

Aus der Klinik für Anästhesiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

**Einfluss einer EEG-gestützten Narkose auf die postoperative kognitive  
Funktion bei HNO-Eingriffen**

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Benedikt Rudzinski  
aus Kassel

Mainz, 2021



Tag der Promotion:

07.12.2021

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>1</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>1 Einleitung und Ziel der Dissertation</b> .....	<b>7</b>
1.1 Einleitung .....	7
1.2 Ziel der Dissertation .....	7
<b>2 Literaturdiskussion</b> .....	<b>9</b>
2.1 Kognition und Kognitionsstörung .....	9
2.2 Die postoperative kognitive Dysfunktion .....	9
2.2.1 Definition .....	9
2.2.2 Inzidenz/Relevanz .....	9
2.2.3 Diagnostik .....	10
2.2.4 Differentialdiagnosen zur POCD .....	11
2.2.5 Ätiologie .....	11
2.2.6 HNO-Eingriffe .....	12
2.3 Einflussfaktoren für postoperative Kognitionsstörungen .....	12
2.3.1 Chirurgische Einflussfaktoren .....	12
2.3.2 Anästhesiologische Einflussfaktoren .....	13
2.3.2.1 Anästhesieart, -tiefe und -dauer .....	13
2.3.2.2 Hypoxämie und Hypotonie .....	14
2.3.3 Patienten-bezogene Einfluss-/Risikofaktoren .....	15
2.3.3.1 Alter und Bildung .....	15
2.3.3.2 Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, ängstlich-depressive Grundstimmung .....	15
2.3.3.3 Polymorphismus Apolipoprotein E (ApoE) .....	15
2.4 Syndromkurztest .....	16
2.5 Narkose .....	16
2.5.1 Bispektraler Index .....	17
2.6 Fragestellung .....	19
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>20</b>
3.1 Studiendesign .....	20
3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien .....	20
3.2.1 Einschlusskriterien .....	20
3.2.2 Ausschlusskriterien .....	21
3.3 Randomisierung .....	22
3.4 Datenerhebung .....	22
3.5 Anamnese .....	23
3.5.1 Body-Mass-Index .....	23
3.5.2 Bildungsgrad .....	24
3.6 Diagnostische Tests zur Ermittlung einer postoperativen kognitiven Störung .....	26
3.6.1 Syndromkurztest .....	27
3.6.1.1 Überblick über die SKT-Subtests .....	27
3.6.1.2 Test-Durchführung .....	27
3.6.2 Nursing Delirium Screening Scale .....	33
3.6.3 Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit .....	34
3.7 Labor-chemische Entzündungsparameter .....	35
3.7.1 C-reaktives Protein .....	35
3.7.2 Absolute Leukozytenzahl .....	36
3.8 Narkoseführung .....	37
3.8.1 Narkosevorbereitung und Narkoseeinleitung .....	37
3.8.2 Narkose-Monitoring .....	38
3.8.3 Bispektraler Index (BIS) .....	39

3.8.4 Klinische Narkoseführung .....	41
3.9 Festlegung der Fallzahl .....	41
3.10 Statistische Auswertung .....	41
<b>4 Ergebnisse .....</b>	<b>43</b>
4.1 Demografische Daten .....	43
4.1.1 Demografische Daten aller Patienten .....	43
4.1.2 Patientencharakteristika im Gruppenvergleich .....	46
4.1.3 Patientencharakteristika im Gruppenvergleich ab 65 Jahren .....	50
4.1.4 Bildungsgrad .....	52
4.2 Labor-chemische Inflammationsparameter .....	53
4.2.1 Labor-chemische Inflammationsparameter präoperativ .....	53
4.2.1.1 Labor-chemische Inflammationsparameter im Gruppenvergleich des Gesamt-kollektivs .....	53
4.2.1.2 Labor-chemische Inflammationsparameter im Gruppenvergleich ab 65 Jahren .....	55
4.2.2 Labor-chemische Inflammationsparameter postoperativ .....	57
4.2.2.1 Labor-chemische Inflammationsparameter im Gruppenvergleich des Gesamt-kollektivs .....	57
4.2.2.2 Labor-chemische Inflammationsparameter im Gruppenvergleich ab 65 Jahren .....	60
4.2.3 Vergleich der Inflammationsparameter prä- zu postoperativ .....	62
4.2.3.1 Inflammationsparameter im Gesamtkollektiv .....	62
4.2.3.2 Inflammationsparameter in der Interventionsgruppe .....	62
4.2.3.3 Inflammationsparameter in der Referenzgruppe .....	62
4.2.4 Zusammenfassung zu den Inflammationsparametern .....	62
4.3 Psychometrische Tests zum Delirausschluss .....	63
4.3.1 Nursing Delirium Screening Scale .....	63
4.3.2 Confusion Assessment Method for Intensiv Care Unit .....	64
4.4 Syndromkurztest .....	64
4.4.1 Ergebnisse des Gesamtkollektivs postoperativ zu präoperativ .....	65
4.4.1.1 Vergleich der Subtests im Gesamtkollektiv .....	65
4.4.1.2 Vergleich der Subtests im Gesamtkollektiv der über 65-Jährigen .....	66
4.4.2 Ergebnisse innerhalb der Interventionsgruppe postoperativ zu präoperativ .....	67
4.4.2.1 Vergleich der Subtests des Gesamtkollektivs .....	67
4.4.2.2 Vergleich der Subtests bei den über 65-Jährigen .....	67
4.4.3 Ergebnisse innerhalb der Referenzgruppe postoperativ zu präoperativ .....	68
4.4.3.1 Vergleich der Subtests des Gesamtkollektivs .....	68
4.4.3.2 Vergleich der Subtests Im Kollektiv der über 65-Jährigen .....	69
4.4.4 Ergebnisse der Subtests zwischen Interventions- und Referenzgruppe .....	70
4.4.4.1 Präoperativer Vergleich des Gesamtkollektivs .....	70
4.4.4.2 Präoperativer Vergleich der Patienten ab 65 Jahren .....	70
4.4.4.3 Postoperativer Vergleich des Gesamtkollektivs .....	71
4.4.4.4 Postoperativer Vergleich der Patienten ab 65 Jahren .....	71
4.4.4.5 Vergleich der Subtest-Differenzen beider Testzeitpunkte .....	72
4.4.5 Einfluss des Bildungsgrades .....	73
4.4.6 Vergleich der NNH-Operierten mit dem Gesamtkollektiv ohne NNH-Patienten .....	74
<b>5 Diskussion .....</b>	<b>75</b>
5.1 Studiendesign .....	76
5.1.1 Zeitpunkt der Testungen .....	76
5.1.2 Das Patientenkollektiv .....	77
5.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien .....	78
5.1.4 Bildungsgrad .....	78
5.1.5 Nasennebenhöhlenoperation .....	80
5.1.6 Testbatterie .....	81
5.1.7 Narkosemonitoring und perioperatives Management .....	83
5.2 Laborchemie .....	83
5.3 Psychometrische Tests zum Delirausschluss .....	85
5.3.1 Nursing Delirium Screening Scale .....	85
5.3.2 Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit .....	86

