

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

DISSERTATION

**„Der Einfluss perioperativer Hypnotherapie auf postoperative  
kognitive Störungen nach elektiver Herz- und  
Wirbelsäulenchirurgie“**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Catinca Bischoff-Ionescu  
aus Bukarest

Datum der Promotion: 03.12.2021

## Inhaltsverzeichnis

1	Tabellenverzeichnis .....	6
2	Abbildungsverzeichnis.....	8
3	Abkürzungsverzeichnis .....	9
4	Zusammenfassung .....	11
4.1	Einleitung .....	11
4.2	Methodik .....	11
4.3	Ergebnisse .....	12
4.4	Diskussion und Schlussfolgerung .....	12
5	Abstract .....	13
5.1	Objective .....	13
5.2	Methods.....	13
5.3	Results .....	14
5.4	Conclusion.....	14
6	Einleitung .....	15
6.1	Postoperative kognitive Störungen.....	15
6.1.1	Definition und Differentialdiagnose der postoperativen kognitiven Störungen .....	15
6.1.1.1	Das postoperative Delir .....	16
6.1.1.2	Verzögerte neurokognitive Erholung und postoperative kognitive Dysfunktion.....	17
6.1.2	Modifizierbare und nicht modifizierbare Risiken der postoperativen kognitiven Störungen .....	18
6.1.3	Prävention und Therapie der postoperativen kognitiven Störungen .....	20
6.1.4	Verlauf und Langzeitfolgen der postoperativen kognitiven Störungen .....	21
6.1.5	Intervention (Hypnosetherapie) und Operation.....	22
6.2	Aktueller Wissensstand zum Zusammenhang von Hypnosetherapie und postoperativen kognitiven Störungen .....	23
6.3	Hypothese.....	24

7	<i>Methodik</i> .....	25
7.1	Studiendesign.....	25
7.2	Studienkohorte.....	25
7.2.1	Screening und Randomisierung.....	25
7.2.2	Einschluss- und Ausschlusskriterien.....	26
7.3	Studienprotokoll.....	27
7.3.1	Ablauf der Studie.....	27
7.3.2	Hypnoseintervention.....	28
7.4	Erhobene Daten.....	29
7.4.1	Patientenbezogene Basischarakteristika.....	29
7.4.2	Hypnosebezogene Daten.....	30
7.4.3	Daten zur Krankenhausbehandlung.....	30
7.4.4	Primärer Endpunkt: Postoperative kognitive Dysfunktion bei Entlassung aus dem Krankenhaus / verzögerte neurokognitive Erholung.....	30
7.4.4.1	Die kognitive Testbatterie.....	30
7.4.4.1.1	Verbal Learning Test.....	31
7.4.4.1.2	Stroop Colour Word Test.....	32
7.4.4.1.3	Motor Screening Test.....	33
7.4.4.1.4	Visual Memory Test.....	34
7.4.4.1.5	Choice Reaction Time Test.....	35
7.4.4.2	Auswertungsalgorithmus der kognitiven Testparameter.....	36
7.4.5	Sekundäre Endpunkte.....	37
7.4.5.1	Postoperatives Delir.....	37
7.4.5.2	Postoperative kognitive Dysfunktion drei Monate nach der Operation.....	42
7.4.5.3	Angst, Stress, und Schmerz.....	42
7.4.5.3.1	State Trait Anxiety Inventory.....	42
7.4.5.3.2	Stressthermometer.....	43
7.4.5.3.3	Numerische Rating Skala.....	45
7.4.5.4	Empfundener Nutzen der Intervention durch Patienten und Therapeut.....	46
7.5	Datenanalyse und Statistik.....	46
8	<i>Ergebnisse</i> .....	48
8.1	Studienpopulation.....	48

8.2	Patientencharakteristika chirurgische Gesamtkohorte .....	50
8.3	Behandlungscharakteristika und Outcomes der chirurgischen Gesamtkohorte.....	52
8.4	Patientencharakteristika der nicht-operierten Vergleichsgruppe .....	53
8.5	Patientencharakteristika nach Random - Gruppe (Intervention vs. Kontrolle).....	55
8.6	Behandlungscharakteristika und Outcomes nach Random - Gruppe (Intervention vs. Kontrollgruppe).....	58
8.7	Balkendiagramm zur Inzidenz postoperativer kognitiver Störungen.....	60
8.8	Patientenbezogene Basischarakteristika dNCR vs. keine dNCR.....	62
8.9	Behandlungsbezogene Basischarakteristika und Outcome-Parameter dNCR vs. keine dNCR .....	65
8.10	Patientenbezogene Basischarakteristika POCD vs. keine POCD.....	66
8.11	Behandlungsbezogene Basischarakteristika und Outcomes POCD vs. keine POCD...	69
8.12	Patientenbezogene Basischarakteristika POD vs. kein POD .....	70
8.13	Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcomes POD vs. kein POD.....	73
8.14	Patientenbezogene Basischarakteristika Delir gesamt vs. kein Delir gesamt .....	74
8.15	Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcomes Delir gesamt vs. kein Delir gesamt .....	77
8.16	Beurteilung der Hypnoseintervention durch Therapeuten und Patienten .....	78
9	<i>Diskussion und Schlussfolgerung</i> .....	79
9.1	Bewertung des Hauptergebnisses.....	79
9.2	Kognitive Testung und Auswertungsmethodik der Studienendpunkte dNCR und POCD .....	80
9.3	Eignung der untersuchten Stichprobe für die Fragestellung .....	81
9.4	Kritische Bewertung der Studiendurchführbarkeit (Feasibility).....	83
9.5	Explorative Analysen zur Assoziation postoperativer kognitiver Störungen mit intensivstationärer Behandlung und Krankenhausbehandlungsdauer.....	84
9.6	Weiterführende Untersuchungen zur Wirksamkeit der Hypnosetherapie als nicht-pharmakologische Präventionsoption postoperativer kognitiver Störungen.....	86

10	<i>Literaturverzeichnis</i> .....	88
11	<i>Eidesstattliche Versicherung</i> .....	99
12	<i>Lebenslauf</i> .....	101
13	<i>Danksagung</i> .....	102

# 1 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Diagnostischen Kriterien des Delirs nach ICD-10 und DSM-IV .....	17
Tabelle 2: Risikofaktoren für postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) nach der europäischen Leitlinie zur Prävention und Behandlung des postoperativen Delirs (European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium) .....	20
Tabelle 3: Ein- und Ausschlusskriterien der HYPNOC Studie.....	26
Tabelle 4: Auswahl der kognitiven Tests und deren spezifischen kognitiven Leistungen .....	31
Tabelle 5: NU-DESC Scoring nach Lutz et al .....	38
Tabelle 6: Delirium Detection Score (DDS) .....	39
Tabelle 7: CAM – ICU .....	41
Tabelle 8: Patientenbezogene Basischarakteristika der chirurgischen Gesamtkohorte .....	50
Tabelle 9: Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcome-Parameter der chirurgischen Gesamtkohorte .....	52
Tabelle 10: Basischarakteristika der nicht-operierten Vergleichsgruppe .....	53
Tabelle 11: Patientenbezogene Basischarakteristika Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe ....	55
Tabelle 12: Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcome-Parameter Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe.....	58
Tabelle 13: Univariate logistische Regression zur Inzidenz des primären Endpunkts „verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR)“ gemessen bei Entlassung aus dem Krankenhaus oder am siebten postoperativen Tag .....	61
Tabelle 14: Univariate logistische Regression zur Inzidenz der „Postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD)“ gemessen drei Monate postoperativ .....	61
Tabelle 15: Univariate logistische Regression zur Inzidenz des „Postoperativen Delirs laut DSM-IV (POD)“ gemessen bis zum fünften postoperativen Tag.....	61
Tabelle 16: Univariate logistische Regression zur Inzidenz „jeder Art einer deliranten Symptomatik unabhängig vom Schweregrad (Delir gesamt)“ gemessen bis zum fünften postoperativen Tag .....	61
Tabelle 17: Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf dNCR.....	62
Tabelle 18: Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf dNCR.. .....	65
Tabelle 19: Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POCD .....	66

Tabelle 20: Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POCD. .....	69
Tabelle 21: Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf postoperatives Delir (POD).....	70
Tabelle 22: Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika und postoperativen Outcomes in Bezug auf postoperatives Delir (POD) .....	73
Tabelle 23: Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf Delir gesamt .....	74
Tabelle 24: Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika und postoperativen Outcomes in Bezug auf Delir gesamt .....	77
Tabelle 25: Einschätzung der Hypnosesitzungen durch den Therapeuten und Patienten.....	78

## 2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Nomenklaturempfehlung perioperativer neurokognitiver Störungen nach Nomenclature Consensus Working Group'.....	18
Abbildung 2: Multifaktorielle Genese postoperativer neurokognitiver Störungen nach Coburn et al. ....	19
Abbildung 3: Zeitlicher Verlauf der Hypnoseinterventionen und der neuropsychologischen Testung.....	28
Abbildung 4: Wortlisten des Verbal Learning Tests.....	32
Abbildung 5: Stroop Colour Word Test .....	33
Abbildung 6: Bildschirm mit dem PRM Test nach Vorlage von CANTABeclipse 6 -Test Administration Guide .....	34
Abbildung 7: Bildschirm mit dem SRM Test nach Vorlage von CANTABeclipse 6 -Test Administration Guide .....	35
Abbildung 8: Bildschirm mit dem CRT Test nach Vorlage von CANTABeclipse 6 – Test Administration Guide .....	36
Abbildung 9: Formel des Reliable Change Index und des kombinierten Z-Scores zur Berechnung einer relevanten Testwertänderung.....	37
Abbildung 10: State-Trait-Anxiety-Inventory .....	43
Abbildung 11: Stressthermometer .....	44
Abbildung 12: Numerische Rating Skala.....	45
Abbildung 13: Likert Skala zur Einschätzung des empfundenen Nutzens der Hypnoseintervention durch Therapeuten und Patient .....	46
Abbildung 14: Einschlussbaum der chirurgischen Kohorte.....	49
Abbildung 15: Balkendiagramm Inzidenz von dNCR, POCD, POD, und Delir gesamt Interventionsgruppe (n = 30) vs. Kontrollgruppe (n = 35).....	60

### 3 Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of <b>D</b> aily <b>L</b> iving = Aktivitäten des täglichen Lebens
AE	Adverse event
ASA-PS	American Society of Anesthesiologists' physical status classification system
AUDIT	Alcohol Use Disorders Identification Test
BMI	Body-Mass-Index
CAM-ICU	Confusion-Assessment-Method for the Intensive Care Unit
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
CCM	Charité - Campus Mitte
CCI	Charlson Comorbidity Index
CIAS	Clinical Impairment Assessment Score
CRF	Case Report Form
CRT	Choice Reaction Time
dNCR	Delayed neurocognitive recovery = verzögerte neurokognitive Erholung
DDS	Delirium Detection Score
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Disorders, 4th edition
DSM-5	5. Auflage des Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5
EA	Ethikantrag
et al.	et alii
EF	Ejection fraction
ESA	European Society of Anesthesiology
GCS	Glasgow Coma Scale
GDS	Geriatrische Depressionsskala
IADL	Instrumental Activities of Daily Living = Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10 <sup>th</sup> edition
IQR	Interquartile range = Interquartilsabstand

MET	Metabolic Equivalent of Task = Metabolische Äquivalent
MMSE	Mini Mental Status Examination
MOT	Motor Screening Test
NCD	Neurocognitive disorder = neurokognitive Störung nach DSM-5
NRS	Numerische Ratingskala
NU-DESC	Nursing Delirium Score
NYHA	New York Heart Association
PACU	Post Anesthesia Care Unit
POCD	Postoperative neurocognitive dysfunction = postoperative neurokognitive Störung
POD	Postoperatives Delir
Pre-CI	Preoperative neurocognitive impairment = präoperativ vorbestehende neurokognitive Störung
PRM	Pattern Recognition Memory
RASS	Richmond Agitation Sedation Scale
RCI	Reliable Change Index
SAE	Severe Adverse Event
SCWT	Stroop Colour Word Test
Sek.	Sekunde
SHSS:C	Hypnotic Susceptibility Scale Form C
SOP	Standard operating procedure
SRM	Spatial Recognition Memory
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
STAI	State Trait Anxiety Inventory
SWE	Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung
VVLT	Visual Verbal Learning Test
WHO	World Health Organisation

## **4 Zusammenfassung**

### **4.1 Einleitung**

Postoperative kognitive Störungen (postoperatives Delir [POD], verzögerte neurokognitive Erholung [dNCR] und postoperative kognitive Dysfunktion [POCD]) manifestieren sich häufig nach großen Operationen, insbesondere, wenn postoperativ eine intensivmedizinische Behandlung notwendig ist. Die Inzidenz des Delirs bei nicht beatmeten Patienten in der Intensivmedizin beträgt 20-40% und bei invasiv beatmeten Patienten 60-80%. Unentdeckt oder nicht hinreichend behandelt führt dies zu einer erhöhten postoperativen Morbidität, Mortalität und Verlängerung der Krankenhausbehandlungsdauer. Eine Persistenz in Form der dNCR und POCD erhöhen die Gesamt-Gesundheitsökonomischen Kosten.

Die Wirkung von perioperativer Hypnotherapie auf postoperative kognitive Störungen wurde bisher nicht untersucht. In der Literatur ist jedoch beschrieben, dass klinische Hypnose Stress, Angst und Schmerzen reduziert. Dies lässt die Hypothese zu, dass eine präventive Hypnotherapie die Inzidenz von POD, dNCR und POCD senken könnte.

Ziel dieser Arbeit ist es, den Einfluss einer perioperativen klinischen Hypnotherapie auf postoperative neurokognitive Störungen bei wirbelsäulen- und kardiochirurgischen Patienten zu untersuchen.

### **4.2 Methodik**

Grundlage dieser Arbeit war die HYPNOC-Studie. Die Kohorte der HYPNOC - Studie bestand aus Patienten mit geplanten Wirbelsäulen- und Herzoperationen an der Charité Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte. Die Patienten der Interventionsgruppe erhielten sowohl präoperativ als auch postoperativ Hypnotherapiesitzungen.

Eine formale neurokognitive Testung erfolgte präoperativ, bei Entlassung aus dem Krankenhaus (primärer Zielparameter – verzögerte neurokognitive Erholung [dNCR]) und drei Monate postoperativ (sekundärer Zielparameter – Postoperative kognitive Dysfunktion [POCD]). Die Beurteilung postoperativer neurokognitiver Störungen erfolgte als dichotome Variable mithilfe des „Reliable Change Index“ (RCI). Bis zum fünften postoperativen Tag oder bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus wurde ein leitliniengerechtes Delirscreening zur Ermittlung eines postoperativen Delirs (POD) durchgeführt.

### **4.3 Ergebnisse**

Insgesamt konnten 65 Patientendatensätze ausgewertet werden, davon 30 Patienten in der Interventionsgruppe und 35 Patienten in der Kontrollgruppe.

14 von 65 Patienten (21,5%) - 6 Patienten in der Interventionsgruppe (20%) und 8 Patienten in der Kontrollgruppe (22,9%), OR 0,84 (0,26-2,78), p-Wert = 0,780 - entwickelten eine dNCR. Bei 11 von 65 Patienten (16,9%) - 4 Patienten in der Interventionsgruppe (13,3%) und 7 Patienten in der Kontrollgruppe (20%), OR 0,61 (0,16-2,35), p-Wert = 0,477 - war das postoperative Delirscreening positiv (POD). 8 von 61 Patienten (13,1%) - jeweils 4 Patienten in der Interventionsgruppe (14,4%) und Kontrollgruppe (12,1%), OR 1,21 (0,27-5,35), p-Wert = 0,803 - entwickelten eine POCD. Die erklärte Varianz der logistischen Regressionsmodelle war gering (Nagelkerke  $R^2 < 0,02$ ).

### **4.4 Diskussion und Schlussfolgerung**

Eine Reduktion der Inzidenz postoperativer kognitiver Störungen nach Herz- und Wirbelsäulen Chirurgie durch Hypnosetherapie konnte mit den Studienergebnissen nicht nachgewiesen werden.

## **5 Abstract**

### **5.1 Objective**

Postoperative cognitive disorders (postoperative delirium (POD), delayed neurocognitive recovery (dNCR) and postoperative cognitive dysfunction (POCD)) appear frequently after extensive surgeries, especially in cases where exhaustive postoperative intensive medical care is required. POD has an incidence of 20-40% among patients without ventilation, while there is a higher incidence in ventilated patients, between 60-80%. An undiagnosed or inadequately treated delirium leads to an increased postoperative morbidity, mortality and prolonged hospitalization. The persistence of dNCR and POCD increase the total healthcare economic costs.

To our knowledge, up to date there is no trial, that studies the effect of perioperative hypnosis on postoperative cognitive disorders. Previous reports have stated the beneficial effect of hypnosis in reducing acute pain, stress and anxiety, suggesting that preventive hypnosis might be able to decrease the incidence of POD, dNCR and POCD respectively.

The aim of this analysis is to evaluate the effect of perioperative hypnosis on postoperative neurocognitive disorders in patients undergoing cardiac or spine surgery.

### **5.2 Methods**

The analysis is based on data from the HYPNOC-Study. The cohort consists of patients undergoing cardiac or spine surgery at Charité Universitätsmedizin Berlin, Campus Mitte. Patients from the intervention group underwent pre- and postoperative hypnosis sessions. Neurocognitive testing was performed preoperatively, at discharge from hospital (primary endpoint: “delayed neurocognitive recovery [dNCR]) as well as three months postoperatively (secondary endpoint: Postoperative Cognitive Dysfunction [POCD]). Postoperative neurocognitive disorders were evaluated as dichotomous variables using the “Reliable change index” (RCI). Guideline-based delirium screening was carried out up to the fifth postoperative day or until hospital discharge.

### **5.3 Results**

A total of 65 patient datasets could be evaluated, 30 in the intervention group and 35 in the control group. 14 of 65 patients 14 (21.5%) - 6 in the intervention group (20%) and 8 in the control group (22.9%), OR 0.84 (0.26-2.78), p-value = 0.780 - developed dNCR. 11 of 65 patients (16.9%) - 4 in the intervention group (13.3%) and 7 in the control group (20%), OR 0.61 (0.16-2.35), p-value = 0.477 - had POD. 8 of 61 patients (13.1%) - 4 patients each in the intervention group (14.4%) and control group (12.1%), OR 1,21 (0.27-5.35), p-value = 0.803 - developed POCD. The explained variance of the logistic regression models was low (Nagelkerke  $R^2 < 0.02$ ).

### **5.4 Conclusion**

The results of this clinical trial on perioperative hypnosis did not show any significant reduction in the incidence of postoperative cognitive disorders after cardiac and spinal surgery.

## 6 Einleitung

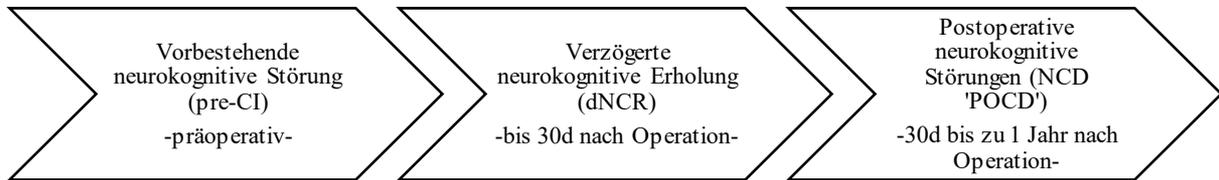
### 6.1 Postoperative kognitive Störungen

#### 6.1.1 Definition und Differentialdiagnose der postoperativen kognitiven Störungen

In der 1955 erschienenen Publikation in The Lancet, beschreibt Bedford erstmalig ‚adverse cerebral effects of anaesthesia on old people‘ (1). Perioperative kognitive Störungen werden als neu aufgetretene Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Narkose und Operation beschrieben (2, 3).

Publikationen zu perioperativen kognitiven Störungen beziehen sich dabei häufig auf Störungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten im perioperativen Verlauf. Ein direkter Zusammenhang zwischen einer frühen Manifestation der Störungen im postoperativen Verlauf (postoperatives Delir [POD]) und Einschränkungen, die über Wochen, Monate oder Jahre fortbestehen (verzögerte neurokognitive Erholung [dNCR] und postoperative kognitive Dysfunktion [POCD]), ist nicht abschließend geklärt (4). Darüber hinaus ist eine bereits präoperativ vorbestehende kognitive Störung (preoperative cognitive impairment [Pre-CI] mit der Inzidenz postoperativer kognitiver Störungen assoziiert (5). Eine Einordnung der Manifestationsformen in den zeitlichen perioperativen Verlauf und die Benennung klar definierter Studienziele ist deshalb notwendig (6). Im Jahr 2018 wurde eine neue, einheitliche Nomenklatur der perioperativen kognitiven Störungen in einem Consensusverfahren empfohlen und publiziert (7, 8). Eine Übersicht über die Nomenklaturempfehlungen gibt **Abbildung 1**. Empfohlen wird die Definition der perioperativen kognitiven Störungen entsprechend der klinischen Diagnose NCD nach DSM-5 durch die Spezifizierung ‚POCD‘ im zeitlichen Zusammenhang mit der Operation (9). Entsprechend wird empfohlen, leichte von schweren Ausprägungen (leichte/schwere NCD) zu unterscheiden, die zwischen 30 Tagen bis zu einem Jahr postoperativ auftreten können. Kognitive Änderungen innerhalb der ersten 30 postoperativen Tage werden als verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR) bezeichnet. Diese Bezeichnung trägt der Sorge Rechnung, dass viele unmittelbare Einflussfaktoren der Rekonvaleszenzphase kognitive Änderungen im frühen postoperativen Verlauf beeinflussen.

Ab einem Jahr postoperativ empfiehlt die Nomenklatur der Expertengruppe erneut von einer leichten und schweren neurokognitiven Störung (NCD) zu sprechen und den zeitlichen Zusammenhang mit der erfolgten Operation in der Bezeichnung nicht weiter als POCD zu spezifizieren.



**Abbildung 1:** Nomenklaturempfehlung perioperativer neurokognitiver Störungen nach Nomenclature Consensus Working Group' (8)

### 6.1.1.1 Das postoperative Delir

Im unmittelbaren und frühen postoperativen Verlauf dominiert das postoperative Delir (POD) (10). Es betrifft 20-40% der intensivpflichtigen und 60-80% der mechanisch beatmeten Patienten (11). Das postoperative Delir ist eine klinische Diagnose. Es tritt meistens in den ersten 24-96 Stunden nach einem operativen Eingriff auf (12, 13). Das Delir zeichnet sich durch eine fluktuierende Störung des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit sowie Phasen von Agitation und Halluzinationen aus (14). POD kann Patienten aller Altersgruppen betreffen.

Es gibt zwei anerkannte Klassifikationssysteme, anhand derer die Diagnose Delir vergeben wird: Die Internationale Klassifikation der Krankheiten (International Classification of Diseases – ICD-10) und das Diagnostische und Statische Manual Psychischer Störungen (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-IV) (**Tabelle 1**) (15, 16). Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung galt der DSM-IV als Goldstandard, inzwischen liegt eine aktuellere Version in Form des DSM-5 vor (9, 15, 17).

**Tabelle 1:** Diagnostischen Kriterien des Delirs nach ICD-10 und DSM-IV (16, 17)

ICD – 10	DSM - IV
Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit Wahrnehmungsstörungen (Gedächtnis, Orientierung) Psychomotorische Störungen Schlafstörungen Akuter Beginn und Tagesschwankungen des Symptomverlaufes Objektiver Nachweis einer organischen Grundlage (z.B. Depression, Angst)	Störung des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit Änderungen der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung) Akuter Beginn und fluktuierender Verlauf Vorliegen eines medizinischen Krankheitsfaktors

Es werden 3 Subgruppen des Delirs unterschieden:

- Das hyperaktive Delir zeichnet sich durch eine psychomotorische Unruhe (bis zur Aggressivität), Angst und vegetative Hyperaktivität wie Schwitzen oder Hypertonus aus.
- Das hypoaktive Delir unterscheidet sich von dem hyperaktiven insofern, als dass die Aufmerksamkeit des Patienten reduziert bis hin zur Lethargie sein kann. Halluzinationen können in diesem Zustand nur durch zielgerichtete Befragungen erkannt werden.
- Das gemischte Delir kommt am häufigsten vor. In diesem Zustand treten sowohl Symptome des hyperaktiven als auch des hypoaktiven Delirs auf (18-21).

Manchmal zeigen die Patienten nur inkomplette Formen eines Delirs. Cole et al führten für diese Manifestationsform die Bezeichnung „subsyndromales Delir“ ein (22).

