD	50
4.5.	Klinische Anwendung	51
4.6.	Methodenkritik	53
4.6.1.	Patienteneinschluss	53
4.6.2.	Delirscreening	53
4.6.3.	POCD-Messung	54
4.6.4.	Statistische Auswertung	54
4.7.	Schlussfolgerung und Ausblick	57
<b>5.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>58</b>
<b>6.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>68</b>
<b>7.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>69</b>
<b>8.</b>	<b>Eidesstattliche Erklärung</b>	<b>70</b>
<b>9.</b>	<b>Lebenslauf</b>	<b>72</b>
<b>10.</b>	<b>Publikationen im Rahmen der Dissertation</b>	<b>73</b>
<b>11.</b>	<b>Danksagung</b>	<b>74</b>

## Zusammenfassung

Einleitung: Das postoperative Delir und die postoperative kognitive Dysfunktion (englisch: postoperative cognitive dysfunction, POCD) sind häufige Folgen eines operativen Eingriffs unter Allgemeinanästhesie. Der Zusammenhang dieser beiden kognitiven Einschränkungen ist derzeit unklar und die Ätiologie weitgehend unbekannt. Für beide Entitäten wird von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Dabei sind einige Risikofaktoren, wie hohes Alter, vorbestehende kognitive Einschränkungen, schlechter Gesundheitszustand etc. bekannt. Die Folge ist oftmals ein längerer Krankenhausaufenthalt, häufigere Aufnahme in ein Pflegeheim im Anschluss daran, früheres Ausscheiden aus dem Arbeitsmarkt und eine erhöhte Mortalität. Da der Zusammenhang beider Entitäten bisher nicht geklärt ist, soll dieser in der vorliegenden Arbeit untersucht werden. Dabei wird in einer Sekundäranalyse der Daten der Studie „Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive outcome“ das postoperative Delir als möglicher Risikofaktor für eine POCD nach einer Woche und nach drei Monaten neben anderen möglichen Risikofaktoren analysiert.

Methodik: Eingeschlossen wurden Patienten im Alter von über 60 Jahren, einem minimal-mental-state-examination (MMSE)-Wert über 23 und einer geplanten nicht-kardialen Operation mit einer Dauer von mehr als 60 Minuten. Alle Patienten wurden nach den DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) IV Kriterien auf ein postoperatives Delir innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage, beginnend im Aufwachraum eine Stunde nach OP-Ende, gescreent. Präoperativ, eine Woche sowie drei Monate nach dem Eingriff wurden sie zudem mit zwei Paper-Pencil-Tests und zusätzlich vier Tests aus einer computergestützten kognitiv Testreihe (CANTAB®-Batterie) getestet.

Ergebnisse: Von 1277 der in die Primärstudie eingeschlossenen Patienten lagen bei 850 Patienten vollständige Datensätze für die hier durchgeführte Sekundäranalyse vor. Während ein postoperatives Delir innerhalb der ersten postoperativen Woche mit einer Inzidenz von 32,9 % auftrat, lag die POCD-Inzidenz nach einer Woche bei 20,9% und nach drei Monaten bei 9,4 %. Für beide Entitäten konnte in der univariaten Analyse ein höheres Patientenalter sowie ein höherer Wert der American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA-PS) und die Eingriffslokalisation „intraabdominell/intrathorakal“ als Risikofaktoren identifiziert werden. Das postoperative

Delir zeigte sich nicht als signifikanter Risikofaktor für eine POCD nach einer Woche oder nach drei Monaten ( $p = 0,30$ ), wohingegen die Untergruppe der Patienten, die ein postoperatives Delir innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage, jedoch noch nicht im Aufwachraum hatten, ein signifikant höheres POCD-Risiko hatte (OR = 2,56 (95%-Konfidenzintervall; 1,07–6,16),  $p = 0,035$ ).

Diskussion und Schlussfolgerung: Sowohl die Inzidenz des postoperativen Delirs als auch die der POCD deckt sich mit den in der Literatur angegebenen Werten. Es konnten bekannte Risikofaktoren für ein postoperatives Delir und eine POCD bestätigt werden. Mittels multivariater Analysen konnte nicht gezeigt werden, dass postoperatives Delir das Risiko einer POCD signifikant erhöhte.

## **Abstract**

Background: Both post-operative delirium and post-operative cognitive dysfunction (POCD) are common after general anaesthesia, but their relationship and etiology have not been clarified until now. For each entity etiology seems to be multifactorial and known risk factors are old age, preoperative cognitive dysfunction, poor health etc.. Consequences are longer hospital stays, hospitalization, early retirement and higher mortality. By means of a secondary analysis of data from the 'Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive outcome'- study we evaluated how postoperative delirium and POCD are related after one week and three months after surgery, respectively.

Methods: We included patients aged  $\geq 60$  years undergoing non-cardiac surgery planned for longer than 60 minutes with a mini-mental-state-examination-score over 23 points. Delirium was assessed according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV criteria in the post-anaesthesia care unit (PACU) as well as within the first week after surgery. Cognitive function was assessed with two paper-pencil tests and a neuropsychological test battery (CANTAB®). Multivariable analysis of POCD was performed with consideration of predisposing and precipitating factors.

Results: 850 complete data-sets of 1277 patients included in the primary study included were received. Delirium was found in 32.9% of these cases, POCD one week after surgery in 20.9% and after three months in 9.4%. In multivariable analysis old age, poor health and site of surgery ("intraabdominal/-thoracic") were independent risk factors. Delirium had no overall effect on POCD ( $p = 0.30$ ). Only the subgroup "patients with no delirium in PACU but with postoperative delirium within 7 days" had an increased risk of POCD three months after surgery (OR = 2.56 (95%-confidence interval: 1.07–6.16),  $p = 0.035$ ).

Conclusions: Incidence of postoperative delirium and POCD correspond with literature. Known risk factors can be confirmed. In multivariable analysis there is no clear evidence that postoperative delirium is independently associated with POCD up to three months after surgery.

## Abkürzungsverzeichnis

<b>ASA</b>	American Society of Anesthesiologists
<b>ASA-PS</b>	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification
<b>AWR</b>	Aufwachraum
<b>BMI</b>	Body Mass Index (in kg/m <sup>2</sup> )
<b>BIS</b>	Bispektraler Index
<b>DSM-IV</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4 <sup>th</sup> Edition
<b>DSM-V</b>	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5 <sup>th</sup> Edition
<b>ICD-10</b>	International Classification of Diseases
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>MMSE</b>	Mini Mental State Examination
<b>Nu-DESC</b>	Nursing Delirium Screening Scale
<b>NRS</b>	Numeric Rating Scale
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>P<sup>+</sup></b>	Delir im Aufwachraum
<b>P<sup>-</sup></b>	Kein Delir im Aufwachraum
<b>p</b>	Wahrscheinlichkeit des $\alpha$ -Fehlers
<b>POCD</b>	postoperative kognitive Dysfunktion (postoperative cognitive dysfunction)
<b>POD<sup>+</sup></b>	Postoperatives Delir (am OP-Abend bis postoperativ Tag 7)
<b>POD<sup>-</sup></b>	Kein postoperatives Delir (am OP-Abend bis postoperativ Tag 7)
<b>RASS</b>	Richmond Agitation Sedation Scale
<b>SAS</b>	Markenname der Software zur Datenanalyse
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SPSS</b>	Statistical Package of the Social Science Software
<b>SuDoCo</b>	Name der Primärstudie: 'Surgery Depth of anaesthesia and Cognitive outcome'
<b>WHO</b>	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)



# 1. Einleitung

## 1.1. Das postoperative Delir

### 1.1.1. Die Definition des Delirs

Der Begriff Delir, der erstmals von Celsus im 1. Jahrhundert nach Christus verwendet wurde, stammt von dem lateinischen Wort „delirare“ – „aus der Furche (lira) kommen“ und zählt zu den ältesten Krankheitsbegriffen der Medizingeschichte. Eine detaillierte Beschreibung der Symptome findet sich bereits in den über 2500 Jahre alten Werken Hippokrates<sup>1</sup>.

Nachdem sich die Auffassung der Symptomatik eines Delirs über die Jahrhunderte stetig verändert und weiterentwickelt hat, wird das Delir heute nach den Kriterien der World Health Organization in der zehnten Auflage (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, ICD-10) als gleichzeitige Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, der Kognition (Gedächtnis, Orientierung), der Psychomotorik, des Schlaf-Wach-Zyklus sowie der Affektivität mit akutem Beginn, fluktuierendem Verlauf und Nachweis einer organischen Ursache definiert<sup>2</sup>.

Die American Psychiatric Association beschreibt das Delir inzwischen nach den Kriterien der fünften Auflage (DSM V), die sich im Wesentlichen nicht von den zum Zeitpunkt der Datenerhebung geltenden Kriterien der vierten Auflage (DMV IV) unterscheiden. Derzeit werden die Kriterien jedoch in fünf, statt zuvor vier, Unterpunkte gegliedert und zudem in akutes und persistierendes sowie hyper-/hypoaktives und gemischtes Delir unterteilt<sup>3</sup>. Bei letzterem müssen nicht alle, aber einige, der Kriterien vorliegen. Da jedoch zum Zeitpunkt der Datenerhebung die Diagnosekriterien der vierten Auflage als Goldstandard galten, werden diese hier detailliert aufgelistet und im Folgenden auch darauf Bezug genommen. Dabei müssen zur Diagnosestellung eines Delirs alle vier Unterpunkte erfüllt werden<sup>4</sup>:

- Bewusstseinsstörung mit reduzierter Klarheit der Umgebungswahrnehmung und eingeschränkter Fähigkeit, Aufmerksamkeit zu richten, aufrecht zu erhalten oder zu verlagern

- Veränderung der kognitiven Funktion, die sich durch Gedächtnisstörung, Desorientiertheit oder Sprachstörung kennzeichnet oder die Entwicklung einer Wahrnehmungsstörung, die sich nicht besser durch eine schon vorher bestehende, manifeste oder sich entwickelnde Demenz erklären lässt
- die Symptomatik entwickelt sich innerhalb einer kurzen Zeitspanne und fluktuiert häufig im Tagesverlauf
- es finden sich Hinweise aus der Anamnese, der körperlichen Untersuchung oder den Laborbefunden, dass das Störungsbild durch die direkten körperlichen Folgerscheinungen eines medizinischen Krankheitsfaktors verursacht ist

Ausprägung und Klinik unterscheiden sich bei einem postoperativen Delir, das sich allein über seine Entstehungsart definiert, nicht von anderen Delirformen<sup>5</sup>.

### **1.1.2. Die Inzidenz des postoperativen Delirs**

Während das Neuauftreten eines Delirs im Krankenhaus mit 11-42% angegeben wird<sup>6</sup>, tritt ein postoperatives Delir nach nicht-kardialen Eingriffen bei 5-52% der Patienten (aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden stets die männliche Form genannt, wobei selbstverständlich stets Personen beider Geschlechter gemeint sind) abhängig von der Art der Operation und der Anästhesie, sowie verschiedener Einflussparameter, wie Alter der Patienten und Risikofaktoren, auf<sup>7</sup>.

### **1.1.3. Die Pathogenese des postoperativen Delirs**

Die Pathophysiologie des Delirs konnte trotz zahlreicher Studien bisher nicht ausreichend geklärt werden. Eine Übersichtsarbeit von Maldonado aus dem Jahr 2013 stellt die bisher gängigen Erklärungsmodelle zusammengefasst vor<sup>8</sup>.

Besondere Beachtung findet die Neurotransmitter-Hypothese, nach der bei einem Delir ein Ungleichgewicht von Acetylcholin, Dopamin und Gammaaminobuttersäure (GABA) im kortikalen und subkortikalen Signalweg vorliegt. Insbesondere ein Dopaminüberschuss beziehungsweise Acetylcholinmangel scheint ursächlich zu sein. Diese Theorie wird auch durch den Einfluss entsprechender Medikamente auf die Entwicklung eines Delirs und kognitive Leistung gestützt<sup>9,10</sup>.

Daneben steht die Entzündungs- und die Stresshypothese, welche beide ebenfalls im Endeffekt zu einer Veränderung im Gleichgewicht der Neurotransmitter führen. Durch eine Operation kann infolge immunologischer peripherer Reaktionen nach Überschreiten der Bluthirnschranke ein neuroinflammatorischer Signalweg, der im Gehirn funktionelle und strukturelle Veränderungen verursacht, ausgelöst werden. Dies führt zu einem akuten Auftreten von Störungen der Kognition, des Verhaltens und der Emotionen<sup>11</sup>. Insbesondere ist das proinflammatorische Cytokin Interleukin 6, sowie Cortisol bei deliranten Patienten signifikant erhöht<sup>12,13</sup>.

Die neuroendokrine Hypothese besagt, dass chronischer Stress, zum Beispiel infolge eines Operationstraumas, über Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse eine erhöhte Cortisolausschüttung verursacht, die ihrerseits neurotoxisch wirkt und zudem Auswirkungen auf die Dopaminausschüttung hat und somit ein Delir auslösen kann<sup>14</sup>.

Bereits 2008 beschrieb Maldonado einen möglichen Zusammenhang von oxidativem Stress' und der Neurotransmitter-Hypothese, da schlussendlich auch verminderte Oxygenierung den oxidativen Stoffwechsel derart reduziert, dass dies neben Elektrolytstörungen auch Veränderungen der Neurotransmitter wie zum Beispiel Glutamat, Dopamin oder Acetylcholin herbeiführt<sup>15</sup>.

Zudem wird im Rahmen der Hypothese des neuronalen Alterungsprozesses, die Maldonado in seiner Übersichtsarbeit von 2013 ebenfalls ausführlich darstellt, postuliert, dass die Vulnerabilität aufgrund fehlender physiologischer Reserven durch Veränderungen der Neurotransmitter, des zerebralen Blutflusses, verminderter Dichte an Neuronen und reduzierter intrazellulärer Signalübertragung, erhöht ist<sup>8</sup>.

Darüber hinaus ist gemäß der Hypothese einer Netzwerkstörung das neurochemische System derart gestört, dass je nach betroffenem System (z.B. Neurotransmitter, Inflammation, anticholinerge Substanzen) und je nach Kombination modifizierbarer Risikofaktoren, die die inhibitorische Aktivität auf Neuronen beeinflussen, und nicht-modifizierbarer Risikofaktoren, die für die Grundlage der individuellen neuronalen Verbindungen mitverantwortlich sind, unterschiedliche Delirformen auftreten können<sup>16</sup>.

Auch ein verminderter Melatoninhaushalt scheint die Entstehung eines Delirs, vor allem in Bezug auf den Schlaf-Wachrhythmus, zu beeinflussen<sup>17</sup>. Eine verminderte Aktivität

von Plasmaesterasen, welche wichtige Enzyme für die Verstoffwechslung von delirauslösenden Medikamenten sind, wurde bei deliranten Patienten ebenso häufiger gefunden<sup>18</sup>.

All diese Theorien sind weniger gegensätzlich als vielmehr sich gegenseitig ergänzend und bedingend, sodass schlussendlich kein Erklärungsmodell das andere klar übertrifft.

#### **1.1.4. Risikofaktoren für die Entstehung eines postoperativen Delirs**

Neben einer allgemein erhöhten Vulnerabilität durch prädisponierende Faktoren und der Auslösung eines Delirs durch auslösende, präzipitierende Faktoren, werden derzeit verschiedene sich gegenseitig beeinflussende Vorgänge zur Ätiologie und Pathogenese eines postoperativen Delirs in Betracht gezogen.

Ein von Inouye und Charpentier entwickeltes Modell setzt patientenbezogenen Risikofaktoren (prädisponierende Faktoren) und krankenhausaufenthaltspezifische (präzipitierenden) Faktoren zur multifaktoriellen Genese eines Delirs in Bezug<sup>19</sup>. Dieses Konzept findet heute allgemeine Anerkennung.

In verschiedenen Analysen konnten Hauptrisikofaktoren ausgemacht werden, die teilweise den prädisponierenden, sowie teilweise den präzipitierenden Faktoren zugeteilt werden können.

Prädisponierend sind: eine vorbestehende kognitive Beeinträchtigung oder Demenz, höheres Alter des Patienten, Alkoholmissbrauch, schwerwiegenden Vorerkrankungen (American Society of Anesthesiologists – Physical Status, ASA-PS>2), Störungen im Elektrolythaushalt, Depression und die Einnahme psychoaktiver Medikamente sowie Alkohol- oder Drogenmissbrauch<sup>7,15,20,21</sup>. Hinzu kommen weitere prädisponierende Faktoren, die im Verdacht stehen das Risiko für ein postoperatives Delir erhöhen zu können, wie zum Beispiel männliches Geschlecht, Taubheit, Fehlsichtigkeit, Nierenversagen, Dehydrierung und Infektionen bei stationärer Aufnahme, die Einnahme mehrerer Pharmaka, körperliche Schwäche und präoperative Nüchternheit von mehr als sechs Stunden<sup>5,22-24</sup>.

Als präzipitierend werden körperliche Einschränkungen, Mangelernährung, Obstipation, die Einnahme von mehr als drei Medikamenten am Tag vor der Operation (vor allem anticholinerge bzw. psychoaktive), Narkoseeinleitung mit Etomidat, perioperative

Analgesie mit Fentanyl (anstelle von Remifentanyl), postoperative Schmerzen, Störungen im Elektrolythaushalt, neurologische Störungen, Hypoxie, Anoxie, Schlafentzug, Infektionen (insbesondere respiratorische und Harnwegsinfekte), die Verwendung eines Blasenkatheters, Umgebungsfaktoren (fehlender Patientenbesuch, keine Uhr im Zimmer, keine Brille oder Hörgeräte bei Bedarf) und iatrogene Eingriffe im Allgemeinen bezeichnet<sup>19,22,24,25</sup>.

Die Narkosetiefe, gemessen mittels Bispectral Index (BIS)-Monitoring, konnte im Rahmen der Studie, deren Daten auch für diese Arbeit analysiert wurden, als unabhängiger Prädiktor für ein postoperatives Delir bei BIS-Werten <20 identifiziert werden<sup>26</sup>.

### **1.1.5. Verlauf und Folgen eines postoperativen Delirs**

Das postoperative Delir entsteht meist innerhalb der ersten drei Tage nach einem operativen Eingriff und löst sich in der Regel innerhalb von Stunden bis Tagen wieder auf<sup>27</sup>. Für Patienten ist das Durchleben eines Delirs eine traumatische Erfahrung, die ihnen unangenehm und beängstigend in Erinnerung bleibt<sup>28</sup>. Trotz des Abklingens der akuten klinischen Symptomatik geht ein postoperatives Delir mit einem deutlich schlechteren Outcome, längerer Krankenhaus- bzw. Intensivstationsverweildauer und häufigerer Verlegung in ein Pflegeheim einher<sup>29-32</sup>. Dies verursacht neben individueller Einschränkung hohe Kosten im Gesundheitswesen<sup>33</sup>. Hinzu kommt die Erhöhung der postoperativen Morbidität und Mortalität<sup>32,34-37</sup>.

### **1.1.6. Die Diagnose eines postoperativen Delirs**

In der Vergangenheit wurde ein Delir häufig nicht erkannt, sodass betroffene Patienten nicht identifiziert wurden und ihnen in Folge nicht geholfen werden konnte<sup>38</sup>. Um die Diagnosefindung zu erleichtern, wurden in den letzten Jahren mehr und mehr standardisierte validierte Screeninginstrumente etabliert. In Ermangelung apparativer Diagnostik wird das Delir klinisch diagnostiziert. Hierbei können verschiedene Scores zur Anwendung kommen. Als Diagnosekriterien werden, neben der ICD-10-Klassifikation (siehe 1.1.1), die DSM-IV bzw. seit 2013 die DSM-V-Kriterien, die als Goldstandard gelten und auf den Kriterien der American Psychiatric Association basieren, herangezogen<sup>2-4,39</sup>. Besonders bei akut erkrankten sowie hospitalisierten

dementen und nicht-dementen Patienten kann nach diesen Kriterien häufiger ein Delir identifiziert werden als bei bloßer Anwendung der ICD-10 Kriterien<sup>40,41</sup>.

In den britischen und amerikanischen Leitlinien wird unter anderem die Confusion Assessment Method (CAM) als Routinediagnostikum empfohlen<sup>39,42</sup>. Dieser Test ist bei ähnlicher Spezifität und Sensitivität schneller durchzuführen als die Kriterien nach DSM IV/V zu erheben und kann auch von nicht speziell geschultem Personal angewendet werden<sup>43</sup>.

Mittels der Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)<sup>44,45</sup>, der Delirium Rating Scale (DRS)<sup>46</sup> sowie der Delirium Detection Scale (DDS)<sup>47</sup> kann eine Bestimmung des Graduirung des Delirs erfolgen, die eine Beurteilung des Verlaufs erleichtert. Insbesondere zum schnellen Delirscreening im Aufwachraum eignet sich die Nu-DESC, welche auf den Kriterien der Confusion Rating Scale (CRS)<sup>48</sup> basiert und zusätzlich das DSM-IV/V-Kriterium „psychomotorische Retardierung“ einschließt.

### **1.1.7. Prävention und Therapie des postoperativen Delirs**

Die Verhinderung der negativen Folgen eines Delirs kann einerseits durch Prävention andererseits durch Früherkennung eines bestehenden Delirs und dessen Therapie bewirkt werden. Eine Ausschaltung bzw. Reduktion der oben genannten prädisponierenden und präzipitierenden Faktoren stellt somit als Primärprävention den Hauptansatzpunkt für ein besseres Outcome dar<sup>49</sup>. Darauf basierende erweiterte Interventionsprogramme bilden neben einem frühzeitig durchgeführten Delir-Screening die Grundlage für die Reduktion negativer Folgen<sup>50-54</sup>. So konnte das Auftreten eines postoperativen Delirs ebenso verringert werden, wie dessen Dauer und Schweregrad, die Krankenhausverweildauer, der Gebrauch von Psychopharmaka und die Mortalität deliranter Patienten<sup>50,51,53,55</sup>. Zudem wurde in einer Interventionsgruppe eine verbesserte kognitive Funktion beobachtet<sup>55</sup>.