5.4 Syndromkurztest .....	86
5.4.1 Subtestauswertung.....	86
5.4.2 Allgemeine Feststellungen zum SKT .....	87
5.4.3 Normwerte.....	88
5.5 Abwandlung der A-Form .....	89
<b>6 Zusammenfassung .....</b>	<b>90</b>
<b>7 Literaturverzeichnis .....</b>	<b>92</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AEP	Akustisch evozierte Potenziale
Af	Atemfrequenz
ApoE	Apolipoprotein E
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektraler Index
BMI	Body-Mass-Index
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CAM-ICU	Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit
CFQ	Cognitive Failure Questionnaire
cm	Zentimeter
CRP	C-reaktives Protein
CRS	chronische Rhinosinusitis
dl	Deziliter
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EEG	Elektroenzephalogramm
FFT	Fast-Fourier-Transformation
GCS	Glasgow Coma Scale
HF	Herzfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohren-...
Hz	Hertz
ICDSC	Intensive Care Delirium Screening Checklist
IL-1 $\beta$	Interleukin-1 $\beta$
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
ISPOCD	Internationale Studie zur postoperativen kognitiven Dysfunktion
KG	Körpergewicht
kg	Kilogramm
KIS	Klinikinformationssystem
LÄKH	Landesärztekammer Hessen
LZ	absolute Leukozytenzahl
mg	Milligramm
min	Minute

μl	Mikroliter
ml	Milliliter
MMSE	Mini-Mental-State-Examination
NEECHAM	Neelon and Champagne Confusion Scale
NNH	Nasennebenhöhlen
Nu-DESC	Nursing Delirium Screening Scale
N <sub>2</sub> O	Distickstoffmonoxid/Lachgas
OP	Operation
POCD	postoperative kognitive Dysfunktion
POD	postoperatives Delir(ium)
PTBS	posttraumatische Belastungsstörung
Q-Q-Plot	Quantile-Quantile-Plot
RASS	Richmond Agitation-Sedation Scale
s	Sekunde
SD	Standard Deviation
SKT	Syndromkurztest
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
TMT	Trail Making Test
TNF-α	Tumor-Nekrose-Faktor-α
Tsd.	Tausend
VVLT	Visual Verbal Learning Test
y	years
ZAS	zentrales anticholinerges Syndrom
/min	pro Minute
/s	pro Sekunde



## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Operationsarten und Häufigkeiten .....	22
Abb. 2: Einteilung des Body-Mass-Index (101).....	23
Abb. 3: Gesamtes Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Bildungsgrad .....	25
Abb. 4: Verteilung des Bildungsgrades zw. Interventionsgruppe und Kontrollgruppe .....	25
Abb. 5: Verteilung des Bildungsgrades zw. Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ab 65 Jahren.....	26
Abb. 6: SKT-Subtest I (Form A) .....	28
Abb. 7: SKT-Subtest III (Form A) .....	29
Abb. 8: SKT-Subtest VI (Form A).....	30
Abb. 9: SKT-Subtest VII (Form A).....	30
Abb. 10: SKT-Subtest IX (Form A).....	31
Abb. 11: SKT-Ergebnisprotokoll.....	32
Abb. 12: Protokollblatt der Nursing Delirium Screening Scale .....	34
Abb. 13: Die vier Komponenten der Vollnarkose nach Woodbridge (112).....	39
Abb. 14: Adäquate Elektrodenanbringung bei Operationen im Kopf-Hals-Bereich.....	40
Abb. 15: Altersverteilung des Gesamtkollektivs .....	44
Abb. 16: Korrelation von Körpergröße und Körpergewicht des Gesamtkollektivs .....	45
Abb. 17: BMI des Gesamtkollektivs .....	45
Abb. 18: Operationsdauer aller Operationen .....	46
Abb. 19: Altersverteilung der Interventionsgruppe und Referenzgruppe .....	47
Abb. 20: Größenverteilung der Interventionsgruppe und Referenzgruppe .....	47
Abb. 21: Gewichtsverteilung der Interventionsgruppe und Referenzgruppe.....	48
Abb. 22: Verteilung des BMI der Interventionsgruppe und Referenzgruppe.....	49
Abb. 23: Operationsdauer der Interventionsgruppe und Referenzgruppe .....	50
Abb. 24: Operationsdauer der über 65-Jährigen in Interventionsgruppe und Referenzgruppe .....	51
Abb. 25: Relation von Alter und Bildungsgrad .....	53
Abb. 26: LZ präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe .....	54
Abb. 27: CRP präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe.....	55
Abb. 28: LZ präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren .....	56
Abb. 29: CRP präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren.....	57
Abb. 30: LZ postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe.....	59
Abb. 31: CRP postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe .....	59
Abb. 32: LZ postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren.....	61
Abb. 33: CRP postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren .....	61

Abb. 34: Korrelation der präoperativen und postoperativen LZ im Gesamtkollektiv .....	63
Abb. 35: Stunden von Operationsende bis zum Follow-up in Interventionsgruppe und Referenzgruppe.....	65
Abb. 36: Korrelation von Alter und Bildungsgrad .....	79
Abb. 37: Relation von LZ postoperativ und Operationsdauer der Referenzgruppe ab 65 Jahren .....	84
Abb. 38: Relation von LZ und CRP postoperativ im Gesamtkollektiv .....	85