### **6.1.1.2 Verzögerte neurokognitive Erholung und postoperative kognitive Dysfunktion**

Für die Diagnose der verzögerten neurokognitiven Erholung (dNCR) und postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) werden zwei Messungen, eine präoperative (Baseline) und eine postoperative, mittels einer kognitiven Testbatterie benötigt. Der Zeitpunkt für die kognitive Testung bezüglich der dNCR liegt dabei im frühen postoperativen Verlauf (bis zu einem Monat postoperativ), der Zeitpunkt für die kognitive Testung bezüglich der POCD zwischen einem Monat

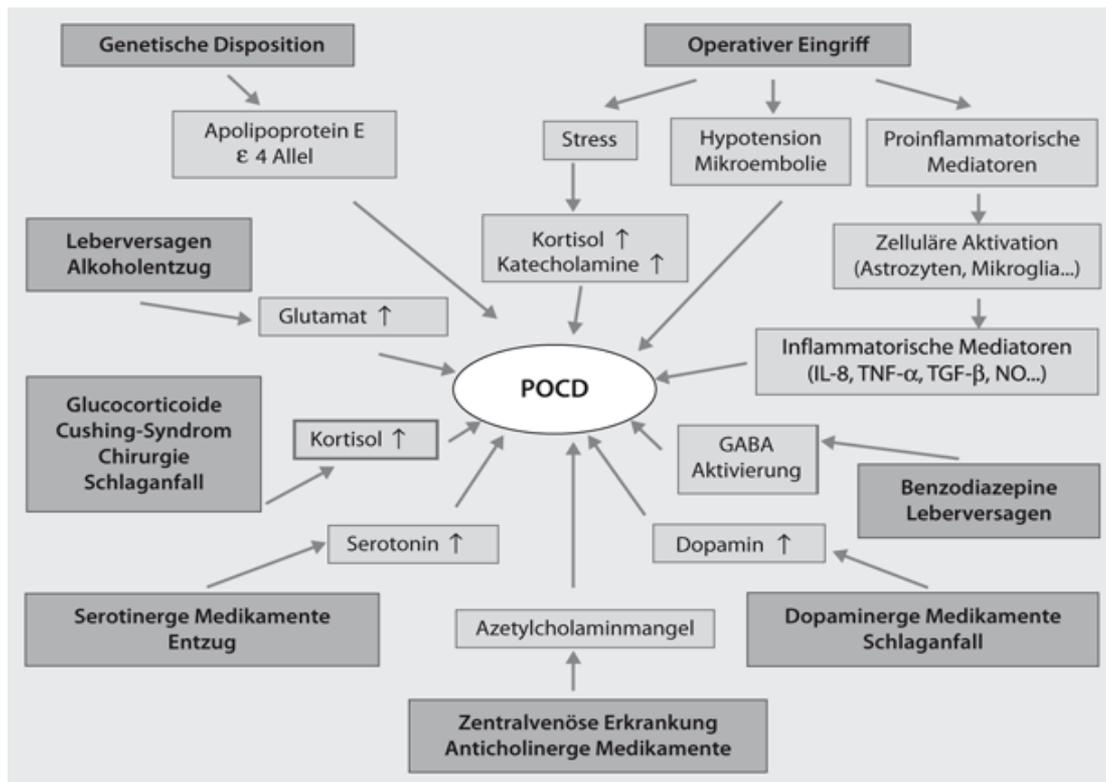
und einem Jahr postoperativ. Die Zusammenstellung dieser Testbatterie basiert auf im Jahr 1995 von einem interdisziplinären Konsortium veröffentlichten Konsensus Empfehlungen (23). Aus den kognitiven Testdaten werden entsprechend eines Auswertungsalgorithmus zufällige von klinisch relevanten Änderungen unterschieden. Allen Auswertungsalgorithmen ist die Verwendung von Cut-offs (häufig 1,5-2 Standardabweichungen) gemeinsam. Eine Einheitlichkeit der Cut-Offs sowie im Umgang mit Testfehlern (error estimates) bezüglich der Adjustierung für natürliche Variabilität und Lerneffekte bei wiederholten Testungen (Retest-Reliabilität) ist aktuell im Forschungsfeld zur Beschreibung perioperativer kognitiver Störungen nicht gegeben (6), auch wenn dieser einen Einfluss auf die beschriebene Inzidenz hat (24).

### **6.1.2 Modifizierbare und nicht modifizierbare Risiken der postoperativen kognitiven Störungen**

Die den postoperativen kognitiven Störungen zugrundeliegenden Ätiologien sind bislang nicht hinreichend geklärt. Insbesondere kann auf der Grundlage der aktuellen Literatur keine abschließende Aussage getätigt werden, ob POD und POCD gemeinsame Pathomechanismen teilen und deshalb Ausdruck einer gemeinsamen Störung zu unterschiedlichen Zeitpunkten im Verlauf sind (25, 26). In der Literatur wird häufig zwischen einer frühen und späten POCD unterschieden. Entsprechend der aktuellen Nomenklaturempfehlungen sollte der Begriff „frühe POCD“ durch den Begriff „verzögerte neurokognitive Erholung“ ersetzt werden, weil dieser einer potentiellen Überlappung der Störungsbilder POD und POCD Rechnung trägt (27, 28).

Es gibt unveränderbare, patienteneigene Risikofaktoren, wie z.B. Alter, vorbestehende kognitive Störungen und andere neuropsychiatrische Krankheitsbilder (zerebrale Perfusionsstörungen, Depression, u.a.), metabolische Erkrankungen, oder kognitive Reserve (29-36).

Andere Risikofaktoren, die die Operation, Narkose und erweiterte perioperative Phase betreffen, können aber modifiziert werden: Inflammation (Zytokinausschüttung) (37), perioperativer Stress (Cortisolausschüttung), Förderung des Schlaf-Wach-Rhythmus oder Polypharmazie (38, 39) (**Abbildung 2**).



**Abbildung 2:** Multifaktorielle Genese postoperativer neurokognitiver Störungen nach Coburn et al. (40)

Eine andere Möglichkeit besteht darin, die Risikofaktoren in einen zeitlichen Kontext mit der Operation zu stellen, und sie in 3 Gruppen zu kategorisieren: präoperative, intraoperative und postoperative Risikofaktoren. Diese Einteilung liegt den Leitlinienempfehlungen der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie zur Prävention und Behandlung des postoperativen Delirs zugrunde. Die Leitlinie dient der Implementierung einer Präventions- und Behandlungsstrategie des postoperativen Delirs im klinischen Alltag (vgl. Abschnitt 6.1.3) (41). Eine Übersicht bietet **Tabelle 2**.

**Tabelle 2:** Risikofaktoren für postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) nach der europäischen Leitlinie zur Prävention und Behandlung des postoperativen Delirs (European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium) (41)

präoperative Risikofaktoren	hohes Lebensalter, Begleiterkrankungen (z.B. zerebrale – inkl. Schlaganfall, kardiale oder vaskuläre Erkrankungen, Diabetes, Anämie, Parkinson, Depression, chronische Schmerzen und Angstzustände), ASA-PS, CCI, CIAS
intraoperative Risikofaktoren	Art (abdominal-, thorax- oder kardiochirurgische Operation) und Dauer der Operation, intraoperative Blutungen
postoperative Risikofaktoren	Schmerzen

Anmerkungen: ASA-PS (American Society of Anesthesiologists' physical status classification system), CCI (Charlson Comorbidity Index), CIAS (Clinical Impairment Assessment Score)

### 6.1.3 Prävention und Therapie der postoperativen kognitiven Störungen

Zur Verringerung der Inzidenzen des POD und der POCD konnte insbesondere für nicht-pharmakologische Maßnahmen wie Frühmobilisation, Reorientierung des Patienten an Ort, Zeit und Situation, Hörhilfen, Sehhilfen, Erhaltung des Tag-Nacht-Rhythmus, Reduktion des Umgebungslärmes und kognitive Stimulation, optimierte Flüssigkeits- und Nahrungszufuhr eine Evidenz gezeigt werden. Des Weiteren sollte eine suffiziente Schmerztherapie unter Vermeidung einer Polypharmazie durchgeführt werden, da Schmerz einen der Haupt-Risikofaktoren für das POD darstellt (14, 42-44).

Zu Möglichkeiten einer pharmakologischen Prävention existieren bisher zu wenige Studien, die eine solide Basis für Empfehlungen liefern. Haloperidol zeigte in einer randomisierten placebokontrollierten Studie keine signifikante Wirkung auf die Inzidenz des Delirs (19, 45-47). Hudetz et al. konnten in einer placebokontrollierten Studie zeigen, dass Ketamin zur Einleitung der Narkose bei kardiochirurgischen Patienten, die Inzidenz von POD und POCD senkt (48, 49). Eine zusätzliche, intraoperative Gabe von Dexmedetomidin konnte zwar die Inzidenz des POD reduzieren, ein Einfluss auf die Inzidenzen von dNCR und POCD konnte jedoch nicht gezeigt werden. Benzodiazepine sind nicht geeignet zur Prävention von postoperativen kognitiven Störungen mit der einzigen Ausnahme bei der Behandlung eines Alkoholentzugsdelirs (50). Lepoué et al. zeigten in einer prospektiven Studie, dass die präoperative Gabe von

Benzodiazepinen ein signifikanter Risikofaktor für ein Delir in der Post-Anaesthesia Care Unit (PACU) ist (51).

Unspezifische Faktoren wie höheres Alter, bereits bestehende kognitive Einschränkungen, Alkoholabusus, Drogenkonsum, mehrere Vorerkrankungen, Einnahme mehrerer Medikamente und präoperativer Flüssigkeitsmangel können auf ein höheres Delir-Risiko hinweisen (52). Rudolph et al. zeigten 2006 eine erhöhte Inzidenz von POD bei kardiochirurgischen Patienten, wenn diese präoperativ schlechtere kognitive Funktionen aufwiesen (53). In einer 2015 veröffentlichte Studie, konnten Silbert et al zeigen, dass eine präoperativ vorbestehende neurokognitive Störung (Pre-CI) zur vermehrten Fälle an POCD und kognitive Verschlechterung bei Patienten nach einer Hüftgelenkersatzoperation führen kann (54). Dieser Zusammenhang wird in aktuelleren Studien auch für POCD beschrieben (5). In einer großen klinischen Studie an zwei Testzentren (Charité Universitätsmedizin Berlin und Universitair Medisch Centrum Utrecht) wurde gezielt nach Prädiktoren für POD und POCD im Kontext elektiver Operationen bei geriatrischen Patienten gesucht (55). Eine Publikation zu den Hauptergebnissen der Studie ist aktuell noch in Revision.

#### **6.1.4 Verlauf und Langzeitfolgen der postoperativen kognitiven Störungen**

Mehrere Studien in der Literatur haben gezeigt, dass das postoperative Delir mit einer erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrate verbunden ist (56-58). Des Weiteren wird berichtet, dass die Dauer der mechanischen Ventilation und auch den Krankenhausaufenthalt verlängert wird (10, 44, 59). Dadurch steigen die Kosten für Patienten mit POD signifikant im Vergleich zu nicht deliranten Patientenfälle (60, 61).

Für den Intensivmedizinischen Bereich wird berichtet, dass Patienten mit Zustand nach POD häufiger sowohl kurzfristige (< 1 Monat) als auch langfristige (> 1 Jahr) kognitive Defizite entwickeln (41, 62, 63). Manche Studien haben gezeigt, dass POD mit POCD 12 Monate postoperativ und auch mit Demenz 5 Jahre nach Operation im Zusammenhang steht (64, 65).

Durch eine POCD können alle Altersgruppen betroffen sein. Bei älteren Patienten kommt es trotzdem häufiger vor. Außerdem sind die Konsequenzen wie z.B. Reintegration im Alltagsleben schwieriger und von Dauer (66). Der gesundheitsökonomische Schaden, der durch die Manifestation postoperativer kognitiver Störungen nach elektiven Operationen von Patienten ab 65 Jahren entsteht, wurde kürzlich in einem wirtschaftswissenschaftlichen Modell mit 1,6 Billionen Euro jährlich geschätzt (67).

## 6.1.5 Intervention (Hypnosetherapie) und Operation

Es gibt keine allgemeine Definition der Hypnose in der Literatur. Der Begriff ‚Hypnose‘ wird vom Griechischen ‚Hypnos‘ abgeleitet und bedeutet Schlaf. Zu Beginn der Forschung im Bereich der Hypnose, sprach man von einem schlafähnlichen Zustand. Heutzutage weiß man, dass es sich eher um einen tief entspannten Wachzustand handelt (68). Darauf weisen die Ergebnisse von Forschung mit EEG-Ableitungen während einer Hypnose hin, die gezeigt haben, dass die EEG Muster in Trance sich von den schlaftypischen EEG Mustern unterscheiden (69, 70).

Das Executive Committee of the American Psychological Association – Division of Psychological Hypnosis hat eine Definition der Hypnose ausgearbeitet: „die Hypnose sei ein Verfahren während dessen ein Forscher oder ein Gesundheitsexperte behauptet, dass ein Patient oder Proband, Veränderungen in Empfindungen, Wahrnehmungen, Gedanken oder Verhalten erleben kann“ (71).

Man muss die psychotherapeutische Hypnose von der nichttherapeutischen unterscheiden. Leider sind mit dem Begriff ‚Hypnose‘ viele Ängste verbunden. Ein Beispiel ist die Sorge vor einer Show oder Stage-Hypnose. Solche Ängste und Sorgen erschweren die Etablierung der Hypnose als komplementäres Therapieverfahren in der Patientenbehandlung.

Die medizinische Hypnose wurde schon im 18. – 19. Jahrhundert in der Anästhesie oder Psychiatrie verwendet. Viele Operationen wurden nur mit Hilfe von oder unter Hypnose durchgeführt. Mit der Erfindung der Anästhetika hat die Hypnose ihre Rolle in diesem Bereich verloren.

Hypnose wird jedoch seit langem als therapeutisches Mittel zur Behandlung medizinischer sowie psychologischer Erkrankungsbilder genutzt (72). Insbesondere Effekte auf Schmerzen, gastrointestinale Beschwerden, Depression, Angststörungen und Stress wurden beschrieben (73). Seit Jahrzehnten wird Hypnose auch im Rahmen von Operationen eingesetzt: Schilddrüsen-Operationen, plastische Eingriffe und Verbrennungs-Patienten (74).

Bei großen Operationen konnte gezeigt werden, dass eine zur Anästhesie durchgeführte Hypnose die intraoperative hämodynamische Stabilität, Blutung, postoperative Wundheilungsstörung oder postoperative Übelkeit verbessert. Sogar die gesamte Krankenhausaufenthaltsdauer konnte verkürzt werden (75).

In letzter Zeit wird die Hypnosetherapie immer öfter als ergänzendes Therapieverfahren zur Allgemeinanästhesie oder Regionalanästhesie eingesetzt (75). Seit Mitte der 90-er Jahren wird der Begriff ‚Hypnosedierung‘ verwendet. Der Begriff bezeichnet eine Regional- / Lokalanästhesie in Kombination mit Hypnose. Das erste Gebiet, in denen sich dieses Verfahren als sehr nützlich

gezeigt hat, ist die plastische Chirurgie. Eine randomisierte, prospektive Studie aus dem Jahr 1999 hat plastische Operationen an Patienten mit Hypnosedierung vs. eine Analgosedierung zusätzlich zur Lokalanästhetika durchgeführt. So konnte Faymerville zeigen, dass in der Hypnosedierungsgruppe die Angstzustände der Patienten während der Operation abnahmen. Die Schmerzen lagen mit einem VAS unter zwei, deutlich geringer als in der Gruppe wo keine Hypnosedierung durchgeführt worden ist. Auch die Mengen an Schmerzmedikamenten konnten in der Interventionsgruppe signifikant reduziert werden (76, 77).

Es folgten andere Studien im Bereich der Viszeralchirurgie, die eine Strumaoperation unter Lokalanästhesie und Hypnosedierung erfolgreich durchgeführt haben (78).

Seitdem konnten auch andere Eingriffe in Hypnosedierung durchgeführt werden: Wundrevisionen, Zahnextraktionen, Nasenoperationen, Otopexie, Augenlideroperationen oder Mammaeingriffe bei Tumoroperationen.

Vielleicht der bedeutendste Wissenschaftler, der die ‚heutige moderne‘ Hypnotherapie ausgestaltet hat, war der amerikanische Psychotherapeut und Psychiater, Milton H. Erickson. Milton glaubte, in jedem von uns liege die Fähigkeit zur ‚Selbstheilung‘, diese Kräfte müssten nur zum Leben erweckt werden: „Hypnotische Suggestion kann den Gebrauch von Fähigkeiten und Potentialen erleichtern, die in einem Menschen bereits existieren, aber aufgrund mangelnden Trainings oder Verständnisses ungenutzt oder unterentwickelt bleiben.“ (79)

Er hat neue Hypnosetechniken entwickelt, die heutzutage immer wieder Anwendung finden.

Ein Beispiel eines Verfahrens der klinischen Hypnose ist das Erreichen (Induktionsmethode) und das Aufrechterhalten eines Zustands der hypnotischen Trance. Der Zustand der hypnotischen Trance ist durch die Verwendung suggestiver Formulierungen gekennzeichnet (68, 80, 81).

## **6.2 Aktueller Wissensstand zum Zusammenhang von Hypnosetherapie und postoperativen kognitiven Störungen**

Nach Wissenstand der Autorin gibt es bisher keine Untersuchungen, die die Wirkung von perioperativer Hypnotherapie auf postoperative kognitive Störungen untersucht haben. Die positiven Ergebnisse zur Stress- und Schmerzreduktion lassen aber die Hypothese zu, dass eine präventive Stress- und Angstreduktion durch Hypnotherapie die Inzidenz von POD und POCD senken kann (82, 83).

In einer Untersuchung von Hudetz et al. konnte gezeigt werden, dass eine präoperativ positive Disposition (Optimismus) des Patienten positiv mit einer Reduktion von POD und der Erholung kognitiver Funktionen korreliert. Die positive Disposition ist gefördert durch Stress-, Angst und

empfundene soziale Einbindung. Dieser Aspekt bildet einen vielversprechenden Ansatz, durch Hypnotherapie die postoperative kognitive Erholung zu fördern (84).

Klinische Hypnosetherapie könnte den psychologischen und physischen Entspannungszustand des Patienten verbessern. Dadurch könnten die perioperative Angst-Stresszustände und Schmerzen reduziert werden.

### **6.3 Hypothese**

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, den Einfluss der perioperativen klinischen Hypnotherapie bei einer elektiven Operation in Vollnarkose auf die Inzidenz der verzögerten neurokognitiven Störung (dNCR) bei Entlassung aus dem Krankenhaus und die Inzidenz der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) 3 Monate nach einer elektiven Operation in einer gemischten Kohorte von Patienten mit elektiver Herz- oder Wirbelsäulenchirurgie zu untersuchen. Das Auftreten eines postoperativen Delirs (POD) und/oder Auftreten subsyndromaler Symptome (Delir gesamt) sollen als weitere Studienendpunkte beschrieben werden, weil POD per Definition unter den Überbegriff „postoperative kognitive Störungen“ fällt, und ein Zusammenhang mit dNCR und POCD vermutet wird.

Ergänzend sollen die Akzeptanz und die Durchführbarkeit der Intervention im perioperativen Geschehen auf der Grundlage von Einschätzungen durch die Patienten der Interventionsgruppe und die Hypnosetherapeuten mit untersucht werden. Nach aktuellem Wissen ist die HYPNOC-Studie, in deren Rahmen die vorliegende Arbeit entstanden ist, die einzige klinische Studie, die klinische Hypnose als Bestandteil der nicht pharmakologischen Prävention und Therapie der postoperativen kognitiven Störungen eingesetzt hat.

## **7 Methodik**

### **7.1 Studiendesign**

Die HYPNOC-Studie ist eine randomisiert-kontrollierte offene klinische monozentrische Interventionsstudie. Sie wurde mit Zustimmung der lokalen Ethikkommission Charité – Universitätsmedizin Berlin im Campus Mitte durchgeführt (Nr. EA1/273/11) und bei ClinicalTrials.gov unter der Identifikationsnummer NCT01523938 registriert.

### **7.2 Studienkohorte**

#### **7.2.1 Screening und Randomisierung**

Am Screening nahmen alle erwachsenen Patienten teil, die in der Anästhesieambulanz der Klinik für Anästhesiologie, Campus Charité Mitte (CCM) der Charité - Universitätsmedizin Berlin ihr Prämedikationsgespräch erhielten bzw. stationär für eine Operation am Herzen oder an der Wirbelsäule aufgenommen wurden. Der Rekrutierungszeitraum erfolgte im Zeitraum von März 2012 bis April 2014.

Nach mündlicher Patientenaufklärung, Ausgabe der Patienteninformation durch einen Studienarzt und schriftlicher Einwilligung des Patienten erfolgte die Randomisierung entsprechend einer durch den Biometriker erstellten Blockrandomisierungsliste:

1. Kontrollgruppe: Behandlung nach aktuellem Standard
2. Interventionsgruppe: Behandlung nach aktuellem Standard mit zusätzlicher Hypnose-therapie

Eine Besonderheit im Screeningprozess stellte die zusätzliche Überprüfung der Suggestibilität des Patienten mittels der Stanford Hypnotic Susceptibility Scale Form C nach Weitzenhoffer und Hilgard von 1962 (SHSS:C) dar (30-45-minütige Erhebungsdauer), mit dem Ziel, nur Patienten mit mindestens mittlerer Suggestibilität ( $\geq 5$  Punkte) und damit potentiell dem Nutzen der geplanten Intervention einzuschließen (85).

Alle Daten der Patienten wurden pseudonymisiert erfasst und gespeichert.

## 7.2.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

**Tabelle 3:** Ein- und Ausschlusskriterien der HYPNOC Studie

<p><b>Einschlusskriterien:</b></p> <p>Alter <math>\geq 18</math> Jahre</p> <p>Erfolgte Patientenaufklärung und schriftliche Einwilligung</p> <p>Operation am Herzen oder an der Wirbelsäule</p>
<p><b>Ausschlusskriterien:</b></p> <p>Alter <math>&lt; 18</math> Jahre</p> <p>Ablehnung der Studienteilnahme durch den Patienten</p> <p>Fehlende Einwilligungsfähigkeit oder Vorliegen einer juristischen Betreuung</p> <p>Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung</p> <p>Fehlende Bereitschaft zur Speicherung und Weitergabe pseudomysierter Studiendaten</p> <p>Mitarbeiter der Charité</p> <p>Wohnort außerhalb des Großraums Berlin/Potsdam</p> <p>MMSE <math>&lt; 24</math> Punkte oder bekannte Demenzerkrankung</p> <p>Mangelndes deutsches Sprachverständnis</p> <p>Teilnahme an einer klinischen Interventionsstudie innerhalb der letzten Woche vor dem Einschluss und der parallelen Teilnahme an einer klinischen Interventionsstudie innerhalb von drei Monaten nach der Operation</p> <p>Schwangerschaft und Stillzeit</p> <p>Notfalleingriffe und ambulante Patienten</p> <p>Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes bei Erstdiagnose <math>&lt; 1</math> Jahr</p> <p>Kardiale Funktion: Ejection fraction (EF) <math>&lt; 30\%</math></p> <p>Personen mit chronisch niedrigem Blutdruck (systolisch <math>&lt; 90</math>mmHg)</p> <p>Patienten, die in der Vergangenheit einen allergischen Schock erlitten haben</p> <p>Schwerhörigkeit und/oder Taubheit oder Blindheit</p> <p>Personen in psychotherapeutischer Behandlung</p> <p>Akute schwere psychische Krankheit (akute psychotische Störung, schwere Suchterkrankung, Entzugserscheinungen)</p> <p>Personen, die bewusstseinsverändernde Medikamente /Psychopharmaka einnehmen</p> <p>Alkoholisierter Personen, bzw. Personen unter Drogeneinfluss</p> <p>Personen, die in den letzten 4 Wochen einen Epilepsieanfall erlitten haben</p> <p>Akute erhöhte Suizidalität</p> <p>Patienten mit produktivem Hustenreiz</p> <p>SHSS: C <math>&lt; 5</math> (geringe Suggestibilität)</p>

MMSE = Mini Mental State Exam (86); SHSS:C = Hypnotic Susceptibility Scale Form C (85)

Neben den allen klinischen Studien gemeinsamen Ein- und Ausschlusskriterien entsprechend Good Clinical Practice wurden entsprechend der geplanten Intervention Patienten mit geringer Suggestibilität aufgrund eines zu erwartenden geringen Nutzens ausgeschlossen. Durch weitere Ausschlusskriterien wie das Vorliegen einer höhergradigen Herzinsuffizienz oder eines erst kürzlich zurückliegenden Krampfgeschehens sollten potentielle durch Trance induzierbare Risiken wie Hypotension oder zentrale Erregungszustände gemindert werden. Auch der Anamnese bezüglich des Vorliegens psychologischer/psychiatrischer Risikofaktoren wie z.B. erhöhter Suizidalität wurde ein hoher Stellenwert beigemessen. Hinsichtlich des primären Studienendpunkts POCD wurde gezielt auf das Vorliegen bereits vorbestehender neurokognitiver Störungen gescreent (MMSE < 24 Punkte). Patienten, deren kognitive Leistung in der geplanten neuropsychologischen Testung durch nicht kompensierte Seh- oder Hörminderung oder eine sprachliche Einschränkung beeinflusst sein konnte, wurden ebenfalls von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

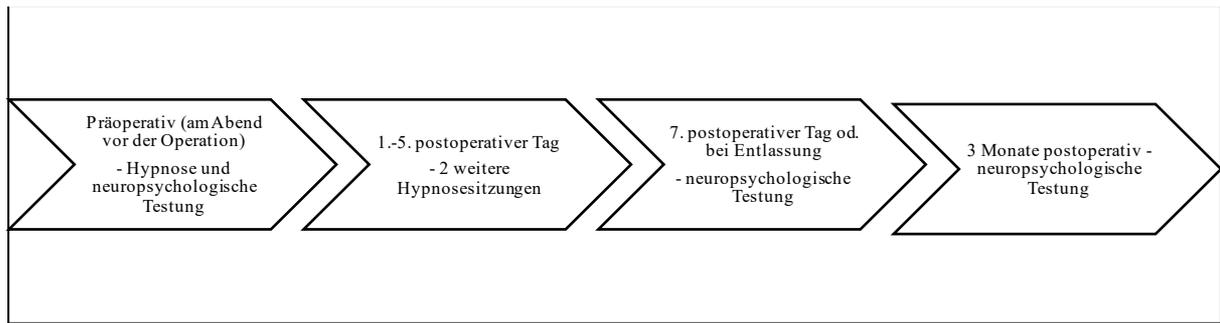
## **7.3 Studienprotokoll**

### **7.3.1 Ablauf der Studie**

Im Studienverlauf waren als Intervention drei Hypnotherapiesitzungen geplant. Diese waren einmalig präoperativ (aus organisatorischen Gründen in der Regel am Abend vor der Operation) und zu zwei Zeitpunkten zwischen dem 1. und 5. postoperativen Tag für eine Dauer von etwa 45 bis 60 Minuten geplant. Um den Einfluss der Hypnoseintervention auf perioperative kognitive Störungen zu erfassen erfolgte präoperativ bei Studieneinschluss sowie postoperativ zur Entlassung oder am siebten postoperativen Tag und drei Monate postoperativ eine neuropsychologische Testung. Während der ersten sieben postoperativen Tage wurde ein strukturiertes Delirscreening entsprechend der europäischen Leitlinie zur Prävention und Behandlung des postoperativen Delirs durchgeführt (European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium) (41).