Bei Auftreten vegetativer Symptome und Unruhe wird die Gabe von Clonidin, bei Angst Lorazepam und bei Halluzinationen Haloperidol oder Risperidon je nach Ausprägungsgrad des Delirs, sowie gemäß der Anwendungsempfehlungen unter Berücksichtigung der Wechselwirkungen und der Kontraindikationen, in unterschiedlicher Dosis empfohlen<sup>56</sup>.

Eine perioperative medikamentöse Prophylaxe mit niedrig-dosiertem Haloperidol zeigte bei Patienten mit Hüftfraktur zwar keine geringere Inzidenz des Delirs, jedoch bei Auftreten desselben einen kürzeren und milderen Verlauf<sup>57</sup>. Im Rahmen einer Studie mit 126 herzchirurgischen Patienten wurde eine signifikant geringere Delirinzidenz nach sublingualer Applikation von 1mg Risperidon unmittelbar nach Narkoseende erzielt<sup>58</sup>.

## **1.2. Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)**

### **1.2.1. Die Definition der POCD**

1955 wurde erstmals von Bedford der Begriff der postoperativen kognitiven Dysfunktion (postoperative cognitive dysfunction, POCD) infolge von operativen Eingriffen unter Anästhesie beschrieben<sup>59</sup>. Im Gegensatz zum deliranten Zustand, der relativ früh nach einer Narkose entsteht (siehe 1.1.5.), tritt eine POCD nach Tagen bis Monaten auf und kann Patienten noch Jahre später beeinträchtigen (siehe 1.2.5.)<sup>59,60</sup>. Die Symptome entsprechen nach den Diagnosekriterien des DSM-IV/V weitgehend einer „Mild Neurocognitive Disorder“, welche im Gegensatz zu einer POCD jedoch mindestens über einen Zeitraum von zwei Wochen bestehen muss<sup>4</sup>. Es handelt sich dabei um Merkfähigkeitsstörungen, Lernschwierigkeiten, eine verminderte Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, Störungen der Exekutivfunktionen, wie zum Beispiel Abstrahieren und Beurteilen von Sachverhalten, sowie psychomotorische Retardierung, teilweise Sprachverständnisprobleme oder Wortfindungsstörungen auf<sup>61,62</sup>. Diese Symptome treten postoperativ neu auf und stellen eine intraindividuelle Funktionseinbuße im Vergleich zum präoperativen kognitiven Status des Patienten dar, sodass zur Diagnose (siehe 1.2.6.) mindestens zwei Messungen, eine präoperative und eine postoperative, notwendig sind. Die Diagnose einer „persistierenden POCD“, womit eine länger als nach 6 Monaten postoperativ auftretende kognitive Funktionseinbuße gemeint ist, wird derzeit von einigen Autoren unter der Annahme eines natürlichen kognitiven Abbaus mit höherem Alter in Frage gestellt<sup>63-65</sup>.

### **1.2.2. Die Inzidenz der POCD**

Eine postoperative kognitive Dysfunktion manifestiert sich meist innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage und kann auch noch längerfristig nach einer Narkose nachweisbar sein. Aufgrund sehr heterogener Inzidenzangaben infolge verschiedenster Studiendesigns und Messmethoden soll hier nur auf die für diese Arbeit relevanten

Ergebnisse eingegangen werden. Die Inzidenz einer POCD bei über 60-jährigen Patienten nach nicht-kardialen Eingriffen am siebten postoperativen Tag liegt bei 26-70%, nach 3 Monaten bei 9-56 % und wird mit größerem zeitlichen Abstand zur Operation kontinuierlich geringer<sup>66-68</sup>. Bei kleineren und kürzeren operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie wurde eine POCD-Inzidenz von 6,8 % nach einer Woche und 6,6% nach drei Monaten beobachtet<sup>69</sup>.

### **1.2.3. Die Pathogenese der POCD**

Zu der Entstehung der POCD gibt es verschiedene Erklärungsansätze, die sich teils mit der Pathophysiologie des Delirs (siehe 1.1.3.) decken, wobei die Zusammenhänge zwischen Delir und POCD nicht klar sind. Sowohl die Neurotransmitterhypothese<sup>9</sup> als auch die Stress- und Inflammationshypothese gelten auch für die Pathogenese der POCD. Hinweise auf den Zusammenhang einer POCD mit einem erhöhten endokrinen Stresslevel oder einer Störung der zirkadianen Rhythmik, gibt ein deutlich erhöhter Cortisolspiegel bei Patienten mit POCD<sup>70</sup>. Eine hippokampale Inflammation infolge cytokinabhängiger Aktivierung der Gliazellen konnte im Tiermodell in Zusammenhang mit einem kognitiven Funktionsdefizit gebracht werden<sup>71</sup>.

In einer Studie, welche lokale und Allgemeinanästhesie, sowie verschiedene Eingriffe (Koronarangiographie, kardiale und nicht-kardiale Operationen) in Bezug auf die POCD analysierte, konnte für das Auftreten einer POCD nach drei Monaten kein relevanter Unterschied gefunden werden<sup>72</sup>. Hypoxämie und Hypotension während der Narkose waren keine Risikofaktoren für eine POCD<sup>66</sup>. Es wurde auch keine Assoziation von Apolipoprotein E Genotyp, welcher ein Risikofaktor für verschiedene kognitive Einschränkungen, aber auch für normale Alterungsvorgänge, ist, und POCD nachgewiesen<sup>73</sup>.

Somit bleibt die Pathogenese der POCD bis heute weitgehend ungeklärt. Derzeit wird eine multifaktorielle Genese angenommen, bei welcher der präoperative kognitive Zustand und Gesundheitsstatus des Patienten sowie perioperative operations- und anästhesiebezogene Effekte wie zum Beispiel Neurotoxizität der Narkoseagenten eine Rolle zu spielen scheinen<sup>74</sup>.



#### **1.2.4. Risikofaktoren für die Entstehung einer POCD**

Für eine POCD nach drei Monaten werden ein höheres Alter<sup>66</sup>, ein höherer Wert der American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA-PS), ein geringer Bildungsgrad, vorausgegangene zerebrale vaskuläre Ereignisse ohne Residuum und eine bei Entlassung aus dem Krankenhaus bestehende POCD als Risikofaktoren angesehen. Hinzu kommen eine lange Krankenhausaufenthalts- und Operationsdauer sowie postoperative Komplikationen<sup>67</sup>. Für eine POCD nach sieben Tagen werden zusätzlich zu den genannten Risikofaktoren die Art des Eingriffes, Revisionseingriffe<sup>67</sup>, ein postoperatives Delir<sup>75</sup>, respiratorische Komplikationen<sup>66</sup> und Alkoholabusus<sup>76</sup> genannt. Eine vorbestehende kognitive Einschränkung ist vor allem für eine POCD nach einer Woche prädisponierend<sup>77</sup>. Für eine POCD am vierten postoperativen Tag konnte bei Patienten mit Kniegelenkersatz-OPs unter Spinalanästhesie die perioperative Wärmezufuhr als Risikofaktor festgestellt werden<sup>78</sup>. Die Narkosetiefe zeigte in unserer Studie, deren Daten unter anderem in Bezug auf den Zusammenhang mit einer POCD nach sieben Tagen und drei Monaten analysiert wurden, keinen signifikanten Einfluss auf eine POCD<sup>26</sup>.

#### **1.2.5. Verlauf und Folgen einer POCD**

Zusätzlich zu der Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit geht eine POCD, bei frühem Auftreten mit einer längeren Krankenhausverweildauer, einem früheren Ausscheiden aus dem Arbeitsmarkt, einer Einschränkung in der Bewältigung der Alltagsaktivitäten, der häufigeren Notwendigkeit Sozialleistungen zu beziehen sowie einer erhöhten Mortalität der betroffenen Patienten einher<sup>66,67,79</sup>.

#### **1.2.6. Die Diagnose einer POCD**

Grundsätzlich stehen subjektive Verfahren, wie Fragebögen zur Selbsteinschätzung der POCD, und objektive, wie neuropsychologische Tests, zur Detektion einer POCD zur Verfügung. Nachdem teilweise selbstentwickelte Tests und häufig auch die Mini-Mental-State-Examination (MMSE)<sup>80</sup> angewendet wurde, werden nun vermehrt umfangreiche Testbatterien zur Erfassung verschiedener kognitiver Fähigkeiten verwendet<sup>65</sup>. Die sogenannten Papier-Bleistift-(Paper-Pencil)-Tests wurden dabei inzwischen weitgehend durch computergestützte Verfahren ersetzt, welche eine genauere Messung und Standardisierung erlauben. Es konnte nachgewiesen werden, dass diese Verfahren

reliabler und somit besser für klinische Studien geeignet sind<sup>81</sup>. Um eine höhere Vergleichbarkeit verschiedener Studien zu erzielen, wurde 1995 eine sogenannte Kern-Batterie zur Einschätzung des verbalen Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit und Psychomotorik entwickelt, welche bis heute in ähnlicher Weise verwendet wird<sup>65,82</sup>. Da es bis heute weder eine eindeutige Definition für eine POCD noch standardisierte Mess- und Berechnungsmethoden gibt (siehe 2.5.3.), ist die Diagnosefindung schwierig und die Vergleichbarkeit verschiedener Studien deutlich eingeschränkt.

### **1.2.7. Prävention und Therapie der POCD**

Aufgrund der unklaren Pathophysiologie der POCD stehen bisher wenige Ansätze zur gezielten Prophylaxe und Therapie einer POCD zur Verfügung. Die Aufrechterhaltung der Homöostase<sup>59</sup> sowie eine adäquate Schmerztherapie<sup>83</sup> zählen zu den grundlegenden Maßnahmen. Um die inflammatorischen Prozesse gering zu halten, wird neben der Anwendung minimal invasiver Operationstechniken die Gabe entzündungshemmender Medikamente empfohlen<sup>74</sup>. Nicht evidenzbasiert werden neben Reduktion der Risikofaktoren, soweit diese modifizierbar sind, die oben genannten Allgemeinmaßnahmen zur Delirprophylaxe auch zur Prophylaxe der POCD durchgeführt. Besondere Beachtung findet hierbei die Zuwendung zum Patienten durch das Krankenhauspersonal und Einbindung der Angehörigen, Aufrechterhaltung des Tag-Nacht-Rhythmus‘ und Bereitstellung von notwendigen Hilfsmitteln wie Hör- und Sehhilfen<sup>84</sup>.

### **1.3. Aktueller Wissensstand zum Zusammenhang des postoperativen Delirs und der POCD**

Postoperative kognitive Einschränkungen werden in die Unterformen Delir und POCD kategorisiert und häufig als zu einem zeitlichen Kontinuum gehörend betrachtet<sup>60</sup>. Aufgrund der unklaren Pathophysiologie von postoperativem Delir und POCD lassen sich derzeit keine eindeutigen Aussagen dazu machen, ob beide Entitäten Teil eines fortschreitenden Prozesses sind oder unabhängig voneinander durch unterschiedliche Pathomechanismen entstehen. Zudem wird häufig auch die Entstehung einer Demenz in Zusammenhang mit postoperativen kognitiven Einschränkungen gesetzt<sup>85,86</sup>.

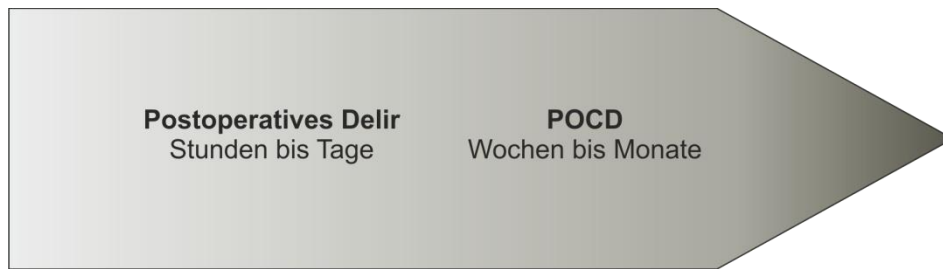


Abbildung 1: Zeitliche Einordnung postoperativer kognitiver Einschränkungen nach Silverstein 2007<sup>60</sup>.

Ein signifikanter Zusammenhang von postoperativem Delir und kognitiven Funktionseinbußen konnte von Kat et al. bei Patienten mit Hüftoperationen nachgewiesen werden<sup>87</sup>. Wacker et al. gelangte bei Patienten mit Hüft- oder Kniegelenksersatzoperationen ebenfalls zu diesem Ergebnis. Darüber hinaus konnte hier zudem ein erhöhtes Risiko einer Demenztstehung, nachgewiesen werden<sup>88</sup> – wobei im Rahmen dieser Arbeit auf die Entstehung einer postoperativen kognitiven Dysfunktion, jedoch nicht eine Demenz, eingegangen werden soll.

Die retrospektive untergeordnete Auswertung der ISPOCD Daten<sup>66</sup> die Patienten nach größeren nicht-kardialen operativen Eingriffen ergab eine Assoziation zwischen Delir und früher POCD, jedoch nicht mit einer POCD nach drei Monaten<sup>75</sup>. Zu diesem Ergebnis kamen auch Monk et al. bei der Auswertung ihrer Studie mit ähnlichem Patientenkollektiv, welche den Einfluss des Alters auf eine POCD als primären Endpunkt hatte<sup>67</sup>. Infolge eines Delirs im Aufwachraum sowie eines postoperativen Delirs im weiteren Verlauf nach einer Allgemeinanästhesie zeigten Neufeld et al. einen Zusammenhang mit schlechterem kognitiven Outcome sowie eine höhere Rate an poststationärer Institutionalisation<sup>89</sup>. Bei Patienten mit bereits niedrigerem präoperativen MMSE-Wert konnten Krogseth et al. in ihrer Publikation von 2016 einen höheren postoperativen Punkteverlust bei Patienten nach Hüftoperationen mit postoperativem Delir als bei postoperativ unauffälligen Patienten nachweisen<sup>90</sup>.

#### 1.4. Fragestellung

Sowohl das postoperative Delir als auch die POCD stellen eine Einschränkung der Lebensqualität für betroffene Patienten dar. Bisher konnte die Pathophysiologie beider Einschränkungen nicht geklärt und bis auf das Patientenalter kein gemeinsamer Risikofaktor gefunden werden. Somit ist eine adäquate kausale Therapie, vor allem der POCD, kaum möglich. Auch die Möglichkeit der Prophylaxe ist durch die geringe

Modifizierbarkeit der meisten Risikofaktoren begrenzt. Durch die stetig größer werdende Anzahl an älteren Patienten, steigt die Zahl der operativen Eingriffe bei diesem Patientenkollektiv. Auf diese Weise gewinnt die Frage nach dem kognitiven Outcome bei älteren Patienten immer mehr Relevanz. Um die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer POCD vorhersagbarer zu machen, stellt sich zunächst die Frage nach potentiellen Risikofaktoren. Insbesondere vor dem Hintergrund der Annahme eines kognitiven Kontinuums muss dabei geklärt werden, ob ein postoperatives Delir tatsächlich eine POCD nach sich zieht und somit ein modifizierbarer Risikofaktor sein könnte. Hierzu soll für diese Arbeit das postoperative Delir nach einer elektiven nicht-kardialen Operation in Bezug auf das Auftreten einer POCD nach einer Woche sowie nach drei Monaten bei Patienten im Alter von über 60 Jahren betrachtet werden. Ein Großteil der Ergebnisse dieser Arbeit wurden bereits von unserer Arbeitsgruppe in *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 2016 publiziert<sup>91</sup>.

## **2. Methodik**

### **2.1. Studiendesign**

Bei der hier vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine sekundäre Längsschnittanalyse von Daten der prospektiven klinischen Observationsstudie des Universitätsklinikums Charité Berlin, Abteilung für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, mit dem Titel „Surgery Depth of Anesthesia Cognitive outcome (SuDoCo): a pilot study“. Die Studie wurde im März 2009 von der lokalen Ethikkommission unter diesem Namen genehmigt und unter der Nummer ISRCTN36437985 (<https://doi.org/10.1186/ISRCTN36437985>) registriert. Hauptziel dieser Studie, deren primäre Ergebnisse 2013 publiziert wurden, war die Erfassung eines postoperativen Delirs in Abhängigkeit der Narkosetiefe bei Patienten mit Allgemeinanästhesie<sup>26</sup>. Die Narkosetiefe wurde mittels BIS-Monitoring gemessen<sup>92</sup>. Zusätzlich wurde zweimal täglich bis zur Entlassung des Patienten, jedoch bei längerer Liegedauer maximal sieben Tage lang ein Delirscreening nach den damals als Goldstandard geltenden DSM-IV-Kriterien<sup>4</sup> sowie mittels Nu-DESC<sup>45</sup> und CAM<sup>43</sup> durchgeführt. Neurophysiologische Testungen fanden am Tag des letzten Delirscreenings und drei Monate nach dem operativen Eingriff statt. Die Erhebung aller Messwerte wurde im Zeitraum März 2009 bis August 2010 am Campus Charité Mitte sowie am Campus Charité Virchow-Klinikum von durch Psychologen geschulten Personen durchgeführt.

### **2.2. Studienablauf**

Am Tag vor der geplanten Operation wurden anhand der OP-Pläne Patienten, die für unsere Studie anhand ihres Alters und der geplanten Operationsdauer in Allgemeinanästhesie in Frage kamen, identifiziert und präoperativ bei Erfüllung der Einschluss- und Ausschlusskriterien rekrutiert (siehe 2.3.). Dies beinhaltete unter anderem die Aufklärung des Patienten, die Feststellung eines MMSE-Werts von  $\geq 24$  und die schriftliche Zustimmung durch den Patienten zur Studienteilnahme. Im Anschluss erfolgte eine 45-minütige computergestützte kognitive Testung (siehe 2.5.2), welche der Bestimmung des kognitiven Ausgangswerts diente. Basisparameter (siehe 2.4.) wurden durch einen standardisierten Fragebogen präoperativ erhoben sowie den präoperativen Anästhesieprotokollen und postoperativ den Aufwachraumprotokollen

entnommen. Zusätzliche Daten, wie Liegedauer und Entlassungsgrund, wurden postoperativ dem krankenhausinternen Informationssystem entnommen. Im Rahmen der primären Fragestellung nach dem Einfluss der Narkosetiefe auf das postoperative Delir und die postoperative kognitive Dysfunktion erfolgte eine elektronische Randomisierung anhand der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA-PS I/II vs. III/IV) und der Eingriffslokalisierung (intraabdominell/intrathorakal vs. andere) in eine BIS-offene und BIS-verblindete Gruppe. Am Tag der Operation wurde unmittelbar vor Narkosebeginn die Nüchternheitsdauer für Flüssigkeit und feste Nahrung und das subjektive Durst- bzw. Hungergefühl erfragt. Postoperativ wurde das Delirscreening (siehe 2.5.1.) 60 Minuten nach Narkoseende durchgeführt. Bis zum Entlasstag, jedoch maximal sieben Tage lang wurde zweimal täglich, erfolgte morgens und abends ein Delirscreening. Am Tag des letzten Delirscreenings sowie nach drei Monaten wurden die Studienteilnehmer zusätzlich erneut kognitiv getestet (siehe 2.5.2). Alle kognitiven Daten wurden von durch Psychologen geschulten Mitarbeitern erhoben. Es wurde darauf geachtet, dass zu allen Testzeitpunkten stets dieselbe Umgebungskonstellation (ruhiger Raum, keine weiteren Anwesenden außer des, wenn möglich gleichen, Testleiters usw.) herrschte, um einen Einfluss derselben möglichst gering zu halten.

### **2.3. Studienpopulation**

Der Einschluss der Patienten erfolgte in Abhängigkeit der Studienkapazitäten nach folgenden Einschlusskriterien:

- Schriftliches Einverständnis des Patienten nach Aufklärung über das Prozedere
- Patientenalter  $\geq 60$  Jahre, beiderlei Geschlecht
- Geplante Dauer der unter Allgemeinanästhesie durchgeführten Operation  $\geq 60$  Minuten

Ausschlusskriterien waren:

- Patientenalter  $< 60$  Jahre
- Kein schriftliches Einverständnis durch den Patienten
- Unfähigkeit frei in deutscher Sprache zu kommunizieren

- Verweigerung pseudonymisierte Daten im Rahmen der klinischen Studie zu speichern und auszuhändigen
- Gleichzeitige Teilnahme an einer pharmazeutischen Studie oder stattgehabte Teilnahme an einer solchen Studie innerhalb des letzten Monats oder geplant innerhalb einer Woche
- Kognitive Beeinträchtigung, Mini-Mental Status Examination (MMSE) unter 24 oder bekannte Demenz
- Anamnese intraoperativer Awareness oder Vorliegen eines anderen Grund für ein unverblindetes BIS-Monitoring
- Eingriff unter Regionalanästhesie statt Allgemeinanästhesie
- Vollnarkose innerhalb des letzten Monats
- Unterbringung in einer Einrichtung aufgrund offizieller oder richterlicher Anordnung
- Angehörige der Charité

## **2.4. Erhobene Daten**

### **2.4.1. Basis- und perioperative Daten**

Aus den Anästhesie- und Aufwachraumprotokollen, die vom jeweils zuständigen Anästhesisten ausgefüllt wurden, wurden folgende Basis- und perioperative Daten übernommen:

- Alter
- Geschlecht
- Größe
- Gewicht
- Komorbidität nach der ASA-PS Klassifikation
- Prä- und intraoperative O<sub>2</sub>-Sättigungswerte
- Präoperativer Blutdruck
- Intraoperative Körpertemperatur
- Prä-, peri und postoperative Medikation sowie Flüssigkeitsgabe

- Dauer des operativen Eingriffs und der Narkose
- Fachgebiet
- Operationsgebiet (intraabdominell/thorakal oder anderes)
- Schmerzintensität nach der Numeric Rating Scale (NRS)
- Postoperative nausea and vomiting (PONV)-Risikoscore<sup>93</sup>
- Vorhandensein eines zentralvenösen und/oder arteriellen Zugangs sowie eines Blasenkatheters
- Hämoglobin- und Glucosekonzentration
- Inspiratorischer O<sub>2</sub>-Werte und endexpiratorische CO<sub>2</sub>-Werte

Bereits im Rahmen der Rekrutierung wurde der MMSE-Wert, stellvertretend für eine erste Einschätzung der präoperativen kognitiven Leistung, erhoben.