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Einteilung der Bildungsgrade .....	24
Tab. 2: LZ präoperativ und postoperativ .....	37
Tab. 3: Allgemeine Patientendaten .....	43
Tab. 4: Bildungsgrade und Häufigkeiten .....	52
Tab. 5: Inflammationsparameter präoperativ in Interventionsgruppe.....	54
Tab. 6: Inflammationsparameter präoperativ in Referenzgruppe.....	54
Tab. 7: Inflammationsparameter präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren .....	55
Tab. 8: Inflammationsparameter präoperativ in Interventionsgruppe ab 65 Jahren.....	56
Tab. 9: Inflammationsparameter präoperativ in Referenzgruppe ab 65 Jahren.....	56
Tab. 10: Inflammationsparameter postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe	57
Tab. 11: Inflammationsparameter postoperativ in Interventionsgruppe .....	58
Tab. 12: Inflammationsparameter postoperativ in Referenzgruppe .....	58
Tab. 13: Inflammationsparameter postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren .....	60
Tab. 14: Inflammationsparameter postoperativ in Interventionsgruppe ab 65 Jahren .....	60
Tab. 15: Inflammationsparameter postoperativ in Referenzgruppe ab 65 Jahren .....	60
Tab. 16: Ergebnis der Nu-DESC .....	64
Tab. 17: Ergebnis der CAM-ICU .....	64
Tab. 18: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ im Gesamtkollektiv.....	66
Tab. 19: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ im Gesamtkollektiv ab 65 Jahren.....	66
Tab. 20: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ in Interventionsgruppe .....	67
Tab. 21: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ in Interventionsgruppe ab 65 Jahren.....	68
Tab. 22: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ in Referenzgruppe .....	69
Tab. 23: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ in Referenzgruppe ab 65 Jahren.....	69
Tab. 24: SKT-Subtest-Vergleich präoperativ zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe	70
Tab. 25: SKT-Subtest-Vergleich präoperativ zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren.....	71
Tab. 26: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe.....	71
Tab. 27: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren .....	72

Tab. 28: SKT-Subtestdifferenz-Vergleich zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe.....	72
Tab. 29: SKT-Subtestdifferenz-Vergleich zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren.....	73
Tab. 30: SKT-Subtestergebnis postoperativ zu präoperativ in Relation zum Bildungsgrad...	73
Tab. 31: SKT-Subtestergebnis präoperativ zw. NNH-Operierten und Gesamtkollektiv ohne NNH-Patienten.....	74
Tab. 32: SKT-Subtestergebnis postoperativ zw. NNH-Operierten und Gesamtkollektiv ohne NNH-Patienten.....	74

# 1 Einleitung und Ziel der Dissertation

## 1.1 Einleitung

Die Forschung zur postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) bei Hals-Nasen-Ohren-Eingriffen ist noch sehr jung. Dies liegt zum einen daran, dass die Patientenklientel im Fachgebiet der HNO-Heilkunde insgesamt eher jung ist, eine POCD jedoch eher bei älteren Personen auftritt (1). Zum anderen sind die Eingriffe in der HNO im Vergleich zu anderen chirurgischen Kliniken weniger invasiv und eher kürzer, was auch seltener mit postoperativen kognitiven Störungen einherzugehen scheint (1,2). Insofern konzentrierte sich die Forschung lange v.a. auf kardio- und abdominalchirurgische sowie orthopädische operative Eingriffe (3).

Eine eindeutige Definition zur POCD existiert bis heute nicht. Die POCD ist beschrieben als neu aufgetretene transiente postoperative kognitive Störung mit einer frühen und einer späten Phase. Weiterhin ist nicht geklärt, was eine POCD auslöst (4). Diskutiert werden v.a. die (Neuro-)Inflammation (5) im Rahmen einer Operation sowie Inflammation begünstigende Faktoren wie Zweitoperationen oder postoperative Infektionen. Dies konnte zumindest als Nebenergebnis der ISPOCD1-Studie publiziert werden (1). Neuere Arbeiten stützen diese Ergebnisse (6,7). Als anästhesiologische Trigger werden u.a. die Vollnarkose (8), die Narkosetiefe oder die Narkosedauer (1) diskutiert. Um die Hypnosetiefe einer Vollnarkose neben den klassischen klinischen Parametern skalieren zu können, ist ein Neuromonitoring von verschiedenen Herstellern verfügbar.

## 1.2 Ziel der Dissertation

Ziel dieser Arbeit war es zu klären, ob Unterschiede bezüglich der Ausprägung postoperativer kognitiver Defizite zwischen Neuromonitoring-gesteuerter Narkose und konventionell klinisch gesteuerter Narkose bei HNO-Eingriffen erkennbar sind. Zusätzlich stellte sich die Frage, ob Alter oder Operationsdauer bei HNO-Patienten Auswirkungen auf eine POCD haben könnten. Die Motivation dieser Studie war zudem, eine einfache Testbatterie zu bewerten, die es in der klinischen Routine ermöglicht, ohne großen Sach- und Personalaufwand Patienten<sup>1</sup> auf eine postoperative kognitive Störung hin untersuchen zu können, um einen Beitrag zur schnelleren Entlassung aus dem Krankenhausumfeld zu ermöglichen.

---

<sup>1</sup> Die in dieser Dissertation gewählte männliche Form bezieht sich immer zugleich auf weibliche und männliche Personen (generisches Maskulinum).

Bisher hat sich noch keine standardisierte Testbatterie herauskristallisiert. Vielfach wird sich jedoch an den ISPOCD-Studien (1,8) orientiert, um Studien besser vergleichbar zu machen. Problematisch ist hierbei jedoch, dass der Testrahmen sehr umfangreich und für kleinere Studien kaum realisierbar ist. Die Kognition umfasst mehrere Teilbereiche. Will man jede einzelne Qualität testen, wird die Testbatterie sehr groß. So dauert eine ausführliche neuropsychologische Untersuchung laut Rundshagen etwa zweieinhalb Stunden (9). Ein weiteres Phänomen, zu dem vermehrte Forschung lohnenswert wäre, ist der Zusammenhang von Diagnose-Inzidenz und verwendetem Material; so zeigten Lewis et al. (10), dass die Häufigkeit der diagnostizierten POCD mit der Testanzahl pro Patient zunahm.