Während der Krankenhausbehandlung und bis zur Follow-Up Visite nach drei Monaten wurden systematisch unerwünschte und schwerwiegende Komplikationen (AE und SAE) erfasst.

Eine Übersicht gibt **Abbildung 3**.



**Abbildung 3:** Zeitlicher Verlauf der Hypnoseinterventionen und der neuropsychologischen Testung

### 7.3.2 Hypnoseintervention

Die Hypnosen wurden von drei zertifizierten Hypnotherapeuten durchgeführt. Zur Tranceinduktion wendeten die Hypnotherapeuten die Methode nach Dave-Elman an (87). Mittels sogenannter Deepener (Vertiefer) wurde schrittweise die gewünschte Trancetiefe erreicht. In der Trance wurden entsprechend dem Konzept der Utilisation nach Erickson Eigenschaften und Assoziationen der Patienten, die in einem der Hypnosesitzung vorausgehenden Anamnesegespräch ermittelt wurden, genutzt, um Suggestionen in die hypnotische Kommunikation einfließen zu lassen und so eine erfolgreiche Hypnose durchführen zu können. Darüber hinaus setzten die Therapeuten hypnotische Anker - Verknüpfung hypnotischer Erfahrungen mit einer bestimmten Situation oder einem Auslöser. So lässt sich z.B. das in Hypnose erlebte Gefühl der Sicherheit mit der Berührung des Oberschenkels, mit einem bestimmten Geruch oder auch mit dreimaligem Ein- und Ausatmen mit geschlossenen Augen verankern. Der Anker dient dazu, die hypnotische Erfahrung mit in den Alltag nehmen zu können und eine dezente „Erinnerungshilfe“ zu haben. Dementsprechend sollte ein Anker unauffällig sein und nach außen hin nicht „seltsam“ wirken.

Während der Hypnosesitzung verwendete der Therapeut bis zu zwei Module:

#### 1) Trainingsmodul innerer Helfer

Die Visualisierung von so genannten inneren Helfern (Krafttieren, inneren Weisen, Symbolen) helfen beim Umgang mit der Situation. Man nimmt Kontakt zu persönlichen Krafttieren oder Totemtier etc. auf, stellt Fragen, erbittet Hilfe und Heilung.

Der Patient wurde in einen entspannten ressourcenaktivierten Zustand gebracht und das idiosynkratische Erscheinen eines Krafttieres wurde induziert. Auf Grund antiautoritärer Hypnose (nach Milton H. Erickson) entschied der Patient während einer virtuellen Reise durch

seinen Körper selbst über die Art des inneren Helfers. Alle Helfer haben große Kräfte und können Ressourcen freilegen, die der Patient ohne Hypnosetherapie nicht abrufen könnte.

## 2) Trainingsmodul Zeitprogression

Zudem wurde mit dem Patienten eine Zeitprogression durchgeführt. Der Proband wurde in eine Zukunft „versetzt“: die Heilung war schon positiv verlaufen und er konnte beruhigt zurückblicken und erkannte, wie gut sich alles entwickelt hat.

## **7.4 Erhobene Daten**

Die Datenerhebung wurde pseudonymisiert mittels papierbasierten und elektronischer CRF's (Case Report Form) durchgeführt. Die Patientendaten wurden nur durch Pseudonyme gespeichert.

### **7.4.1 Patientenbezogene Basischarakteristika**

Während der präoperativen Visite wurden folgende patientenbezogene Basischarakteristika erhoben:

- Alter
- Geschlecht
- Body-Mass-Index (BMI)
- Bildungsstand (Abitur / Hochschulreife)
- sozioökonomischer Status (Berufstätigkeit, Familienstand, Haushaltseinkommen)
- American Society of Anesthesiologists' physical status classification system (ASA – Klassifikation) (88)
- New York Heart Association (NYHA – Klassifikation) (89)
- Charlson Komorbiditäts-Index (CCI) (90)
- Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Barthel-Index (ADL) (91-93)
- Geriatrische Depressionsskala (GDS) (94)
- Mini Mental Status Examination (MMSE) (86)
- Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) mit Cut-off > 5 zur Festlegung eines Risikokonsums (95)
- Raucherstatus
- State Trait Anxiety Inventory (STAI) (96)
- Stress (97)
- Numerische Ratingskala (NRS)

## **7.4.2 Hypnosebezogene Daten**

- Vorerfahrungen mit Hypnosetherapie und/oder anderen Entspannungstechniken
- Suggestibilitätsgrad nach Hypnotic Susceptibility Scale Form C (SHSS:C) mit folgender Kategorisierung: geringe Suggestibilität (0-4), mittlere Suggestibilität (5-7) und hohe Suggestibilität (8-12) (85).
- Anzahl der Hypnosesitzungen

## **7.4.3 Daten zur Krankenhausbehandlung**

- Art der Operation (Stratum: Wirbelsäule/Herz)
- Operationsdauer in Minuten
- Behandlung auf einer Intermediate Care oder Intensivstation
- Dauer der Krankenhausbehandlung in Tagen

## **7.4.4 Primärer Endpunkt: Postoperative kognitive Dysfunktion bei Entlassung aus dem Krankenhaus / verzögerte neurokognitive Erholung**

### **7.4.4.1 Die kognitive Testbatterie**

Die kognitive Testbatterie zur Beurteilung einer postoperativen kognitiven Dysfunktion bei Entlassung aus dem Krankenhaus (frühe POCD) / verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR) bestand aus zwei nicht computerisierten, papierbasierten Tests und vier computerisierten Tests der Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) (98, 99). Die Auswahl der kognitiven Tests erfolgte domänenspezifisch, d.h. jeder Test bildete eine spezifische kognitive Leistung (Domäne) ab (siehe **Tabelle 4**).

**Tabelle 4:** Auswahl der kognitiven Tests und deren spezifischen kognitiven Leistungen

<b>Nicht computerisierte Tests</b>		<b>Computerisierte Tests</b>	
<b>Name des Tests</b>	<b>Untersuchte kognitive Domäne</b>	<b>Name des Tests</b>	<b>Untersuchte kognitive Domäne</b>
Visual Verbal Learning Test (vVLT)	Gedächtnis	Motor Screening Test (MOT)	Geschwindigkeit und Motorik
Stroop Colour Word Test (SCWT)	Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen	Pattern Recognition Memory (PRM)	Visuelles Gedächtnis
		Spatial Recognition Memory (SRM)	Exekutive Funktionen
		Choice Reaction Test (CRT)	Aufmerksamkeit

Die Patienten wurden am Abend vor der geplanten Operation und vor der Durchführung der Hypnotherapiesitzung getestet. Die Follow-Up Testungen erfolgten bei Entlassung oder am siebten postoperativen Tag sowie drei Monate postoperativ. Die Erhebung erfolgte durch nach SOP geschulte Studienärzte in einem ungestörten Testraum am Studienzentrum und nahm je Zeitpunkt etwa 45 Minuten in Anspruch. Zur Minimierung von Lerneffekten durch Re-Testungen wurden, sofern vorhanden, parallele Testversionen verwendet. Darüber hinaus wurden kognitive Testungen mit einer identischen Testbatterie und zu den gleichen Follow-Up Zeitpunkten mit 39 nicht operierten Kontrollprobanden durchgeführt, um für Lerneffekte und natürliche Testvariabilitäten zu kontrollieren.

#### **7.4.4.1.1 Verbal Learning Test**

In der Lernphase werden dem Probanden dreimal hintereinander 15 aufeinanderfolgende Wörter gezeigt. Nach jeder Präsentation soll der Patient möglichst viele Wörter benennen, an die er sich erinnern kann. Mit einer Latenz von 15-20 Minuten nach der Lernphase erfolgt ein später Abruf aller erinnerten Wörter. Für jeden Durchgang wird die Anzahl der richtig erinnerten Wörter und die Anzahl der zusätzlich falsch genannten Wörter dokumentiert. Der aus dem VLT in den Auswertungsalgorithmus eingeflossene Testparameter war die Anzahl der richtig erinnerten

Wörter während des späten Abrufs. Eine Detailbeschreibung der Wortlisten ist in **Abbildung 4** aufgeführt.

Wortliste 1 (bei Studieneinschluss)	Wortliste 2 (bei Entlassung aus dem KH)	Wortliste 3 (3 Monate postoperativ)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Teller</li> <li>• Löwe</li> <li>• Bett</li> <li>• Gitarre</li> <li>• Ring</li> <li>• Gras</li> <li>• Bleistift</li> <li>• Wasser</li> <li>• Treppe</li> <li>• Koffer</li> <li>• Mund</li> <li>• Flugzeug</li> <li>• Traube</li> <li>• Berg</li> <li>• Hund</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Banane</li> <li>• Brücke</li> <li>• Katze</li> <li>• Messer</li> <li>• Tiger</li> <li>• Schrank</li> <li>• Besen</li> <li>• Schuh</li> <li>• Blume</li> <li>• Brief</li> <li>• Wein</li> <li>• Mauer</li> <li>• Telefon</li> <li>• Hand</li> <li>• Auto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Radio</li> <li>• Bart</li> <li>• Zug</li> <li>• Zitrone</li> <li>• Sonne</li> <li>• Pferd</li> <li>• Löffel</li> <li>• Elefant</li> <li>• Lampe</li> <li>• Schlüssel</li> <li>• Hut</li> <li>• Kaktus</li> <li>• Buch</li> <li>• Milch</li> <li>• Haus</li> </ul>

**Abbildung 4:** Wortlisten des Verbal Learning Tests

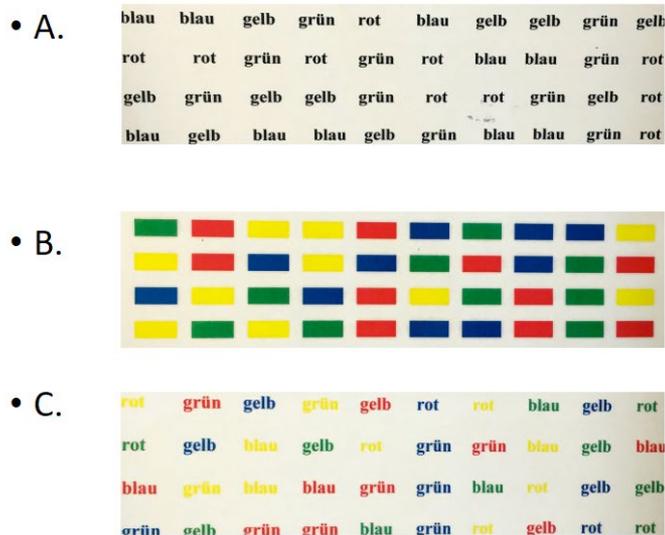
#### 7.4.4.1.2 Stroop Colour Word Test

Der SCW testet die Aufmerksamkeit und Schnelligkeit des Patienten (66). Er dient zur Erfassung der Fähigkeit, überlernte Reaktionstendenzen zu unterdrücken, die mit der Reaktion auf eine relevante Reizdimension interferieren. Der Test besteht aus drei aufeinanderfolgenden Teilen (s. **Abbildung 5**). Vor jedem Teil wird der Patient aufgefordert so schnell wie möglich eine Aufgabe zu erledigen. Im ersten Teil bekommt der Patient ein Blatt Papier, auf dem die Wörter rot, grün, gelb und blau in schwarzer Farbe aufgeschrieben sind. Der Patient muss so schnell wie möglich die Wörter vorlesen.

Im zweiten Teil werden Kästchen auf dem Blatt Papier gezeigt. Diese haben verschiedene Farben: rot, grün, gelb und blau und werden in verschiedenen Reihenfolgen präsentiert. Der Patient muss jetzt so schnell wie möglich die Farbe des jeweiligen Kästchens benennen.

Im dritten Teil kommen wieder die Wörter rot, grün, gelb und blau ausgedruckt vor. Diese werden jedoch in einer anderen Farbe als der semantischen Bedeutung des Wortes präsentiert. Der Patient muss die Farbe, in der das Wort ausgedruckt ist nennen, und nicht das Farbwort vorlesen. Dokumentiert wird die Zeit bis zum erfolgreichen Abschluss der Aufgabe sowie die Anzahl der

Fehler während der Bewältigung der Aufgabe. Die aus dem SCW in den Auswertungsalgorithmus eingeflossenen Testparameter waren die Zeit bis zum erfolgreichen Abschluss der Aufgabe sowie die Anzahl der Fehler während der Bewältigung der dritten Aufgabe (Wort-Farb-Inkongruenz).



**Abbildung 5:** Stroop Colour Word Test (100)

A. Aufgabe „Lesen schwarz gedruckter Farbworte“

B. Aufgabe „Benennen gedruckter Farben“

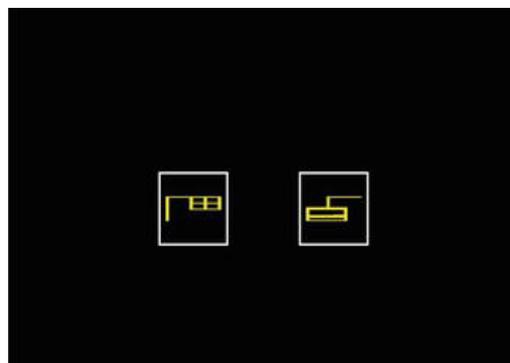
C. Aufgabe „Wort-Farb-Inkongruenz“

### 7.4.4.1.3 Motor Screening Test

Im Motor Screening Test (MOT) werden das genaue Zielen und die motorische Schnelligkeit und Präzision des Patienten getestet. Auf dem Bildschirm (Touch Screen) erscheinen an verschiedenen Stellen Kreuze. Der Patient muss so schnell wie möglich das jeweilige Kreuz, mit seiner dominanten Hand berühren. Gemessen werden die Reaktionsgeschwindigkeit und Genauigkeit (ein zu starkes Abweichen der Berührung von der Kreuzmitte wird als Fehler bewertet). Der Test dient als erster Test des computerisierten Teils der Testbatterie zum einen der Familiarisierung des Patienten mit dem Touch Screen, zum anderen dient er der Detektion relevanter motorischer Einschränkungen, die die Auswertbarkeit der computerisierten Tests limitieren. Die aus dem MOT in den Auswertungsalgorithmus eingeflossenen Testparameter waren die Reaktionsgeschwindigkeit (MOT Mean latency [high visibility]) und der Mittlere Präzisionsfehler (MOT Mean Error [high visibility]).

#### 7.4.4.1.4 Visual Memory Test

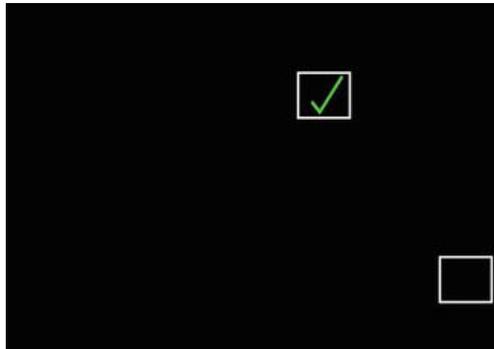
Der Visual Memory Test besteht aus zwei Subtests. Der erste ist der Pattern Recognition Memory Test (PRM). Dieser beschreibt die Wiedererkennungsleistung von abstrakten Mustern. In der Mitte des Bildschirms erscheint eine Reihenfolge von Mustern. Diese wurden so ausgewählt, dass sie nicht sehr leicht voneinander zu unterscheiden sind. Nachdem alle Muster präsentiert wurden, erscheinen auf dem Bildschirm jeweils zwei Mustern, ein bereits präsentiertes und ein neues Muster (sog. Distraktor) wie in **Abbildung 6**. Der Patient wird aufgefordert, das bereits präsentierte Muster durch Berührung auszuwählen. Analog zum Verbal Memory Test wurden nach der Präsentation der Muster in einem frühen Abruf und mit einer Latenz von etwa 10-15 Minuten in einem späten Abruf die Anzahl der richtig erkannten Muster und zusätzlich die Zeit bis zur Entscheidung für ein korrektes Muster bestimmt. Die aus dem PRM in den Auswertungsalgorithmus eingeflossenen Testparameter waren die Prozentzahl der richtig erkannten Muster im frühen Abruf (PRM Percent correct\_immediate), die mittlere Reaktionszeit für eine korrekte Musterauswahl im frühen Abruf (PRM Mean correct latency\_immediate), die Prozentzahl der richtig erkannten Muster im späten Abruf (PRM Percent correct\_delayed) und die mittlere Reaktionszeit für eine korrekte Musterauswahl im späten Abruf (PRM Mean correct latency\_delayed).



**Abbildung 6:** Bildschirm mit dem PRM Test nach Vorlage von CANTABeclipse 6 -Test Administration Guide (101)

Der zweite Subtest ist der Spatial Recognition Memory Test (SRM). Dieser testet das räumliche Wiederekennungsvermögen des Patienten. Auf dem Bildschirm erscheinen an verschiedenen Positionen fünf aufeinanderfolgende weiße Quadrate. Nachdem diese Sequenz endet, muss der Patient zwischen zwei Quadrate wählen, von denen das eine an der korrekten Bildschirmposition, das andere an einer falschen Position s. **Abbildung 7**). Die aus dem SRM in den Auswertungsalgorithmus eingeflossenen Testparameter waren die Prozentzahl der richtig

erkannten Positionen (SRM Percent correct) und die mittlere Reaktionszeit für eine korrekte Positionsauswahl (SRM Mean correct latency).

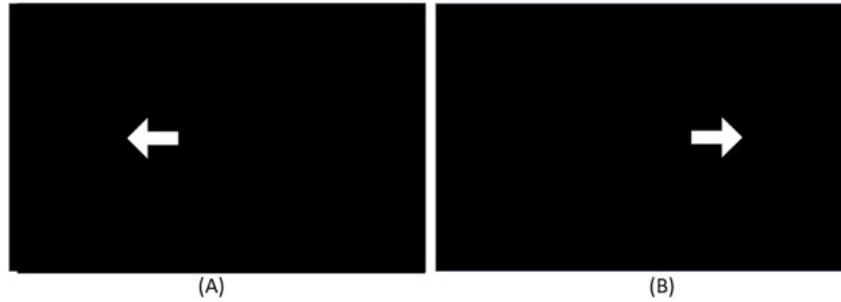


**Abbildung 7:** Bildschirm mit dem SRM Test nach Vorlage von CANTABeclipse 6 -Test Administration Guide (101)

#### 7.4.4.1.5 Choice Reaction Time Test

Choice Reaction Time Test (CRT) überprüft die Bewegungs- und Koordinationengenauigkeit sowie die Schnelligkeit des Probanden. Auf dem Bildschirm erscheint eine Reihenfolge von Pfeilen, die entweder nach rechts oder nach links zeigen. Die Pfeile erscheinen entweder in der linken oder rechten Bildschirmseite. Der Proband soll so schnell wie möglich bei Präsentation auf der linken Bildschirmseite die linke Taste und bei Präsentation auf der rechten Bildschirmseite die rechte Taste betätigen, unabhängig von der Richtung, in die der Pfeil zeigt (s. **Abbildung 8**). Es werden die korrekten Reizantworten, die mittlere Reaktionszeit korrekter Reizantworten, die Zahl der zu schnellen Reaktionen (commissions) und die Zahl der zu fehlenden Reaktionen (omissions) erfasst.

Die aus dem CRT in den Auswertungsalgorithmus eingeflossenen Testparameter waren die Prozentzahl der richtigen Reaktionen auf die Präsentation des Pfeils (CRT Percent correct trials), die mittlere Reaktionszeit für eine korrekte Reaktion (CRT Mean correct latency), die Prozentzahl der zu schnellen Reaktionen (CRT Percent omission trials) und die Prozentzahl der fehlenden Reaktionen (CRT Percent commission trials).



**Abbildung 8:** Bildschirm mit dem CRT Test nach Vorlage von CANTABeclipse 6 – Test Administration Guide (101)

#### 7.4.4.2 Auswertungsalgorithmus der kognitiven Testparameter

Zur Beurteilung einer klinisch relevanten Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit wurde die Auswertungsmethode mittels Reliable Change Index (RCI) verwendet, die in einer der größten Studien zur POCD, “Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction” (66) etabliert und durch die Arbeitsgruppe um Lars Rasmussen beschrieben wurde (102).

Der RCI beschreibt die Änderung der Testleistung eines Patienten in einem kognitiven Testparameter von der Baselineuntersuchung zum Follow-Up mit der mittleren Änderung der Testleistung einer nicht operierten Vergleichsgruppe. Die Vergleichsgruppe wurde über Vortragstätigkeit (Lange Nacht der Wissenschaften) und aus dem Freundes- und Angehörigenkreis von Studienteilnehmern und Studienmitarbeitern rekrutiert. Die Datenerhebung erfolgte über positive Ethikvoten der Studien Leber-Zwei und Phydilio (EA1/104/16 und EudraCT 2008-007237-47), die Auswertung entsprechend des Ethikvotums POCD Register (EA1/296/12). Als Grenzwert (Cut-off) wird ein RCI-Wert  $< -1.96$  angesetzt. Ist dieser Grenzwert in mindestens zwei Testparametern und/oder in einem Summenwert-RCI gemittelt aus allen RCIs der einzelnen Testparameter unterschritten, sind die Kriterien für das Vorliegen einer POCD erfüllt. Die zugrundeliegende Formel für den RCI ist der **Abbildung 9** zu entnehmen.

$$RCI = \frac{\Delta X_{\text{Studienkohorte}} - \Delta X_{\text{Nicht operierte Vergleichsgruppe}}}{SD(\Delta X_{\text{Nicht operierte Vergleichsgruppe}})}$$

$$Z \text{ kombiniert } (\Sigma RCI) = \frac{\Sigma Z_{\text{Studienkohorte}}}{SD(\Sigma Z_{\text{Nicht operierte Vergleichsgruppe}})}$$

**Abbildung 9:** Formel des Reliable Change Index und des kombinierten Z-Scores zur Berechnung einer relevanten Testwertänderung

Der Auswertungsalgorithmus wurde im R-Package ‘POCDr’ (Github, <https://github.com/Wiebachj/POCDr>) hinterlegt und zur Berechnung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie (iBikE) der Charité Universitätsmedizin Berlin auf den plausibilisierten Datensatz angewendet. Zwei unabhängige Studienärzte nahmen die Plausibilisierung anhand von exportierten Testwerten und Freitextkommentaren der Untersucher durch. Auf 3 fehlende Werte in den Follow-Up Testungen, die durch technische Schwierigkeiten entstanden waren, wurde mittels des missForest package in der Software R eine Random Forrest Imputation angewendet. Darüber hinaus wurde für einen fehlenden Wert eines Patienten, der die Testung aufgrund von Erschöpfung und Konzentrationsfähigkeit abgebrochen hatte, eine Imputation nach worst case performance vorgenommen. Hierzu wurde für den fehlenden Wert der schlechteste Wert der korrespondierenden Behandlungsgruppe zum entsprechenden Testzeitpunkt verwendet. Fehlende Werte, die durch eine insgesamt nicht stattgefundene kognitive Testung vorlagen (loss to follow-up) wurden nicht imputiert.

## 7.4.5 Sekundäre Endpunkte

### 7.4.5.1 Postoperatives Delir

Beginnend im Aufwachraum bis einschließlich zum fünften postoperativen Tag erfolgte ein leitliniengerechtes Screening für das Vorliegen eines postoperativen Delirs (POD) (41, 103). Die verwendeten Screeninginstrumente waren die Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU) (s. **Tabelle 7**) (104), die Nursing Delirium Detection Screening Scale (Nu-Desc) (s. **Tabelle 5**) (105), die Delirium Detection Scale (DDS) (s. **Tabelle 6**) (106) und die Durchsicht der Patientenkurve (chart review). Am Screening waren Mitglieder der Studiengruppe nach Abschluss eines formalen Trainings nach SOP beteiligt. Entsprechend der zum Zeitpunkt der Studiendurchführung gültigen Kriterien nach Diagnostic and Statistical Manual of Mental

Disorders (DSM-IV) wurde ein POD definiert (17), wenn ein Cut-Off im NU-DESC  $\geq 2$  Punkte und/oder im DDS  $>8$  Punkte überschritten wurde und/oder die CAM-ICU positiv war und/oder POD seitens eines Studienarztes als postoperative Komplikation im Rahmen der Sicherheitsdokumentation schriftlich hinterlegt wurde. Ein subsyndromales Delir wurde definiert, wenn einzelne Items in den Delirscores NU-DESC oder DDS positiv waren, die Cut-Offs von  $\geq 2$  Punkten im NU-DESC und  $>8$  Punkten im DDS aber nicht überschritten wurden, eine Aufmerksamkeitsstörung im CAM-ICU beschrieben wurde, oder eine symptomorientierte medikamentöse Delirtherapie mit einem Neuroleptikum im Chart Review begonnen war. Für die explorativen Analysen wurde aus beiden Definitionen (POD und subsyndromales Delir) eine Kompositvariable **Delir gesamt** gebildet. Diese Variable beinhaltet somit jede Art einer deliranten Symptomatik unabhängig vom Schweregrad.