#### **2.4.2. Zusätzlich erfragte bzw. beobachtete Daten**

Erfragt wurden unmittelbar präoperativ:

- Nüchternheitsdauer seit der letzten Flüssigkeits-/Nahrungsaufnahme in Stunden
- Subjektives Durst- bzw. Hungergefühl auf einer numerischen Analogskala von 0 – 10.

Postoperativ im Aufwachraum (zusätzlich zum Delirscreening nach 60 Minuten):

- Schmerzintensität nach der Numeric Rating Scale (NRS)
- Richmond Agitation Sedation Scale (RASS)

Auf der peripheren oder Intensiv-Station bis zur Entlassung bzw. maximal bis zum siebten postoperativen Tag:

- Schmerzintensität nach der Numeric Rating Scale (NRS) (zweimal täglich im Rahmen des Delirscreenings)
- Erste postoperative Flüssigkeits-/Nahrungsaufnahme postoperativ



- Vorhandensein einer Magensonde und/oder eines Blasenkatheters
- PONV-Score-Wert am Tag des Eingriffs und am Folgetag
- Respiratorische, infektiöse oder sonstige Komplikationen

Die postoperative Liegedauer auf der peripheren Station oder Intensivstation wurde nach Entlassung dem krankenhausinternen Informationssystem entnommen. Ebenso wurde so bzw. im Rahmen der telefonischen Terminvereinbarung für die POCD-Testung nach drei Monaten die Mortalität erfasst.

## **2.5. Diagnostik**

### **2.5.1. Delirscreening**

60 Minuten nach der Aufnahme in den Aufwachraum, sowie bis zum Entlasstag, beziehungsweise maximal zum siebten postoperativen Tag, wurde zweimal täglich ein Delirscreening nach den Kriterien des DSM-IV und zusätzlich mittels validierter Screeningverfahren wie dem Nu-DESC sowie dem CAM bzw. bei intubierten Patienten der CAM-Intensive care Unit (ICU) durchgeführt. Um den Einfluss des Messzeitpunkts in Bezug auf den einzelnen Patienten als auch in Bezug auf die Vergleichbarkeit verschiedener Patienten gering zu halten, wurden die entsprechenden Delirsymptome auch retrospektiv eigen- und fremdanamnestisch erfragt.

### **2.5.2. POCD-Screening**

Präoperativ wurden die Studienteilnehmer zur Feststellung des kognitiven Ausgangswerts mit der Cambridge Neurophysiological Test Automated Battery (CANTAB)<sup>94</sup> getestet. Von den in dieser computergestützten Testbatterie 23 zur Verfügung stehenden Tests wurden in unserer Studie vier verwendet (Motoric Screening Task (MOT), Pattern Recognition Memory (PRM), Spatial Recognition Memory (SRM), Choice reaction time (CRT))<sup>95</sup>. Zusätzlich wurden zwei weitere nicht computergestützte Tests (Visual Verbal Learning Test (VLT) und Stroop Colour-Word Interference Test (SCW)) durchgeführt. Bei jedem Patienten wurden, um Lerneffekte möglichst gering zu halten, zu jedem Testzeitpunkt ähnliche, jedoch nicht dieselben, Komponenten (Wörter, Figuren, räumliche Anordnung usw.) verwendet. Pro

Testzeitpunkt bekam dabei jeder Patient allerdings dieselbe Zusammenstellung wie alle anderen Patienten.

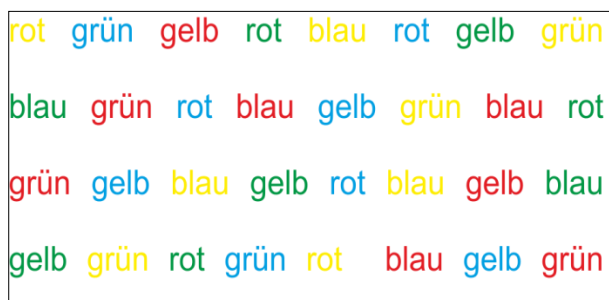
Am letzten Tag des Delirscreenings, welcher entweder der Tag der Entlassung oder spätestens der siebte postoperativer Tag war, und drei Monate postoperativ wurde eine erneute Messung durchgeführt. Das Ergebnis dieser Messungen wurde gegen die präoperativ durchgeführte Messung gematched und mit den Werten einer nicht operierten Kontrollgruppe verglichen (s. 2.5.3).

Die Testbatterie setzte sich aus den folgenden Einzeltests, die der Erfassung der POCD definierenden Einschränkungen der Leistungsbereiche Merkfähigkeit, Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit, Exekutivfunktion, unter anderem Abstrahieren, und psychomotorische Fähigkeiten dienen, zusammen:

#### 2.5.2.1. Visual Verbal Learning Test (VLT)<sup>96</sup>

Der visuelle Wörter-Lern-Test (Visual Verbal Learning Test), basierend auf Rey's Auditory Verbal Learning Test, untersucht das Mittel- und Langzeitgedächtnis indem der Patient aufgefordert wird, sich möglichst viele von zehn nacheinander gezeigten Begriffen zu merken. Diese werden unmittelbar nach jedem Vorzeigedurchgang abgefragt, ohne dass der Patient ihre Anzahl oder die Anzahl der bereits genannten richtigen Wörter kennt. Dies wird dreimal wiederholt, sodass sich das Gelernte festigen kann. Im Verlauf der weiteren kognitiven Testung, werden die Wörter nach frühestens zehn Minuten und spätestens 25 Minuten erneut abgefragt und somit die Lernfähigkeit, die Speicherkapazität und -effizienz von neu erlerntem verbalem Material beurteilt. Hierbei wird die Anzahl der richtig erinnerten Wörter notiert.

#### 2.5.2.2. Stroop Colour-Word Interference Test (SCW)<sup>97,98</sup> (Abbildung 2, beispielhaft nach John Ridley Stroop, 1935)



Beim Stroop Colour-Word Interference Test (SWC) wird Schnelligkeit und Aufmerksamkeit getestet. Dabei wird der Proband aufgefordert zunächst so schnell und fehlerfrei wie möglich von einem Blatt Farbwörter (rot, grün, gelb, blau)

vorzulesen. Danach sollen auf dieselbe Weise Farben, welche nacheinander auf ein

Blatt gedruckt wurden, benannt werden. Im Anschluss darauf folgt der eigentliche Test, bei dem nun die Farbwörter in einer unterschiedlichen Schriftfarbe abgedruckt wurden. Beim schnellstmöglichen korrekten Vorlesen dieser Liste soll nun jedoch statt des Wortes die Schriftfarbe genannt werden. Dabei wird die Zeit in Sekunden gestoppt. Benannt ist der Test nach John Ridley Stroop, der ihn 1935 als erster englischsprachig publizierte<sup>97</sup>.

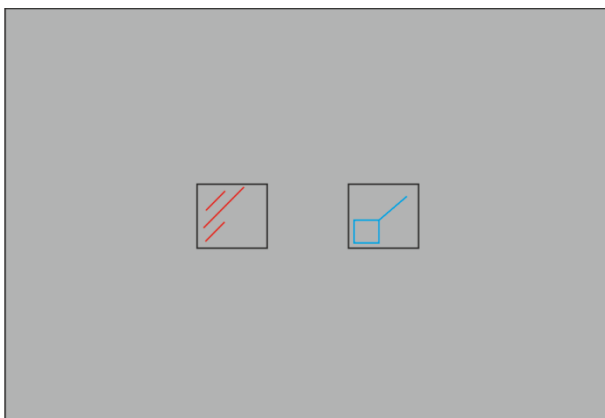
### 2.5.2.3. Motoric Screening Task (MOT)<sup>94</sup> (Abbildung 3, nach Vorlage von CANTAB<sup>®</sup>)



Zu Beginn der computergestützten Messung wird der Motoric Screening Test (MOT) durchgeführt. Dieser Test dient einerseits dem Training im Umgang mit dem Touchscreen-Bildschirm und andererseits der Einschätzung Schnelligkeit und Genauigkeit der Bewegungen und somit der motorischen Fähigkeiten des

Probanden. Dabei soll der Proband auf nacheinander an verschiedenen Stellen aufleuchtende Kreuze zeigen. Dies soll so schnell und zielsicher wie möglich erfolgen.

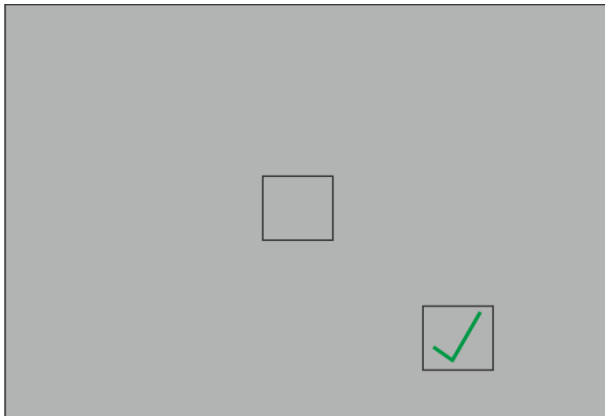
### 2.5.2.4. Pattern Recognition Memory (PRM)<sup>94</sup> (Abbildung 4, nach Vorlage von CANTAB<sup>®</sup>)



Beim Pattern Recognition Memory Test wird das visuelle Erinnerungsvermögen geprüft. Zunächst wird eine Folge von verschiedenen abstrakten Mustern in der Mitte des Bildschirms gezeigt. Im Anschluss daran werden jeweils zwei Muster nebeneinander abgebildet. Hier muss der Proband nun erkennen, welches

der beiden Muster bereits zuvor im Einzeldurchgang gezeigt wurde und das dementsprechende Bild antippen.

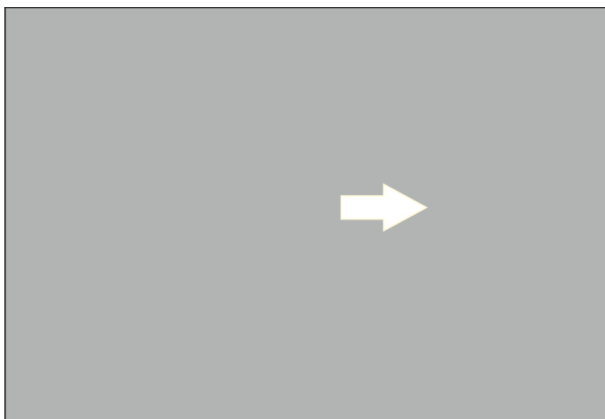
### 2.5.2.5. Spatial Recognition Memory (SRM)<sup>94</sup> (Abbildung 5, nach Vorlage von CANTAB<sup>®</sup>)



Der Spatial Recognition Memory Test (SRM) fragt das räumliche Erinnerungsvermögen ab. Zunächst werden nacheinander fünf Rechtecke an verschiedenen Positionen gezeigt. Danach muss aus jeweils zwei sich an unterschiedlichen Stellen befindenden Rechtecken dasjenige ausgewählt werden,

welches bereits im Einzeldurchgang an der entsprechenden Stelle war. Dabei werden die Rechtecke in umgekehrter Reihenfolge gezeigt.

### 2.5.2.6. Choice Reaction Time (CRT)<sup>94</sup> (Abbildung 6, nach Vorlage von CANTAB<sup>®</sup>)



Die Reaktionsfähigkeit wird mittels des Choice Reaction Time Tests (CRT) geprüft. Auf dem Bildschirm erscheinen in unregelmäßiger Reihenfolge Pfeile, die entweder auf der rechten Bildschirmhälfte auftauchen und nach rechts oder auf der linken Bildschirmhälfte auftauchend nach links zeigen. Je nachdem muss der

Proband auf einem "Press Pad", welches zwei Knöpfe, einen rechts und einen links, hat, die entsprechende Seite drücken.

## 2.5.3. Berechnung der POCD

Zur Berechnung der POCD wurde die Klassifizierungsmethode mittels Reliable Change Index verwendet. Diese Methode wurde unter anderem auch bei der ISPOCD Studie angewandt, um eine POCD zu diagnostizieren<sup>66</sup>. Hierbei wird für jeden Test einzeln ein Z-Wert ermittelt. Dazu wird die Differenz ( $\Delta X$ ) des präoperativ ( $X_1$ ) und postoperativ ( $X_2$ ) gemessenen Testwerts berechnet und davon die gleichermaßen in einem Kontrollkollektiv ermittelte Differenz beider Werte abgezogen ( $\Delta X_K$ ). Für diese Studie wurde ein nicht operiertes Kontrollkollektiv von 93 Probanden, welche ebenfalls  $\geq 60$

Jahre alt waren und einen MMSE-Wert von  $\geq 24$  hatten, im Abstand von sieben Tagen getestet. Auf diese Weise sollen Lerneffekte und normale Testwertvariationen kontrolliert werden. Der so ermittelte Differenzwert ( $\Delta X - \Delta X_K$ ) wird durch die erwartete Differenz der Standardabweichung geteilt ( $SD(\Delta X_K)$ ):

$$Z_a = (\Delta X - \Delta X_K) / SD(\Delta X_K)$$

Ein kombinierter Z-Wert für alle durchgeführten Tests wird mittels dieser Formel berechnet:

$$Z_{\text{kombiniert}} = \sum Z_{a,b,c,d,\text{etc}} / \sum SD(Z_{\text{Kontrollgruppe}})$$

Dabei wird POCD definiert als ein kombinierter Z-Wert weniger als  $-2$  (bzw.  $-1,96$ ) oder in den einzelnen Test mindestens zwei Z-Werten von weniger als  $-2$  (bzw.  $-1,96$ ). Ein Z-Wert von  $-1,96$  bedeutet dabei, dass 2,5% der Vergleichsgruppe ein schlechteres Ergebnis erzielt haben.

## 2.6. Statistische Analyse

Binäre und kategoriale Variable wurden als absolute und relative Häufigkeiten angegeben. Kontinuierliche normalverteilte Variablen wurden als arithmetischer Mittelwert mit Standardabweichung, kontinuierliche nicht-normalverteilte Variablen als Medianwert und Spannweite aufgeführt.

Die Testung auf Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Gruppen erfolgte bei kontinuierlichen normalverteilten Variablen mittels des  $t$ -Tests und bei kontinuierlichen nicht-normalverteilten Variablen mittels des Mann-Whitney-U-Tests. Bei binären oder ordinalen Variablen wurde der exakte Test nach Fisher ( $\chi^2$ -Test) angewandt. Wurden mehr als zwei unabhängige Gruppen untereinander verglichen kam bei kontinuierlichen normalverteilten Variablen eine Analysis of Variance (ANOVA) und bei kontinuierlichen nicht-normalverteilten Variablen der Kruskal-Wallis-Test zur Anwendung. Bei binären oder ordinalen Variablen wurde zum Vergleich von drei oder mehr unabhängigen Gruppen der exakte Test nach Fisher ( $\chi^2$ -Test) sowie bei geordneten unabhängigen Gruppen der Cochran-Armitage-Test für Trend verwendet.

Multivariabel-Analysen wurden mittels Multilevelmodellen (Procedure glimmix in SAS) berechnet. POCD nach sieben Tagen und nach drei Monaten war die abhängige Variable. Unabhängige Variable war – neben anderen Adjustierungsvariablen - ein postoperatives Delir 60 Minuten nach Operationsende bis einschließlich des siebten postoperativen Tags.

Um den zeitlichen Verlauf des postoperativen Delirs zu berücksichtigen, wurden drei Delir-Untergruppen gebildet:

- (P<sup>+</sup>/POD<sup>-</sup>): Delir im Aufwachraum bis 60 Minuten nach Operationsende, aber kein Delir im weiteren stationären Verlauf bis zum siebten postoperativen Tag
- (P<sup>-</sup>/POD<sup>+</sup>): Kein Delir im Aufwachraum bis 60 Minuten nach Operationsende, aber Delir an mindestens einem Messzeitpunkt bis zum siebten postoperativen Tag
- (P<sup>+</sup>/POD<sup>+</sup>): Kombiniertes Delir, das heißt sowohl ein Delir im Aufwachraum 60 Minuten nach Operationsende als auch zusätzlich ein Delir an mindestens einem Messzeitpunkt bis zum siebten postoperativen Tag.

Diese Untergruppen wurden mit der Referenzkategorie verglichen. Die Referenzkategorie war Patienten ohne Delir (P<sup>-</sup>/POD<sup>-</sup>), die also weder im Aufwachraum bis 60 Minuten nach Operationsende noch zu irgendeinem Messzeitpunkt bis zum siebten postoperativen Tag ein Delir entwickelten.

Die Adjustierung des Gesamtmodells erfolgte für den Randomisierungsstatus (BIS-offen versus BIS-verblindet) und zusätzlich für das Alter der Patienten, ihren ASA-Physical Status, ihren MMSE-Wert präoperativ, die Operationsdauer, die Art der Operation sowie eine mögliche Behandlung auf der Intensivstation. Darüber hinaus wurde ein Interaktionsterm für das postoperative Delir und den Zeitpunkt des Follow-Ups mit ins Modell genommen, um eine stratifizierte Analyse für POCD nach sieben Tagen und nach drei Monaten zu ermöglichen. Die Odds Ratios und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle wurden über das *lsmeans* bzw. *slice* Statement in SAS angefordert.

Weiterhin wurde Sensitivitätsanalysen mit imputierten Datensätzen sowohl für die 850 Datensätze, für die eine POCD Messung nach sieben Tagen und/oder nach drei Monaten vorlag, als auch für die ursprünglich 1277 in die Studie eingeschlossenen

Patienten, durchgeführt. Dies bedeutet, dass sowohl unabhängige als auch abhängige Variablen imputiert<sup>99</sup> und die oben beschriebene Multi-Level-Analysen wiederholt wurden. Es erfolgte keine Korrektur der alpha-Fehler trotz der multiplen Testungen, da diese als explorativ angesehen werden.

Die Angabe der Ergebnisse erfolgte als Odds Ratios (ORs) mit den dazugehörigen 95%-Konfidenzintervallen (KIs). Ein p-Wert von  $<0,05$  wurde als signifikant definiert. Alle statistischen Berechnungen wurden mit IMB® Statistics for Windows, Version 22.0<sup>100</sup> beziehungsweise SAS, 9.4<sup>101</sup>, durchgeführt. Die Tabellen und Diagramme wurden mit Microsoft Word bzw. Excel XP erstellt.

### **3. Ergebnisse**

#### **3.1. Studienpopulation**

Im Rahmen der SuDoCo-Studie wurde im Zeitraum von März 2009 bis Juni 2010 zunächst die Operationspläne des Campus Charité Virchow-Klinikums (CVK) sowie des Campus Charité Mitte (CCM) für den jeweils folgenden Operationstag gesichtet.

Aus insgesamt ca. 13600 Patienten, die im Zeitraum der Studienlaufzeit für operative Eingriffe geplant waren, davon 7200 am Campus Charité Virchow-Klinikum und 6400 am Campus Charité Mitte, wurden für die Teilnahme an unserer Studie geeignete Patienten identifiziert. Patienten, die den Einschlusskriterien anhand des Operationsplans entsprachen und nicht von vornherein eine Studienteilnahme ablehnten (850 Patienten), wurden näher betrachtet und anhand der Ein- und Ausschlusskriterien rekrutiert.

Somit standen zunächst 1277 Patienten zur Verfügung. 102 Patienten wurden aufgrund verschiedener Gründe, welche in dem unten abgebildeten Flussdiagramm aufgeführt sind, von der Studienteilnahme im weiteren Verlauf ausgeschlossen. Zur Analyse des postoperativen Delirs lagen schlussendlich 1175 Patientendatensätze vor.

Da nur 948 dieser Patienten präoperativ kognitiv getestet worden waren, war dies die theoretische Maximalanzahl der auf POCD zu testenden Patienten. Von dieser Patientengruppe konnten bei 172 Patienten nach sieben Tagen und bei 395 Patienten nach drei Monaten postoperativ keine Daten erhoben werden. Die Gründe hierfür sind ebenfalls in dem folgenden Flussdiagramm genauer dargestellt.

Letztendlich lagen für die hier vorliegende Arbeit zur Analyse für die Messung nach sieben Tagen 776 Datensätze und nach drei Monaten 553 POCD-Datensätze vor, wobei hier 74 Patienten eingeschlossen wurden, die nach sieben Tagen nicht getestet wurden. Zusammengenommen hatten somit 850 (776 + 74) Patienten, die mindestens ein postoperatives Delirscreening erhalten hatten auch an mindestens einer der beiden follow-up Messungen teilgenommen.