Wir verwendeten zur POCD-Testung den Syndromkurztest (SKT) von Erzigkeit (11). Er bewertet mittels neun Subtests die kognitiven Qualitäten Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Aufgrund der kurzen durchschnittlichen Liegedauer in unserer HNO-Klinik (ca. drei Tage) wurde ein standardisierter Testzeitpunkt zwei Tage nach Operation gewählt. Ein postoperatives Delirium (POD), welches differenzialdiagnostisch herangezogen werden muss, tritt in der Regel direkt postoperativ auf (12). Um eine sichere Differenzierung zwischen einer POCD und einem POD treffen zu können, wurden die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) und die Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) verwendet. Zudem wurde anamnestisch der Bildungsgrad erhoben, da dieser ebenfalls als Prädiktor für eine frühe POCD gesichert scheint (1,6). Zusätzlich erhoben wir Körpergröße und -gewicht zur Berechnung des BMI, da das metabolische Syndrom ebenfalls als Faktor für eine POCD diskutiert wird (13,14). Es wurde bewusst auf die Durchführung eines Intelligenztests verzichtet. Dieser wäre nötig, um die SKT-Subtestergebnisse in Normwerte übertragen und die Quantität der postoperativen Störung benennen zu können. Da das Studienziel jedoch vornehmlich war, einen statistischen Unterschied zwischen der Interventions- und Referenzgruppe zu bestimmen, wurde der SKT anhand der erhobenen Rohdaten ausgewertet. Ein positiver Nebeneffekt hiervon ist, dass die Ergebnisse exakter sind, da auf die rechnerische Verknüpfung von Daten verzichtet werden kann, was sonst Unterschiede verstärken oder minimieren könnte.

## **2 Literaturdiskussion**

### **2.1 Kognition und Kognitionsstörung**

Der Begriff Kognition leitet sich vom Lateinischen cognoscere („erkennen“) ab. Eine allgemeingültige Definition des Begriffs existiert nicht. Es werden hierunter etwa die Fähigkeiten der Wahrnehmung, des Erkennens, Lernens und Erinnerns subsumiert. Als Gradmesser der Kognition wurden u.a. Intelligenztests mit Grenzwerten entwickelt. Unterschreitet eine Person das „normale“ Maß, wird es als Kognitionsstörung deklariert. Kognitionsstörungen können reversibel und irreversibel, intrinsisch und extrinsisch sein, direkt oder verzögert nach einem Auslöser auftreten. Somit gibt es viele Formen der Kognitionsstörung, welche durch diverse Diagnosen abgebildet werden, z. B. das Delir und die verschiedenen Demenzformen. Manche Kognitionsstörungen treten nur nach speziellen Auslösern auf. Als ein solcher möglicher Auslöser gilt der operative Eingriff bzw. die Vollnarkose.

### **2.2 Die postoperative kognitive Dysfunktion**

#### **2.2.1 Definition**

Eine allgemeingültige Definition der postoperativen kognitiven Dysfunktion existiert nicht. Sie kann jedoch als eine neu aufgetretene reversible kognitive Funktionseinschränkung nach einem chirurgischen Eingriff und/oder einer Narkose beschrieben werden. Diese kann sich in Defiziten der Gedächtnisleistung wie des verbalen oder visuellen Gedächtnisses, des Sprachverständnisses, der Aufmerksamkeit sowie der Konzentration äußern (15). Es handelt sich hierbei in der Regel um transiente Störungen, die sich im Verlauf (komplett) rückläufig zeigen können (2) und bei Patienten in bis zu 79% der Fälle post operationem auftreten (16). Die POCD lässt sich einteilen in eine frühe Phase – Stunden bis Tage umfassend – und eine späte – Wochen, Monate bis hin zu Jahre umfassend (17).

#### **2.2.2 Inzidenz/Relevanz**

Die POCD ist eine relevante postoperative Komplikation (18), da sie mit erhöhter Mortalität (19,20), Beeinträchtigung des täglichen Lebens (1) sowie verminderter Lebensqualität (21,22) einhergeht. Insbesondere bei älteren Menschen kann eine POCD mit kombinierten Teilbereichen (Gedächtnis, Aufmerksamkeit, ausführende Funktionen) zu einer Einschränkung von Basisaktivitäten des täglichen Lebens führen (23). Bei großen

abdominellen und orthopädischen Eingriffen ist sie bei ca. 25% der älteren Patienten nach einer Woche und bei circa 10% der Patienten nach drei Monaten nachweisbar (1,2). Nach ein bis zwei Jahren wiesen bei Abildstrom et al. (2) 10,4% aller getesteten Patienten eine kognitive Dysfunktion auf. Hier ist noch nicht geklärt, inwieweit diese Dysfunktion auf die Operation zurückzuführen ist. Lediglich drei von 318 Patienten (0,9%) zeigten eine POCD zu allen drei Testzeitpunkten. In mehreren Studien trat ein ähnlich unklarer Effekt auf: Viele Patienten, bei denen mehrere Monate nach Operation eine POCD diagnostiziert wurde, hatten diese kurze Zeit nach der OP noch nicht (24–26). Grundsätzlich wird die Häufigkeit einer POCD mit einer großen Spannweite von etwa 10 bis 60% angegeben (27,28). Mahanna et al. mutmaßen, dass diese Häufigkeitsspannweite mit der Verschiedenheit von OP-Techniken, Anästhesie- und Testverfahren, dem Zeitpunkt der Testungen und Patientencharakteristika zu tun habe (28). Des Weiteren ist das Auftreten abhängig vom jeweiligen Eingriff. 2001 postulierten Newman et al., dass die POCD am häufigsten nach kardiochirurgischen Eingriffen auftritt (29). Aus diesem Grund fokussierte sich die bisherige Forschung an der POCD auf eben dieses Operationsgebiet. Sechs Jahre später beklagten dieselben Autoren, „die Forschung an der POCD an nicht-kardialen Operationen stecke noch in ihren Kinderschuhen“ (30). Erst in den letzten Jahren wird der POCD-Forschung an nicht-kardialen Operationen mehr Beachtung geschenkt.