**Tabelle 5:** NU-DESC Scoring nach Lutz et al (107)

	Intensität (0-2)	
<b>1. Manifestierung einer Desorientierung</b> zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenen Personen.		
<b>2. Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person:</b> z.B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist und so weiter.		
<b>3. Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person,</b> z.B. zusammenhanglose oder gar keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerungen.		
<b>4. Sehen oder Hören</b> nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke.		
<b>5. Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität/ Äußerungen,</b> z.B. wenn der Patient angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar.		
TOTAL SCORE NuDesc (max. 10):		
<b>DELIR:</b>	<input type="checkbox"/> ja ( $\geq 2$ )	<input type="checkbox"/> nein ( $< 2$ )

**Tabelle 6: Delirium Detection Score (DDS) (106)**

<b>DDS (Delirium Detection Score)</b>		
<b>Orientiertheit</b>	Orientiert zu Zeit, Ort und Person, kann sich konzentrieren	0
	Kann sich nicht konzentrieren, unsicher zu Zeit und/oder Ort	1
	Nicht orientiert zu Zeit und/oder Ort	4
	Nicht orientiert zu Zeit, Ort und Person	7
<b>Halluzinationen</b>	Keine	0
	Zeitweise leichte	1
	Ständig leichte bis mittlere	4
	Ständig schwere	7
<b>Agitation</b>	Normale Aktivität	0
	Etwas gesteigerte Aktivität	1
	Moderate Unruhe oder Ruhelosigkeit	4
	Schwere Unruhe	7
<b>Angst</b>	Keine Angst in Ruhe	0
	Geringe Angst	1
	Zeitweise moderate Angst	4
	Akute Panikzustände	7
<b>Paroxysmales Schwitzen</b>	Keine Hyperhidrosis	0
	Kaum fassbar, meist nur Handinnenflächen	1
	Schweißtropfen auf der Stirn	4
	Schwere Hyperhidrosis (nassgeschwitzt)	7

<b>Myoklonien, Krampf- anfälle</b>	Keine	0
	Myoklonien	1
	Krampfanfälle	7
<b>Alterierter Schlaf- Wach- Rhythmus</b>	Keiner	0
	Mild, Patient klagt über Schlafstörung	1
	Patient schläft nur mit hoher Medikation	4
	Patient schläft trotz Medikation nachts nicht, Tagesmüdigkeit	7
<b>Tremor (Arme aus- gestreckt, Finger gespreizt)</b>	Kein Tremor	0
	Nicht sichtbar, aber spürbar (Fingerspitzen)	1
	Moderater Tremor (ausgestreckte Arme)	4
	Schwerer Tremor (auch bei nicht ausgestreckten Armen)	7
<b>Summe (max. 56):</b>		
<b>Delir</b>		$\geq 8$
<b>Kein Delir</b>		$< 8$

**Tabelle 7: CAM – ICU (108)**

<b>CAM-ICU</b>						
<b>1. AKUTER BEGINN / FLUKTUIERENDER VERLAUF:</b> <b>A:</b> Hat sich der mentale Status relativ zur Baseline verändert? <b>ODER</b> <b>B:</b> Zeigten sich wechselnde mentale Zustände in den letzten 24h (veränderter RASS, GCS oder DDS)?		<b>ja</b>  <b>nein</b>	<input type="checkbox"/>  <input type="checkbox"/>	positiv  negativ		
<b>2. UNAUFMERKSAMKEIT:</b> (positiv bei <8 richtigen Antworten von 10) <b>A:</b> Vorlesen einer Buchstabenreihe; der Patient soll bei „A“ die Hand drücken: <i>ANANASBAUM</i> <b>ODER</b> <b>B:</b> Zeigen von 5 Bildern (je 3 sek.), dann zeigen von diesen 5 und 5 anderen; der Patient soll die ersten Bilder wiedererkennen		<b>A</b> <8 ≥8 n.e.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>B</b> <8 ≥8 n.e.	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	positiv  negativ
<b>3. UNORGANISIERTES DENKEN</b> (positiv bei > 2 Fehlern von 5)						
<b>A: Frageset 1</b> <i>Schwimmt ein Stein auf Wasser?</i> <i>Schwimmen Fische im Meer?</i> <i>Wiegt 1 Kilo mehr als 2 Kilo?</i> <i>Kann man mit einem Hammer einen Nagel einschlagen?</i> <b>UND</b> <b>B:</b> <i>Halten Sie so viele Finger (2) hoch. Nun dasselbe mit der anderen Hand. (Zahl nicht wiederholen. 1 Pkt. für beides richtig)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<b>A: Frageset 2</b> <i>Schwimmt eine Ente auf Wasser?</i> <i>Schwimmen Elefanten im Meer?</i> <i>Wiegen 2 Kilo mehr als 1 Kilo?</i> <i>Kann man mit einem Hammer Holz sägen?</i> <b>UND</b> (wenn nicht beide Arme beweglich) <b>B:</b> <i>Halten Sie so viele Finger (2) hoch. Fügen Sie einen Finger hinzu. (Zahl nicht wiederholen. 1 Pkt. für beides richtig)</i>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<4 ≥4	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	positiv  negativ

<b>4. VERÄNDERTE BEWUSSTSEINSLAGE</b> Positiv wenn RASS nicht = 0	≠0 0	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	positiv negativ
<b>GESAMTURTEIL: wenn 1 UND 2 UND entweder 3 ODER 4 positiv ist, hat der Patient ein Delir.</b>		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	+ -

### 7.4.5.2 Postoperative kognitive Dysfunktion drei Monate nach der Operation

Die Kriterien zur Festlegung einer postoperativen kognitiven Dysfunktion drei Monate nach der Operation waren abgesehen vom Testzeitpunkt identisch mit den Kriterien zur Festlegung des Primären Endpunkts „frühe POCD / dNCR“.

### 7.4.5.3 Angst, Stress, und Schmerz

#### 7.4.5.3.1 State Trait Anxiety Inventory

Der Fragebogen State Trait Anxiety Inventory (STAI) (**Abbildung 10**) wurde zur Beschreibung des Angstlevels der Patienten verwendet. Der STAI beinhaltet 20 Items in Form kurzer Aussagen, die der Patient auf einer 4-stufigen Likertskala von “überhaupt nicht” bis “sehr” beurteilen sollte. Die Erhebung erfolgte präoperativ (meistens am Abend vor der Operation), postoperativ (1. – 5. Tag), bei Entlassung und 3 Monate postoperativ.

Im folgenden Fragebogen finden Sie eine Reihe von Feststellungen, mit denen man sich selbst beschreiben kann. Bitte wählen Sie aus den vier Antworten diejenige aus, die angibt, wie Sie sich **jetzt, d.h. in diesem Moment, fühlen.**

	überhaupt nicht	ein wenig	ziemlich	sehr
1. Ich bin ruhig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ich fühle mich geborgen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Ich fühle mich angespannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Ich bin bekümmert	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Ich bin gelöst	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Ich bin aufgeregt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
7. Ich bin besorgt, dass etwas schief gehen könnte	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
8. Ich fühle mich ausgeruht	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
9. Ich bin beunruhigt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
10. Ich fühle mich wohl	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
11. Ich fühle mich selbstsicher	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
12. Ich bin nervös	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
13. Ich bin zappelig	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
14. Ich bin verkrampft	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
15. Ich bin entspannt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
16. Ich bin zufrieden	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
17. Ich bin besorgt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
18. Ich bin überreizt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<19. Ich bin froh	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
20. Ich bin vergnügt	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<b>Summe (20-80):</b>				

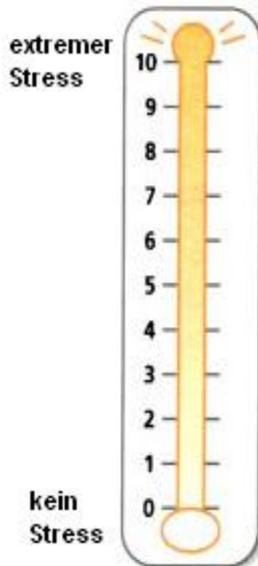
**Abbildung 10:** State-Trait-Anxiety-Inventy (96)

### 7.4.5.3.2 Stressthermometer

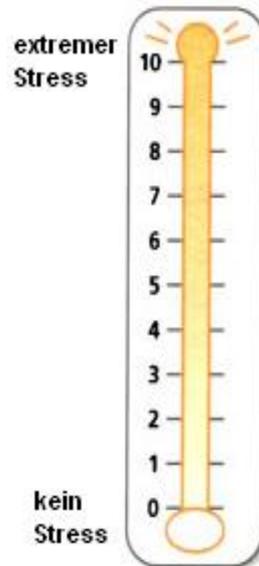
Zur Beschreibung des Stresslevels der Patienten wurde ein Stressthermometer verwendet, das im Rahmen von psychoonkologischen klinischen Studien validiert wurde. Das Thermometer stellt eine numerische Skala von 0-10 dar. Der Patient wird aufgefordert, mittels drei verschiedener Thermometer (**Abbildung 11**) seinen allgemeinen Stress der vergangenen Woche einschließlich des Befragungstages, seinen durch die Krankenhausbehandlung ausgelösten Stress und seinen

durch die Operation ausgelösten Stress zu bewerten von 0 “kein Stress” bis 10 “extremer Stress”. Die Erhebung erfolgte präoperativ (meistens am Abend vor der Operation), postoperativ (1. – 5. Tag), bei Entlassung und 3 Monate postoperativ.

Letzte Woche einschließlich heute



Durch den bevorstehenden Krankenhausaufenthalt



Durch die bevorstehende Operation

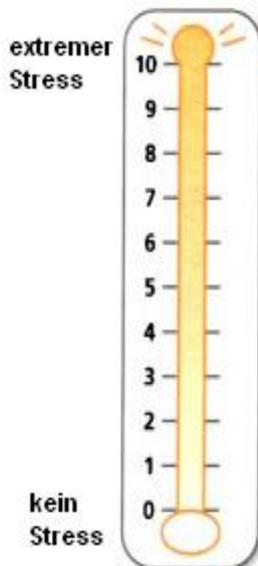
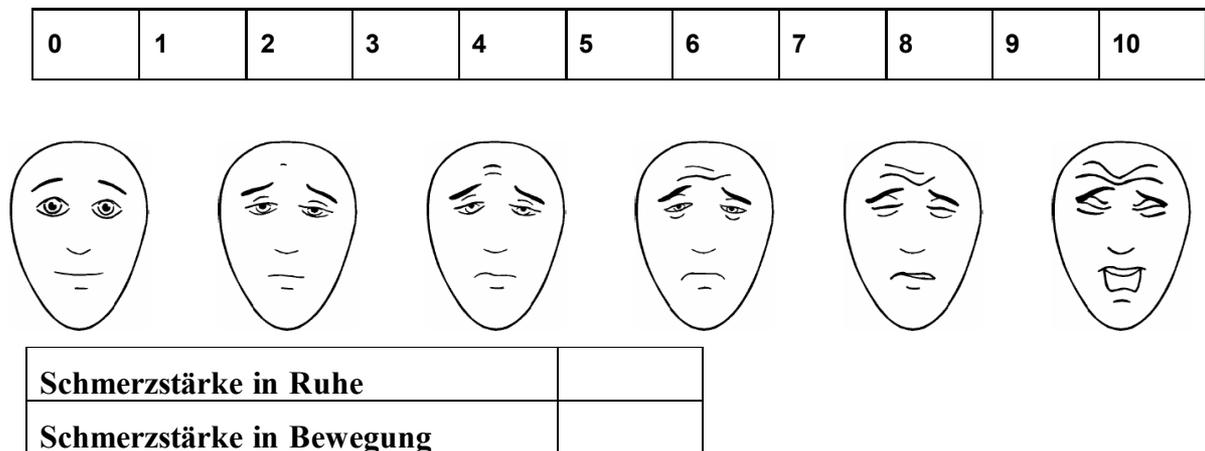


Abbildung 11: Stressthermometer (97)

### 7.4.5.3 Numerische Rating Skala

Für die Erhebung der Schmerzen wird die Numerische Rating Skala (NRS) benutzt. Diese ist eine eindimensionale Schmerzskala. Der Patient wird aufgefordert, die Intensität der Schmerzen, sowohl in Ruhe als auch in Bewegung, zuzuordnen: '0' steht für keine Schmerzen bis '10' für größter vorstellbarer Schmerz. Die Ergebnisse der NRS dienen dazu, eine Schmerztherapie korrekt durchzuführen, diese zu kontrollieren und auf die Bedürfnisse des Patienten anzupassen. Verschiedene Varianten der NRS haben sich ebenfalls etabliert. Eine davon ist die symbolische Ratingskala, mit Gesichtern (**Abbildung 12**).

In unserer Studie erfolgte die Erhebung präoperativ, am Tag der Operation, bei allen postoperativen Visiten, bei Entlassung und zur Follow-Up Testung 3 Monate postoperativ.



**Abbildung 12:** Numerische Rating Skala

#### 7.4.5.4 Empfundener Nutzen der Intervention durch Patienten und Therapeut

Am Ende jeder Hypnosetherapiesitzung wurde der empfundene Nutzen der Intervention durch Patienten und Therapeut mit dem in (Abbildung 13) dargestellten Fragebogen ermittelt.

Einschätzung des Hypnotherapeuten zur Empfindung des Patienten in Bezug auf die Therapie-Sitzung:

hilfreich <input type="checkbox"/>	ambivalent <input type="checkbox"/>	nicht hilfreich <input type="checkbox"/>
angenehm <input type="checkbox"/>	ambivalent <input type="checkbox"/>	unangenehm <input type="checkbox"/>

Einschätzung der Therapie-Sitzung durch den Patienten:

hilfreich <input type="checkbox"/>	ambivalent <input type="checkbox"/>	nicht hilfreich <input type="checkbox"/>
angenehm <input type="checkbox"/>	ambivalent <input type="checkbox"/>	unangenehm <input type="checkbox"/>

**Abbildung 13:** Likert Skala zur Einschätzung des empfundenen Nutzens der Hypnoseintervention durch Therapeuten und Patient (wurde für die Studie entwickelt)

### 7.5 Datenanalyse und Statistik

Die Darstellung von kontinuierlichen Daten erfolgt durch die Angabe von Medianen sowie 25. und 75. Perzentilen. Kategoriale Daten werden durch die Angabe von absoluter Anzahl und Häufigkeit in Prozenten angegeben. Zum Vergleich der beiden Behandlungsgruppen wurde für Mediane der exakte Mann-Whitney-U-Test und für Häufigkeiten der Pearson's Chi-Quadrat Test verwendet. Um die Assoziation der Intervention (Hypnosetherapie) mit dem Auftreten postoperativer kognitiver Störungen (primärer Endpunkt: dNCR; sekundäre Endpunkte: Delir gesamt (Delir inklusive subsyndromalem Delir) und POCD) zu analysieren, erfolgte eine logistische Regressionsanalyse. Die Stärke der Assoziation wurde in univariaten logistischen Regressionen geschätzt und mit 95% Konfidenzintervall berichtet. Aufgrund der niedrigen Inzidenzraten wurde von weiterführenden Regressionsmodellen abgesehen.

Die Studie wurde nach 3 Jahren der Rekrutierung von etwa 50% der geplanten 120 Patienten (60 Patienten je Gruppe) beendet. Alle Tests wurden zum zweiseitigen Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt ohne Adjustierung für multiples Testen. Sämtliche p-Werte haben rein explorativen Charakter und erlauben keine confirmatorische Verallgemeinerung.

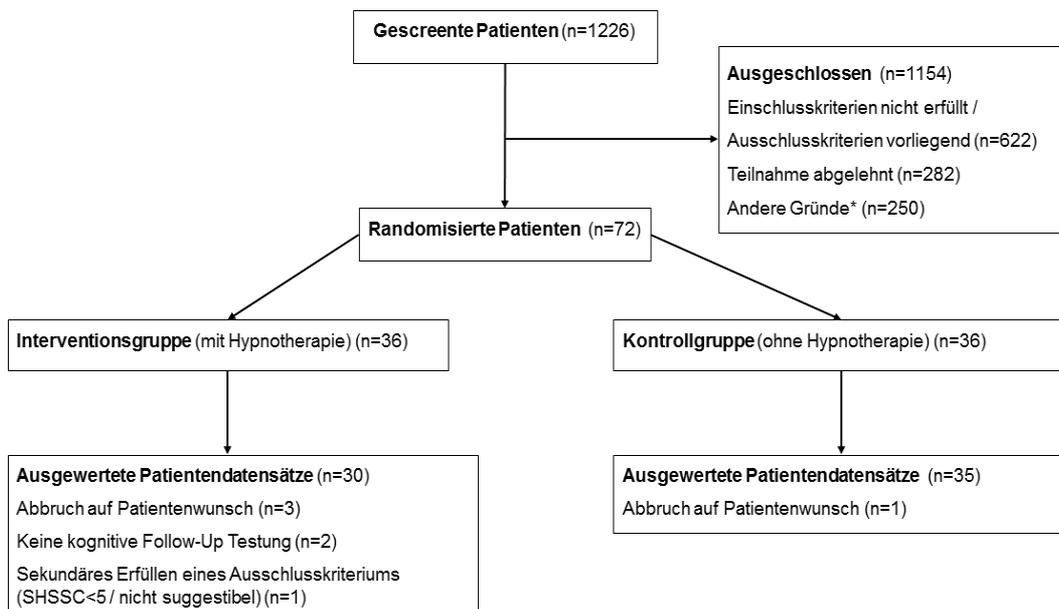
Alle statistischen Analysen wurden mit dem Statistik-Programm IBM© SPSS® Statistics der Version 27 durchgeführt. Die Berechnungen der kognitiven Endpunkte dNCR und POCD erfolgten durch Frau Janine Wiebach, wissenschaftliche Mitarbeiterin des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin. Die Festlegung der kognitiven Endpunkte Postoperatives Delir und subsyndromales Delir erfolgte durch Dr. med. Friedrich Borchers, wissenschaftlicher Mitarbeiter der Klinik für Anästhesiologie mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin, Campus Mitte. Zusätzlich erfolgte eine biometrische Beratung durch Dr. rer. nat. Sophie Piper.

## 8 Ergebnisse

### 8.1 Studienpopulation

Nach Screening von 1226 Patienten konnten 72 Patienten randomisiert werden. Ausgewertet wurden 30 Patienten der Interventionsgruppe. Ausschlüsse erfolgten in einem Fall durch das sekundäre Erfüllen eines Ausschlusskriteriums (SHSS:C < 5 Punkte und Beurteilung des Patienten nach Studieneinschluss aus Expertensicht als nicht suggestibel durch den Hypnosetherapeuten), zwei Patienten beendeten noch während der Krankenhausbehandlung auf eigenen Wunsch die Studienteilnahme, ein Patient wurde vor Erreichen des primären Studienendpunkts (kognitive Follow-Up Testung bei Entlassung aus dem Krankenhaus) in ein externes Krankenhaus verlegt. In zwei weiteren Fällen führten technische Defekte der computerbasierten kognitiven Testbatterie und organisatorische Gründe zum Drop-Out.

In der Kontrollgruppe mit Therapie nach Standard beendete ein Patient am dritten postoperativen Tag auf eigenen Wunsch die Studienteilnahme (**Abbildung 14**)



**Abbildung 14:** Einschlussbaum der chirurgischen Kohorte (Studienkohorte)

\*Andere Gründe: stark reduzierter Gesundheitszustand (n=75); Isolationspflichtigkeit bei Besiedlungsstatus mit multiresistentem Erreger (n=1); vom Standard abweichende Operationstechnik (z.B. Herzoperation ohne Herzlungenmaschine) oder erwartete kurze Operationsdauer in der Wirbelsäulenchirurgie (n=24); Organisatorische Gründe (n=142) [fehlende Verfügbarkeit eines Hypnotherapeuten n=128; Technische Probleme mit der computerisierten kognitiven Testbatterie n=9; Operation abgesagt n=5]; fehlende Angabe (n=8)

In der nicht-operierten Vergleichsgruppe wurden 39 Probanden eingeschlossen, die zu den Zeitpunkten Studieneinschluss, sieben Tage nach Studieneinschluss und drei Monate nach Studieneinschluss der gleichen kognitiven Testung wie die Patienten der chirurgischen Kohorte zugeführt wurden (per protocol). Eine fehlende oder nicht auswertbare kognitive Testung zum Follow-Up Zeitpunkt 1 führte nicht zum Studienausschluss, sodass der Proband zum Follow-Up Zeitpunkt 2 teilnehmen konnte, auch wenn er zum Follow-Up Zeitpunkt 1 nicht teilgenommen hatte (intention to treat).

Ein systematisches Screening erfolgte nicht. Studienteilnehmer waren Angehörige und Bekannte der Patienten, interessierte Teilnehmer von Fachvorträgen oder Teilnehmer aus dem privaten Umfeld der Studienmitarbeiter, die in die Teilnahme nach umfassender Aufklärung durch einen Studienarzt ausgehend von der Teilnehmerinformation einwilligten. Es lagen n=32 auswertbare Datensätze per protocol und 39 auswertbare Datensätze intention-to-treat vor.

## 8.2 Patientencharakteristika chirurgische Gesamtkohorte

**Tabelle 8:** Patientenbezogene Basischarakteristika der chirurgischen Gesamtkohorte

<b>Patientenbezogene Basischarakteristika</b>	<b>Chirurgische Gesamtkohorte</b> (n = 65)	<b>fehlend</b>
Alter in Jahren Median (IQR)	62 (55,50 - 69)	0
Geschlecht weiblich	23 (35,4%)	0
BMI in kg/m <sup>2</sup> Median (IQR)	26,92 (24,72-30,42)	0
Abitur / Hochschulreife	24 (36,9%)	1
Berufstätigkeit		0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• voll berufstätig</li> <li>• in Teilzeit beschäftigt</li> <li>• zurzeit nicht berufstätig</li> <li>• Umschulung/Weiterbildung</li> <li>• andere*</li> </ul>	27 (41,5%) 2 (3,1%) 32 (49,2%) 2 (3,1%) 2 (3,1%)	
Familienstand		2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• verheiratet (mit Ehepartner zusammenlebend)</li> <li>• verheiratet (vom Ehepartner getrennt lebend)</li> <li>• ledig</li> <li>• geschieden</li> <li>• verwitwet</li> </ul>	35 (53,8%) 4 (6,2%) 8 (12,3%) 13 (20%) 3 (4,6%)	
Netto Haushaltseinkommen		21
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehr als 1475 Euro</li> <li>• weniger als 1475 Euro</li> </ul>	29 (44,62%) 15 (23,1%)	

ASA Status		0
• ASA I	3 (4,6%)	
• ASA II	11 (16,9%)	
• ASA III	51 (78,5%)	
NYHA		1
• Keine HI bekannt	12 (18,5%)	
• NYHA I	5 (7,7%)	
• NYHA II	33 (50,8%)	
• NYHA III	14 (21,5%)	
CCI		0
• keine Komorbidität (0)	14 (21,5%)	
• geringe Komorbidität (1)	21 (32,3%)	
• moderate Komorbidität (2)	13 (20%)	
• schwere Komorbidität (>2)	17 (26,2%)	
ADL		2
• 100	50 (76,9%)	
• < 100	13 (20%)	
IADL		2
• 8	53 (81,5%)	
• < 8	10 (15,4%)	
GDS Median (IQR)	2 (1 -4)	1
MMSE Median (IQR)	29 (29-30)	1
SHSS:C		0 / 1
• mittel	29 (96,7%)	
• hoch	1 (3,3%)	
AUDIT		1
• ≥6	9 (13,8%)	
• <6	55 (84,6%)	
Aktuell Raucher	11 (16,9%)	1

STAI Median (IQR)	40 (33-52)	2
Stress Median (IQR)		
• in der letzten Woche einschließlich heute	5 (2-7)	6
• Krankenhausaufenthalt	5 (3-7)	1
• Operation	6 (4-9)	1
NRS Median (IQR)		
• in Ruhe	0 (0-3)	3
• bei Bewegung	2 (0-6)	3

Anmerkung: IQR (Interquartilabstand), ASA Status (American Society of Anesthesiologists' physical status classification system), NYHA (New York Heart Association), HI (Herzinsuffizienz), CCI (Charlson Comorbidity Index), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), GDS (Geriatrische Depressionsskala), MMSE (Mini Mental Status Examination), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), STAI (State Trait Anxiety Inventory), NRS (Numerische Ratingskala)

\*Andere Arten der Berufstätigkeit: vorübergehende Freistellung (z.B. öffentlicher Dienst, Erziehungsurlaub), altershalber in Rente / Pension / arbeitslos gemeldet, ausschließlich Hausfrau / Hausmann / Wehr- / Zivildienst / freiwilliges soziales Jahr leistend.

Berechnungen: % = Anteil der Patienten.

### 8.3 Behandlungscharakteristika und Outcomes der chirurgischen Gesamtkohorte

**Tabelle 9:** Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcome-Parameter der chirurgischen Gesamtkohorte

<b>Behandlungsbezogene Basischarakteristika</b>	<b>Chirurgische Gesamtkohorte (n=65)</b>	<b>fehlend</b>
OP-Gebiet (Stratum)		0
• Herz	45 (69,2 %)	
• Wirbelsäule	20 (30,8 %)	
Operationsdauer in Minuten (Schnitt-Naht-Zeit) Median (IQR)	195 (143 - 245)	0

intensivstationäre Behandlung in Tagen	44 (67,7%)	0
Postoperatives Delir (POD) (1)	11 (16,9%)	0
Delir gesamt (2)	38 (58,5%)	0
Verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR)	14 (21,5%)	0
Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)	8 (13,1%)	4
Krankenhausbehandlungsdauer in Tagen Median (IQR)	9 (8-10)	0

Anmerkungen: IQR (Interquartilabstand), POD (Postoperatives Delir), dNCR (Verzögerte neurokognitive Erholung), POCD (Postoperative kognitive Dysfunktion).

1. Definition POD (laut DSM-IV): ein Cut-Off im Nu-DESC  $\geq 2$  Punkte und/oder im DDS  $>8$  Punkte und/oder POD seitens eines Studienarztes als postoperative Komplikation im Rahmen der Sicherheitsdokumentation schriftlich hinterlegt wurde.