## Ergebnisse

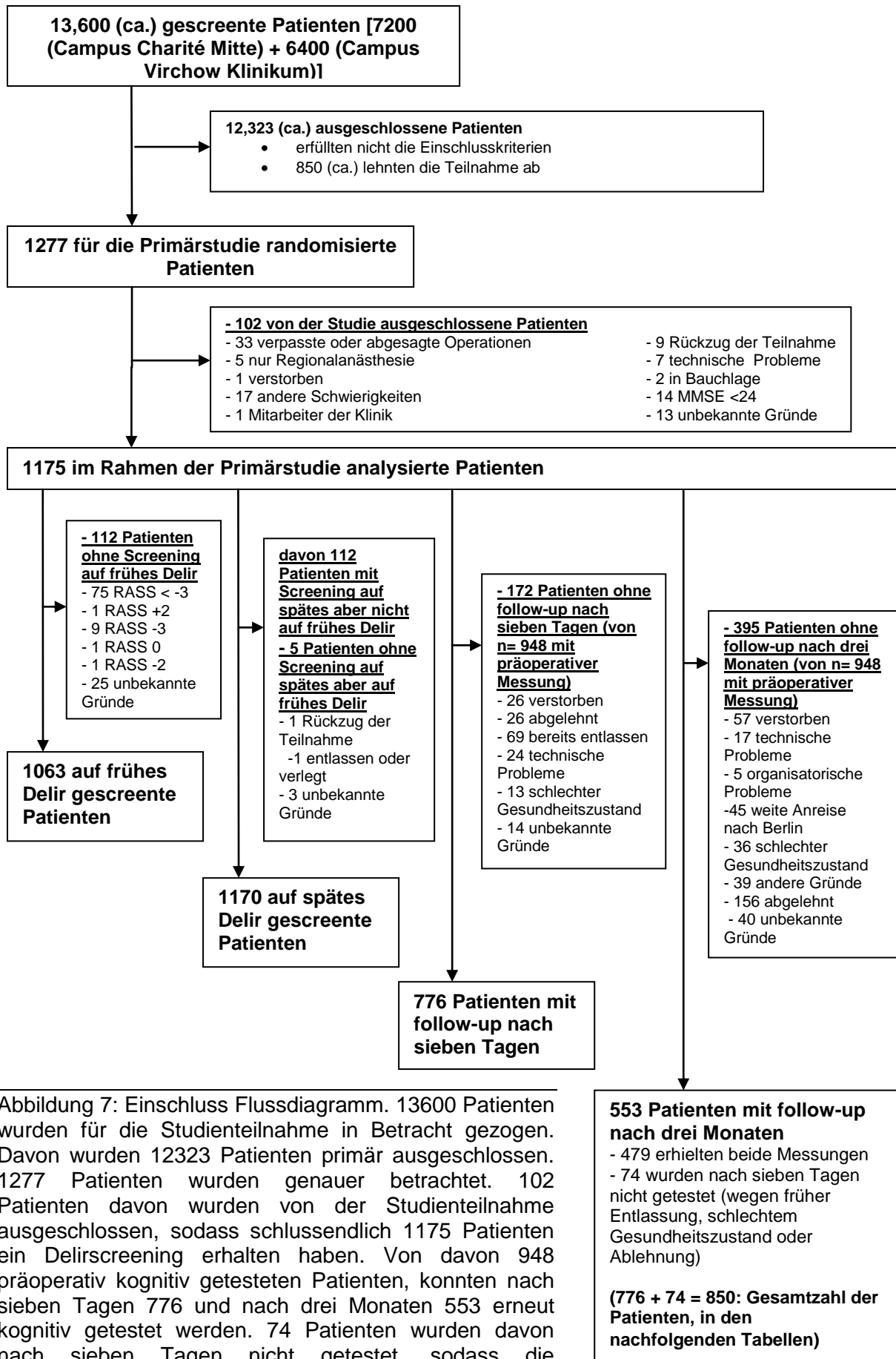


Abbildung 7: Einschluss Flussdiagramm. 13600 Patienten wurden für die Studienteilnahme in Betracht gezogen. Davon wurden 12323 Patienten primär ausgeschlossen. 1277 Patienten wurden genauer betrachtet. 102 Patienten davon wurden von der Studienteilnahme ausgeschlossen, sodass schlussendlich 1175 Patienten ein Delirscreening erhalten haben. Von davon 948 präoperativ kognitiv getesteten Patienten, konnten nach sieben Tagen 776 und nach drei Monaten 553 erneut kognitiv getestet werden. 74 Patienten wurden davon nach sieben Tagen nicht getestet, sodass die Gesamtzahl der analysierten Patienten für diese Arbeit  $776 + 74 = 850$  betrug. RASS=Richmond Agitation Sedation Scale, MMSE=Mini Mental State Examination

## 3.2. Deskriptive Statistik - Basischarakteristika

### 3.2.1. Gesamtpopulation

Das mittlere Patientenalter lag bei 69,6 ( $\pm 6,3$  SD) Jahren. Der jüngste Patient war 60 Jahre alt, der älteste 91 Jahre. Es wurden mit einer Anzahl von 461 Patienten etwas mehr Männer als Frauen (389) analysiert. Der mediane MMSE-Wert lag bei 30. Betrachtet man die ASA-PS Werte in 2 Gruppen, so hatten 466 Patienten keine oder nur eine leichte systemische Vorerkrankung (ASA-PS I/II). Etwas weniger Patienten (360) hatten eine schwere systemische Erkrankung (ASA-PS III/IV). Patienten mit höheren ASA-PS Werten als ASA-PS IV wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Der mediane BMI-Wert lag bei 26,6 kg/m<sup>2</sup> wobei der niedrigste bei 16,3kg/m<sup>2</sup> und der höchste bei 48,4kg/m<sup>2</sup> lag. Die nachfolgende Tabelle zeigt die präoperativen Basischarakteristika aller analysierten Patienten:

Tabelle 1. Präoperative Basischarakteristika. \*In Klammern steht die Prozentzahl der jeweils absoluten Anzahl der analysierten Patienten. MMSE = Mini Mental State Examination, BMI = Body Mass Index, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification.

<b>Alter, Mittelwert <math>\pm</math> SD</b>	69,6 $\pm$ 6,3	n = 850
<b>Geschlecht*</b>		n = 850
Frauen	389 (45,8%)	
Männer	461 (54,2%)	
<b>MMSE, Median (Bereich)</b>	30 (24-30)	n = 809
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup>, Median (Bereich)</b>	26,6 (16,3-48,4)	n = 840
<b>ASA-PS*</b>		n = 826
I/II	466 (56,4%)	
III/IV	360 (43,6%)	

Fast 80% der Patienten hatten unmittelbar präoperativ ein leichtes bzw. kein Durstgefühl. Insgesamt wurden etwas weniger als zwei Drittel der Patienten nicht intraabdominell oder intrathorakal operiert, sondern hatten eine andere

## Ergebnisse

Eingriffslokalisierung. Die Operationsdauer betrug im Median 140 Minuten, wobei hierbei Eingriffe von mindestens 20 Minuten Dauer ebenso wie von maximal 615 Minuten Dauer einbezogen wurden. Die mediane Liegezeit auf der Intensivstation betrug bei den 165 betroffenen Patienten nur einen Tag, bei einer maximalen Liegedauer von 102 Tagen. Die Liegedauer auf einer peripheren Station betrug bei allen analysierten Patienten im Median elf Tage. Knapp 21% der Patienten hatten nach einer Woche eine postoperative kognitive Dysfunktion, 9,4% nach drei Monaten. Insgesamt sind 30 (3,6%) aller Patienten verstorben. Alle Parameter, die in Bezug auf den Krankenhausaufenthalt und das Follow-Up erhoben wurden sind in dieser Tabelle dargestellt:

Tabelle 2. Zum Krankenhausaufenthalt bzw. Eingriff erhobene Daten. \*In Klammern steht die Prozentzahl der jeweils absoluten Anzahl der analysierten Patienten. BIS = Bispektraler Index, POCD = postoperative cognitive dysfunction.

<b>BIS-Monitoring</b>		n=850
offen	403 (47,4%)	
verblindet	447 (52,6%)	
<b>Durstgefühl präoperativ*</b>		n = 773
leicht (0 – 4)	609 (79,8%)	
stark (5 – 10)	164 (21,2%)	
<b>Liegedauer periphere Station in Tagen, Median (Bereich)</b>	11 ( 1-115)	n = 818
<b>Aufnahme auf die Intensivstation, n (%)</b>	165 (19,4%)	n = 165
<b>Liegedauer Intensivstation in Tagen, Median (Bereich)</b>	1,0 (0,1-102,5)	n = 163
<b>POCD nach sieben Tagen, n (%)</b>	162 (20,9%)	n = 776
<b>POCD nach drei Monaten, n (%)</b>	52 (9,4%)	n = 553
<b>Sterblichkeit, n (%)</b>	30 (3,6%)	n = 826

### 3.2.2. Postoperativ delirante Patienten

Innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage litten nach den Kriterien der DSM IV 280 Patienten (32,9%) an einem Delir. Diese Patientengruppe zeigte sich signifikant unterschiedlich zu der nicht-deliranten Patientengruppe – aufgelistet in Tabelle 3 für die unterschiedlichen Kombinationen des Delirs - bei den Basischarakteristika Alter ( $p < 0,001$ ) und ASA-PS ( $p < 0,0001$ ). Die übrigen Basischarakteristika, welche ebenfalls in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt sind, unterschieden sich nicht signifikant.

Tabelle 3. Vergleich der Basischarakteristika postoperativ nicht deliranter Patienten P<sup>-</sup>/POD<sup>-</sup> und deliranter Patienten, aufgeteilt in P<sup>+</sup>/POD<sup>-</sup> (Delir im Aufwachraum), P<sup>+</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und P<sup>-</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) nach den DSM IV Kriterien. Signifikante p-Werte sind *kursiv* gedruckt. \*Die %-Werte beziehen sich auf die jeweilige Spalte (bzw. die Anzahl der je Charakteristikum davon vorliegenden Daten). MMSE = Mini Mental State Examination, BMI = Body Mass Index, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification.

	P <sup>-</sup> /POD <sup>-</sup> n = 570	P <sup>+</sup> /POD <sup>-</sup> n = 132	P <sup>+</sup> /POD <sup>+</sup> n = 72	P <sup>-</sup> /POD <sup>+</sup> n = 76	
<b>Alter (in Jahren, Mittelwert ± SD)</b>	68,8 ± 6,0	70,7 ± 6,6	73,0 ± 7,2	70,0 ± 5,9	<i>p &lt; 0,001</i>
<b>Geschlecht*</b>					p = 0,83
Frauen	267 (46,9%)	57 (43,2%)	32 (44,4%)	33 (43,4%)	
Männer	303 (53,1%)	75 (56,8%)	40 (55,6%)	43 (56,6%)	
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup>, Median (Bereich)</b>	26,8 (16,3-48,4)	26,2 (18,4-47,8)	26,2 (19,5-41,0)	26,0 (17,0-40,4)	p = 0,09
<b>MMSE, Median (Bereich)</b>	30 (24-30)	29 (24-30)	29,5 (24-30)	29 (24-30)	p = 0,97
<b>ASA-PS*, n=826</b>					<i>p &lt; 0,001</i>
III/IV	213 (38,7%)	63 (48,1%)	39 (55,7%)	45 (60,0%)	

## Ergebnisse

Die zum Krankenhausaufenthalt bzw. Eingriff erhobenen Daten sowie die follow-up Daten unterschieden sich signifikant in Bezug auf die Untergruppen hinsichtlich der Operationsdauer ( $p < 0,001$ ), der Eingriffslokalisation ( $p < 0,001$ ), der Liegedauer auf peripheren Stationen sowie des Aufenthalts und der Liegedauer auf Intensivstationen (je  $p < 0,001$ ) sowie einem stärkeren präoperativen Durstgefühl ( $p = 0,044$ ) signifikant. Das unterschiedlich häufige Auftreten einer postoperativen kognitiven Dysfunktion nach einer Woche, nicht jedoch nach drei Monaten, war in den verschiedenen Deliruntergruppen ebenfalls signifikant. Ansonsten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle, der Übersicht halber auf der folgenden Seite, dargestellt:

## Ergebnisse

Tabelle 4. Vergleich der zum Krankenhausaufenthalt bzw. Eingriff und follow-up erhobenen Daten in Bezug auf postoperativ nicht delirante Patienten P<sup>-</sup>/POD<sup>-</sup> und delirante Patienten, aufgeteilt in P<sup>-</sup>/POD<sup>-</sup> (Delir im Aufwachraum), P<sup>+</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und P<sup>-</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) nach den DSM IV Kriterien. Signifikante p-Werte sind *kursiv* gedruckt. \*Die %-Werte beziehen sich auf die jeweilige Spalte. BIS = Bispektraler Index.

	P <sup>-</sup> /POD <sup>-</sup> n= 570	P <sup>+</sup> /POD <sup>-</sup> n = 132	P <sup>+</sup> /POD <sup>+</sup> n = 72	P <sup>-</sup> /POD <sup>+</sup> n = 76	
<b>BIS-Monitoring</b>					<i>p = 0,09</i>
offen	257 (45,1%)	62 (47,0%)	40 (55,6%)	44 (57,9%)	
verblindet	313 (54,9%)	70 (53,0%)	32 (44,4%)	32 (42,1%)	
<b>Durstgefühl präoperativ*, n=773 (stark (5 – 10))</b>	98 (18,6%)	29 (24,6%)	17 (26,2%)	20 (31,7%)	<i>p = 0,044</i>
<b>Eingriffslokalisation* intraabdominell/ intrathorakal, n=826</b>	182 (33,1%)	56 (42,7%)	37 (52,9%)	40 (53,3%)	<i>p &lt; 0,001</i>
<b>Operationsdauer in Minuten, Median (Bereich)</b>	120 (30-585)	155 (35-510)	200 (20-520)	245 (50-615)	<i>p &lt; 0,001</i>
<b>Liegedauer periphere Station in Tagen, n=818, Median (Bereich)</b>	10 (1-115)	11 (1-99)	17,5 (4-112)	16 (4-78)	<i>p &lt; 0,001</i>
<b>Aufnahme auf die Intensivstation, n=165</b>	73 (12,8%)	34 (25,8%)	23 (31,9%)	35 (46,1%)	<i>p &lt; 0,001</i>
<b>Liegedauer Intensivstation in Tagen, n=163, Median (Bereich)</b>	0,9 (0,1-40,5)	0,9 (0,1-73,2)	2,7 (0,4-102,5)	5,1 (0,5-46,7)	<i>p &lt; 0,001</i>
<b>Sterblichkeit</b>	18 (3,3%)	6 (4,6%)	2 (2,9%)	4 (5,3%)	<i>p = 0,074</i>

### 3.2.3. Postoperativ kognitiv eingeschränkte Patienten

Die Patienten wurden sieben Tage und 3 Monate nach der präoperativen Messung erneut kognitiv getestet. Nach sieben Tagen waren 20,9% aller, zu diesem Zeitpunkt getesteten, Patienten, nach drei Monaten 9,4% aller, zu diesem Zeitpunkt getesteten, Patienten kognitiv eingeschränkt.

Bei den Basischarakteristika sowie den zum Krankenhausaufenthalt bzw. Eingriff erhobenen Daten unterschieden sich diese Patienten signifikant von kognitiv unauffälligen Patienten in Bezug auf das Alter ( $p < 0,001$ ), ASA-PS ( $p < 0,001$ ) und die postoperative Liegedauer sowohl auf einer peripheren Station ( $p < 0,001$ ) als auch auf der Intensivstation ( $p = 0,007$ ). Auch die alleinige Aufnahme auf eine Intensivstation ohne Berücksichtigung der Liegedauer ging mit einer signifikant erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer POCD einher. Ansonsten unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle dargestellt:

Tabelle 5. Vergleich der Basischarakteristika sowie der zum Krankenhausaufenthalt bzw. Eingriff erhobener Parameter in Bezug auf postoperativ kognitiv eingeschränkte und nicht eingeschränkte Patienten. Signifikante p-Werte sind *kursiv* gedruckt. \*Die %-Werte beziehen sich auf die jeweilige Spalte.  $n = 850$ , wenn nicht anders erwähnt. MMSE = Mini Mental State Examination, BMI = Body Mass Index, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification. BIS = Bispektraler Index, POCD = postoperative cognitive dysfunction.

	Keine POCD weder nach 7 Tagen noch nach 3 Monaten	POCD nach 7 Tagen	POCD nach 3 Monaten $\pm$ nach 7 Tagen	
	$n = 654$ (76,9%)	$n = 144$ (16,9%)	$n = 52$ (6,1%)	
<b>Alter (in Jahren, Mittelwert <math>\pm</math> SD)</b>	$69,1 \pm 6,2$	$71,2 \pm 6,4$	$71,6 \pm 6,6$	<i><math>p &lt; 0,001</math></i>
<b>Geschlecht*</b>				$p = 0,54$
Frauen	294 (45,0%)	72 (50,0%)	23 (44,2%)	
Männer	360 (55,0%)	72 (50,0%)	29 (55,8%)	
<b>BMI in <math>\text{kg}/\text{m}^2</math>, Median (Bereich)</b>	26,7 (16,3–48,4)	25,7 (17,0+40,0)	27,0 (17,4-38,8)	$p = 0,13$

## Ergebnisse

	Keine POCD weder nach 7 Tagen noch nach 3 Monaten	POCD nach 7 Tagen	POCD nach 3 Monaten ± nach 7 Tagen	
<b>MMSE, n=809, Median (Bereich)</b>	30 (24-30)	30 (24-30)	29 (24-30)	p = 0,18
<b>ASA-PS III/IV*, n=826</b>	261 (40%)	66 (46,2%)	33 (70,2%)	p < 0,001
<b>BIS-Monitoring</b>				p = 0,22
offen	300(45,9%)	74 (51,4%)	29 (55,8%)	
verblindet	354 (54,1%)	74 (48,6%)	23 (44,2%)	
<b>Durstgefühl präoperativ*, n=773</b>				p = 0,93
stark (5 – 10)	123 (21,0%)	28 (20,9%)	11 (23,4%)	
<b>Eingriffslokalisierung * intraabdominell/ intrathorakal, n=826</b>	243 (38,2%)	61 (42,7%)	11 (23,4%)	p = 0,062
<b>Operationsdauer in Minuten, n=842, Median (Bereich)</b>	137 (20-585)	145 (20-615)	142 (20-545)	p = 0,77
<b>Liegedauer periphere Station in Tagen, Median (Bereich)</b>	10 (1-112)	13 (3-73)	15 (2-115)	p < 0,001
<b>Aufnahme auf die Intensivstation, n=165</b>	113 (17,3%)	36 (25,0%)	16 (30,8%)	p = 0,11
<b>Liegedauer Intensiv- station in Tagen, n=163, Median (Bereich)</b>	0,9 (0,1-102,5)	3,2 (0,1-16,8)	1,0 (0,5-38,8)	p = 0,007
<b>Sterblichkeit</b>	22 (3,5%)	8 (5,6%)	0 (0,0%)	p = 0,18



## Ergebnisse

Die univariate Analyse ergab in Bezug auf den möglichen Zusammenhang eines postoperativen Delirs (POD) und einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) für eine POCD nach sieben Tagen einen signifikanten Zusammenhang, für eine POCD nach drei Monaten jedoch keinen signifikanten Zusammenhang. Trotzdem lag auch hier für Patienten ohne postoperatives Delir die niedrigste POCD-Rate vor. Dies ist in der nachfolgenden Tabelle sowie den Ringdiagrammen dargestellt.

Tabelle 6. Vergleich des Auftretens einer POCD (=postoperative cognitive dysfunction) nach sieben Tagen bzw. nach drei Monaten in Bezug auf postoperativ nicht delirante Patienten P<sup>-</sup>/POD<sup>-</sup> und delirante Patienten, aufgeteilt in P<sup>+</sup>/POD<sup>-</sup> (Delir im Aufwachraum), P<sup>+</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und P<sup>-</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) nach den DSM IV Kriterien. Signifikante p-Werte sind *kursiv* gedruckt. \*Die %-Werte beziehen sich auf die Anzahl der auf POCD getesteten Patienten der jeweiligen Untergruppe.

	P <sup>-</sup> /POD <sup>-</sup>	P <sup>+</sup> /POD <sup>-</sup>	P <sup>+</sup> /POD <sup>+</sup>	P <sup>-</sup> /POD <sup>+</sup>	
Anzahl aller Patienten	n= 570	n = 132	n = 72	n = 76	
Anzahl der jeweils auf POCD getesteten					
- nach sieben Tagen	n= 514	n=124	n=68	n=70	
- nach drei Monaten	n= 385	n= 77	n= 44	n= 47	
POCD nach sieben Tagen					
n=776	94 (18,3%)	28 (22,6%)	24 (35,3%)	16 (22,9%)	<i>p = 0,012</i>
POCD nach drei Monaten					
n=553	30 (7,8%)	7 (9,1%)	6 (13,6%)	9 (19,1%)	<i>p = 0,062</i>

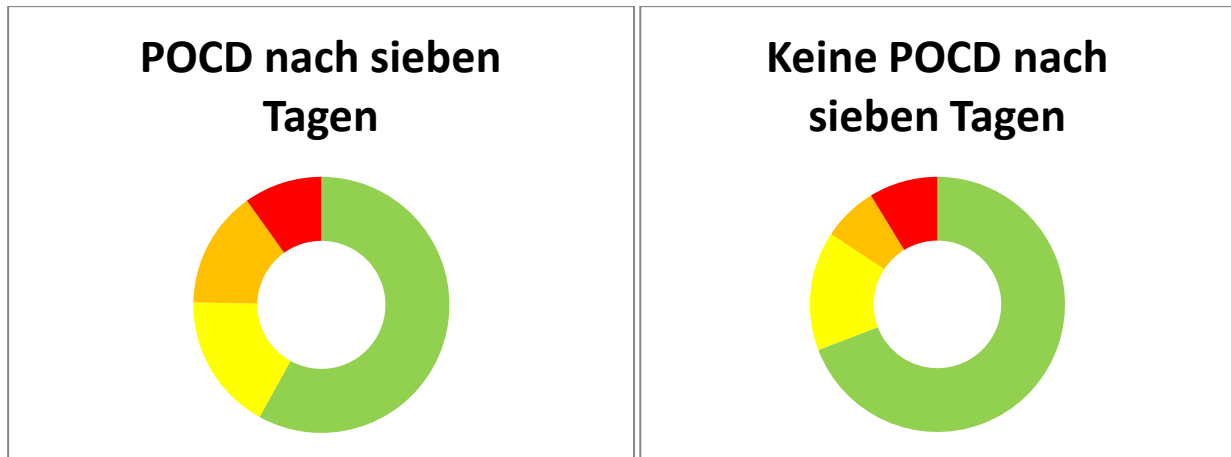


Abbildung 8: Dargestellt ist für Patienten mit POCD (= postoperative cognitive dysfunction) nach sieben Tagen (links) und Patienten ohne POCD nach sieben Tagen (rechts) die Aufteilung der unterschiedlichen Deliruntergruppen: postoperativ nicht delirante Patienten P-/POD<sup>-</sup> (grün) und delirante Patienten, aufgeteilt in P<sup>+</sup>/POD<sup>-</sup> (gelb, Delir im Aufwachraum), P<sup>+</sup>/POD<sup>+</sup> (orange, Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und P<sup>-</sup>/POD<sup>+</sup> (rot, Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) nach den DSM IV Kriterien.