### 2.2.3 Diagnostik

Die Diagnose der POCD erfolgt mittels psychometrischer Tests prä- und postoperativ. Bislang hat sich noch keine einheitliche Testbatterie zur Diagnosestellung durchgesetzt (7), was möglicherweise auf die große Anzahl zur Verfügung stehender Tests sowie deren unterschiedliche Ausrichtung zurückzuführen ist. 1995 wurde eine Konsensus-Empfehlung zur POCD-Diagnose herausgegeben (31). In den großen ISPOCD-Studien (1,8) fanden weitere Tests Anwendung. Zur besseren Vergleichbarkeit von Studien wurde deren Testbatterie wiederum für zukünftige Studien empfohlen und auch in neuerer Literatur angewandt. Eine umfassende klinisch-neuropsychologische Untersuchung dauert ca. zweieinhalb Stunden (9). So kommen zum Beispiel Tests zum Einsatz, die auch zur Demenztestung herangezogen werden. Es werden unter anderem der Syndrom-Kurztest (SKT) nach Erzigkeit (11), die Mini-Mental-State-Examination (MMSE) (32), der Cognitive Failure Questionnaire (CFQ) (33), der Trail Making Test (TMT) (34) oder der Visual Verbal Learning Test (VVL) (35) eingesetzt. Allerdings ist die MMSE aufgrund des bekannten Lerneffektes zur Quantifizierung der POCD nicht sinnvoll (36).



## 2.2.4 Differentialdiagnosen zur POCD

### Das postoperative Delirium (POD)

„Das Delirium ist durch eine akut auftretende Bewusstseinsstörung, die im Verlauf oft schwankt oder fluktuierend verläuft und Störungen der Aufmerksamkeit oder der Wahrnehmung, der Vigilanz und/oder des Denkens beinhaltet, gekennzeichnet.“ (7,37) Des Weiteren ist regelhaft der Tag-Nacht-Rhythmus gestört, und es treten emotionale Störungen auf. In der Regel tritt das POD in den ersten Tagen nach Operation auf (12). Als Tests sind u.a. die Intensive Care Delirium Screening Checklist (ICDSC), die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC), die Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU) und die Neelon and Champagne Confusion Scale (NEECHAM) zu nennen (38,39).

### Progress einer vorbestehenden (subklinischen) Demenz

Kline et al. konnten eine postoperativ erhöhte Rate des Abbaus grauer Hirnmasse, der Hippocampus-Atrophie sowie einen Größenprogress der Seitenventrikel im Vergleich zur Kontrollgruppe bei bereits vor Operation nachgewiesener dementieller Symptomatik nachweisen. Diese fünf bis neun Monate nach Operation nachgewiesenen Unterschiede egalisierten sich im Langzeitverlauf bei Fortschreiten der Demenz (40).

### Das zentrale anticholinerge Syndrom (ZAS)

Das ZAS beruht auf der Wirkung anticholinergischer Medikamente während der Narkose. Es wird in eine agitierte und eine schläfrig-komatöse Form eingeteilt mit zentralen und peripheren Symptomen (41).

## 2.2.5 Ätiologie

Die Genese der POCD ist bislang nicht vollständig geklärt (22). Diskutiert wird unter anderem ein multifaktorielles Geschehen (42) mit den Variablen chirurgische Intervention, anästhesiologische Maßnahmen, Vorerkrankungen sowie demografische Faktoren, singulär wie auch interagierend. Eine klare Zuteilung von Risikofaktoren zu kurz- bzw. langfristigen Gedächtnisstörungen bzw. zu einzelnen Gedächtnisfunktionen ist derzeit nicht möglich. Einzig das Alter war sowohl mit kurz- als auch mit langfristigen Gedächtnisstörungen vergesellschaftet (1) sowie eine geringe Bildung mit der frühen POCD (20).

## 2.2.6 HNO-Eingriffe

Bis heute wurde das Studienfeld POCD nur vereinzelt bei Eingriffen im HNO-Bereich untersucht. Jildenstål et al. (43) befassten sich mit dem Einfluss der Narkosetiefe auf die postoperative Funktion bzw. Inflammation nach größeren HNO-Operationen. Die Narkosetiefe wurde mittels akustisch evozierter Potentiale (AEP) experimentell variiert. An der Studie von 2012 nahmen 32 Patienten ab 40 Jahren teil. In der Kontrollgruppe war am ersten postoperativen Tag deutlich häufiger eine POCD nachweisbar (43% vs. 6%). Aufgrund des Studiendesigns und der Gruppengröße ist ein Vergleich mit unserer Studie jedoch nur sehr bedingt möglich.

Weitere HNO-spezifische Studien setzten sich eher mit speziellen Themen auseinander. Eine Arbeit von 2018 befasste sich mit dem Thema POCD nach Cochlea-Implantation (44). Eine weitere Studie von 2015 behandelte das Thema Insulin-like growth factor binding protein (IGFBP) 7 bei Kopf-Hals-Tumoren (45).

Eine Forschungsgruppe aus South Carolina, USA, beforscht seit ein paar Jahren kontinuierlich den Zusammenhang von chronischer Rhinosinusitis (CRS) und kognitiven Störungen. In einer Arbeit von Soler et al. (46) zeigte sich bei Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis eine deutliche kognitive Dysfunktion im Vergleich zur Referenzgruppe. In zwei Arbeiten erbrachte die endoskopische Nasennebenhöhlenoperation bei einer CRS eine postoperative Verbesserung dieser kognitiven Dysfunktion beim Follow-up nach ca. zehn Monaten (47,48). Die Gründe für kognitive Störungen bei chronischen Infektionen wie der CRS sind bislang nicht geklärt (49).

## 2.3 Einflussfaktoren für postoperative Kognitionsstörungen

### 2.3.1 Chirurgische Einflussfaktoren

Eine aktuell viel Beachtung findende Theorie ist die der (Mit-)Entstehung einer POCD durch Neuroinflammation; letztere kann eine systemische Inflammation bis hin zu einem Multiorganversagen verursachen (50). Diese wird hauptsächlich durch die Entzündungsmediatoren Interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) und Tumor-Nekrose-Faktor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) ausgelöst. Cibelli et al. untersuchten anhand von Mäusen mit Tibiafraktur den IL-1 $\beta$ -Spiegel im Blutplasma sowie die Gedächtnisleistung (5). Die Kontrollgruppe erhielt eine alleinige Narkose und wies postoperativ weder Gedächtnisstörungen noch erhöhte IL-1 $\beta$ -Werte auf. Das andere Kollektiv wurde unter Narkose operiert. Hier wurden erhöhte IL-1 $\beta$ -Spiegel sowie