2. Delir gesamt: POD + Subsyndromales Delir (einzelne Items im Nu-DESC oder DDS positiv, die Cut-Offs von  $\geq 2$  Punkten im Nu-DESC und  $>8$  Punkten im DDS aber nicht überschritten wurden, eine Aufmerksamkeitsstörung im CAM-ICU beschrieben wurde, oder eine symptomorientierte medikamentöse Delirtherapie mit einem Neuroleptikum im Chart Review begonnen war)

## 8.4 Patientencharakteristika der nicht-operierten Vergleichsgruppe

**Tabelle 10:** Basischarakteristika der nicht-operierten Vergleichsgruppe

Probanden Basischarakteristika	Nicht-operierte Vergleichsgruppe	fehlend
Alter in Jahren Median (IQR)	61 (54-76)	0
Geschlecht weiblich	18 (46,2%)	
Abitur / Hochschulreife	18 (46,2%)	

Familienstand		0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• verheiratet (mit Ehepartner zusammenlebend)</li> <li>• verheiratet (vom Ehepartner getrennt lebend)</li> <li>• ledig</li> <li>• geschieden</li> <li>• verwitwet</li> </ul>	<p>23 (59%)</p> <p>7 (17,9%)</p> <p>5 (12,8%)</p> <p>4 (10,3%)</p>	
Netto Haushaltseinkommen		2
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehr als 1475 Euro</li> <li>• weniger als 1475 Euro</li> </ul>	<p>26 (66,7%)</p> <p>11 (28,2%)</p>	
ASA Status		0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA II</li> <li>• ASA III</li> </ul>	<p>37 (94,9%)</p> <p>2 (5,1%)</p>	
NYHA		0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine HI bekannt</li> <li>• NYHA I</li> <li>• NYHA II</li> </ul>	<p>33 (84,6%)</p> <p>3 (7,7%)</p> <p>3 (7,7%)</p>	
CCI		0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Komorbidität (0)</li> <li>• geringe Komorbidität (1)</li> <li>• moderate Komorbidität (2)</li> <li>• schwere Komorbidität (&gt;2)</li> </ul>	<p>26 (66,7%)</p> <p>7 (17,9%)</p> <p>3 (7,7%)</p> <p>3 (7,7%)</p>	
ADL		0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100</li> <li>• &lt; 100</li> </ul>	<p>38 (97,4%)</p> <p>1 (2,6%)</p>	
IADL		0
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8</li> <li>• &lt; 8</li> </ul>	<p>37 (94,9%)</p> <p>2 (5,1%)</p>	
GDS Median (IQR)	2 (0 – 4)	0
MMSE Median (IQR)	30 (29 – 30)	

AUDIT		1
• $\geq 6$	8 (20,5%)	
• $< 6$	30 (76,9%)	
Aktuell Raucher	7 (17,9%)	0
NRS in Ruhe	0 (0 – 2)	0

Anmerkung: IQR (Interquartilabstand), ASA Status (American Society of Anesthesiologists' physical status classification system), NYHA (New York Heart Association), HI (Herzinsuffizienz), CCI (Charlson Comorbidity Index), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), GDS (Geriatrische Depressionsskala), MMSE (Mini Mental Status Examination), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), NRS (Numerische Ratingskala)

Berechnungen: % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

Die nicht-operierte Vergleichsgruppe ist vergleichbar mit der chirurgischen Kohorte in den Merkmalen: Alter, Geschlecht, Hochschulabschluss, Familienstand, Haushaltseinkommen, GDS und MMSE. Unterschiede zeigen sich in den Variablen: ASA-Status, NYHA Klassifikation und Charlson Komorbiditätsindex. Die chirurgische Kohorte zeigt mehr Komorbiditäten und hat einen höheren Anteil an Patienten in den höheren ASA und NYHA Kategorien (s. **Tabelle 10**)

## 8.5 Patientencharakteristika nach Random - Gruppe (Intervention vs. Kontrolle)

**Tabelle 11:** Patientenbezogene Basischarakteristika Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe

Patientenbezogene Basischarakteristika N= 65	Interventionsgruppe (n = 30)	Kontrollgruppe (n = 35)	fehlend	p-Wert
Alter in Jahren Median (IQR)	61 (51 - 67,50)	64 (57-71)	0 / 0	0,083 <sup>1</sup>
Geschlecht weiblich	10 (33,3%)	13 (37,1%)	0 / 0	0,749 <sup>2</sup>
BMI in kg/m <sup>2</sup> Median (IQR)	26,85 (25,47-30,54)	27,71 (23,38-30,38)	0 / 0	0,528 <sup>1</sup>
Abitur / Hochschulreife	10 (34,5%)	14 (40%)	1 / 0	0,650 <sup>2</sup>

Berufstätigkeit			0 / 0	0,452 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• voll berufstätig</li> <li>• in Teilzeit beschäftigt</li> <li>• zurzeit nicht berufstätig</li> <li>• Umschulung/Weiterbildung</li> <li>• andere*</li> </ul>	14 (46,7%) 1 (3,3%) 12 (40%) 1 (3,3%) 2 (6,7%)	13 (37,1%) 1 (2,9%) 20 (57,1%) 1 (2,9%) 0 (0%)		
Familienstand			1 / 1	0,691 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• verheiratet (mit Ehepartner zusammenlebend)</li> <li>• verheiratet (vom Ehepartner getrennt lebend)</li> <li>• ledig</li> <li>• geschieden</li> <li>• verwitwet</li> </ul>	15 (51,7%) 1 (3,4%) 5 (17,2%) 7 (24,1%) 1 (3,4%)	20 (58,8%) 3 (8,8%) 3 (8,8%) 6 (17,6%) 2 (5,9%)		
Netto Haushaltseinkommen			9 / 12	0,169 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehr als 1475 Euro</li> <li>• weniger als 1475 Euro</li> </ul>	16 (76,2%) 5 (23,8%)	13 (56,5%) 10 (43,5%)		
ASA Status			0 / 0	0,605 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA I</li> <li>• ASA II</li> <li>• ASA III</li> </ul>	2 (6,7%) 6 (20%) 22 (73,3%)	1 (2,9%) 5 (14,3%) 29 (82,9%)		
NYHA			0 / 1	0,974 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine HI bekannt</li> <li>• NYHA I</li> <li>• NYHA II</li> <li>• NYHA III</li> </ul>	6 (20%) 2 (6,7%) 15 (50%) 7 (23,3%)	6 (17,6%) 3 (8,8%) 18 (52,9%) 7 (20,6%)		

CCI			0 / 0	0,780 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>keine Komorbidität (0)</li> <li>geringe Komorbidität (1)</li> <li>moderate Komorbidität (2)</li> <li>schwere Komorbidität (&gt;2)</li> </ul>	8 (26,7%) 9 (30%) 5 (16,7%) 8 (26,7%)	6 (17,1%) 12 (34,3%) 8 (22,9%) 9 (25,7%)		
ADL			2 / 0	0,265 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>100</li> <li>&lt; 100</li> </ul>	24 (85,7%) 4 (14,3%)	26 (74,3%) 9 (25,7%)		
IADL			2 / 0	0,700 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>8</li> <li>&lt; 8</li> </ul>	23 (82,1%) 5 (17,9%)	30 (85,7%) 5 (14,3%)		
GDS Median (IQR)	3 (1-4)	2 (0-5)	1 / 0	0,902 <sup>1</sup>
MMSE Median (IQR)	29 (29-30)	29 (29-30)	0 / 1	0,844 <sup>1</sup>
SHSS:C			0 / 1	0,283
<ul style="list-style-type: none"> <li>mittel</li> <li>hoch</li> </ul>	29 (96,7%) 1 (3,3%)	34 (100%) 0 (0%)		
AUDIT			1 / 0	0,436 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>≥6</li> <li>&lt;6</li> </ul>	3 (10,3%) 26 (89,7%)	6 (17,1%) 29 (82,9%)		
Aktuell Raucher	4 (13,8%)	7 (20%)	1 / 0	0,512 <sup>2</sup>
STAI Median (IQR)	40 (32,50-52)	40 (33-52,50)	1 / 1	0,874 <sup>1</sup>
Stress Median (IQR)				
<ul style="list-style-type: none"> <li>in der letzten Woche einschließlich heute</li> </ul>	6 (3-8)	5 (2-7)	3 / 3	0,463 <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Krankenhausaufenthalt</li> </ul>	5 (3-7)	5 (2-8)	1 / 0	0,724 <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Operation</li> </ul>	6 (4-8,50)	5 (2-9)	1 / 0	0,506 <sup>1</sup>

NRS Median (IQR)				
• in Ruhe	1 (0-3)	0 (0-2)	3 / 0	0,319 <sup>1</sup>
• bei Bewegung	3 (0-5)	1 (0-7)	3 / 0	0,783 <sup>1</sup>

Anmerkung: IQR (Interquartilabstand), BMI (Body-Mass-Index), ASA Status (American Society of Anesthesiologists' physical status classification system), NYHA (New York Heart Association), CCI (Charlson Comorbidity Index), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), GDS (Geriatrische Depressionsskala), MMSE (Mini Mental Status Examination), SHSS:C (Hypnotic Susceptibility Scale), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), STAI (State Trait Anxiety Inventory), SWE (Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung), NRS (Numerische Ratingskala).

\*Andere Arten der Berufstätigkeit: vorübergehende Freistellung (z.B. öffentlicher Dienst, Erziehungsurlaub), altershalber in Rente / Pension / arbeitslos gemeldet, ausschließlich Hausfrau / Hausmann / Wehr- / Zivildienst / freiwilliges soziales Jahr leistend.

Berechnungen: 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

Zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe gab es hinsichtlich der patientenbezogenen Basischarakteristika keine wesentlichen Unterschiede (s. **Tabelle 11**)

## 8.6 Behandlungscharakteristika und Outcomes nach Random - Gruppe (Intervention vs. Kontrollgruppe)

**Tabelle 12:** Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcome-Parameter Interventionsgruppe vs. Kontrollgruppe

Behandlungsbezogene Basischarakteristika	Interventionsgruppe (n = 30)	Kontrollgruppe (n = 35)	fehlend	p-Wert
OP-Gebiet (Stratum)			0 / 0	
• Herz	20 (66,7 %)	25 (71,4 %)		
• Wirbelsäule	10 (33,3 %)	10 (28,6 %)		0,678 <sup>2</sup>
Operationsdauer in Minuten (Schnitt-Naht-Zeit) Median (IQR)	192,50 (128,50-247,50)	195,00 (144-245)	0 / 0	0,953 <sup>1</sup>
intensivstationäre Behandlung in Tagen	19 (63,3%)	25 (71,4%)	0 / 0	0,487 <sup>2</sup>
Postoperatives Delir (POD) (1)	4 (13,3%)	7 (20,0%)	0 / 0	0,475 <sup>2</sup>

Delir gesamt (2)	16 (53,3%)	22 (62,9%)	0 / 0	0,437 <sup>2</sup>
Verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR)	6 (20%)	8 (22,9%)	0 / 0	0,780 <sup>2</sup>
Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)	4 (14,3%)	4 (12,1%)	2 / 2	0,803 <sup>2</sup>
Krankenhausbehandlungsdauer in Tagen Median (IQR)	9 (8-10)	9 (8-11)	0 / 0	0,602 <sup>1</sup>

Anmerkungen: IQR (Interquartilabstand), POD (Postoperatives Delir), dNCR (Verzögerte neurokognitive Erholung), POCD (Postoperative kognitive Dysfunktion).

1. Definition POD (laut DSM-IV): ein Cut-Off im Nu-DESC  $\geq 2$  Punkte und/oder im DDS  $>8$  Punkte und/oder POD seitens eines Studienarztes als postoperative Komplikation im Rahmen der Sicherheitsdokumentation schriftlich hinterlegt wurde.

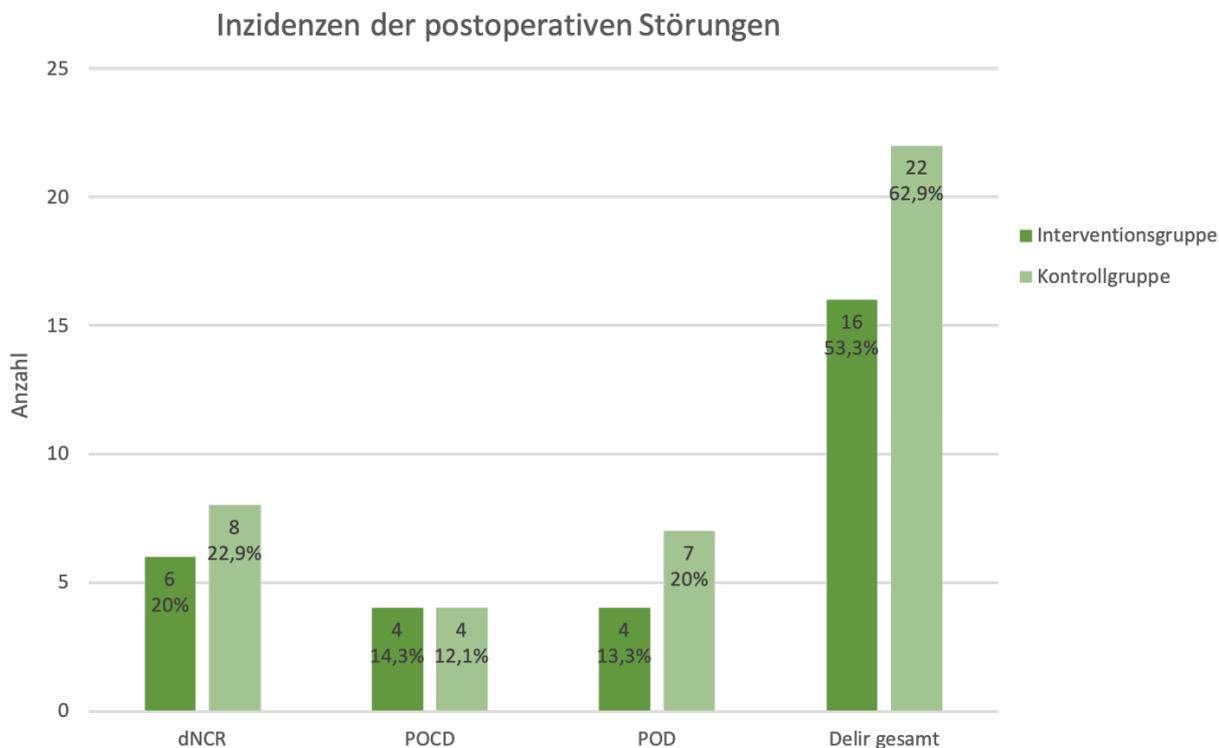
2. Delir gesamt: POD + Subsyndromales Delir (einzelne Items im Nu-DESC oder DDS positiv, die Cut-Offs von  $\geq 2$  Punkten im Nu-DESC und  $>8$  Punkten im DDS aber nicht überschritten wurden, eine Aufmerksamkeitsstörung im CAM-ICU beschrieben wurde, oder eine symptomorientierte medikamentöse Delirtherapie mit einem Neuroleptikum im Chart Review begonnen war)

Berechnungen: 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

Im Gruppenvergleich der Interventionsgruppe (mit Hypnose) und Kontrollgruppe (ohne Hypnose) gab es keine Unterschiede bezüglich der Behandlungsbezogenen Charakteristika und Inzidenzen postoperativer kognitiver Störungen (s. **Tabelle 12**)

11 von 65 Patienten (16,9%) zeigen ein postoperatives Delir. Die neurokognitive Testung am Tag / zum Zeitpunkt der Entlassung (primärer Endpunkt) stellt bei 14 von 65 Patienten (21,5%) eine dNCR fest. Eine postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) 3 Monate postoperativ besteht bei 8 von 61 Patienten (13,1%) (s. **Tabelle 12**). **Abbildung 15** stellt die Ergebnisse graphisch dar.

## 8.7 Balkendiagramm zur Inzidenz postoperativer kognitiver Störungen



**Abbildung 15:** Balkendiagramm Inzidenz von dNCR, POCD, POD (1), und Delir gesamt (2) Interventionsgruppe (n = 30) vs. Kontrollgruppe (n = 35).

Anmerkungen: POD (Postoperatives Delir), dNCR (Verzögerte neurokognitive Erholung), POCD (Postoperative kognitive Dysfunktion)

1. Definition POD (laut DSM-IV): ein Cut-Off im Nu-DESC  $\geq 2$  Punkte und/oder im DDS  $>8$  Punkte und/oder POD seitens eines Studienarztes als postoperative Komplikation im Rahmen der Sicherheitsdokumentation schriftlich hinterlegt wurde.

2. Delir gesamt: POD + Subsyndromales Delir (einzelne Items im Nu-DESC oder DDS positiv, die Cut-Offs von  $\geq 2$  Punkten im Nu-DESC und  $>8$  Punkten im DDS aber nicht überschritten wurden, eine Aufmerksamkeitsstörung im CAM-ICU beschrieben wurde, oder eine symptomorientierte medikamentöse Delirtherapie mit einem Neuroleptikum im Chart Review begonnen war)

**Tabelle 13:** Univariate logistische Regression zur Inzidenz des primären Endpunkts „verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR)“ gemessen bei Entlassung aus dem Krankenhaus oder am siebten postoperativen Tag

Unabhängige Variable		n	OR (95% CI)	p-Wert
Randomisierungsgruppe (Intervention)	<b>dNCR</b>	65	0,844 (0,26 - 2,78)	0,780

Anmerkungen: n (Fallzahl), OR (Odds Ratio)

Regressionskoeffizient = -0,170; Standardfehler= 0,609; Nagelkerkes R-Quadrat = 0,002

**Tabelle 14:** Univariate logistische Regression zur Inzidenz der „Postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD)“ gemessen drei Monate postoperativ

Unabhängige Variable		n	OR (95% CI)	p-Wert
Randomisierungsgruppe (Intervention)	<b>POCD</b>	61	1,208 (0,27 – 5,35)	0,803

Anmerkungen: n (Fallzahl), OR (Odds Ratio)

Regressionskoeffizient = 0,189; Standardfehler= 0,759; Nagelkerkes R-Quadrat = 0,002

**Tabelle 15:** Univariate logistische Regression zur Inzidenz des „Postoperativen Delirs laut DSM-IV (POD)“ gemessen bis zum fünften postoperativen Tag

Unabhängige Variable		n	OR (95% CI)	p-Wert
Randomisierungsgruppe (Intervention)	<b>POD</b>	65	0,62 (0,16 – 2,35)	0,477

Anmerkungen: n (Fallzahl), OR (Odds Ratio)

Regressionskoeffizient = -0,486; Standardfehler= 0,683; Nagelkerkes R-Quadrat = 0,013

Definition POD (laut DSM-IV): ein Cut-Off im Nu-DESC  $\geq 2$  Punkte und/oder im DDS  $>8$  Punkte und/oder POD seitens eines Studienarztes als postoperative Komplikation im Rahmen der Sicherheitsdokumentation schriftlich hinterlegt wurde.

**Tabelle 16:** Univariate logistische Regression zur Inzidenz „jeder Art einer deliranten Symptomatik unabhängig vom Schweregrad (Delir gesamt)“ gemessen bis zum fünften postoperativen Tag

Unabhängige Variable		n	OR (95% CI)	p-Wert
Randomisierungsgruppe (Intervention)	<b>Delir gesamt</b>	65	0,68 (0,25 – 1,82)	0,438

Anmerkungen: n (Fallzahl), OR (Odds Ratio)

Regressionskoeffizient = -0,393; Standardfehler= 0,506; Nagelkerkes R-Quadrat = 0,012

Delir gesamt: POD + Subsyndromales Delir (einzelne Items im Nu-DESC oder DDS positiv, die Cut-Offs von  $\geq 2$  Punkten im Nu-DESC und  $>8$  Punkten im DDS aber nicht überschritten wurden, eine Aufmerksamkeitsstörung im

CAM-ICU beschrieben wurde, oder eine symptomorientierte medikamentöse Delirtherapie mit einem Neuroleptikum im Chart Review begonnen war)

Die univariate logistische Regression zeigte keinen erkennbaren Zusammenhang zwischen der unabhängigen Variable Randomisierungsgruppe (Intervention) und dem Auftreten postoperativer kognitiver Störungen wobei die erklärte Varianz der Modelle (Nagelkerkes R<sup>2</sup>) nahe Null war (s. **Tabellen 13 bis 16**).

## 8.8 Patientenbezogene Basischarakteristika dNCR vs. keine dNCR

**Tabelle 17:** Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf dNCR

	<b>dNCR</b> (n = 14)	<b>keine dNCR</b> (n = 51)	<b>fehlend</b>	<b>p-Wert</b>
Alter in Jahren Median (IQR)	69,50 (59,50 – 73)	62 (54 – 67)	0 / 0	0,048 <sup>1</sup>
Geschlecht weiblich	6 (42,9%)	17 (33,3%)	0 / 0	0,509 <sup>2</sup>
BMI in kg/m <sup>2</sup> Median (IQR)	28,41 (24,64– 31,93)	26,77 (24,72– 30,38)	0 / 0	0,367 <sup>1</sup>
Abitur / Hochschulreife	5 (35,7%)	19 (38,0%)	0 / 1	0,876 <sup>2</sup>
Berufstätigkeit			0 / 0	0,724 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• voll berufstätig</li> <li>• in Teilzeit beschäftigt</li> <li>• zurzeit nicht berufstätig</li> <li>• Umschulung/Weiterbildung</li> <li>• andere*</li> </ul>	6 (42,9%) 1 (7,1%) 7 (50%) 0 (0%) 0 (0%)	21 (41,2%) 1 (2%) 25 (49%) 2 (3,9%) 2 (3,9%)		

Familienstand			0 / 2	0,444 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• verheiratet (mit Ehepartner zusammenlebend)</li> <li>• verheiratet (vom Ehepartner getrennt lebend)</li> <li>• ledig</li> <li>• geschieden</li> <li>• verwitwet</li> </ul>	7 (50%) 2 (14,3%) 1 (7,1%) 4 (28,6%) 0 (0%)	28 (57,1%) 2 (4,1%) 7 (14,3%) 9 (18,4%) 3 (6,1%)		
Netto Haushaltseinkommen			3 / 18	0,854 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehr als 1475 Euro</li> <li>• weniger als 1475 Euro</li> </ul>	7 (63,6%) 4 (36,4%)	22 (66,7%) 11 (33,3%)		
ASA Status			0 / 0	0,086 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA I</li> <li>• ASA II</li> <li>• ASA III</li> </ul>	0 (0%) 0 (0%) 14 (100%)	3 (5,9%) 11 (21,6%) 37 (72,5%)		
NYHA			0 / 1	0,255 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine HI bekannt</li> <li>• NYHA I</li> <li>• NYHA II</li> <li>• NYHA III</li> </ul>	1 (7,1%) 0 (0%) 10 (71,4%) 3 (21,4%)	11 (22%) 5 (10%) 23 (46,3%) 11 (22%)		
CCI			0 / 0	0,084 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Komorbidität (0)</li> <li>• geringe Komorbidität (1)</li> <li>• moderate Komorbidität (2)</li> <li>• schwere Komorbidität (&gt;2)</li> </ul>	0 (0%) 6 (42,9%) 2 (14,3%) 6 (42,9%)	14 (27,5%) 15 (29,4%) 11 (21,6%) 11 (21,6%)		
ADL			0 / 2	0,20 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100</li> <li>• &lt; 100</li> </ul>	8 (57,1%) 6 (42,9%)	42 (85,7%) 7 (14,3%)		

IADL			0 / 2	0,140 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8</li> <li>• &lt; 8</li> </ul>	10 (71,4%) 4 (28,6%)	43 (87,8%) 6 (12,2%)		
GDS Median (IQR)	3 (1,50 – 4,25)	2 (1 – 4,25)	0 / 1	0,641 <sup>1</sup>
MMSE Median (IQR)	29 (28,75 – 30)	29 (29 – 30)	0 / 1	0,725 <sup>1</sup>
SHSS:C			0 / 1	0,594 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mittel</li> <li>• hoch</li> </ul>	14 (100%) 0 (0%)	49 (98%) 1 (2%)		
AUDIT			0 / 1	0,087 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥6</li> <li>• &lt;6</li> </ul>	0 (0%) 14 (100%)	9 (18%) 41 (82%)		
Aktuell Raucher	2 (14,3%)	9 (18%)	0 / 1	0,745 <sup>2</sup>
STAI Median (IQR)	40 (33 – 52,50)	40 (33 – 52)	0 / 2	0,747 <sup>1</sup>
Stress Median (IQR)				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• in der letzten Woche einschließlich heute</li> </ul>	5 (1,50 – 6,25)	5 (2,50 – 8)	0 / 6	0,240 <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankenhausaufenthalt</li> </ul>	5 (0 – 7,50)	5 (3 – 7,25)	0 / 1	0,561 <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operation</li> </ul>	6 (2,25 – 8,25)	6 (4 – 9)	0 / 1	0,503 <sup>1</sup>
NRS Median (IQR)				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• in Ruhe</li> </ul>	0 (0 – 2)	0,50 (0 – 3)	0 / 3	0,213 <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Bewegung</li> </ul>	0 (0 – 3,50)	2,50 (0 – 7)	0 / 3	0,129 <sup>1</sup>

Anmerkung: IQR (Interquartilabstand), BMI (Body-Mass-Index), ASA Status (American Society of Anesthesiologists' physical status classification system), NYHA (New York Heart Association), CCI (Charlson Comorbidity Index), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), GDS

(Geriatrische Depressionsskala), MMSE (Mini Mental Status Examination), SHSS:C (Hypnotic Susceptibility Scale), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), STAI (State Trait Anxiety Inventory), SWE (Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung), NRS (Numerische Ratingskala).

\*Andere Arten der Berufstätigkeit: vorübergehende Freistellung (z.B. öffentlicher Dienst, Erziehungsurlaub), altershalber in Rente / Pension / arbeitslos gemeldet, ausschließlich Hausfrau / Hausmann / Wehr- / Zivildienst / freiwilliges soziales Jahr leistend.

Berechnungen: 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

In den Analysen zu potentiellen Einflussfaktoren auf die Inzidenz von dNCR waren das höhere Alter und eine erhöhte Punktzahl im SWE mit einer höheren dNCR Inzidenz assoziiert (s. **Tabelle 14**)

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

**Tabelle 18:** Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf dNCR

	<b>dNCR</b> (n = 14)	<b>keine dNCR</b> (n = 51)	<b>p-Wert</b>
OP-Gebiet (Stratum)			
• Herz	13 (92,9%)	32 (62,7%)	0,301 <sup>2</sup>
• Wirbelsäule	1 (7,1%)	19 (37,3%)	
Operationsdauer in Minuten (Schnitt-Naht-Zeit) Median (IQR)	222,50 (163,75 – 267,50)	190 (120 – 253)	0,055 <sup>1</sup>
intensivstationäre Behandlung in Tagen	31 (60,8%)	13 (92,9%)	0,023 <sup>1</sup>
POD (1)	4 (28,6%)	7 (13,7%)	0,189 <sup>1</sup>
Delir gesamt (2)	12 (85,7%)	26 (51%)	0,019 <sup>1</sup>
POCD	4 (30,8%)	4 (8,3%)	0,034 <sup>1</sup>
Krankenhausbehandlungsdauer in Tagen Median (IQR)	9 (8 – 15,25)	9 (8 – 10)	0,041 <sup>1</sup>

Anmerkungen: IQR (Interquartilabstand), POD (Postoperatives Delir), POCD (Postoperative Kognitive Defizite)

1. Definition POD (laut DSM-IV): ein Cut-Off im Nu-DESC  $\geq 2$  Punkte und/oder im DDS  $>8$  Punkte und/oder POD seitens eines Studienarztes als postoperative Komplikation im Rahmen der Sicherheitsdokumentation schriftlich hinterlegt wurde.