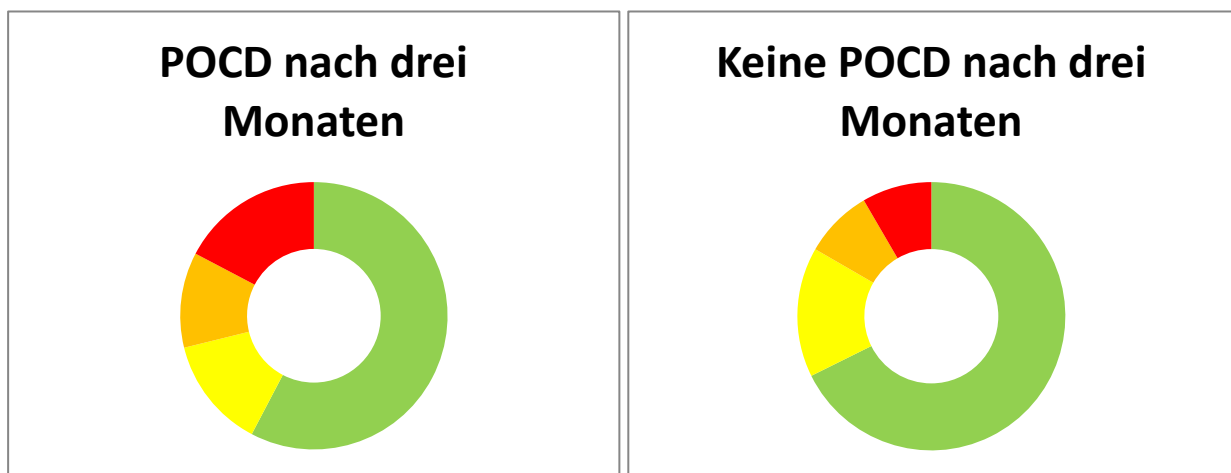


Abbildung 9: Dargestellt ist für Patienten mit POCD (= postoperative cognitive dysfunction) nach drei Monaten (links) und Patienten ohne POCD nach drei Monaten (rechts) die Aufteilung der unterschiedlichen Deliruntergruppen: postoperativ nicht delirante Patienten P-/POD<sup>-</sup> (grün) und delirante Patienten, aufgeteilt in P<sup>+</sup>/POD<sup>-</sup> (gelb, Delir im Aufwachraum), P<sup>+</sup>/POD<sup>+</sup> (orange, Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und P<sup>-</sup>/POD<sup>+</sup> (rot, Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) nach den DSM IV Kriterien.

### 3.3. Multivariate Analyse: Postoperatives Delir im Vergleich zu anderen möglichen unabhängigen Prädiktoren

#### 3.3.1. Analyse der Patienten mit vollständigem Datensatz, n=808

Postoperatives Delir gilt neben weiteren Faktoren als Risikofaktor für kognitive Einschränkungen im postoperativen Verlauf. Um den Einfluss des postoperativen

Delirs, aufgeteilt für eine POCD nach sieben Tagen und nach drei Monaten, quantitativ zu beschreiben, wurden Multivariabel-Analysen mittels Multilevelmodellen (Procedure *glimmix* in SAS) unter Einbezug aller vollständig vorliegenden Datensätze ( $n=808$ ) durchgeführt. Unabhängige Variable war – neben anderen Adjustierungsvariablen – das Auftreten eines postoperativen Delirs 60 Minuten nach Operationsende bis einschließlich am siebten postoperativen Tag. Adjustiert wurde hierbei für die nachfolgenden Parameter, bezogen auf die Patientengruppen mit unterschiedlichen Deliruntergruppierungen. Postoperativ nicht deliranter Patienten ( $P^-/POD^-$ ) dienten als Referenzgröße, nach den DSM IV Kriterien delirante Patienten waren aufgeteilt in  $P^+/POD^-$  (Delir im Aufwachraum),  $P^+/POD^+$  (Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und  $P^-/POD^+$  (Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7). Als Parameter wurden die in der univariaten Analyse (siehe 3.2.2.) signifikant unterschiedlichen Baselineparameter (Patientenalter, ASA PS-Wert (unterteilt in ASA-PS I/II und III/IV), Eingriffslokalisation (unterteilt in die Gruppen „intraabdominell/intrathorakal“ und „anderes Operationsgebiet“), Operationsdauer in Minuten (pro 10 Minuten-Abschnitte) und Aufnahme auf eine Intensivstation) angewandt. Zudem wurde, um einen Parameter für den kognitiven Vorzustand zu berücksichtigen, der MMSE-Wert (24-30) und, um dem Studientyp gerecht zu werden, der Randomisierungsstatus (BIS offen vs. BIS verblindet) einbezogen. Darüber hinaus wurde, um eine stratifizierte Analyse für POCD nach sieben Tagen und nach drei Monaten zu ermöglichen, ein Interaktionsterm für das postoperative Delir und den Zeitpunkt des Follow-Ups mit ins Modell genommen. Die Odds Ratios und die dazugehörigen 95%-Konfidenzintervalle wurden über das *lsmeans* bzw. *slice* Statement in SAS angefordert. Dabei zeigte sich das Patientenalter (OR 2,65, 95%-KI 1,02 - 1,07,  $p = 0,0009$ ) sowie die Aufnahme auf die Intensivstation (OR 1,56, 95%-KI 1,00 - 2,42,  $p = 0,049$ ) als unabhängiger Faktor für eine POCD nach sieben Tagen und nach drei Monaten.

Bezogen auf die verschiedenen Deliruntergruppen, konnte lediglich das Auftretens eines Delirs am OP-Abend und/oder bis zum postoperativen Tag 7 (Untergruppe  $P^-/POD^+$ ) als signifikanter Prädiktor für eine POCD nach drei Monaten ausgemacht werden: OR  $P^-/POD^-$  vs.  $P^-/POD^+$  2,65, 95%-KI 1,07 - 6,16,  $p = 0,035$ . Für eine POCD nach sieben Tagen war diese Untergruppe kein signifikanter Prädiktor. Für die Untergruppe  $P^+/POD^+$  (Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis

## Ergebnisse

postoperativer Tag 7) zeigte sich eine Tendenz zu POCD nach sieben Tagen, jedoch nicht nach drei Monaten (OR  $P^-/POD^-$  vs.  $P^+/POD^+$  = 1,72, 95%-KI 0,95 - 3,12,  $p = 0,073$ ). Für jegliche andere Untergruppierung, konnte kein signifikanter Prädiktor für eine POCD nach sieben Tagen oder drei Monaten ermittelt werden. Im folgenden Forest Plot sind alle einbezogenen Parameter dargestellt.

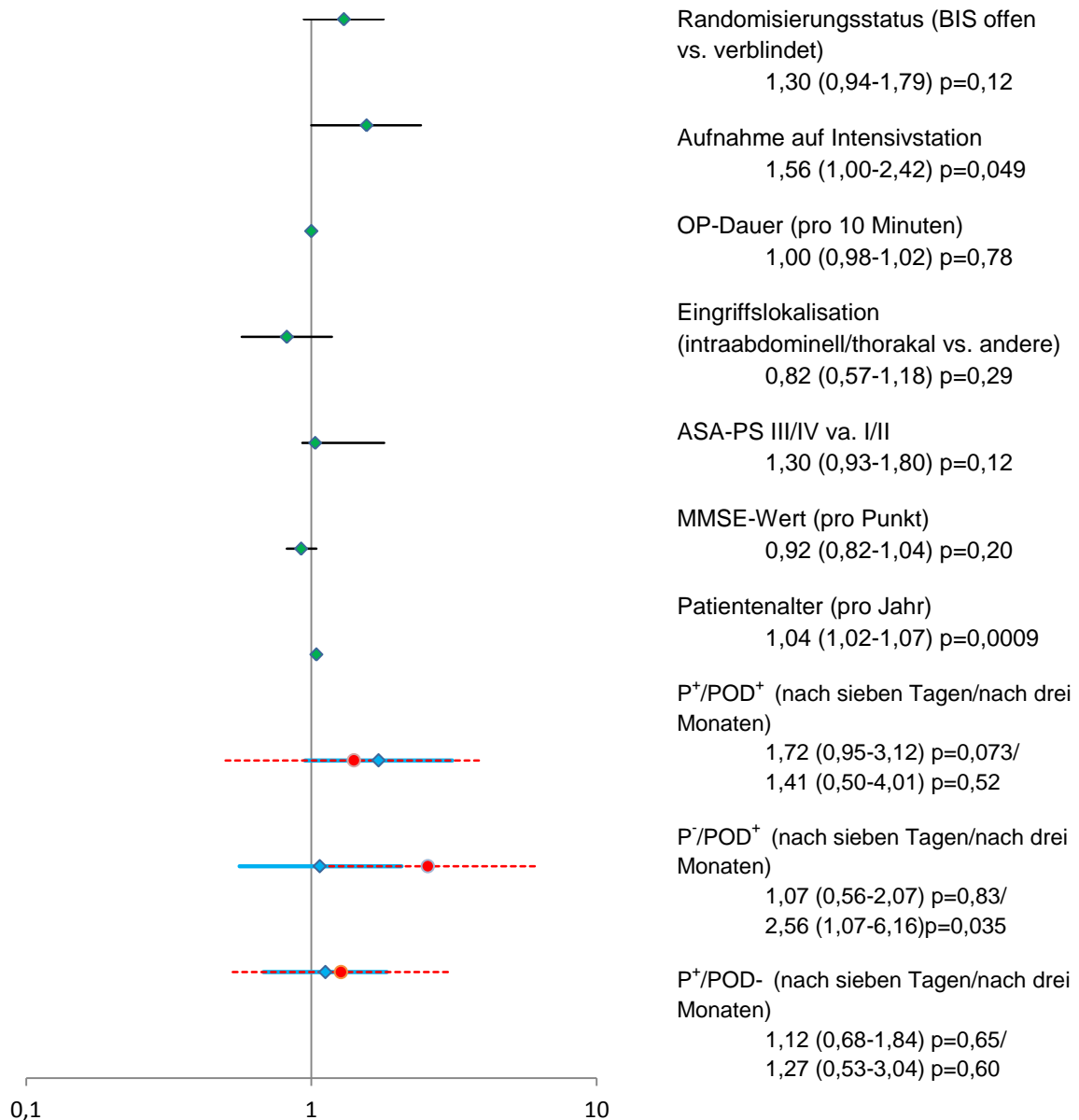


Abbildung 10: Forest Plot – Ergebnisse des Multilevelmodells mit POCD (=postoperative cognitive dysfunction) nach sieben Tagen (blau) und nach drei Monaten (rot) als Outcome bei der Frage nach POD (=postoperative delirium) als möglichen Prädiktor.  $n=808$ . In der rechten Spalte sind alle einbezogenen Parameter aufgelistet, OR (95%-KI), p-Wert. Postoperativ nicht delirante Patienten  $P^-/POD^-$  dienten als Referenzgröße. Delirante Patienten wurden aufgeteilt in  $P^+/POD^+$  (Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7),  $P^-/POD^+$  (Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und  $P^+/POD^-$  (Delir im Aufwachraum) nach den DSM IV Kriterien. MMSE = Mini Mental State Examination, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification. BIS = Bispektraler Index.

### **3.3.2. Analyse der Patienten mit unvollständigem Datensatz nach Imputation der fehlenden möglichen Risikofaktoren, n = 850**

Nach Imputation unabhängiger und abhängiger Variablen (n = 850) wurde in der univariaten Analyse mit einem p-Wert von 0,40 kein signifikanter Zusammenhang für eine POCD nach einer Woche oder drei Monaten festgestellt. Die Multivariabel-Analyse mit imputierten Datensätzen ergab lediglich für die Untergruppe „Delir im Aufwachraum“ und „Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7“ eine Tendenz zur Entstehung einer POCD nach einer Woche (OR 1,70, 95%-KI 0,97-2,97, p = 0,061), wobei höheres Alter (OR 1,06, 95%-KI 1,03-1,08, p < 0,001), der höhere ASA-PS (OR 1,59, 95%-KI 1,18-2,14, p = 0,0026) und die Eingriffslokalisation (OR 0,72, 95%-KI 0,52-1,00, p = 0,0478) unabhängige Prädiktoren für eine POCD waren. Eine Tendenz zur Entstehung einer POCD ergab sich auch für Patienten, die postoperativ auf eine Intensivstation aufgenommen werden mussten (OR 1,45, 95%-KI 0,98-2,14, p = 0,06). Im folgenden Forest Plot sind alle einbezogenen Parameter dargestellt.

## Ergebnisse

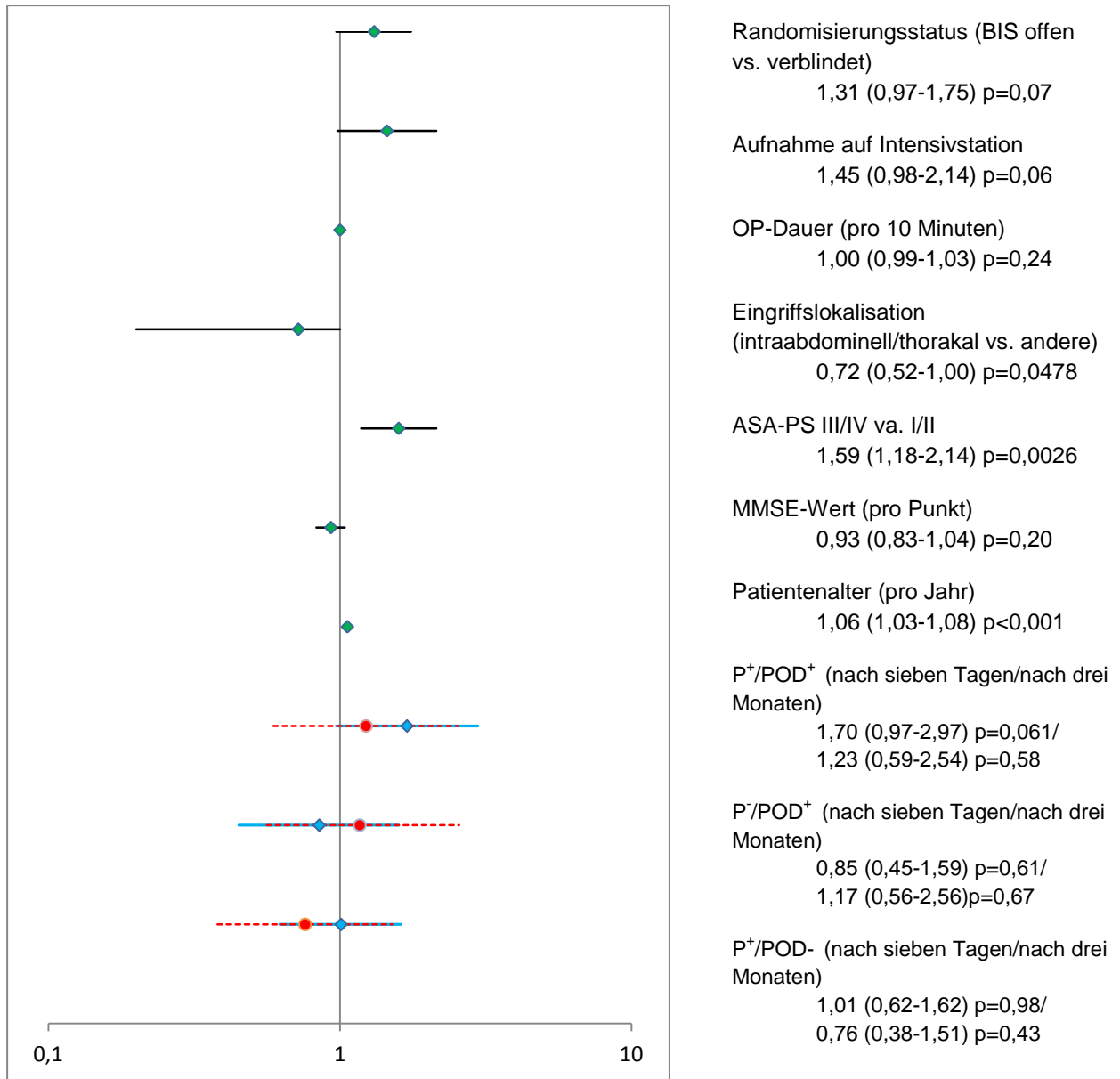


Abbildung 11: Forest Plot –Ergebnisse des Multilevelmodells nach Imputation der fehlenden möglichen Risikofaktoren mit POCD (=postoperative cognitive dysfunction) nach sieben Tagen (blau) und nach drei Monaten (rot) als Outcome bei der Frage nach POD (=postoperative delirium) als möglicher Prädiktor. n=850. In der rechten Spalte sind alle einbezogenen Parameter aufgelistet, OR (95%-KI), p-Wert. Postoperativ nicht delirante Patienten P<sup>-</sup>/POD<sup>-</sup> dienten als Referenzgröße. Delirante Patienten wurden aufgeteilt in P<sup>+</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7), P<sup>-</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und P<sup>+</sup>/POD<sup>-</sup> (Delir im Aufwachraum) nach den DSM IV Kriterien. MMSE = Mini Mental State Examination, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification. BIS = Bispektraler Index.

### **3.3.3. Analyse der Patienten mit unvollständigem Datensatz nach Imputation der fehlenden POCD Testergebnisse und der fehlenden möglichen Risikofaktoren, n = 1277**

Nach Imputation der fehlenden POCD-Testergebnisse sowie weiterer abhängiger und unabhängiger Variablen (n = 1277) wurde in der univariaten Analyse mit einem p-Wert von 0,47 sowie der Multivariabel-Analyse unter Einbezug der verschiedenen Deliruntergruppen kein signifikanter Zusammenhang für eine POCD nach einer Woche oder drei Monaten festgestellt. Die Multivariabel-Analyse ergab hier als unabhängige Risikofaktoren zur Entstehung einer POCD nach einer Woche und drei Monaten das höhere Alter (OR 1,07, 95%-KI 1,05-1,09,  $p < 0,001$ ), einen niedrigeren MMSE-Wert (OR 0,88, 95%-KI 0,82-0,96,  $p = 0,0027$ ), die Eingriffslokalisation (OR 0,72, 95%-KI 0,55-0,93,  $p = 0,0108$ ) sowie den höheren ASA-PS (OR 1,59, 95%-KI 1,18-2,14,  $p = 0,0026$ ). Im folgenden Forest Plot sind alle einbezogenen Parameter dargestellt.

## Ergebnisse

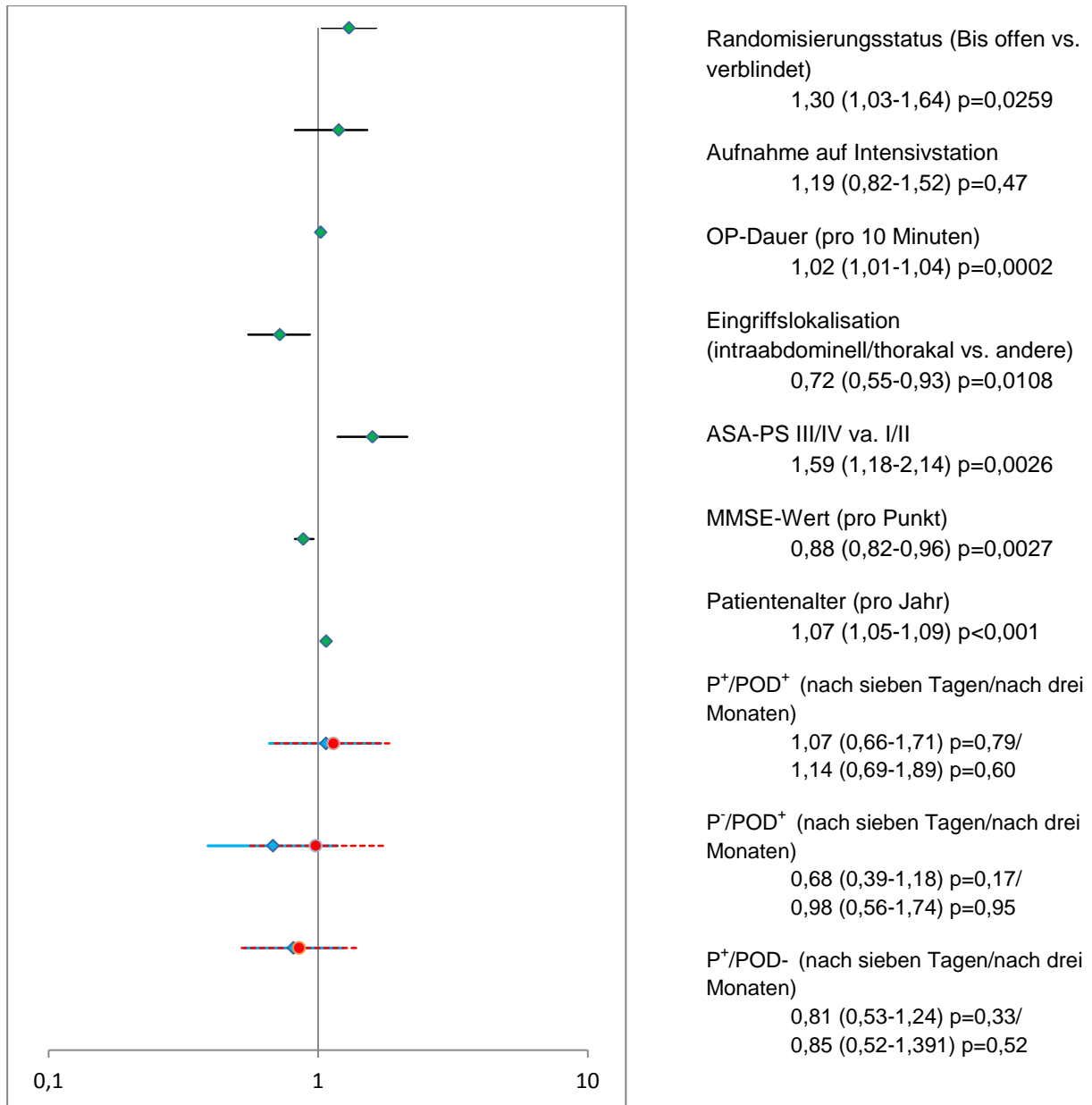


Abbildung 12: Forest Plot –Ergebnisse des Multilevelmodells nach Imputation der fehlenden POCD Testergebnisse und der fehlenden möglichen Risikofaktoren mit POCD (= postoperative cognitive dysfunction) nach sieben Tagen (blau) und nach drei Monaten (rot) als Outcome bei der Frage nach POD (=postoperative delirium) als möglicher Prädiktor. n=1277. In der rechten Spalte sind alle einbezogenen Parameter aufgelistet, OR (95%-KI), p-Wert. Postoperativ nicht delirante Patienten P<sup>-</sup>/POD<sup>-</sup> dienen als Referenzgröße. Delirante Patienten wurden aufgeteilt in P<sup>+</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7), P<sup>-</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und P<sup>+</sup>/POD<sup>-</sup> (Delir im Aufwachraum) nach den DSM IV Kriterien. MMSE = Mini Mental State Examination, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification. BIS = Bispektraler Index.