postoperative Gedächtnisdefizite beobachtet. Eine weitere Studie von Wan et al. von 2007 kam zu demselben Ergebnis (51). Neben dem erhöhten IL-1 $\beta$  zeigten sich hierbei zudem erhöhte TNF- $\alpha$ -Werte nach durchgeführter Operation. In einer ähnlichen Studie wurde der Einfluss von TNF- $\alpha$  auf IL-1 $\beta$  untersucht (52). Hier zeigte sich, dass TNF- $\alpha$  die zentrale Produktion von IL-1 $\beta$  triggert. Im Umkehrschluss kam bei einer Hemmung des TNF- $\alpha$  auch zu einer verminderten Ausschüttung von IL-1 $\beta$  und somit auch zu einer geringeren Neuroinflammation. Diesen Untersuchungen widersprach jedoch eine Arbeit von Lin & Zuo, worin Ratten bereits nach alleiniger Isofluran-Narkose eine verminderte kognitive Leistungsfähigkeit sowie erhöhte IL-1 $\beta$ -Werte aufwiesen (53). Eine aktuelle Arbeit von Wang et al. konnte einen Zusammenhang von erhöhten TNF- $\alpha$ -Werten und früher POCD nachweisen (6). Zudem bestätigte diese Arbeit den Zusammenhang von POCD und Bildungsgrad sowie Alter. Die These, dass die Inflammation (teil-)ursächlich für postoperative kognitive Störungen sein könnte, stützen Nebenerkenntnisse der ISPOCD1-Studie. Als Risikofaktoren für die POCD konnten Zweitoperationen, post-operative Infektionen und ausgedehnte Operationen identifiziert werden (1). Eine neuere Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018 konnte postoperativ ebenfalls signifikant erhöhte CRP- und IL-6-Werte bei POCD-Patienten nachweisen (7).

### **2.3.2 Anästhesiologische Einflussfaktoren**

#### **2.3.2.1 Anästhesieart, -tiefe und -dauer**

In der 1998 publizierten internationalen POCD-Studie (ISPOCD1) von Moller et al. wurde bei über 60-Jährigen die Kognition sowohl eine Woche als auch drei Monate nach großen Operationen mit Vollnarkosen untersucht (1). Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang von Narkosedauer und der Häufigkeit einer frühen POCD nach einer Woche. Nach drei Monaten war kein Unterschied mehr auszumachen. In der Folgestudie (ISPOCD2) von 2003 wurden Vollnarkose und Lokalanästhesie verglichen (8). Wieder wurden über 60-Jährige eine Woche und drei Monate nach OP auf eine POCD getestet. Hier fand sich eine häufigere frühe POCD nach Vollnarkose als bei Lokalanästhesie ( $p = 0,06$ ). Dieser Unterschied egalisierte sich bei der Testung nach drei Monaten. So folgerten die Autoren, dass es keinen Kausalzusammenhang zwischen Vollnarkose und später POCD gebe. Jedoch könne eine Lokalanästhesie Mortalität und eine frühe POCD abschwächen. In Anlehnung an die ISPOCD1-Studie führten Canet et al. eine gleich angelegte Studie mit kleineren Operationen durch (54). Hierbei zeigte sich eine signifikante Abnahme der Inzidenz für eine frühe POCD (6,8%) im Vergleich zur ISPOCD1-Studie (25,8%). Nicht klar ist nun, ob die kürzere Narkose, der weniger große operative Eingriff oder beides diese Signifikanz erklären. Auch zwei Übersichtsarbeiten durch Bryson & Wyand von 2006 (15) und Newman

et al. von 2007 (30) konnten keine signifikanten Unterschiede im Auftrittsgeschehen zwischen Regional- und Allgemeinnarkose bzgl. der POCD feststellen. Ebenso zeigte die Übersichtsarbeit von Mason et al. von 2010 (55) keine Signifikanz bzgl. der Auftrittshäufigkeit einer POCD nach allgemeiner vs. regionaler Anästhesie. Anzumerken ist hier, dass sich die drei Übersichtsstudien jedoch häufig auf dieselben Studien bezogen. Eine Meta-Analyse von An et al. zeigte eine nicht-signifikante POCD-Reduktion durch tiefe Narkosen im Vergleich zu flacheren bei nicht-kardialen Operationen (56). Die Autoren führten diese Ergebnisse am ehesten auf einen geringeren zerebralen Stoffwechsel, reduzierten perioperativen Stress und die damit verbundene reduzierte Liberation inflammatorischer Zytokine zurück. Im Gegensatz hierzu zeigten bei Monk et al. Patienten nach einer tiefen Narkose mit einem Bispektralindex (BIS) < 45 eine deutlich erhöhte 1-Jahres-Mortalität (57). Daher wird derzeit diskutiert, ob „tiefe Narkosen“ nicht eher ein negativer Prädiktor für die POCD sein könnten (58). Steinmetz et al. (59) konnten bei über 60-Jährigen keinen Zusammenhang zwischen der Narkosetiefe und einer POCD nach einer Woche nachweisen. Radtke et al. (60) konnten in ihrer Studie von 2013 eine Reduktion eines POD in der BIS-Monitoring-geführten Gruppe feststellen ( $p = .036$ ), jedoch keinen signifikanten Unterschied einer frühen oder späten POCD zwischen Interventions- und Kontrollgruppe ausmachen. Die bisherige Studienlage liefert also keine eindeutigen Erkenntnisse bezüglich der Prädiktivität der Anästhesietiefe bzgl. einer POCD.

### **2.3.2.2 Hypoxämie und Hypotonie**

Eine dauerhafte zerebrale Minderperfusion führt letztlich zu einer Apoptose von Hirnzellen und konsekutiv zu kognitiven Störungen. Browne et al. fanden bei herzbypassoperierten Patienten einen signifikanten Zusammenhang von Hypoxie und früher POCD am fünften postoperativen Tag (61). Die ISPOCD1-Studie kam jedoch zu einem anderen Ergebnis (1). Eine Arbeit von Holmgaard et al. konnte ebenfalls keinen signifikanten Einfluss der Oxygenierung während einer kardiovaskulären Operation in Bezug auf die Entwicklung einer POCD nachweisen (62).

Ein Zusammenhang zwischen einer intraoperativen Hypotension und der POCD bzw. dem POD wird immer wieder diskutiert. Eine Metaanalyse von Feng et al. konnte in den bekannten Studien jedoch keinen Zusammenhang finden (63).