2. Delir gesamt: POD + Subsyndromales Delir (einzelne Items im Nu-DESC oder DDS positiv, die Cut-Offs von  $\geq 2$  Punkten im Nu-DESC und  $>8$  Punkten im DDS aber nicht überschritten wurden, eine Aufmerksamkeitsstörung im CAM-ICU beschrieben wurde, oder eine symptomorientierte medikamentöse Delirtherapie mit einem Neuroleptikum im Chart Review begonnen war)

\*Andere Arten der Berufstätigkeit: vorübergehende Freistellung (z.B. öffentlicher Dienst, Erziehungsurlaub), altershalber in Rente / Pension / arbeitslos gemeldet, ausschließlich Hausfrau / Hausmann / Wehr- / Zivildienst / freiwilliges soziales Jahr leistend.

Berechnungen: 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

Die Merkmale Operationsdauer, intensivstationäre Behandlung und Krankenhausbehandlungsdauer sind signifikant in Bezug auf dNCR (Vgl. **Tabelle 15**).

## 8.10 Patientenbezogene Basischarakteristika POCD vs. keine POCD

**Tabelle 19:** Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POCD

	<b>POCD (n = 8)</b>	<b>Kein POCD (n = 53)</b>	<b>fehlend</b>	<b>p-Wert</b>
Alter in Jahren Median (IQR)	70 (59,50 – 73)	62 (53,50– 66,50)	0 / 0	0,048 <sup>1</sup>
Geschlecht weiblich	5 (62,5%)	16 (30,2%)	0 / 0	0,073 <sup>2</sup>
BMI in kg/m <sup>2</sup> Median (IQR)	27,99 (25,26 – 30,54)	26,77 (24,48 – 30,09)	0 / 0	0,381 <sup>1</sup>
Abitur / Hochschulreife	2 (25%)	21 (40,4%)	0 / 1	0,405 <sup>2</sup>
Berufstätigkeit			0 / 0	0,170 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• voll berufstätig</li> <li>• in Teilzeit beschäftigt</li> <li>• zurzeit nicht berufstätig</li> <li>• Umschulung/Weiterbildung</li> <li>• andere*</li> </ul>	1 (12,5%) 0 (0%) 6 (75%) 1 (12,5%) 0 (0%)	25 (47,2%) 2 (3,8%) 23 (43,4%) 1 (1,9%) 2 (3,8%)		

Familienstand			0 / 2	0,507 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• verheiratet (mit Ehepartner zusammenlebend)</li> <li>• verheiratet (vom Ehepartner getrennt lebend)</li> <li>• ledig</li> <li>• geschieden</li> <li>• verwitwet</li> </ul>	3 (37,5%) 1 (12,5%) 1 (12,5%) 2 (25%) 1 (12,5%)	30 (58,8%) 3 (5,9%) 6 (11,8%) 11 (21,6%) 1 (2%)		
Netto Haushaltseinkommen			2 / 17	0,087 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehr als 1475 Euro</li> <li>• weniger als 1475 Euro</li> </ul>	2 (33,3%) 4 (66,7%)	25 (69,4%) 11 (30,6%)		
ASA Status			0 / 0	0,691 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA I</li> <li>• ASA II</li> <li>• ASA III</li> </ul>	0 (0%) 1 (12,5%) 7 (87,5%)	3 (5,7%) 10 (18,9%) 40 (75,5%)		
NYHA			0 / 0	0,551 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine HI bekannt</li> <li>• NYHA I</li> <li>• NYHA II</li> <li>• NYHA III</li> </ul>	0 (0%) 1 (12,5%) 5 (62,5%) 2 (25%)	11 (20,8%) 4 (7,5%) 27 (50,9%) 11 (20,8%)		
CCI			0 / 0	0,980 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Komorbidität (0)</li> <li>• geringe Komorbidität (1)</li> <li>• moderate Komorbidität (2)</li> <li>• schwere Komorbidität (&gt;2)</li> </ul>	2 (25%) 2 (25%) 2 (25%) 2 (25%)	12 (22,6%) 17 (32,1%) 11 (20,8%) 13 (24,5%)		
ADL			0 / 2	0,014 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100</li> <li>• &lt; 100</li> </ul>	4 (50%) 4 (50%)	44 (86,3%) 7 (13,7%)		

IADL			0 / 2	0,197 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8</li> <li>• &lt; 8</li> </ul>	8 (100%) 0 (0%)	42 (82,4%) 9 (17,6%)		
GDS Median (IQR)	3 (0,50 – 7,25)	2 (1 – 4)	0 / 0	0,518 <sup>1</sup>
MMSE Median (IQR)	29,50 (27,50 – 30)	29 (29 – 30)	0 / 0	0,852 <sup>1</sup>
SHSS:C			0 / 0	0,009 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mittel</li> <li>• hoch</li> </ul>	7 (87,5%) 1 (12,5%)	53 (100%) 0 (0%)		
AUDIT			0 / 1	0,233 <sup>2</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ≥6</li> <li>• &lt;6</li> </ul>	0 (0%) 8 (100%)	8 (15,4%) 44 (84,6%)		
Aktuell Raucher	2 (25%)	9 (17,3%)	0 / 1	0,601 <sup>2</sup>
STAI Median (IQR)	34 (28,75 – 44,50)	40 (34 – 52)	0 / 2	0,211 <sup>1</sup>
Stress Median (IQR)				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• in der letzten Woche einschließlich heute</li> </ul>	2 (0 – 5)	5 (3 – 7)	1 / 4	0,59 <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Krankenhausaufenthalt</li> </ul>	1,50 (0 – 7,75)	5 (3 – 7,75)	0 / 1	0,107 <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Operation</li> </ul>	3,50 (0 – 9)	6 (4 – 9)	0 / 0	0,175 <sup>1</sup>
NRS Median (IQR)				
<ul style="list-style-type: none"> <li>• in Ruhe</li> </ul>	2 (0 – 2,75)	0 (0 – 3)	0 / 3	0,485 <sup>1</sup>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Bewegung</li> </ul>	2 (0 – 3,75)	1,5 (0 – 6,25)	0 / 3	0,974 <sup>1</sup>

**Anmerkung:** IQR (Interquartilabstand), BMI (Body-Mass-Index), ASA Status (American Society of Anesthesiologists' physical status classification system), NYHA (New York Heart Association), HI (Herzinsuffizienz), CCI (Charlson Comorbidity Index), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), GDS (Geriatrische Depressionsskala), MMSE (Mini Mental Status Examination), SHSS:C (Hypnotic Susceptibility Scale), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), STAI (State Trait Anxiety Inventory), SWE (Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung), NRS (Numerische Ratingskala).

**\*Andere Arten der Berufstätigkeit:** vorübergehende Freistellung (z.B. öffentlicher Dienst, Erziehungsurlaub), altershalber in Rente / Pension / arbeitslos gemeldet, ausschließlich Hausfrau / Hausmann / Wehr- / Zivildienst / freiwilliges soziales Jahr leistend.

Berechnungen: 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

Statistisch gab es Unterschiede der patientenbezogene Basischarakteristika in Bezug auf die Inzidenz der postoperativen kognitiven Störungen bei den Einflussfaktoren: Alter, ADL, SHSS:C und SWE (s. **Tabelle 16**).

## 8.11 Behandlungsbezogene Basischarakteristika und Outcomes POCD vs. keine POCD

**Tabelle 20:** Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POCD

	POCD (n = 8)	kein POCD (n = 53)	fehlend	p-Wert
OP-Gebiet (Stratum)				
• Herz	7 (87,5%)	37 (69,8%)		
• Wirbelsäule	1 (12,5%)	16 (30,2%)	0 / 0	0,298 <sup>2</sup>
Operationsdauer in Minuten (Schnitt-Naht-Zeit) Median (IQR)	205 (115 – 253,75)	195 (145 – 245)	0 / 0	0,814 <sup>1</sup>
intensivstationäre Behandlung in Tagen	7 (87,5%)	35 (66%)	0 / 0	0,222 <sup>1</sup>
POD (1)	0 (0 %)	10 (18,9%)	0 / 0	0,179 <sup>1</sup>
Delir gesamt (2)	5 (62,5%)	31 (58,5%)	0 / 0	0,830 <sup>1</sup>
dNCR	4 (50,0%)	9 (17,0%)	0 / 4	0,034 <sup>1</sup>
Krankenhausbehandlungsdauer in Tagen Median (IQR)	9 (9 – 9,75)	9 (8 – 10,50)	0 / 0	0,288 <sup>1</sup>

Anmerkungen: IQR (Interquartilabstand), POD (Postoperatives Delir), POCD (Postoperative Kognitive Defizite), dNCR (verzögerte neurokognitive Erholung)

1. Definition POD (laut DSM-IV): ein Cut-Off im Nu-DESC  $\geq 2$  Punkte und/oder im DDS  $>8$  Punkte und/oder POD seitens eines Studienarztes als postoperative Komplikation im Rahmen der Sicherheitsdokumentation schriftlich hinterlegt wurde.

2. Delir gesamt: POD + Subsyndromales Delir (einzelne Items im Nu-DESC oder DDS positiv, die Cut-Offs von  $\geq 2$  Punkten im Nu-DESC und  $>8$  Punkten im DDS aber nicht überschritten wurden, eine Aufmerksamkeitsstörung im

CAM-ICU beschrieben wurde, oder eine symptomorientierte medikamentöse Delirtherapie mit einem Neuroleptikum im Chart Review begonnen war)

Berechnungen: 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

Es gab keine statistischen Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POCD (s. **Tabelle 17**)

## 8.12 Patientenbezogene Basischarakteristika POD vs. kein POD

**Tabelle 21:** Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf postoperatives Delir (POD)

	<b>POD</b> (n = 11)	<b>kein POD</b> (n = 54)	<b>fehlend</b>	<b>p-Wert</b>
Alter in Jahren Median (IQR)	64 (55 – 75)	62 (55,50– 69)	0 / 0	0,681 <sup>1</sup>
Geschlecht weiblich	0 (0%)	23 (42,6%)	0 / 0	0,007 <sup>2</sup>
BMI in kg/m <sup>2</sup> Median (IQR)	26,78 (25,86 – 30,06)	27,34 (24,67 – 30,54)	0 / 0	0,993 <sup>1</sup>
Abitur / Hochschulreife	2 (18,2%)	22 (41,5%)	0 / 1	0,146 <sup>2</sup>
Berufstätigkeit			0 / 0	
• voll berufstätig	4 (36,4%)	23 (42,6%)		
• in Teilzeit beschäftigt	0 (0 %)	2 (3,7%)		
• zurzeit nicht berufstätig	7 (63,6%)	25 (46,3%)		
• Umschulung/Weiterbildung	0 (0%)	2 (3,7%)		
• andere*	0 (0%)	2 (3,7%)		0,760 <sup>2</sup>
Familienstand			0 / 2	
• verheiratet (mit Ehepartner zusammenlebend)	7 (63,6%)	28 (53,8%)		
• verheiratet (vom Ehepartner getrennt lebend)	2 (18,2%)	2 (3,8%)		
• ledig	0 (0%)	8 (15,4%)		
• geschieden	1 (9,1%)	12 (23,1%)		
• verwitwet	1 (9,1%)	2 (3,8%)		0,187 <sup>2</sup>

Netto Haushaltseinkommen			2 / 19	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehr als 1475 Euro</li> <li>• weniger als 1475 Euro</li> </ul>	7 (77,8%) 2 (22,2%)	22 (62,9%) 13 (37,1%)		0,400 <sup>2</sup>
ASA Status			0 / 0	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ASA I</li> <li>• ASA II</li> <li>• ASA III</li> </ul>	0 (0%) 0 (0%) 11 (100%)	3 (5,6%) 11 (20,4%) 40 (74,1%)		0,162 <sup>2</sup>
NYHA			0 / 1	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Keine HI bekannt</li> <li>• NYHA I</li> <li>• NYHA II</li> <li>• NYHA III</li> </ul>	0 (0%) 0 (0%) 9 (81,8%) 2 (18,2%)	12 (22,6%) 5 (9,4%) 24 (45,3%) 12 (22,6%)		0,113 <sup>2</sup>
CCI			0 / 0	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Komorbidität (0)</li> <li>• geringe Komorbidität (1)</li> <li>• moderate Komorbidität (2)</li> <li>• schwere Komorbidität (&gt;2)</li> </ul>	1 (9,1%) 0 (0%) 3 (27,3%) 7 (63,6%)	13 (24,1%) 21 (38,9%) 10 (18,5%) 10 (18,5%)		0,005 <sup>2</sup>
ADL			0 / 2	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 100</li> <li>• &lt; 100</li> </ul>	11 (100%) 0 (0%)	39 (75%) 13 (25%)		0,063 <sup>2</sup>
IADL			0 / 2	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• 8</li> <li>• &lt; 8</li> </ul>	9 (81,8%) 2 (18,2%)	44 (84,6%) 8 (15,4%)		0,818 <sup>2</sup>
GDS Median (IQR)	2,5 (1,5 – 3)	2 (1 – 5)	0 / 1	0,849 <sup>1</sup>
MMSE Median (IQR)	29 (29 – 30)	29 (29 – 30)	0 / 1	0,708 <sup>1</sup>
SHSS:C			0 / 1	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mittel</li> <li>• hoch</li> </ul>	11 (100%) 0 (0%)	52 (98,1%) 1 (1,9%)		0,646 <sup>2</sup>

AUDIT				
• $\geq 6$	2 (18,2%)	7 (13,2%)	0 / 1	
• $< 6$	9 (81,8%)	46 (86,8%)		0,666 <sup>2</sup>
Aktuell Raucher	0 (0%)	11 (100%)	0 / 1	0,097 <sup>2</sup>
STAI Median (IQR)	39,5 (37 – 55,75)	40 (32,5 – 52)	0 / 2	0,741 <sup>1</sup>
Stress Median (IQR)				
• in der letzten Woche einschließlich heute	7 (4 – 7,50)	5 (2 – 7,25)	2 / 4	0,385 <sup>1</sup>
• Krankenhausaufenthalt	5 (3 – 9)	5 (3 – 7)	0 / 1	0,816 <sup>1</sup>
• Operation	5 (3 – 9)	6 (4 – 9)	0 / 1	0,734 <sup>1</sup>
NRS Median (IQR)				
• in Ruhe	0 (0 – 0)	1 (0 – 3)	0 / 3	0,037 <sup>1</sup>
• bei Bewegung	0 (0 – 4)	2 (0 – 7)	0 / 3	0,254 <sup>1</sup>

Anmerkung: IQR (Interquartilabstand), BMI (Body-Mass-Index), ASA Status (American Society of Anesthesiologists' physical status classification system), NYHA (New York Heart Association), CCI (Charlson Comorbidity Index), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), GDS (Geriatrische Depressionsskala), MMSE (Mini Mental Status Examination), SHSS:C (Hypnotic Susceptibility Scale), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), STAI (State Trait Anxiety Inventory), SWE (Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung), NRS (Numerische Ratingskala).

\*Andere Arten der Berufstätigkeit: vorübergehende Freistellung (z.B. öffentlicher Dienst, Erziehungsurlaub), altershalber in Rente / Pension / arbeitslos gemeldet, ausschließlich Hausfrau / Hausmann / Wehr- / Zivildienst / freiwilliges soziales Jahr leistend.

Berechnungen: 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

Das weibliche Geschlecht, der CCI und die NRS in Ruhe waren die einzigen Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf POD (vgl. **Tabelle 18**).

## 8.13 Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcomes POD vs. kein POD

**Tabelle 22:** Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika und postoperativen Outcomes in Bezug auf postoperatives Delir (POD)<sup>1</sup>

	POD <sup>1</sup> (n = 11)	kein POD (n = 54)	fehlend	p-Wert
OP-Gebiet (Stratum)				
• Herz	11 (100%)	34 (63%)		
• Wirbelsäule	0 (0,0%)	20 (37%)	0 / 0	0,15 <sup>2</sup>
Operationsdauer in Minuten (Schnitt-Naht-Zeit) Median (IQR)	220 (185 – 300)	187,50 (123 – 235)	0 / 0	0,028 <sup>1</sup>
intensivstationäre Behandlung in Tagen	11 (100%)	33 (61,1%)	0 / 0	0,012 <sup>2</sup>
Delir gesamt (2)	11 (28,9%)	27 (50%)	0 / 0	0,002 <sup>2</sup>
dNCR	4 (28,6%)	7 (13,4%)	0 / 0	0,189 <sup>2</sup>
POCD	0 (0,0%)	8 (15,7%)	4 / 0	0,179 <sup>2</sup>
Krankenhausbehandlungsdauer in Tagen Median (IQR)	12 (9 – 21)	9 (8 – 10)	0 / 0	0,006 <sup>1</sup>

**Anmerkungen:** IQR (Interquartilabstand), POD (Postoperatives Delir), POCD (Postoperative Kognitive Defizite), dNCR (verzögerte neurokognitive Erholung)

1. Definition POD (laut DSM-IV): ein Cut-Off im Nu-DESC  $\geq 2$  Punkte und/oder im DDS  $>8$  Punkte und/oder POD seitens eines Studienarztes als postoperative Komplikation im Rahmen der Sicherheitsdokumentation schriftlich hinterlegt wurde.

2. Delir gesamt: POD + Subsyndromales Delir (einzelne Items im Nu-DESC oder DDS positiv, die Cut-Offs von  $\geq 2$  Punkten im Nu-DESC und  $>8$  Punkten im DDS aber nicht überschritten wurden, eine Aufmerksamkeitsstörung im CAM-ICU beschrieben wurde, oder eine symptomorientierte medikamentöse Delirtherapie mit einem Neuroleptikum im Chart Review begonnen war)

**Berechnungen:** 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

## 8.14 Patientenbezogene Basischarakteristika Delir gesamt vs. kein Delir gesamt

**Tabelle 23:** Unterschiede der patientenbezogenen Basischarakteristika in Bezug auf Delir gesamt

	<b>Delir gesamt</b> (n = 38)	<b>kein Delir gesamt</b> (n = 27)	<b>fehlend</b>	<b>p-Wert</b>
Alter in Jahren Median (IQR)	64 (59,75 – 71)	57 (51– 64)	0 / 0	0,011 <sup>1</sup>
Geschlecht weiblich	10 (26,3%)	13 (48,1%)	0 / 0	0,070 <sup>2</sup>
BMI in kg/m <sup>2</sup> Median (IQR)	27,15 (24,72 – 30,80)	26,77 (24,52 – 30,11)	0 / 0	0,472 <sup>1</sup>
Abitur / Hochschulreife	16 (42,1%)	8 (30,8%)	0 / 1	0,358 <sup>2</sup>
Berufstätigkeit			0 / 0	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• voll berufstätig</li> <li>• in Teilzeit beschäftigt</li> <li>• zurzeit nicht berufstätig</li> <li>• Umschulung/Weiterbildung</li> <li>• andere*</li> </ul>	14 (36,8%) 2 (5,3 %) 20 (52,6%) 1 (2,6%) 1 (2,6%)	13 (48,1%) 0 (0%) 12 (44,4%) 1 (3,7%) 1 (3,7%)		0,692 <sup>2</sup>
Familienstand			0 / 2	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• verheiratet (mit Ehepartner zusammenlebend)</li> <li>• verheiratet (vom Ehepartner getrennt lebend)</li> <li>• ledig</li> <li>• geschieden</li> <li>• verwitwet</li> </ul>	19 (50%) 3 (7,9%) 4 (10,5%) 10 (26,3%) 2 (5,3%)	16 (64%) 1 (4%) 4 (16%) 3 (12%) 1 (4%)		0,592 <sup>2</sup>
Netto Haushaltseinkommen			9 / 12	
<ul style="list-style-type: none"> <li>• mehr als 1475 Euro</li> <li>• weniger als 1475 Euro</li> </ul>	18 (62,1%) 11 (37,9%)	11 (73,3%) 4 (26,7%)		0,455 <sup>2</sup>

ASA Status			0 / 0	
• ASA I	0 (0%)	3 (11,1%)		
• ASA II	1 (2,6%)	10 (37%)		
• ASA III	37 (97,4%)	14 (51,9%)		0,00 <sup>2</sup>
NYHA			0 / 1	
• Keine HI bekannt	3 (7,9%)	9 (34,6%)		
• NYHA I	1 (2,6%)	4 (15,4%)		
• NYHA II	22 (57,9%)	11 (42,3%)		
• NYHA III	12 (31,6%)	2 (7,7%)		0,003 <sup>2</sup>
CCI			0 / 0	
• keine Komorbidität (0)	3 (7,9%)	11 (40,7%)		
• geringe Komorbidität (1)	12 (31,6%)	9 (33,3%)		
• moderate Komorbidität (2)	9 (23,7%)	4 (14,8%)		
• schwere Komorbidität (>2)	14 (36,8%)	3 (11,1%)		0,006 <sup>2</sup>
ADL			0 / 2	
• 100	30 (78,9%)	20 (80%)		
• < 100	8 (21,1%)	5 (20%)		0,920 <sup>2</sup>
IADL			0 / 2	
• 8	31 (81,6%)	22 (88%)		
• < 8	7 (18,4%)	3 (12%)		0,495 <sup>2</sup>
GDS Median (IQR)	3 (1,81 – 5)	1 (0 – 3,25)	0 / 1	0,005 <sup>1</sup>
MMSE Median (IQR)	29 (29 – 30)	29 (29 – 30)	0 / 1	0,516 <sup>1</sup>
SHSS:C			0 / 1	
• mittel	38 (100%)	25 (96,2%)		
• hoch	0 (0%)	1 (3,8%)		0,223 <sup>2</sup>
AUDIT				
• ≥6	4 (10,5%)	5 (19,2%)	0 / 1	
• <6	34 (89,5%)	21 (80,8%)		0,325 <sup>2</sup>
Aktuell Raucher	5 (13,2%)	6 (23,1%)	0 / 1	0,302 <sup>2</sup>

STAI Median (IQR)	42 (35 – 53)	38 (31 – 48,75)	1 / 1	0,182 <sup>1</sup>
Stress Median (IQR)				
• in der letzten Woche einschließlich heute	5 (3 – 7)	5,50 (2 – 7,75)	3 / 3	0,780 <sup>1</sup>
• Krankenhausaufenthalt	5,50 (3 – 9)	4,50 (1,75 – 6,25)	0 / 1	0,097 <sup>1</sup>
• Operation	6 (4 – 9)	6 (3 – 8)	0 / 1	0,417 <sup>1</sup>
NRS Median (IQR)				
• in Ruhe	0 (0 – 2)	2 (0 – 4,75)	0 / 3	0,040 <sup>1</sup>
• bei Bewegung	0,50 (0 – 5)	4 (0 – 7)	0 / 3	0,102 <sup>1</sup>

Anmerkung: IQR (Interquartilabstand), BMI (Body-Mass-Index), ASA Status (American Society of Anesthesiologists' physical status classification system), NYHA (New York Heart Association), CCI (Charlson Comorbidity Index), ADL (Activities of Daily Living), IADL (Instrumental Activities of Daily Living), GDS (Geriatrische Depressionsskala), MMSE (Mini Mental Status Examination), SHSS:C (Hypnotic Susceptibility Scale), AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test), STAI (State Trait Anxiety Inventory), SWE (Allgemeine Selbstwirksamkeitserwartung), NRS (Numerische Ratingskala).

\*Andere Arten der Berufstätigkeit: vorübergehende Freistellung (z.B. öffentlicher Dienst, Erziehungsurlaub), altershalber in Rente / Pension / arbeitslos gemeldet, ausschließlich Hausfrau / Hausmann / Wehr- / Zivildienst / freiwilliges soziales Jahr leistend.

Berechnungen: 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

Das Alter, die ASA und NYHA Klassifikation, CCI, GDS und NRS in Ruhe ergaben Unterschiede zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe (s. **Tabelle 20**)

## 8.15 Behandlungsbezogene Charakteristika und Outcomes Delir gesamt vs. kein Delir gesamt

**Tabelle 24:** Unterschiede der behandlungsbezogenen Basischarakteristika und postoperativen Outcomes in Bezug auf Delir gesamt (2)

	<b>Delir gesamt</b> (n = 38)	<b>kein Delir gesamt</b> (n = 27)	<b>fehlend</b>	<b>p-Wert</b>
OP-Gebiet (Stratum)				
• Herz	34 (89,5%)	11 (40,7%)		
• Wirbelsäule	4 (10,5%)	16 (59,3%)	0 / 0	<0,001 <sup>2</sup>
Operationsdauer in Minuten (Schnitt-Naht-Zeit) Median (IQR)	200 (163,75 – 236,50)	155 (85 – 245)	0 / 0	0,079 <sup>1</sup>
intensivstationäre Behandlung in Tagen	33 (86,8%)	11 (40,7%)	0 / 0	<0,001 <sup>2</sup>
POD (1)	11 (28,9%)	0 (0%)	0 / 0	0,002 <sup>2</sup>
dNCR	12 (31,6%)	2 (7,4%)	0 / 0	0,019 <sup>2</sup>
POCD	5 (13,9%)	3 (12%)	2 / 2	0,830 <sup>2</sup>
Krankenhausbehandlungsdauer in Tagen Median (IQR)	9 (9 – 12)	8 (7 – 9)	0 / 0	0,005 <sup>1</sup>

Anmerkungen: IQR (Interquartilabstand), POD (Postoperatives Delir), dNCR (verzögerte neurokognitive Erholung), POCD (Postoperative Kognitive Defizite), Delir gesamt (2)

1. Definition POD (laut DSM-IV): ein Cut-Off im Nu-DESC  $\geq 2$  Punkte und/oder im DDS  $>8$  Punkte und/oder POD seitens eines Studienarztes als postoperative Komplikation im Rahmen der Sicherheitsdokumentation schriftlich hinterlegt wurde.