### 3.4. Vergleich der Basischarakteristika der Patienten mit vollständigen Datensätzen vs. der Patienten mit Loss to follow-up

Neben den 850 vollständig vorliegenden Datensätzen zu POD und POCD waren 427 Datensätze der zunächst 1277 randomisierten Patienten unvollständig (s. Flussdiagramm Kapitel 3.1.). Im Vergleich zu den Patienten, die bis zum Ende der Studiendauer teilnahmen, hatten die abbrechenden Patienten signifikant häufiger einen höheren ASA-PS (52% vs. 44%,  $p = 0,006$ ), der operative Eingriff (Median 155 min vs. 140 min,  $p = 0,032$ ) sowie der konsekutive Krankenhausaufenthalt sowohl auf der Normalstation (12 vs. 11Tage,  $p = 0,023$ ) als auch auf der Intensivstation (2,6 vs. 1,0 Tage,  $p < 0,001$ ) hatte länger gedauert und es bestand eine höhere Sterblichkeitsrate (9,4% vs. 3,6%,  $p < 0,001$ ). Nachfolgende Tabelle stellt dies und die anderen nicht signifikant unterschiedlichen Parameter detailliert dar.

Tabelle 7: Basischarakteristika und Delirium aller Patienten mit und ohne POCD(=postoperative cognitive dysfunction)-Screening nach drei Monaten,  $n=1277$ . MMSE = Mini Mental State Examination, ASA-PS = American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification. BIS = Bispektraler Index. BMI = Body Mass Index.

	Patienten mit vollständigem Datensatz $n=850$ (66,6%)	Studienabbrecher (Loss to follow-up) $n=427$ (33,4%)	
<b>Delirium</b>			$p = 0,06$
P <sup>-</sup> /POD <sup>-</sup>	570 (67,1%)	300 (70,3%)	
P <sup>+</sup> /POD <sup>-</sup>	132 (15,5%)	50 (11,7%)	
P <sup>-</sup> /POD <sup>+</sup>	72 (8,5%)	48 (11,2%)	
P <sup>+</sup> /POD <sup>+</sup>	76 (8,9%)	29 (6,8%)	
<b>BIS-Monitoring, n (%)</b>			$p = 0,32$
offen	403 (47,7%)	215 (50,4%)	
verblindet	447 (52,3%)	212 (49,6%)	
<b>Alter (in Jahren, Durchschnitt <math>\pm</math> SD)</b>	69,6 $\pm$ 6,3	70,0 $\pm$ 6,7	$p < 0,001$
<b>MMSE, <math>n=1124</math>, Median (Bereich)</b>	30 (24-30)	29 (24-30)	$p = 0,864$

## Ergebnisse

	Patienten mit vollständigem Datensatz	Studienabbrecher (Loss to follow-up)	
	n = 850 (66,6%)	n=427 (33,4%)	
<b>BMI in kg/m<sup>2</sup>, n=1207, Median (Bereich)</b>	26,6 (16,3-48,4)	6,0 (15,9-57,6)	p = 0,09
<b>Geschlecht</b>			p = 0,864
Frauen	389 (45,8%)	72 (50,0%)	
Männer	461 (54,2%)	72 (50,0%)	
<b>ASA-PS, n = 1158</b>			p = 0,006
I/II	466 (56,4%)	153 (47,6%)	
III/IV	360 (43,6%)	174 (52,4%)	
<b>Durstgefühl präoperativ, n = 1100</b>			p = 0,60
leicht (0 – 4)	609 (79,8%)	353 (77,4%)	
stark (5 – 10)	164 (21,2%)	74 (22,6%)	
<b>Eingriffslokalisierung* intraabdominell/ intrathorakal, n=1158</b>	315 (43,6%)	146 (44,0%)	p = 0,066
<b>Operationsdauer in Minuten, n = 1189, Median (Bereich)</b>	140 (20-615)	155 (10-555)	p = 0,032
<b>Liegedauer periphere Station in Tagen, n=1208, Median (Bereich)</b>	11 ( 1-115)	12 (1-224)	p = 0,023
<b>Aufnahme auf die Intensivstation, n(%)</b>	164 (21,2%)	96 (22,5%)	p = 0,20
<b>Liegedauer Intensivstation in Tagen, n=261, Median (Bereich)</b>	1,0 (0,1-102,5)	2,8 (0,2-94,1)	p < 0,001
<b>Sterblichkeit (n=1157), n(%)</b>	30 (3,6%)	31 (9,4%)	p < 0,001

## 4.0 Diskussion

Das Hauptergebnis dieser Sekundäranalyse der prospektiven randomisierten klinischen Observationsstudie des Universitätsklinikums Charité Berlin, Abteilung für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, mit dem Titel „Surgery Depth of Anesthesia and Cognitive Outcome“, die den Einfluss BIS-Monitoring-gestützter Anästhesie analysierte, unterstütze die These, dass postoperatives Delir postoperative kognitive Dysfunktion nach einer Woche und nach drei Monaten nach sich zieht, nicht. Bei Betrachtung unterschiedlicher Deliruntergruppen ergaben sich zwar einige signifikante oder zumindest tendenzielle Zusammenhänge, der Gesamteinfluss war jedoch nicht signifikant. Im Folgenden werden die Ergebnisse differenziert diskutiert.

### 4.1. Studienpopulation

Zur Auswertung lagen für diese Arbeit die Datensätze von 850 Patienten vor. Diese Patienten wurden systematisch rekrutiert und in die Studie anhand von vorher definierten Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen. Es lag ein gemischtes Kollektiv mit Patienten aller großen chirurgischen Fachrichtungen, die am Campus Charité Mitte und Campus Charité Virchow Klinikum vertreten sind, vor. Dies waren Allgemein- und Viszeralchirurgie, Orthopädie und Unfallchirurgie, Herz-/Thoraxchirurgie, Neurochirurgie, Gynäkologie sowie Urologie. Unterteilt in die Gruppen „intraabdominell/intrathorakal“ und „andere Eingriffsorte“ lag die Gewichtung bei circa eins zu drei.

Es wurden nahezu gleich viele Frauen wie Männer eingeschlossen (389 bzw. 461 Personen), wobei der ASA-PS Wert bei knapp der Hälfte der Patienten mit III oder IV klassifiziert wurde. Dies entspricht weder einem gesundheitlich besonders eingeschränkten noch einem besonders gesundem Kollektiv. Auch das Alter, der MMSE-Wert, die Operations- und postoperative Liegedauer, sowohl auf der Intensivstation als auch auf peripheren Stationen, lagen im Mittel bei im Vergleich zu anderen großen Studien unauffälligen Zahlenwerten<sup>66,67</sup>. Das präoperative Durstgefühl war bei 21% der Patienten mittelstark bis stark ausgeprägt. Letztgenannte Eigenschaft war demnach nicht über die Maße vertreten und wurde nicht als Störfaktor bei der Auswertung betrachtet.

Somit handelt es sich insgesamt um ein unauffälliges gemischtes Patientenkollektiv, bei dem keine besondere Tendenz zur Entwicklung eines postoperativen Delirs oder einer POCD besteht.

## **4.2. Inzidenzen von postoperativem Delir und POCD**

### **4.2.1. Die Inzidenz des postoperativen Delirs**

In unserer Studie trat bei Patienten, welche nach drei Monaten zur erneuten kognitiven Messung zur Verfügung standen, ein postoperatives Delir gemessen mit zum Zeitpunkt der Datenerhebung gültigen Goldstandard (DSM IV Kriterien) mit einer Inzidenz von 32,9 % auf. Dies liegt im Rahmen der bisher berichteten Delirinzidenz bei nichtkardialen Eingriffen<sup>7</sup>. Bei Patienten mit Hüftgelenkfraktur konnte in einer Studie, deren Ergebnisse 2011 veröffentlicht wurden, nur 26 % mit Delir identifiziert werden<sup>102</sup>. Im Gegensatz dazu ist die bei uns gemessene Inzidenz etwas höher. Dies kann darin begründet sein, dass in unserer Studie über einen längeren Zeitraum ab 60 Minuten nach Narkoseende und zudem zweimal täglich, um dem fluktuierenden Charakter des Delirs gerecht zu werden, ein Delirscreening durchgeführt wurde. Ansaloni et al. berichten von nur 13 % Delirinzidenz bei einem unserem ähnlichen Patientenkollektiv und Delirscreening. Es wurden die Daten von 351 Patienten im Alter von über 65 Jahren mit allgemein chirurgischen Eingriffen im Rahmen einer observierenden Fall-Kontrollstudie analysiert. Bei dieser Studie wurden jedoch keine orthopädischen bzw. unfallchirurgischen Patienten rekrutiert, sodass sich dadurch die deutlich geringere Inzidenz im Vergleich zu unserer Analyse mit circa einem Drittel traumatologischen Patienten, welche bekanntermaßen häufiger ein postoperatives Delir erleiden<sup>103</sup>, erklären lässt.

### **4.2.2. Die Inzidenz der POCD**

Bei 20,9 % der Patienten konnte nach sieben Tagen, bei 9,4% der Patienten nach drei Monaten postoperativ eine kognitive Dysfunktion detektiert werden. Im Vergleich zu anderen größeren Arbeiten, welche die POCD Inzidenz nach einer Woche und nach drei Monaten bei mindestens 60 Jahre alten Patienten mit nicht-kardialen Eingriffen erhoben, liegt die POCD-Inzidenz bei uns für eine frühe POCD am unteren Rand der bisher beschriebenen Werten, für eine späte POCD etwas bis deutlich niedriger.

So ergab die Auswertung der ISPOCD1-Daten 1998 eine 26%-ige POCD-Inzidenz nach sieben Tagen und 10%-ige POCD-Inzidenz nach drei Monaten<sup>66</sup>. Die Inzidenzen für eine frühe und späte POCD lagen in einer 2008 veröffentlichten Studie mit 41% bzw. 13% bei einer Teilgruppe von 138 Patienten im Alter von über 60 Jahren insbesondere für eine POCD bei Entlassung aus dem Krankenhaus (im Median postoperativer Tag sechs) höher<sup>67</sup>. Rasmussen et al. erfassten 20% POCD-Inzidenz nach einer Woche und 14% POCD-Inzidenz bei 438 Patienten im Rahmen der ISPOCD2-Studie bei Patienten mit Operationen unter allgemeiner Anästhesie<sup>104</sup>.

Bei den drei genannten Studien war der Ausfall der Patienten, die nach einer Woche, aber nicht nach drei Monaten getestet werden konnten jedoch deutlich geringer und lag im Vergleich zu ca. einem Drittel Loss-to-Follow-Up bei uns, nur bei je ca. 7-10% sodass in unserer Auswertung möglicherweise eine geringere POCD-Inzidenz nach drei Monaten auftrat, da betroffene Patienten nicht mehr für eine Messung zur Verfügung standen. Somit besteht die Möglichkeit, dass die Inzidenz einer POCD in der Realität auch bei unserem Patientenkollektiv höher lag, jedoch mangels durchgeführter Messungen nicht erfasst wurde (siehe Methodenkritik, 4.6.).

### **4.3. Risikofaktoren und Outcome deliranter Patienten**

#### **4.3.1. Baselineparameter deliranter Patienten**

Die Patientengruppen „Delir“ und „kein Delir“ unterschieden sich in der univariaten Analyse signifikant in den Basisparametern Alter ( $p < 0,001$ ), ASA-PS ( $p < 0,001$ ), Operationsdauer ( $p < 0,001$ ) und Eingriffslokalisation ( $p < 0,001$ ) sowie präoperatives mittelstarkes bis starkes Durstgefühl ( $p = 0,044$ ). Somit konnten hier bereits bekannte Risikofaktoren bestätigt werden<sup>5,20,21,23,24</sup>.

Der Einfluss des Faktors präoperativer kognitiver Einschränkung - in unserer Arbeit gleichgesetzt mit einem niedrigeren MMSE-Wert, der bisher als Risikofaktor beschrieben wurde, konnte in unserer Arbeit mit einem p-Wert von 0,97 nicht bestätigt werden<sup>7</sup>.

Das Geschlecht ( $p = 0,83$ ) und der BMI ( $p = 0,75$ ), beides bisher, wie in einer Übersichtsarbeit von Dasgupta et al. 2006 ausgeführt nicht eindeutig als Risikofaktor identifiziert, zeigte in unserer Arbeit ebenfalls keinen Einfluss auf die Entstehung eines

postoperativen Delirs<sup>7</sup>. Neuere Studien konnten jedoch männliches Geschlecht<sup>37,102</sup> und einen niedrigeren BMI<sup>102</sup> als Risikofaktor für ein postoperatives Delir darstellen.

Der Einfluss eines offenen BIS-Monitoring im Gegensatz zu einem verblindeten BIS-Monitoring auf die Entstehung eines postoperativen Delirs war in dieser Sekundäranalyse nicht signifikant ( $p = 0,09$ ). Dies ist diskrepant zu den Ergebnissen der Auswertung der Daten, die für die Publikation des primären Endpunkts der Studie verwendet wurden, wobei die Anzahl der Datensätze mit 1155 deutlich höher war, als die von uns analysierte Teilgruppe von 850 Patienten<sup>26</sup>.

Im Vergleich der Baselineparameter der Studienteilnehmer mit vollständigem Datensatz ( $n = 850$ ) und der Studienabbrecher ( $n = 427$ ) unterschieden sich diese Gruppen in Bezug auf die bisher genannten Parameter beim Alter ( $p = 0,001$ ), wobei Studienabbrecher älter waren, beim ASA-PS ( $p = 0,006$ ), wobei Studienabbrecher hier höhere Werte hatten, und beim präoperativen MMSE-Wert ( $p < 0,001$ ), wobei Studienabbrecher einen niedrigeren Wert hatten. Zudem dauerte die Operation bei Studienabbrechern signifikant länger ( $p = 0,032$ ). Der Einfluss dieser Feststellung wird im Kapitel 4.4.1 diskutiert.

### **4.3.2. Outcome deliranter Patienten**

Eine verlängerte Liegedauer auf der peripheren Station sowie die Aufnahme und längere Liegedauer auf einer Intensivstation ( $p < 0,001$ ) konnte bei deliranten Patienten signifikant häufiger beobachtet werden. Diese negativen Folgen sind in der Literatur bereits mehrfach berichtet worden<sup>30-32,105</sup>.

Im Vergleich der postoperativ erhobenen Baselineparameter der Studienteilnehmer mit vollständigem Datensatz ( $n = 850$ ) und der Studienabbrecher ( $n = 427$ ) unterschieden sich diese Gruppen in Bezug auf die postoperativ erhobenen Parameter bei der Dauer des Aufenthalts auf einer peripheren Station ( $p = 0,023$ ) und auf der Intensivstation ( $p < 0,001$ ), wobei Studienabbrecher jeweils eine längere Verweildauer hatten. Der Einfluss dieser Feststellung wird im Kapitel 4.4.1 diskutiert.

Auf die möglichen Zusammenhänge eines postoperativen Delirs und postoperative kognitive Funktionseinbuße, soll im folgenden Teil der Arbeit tiefergehend eingegangen werden.

Nicht beobachtet wurde das langfristige, über den Zeitraum von drei Monaten hinausgehende, Outcome der Patienten. Dadurch kann zum langfristigen kognitiven Verlauf und der möglichen Entstehung einer Demenz keine Aussage gemacht werden.

Die Mortalität war bei deliranten Patienten mit einem p-Wert von 0,74 nicht signifikant erhöht. Dies ist im Vergleich zu bisher erhobenen Daten in anderen Studien diskrepant<sup>32,34,36,37</sup>, wobei in unserer Studie Studienabbrecher signifikant häufiger verstorben waren ( $p < 0,001$ ) und bei diesen ein Delir möglicherweise vorher nicht mehr detektiert werden konnte. Außerdem brachen 40 der Patienten aus unbekanntem Gründen die Studienteilnahme im Zeitraum zwischen der Entlassung und der kognitiven Testung nach drei Monaten ab, sodass diese möglicherweise ebenfalls verstorben waren und somit die Mortalitätsrate in der Realität noch höher liegt als die Datenlage es widerspiegelt.

#### **4.4. Risikofaktoren und unabhängige Prädiktoren für eine POCD**

##### **4.4.1. Präoperative und perioperative Baselineparameter in der univariaten und multivariaten Analyse für Patienten mit vollständigem Datensatz, n=808**

Die Patientengruppe mit einer POCD nach einer Woche und/oder nach drei Monaten unterschied sich von der kognitiv unauffälligen Patientengruppe in der univariaten Analyse signifikant bei den Baselineparametern Alter ( $p < 0,001$ ), ASA-PS ( $p < 0,001$ ) und periphere Liegedauer ( $p < 0,001$ ), Aufnahme auf eine Intensivstation ( $p = 0,011$ ) und dortige Liegedauer ( $p = 0,007$ ). In der multivariaten Analyse hatten hiervon nur das Alter und die Aufnahme auf eine Intensivstation Bestand.

Bisher wurde in anderen Arbeiten ebenfalls das höhere Alter am unumstrittensten als Risikofaktor für eine POCD identifiziert<sup>66-68</sup>.

Mit dem ASA-PS-Wert konnte in der rein beobachtenden univariaten Analyse ein weiterer Risikofaktor, der in der Literatur häufig genannt wird, bestätigt werden<sup>67</sup>. In der multivariaten Analyse hatte er keinen Bestand gegenüber anderen Risikofaktoren, wobei diskutiert werden muss, dass Patienten mit einem höheren ASA-PS-Wert signifikant häufiger aus der Studie ausschieden ( $p = 0,006$ ) und somit diese Patienten

das Ergebnis verzerren. Dies spiegelt das Ergebnis der Analyse mit imputierten Datensätzen (siehe folgendes Kapitel 4.2.2) wider.

Eine längere Liegedauer auf peripheren Stationen zog ebenfalls eine gehäufte POCD Inzidenz nach sich und wurde bereits von Canet et al 2003 und Monk et al. 2008 als möglicher Risikofaktor für eine POCD beschrieben<sup>67,69</sup>. Es besteht hierbei die Möglichkeit, dass die kognitive Einschränkung zu der verlängerten Liegedauer führte. Somit ist die Richtung der Assoziation nicht eindeutig. Aus diesem Grund wurde die Liegedauer in der multivariaten Analyse nicht berücksichtigt.

Die Aufnahme auf eine Intensivstation, die wir ebenfalls als signifikant erhöht bei Patienten mit POCD feststellen konnten, zeigte bei Monk et al. 2008 keinen Zusammenhang mit einer POCD<sup>67</sup>.

Wir konnten in unserem Patientenkollektiv nach Ausschluss stark kognitiv beeinträchtigter Patienten (MMSE < 24) einen niedrigeren MMSE-Wert ( $p = 0,18$  in der univariaten bzw.  $p = 0,20$  im Multilevelmodell) nicht in Zusammenhang mit einer POCD setzen. Dies widerspricht zwar zunächst der bisher bekannten Vermutung, dass eine kognitive präoperative Einschränkung ein schlechteres postoperatives kognitives Outcome<sup>68</sup> nach sich zieht, andererseits kann durch den Ausschluss stark eingeschränkter Patienten davon ausgegangen werden, dass die POCD Inzidenz bei diesen Patienten in der Realität höher ist. Nach Imputation fehlender Daten (s. folgendes Kapitel 4.2.2) konnte auch in unserer Studie eine präoperative kognitive Einschränkung als unabhängiger Risikofaktor für eine POCD festgestellt werden.

Nicht signifikant zu einer POCD führend, war auch die länger andauernde Operationsdauer ( $p = 0,77$  in der univariaten bzw.  $p = 0,78$  im Multilevelmodell). Moller et al. fanden in der ISPOCD Studie mit steigender Operationsdauer (> 2 Stunden) zwar ein gehäuftes Auftreten einer POCD nach einer Woche, allerdings nicht nach drei Monaten<sup>66</sup>. Canet et al. veröffentlichten 2003 eine POCD-Inzidenz von 6,6% nach drei Monaten bei Patienten mit kleineren und kürzeren operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie. Hier lag die Operationsdauer im Median bei nur 33 Minuten.

Die Eingriffslokalisation ( $p = 0,062$  in der univariaten bzw.  $p = 0,29$  im Multilevelmodell) und das präoperative Durstgefühl ( $p = 0,93$  in der univariaten Analyse) spielten bei der Entstehung einer POCD im Gegensatz zu der eines postoperativen Delirs keine Rolle.



Evered et al. verglichen in ihrer 2011 veröffentlichten Studie kardiale Eingriffe mit Hüftgelenkoperationen und fanden hierbei ebenfalls keinen Einfluss der verschiedenen Operationsarten auf die Inzidenz einer POCD nach drei Monaten<sup>72</sup>. Allgemeinchirurgische und andere Eingriffe wurden in dieser Studie jedoch, im Gegensatz zu unserer Studie, nicht beobachtet. Zum Einfluss des präoperativen Durstgefühls bzw. Dehydrierung auf eine POCD liegen keine Vergleichsdaten vor.

Insgesamt waren die in dieser Arbeit identifizierten Risiko- bzw. richtungsweisenden Faktoren für eine POCD auch bei den Risiko bzw. richtungsweisenden Faktoren für ein postoperatives Delir vertreten.

#### **4.4.2. Präoperative und perioperative Baselineparameter in der multivariaten Analyse für Patienten mit unvollständigem Datensatz nach Imputation unabhängiger und abhängiger Variablen**

Nach Imputation der fehlenden möglichen Risikofaktoren (n = 850) wurden ein höheres Alter (p < 0,001), der höhere ASA-PS (p = 0,0026) und die Eingriffslokalisierung (p = 0,0478) als unabhängige Prädiktoren für eine POCD nach einer Woche und nach drei Monaten identifiziert.

Nach Imputation der fehlenden POCD-Testergebnisse und möglichen Risikofaktoren (n = 1277) wurde in der multivariaten Analyse als unabhängige Risikofaktoren zur Entstehung einer POCD nach einer Woche und drei Monaten das höhere Alter (p < 0,001), einen niedrigeren MMSE-Wert (p = 0,0027), die Eingriffslokalisierung (p = 0,0108) sowie den höheren ASA-PS (p = 0,0026) ermittelt.