### **2.3.3 Patienten-bezogene Einfluss-/Risikofaktoren**

#### **2.3.3.1 Alter und Bildung**

Patientenseitige Risikofaktoren für eine frühe POCD sind eine geringe Bildung sowie ein Alter jenseits des 60. Lebensjahrs (1,20,64). Beides gehe mit einer geringeren neurokognitiven Reserve einher, was bei Belastungen wie einer Narkose oder einem operativen Eingriff zu den oben genannten Symptomen führe (65,66). Stern spricht von einer passiven und einer aktiven Reserve (67). Die passive Reserve wird definiert als unbestimmte Größe, die geschädigt bzw. verbraucht werden kann, ehe es zu einer klinischen Symptomatik komme. Man kann also von einer Art neurologischem Polster sprechen, das ein Mensch besitzt oder erwirbt. Bei der aktiven Reserve kompensiere das Gehirn Schäden, indem es auf neuronale Kollateralen zurückgreife. Als Risikofaktor für die späte POCD konnte bislang nur ein Alter von über 60 Jahren ausgemacht werden (1).

#### **2.3.3.2 Alkoholkonsum, Diabetes mellitus, ängstlich-depressive Grundstimmung**

Als weitere Risikofaktoren werden Alkoholkonsum, Diabetes mellitus sowie eine ängstlich-depressive Grundstimmung benannt (9,68). In einer mit vier Subgruppen gebildeten Studie mit 56 Teilnehmern schnitten die Patienten mit Alkoholmissbrauch in der Anamnese in den Tests am schlechtesten ab (69). In einer Kohortenanalyse von drei Studien fand sich Diabetes als von OP-Art, Alter, Geschlecht usw. unabhängiger Risikofaktor für eine POCD (13). Reijmer et al. zeigten, dass eine intraoperative Hyperglykämie von > 200 mg/dl bei Nichtdiabetikern bis sechs Wochen nach Herzoperation zu einer signifikanten kognitiven Funktionsminderung führte (70). Johnson et al. fanden bei 40- bis 60-Jährigen einen Zusammenhang zwischen Depression und einer POCD nach drei Monaten (71).

#### **2.3.3.3 Polymorphismus Apolipoprotein E (ApoE)**

Das Allel-Gen  $\epsilon 4$  des ApoE steht im Zusammenhang mit der Entwicklung einer Demenz (72). Aufgrund dieser Tatsache folgten Untersuchungen bezüglich eines Zusammenhangs der Expression dieses Allels und einer POCD. In einer Studie mit 2000 Patienten wurden mittels Mini-Mental-State-Examination (MMSE) die Gruppen einer TIVA und einer Inhalationsnarkose prä- und postoperativ verglichen. In der Gruppe der Inhalationsnarkose kam es in den ersten drei Tagen postoperativ zu einem deutlichen Abfall im Ergebnis bei einem deutlich höheren Anteil am Allel-Gen  $\epsilon 4$ . Nach zehn Tagen zeigten beide Gruppen keine Unterschiede mehr im MMSE-Ergebnis (73). In einer Metaanalyse von 2013 mit neun Studien zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen dem Allel und einer POCD nach

einer Woche. Diese Signifikanz beruhte jedoch nur auf der oben genannten großen Studie. Ohne diese zeigte sich kein signifikanter Unterschied (74). Wie bereits in Kapitel 2.2.3 beschrieben, wird die MMSE zur Quantifizierung der POCD nicht als sinnvoll angesehen (36).

## 2.4 Syndromkurztest

Der Syndromkurztest (SKT) wurde von H. Erzigkeit in Deutschland entwickelt und 1977 eingeführt. Er wird u.a. in der POCD-Diagnostik (11) wie auch im Bereich der verschiedenen Demenzformen verwendet (75), insbesondere zum Wirksamkeitsnachweis von Demenztherapien (76). Weitere Anwendungsgebiete sind das Delir, leichte kognitive Störungen, das organische Psychosyndrom nach Schädelhirntrauma und das durch Alkohol oder psychotrope Substanzen bedingte amnestische Syndrom (11). Als Erstnennung der Anwendungsbereiche finden sich „Einzelfalluntersuchungen in der Klinik“ (77). Mittlerweile wurde der SKT in etliche Sprachen übersetzt und validiert, z.B. ins Koreanische (78) oder Spanische (79).

Um einem Lerneffekt vorzubeugen, existieren fünf Parallelversionen (A bis E) mit einer Reliabilität zwischen 0,86 und 0,88 (11,80). Die Auswertung erfolgt alters- und intelligenzabhängig. Die ursprünglichen vier Altersklassen 17 bis 44 Jahre, 45 bis 54 Jahre, 55 bis 64 Jahre sowie  $\geq 65$  Jahre wurden der alternden Gesellschaft angepasst mit den zusätzlichen Altersklassen 65 bis 74 Jahre, 75 bis 84 Jahre sowie  $\geq 85$  Jahre.

## 2.5 Narkose

Ziel der Vollnarkose ist, dem Patienten und dem Operateur mittels einer adäquaten Schlafentiefe und -dauer sowie einer ausreichenden Analgesie intra- und perioperativ optimale Bedingungen zu schaffen. Einerseits ist eine möglichst kurze flache Narkose und geringe Analgesierung erstrebenswert, um das Risiko medikamentöser Nebenwirkungen zu verringern (58) und eine Fast-track-Rehabilitation (s.u.) zu erreichen; andererseits ist eine tiefe Narkose und Analgesie erwünscht, um körperliche Reaktionen auf Schmerzreize zu vermeiden und somit ein Verletzen des Patienten durch (un-)willkürliche Bewegungen weitgehend auszuschließen. Zudem soll ein Erwachen während der Operation (Awareness) vermieden werden. 2005 postulierten Monk et al. in einer retrospektiven Analyse neben Komorbiditäten und intraoperativer Hypotonie eine Narkosentiefe von einem Bispektralindex

(BIS) < 45 als Risikofaktor für eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität (57). An et al. hingegen konnten eine flache Narkose als Risikofaktor für eine POCD ausmachen (56). Inwieweit eine tiefe Narkose (BIS < 45) tatsächlich ein Prädiktor bzw. eine Ursache für postoperative Störungen ist, wird in prospektiven Studien derzeit untersucht (58), zumal Radtke et al. (60) und Steinmetz et al. (59) keinen Einfluss der Narkosetiefe auf eine POCD nachweisen konnten.