2. Delir gesamt: POD + Subsyndromales Delir (einzelne Items im Nu-DESC oder DDS positiv, die Cut-Offs von  $\geq 2$  Punkten im Nu-DESC und  $>8$  Punkten im DDS aber nicht überschritten wurden, eine Aufmerksamkeitsstörung im CAM-ICU beschrieben wurde, oder eine symptomorientierte medikamentöse Delirtherapie mit einem Neuroleptikum im Chart Review begonnen war)

Berechnungen: 1. Mann-Whitney-Test bei unabhängigen Stichproben<sup>1</sup> 2. Pearson-Chi-Quadrat-Test<sup>2</sup> 3. % = Anteil der Patienten in der entsprechenden Gruppe.

In Bezug auf das postoperative Delir, waren die Basischarakteristika Stratum, intensivstationäre Behandlung, POD, dNCR und Krankenhausbehandlungsdauer signifikant (s. **Tabelle 21**).

## 8.16 Beurteilung der Hypnoseintervention durch Therapeuten und Patienten

Alle 30 Patienten der Interventionsgruppe erhielten die erste Hypnosetherapiesitzung am Abend vor der Operation. 26/30 (86,7%) der Patienten erhielten alle der drei geplanten Hypnosetherapiesitzungen. Von den verbleibenden 4 Patienten, die nicht alle Therapiesitzungen erhielten, erhielt nur ein einziger Patient ausschließlich die Hypnosesitzung vor der Operation und drei Patienten zumindest eine der beiden postoperativ geplanten Sitzungen. 4/30 (13,3%) Patienten in der Interventionsgruppe gaben an, bereits Vorerfahrung mit Hypnosetherapie zu haben und 20/30 (66,7%) gaben an, in der Vergangenheit andere Entspannungsübungen durchgeführt zu haben. Vorerfahrungen mit Hypnose oder anderen Entspannungstechniken wurden in der Kontrollgruppe ohne Hypnoseintervention nicht erfragt. Der Großteil der Patienten empfand die Hypnosetherapiesitzungen als angenehm und hilfreich. Keiner der Patienten beschrieb die Hypnosetherapiesitzungen als unangenehm oder nicht hilfreich. Die postoperativen Sitzungen wurden von mehr Patienten als hilfreich und angenehm beschrieben als die präoperativen Sitzungen. Die Einschätzung der Patienten und Therapeuten in Bezug auf die Hypnosetherapiesitzungen stimmten in den meisten Fällen überein (präoperative Sitzung: 67,9% Übereinstimmungsrate für das Item "hilfreich" und 89,7% Übereinstimmungsrate für das Item "angenehm"; erste postoperative Sitzung: 85,7% Übereinstimmungsrate für das Item "hilfreich" und 92,9% Übereinstimmungsrate für das Item "angenehm"; zweite postoperative Sitzung: 85,2% Übereinstimmungsrate für das Item "hilfreich" und 92,6% Übereinstimmungsrate für das Item "angenehm"; vgl. **Tabelle 22**).

**Tabelle 25:** Einschätzung der Hypnosesitzungen durch den Therapeuten und Patienten

		Patienten					
		T <sub>1</sub>		T <sub>2</sub>		T <sub>3</sub>	
		hilfreich	ambivalent	hilfreich	ambivalent	hilfreich	ambivalent
	hilfreich	16	3	24	0	23	0
	ambivalent	6	3	3	1	3	1
Therapeuten		angenehm	ambivalent	angenehm	ambivalent	angenehm	ambivalent
	angenehm	24	2	26	2	25	2
	ambivalent	1	2	0	0	0	0

Anmerkung: T<sub>1</sub> - präoperative Hypnosetherapie, T<sub>2</sub> - zweite postoperative Hypnosetherapie, T<sub>3</sub> - dritte postoperative Hypnosetherapie

## 9 Diskussion und Schlussfolgerung

Die vorliegende Arbeit ist im Rahmen der monozentrischen randomisierten klinischen Interventionsstudie HYPNOC entstanden. Die HYPNOC Studie sollte die Möglichkeit einer Senkung des Erregungszustandes der Patienten im perioperativen Verlauf von geplanten Operationen am Herzen und an der Wirbelsäule durch eine hypnotherapeutische Intervention untersuchen. Dabei galt das primäre Interesse der positiven Beeinflussung des postoperativen kognitiven Outcomes.

Als kognitive Outcomes wurden das Auftreten eines postoperativen Delirs inklusive einer subsyndromalen deliranten Symptomatik, einer verzögerten neurokognitiven Erholung (dNCR; primärer Studienendpunkt) – gemessen sieben Tage nach der Operation oder bei Entlassung aus dem Krankenhaus - und einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) – gemessen zum Zeitpunkt drei Monate nach der Operation – definiert. Diese Nomenklatur und zeitlichen Abläufe entsprechen den aktuellen Konsensusempfehlungen der Nomenclature Consensus Working Group um Lisbeth Evered (109).

### 9.1 Bewertung des Hauptergebnisses

Die Hauptfragestellung der Studie *Kann eine perioperative Hypnosetherapieintervention die Häufigkeiten der postoperativen kognitiven Störungen nach elektiver Herz- oder Wirbelsäulen Chirurgie verringern?* kann auf der Grundlage des vorliegenden Datensatzes nicht beantwortet werden. In der univariaten binären Regression der Inzidenzen der postoperativen kognitiven Störungen mit der Intervention als Einflussfaktor (vgl. **Tabelle 13**) umfassen alle Konfidenzintervalle der ermittelten Odds-Ratios den Wert 1.

In der Fallzahlberechnung wurden 60 auswertbare Patienten pro Gruppe ermittelt, um den angegebenen Unterschied bei einer Power von 80% und einem Fehler 1. Art  $\alpha=5\%$  zu erkennen. Die Stratifizierung nach Eingriff am Herzen und Eingriff an der Wirbelsäule wurde dabei nicht berücksichtigt, weil eine gemeinsame Auswertung der Strata bei der Studienplanung festgelegt war. Die Inzidenz des primären Studienendpunkts *Verzögerte Neurokognitive Erholung* (zum Zeitpunkt der Studienplanung in der Literatur und im Ethikantrag auch entsprechend der vor den aktuellen *Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery* üblichen Bezeichnung als *early POCD* benannt) wurde bei der Fallzahlkalkulation entsprechend einer im New England Journal of Medicine veröffentlichten Publikation mit 53% angenommen (114). Die Diskrepanz zwischen der angenommenen Inzidenz des primären

Studienendpunkts von 53% und der für die Stichprobe ermittelten Inzidenz von 22% (vgl. **Abbildung 15**) kann durch die Verwendung verschiedener Cut-offs auf die Rohwerte der kognitiven Testwerte bei der Definition der dichotomen Outcomevariable erklärt werden. Während in der Methodik der Publikation von Newman et al. 2011 ein Cut-off von 1 SD als klinisch relevante Änderung festgelegt wurde (vergleichbar mit dem Cut-off in der Definition einer leichten NCD nach DSM-5), wurde bei der Ermittlung des primären Studienendpunkts in der HYPNOC Studie entsprechend einer in der Arbeitsgruppe um Lars Rasmussen beschriebenen Definition ein Cut-Off von  $Z < -1.96$  (entspricht 2 SD, vergleichbar mit dem Cut-off in der Definition einer schweren NCD) als klinisch relevante Änderung (Reliable Change) beurteilt (66). Darüber hinaus wurde eine Verminderung der Inzidenz der dNCR/early POCD durch die Hypnoseintervention um 50% angenommen. Die Kombination der Annahme einer hohen Inzidenz des primären Studienendpunkts und gleichzeitig einer hohen Wirksamkeit der Intervention könnten bereits bei der Studienplanung zu einer Unterpowerung beigetragen haben.

## **9.2 Kognitive Testung und Auswertungsmethodik der Studienendpunkte dNCR und POCD**

Die Zusammensetzung der kognitiven Testbatterie zur Ermittlung der dichotomen kognitiven Outcomes dNCR und POCD entspricht den von Murkin et al. formulierten Konsensusempfehlungen. Diese Empfehlungen eignen sich insbesondere zur Beschreibung der in der Arbeit untersuchten Kohorte der kardiochirurgischen Patienten (69,2% der Studienteilnehmer), weil diese im Rahmen eines Meetings mit dem Titel „CNS Dysfunction After Cardiac Surgery: Defining the Problem“ am 10. und 11. Dezember 1995 in Fort Lauderdale, Florida formuliert wurden (23).

Die Auswertungsmethodik erfüllt aktuelle Empfehlungen zur Methodik der Messung von POCD, die in einem kürzlich veröffentlichten systematischen Review beschrieben sind (6). Insbesondere der Einschluss einer nicht-operierten Vergleichsgruppe, die zu den gleichen Testzeitpunkten (Studieneinschluss, 7 Tage nach Studieneinschluss und 3 Monate nach Studieneinschluss) zur Berücksichtigung von Lerneffekten und natürlicher Variabilität in der Testleistung bei wiederholter Testung erhoben wurde, entspricht einem in der Literatur sehr gut vorbeschriebenem Prozedere für Studien mit dem Endpunkt POCD (66).

Das gewählte Vorgehen bei der Dichotomisierung der kognitiven Testwerte ist mit einem Cut-Off von 2 Standardabweichungen als restriktive Vorgehensweise zu werten. Die Inzidenzen der Outcomes dNCR (21,5%) und POCD (13,1%) überschätzen somit die Zahl der betroffenen

Patienten nicht und entsprechen den in POCD Studien insgesamt zu erwartenden Häufigkeiten (6). Wie in **Tabelle 10** ersichtlich, war die nicht-operierte Vergleichsgruppe der operierten Studienkohorte zwar ähnlich im Alter, hatte aber insgesamt einen höheren Frauenanteil (46,2%), höheren Bildungsgrad (46,2% mit Abitur oder Hochschulreife) und geringere Risiko-, Komorbiditäts- und Funktionalitätsscores. Insbesondere das geringere Vorkommen einer Herzinsuffizienz gemessen am NYHA Score (84,6% ohne Herzinsuffizienz) stellt eine Limitation der Vergleichbarkeit der Stichproben (operierte Studienkohorte mit nicht-operierter Vergleichsgruppe) dar. Die Unterschiede erklären sich durch die Art und Weise der Rekrutierung von Teilnehmern für die nicht-operierte Vergleichsgruppe, so wie im Detail in Abschnitt 7.4.4.2 beschrieben. Im Vergleich mit anderen POCD Studien kann angenommen werden, dass diese Diskrepanz nicht unerwartet ist, und eine bisher in diesem Forschungsgebiet nicht abschließend geklärte Herausforderung darstellt, denn viele Autoren stellen dem Leser die Basischarakteristika der nicht-operierten Vergleichsgruppe nicht zur Verfügung (6). In zukünftigen Studien sollte die Rekrutierung der Probanden für nicht-operierte Vergleichsgruppen in Ambulanzen erfolgen, in denen Patienten mit vergleichbaren Risikofaktoren behandelt werden (z.B. kardiologische Ambulanzen), wie es beispielsweise in einer gut beschriebenen niederländischen Kohorte kardiochirurgischer Patienten umgesetzt werden konnte (110). Ein solches Vorgehen würde das Risiko einer Unterschätzung der kognitiven Testleistung der operierten Kohorte durch die Normierung der Testwerte mittels der Testleistung gesünderer Vergleichsgruppen vermindern.

### **9.3 Eignung der untersuchten Stichprobe für die Fragestellung**

Die Kohorte, wenn auch klein mit insgesamt 65 auswertbaren Datensätzen, bestand aus einer für elektive Operationen am Herzen und der Wirbelsäule repräsentativen Stichprobe. Die Patienten waren fortgeschrittenen Alters (Median 62 Jahre, IQR 55,5-69), vornehmlich Männer (65%), zur Hälfte nicht mehr berufstätig (49%), zu einem großen Anteil höheren Bildungsgrades (37% mit Abitur oder Hochschulreife), etwa zur Hälfte alleinlebend (46%), und vornehmlich mit Einschränkungen in allen Risiko-, Funktionalitäts- und Morbiditätsscores (ASA, NYHA, CCI, ADL, IADL). (vgl. **Tabelle 8**)

Patienten mit einem Hinweis auf bereits vorbestehende kognitive Störungen wurden mittels Screenings mit dem MMSE effektiv ausgeschlossen (MMSE Median 29, IQR 29-30), eine präoperativ erhöhte depressive Symptomatik, die immer eine wichtige Differentialdiagnose zu kognitiven Störungen darstellt (GDS 2, IQR 1-4), lag nicht vor.

Die untersuchte Stichprobe war für die geplante Intervention (Hypnosetherapie) geeignet.

Für kardiochirurgische Kohorten wird im Vergleich zu anderen chirurgischen Kohorten eine hohe Inzidenz des Postoperativen Delirs (POD) und der Postoperativen Kognitiven Dysfunktion (POCD) beschrieben (111). Darüber hinaus konnte in einem systematischen Review von 274 Studien mit dem Endpunkt POCD, die seit den von Murkin et al. formulierten Empfehlungen zur Beschreibung von POCD veröffentlicht wurden, gezeigt werden, dass POCD insbesondere in kardiochirurgischen Kohorten untersucht ist (63% aller Studien) (6). Die gewählte Kohorte herzchirurgischer Patienten eignet sich somit sehr gut für den Vergleich mit anderen POCD Studien.

Insbesondere bezüglich der Inzidenz des postoperativen Delirs sind die Ergebnisse der HYPNOC Stichprobe vergleichbar mit den publizierten Daten anderer Studien: 19,5% POD in einer Studie von Kazmierski et al im Vergleich zu 16,9% in der HYPNOC Studie. Kazmierski et al. untersuchten Prädiktoren für das POD nach kardiochirurgischen Eingriffen in einer Kohorte von 563 Patienten. Es zeigt sich darüber hinaus, dass sich die in der Publikation von Kazmierski et al. berichteten Prädiktoren für ein POD nach einer Herzoperation *Alter, Depression, NYHA, und Operationsdauer* auch in der HYPNOC Stichprobe replizieren lassen, wenn die Variable Delir gesamt (Delir inklusive subsyndromalem Delir, Inzidenz 58,5%; vgl. **Tabellen 20 und 21**) als Endpunkt untersucht wird (112).

Die Behandlungsdaten der Stichprobe entsprechen einem zu erwartenden Verlauf bei Herz- und Wirbelsäulenchirurgischen Eingriffen. 67,6% der Patienten wurden auf einer Intensivstation behandelt. Zu bedenken ist, dass dieser hohe Anteil an auf einer Intensivstation behandelten Patienten durch das geplante postoperative Monitoring aufgrund drohender, zu erwartender Komplikationen (insbesondere Nachblutung und Perikardtamponade nach Sternotomie) bedingt ist. Die Operationsdauer war im Median 195 Minuten (IQR 143-245). Eine direkte Assoziation einer Operationsdauer von >3 Stunden ( $p=0,005$ ) mit einem postoperativen Delir wurde in einer Studie an einer gemischten orthopädischen Kohorte mit elektiver Operation ( $n=200$ ) beschrieben. Ein direkter Vergleich der Studie mit den Ergebnissen der HYPNOC Studie ist nur eingeschränkt möglich, weil der Altersmedian der Patienten in der HYPNOC Studie mit 62 (IQR 55,5-69) unterhalb des in der Studie von Wang et al. formulierten Einschlusskriteriums  $\text{Alter} \geq 65$  Jahre lag (113). Eine Assoziation der Operationsdauer mit dem postoperativen Delir (POD) als metrische Variable (in der Publikation von Wang et al. wurde das Alter als binäre Variable mit der Altersgrenze >70 Jahre verwendet) lag jedoch in der HYPNOC Studie ebenfalls vor ( $p=0,002$ ; vgl. **Tabelle 19**).

Die Untersuchung des zusätzlich zum Stratum herzchirurgischer Patienten untersuchte Stratum der Patienten mit Wirbelsäulenchirurgie begründet sich dadurch, dass in dieser Patientengruppe

durch präoperativ die Funktionalität einschränkende Beschwerden zu einem erhöhten präoperativen Stress- und Angstlevel aufgrund hoher Erwartung an das Behandlungsergebnis der geplanten operativen Maßnahme führen könnten. In den präoperativen Basischarakteristika der Gesamtkohorte konnten mittlere Stress- und Angstlevel beschrieben werden (vgl. **Tabelle 8**). Die erhöhten Stress- und Angstlevel lassen sich durchaus über eine Rekrutierung am Tag unmittelbar vor der geplanten Operation erklären (Stress Median 5 von 10, IQR 2-7; STAI Median 40, IQR 33-52) von maximal 80 Punkten). Die Hypnosetherapiesitzungen waren neben anderen im Methodenteil ausführlich beschriebenen Zielen auf eine Reduktion von Stress und Angst ausgelegt. Eine zu geringe Suggestibilität war ein eigenes Ausschlusskriterium. Die Patienten hatten – gemessen an der SHSS:C – in 96,7% der Fälle eine mittlere Suggestibilität (85). Zusammenfassend war die Stichprobe sehr gut für die geplante Intervention geeignet. Die Effektstärke der Intervention auf die perioperativen Änderungen von Angst und Stress soll in einer gemeinsamen Publikation mit der HYPNOC Studiengruppe ausgehend von der hier vorliegenden Analyse untersucht werden.

Die Randomisierung ist entsprechend der ermittelten Gruppenunterschiede der Interventions- und Kontrollgruppe in den Basischarakteristika und Behandlungscharakteristika gelungen (vgl. **Tabelle 11** und **Tabelle 12**). In keinem der Charakteristika konnte ein Gruppenunterschied ermittelt werden (p-Werte zwischen 0,083 für Alter und 0,995 für GDS).

#### **9.4 Kritische Bewertung der Studiendurchführbarkeit (Feasibility)**

Die Studiendurchführung wurde bereits nach Rekrutierung von 72 der geplanten 120 Patienten frühzeitig beendet. Ursächlich war eine zu geringe Rekrutierungsrate. Entsprechend des Einschlussbaums (vgl. **Abbildung 14**) lehnte etwa jeder vierte Patient die Studienteilnahme trotz Erfüllens aller Ein- und Ausschlusskriterien ab. Ein etwa gleich großer Anteil der Patienten konnte aus anderen Gründen nicht eingeschlossen werden. Unter dem Aspekt der Studiendurchführbarkeit ist erwähnenswert, dass 128 der 1154 gescreenten Patienten (11,1%) einer Studienteilnahme zwar zustimmten, ein Hypnosetherapeut aber nicht verfügbar war. Hauptursächlich für die fehlende Verfügbarkeit der Therapeuten war nicht die fehlende Motivation, sondern ein sehr zeitintensives Screening, das die Durchführung des SHSS:C zur Überprüfung der Suggestibilität beinhaltete (Dauer ca. 30-60 Minuten, eine systematische Erfassung der Dauer liegt im Datensatz nicht vor), und die Eignung für die Studienteilnahme erst zu spät im Tagesverlauf bestätigt werden konnte. Das Screening erfolgte am Tag vor der geplanten Operation, und dieser war, insbesondere in der Gruppe der herzchirurgischen Patienten, gefüllt mit einer eng getakteten präoperativen Diagnostik

und Risikoevaluation (chirurgische und anästhesiologische Aufklärungen, Röntgen Thorax, EKG, Lungenfunktionstestung, Duplexsonographie der extrakraniellen Gefäße u.a.). In zukünftigen Studien sollte also die Möglichkeit eines Screenings zu einem früheren Zeitpunkt und der Verwendung einer alternativen Methode zur Erfassung des Suggestibilitätsgrades evaluiert werden.

## **9.5 Explorative Analysen zur Assoziation postoperativer kognitiver Störungen mit intensivstationärer Behandlung und Krankenhausbehandlungsdauer**

Ergebnisse von Vorstudien lassen keine abschließende Schlussfolgerung zu, ob ein postoperatives Delir und eine verzögerte neurokognitive Störung mit einem persistierenden oder sogar aggravierten Abbau der kognitiven Leistungsfähigkeit im Sinne einer Postoperativen Kognitiven Dysfunktion bis hin zur Diagnose einer Demenz im weiteren Verlauf assoziiert sind (4, 25, 115-117).

In der HYPNOC Studie war die Variable *Delir gesamt*, die jeden Hinweis auf das Vorliegen einer deliranten Symptomatik berücksichtigte (vgl. Definition *Delir gesamt* im Abschnitt 7.4.5.1) stark mit dem primären Studienendpunkt verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR) – gemessen bei Entlassung aus dem Krankenhaus - assoziiert ( $p=0,019$ ), Diese Assoziation ließ sich nicht mehr zeigen ( $p=0,189$ ), wenn zur Definition eines postoperativen Delirs (POD) ein Mindest-Schweregrad der deliranten Symptomatik im Sinne eines Cut-Offs in den klinischen Screening-Instrumenten gefordert wurde (vgl. Definition *POD* 7.4.5.1). Weder die Variable *Delir gesamt* noch die Variable *POD* waren mit einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) – gemessen 3 Monate postoperativ assoziiert ( $p=0,830$  und  $p=0,179$  respektive). Eine verzögerte neurokognitive Erholung (dNCR) und eine postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) hingegen waren assoziiert ( $p=0,034$ ).

Aufgrund der kleinen Stichprobengröße und fehlenden Adjustierung für multiples Testen haben sämtliche  $p$ -Werte rein explorativen Charakter und erlauben keine konfirmatorische Verallgemeinerung der beschriebenen Zusammenhänge. Dennoch ermutigen diese Ergebnisse zu weiteren klinischen Untersuchungen bezüglich der Assoziationen der postoperativen kognitiven Störungen untereinander, in denen das postoperative Delir nicht als dichotome Screeningvariable erfasst wird, sondern als metrischer Summenscore, bestehend aus Items, die einzelne delirante Symptome erfassen, z.B. einen Delirschwere-Score wie den CAM-S oder DRS-R-98 (118, 119).

Die Notwendigkeit eines strukturierten Delirscreenings und eine daraus abgeleitete Behandlungskonsequenz wurde in der Literatur wiederholt beschrieben. Ein eindrückliches Beispiel ist eine Studie, in der eine prospektive Kohorte aus 304 konsekutiven Patienten einer 14 Betten Intensivstation an einem städtischen Krankenhaus im Alter von 60 Jahren oder Älter untersucht wurden (47). Je länger ein Delir in Tagen anhielt, desto häufiger verstarben die Patienten innerhalb des nächsten Jahres (Hazard Ratio 1,10). In der Stichprobe der HYPNOC Studie waren sowohl die *Behandlung auf einer Intensivstation* als auch die *Krankenhausbehandlungsdauer* mit den Variablen *Delir gesamt*, *POD* und *dNCR* assoziiert (p-Werte zwischen  $<0,001$  und  $0,041$ ). Die Assoziationen können dadurch bedingt sein, dass ein postoperatives Delir bei Patienten auf der Intensivstation häufiger auftrat und/oder häufiger erkannt wurde. Ein Delir, ebenso wie andere Komplikationen, führten zu einer längeren Krankenhausbehandlungsdauer. Diese Assoziation der Behandlung auf einer Intensivstation und der Krankenhausbehandlungsdauer mit POCD bestand jedoch nicht ( $p=0,222$  und  $p=0,288$  respektive). Die fehlende Assoziation mit POCD könnte dadurch bedingt sein, dass die Behandlung auf einer Intensivstation und das daran verbundene leitliniengerechte Delirscreening zu einem rechtzeitigen Erkennen eines postoperativen Delirs geführt haben. Durch eine suffiziente Behandlung des durch das Screening erkannten Delirs könnten Prozesse, die zu einem längerfristigen kognitiven Abbau führen, durchbrochen worden sein. Patienten ohne intensivstationäre Behandlung könnten durch ein fehlendes strukturiertes Screening auf der Normalstation eine insuffiziente Therapie des postoperativen Delirs erhalten haben. Patienten, deren Delir im postoperativen Verlauf nicht erkannt wurde, könnten sogar mit einem insuffizient oder gar nicht behandelten Delir aus dem Krankenhaus entlassen worden sein. Dies wiederum könnte die Assoziation von dNCR und POCD erklären, weil die schlechtere Leistung in der kognitiven Testung bei Entlassung Ausdruck einer fortbestehenden für ein Delir typischen Aufmerksamkeitsstörung sein könnte. Alternativ könnte durch die niedrige Inzidenz von POCD (acht Fälle) ein Effekt durch die zu kleine Fallzahl der Stichprobe nicht darstellbar sein. Trotz der vorsichtigen Interpretation kann vermutet werden, dass eine rechtzeitige Behandlung des postoperativen Delirs sich positiv auf den weiteren kognitiven Verlauf nach elektiven Operationen am Herzen oder der Wirbelsäule auswirkt.

Bei der Durchführung von Interventionsstudien zur Überprüfung dieser Hypothese sollte dringend zur Berechnung der Power und Fallzahlkalkulation die niedrige Inzidenz von POCD ausgewertet nach der *Reliable Change Methode* berücksichtigt werden (102).

## 9.6 Weiterführende Untersuchungen zur Wirksamkeit der Hypnosetherapie als nicht-pharmakologische Präventionsoption postoperativer kognitiver Störungen

Die leitliniengerechte Therapie des postoperativen Delirs erfolgt vornehmlich durch ein strukturiertes nicht-pharmakologisches Präventionsprogramm unterstützt durch eine symptomorientierte medikamentöse Therapie (41, 120). Spezifische Therapieoptionen für eine POCD sind abgesehen von einem strukturierten Delir-Präventions- und Behandlungsprogramm bei vermutetem aber bisher nicht hinreichend belegten Zusammenhang von POD und POCD nicht verfügbar.