Das Alter wurde bereits in der uni- bzw. multivariaten Analyse der vollständigen Datensätze als unabhängiger Risikofaktor bestätigt. Der ASA-PS-Wert hingegen hatte zunächst in der multivariaten Analyse (s. vorheriges Kapitel 4.4.1) keinen Bestand, wohingegen er nach Imputation wie in der Literatur vorbeschrieben ebenfalls als unabhängiger Risikofaktor angesehen werden kann<sup>67</sup>.

Die Eingriffslokalisierung scheint nach Imputation der fehlenden Daten sowohl für eine POCD nach einer Woche als auch nach drei Monaten auch ein unabhängiger Risikofaktor zu sein. Dies ist insbesondere zu erwähnen, da beim direkten Vergleich der

Studienteilnehmer mit vollständigem Datensatz und der Studienabbrecher hier zwar eine Tendenz ( $p = 0,062$ ) zum häufigeren Studienabbruch von Patienten mit abdominellen oder thorakalen Eingriffen bestand, jedoch keine Signifikanz<sup>67</sup>

Ein niedrigerer MMSE-Wert zog nach Imputation für fehlende POCD-Testergebnisse und fehlende mögliche Risikofaktoren signifikant häufiger eine POCD nach einer Woche und nach drei Monaten nach sich. Dies wurde bereits in der Literatur vorbeschrieben<sup>68,77</sup>.

#### **4.4.3. Postoperatives Delir und POCD**

Unsere Datenauswertung ergab in der univariaten Analyse, stratifiziert für die unterschiedlichen Deliruntergruppen - postoperativ nicht delirante Patienten P<sup>-</sup>/POD<sup>-</sup> (als Referenzgröße) und delirante Patienten, aufgeteilt in P<sup>+</sup>/POD<sup>-</sup> (Delir im Aufwachraum), P<sup>+</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir im Aufwachraum und am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) und P<sup>-</sup>/POD<sup>+</sup> (Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7) nach den DSM IV Kriterien – einen signifikanten Einfluss des postoperativen Delirs auf die Entstehung einer POCD nach einer Woche ( $p = 0,012$ ). Trotz einer starken richtungsweisenden Tendenz in der univariaten Analyse konnte für eine POCD nach drei Monaten knapp kein signifikanter Zusammenhang ( $p = 0,062$ ) gezeigt werden. Rudolph et al. berichten in einer 2008 durchgeführten sekundären Analyse der ISPOCD-Daten<sup>66</sup> ebenfalls von einem Zusammenhang zwischen postoperativen Delir und POCD nach einer Woche, jedoch nicht nach drei Monaten<sup>75</sup>. Auch Monk et al. fanden zwar am Entlasstag, jedoch nicht nach drei Monaten einen Zusammenhang zwischen dem postoperativen Delir und der POCD<sup>67</sup>. Während im Rahmen der ISPOCD-Studie ein Delir postoperativ bis zum siebten Tag anhand der DSM IV Kriterien diagnostiziert wurden, screeneten Monk et al. ihre Patienten mit dem CAM-Test auf ein Delir über einen Zeitraum von drei Tagen postoperativ.

Um in unserer Studie den Zeitpunkt des Auftretens eines postoperativen Delirs und das damit verbundene Auftreten einer POCD genauer einzugrenzen, erfolgte eine Multilevelmodell-Analyse, die neben den unterschiedlichen Deliruntergruppen die Baselineparameter, die in der univariaten Analyse eine Signifikanz gezeigt hatten sowie den MMSE-Wert, um einen Parameter zur Einschätzung der präoperativen kognitiven Status zu berücksichtigen, einschloss.

Hierbei zeigte sich, wie im vorherigen Kapitel 4.1.1. diskutiert, dass das Patientenalter sowie die Aufnahme auf die Intensivstation einen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer POCD nach einer Woche und nach drei Monaten hatte. Aufgeteilt für die unterschiedlichen Deliruntergruppen waren Patienten mit „Delir im Aufwachraum“ und „Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7“, tendenziell häufiger von einer POCD am postoperativ siebten Tag bzw. am Entlasstag, falls dieser vorher war, betroffen. Die anderen Untergruppen – „Delir im Aufwachraum“ oder „Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7“ zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit einer POCD nach einer Woche. Für eine POCD nach drei Monaten ergab sich ein „Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7,“ aber nicht „Delir im Aufwachraum“, als unabhängiger Risikofaktor. Ein „Delir im Aufwachraum“ allein, oder ein „Delir im Aufwachraum“ und ein „Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7“, zog keine POCD nach drei Monaten nach sich.

Nach Imputation der fehlenden möglichen Risikofaktoren ( $n = 850$ ) wurde in der univariaten Analyse mit einem  $p$ -Wert von 0,40 kein signifikanter Zusammenhang für eine POCD nach einer Woche oder drei Monaten festgestellt. Die multivariate Analyse ergab hier lediglich für die Untergruppe „Delir im Aufwachraum“ und „Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7“ eine Tendenz zur Entstehung einer POCD nach einer Woche ( $p = 0,061$ ), wobei - wie bereits im vorherigen Kapitel 4.4.1 diskutiert - höheres Alter ( $p < 0,001$ ), der höhere ASA-PS ( $p = 0,0026$ ) und die Eingriffslokalisation ( $p = 0,0478$ ) unabhängige Prädiktoren für eine POCD waren.

Nach Imputation der fehlenden POCD-Testergebnisse und möglichen Risikofaktoren ( $n = 1277$ ) wurde in der univariaten Analyse mit einem  $p$ -Wert von 0,47 sowie der multivariaten Analyse unter Einbezug der verschiedenen Deliruntergruppen kein signifikanter Zusammenhang für eine POCD nach einer Woche oder drei Monaten festgestellt. Die multivariate Analyse ergab hier - wie bereits ebenfalls im vorherigen Kapitel 4.4.1 diskutiert - als unabhängige Risikofaktoren zur Entstehung einer POCD nach einer Woche und drei Monaten das höhere Alter ( $p < 0,001$ ), einen niedrigeren MMSE-Wert ( $p = 0,0027$ ), die Eingriffslokalisation ( $p = 0,0108$ ) sowie den höheren ASA-PS ( $p = 0,0026$ ).

Die Aufteilung in unterschiedliche Deliruntergruppen, je nach Zeitpunkt des Auftretens, wurde in bisherigen Studien und in der Literatur nicht berücksichtigt, sodass hier kein Vergleich zu Vordaten möglich ist.

#### **4.5. Klinische Anwendung**

Während in unserer Analyse postoperatives Delir zwar keinen signifikanten Gesamteinfluss auf postoperative kognitive Dysfunktion hatte und nicht als modifizierbarer Risikofaktor gelten kann, hatten verschiedene Untergruppierungen, wie zum Beispiel kein „Delir im Aufwachraum“ aber „Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7“ für POCD nach drei Monaten, bzw. „Delir im Aufwachraum“ und „Delir am OP-Abend und/oder bis postoperativer Tag 7“ für POCD nach einer Woche, als signifikanter bzw. zumindest tendenzieller Risikofaktor Bestand. Letzteres zeigte sich auch nach Imputation für fehlende mögliche Risikofaktoren. Dies führt zumindest zu der Vermutung, dass möglicherweise der Zeitpunkt des Auftretens in Zukunft genauere Analyse bedarf und die Beobachtung der Patienten in Hinblick auf ein postoperatives Delir auch noch Tage nach dem operativen Eingriff sinnvoll ist.

Ein 2016 veröffentlichtes Modell von Inouye et al zeigt nach Analyse der Daten der SAGES-Studie (Successful Aging after Elective Surgery), einen biphasischen Verlauf von POCD nach postoperativem Delir mit Höhepunkten der kognitiven Dysfunktion nach einem Monat sowie dann erst wieder nach 36 Monaten. Für den Zeitraum dazwischen, in den auch unser Messzeitpunkt nach drei Monaten fällt, wird eine Erholungsphase postuliert<sup>106</sup>. Dies könnte bedeuten, dass auch unser Patientenkollektiv später durch den operativen Eingriff kognitive Defizite hatte und aufgrund des dann zu frühen Messzeitpunkts nicht erfasst wurde. Somit ist möglicherweise im klinischen Alltag bei Neuauftreten von kognitiven Defiziten auch Monate bis Jahre nach einer Operation und einem postoperativen Delir dieses als ursächlich mit einzubeziehen.

Da nicht alle Patienten mit postoperativem Delir auch eine POCD entwickelten und die Entstehung multifaktoriell (s. Kapitel 1.1.3) ist, könnte dadurch, dass verschiedene Delirformen als eine Gruppe „Delir“ zusammengefasst wurde, die Ergebnisse verzerrt haben. Zukünftig wäre also ein ergänzender Ansatz bei der Datenerhebung bzw. bei postoperativ deliranten Patienten an sich, die Ätiologie genauer zu betrachten und differenziert zu analysieren.

Die Analyse der Studienabbrecher vs. der Patienten mit vollständigem Datensatz, erbrachte, dass Studienabbrecher häufig Patienten mit höherem ASA-PS-Wert waren und so waren diese Patienten nach Imputation auch häufiger von POCD betroffen, nach der rein beobachtenden Analyse jedoch nicht. Im Alltag könnte dies die Vermutung nahe legen, dass Patienten, denen es von vornherein körperlich schlechter geht, zu einem späteren Zeitpunkt an dem kognitive Einschränkungen auftreten nicht mehr in Erscheinung treten und somit die Dunkelziffer aufgrund weniger Arztkontakte oder auch wenn bei Arztkontakten körperliche statt kognitive Defizite überwiegen, höher ist.

Im Gegensatz dazu waren Faktoren wie die Aufnahme auf eine Intensivstation oder die Eingriffslokalisation nicht häufiger mit Studienabbruch assoziiert, traten jedoch bei der beobachtenden Analyse sowie der Imputationsanalyse mit unterschiedlichem deutlichem Einfluss in Erscheinung. Daher legen die Ergebnisse der Imputationsanalysen nahe, dass diese Analyse vor allem für bekannte Risikofaktoren wie das Alter und weniger auch der körperliche Ausgangszustand, gemessen mit dem ASA-PS, valide ist.

Unsere Analysen ergaben für das Auftreten einer POCD nach postoperativem Aufenthalt auf einer Intensivstation gemischte Ergebnisse. Ein möglicher Einfluss ließe sich jedoch darin begründen, dass Patienten mit schlechterem körperlichem Zustand vor der Operation grundsätzlich häufiger intensivmedizinische Betreuung benötigen oder dass medizinische Komplikationen und damit verbundene längere bzw. intensivere Hospitalisierung im Allgemeinen als Risikofaktor für eine POCD gelten könnten<sup>107,108</sup>.

## **4.6. Methodenkritik**

Neben den bereits erwähnten methodischen Mängeln, die hier nochmals ausführlich dargestellt werden, sollen zudem weitere Kritikpunkte aufgeführt werden.

### **4.6.1. Patienteneinschluss**

Es wurden prospektiv 1175 Patienten eingeschlossen. Infolge des hohen Patientenaufkommens am Charité Campus Mitte und Virchow-Klinikum, konnten nicht alle potentiell zur Verfügung stehenden Patienten rekrutiert werden. Trotzdem setzt sich das beobachtete Patientenkollektiv gemischt aus allen Fachrichtungen des Universitätsklinikums Charité Berlin Campus Mitte und Virchow-Klinikum zusammen. Es

konnte kein Einfluss auf die Baselineparameter durch eine mögliche Selektion gefunden werden.

#### **4.6.2. Delirscreening**

Das Delirscreening wurde morgens möglichst früh und abends möglichst spät durchgeführt, um ein Delir, welches häufiger nachts auftritt, zu erfassen. Aufgrund des fluktuierenden Charakters des postoperativen Delirs, kann infolge des punktuellen Messzeitpunkts das Vorhandensein eines Delirs verpasst worden sein. Durch eigen- und fremdanamnestische retrospektive Befragung wurde versucht, diese Fehlerquelle möglichst gering zu halten.

#### **4.6.3. POCD-Messung**

Zur besseren Vergleichbarkeit wurde bei der präoperativen kognitiven Messung auf ein möglichst ruhiges Arbeitsumfeld geachtet. Angehörige sowie Pflegepersonal wurde gebeten, den Raum zu verlassen, und die Messung fand hauptsächlich am Nachmittag vor dem Operationstag statt. Bei der postoperativen kognitiven Messung nach drei Monaten zur Erfassung einer POCD konnte der Messzeitpunkt nicht immer eingehalten werden, sodass sich unterschiedliche Messzeitpunkte in Bezug auf die Tageszeit, aber auch den postoperativen Tag an sich, ergaben. Dies kann zu Ungenauigkeiten bei der Feststellung einer POCD-Inzidenz nach drei Monaten durch zu frühe oder zu späte Messungen geführt haben.

Besondere Beachtung muss hier zudem der Ausfall möglicherweise betroffener Patienten finden. In der hier vorliegenden Arbeit wurden nur Patienten betrachtet, welche ein Delirscreening und mindestens eine kognitive Messung nach sieben Tagen oder nach drei Monaten erhalten hatten. Somit ist es durchaus möglich, dass die POCD-Inzidenz tatsächlich höher liegt. Um dem Einfluss der fehlenden Daten gerecht zu werden, erfolgten Multi-Level-Analysen nach Imputation.

Die zeitliche bzw. konsekutive Zuordnungsbarkeit der kognitiven Dysfunktion zu der Operation sowie dem postoperativen Delirs hatte zwar durch die statistische Methodik der multivariaten Analyse im Vergleich zu anderen Einflussgrößen Bestand, jedoch wurden hierbei nur die Basisparameter einbezogen. Individuelle Umstände, die darüber hinaus zu kognitiven Einbußen führen können, insbesondere während der Zeit

zwischen Krankenhausaufenthalt und der kognitiven Messung nach drei Monaten, wurden nicht einbezogen.

#### **4.6.4. Statistische Auswertung**

Für die univariate Datenanalyse beim Vergleich der Gruppen deliranter und nicht-deliranter Patienten sowie beim Vergleich Baselineparameter mit einer POCD wurden für kategorieller Variablen der Fisher's exact test ( $\chi^2$ -Test) und für kontinuierliche Variablen der t-Test und Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dies entspricht der allgemein anerkannten Analyseverfahren für derartige Auswertungen. Auch die Annahme einer Signifikanz ab einem p-Wert von  $<0,05$  entspricht dem statistischen Standard.

Die Methode der Analysis of Variance (ANOVA) und der Kruskal-Wallis-Test bei kontinuierlichen und wiederum der exakte Test nach Fisher ( $\chi^2$ -Test) bei kategorialen binären oder ordinalen Variablen wird für die Einschätzung des Einflusses von mehr als zwei unabhängigen Variablen ebenfalls oft angewendet. Hierbei wird ebenfalls ein p-Wert von  $<0,05$  als signifikant angenommen. Die Angabe der Ergebnisse als Odd's Ratio mit einem 95%-Konfidenzintervall ist hierbei etabliert.

Somit entspricht diese in dieser Arbeit verwendete statistische Methodik dem derzeit gängigen Vorgehen und bietet kaum Raum zur Kritik.

Die Multivariate Analyse mittels Multilevelmodellen (Procedure glimmix bei SAS) für POCD nach sieben Tagen und nach drei Monaten, die ein generalisiertes lineares gemischtes Modell ist und der „Restricted subject-specific expansion Pseudo-Likelihood“ Methode entspricht, ist neben einigen anderen Varianten eine anerkannte Methode und erschien uns bei der Analyse der vorliegenden Daten und unserer Fragestellung als sinnvollstes Analysemodell.

Die Ergänzung von Multi-Level-Analysen nach Imputation wurde trotz bereits aussagekräftiger Analysen durchgeführt, um den Einfluss der fehlenden Daten, die in den uns vorliegendem Datensätzen leider relativ häufig (ca. 33%) vorlagen, zu beurteilen. Hier bestätigten sich die bekannten Risikofaktoren erneut und der Einfluss des postoperativen Delirs war, wie bereits im Multilevelmodell nicht signifikant.

Ein wichtiger Punkt ist jedoch die Auswahl der Baselineparameter. Die in den Multilevelmodellen und den Imputationsanalysen aufgenommenen Parameter, wurden anhand ihrer Signifikanz beim Vergleich der Abhängigkeit zwischen Baselineparametern und dem postoperativen Delirium beziehungsweise der POCD in der univariaten Analyse ausgewählt. Es wurde hierbei versucht, zunächst alle üblichen Baselineparameter (Alter, Geschlecht, präoperative kognitive Leistung (MMSE-Wert), präoperativer Gesundheitszustand (ASA-PS), Lokalisation und Dauer des Eingriffs, etc.) ähnlicher Studien zu erfassen. Dabei wurde der MMSE-Wert, obwohl er in der univariaten Analyse keine Signifikanz gezeigt hatte, einbezogen, um einen Ausgangswert für den präoperativen kognitiven Status zu haben. Zudem wurden einige in der Literatur zusätzlich postulierte Risikofaktoren wie z.B. Dehydrierung (subjektives Durstgefühl) und Liegedauer auf peripheren Stationen oder der Intensivstation genauer betrachtet. Die beiden unterschiedlichen Randomisierungsgruppen (BIS-offen und BIS-verblindet) wurden mit aufgenommen, um dem Studientyp gerecht zu werden. Da jedoch die betrachteten Baselineparameter einer Selektion aus vielen weiteren möglichen Parametern entsprachen, wurden auf diese Weise möglicherweise andere relevante Parameter nicht beurteilt und infolgedessen nicht in den Analysen berücksichtigt.



## 4.7. Schlussfolgerung und Ausblick

Die Delirinzidenz entsprach der in der Literatur genannten Inzidenz, bei einem ähnlichen Patientenkollektiv und Studiendesign. Auch die Inzidenz einer postoperativen kognitiven Dysfunktion konnte bestätigt werden.

Risikofaktoren bzw. richtungsweisende prädisponierende Faktoren für beide Entitäten, postoperatives Delir und POCD, waren ein höheres Patientenalter und ein höherer ASA-PS-Wert. Die Liegedauer auf peripheren Stationen, auf Intensivstationen sowie allein die Aufnahme auf eine Intensivstation waren je nach Analysemodell unterschiedlich stark beeinflussend. Nach der Imputationsanalyse für abhängige sowie unabhängige Parameter konnte zudem die Eingriffslokalisierung als Risikofaktor festgestellt werden. Nach Imputation für abhängige sowie unabhängige Parameter und fehlende POCD-Messungen nach drei Monaten waren auch die Operationsdauer und ein niedrigerer präoperativer MMSE-Wert signifikant ursächlich für eine POCD. So konnten bereits bekannte Risikofaktoren bestätigt werden.

Das postoperative Delir führte nicht gehäuft zu einer POCD nach sieben Tagen oder nach drei Monaten. Für einzelne Deliruntergruppen allerdings durchaus, sodass der Zeitpunkt des Auftretens eines Delirs relevant zu sein scheint. Zudem wurde möglicherweise zu früh auf eine POCD getestet.

Zukünftig sollten vor allem der Zeitpunkt des Auftretens sowie die Ätiologie des postoperativen Delirs größere Beachtung finden, zudem sollte die kognitive Dysfunktion nach einem längeren Zeitraum postoperativ analysiert werden. Auch eine Interventionsstudie mit dem Vergleich von therapierten und nicht-therapierten Patienten zur Vermeidung eines postoperativen Delirs und dessen Auswirkung auf die POCD wäre eine Fragestellung von großem wissenschaftlichem Interesse.

## 5. Literaturverzeichnis

1. Lipowski ZJ. *Delirium: acute confusional states*. New York: Oxford University Press; 1990.
2. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorder. Diagnostic criteria for research*. Geneva: WHO; 1993.
3. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders - DSM 5*. 5th ed: Washington D.C.: American Psychiatric Association; 2013.
4. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV*. 4th ed. Washington D.C.: American Psychiatric Association; 1994.
5. Gallinat J, Moller H, Moser RL, Hegerl U. [Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment]. *Anaesthesist*. Aug 1999;48(8):507-518.
6. Siddiqi N, House AO, Holmes JD. Occurrence and outcome of delirium in medical in-patients: a systematic literature review. *Age Ageing*. Jul 2006;35(4):350-364.
7. Dasgupta M, Dumbrell AC. Preoperative Risk Assessment for Delirium After Noncardiac Surgery: A Systematic Review. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(10):1578-1589.
8. Maldonado J. Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013;21:1190-1222.
9. Alagiakrishnan K, Wiens CA. An approach to drug induced delirium in the elderly. *Postgrad Med J*. Jul 2004;80(945):388-393.
10. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. Feb 25 2006;332(7539):455-459.
11. Cerejeira J, Firmino H, Vaz-Serra A, Mukaetova-Ladinska EB. The neuroinflammatory hypothesis of delirium. *Acta Neuropathol*. Jun 2010;119(6):737-754.
12. de Rooij SE, van Munster BC, Korevaar JC, Levi M. Cytokines and acute phase response in delirium. *J Psychosom Res*. May 2007;62(5):521-525.
13. Kudoh A, Takase H, Katagai H, Takazawa T. Postoperative interleukin-6 and cortisol concentrations in elderly patients with postoperative confusion. *Neuroimmunomodulat*. 2005;12(1):60-66.

14. Corcoran C, Walker E, Huot R, Mittel V, Tessner K, Kestler L, Malaspina D. The stress cascade and schizophrenia: etiology and onset. *Schizophr Bull.* 2003;29(4):671-692.
15. Maldonado J. Delirium in the acute care setting: characteristics, diagnosis and treatment. *Crit Care Clin.* 2008;24:657-722.
16. Sanders R. Hypothesis for the pathophysiology of delirium: role of baseline brain network connectivity and changes in inhibitory tone. *Med Hypoth.* 2011;77:140-143.
17. Shigeta H, Yasui A, Nimura Y, Machida N, Kageyama M, Miura M, Menju M, Ikeda K. Postoperative delirium and melatonin levels in elderly patients. *Am J Surg.* Nov 2001;182(5):449-454.
18. White S, Calver BL, Newsway V, Wade R, Patel S, Bayer A, O'mahony MS. Enzymes of drug metabolism during delirium. *Age Ageing.* Nov 2005;34(6):603-608.
19. Inouye SK, Charpentier PA. Precipitating factors for delirium in hospitalized elderly persons. Predictive model and interrelationship with baseline vulnerability. *JAMA.* Mar 20 1996;275(11):852-857.
20. Marcantonio ER, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Muraca B, Haslauer CM, Whittlemore AD, Sugarbaker DJ, Poss R. A clinical prediction rule for delirium after elective noncardiac surgery. *JAMA.* Jan 12 1994;271(2):134-139.
21. Zakriya KJ, Christmas C, Wenz JF, Sr., Franckowiak S, Anderson R, Sieber FE. Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. *Anesth Analg.* Jun 2002;94(6):1628-1632, table of contents.
22. Young J, Inouye SK. Delirium in older people. *Bmj.* 2007;334(7598):842-846.
23. Elie M, Cole MG, Primeau FJ, Bellavance F. Delirium risk factors in elderly hospitalized patients. *J Gen Intern Med.* Mar 1998;13(3):204-212.
24. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lütz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *European Journal of Anaesthesiology.* 2010;27(5):411-416.
25. Radtke FM, Franck M, Hagemann L, Seeling M, Wernecke KD, Spies CD. Risk factors for inadequate emergence after anesthesia: emergence delirium and hypoactive emergence. *Minerva Anesthesiol.* Jun 2010;76(6):394-403.

26. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 2013. 2013;110 (Suppl 1):i98–105.
27. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia*. 2009;103(Supplement 1):i41-i46.
28. Schofield I. A small exploratory study of the reaction of older people to an episode of delirium. *J Adv Nurs*. May 1997;25(5):942-952.
29. McAvay GJ, Van Ness PH, Bogardus ST, Jr., Zhang Y, Leslie DL, Leo-Summer LS, Inouye SK. Older adults discharged from the hospital with delirium: 1-year outcomes. *J Am Geriatr Soc*. Aug 2006;54(8):1245-1250.
30. McCusker J, Cole MG, Dendukuri N, Belzile E. Does delirium increase hospital stay? *J Am Geriatr Soc*. Nov 2003;51(11):1539-1546.
31. Francis J, Martin D, Kapoor WN. A prospective study of delirium in hospitalized elderly. *JAMA*. Feb 23 1990;263(8):1097-1101.
32. Witlox J, Eurelings LS, de Jonghe JF, Kalisvaart KJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Delirium in elderly patients and the risk of postdischarge mortality, institutionalization, and dementia: a meta-analysis. *JAMA*. Jul 28 2010;304(4):443-451.
33. Franco K, Litaker D, Locala J, Bronson D. The cost of delirium in the surgical patient. *Psychosomatics*. Jan-Feb 2001;42(1):68-73.
34. McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Belzile E. Delirium predicts 12-month mortality. *Arch Intern Med*. Feb 25 2002;162(4):457-463.
35. Raats JW, van Eijnden WA, Crolla RM, Steyerberg EW, van der Laan L. Risk factors and outcomes for postoperative delirium after major surgery in elderly patients. *PLoS ONE* 2015;10 e0136071.
36. van den Boogaard M, Peters SA, van der Hoeven JG, Dagnelie PC, Leffers P, Pickkers P, Schoonhoven L. The impact of delirium on the prediction of in-hospital mortality in intensive care patients *Crit Care* 2010;14:R146.
37. Klein Klouwenberg PM, Zaal IJ, Spitoni C, Ong DS, van der Kooi AW, Bonten MJ, Slooter AJ, Cremer OL. The attributable mortality of delirium in critically ill patients: prospective cohort study. *BMJ* 2014;349:g6652.

38. Rockwood K, Cosway S, Stolee P, Kydd D, Carver D, Jarrett P, O'Brien B. Increasing the recognition of delirium in elderly patients. *J Am Geriatr Soc.* Mar 1994;42(3):252-256.
39. Potter J, George J. The prevention, diagnosis and management of delirium in older people: concise guidelines. *Clin Med.* May-Jun 2006;6(3):303-308.
40. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Delirium among patients with and without dementia: does the diagnosis according to the DSM-IV differ from the previous classifications? *Int J Geriatr Psychiatry.* Mar 2004;19(3):271-277.
41. Laurila JV, Pitkala KH, Strandberg TE, Tilvis RS. Impact of different diagnostic criteria on prognosis of delirium: a prospective study. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2004;18(3-4):240-244.
42. Practice guideline for the treatment of patients with delirium. *Am J Psychiatry.* 1999;156:1-20.
43. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegel AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* Dec 15 1990;113(12):941-948.
44. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Roy MA. Impact on delirium detection of using a sensitive instrument integrated into clinical practice. *Gen Hosp Psychiatry.* May-Jun 2005;27(3):194-199.
45. Gaudreau JD, Gagnon P, Harel F, Tremblay A, Roy MA. Fast, systematic, and continuous delirium assessment in hospitalized patients: the nursing delirium screening scale. *J Pain Symptom Manage.* Apr 2005;29(4):368-375.
46. Trzepacz PT, Mittal D, Torres R, Kanary K, Norton J, Jimerson N. Validation of the Delirium Rating Scale-revised-98: comparison with the delirium rating scale and the cognitive test for delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* Spring 2001;13(2):229-242.
47. Otter H, Martin J, Basell K, von Heymann C, Hein OV, Bollert P, Jansch P, Behnisch I, Wernecke KD, Konertz W, Loening S, Blohmer JU, Spies C. Validity and reliability of the DDS for severity of delirium in the ICU. *Neurocrit Care.* 2005;2(2):150-158.
48. Williams MA. Delirium/acute confusional states: evaluation devices in nursing. *Int Psychogeriatr.* Winter 1991;3(2):301-308.
49. Inouye SK. Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients. *Dement Geriatr Cogn Disord.* Sep-Oct 1999;10(5):393-400.

50. Marcantonio ER, Flacker JM, Wright RJ, Resnick NM. Reducing delirium after hip fracture: a randomized trial. *J Am Geriatr Soc.* May 2001;49(5):516-522.
51. Naughton BJ, Saltzman S, Ramadan F, Chadha N, Priore R, Mylotte JM. A multifactorial intervention to reduce prevalence of delirium and shorten hospital length of stay. *J Am Geriatr Soc.* Jan 2005;53(1):18-23.
52. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, Leo-Summer L, Acampora D, Hulford TR, Cooney LM, Jr.. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* Mar 4 1999;340(9):669-676.
53. Lundstrom M, Edlund A, Karlsson S, Brannstrom B, Bucht G, Gustafson Y. A multifactorial intervention program reduces the duration of delirium, length of hospitalization, and mortality in delirious patients. *J Am Geriatr Soc.* Apr 2005;53(4):622-628.
54. Cole MG. Delirium in elderly patients. *Am J Geriatr Psychiatry.* Jan-Feb 2004;12(1):7-21.
55. Milisen K, Foreman MD, Abraham IL, De Geest S, Godderis J, Vandermeulen E, Fischler B, Delooz HH, Spiessens B, Broos PL. A nurse-led interdisciplinary intervention program for delirium in elderly hip-fracture patients. *J Am Geriatr Soc.* May 2001;49(5):523-532.
56. Flinn DR, Diehl KM, Seyfried LS, Malani PN. Prevention, diagnosis, and management of postoperative delirium in older adults. *J Am Coll Surg.* Aug 2009;209(2):261-268; 261-268.
57. Kalisvaart KJ, de Jonghe JF, Bogaards MJ, Vreeswijk R, Egberts TC, Burger BJ, Eikelenboom P, van Gool WA. Haloperidol prophylaxis for elderly hip-surgery patients at risk for delirium: a randomized placebo-controlled study. *J Am Geriatr Soc.* Oct 2005;53(10):1658-1666.
58. Prakanrattana U, Prapaitrakool S. Efficacy of risperidone for prevention of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesth Intensive Care.* Oct 2007;35(5):714-719.
59. Bedford PD. Adverse Cerebral Effects of Anaesthesia on Old People. *Lancet.* 1955;2(Aug6):259-263.
60. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology.* Mar 2007;106(3):622-628.

61. Moller JT. Cerebral dysfunction after anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl.* 1997;110:13-16.
62. Bekker AY, Weeks EJ. Cognitive function after anaesthesia in the elderly. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* Jun 2003;17(2):259-272.
63. Avidan MS, Searleman AC, Storandt M, Barnett K, Vannucci A, Saager L, Xiong C, Grant EA, Kaiser D, Morris JC, Evers AS. Long-term cognitive decline in older subjects was not attributable to noncardiac surgery or major illness. *Anesthesiology.* Nov 2009;111(5):964-970.
64. Avidan MS, Evers AS. Review of clinical evidence for persistent cognitive decline or incident dementia attributable to surgery or general anesthesia. *J Alzheimers Dis.* 2011;24(2):201-216.
65. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology.* Mar 2007;106(3):572-590.
66. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbit P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JEW, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet.* 1998;351(9106):857-861.
67. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology.* Jan 2008;108(1):18-30.
68. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry.* Apr 2001;178:360-366.
69. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, Jolles J, Korttila K, Siersma VD, Dodds C, Abildstrom H, Sneyd JR, Vila P, Johnson T, Muñoz Corsini L, Silverstein JH, Nielsen IK, Moller JT, for the ISPOCD2 Investigators. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand.* Nov 2003;47(10):1204-1210.
70. Rasmussen LS, O'Brien JT, Silverstein JH, Johnson TW, Siersma VD, Canet J, Jolles J, Hanning CD, Kuipers HM, Abildstrom H, Papaioannou A, Raeder J, Yli-Hankala A, Sneyd JR, Muñoz L, Moller JT (for the ISPOCD2 Investigators). Is

- peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? *Acta Anaesthesiol Scand*. Oct 2005;49(9):1225-1231.
71. Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology*. Mar 2007;106(3):436-443.
  72. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P. Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg*. May 2011;112(5):1179-1185.
  73. Abildstrom H, Christiansen M, Siersma VD, Rasmussen LS. Apolipoprotein E genotype and cognitive dysfunction after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. Oct 2004;101(4):855-861.
  74. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*. Sep 2010;54(8):951-956.
  75. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein JH, Rasmussen LS, Crosby GJ, Inouye SK. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*. Sep 2008;63(9):941-947.
  76. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, Hudetz AG, Warltier DC. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology*. Mar 2007;106(3):423-430.
  77. Silverstein JH, Steinmetz J, Reichenberg A, Harvey PD, Rasmussen LS. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable? *Anesthesiology*. Mar 2007;106(3):431-435.
  78. Salazar F, Donate M, Boget T, Bogdanovich A, Basura M, Torres F, Fabregas N. Intraoperative warming and post-operative cognitive dysfunction after total knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand*. Feb 2011;55(2):216-222.
  79. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. Mar 2009;110(3):548-555.
  80. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. Nov 1975;12(3):189-198.



81. Silbert BS, Maruff P, Evered LA, Scott DA, Kalpokas M, Martin KJ, Lewis MS, Myles PS. Detection of cognitive decline after coronary surgery: a comparison of computerized and conventional tests. *Br J Anaesth*. Jun 2004;92(6):814-820.
82. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. May 1995;59(5):1289-1295.
83. Duggleby W, Lander J. Cognitive status and postoperative pain: older adults. *J Pain Symptom Manage*. Jan 1994;9(1):19-27.
84. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med*. Mar 16 2006;354(11):1157-1165.
85. Rockwood K, Cosway S, Carver D, Jarrett P, Stadnyk K, Fisk J. The risk of dementia and death after delirium. *Age Ageing*. Oct 1999;28(6):551-556.
86. Rahkonen T, Eloniemi-Sulkava U, Halonen P, Verkkoniemi A, Niinisto L, Notkola IL, Sulkava R. Delirium in the non-demented oldest old in the general population: risk factors and prognosis. *Int J Geriatr Psychiatry*. Apr 2001;16(4):415-421.
87. Kat MG, Vreeswijk R, de Jonghe JF, van der Ploeg T, van Gool WA, Eikelenboom P, Kalisvaart KJ. Long-term cognitive outcome of delirium in elderly hip surgery patients. A prospective matched controlled study over two and a half years. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008;26:1-8.
88. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-Operative Delirium Is Associated with Poor Cognitive Outcome and Dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*. 2006;21(4):221-227.
89. Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Sieber FE, Wanamaker, BL GCJ, Rao V, Schretlen DJ,, DM N. Outcomes of early delirium diagnosis after general anesthesia in the elderly. *Anesth Analg*. 2013;117:471-478.
90. Krogseth M, Watne LO, Juliebo V, Skovlund E, Engedal K, Frihagen F, Wyller TB. Delirium is a risk factor for further cognitive decline in cognitively impaired hip fracture patients. *Arch Gerontol Geriatr*. 2016;64:38-44.
91. Franck M, Nerlich K, Neuner B, Schlattmann P, Brockhaus WR, Spies CD, Radtke FM. No convincing association between post-operative delirium and post-operative cognitive dysfunction: a secondary analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016;60(10):1404-1414.
92. Bruhn J BT, Shafer SL. Bispectral index (BIS) and burst suppression: revealing a part of the BIS algorithm. *J Clin Monit Comput*. 2000;16:593-596.

93. Apfel CC. Postoperative Übelkeit und Erbrechen. *Anästhesist*. 2004;53(4):377-389.
94. Robbins TW, James M, Owen AM, Sahakian BJ, McInnes L, Rabbitt P. Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB): a factor analytic study of a large sample of normal elderly volunteers. *Dementia*. Sep-Oct 1994;5(5):266-281.
95. [www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/](http://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/). 22.Juni 2017.
96. Brand N, Jolles J. Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *J Gen Psychol*. Apr 1985;112(2):201-210.
97. Stroop J. Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18 (6)(643-662).
98. Jensen AR, Rohwer WD, Jr. The Stroop color-word test: a review. *Acta Psychol (Amst)*. 1966;25(1):36-93.
99. Rubin DB , Schenker N. Multiple imputation in health-care databases: an overview and some applications. *Stat Med*. 1991;10:585-598.
100. IBM SPSS Statistics for Windows VA, New York, USA: IBM Corporation, 2013.
101. SAS (Statistical Analysis System). SAS (Statistical Analysis System) [computer program] Version 9.4. Cary NC, USA: SAS Institute, 2013.
102. Lee HB, Mears SC, Rosenberg PB, Leoutsakos JM, Gottschalk A, Sieber FE. Predisposing factors for postoperative delirium after hip fracture repair in individuals with and without dementia. *J Am Geriatr Soc*. Dec 2011;59(12):2306-2313.
103. Ansaloni L, Catena F, Chattat R, Fortuna D, Franceschi C, Mascitti P, Melotti RM. Risk factors and incidence of postoperative delirium in elderly patients after elective and emergency surgery. *Br J Surg*. Feb 2010;97(2):273-280.
104. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Munoz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT for the ISPOCD2 Investigators. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. Mar 2003;47(3):260-266.
105. McAvay GJ, Van Ness PH, Bogardus ST, Zhang Y, Leslie DL, Leo-Summers LS, Inouye SK. Older Adults Discharged from the Hospital with Delirium: 1-Year Outcomes. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2006;54(8):1245-1250.

- 106.** Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, Saczynski JS, Ngo LH, Alsop DC, Jones RN The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement.* 2016;12:766-775.
- 107.** Svenningsen H, Tonnesen EK, Videbech P, Frydenberg M, Christensen D, Egerod I. Intensive care delirium - effect on memories and healthrelated quality of life - a follow-up study. *J Clin Nurs Res.* 2014; 23:634–644.
- 108.** Jackson JC, Ely EW. Cognitive impairment after critical illness: etiologies, risk factors, and future directions. *Semin Respir Crit Care Med* 2013;34:216-222.

## 6. Abbildungsverzeichnis

<u>Abbildung 1:</u> Zeitliche Einordnung postoperativer kognitiver Einschränkungen nach Silverstein 2007	11
<u>Abbildung 2:</u> Stroop Colour-Word Interference Test (SCW), beispielhaft nach John Ridley Stroop	18
<u>Abbildung 3:</u> Motoric Screening Task (MOT), nach Vorlage von CANTAB <sup>®</sup>	19
<u>Abbildung 4:</u> Pattern Recognition Memory (PRM), nach Vorlage von CANTAB <sup>®</sup>	19
<u>Abbildung 5:</u> Spatial Recognition Memory (SRM), nach Vorlage von CANTAB <sup>®</sup>	20
<u>Abbildung 6:</u> Choice Reaction Time (CRT), nach Vorlage von CANTAB <sup>®</sup>	20
<u>Abbildung 7:</u> Einschluss Flussdiagramm	25
<u>Abbildung 8:</u> Ringdiagramm Patienten mit POCD (=postoperative cognitive dysfunction) nach sieben Tagen und Patienten ohne POCD nach sieben Tagen aufgeteilt in die unterschiedlichen Deliruntergruppen	34
<u>Abbildung 9:</u> Ringdiagramm Patienten mit POCD (=postoperative cognitive dysfunction) nach drei Monaten und Patienten ohne POCD nach drei Monaten aufgeteilt in die unterschiedlichen Deliruntergruppen	34
<u>Abbildung 10:</u> Forest Plot Ergebnisse des Multilevelmodells mit POCD (=postoperative cognitive dysfunction) nach sieben Tagen und nach drei Monaten als Outcome bei der Frage nach POD als möglichen Prädiktor	36
<u>Abbildung 11:</u> Forest Plot Ergebnisse des Multilevelmodells nach Imputation fehlender möglicher Risikofaktoren - POCD (=postoperative cognitive dysfunction) nach sieben Tagen und nach drei Monaten als Outcome bei der Frage nach POD (=postoperative delirium) als möglichen Prädiktor	38
<u>Abbildung 12:</u> Forest Plot Ergebnisse des Multilevelmodells nach Imputation fehlender POCD (=postoperative cognitive dysfunction) Testergebnisse und fehlender möglichen Risikofaktoren - POCD nach sieben Tagen und nach drei Monaten als Outcome bei der Frage nach POD (=postoperative delirium) als möglichen Prädiktor	40

## 7. Tabellenverzeichnis

<u>Tabelle 1:</u> Präoperative Basischarakteristika.	26
<u>Tabelle 2:</u> Zum Krankenhausaufenthalt bzw. Eingriff erhobene Daten.	27
<u>Tabelle 3:</u> Vergleich der Basischarakteristika postoperativ nicht deliranter und deliranter Patienten	28
<u>Tabelle 4:</u> Vergleich der zum Krankenhausaufenthalt bzw. Eingriff und follow-up erhobenen Daten in Bezug auf postoperativ nicht delirante und delirante Patienten	30
<u>Tabelle 5:</u> Vergleich der Basischarakteristika sowie der zum Krankenhausaufenthalt bzw. Eingriff erhobener Parameter in Bezug auf postoperativ kognitiv eingeschränkte und nicht eingeschränkte Patienten	31/32
<u>Tabelle 6:</u> Vergleich des Auftretens einer POCD (=postoperative cognitive dysfunction) nach sieben Tagen bzw. nach drei Monaten in Bezug auf postoperativ nicht delirante und delirante Patienten	33
<u>Tabelle 7:</u> Basischarakteristika und Delirium aller Patienten mit und ohne POCD (=postoperative cognitive dysfunction) -Screening nach drei Monaten, n=1277.	41/42

## 8. Eidesstattliche Versicherung

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

„Der Einfluss des postoperativen Delirs auf die postoperative kognitive Funktion“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

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

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

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

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Katharina Nerlich hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

**Publikation:** Franck M, Nerlich K, Neuner B, Schlattmann P, Brockhaus WR, Spies CD, Radtke FM. No convincing association between post-operative delirium and post-operative cognitive dysfunction: a secondary analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016;60(10):1404-1414.

Beitrag im Einzelnen:

- Substanzieller Beitrag zu Konzeption und Design der Arbeit
- Akquisition, Analyse und Interpretation der Daten
- Erstellen des Manuskriptes und inhaltliche Gestaltung
- Einwilligung zur Veröffentlichung des Manuskriptes

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin

## **9. Lebenslauf**

In der elektronischen Fassung aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten



## 10. Publikationen im Rahmen der Dissertation

Vortrag in der Kategorie „Freie Vorträge“ beim Hauptstadtkongress für Anästhesie und Intensivmedizin 2011 mit dem Titel: „Postoperatives Delir ist ein unabhängiger Prädiktor für langanhaltende postoperative kognitive Dysfunktion“

Franck M, Nerlich K, Neuner B, Schlattmann P, Brockhaus WR, Spies CD, Radtke FM. No convincing association between post-operative delirium and post-operative cognitive dysfunction: a secondary analysis. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2016;60(10):1404-1414.

PMID: 27578364

## 11. Danksagung

Ich danke Herrn PD Dr. med. Finn M. Radtke (ehemaliger Gastwissenschaftler und Oberarzt der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für seine Unterstützung bei der praktischen Durchführung und Publikation der Studie, für die inhaltliche und organisatorische Betreuung und die kritische Durchsicht des Manuskripts sowie Überlassung des Dissertationsthemas.

Ich danke Frau Univ.-Prof. Dr. med. Claudia Spies (Direktorin der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für die Ermöglichung, inhaltliche Planung sowie organisatorische Leitung dieser Studie.

Ich danke Herrn Dr. med. Martin Franck, (Facharzt für Anästhesiologie, St. Hedwigs-Krankenhaus Berlin) für die inhaltliche Betreuung, für die sorgfältige und kritische Durchsicht des Manuskripts und seine Hilfsbereitschaft bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ich danke Herrn PD Dr. med. Bruno Neuner, MSc (Wissenschaftlicher ärztlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum) für die investierte Zeit, die kritische Durchsicht des Statistikteils und die hilfreiche Unterstützung bei der Fertigstellung der Arbeit.

Ich danke Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Peter Schlattmann, MSc Applied Statistics (Wissenschaftlicher Mitarbeiter des Instituts für Medizinische Statistik, Informatik und Dokumentation des Universitätsklinikums Jena) für die professionelle Unterstützung bei Durchführung der Statistik.

Ich danke zudem all den Mitarbeitern und Doktoranden der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Charité Mitte und Campus Virchow-Klinikum, die an der Durchführung der Studie beteiligt waren und mich bei der Erhebung und Auswertung der Daten unterstützt haben.

Ich danke meiner Familie und meinen Freunden für die Unterstützung während der Fertigstellung dieser Arbeit.

Nicht zuletzt bedanke ich mich vielmals bei den Patienten und den Probanden der Kontrollgruppe für ihre Bereitschaft an der Studie teilzunehmen.