Wenn auch eine Verringerung der Inzidenzen postoperativer kognitiver Störungen in der vorliegenden Analyse nicht gezeigt werden konnte, so erreichte die Hypnoseintervention doch sowohl seitens der Patienten als auch der Therapeuten eine hohe Akzeptanz und war im perioperativen Verlauf in den meisten Fällen vollständig durchführbar (vgl. **Tabelle 22** und Abschnitt 8.16).

Die Wirksamkeit und Durchführbarkeit der klinischen Hypnose wurde bereits für verschiedene Indikationen beschrieben (74). In einer Folgestudie könnte die Anwendung einer Hypnoseintervention zur Prävention postoperativer kognitiver Störungen im Rahmen einer multizentrischen Erhebung (Ziel: Vermeiden einer zu geringen Fallzahl) weiter untersucht werden. Eine Herausforderung für Studienplanung und Durchführung stellt die Notwendigkeit eines einheitlichen Vorgehens bei der Erhebung der kognitiven Studienendpunkte dar, die an ein hohes Ausmaß an Schulungsbedarf und Standardisierung verbunden ist und damit sehr personalintensiv. Die Einschlussrate könnte, anders als im Einschlussbaum der vorliegenden Analyse ersichtlich (vgl. **Abbildung 14**), durch die Verwendung von Tonbändern mit suggestiven Texten anstelle einer individuellen Hypnosetherapie durch zertifizierte Therapeuten erhöht werden. Dieses Vorgehen wurde bereits in einer klinischen Interventionsstudie im Rahmen elektiven Kniegelenkersatzes beschrieben (121). Vorteile dieses Vorgehens sind die Reduktion von Kosten für Personal, die Verfügbarkeit der Intervention zu jeder Zeit trotz des zeitökonomischen Drucks in der perioperativen Versorgung, sowie eine therapeutenunabhängige und reproduzierbare Intervention, die sehr gezielt auf spezifische Faktoren (Stress, Angst, Schmerz u.a.) ausgerichtet werden kann. Eine Limitation der HYPNOC Studie war entsprechend der im Vorsatz genannten Argumente eine sehr breit angelegte Intervention, die Stress-, Angst- und Progression adressiert hat. Selbst wenn ein Effekt nachgewiesen wäre, könnte dieser unabhängig vom Inhalt der hypnotischen Intervention ebenso durch das empathische Vorgehen des Therapeuten bedingt sein.

In einem nachfolgenden Studiendesign sollte deshalb zusätzlich zur Kontrollgruppe mit Therapie nach aktuellem Behandlungsstandard zeitgleich eine weitere Kontrollgruppe mit Sham-Intervention erhoben werden.

## 10 Literaturverzeichnis

1. Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*. 1955;269(6884):259-63.
2. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*. 2014;111(8):119-25.
3. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S. Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology*. 2007;106(3):622-8.
4. Sauer AC, Veldhuijzen DS, Ottens TH, Slooter AJC, Kalkman CJ, van Dijk D. Association between delirium and cognitive change after cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 2017;119(2):308-15.
5. Knaak C, Brockhaus WR, Spies C, Borchers F, Piper SK, Radtke FM, Lachmann G. Presurgical cognitive impairment is associated with postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Minerva Anestesiol*. 2020;86(4):394-403.
6. Borchers F, Spies CD, Feinkohl I, Brockhaus WR, Kraft A, Kozma P, Fislage M, Kuhn S, Ionescu C, Speidel S, Hadzidiakos D, Veldhuijzen DS, Yurek F, Evered LA, Ottens TH. Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2021.
7. Borchers F, Knaak C, Piper SK, Spies C. [Recommendations for the Detection and Specification of Perioperative Neurocognitive Disorders]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 2019;54(11-12):652-67.
8. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoff RG, Nomenclature Consensus Working G. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(10):1473-80.
9. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. 5th edition ed. Washington 2013.
10. Salluh JIF, Latronico N. Does this critically ill patient with delirium require any drug treatment? *Intensive Care Med*. 2019;45(4):501-4.
11. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet*. 2014;383(9920):911-22.
12. Inouye SK. The dilemma of delirium: clinical and research controversies regarding diagnosis and evaluation of delirium in hospitalized elderly medical patients. *Am J Med*. 1994;97(3):278-88.

13. Krenk L, Rasmussen LS. Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anesthesiol.* 2011;77(7):742-9.
14. Deiner S, Silverstein JH. Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth.* 2009;103 Suppl 1:i41-6.
15. Association AP. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Forth Edition, Text Revision.* 4th edition ed. Washington 2000.
16. (WHO) WHO. *The ICD-10 Classification of Mental and Behavioral Disorder. Diagnostic criteria for research.* 1990.
17. Association AP. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th ed.* 4th edition ed. Washington, D.C. 1994.
18. Reade MC, Finfer S. Sedation and delirium in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2014;370(5):444-54.
19. Girard TD, Exline MC, Carson SS, Hough CL, Rock P, Gong MN, Douglas IS, Malhotra A, Owens RL, Feinstein DJ, Khan B, Pisani MA, Hyzy RC, Schmidt GA, Schweickert WD, Hite RD, Bowton DL, Masica AL, Thompson JL, Chandrasekhar R, Pun BT, Strength C, Boehm LM, Jackson JC, Pandharipande PP, Brummel NE, Hughes CG, Patel MB, Stollings JL, Bernard GR, Dittus RS, Ely EW, Investigators M-U. Haloperidol and Ziprasidone for Treatment of Delirium in Critical Illness. *N Engl J Med.* 2018;379(26):2506-16.
20. Robinson TN, Raeburn CD, Tran ZV, Brenner LA, Moss M. Motor subtypes of postoperative delirium in older adults. *Arch Surg.* 2011;146(3):295-300.
21. Meagher DJ, O'Hanlon D, O'Mahony E, Casey PR, Trzepacz PT. Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2000;12(1):51-6.
22. Cole M, McCusker J, Dendukuri N, Han L. The prognostic significance of subsyndromal delirium in elderly medical inpatients. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(6):754-60.
23. Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 1995;59(5):1289-95.
24. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered LA, Scott DA. The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006;50(1):50-7.
25. Inouye SK, Marcantonio ER, Kosar CM, Tommet D, Schmitt EM, Trivison TG, Saczynski JS, Ngo LH, Alsup DC, Jones RN. The short-term and long-term relationship between delirium and cognitive trajectory in older surgical patients. *Alzheimers Dement.* 2016;12(7):766-75.

26. 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 Anaesthesiol Scand.* 2016;60(10):1404-14.
27. Egawa J, Inoue S, Nishiwada T, Tojo T, Kimura M, Kawaguchi T, Taniguchi S, Furuya H, Kawaguchi M. Effects of anesthetics on early postoperative cognitive outcome and intraoperative cerebral oxygen balance in patients undergoing lung surgery: a randomized clinical trial. *Can J Anaesth.* 2016;63(10):1161-9.
28. Knipp SC, Weimar C, Schlamann M, Schweter S, Wendt D, Thielmann M, Benedik J, Jakob H. Early and long-term cognitive outcome after conventional cardiac valve surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2017;24(4):534-40.
29. Kant IMJ, de Bresser J, van Montfort SJT, Slooter AJC, Hendrikse J. MRI Markers of Neurodegenerative and Neurovascular Changes in Relation to Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Decline. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25(10):1048-61.
30. Eshmaewy M, Arlt S, Ledschbor-Frahnert C, Guenther U, Popp J. Preoperative Depression and Plasma Cortisol Levels as Predictors of Delirium after Cardiac Surgery. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2019;48(3-4):207-14.
31. Smith PJ, Attix DK, Weldon BC, Monk TG. Depressive Symptoms and Risk of Postoperative Delirium. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2016;24(3):232-8.
32. Falk A, Eriksson M, Stenman M. Depressive and/or anxiety scoring instruments used as screening tools for predicting postoperative delirium after cardiac surgery: A pilot study. *Intensive Crit Care Nurs.* 2020;59:102851.
33. Lachmann G, Feinkohl I, Borchers F, Ottens TH, Nathoe HM, Sauer AM, Dieleman JM, Radtke FM, van Dijk D, Spies C, Pischon T. Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2018;46(3-4):193-206.
34. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):643-51.
35. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(5).
36. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2017;114(7):110-7.
37. Knaak C, Vorderwulbecke G, Spies C, Piper SK, Hadzidiakos D, Borchers F, Brockhaus WR, Radtke FM, Lachmann G. C-reactive protein for risk prediction of post-operative delirium and post-operative neurocognitive disorder. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2019;63(10):1282-9.

38. Lu Y, Li YW, Wang L, Lydic R, Baghdoyan HA, Shi XY, Zhang H. Promoting sleep and circadian health may prevent postoperative delirium: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *Sleep Med Rev.* 2019;48:101207.
39. Heinrich M NA, Borchers F, Mörgeli R, Kruppa J, Winterer G, Slooter A, Spies C (in press). Preoperative medication use and development of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Clinical and Translational Science.* 2021.
40. Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G. Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis. *Anaesthetist.* 2010;59(2):177-84; quiz 85.
41. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2017;34(4):192-214.
42. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg.* 2006;102(4):1255-66.
43. Vaurio LE, Sands LP, Wang Y, Mullen EA, Leung JM. Postoperative delirium: the importance of pain and pain management. *Anesth Analg.* 2006;102(4):1267-73.
44. Radtke FM, Franck M, MacGuill M, Seeling M, Lutz A, Westhoff S, Neumann U, Wernecke KD, Spies CD. Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27(5):411-6.
45. 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.* 2005;53(10):1658-66.
46. Page VJ, Ely EW, Gates S, Zhao XB, Alce T, Shintani A, Jackson J, Perkins GD, McAuley DF. Effect of intravenous haloperidol on the duration of delirium and coma in critically ill patients (Hope-ICU): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Respir Med.* 2013;1(7):515-23.
47. Pisani MA, Kong SY, Kasl SV, Murphy TE, Araujo KL, Van Ness PH. Days of delirium are associated with 1-year mortality in an older intensive care unit population. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(11):1092-7.
48. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Byrne AJ, Hudetz AG, Pagel PS, Warltier DC. Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009;53(7):864-72.

49. Hudetz JA, Patterson KM, Iqbal Z, Gandhi SD, Byrne AJ, Hudetz AG, Warltier DC, Pagel PS. Ketamine attenuates delirium after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2009;23(5):651-7.
50. Ungur AL, Neumann T, Borchers F, Spies C. Perioperative Management of Alcohol Withdrawal Syndrome. *Visc Med.* 2020;36(3):160-6.
51. Lepouse C, Lautner CA, Liu L, Gomis P, Leon A. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit. *Br J Anaesth.* 2006;96(6):747-53.
52. Wassenaar A, Schoonhoven L, Devlin JW, van Haren FMP, Slooter AJC, Jorens PG, van der Jagt M, Simons KS, Egerod I, Burry LD, Beishuizen A, Matos J, Donders ART, Pickkers P, van den Boogaard M. Delirium prediction in the intensive care unit: comparison of two delirium prediction models. *Crit Care.* 2018;22(1):114.
53. Rudolph JL, Jones RN, Grande LJ, Milberg WP, King EG, Lipsitz LA, Levkoff SE, Marcantonio ER. Impaired executive function is associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery. *J Am Geriatr Soc.* 2006;54(6):937-41.
54. Silbert B, Evered L, Scott DA, McMahon S, Choong P, Ames D, Maruff P, Jamrozik K. Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology.* 2015;122(6):1224-34.
55. Winterer G, Androsova G, Bender O, Boraschi D, Borchers F, Dschietzig TB, Feinkohl I, Fletcher P, Gallinat J, Hadzidiakos D, Haynes JD, Heppner F, Hetzer S, Hendrikse J, Ittermann B, Kant IMJ, Kraft A, Krannich A, Krause R, Kuhn S, Lachmann G, van Montfort SJT, Muller A, Nurnberg P, Ofosu K, Pietsch M, Pischon T, Preller J, Renzulli E, Scheurer K, Schneider R, Slooter AJC, Spies C, Stamatakis E, Volk HD, Weber S, Wolf A, Yurek F, Zacharias N, BioCog c. Personalized risk prediction of postoperative cognitive impairment - rationale for the EU-funded BioCog project. *Eur Psychiatry.* 2018;50:34-9.
56. Abelha FJ, Luis C, Veiga D, Parente D, Fernandes V, Santos P, Botelho M, Santos A, Santos C. Outcome and quality of life in patients with postoperative delirium during an ICU stay following major surgery. *Crit Care.* 2013;17(5):R257.
57. Crocker E, Beggs T, Hassan A, Denault A, Lamarche Y, Bagshaw S, Elmi-Sarabi M, Hiebert B, Macdonald K, Giles-Smith L, Tangri N, Arora RC. Long-Term Effects of Postoperative Delirium in Patients Undergoing Cardiac Operation: A Systematic Review. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(4):1391-9.
58. 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.* 2010;304(4):443-51.

59. Markar SR, Smith IA, Karthikesalingam A, Low DE. The clinical and economic costs of delirium after surgical resection for esophageal malignancy. *Ann Surg*. 2013;258(1):77-81.
60. Brown CHt, Laflam A, Max L, Lyman D, Neufeld KJ, Tian J, Shah AS, Whitman GJ, Hogue CW. The Impact of Delirium After Cardiac Surgical Procedures on Postoperative Resource Use. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(5):1663-9.
61. Leslie DL, Marcantonio ER, Zhang Y, Leo-Summers L, Inouye SK. One-year health care costs associated with delirium in the elderly population. *Arch Intern Med*. 2008;168(1):27-32.
62. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18-30.
63. Neufeld KJ, Leoutsakos JM, Oh E, Sieber FE, Chandra A, Ghosh A, Schretlen DJ, Needham DM. Long-Term Outcomes of Older Adults with and Without Delirium Immediately After Recovery from General Anesthesia for Surgery. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2015;23(10):1067-74.
64. Brown LJ, Ferner HS, Robertson J, Mills NL, Pessotto R, Deary IJ, MacLulich AM. Differential effects of delirium on fluid and crystallized cognitive abilities. *Arch Gerontol Geriatr*. 2011;52(2):153-8.
65. Wacker P, Nunes PV, Cabrita H, Forlenza OV. Post-operative delirium is associated with poor cognitive outcome and dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;21(4):221-7.
66. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*. 1998;351(9106):857-61.
67. Simon AW, Malte P, Claudia S, Fatima Y, Daniel H, Friedrich B, Florian L-L, Sophie KP, Jochen K, Georg W. A Model-Based Estimation of Annual Long-Term Care Costs in Germany Following Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD) in Elderly Patients. *Journal of Public Health International*. 2021;3(3):23-36.
68. Bongartz W, Bongartz B. *Hypnosetherapie*. 1998.
69. Barker W, Burgwin S. Brain wave patterns during hypnosis, hypnotic sleep and normal sleep. *Arch Neurol Psychiatry*. 1949;62(4):412-20.
70. Mezan IP, Atanasson A. The EEG in hypnosis. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 17, 709. 1964.

71. Executive Committee of the American Psychological Association DoPH. New Definition: Hypnosis. The Division 30 Definition and Description of Hypnosis [Available from: <https://www.apa.org/>].
72. DeBetz B, Sunnen G. A Primer of Clinical Hypnosis: Mosby, Incorporated; 1985.
73. Faymonville ME, Boly M, Laureys S. Functional neuroanatomy of the hypnotic state. *J Physiol Paris*. 2006;99(4-6):463-9.
74. Hauser W, Hagl M, Schmierer A, Hansen E. The Efficacy, Safety and Applications of Medical Hypnosis. *Dtsch Arztebl Int*. 2016;113(17):289-96.
75. Wobst AH. Hypnosis and surgery: past, present, and future. *Anesth Analg*. 2007;104(5):1199-208.
76. Faymonville EM, Mambourg HP, Joris J, Vrijens B, Fissette J, Albert A, Lamy M. Psychological approaches during conscious sedation. Hypnosis versus stress reducing strategies: a prospective randomized study. *Pain*. 1997;73(3):361-7.
77. Faymonville ME, Meurisse M, Fissette J. Hypnosedation: a valuable alternative to traditional anaesthetic techniques. *Acta Chir Belg*. 1999;99(4):141-6.
78. Defechereux T, Meurisse M, Hamoir E, Gollogly L, Joris J, Faymonville ME. Hypnoanesthesia for endocrine cervical surgery: a statement of practice. *J Altern Complement Med*. 1999;5(6):509-20.
79. Rossi EL, Erickson MH. *Hypnotherapie*. Stuttgart: Klett-Cotta, 2008, S. 13: *Leben Lernen* 49, 9. Aufl. ; 2008.
80. Zeig JK. *Einzelunterricht bei Erickson: Hypnotherapeutische Lektionen bei Milton H. Erickson*. 2nd ed. . Heidelberg: Carl-Auer-Verl; 2005.
81. Erickson MH Rossi EL, Rossi SL. *Hypnose: Induktion, psychotherapeutische Anwendung, Beispiele*. 7. Aufl. . 7. Aufl. ed. Stuttgart: Klett-Cotta; 2009. [*Leben lernen*; vol 35]. ; 2009.
82. Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, MacCallum RC, Glaser R. Psychological influences on surgical recovery. *Perspectives from psychoneuroimmunology*. *Am Psychol*. 1998;53(11):1209-18.
83. Munafò MR, Stevenson J. Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature. *J Psychosom Res*. 2001;51(4):589-96.
84. Hudetz JA, Hoffmann RG, Patterson KM, Byrne AJ, Iqbal Z, Gandhi SD, Warltier DC, Pagel PS. Preoperative dispositional optimism correlates with a reduced incidence of postoperative delirium and recovery of postoperative cognitive function in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2010;24(4):560-7.
85. Weitzenhoffer AM, Hilgard ER. *Stanford Hypnotic Susceptibility Scale, Form C*. 1962.

86. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.
87. Elman D. *Hypnotherapy*: Westwood Publishing Company; 1964.
88. American Society of Anesthesiologists: ASA Physical Status Classification System OAJ. 2018.
89. Dolgin M, Committee NYHAC. In: *Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels*. 9. Boston: Little, Brown; 1994; 1994.
90. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis.* 1987;40(5):373-83.
91. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. STUDIES OF ILLNESS IN THE AGED. THE INDEX OF ADL: A STANDARDIZED MEASURE OF BIOLOGICAL AND PSYCHOSOCIAL FUNCTION. *Jama.* 1963;185:914-9.
92. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist.* 1969;9(3):179-86.
93. Mlinac ME, Feng MC. Assessment of Activities of Daily Living, Self-Care, and Independence. *Arch Clin Neuropsychol.* 2016;31(6):506-16.
94. Yesavage JA, Sheikh JI. 9/Geriatric Depression Scale (GDS). *Clinical Gerontologist.* 1986;5(1-2):165-73.
95. Higgins-Biddle JC, Babor TF. A review of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT), AUDIT-C, and USAUDIT for screening in the United States: Past issues and future directions. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44(6):578-86.
96. Spielberger CD, Gorsuch, R.L. and Lushene, R.E. . *STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Consulting Psychologists Press, Palo Alto; 1970.
97. Gessler S, Low J, Daniells E, Williams R, Brough V, Tookman A, Jones L. Screening for distress in cancer patients: is the distress thermometer a valid measure in the UK and does it measure change over time? A prospective validation study. *Psychooncology.* 2008;17(6):538-47.
98. Lowe C, Rabbitt P. Test/re-test reliability of the CANTAB and ISPOCD neuropsychological batteries: theoretical and practical issues. *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Neuropsychologia.* 1998;36(9):915-23.
99. Kuzmickienė J, Kaubrys G. Specific Features of Executive Dysfunction in Alzheimer-Type Mild Dementia Based on Computerized Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery (CANTAB) Test Results. *Med Sci Monit.* 2016;22:3605-13.

100. Scarpina F, Tagini S. The Stroop Color and Word Test. *Front Psychol.* 2017;8:557.
101. Limited CC. CANTABeclipse™ Test Administration Guide Manual version 3.0.0 2006.
102. Rasmussen LS LK, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD group. The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. 2001;45(3):275-89.
103. European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium: erratum. *Eur J Anaesthesiol.* 2018;35(9):718-9.
104. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA.* 2001;286(21):2703-10.
105. 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.* 2005;29(4):368-75.
106. 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):150-8.
107. Lutz A, Radtke FM, Franck M, Seeling M, Gaudreau JD, Kleinwachter R, Kork F, Zieb A, Heymann A, Spies CD. [The Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC)]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2008;43(2):98-102.
108. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, Speroff T, Gautam S, Bernard GR, Inouye SK. Evaluation of delirium in critically ill patients: validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med.* 2001;29(7):1370-9.
109. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoff RG, Nomenclature Consensus Working G. Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. *Br J Anaesth.* 2018;121(5):1005-12.
110. van Dijk D, Moons KG, Nathoe HM, van Aarnhem EH, Borst C, Keizer AM, Kalkman CJ, Hijman R, Octopus Study G. Cognitive outcomes five years after not undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg.* 2008;85(1):60-4.
111. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci.* 2015;7:112.

112. Kazmierski J, Kowman M, Banach M, Fendler W, Okonski P, Banys A, Jaszewski R, Rysz J, Mikhailidis DP, Sobow T, Kloszewska I, Study I. Incidence and predictors of delirium after cardiac surgery: Results from The IPDACS Study. *J Psychosom Res.* 2010;69(2):179-85.
113. Wang J, Li Z, Yu Y, Li B, Shao G, Wang Q. Risk factors contributing to postoperative delirium in geriatric patients postorthopedic surgery. *Asia Pac Psychiatry.* 2015;7(4):375-82.
114. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA, Neurological Outcome Research G, the Cardiothoracic Anesthesiology Research Endeavors I. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 2001;344(6):395-402.
115. Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, Fong TG, Gross A, Inouye SK, Jones RN. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med.* 2012;367(1):30-9.
116. Brown CH, Probert J, Healy R, Parish M, Nomura Y, Yamaguchi A, Tian J, Zehr K, Mandal K, Kamath V, Neufeld KJ, Hogue CW. Cognitive Decline after Delirium in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2018;129(3):406-16.
117. Sprung J, Roberts RO, Weingarten TN, Nunes Cavalcante A, Knopman DS, Petersen RC, Hanson AC, Schroeder DR, Warner DO. Postoperative delirium in elderly patients is associated with subsequent cognitive impairment. *Br J Anaesth.* 2017;119(2):316-23.
118. Gross AL, Tommet D, D'Aquila M, Schmitt E, Marcantonio ER, Helfand B, Inouye SK, Jones RN, Group BS. Harmonization of delirium severity instruments: a comparison of the DRS-R-98, MDAS, and CAM-S using item response theory. *BMC Med Res Methodol.* 2018;18(1):92.
119. Vasunilashorn SM, Fong TG, Albuquerque A, Marcantonio ER, Schmitt EM, Tommet D, Gou Y, Trivison TG, Jones RN, Inouye SK. Delirium Severity Post-Surgery and its Relationship with Long-Term Cognitive Decline in a Cohort of Patients without Dementia. *J Alzheimers Dis.* 2018;61(1):347-58.
120. Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, Needham DM, Slooter AJC, Pandharipande PP, Watson PL, Weinhouse GL, Nunnally ME, Rochweg B, Balas MC, van den Boogaard M, Bosma KJ, Brummel NE, Chanques G, Denehy L, Drouot X, Fraser GL, Harris JE, Joffe AM, Kho ME, Kress JP, Lanphere JA, McKinley S, Neufeld KJ, Pisani MA, Payen JF, Pun BT, Puntillo KA, Riker RR, Robinson BRH, Shehabi Y, Szumita PM, Winkelmann C, Centofanti JE, Price C, Nikayin S, Misak CJ, Flood PD, Kiedrowski K, Alhazzani W. Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Pain, Agitation/Sedation, Delirium, Immobility, and Sleep Disruption in Adult Patients in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(9):e825-e73.

121. Lee JK, Zubaidah JO, Fadhilah ISI, Normala I, Jensen MP. Prerecorded Hypnotic Peri-Surgical Intervention to Alleviate Risk of Chronic Postsurgical Pain in Total Knee Replacement: A Randomized Controlled Pilot Study. *Int J Clin Exp Hypn.* 2019;67(2):217-45.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Catinca Alexandra Bischoff-Ionescu versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Der Einfluss perioperativer Hypnotherapie auf postoperative kognitive Störungen nach elektiver Herz- und Wirbelsäulenchirurgie“

„The influence of perioperative hypnotherapy on postoperative neurocognitive disorders after elective cardiac and spine surgery“

selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

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

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

Berlin, den 27.04.2021

Datum

Unterschrift

## 12 Lebenslauf

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

## 13 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich Allen danken, die mir die Vollendung meiner Promotion ermöglicht haben:

An erster Stelle bedanke ich mich bei meiner Doktormutter, Univ.-Prof. Dr. med. Claudia D. Spies, die mir die interessante Promotionsthematik und diese wissenschaftliche Arbeit ermöglicht hat.

Mein ganz besonderer Dank geht an Dr. med. Friedrich Borchers: mein Betreuer, Ansprechpartner und enger Freund. Ohne Dich wäre diese Arbeit niemals beendet worden. Deine stetige Bereitschaft, Dein offenes Ohr, wenn mich die Motivation verlassen hatte, Deine Hilfe und Vorschläge werde ich immer schätzen.

Ich danke unserem HYPNOC-Team. Ohne unsere Psychologiestudenten und Praktikanten wäre die Studienbetreuung nicht möglich gewesen. Auch bei unseren Hypno- und Psychotherapeuten möchte ich mich bedanken. Dr. rer. medic. Edith Weiß-Gerlach, Enrico Markgraf und Harald Krutiak.

Janine Wiebach und Dr. rer. nat. Sophie Piper, wissenschaftliche Mitarbeiterinnen des Instituts für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin danke ich für die Berechnungen der kognitiven Endpunkte dNCR und POCD.

Zu guter Letzt möchte ich meinem Mann Matthias und meiner ganzen Familie danken. Ihr habt an mich geglaubt, auch wenn ich selber verzweifelt bin.

Diese Doktorarbeit und die HYPNOC-Studie hätten ohne unsere Patienten und Probanden gar nicht stattfinden können. Recht herzlichen Dank für die Bereitschaft, an dieser aufregenden Studie teilzunehmen.