Aktuell gilt das perioperative Fast-track-Management als erstrebenswert. Dessen Ziel ist zugleich sein Vorteil: eine schnellere Erholung und Rekonvaleszenz des Patienten und somit ein Einsparen menschlicher und maschineller Ressourcen und somit auch eine Kostenersparnis (81–83). Es beinhaltet u.a. die möglichst frühe Extubation bei Spontanatmung, frühes Zu-Bewusstsein-Kommen bzw. Bewusstseinskontrolle, schnellen Kostaufbau und frühe Mobilisierung mit Schmerzfreiheit.

Awareness ist eine seltene, jedoch gefürchtete Komplikation inadäquater Narkosesteuerung. Sie tritt bei Risikopatienten in bis zu einem Prozent der Fälle auf (84). Risikofaktoren für intraoperative Awareness sind u.a. eine geringe Narkosetiefe, eine bereits erlebte Awareness, die Sectio cesarea, ein schwieriger Atemweg, ausgeprägte Aortenstenosen, eine pulmonale Hypertension wie auch gravierende Lungenerkrankungen, hochrisikohafte Herzoperationen und Drogenmissbrauch wie chronischer Alkoholabusus, Benzodiazepin- oder Opioidabhängigkeit (84,85). Schmidt et al. postulierten als potentielle postoperative Symptome nach einer intraoperativen Wachheit: Schlaflosigkeit, wiederkehrende Alpträume, generalisierte Angstzustände, Reizbarkeit und Suizidgedanken; zudem bringen sie Awareness mit einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTBS) in Verbindung (86). Um diese und andere Narkose-Komplikationen zu vermeiden sowie die Anästhesieführung zu objektivieren, wurden von verschiedenen Firmen unterschiedliche Verfahren des Neuromonitorings entwickelt.

### 2.5.1 Bispektraler Index

Das BIS-Monitoring wurde 1992 entwickelt und zunächst 1996 in den USA als Überwachung einer Narkose zugelassen. Die Berechnung erfolgt durch Analyse und Verarbeitung der Hirnaktivitätswellen. Zudem werden bei der Berechnung Artefakte im Roh-EEG wie auch Störkomponenten wie Augenmuskelbewegungen oder Schrittmacher-Einflüsse ausgeschlossen. In die Indexberechnung fließen die Parameter Frequenz, Amplitude, Suppression und Bi-Kohärenz/Phasenverschiebung ein. Das zeigt sich hauptsächlich an folgenden Parametern:

- dem SynchFastSlow, das die bispektralen Merkmale abbildet als bispectral power wave band  $\log (B_{0.5-47 \text{ Hz}}/B_{40-47 \text{ Hz}})$  und v.a. im Bereich einer operativen Narkose überwiegt,
- der Burst Suppression Ratio, welche die isoelektrischen Zeiten verarbeitet und im tiefnarkotischen Bereich vorherrscht sowie
- der Relative Beta Ratio, welche die Frequenzen als spectral power  $\log (P_{30-47 \text{ Hz}}/P_{11-20 \text{ Hz}})$  darstellt und den Bereich der leichten Narkose dominiert.

Der genaue Algorithmus wird vom jeweiligen Hersteller geheim gehalten und verändert sich auch mit jeder Gerätegeneration. Die errechnete Variable drückt die Anästhesie-Tiefe mithilfe eines BIS-Indexbereichs von 0 (isoelektrisches EEG) bis 100 (komplett wach) aus (87,88). Die Zahlen sind dimensionslos. Die Narkose sollte zwischen 40 (tiefe Narkose) und 60 (keine Reaktion auf laute Ansprache) liegen. Eine proportionale Veränderung des BIS-Werts zur Blutkonzentration von Propofol, Isofluran und Midazolam wurde bestätigt (88).

Die individuell benötigte Narkosemittelmenge zur Erreichung einer geeigneten Narkosetiefe divergiert von Mensch zu Mensch. Der Vorteil des EEG-Monitorings soll u.a. sein, die individualisierte Narkosemittelmenge besser zu erreichen. Dies gilt insbesondere beim Einsatz von Propofol und Isofluran (89). Eine Studie von Liu (90) zeigt als Wirkung dieser optimierten Anästhesieführung eine Reduktion des Narkosemittelverbauchs um 19%, seltenere postoperative Nausea und eine verkürzte Überwachungszeit im Aufwachraum. Weiterhin komme es seltener zu intraoperativer Awareness (91). In einer anderen Studie mit Hochrisikopatienten trat in der BIS-Gruppe eine intraoperative Awareness jedoch häufiger auf (7 von 2861 vs. 2 von 2852) (92). Diskutiert wird zudem, ob durch die optimierte Anästhesieführung eine höhere Patientenzufriedenheit erreicht wird (93). Chan et al. konnten eine Woche postoperativ keinen Unterschied zwischen BIS-Monitoring und konventioneller Narkoseführung bezüglich der Auftrittshäufigkeit einer POCD nachweisen, jedoch drei Monate postoperativ (94). Eine aktuelle Cochrane-Übersichtsarbeit kam ebenfalls zum Ergebnis, dass es bei BIS-gesteuerter Narkose zu einer geringeren Awareness (3 vs. 9 von 1.000), früherem Augenöffnen, schnellerer Orientierung und kürzerem Aufwachraum-Aufenthalt kommen könne (91). Die Autoren sprechen jedoch bei den Ergebnissen aller untersuchten Studien von einer geringen Belastbarkeit der Evidenz. Insgesamt liegt also eine heterogene Studienlage bzgl. Vorteilen eines BIS-Einsatzes vor, und es kann von keiner sicheren Reduktion des postoperativen Decline hierdurch ausgegangen werden.

Die Nutzung des BIS-Monitorings ist auf bestimmte Narkosemittel limitiert. Distickstoffmonoxid ( $N_2O$ /Lachgas) kann z. B. aufgrund seiner geringen kortikalen Wirkung nicht abbildbare Wachheitsveränderungen auslösen (95,96). Ketamin führt bei



Narkosevertiefung zu einer Steigerung von  $\beta$ -Wellen in Verbindung mit einem Abfall von  $\delta$ -Wellen, was zu einem nicht-stimmigen BIS-Wert führt (95,97). Auch Opiode in analgetischer Konzentration verursachen kaum oder keine Veränderungen im EEG (98).

## 2.6 Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit war es zu klären, ob es bezüglich der Ausprägung postoperativer kognitiver Defizite zwischen BIS-Monitoring-gesteuerter Narkose und konventionell klinisch gesteuerter Narkose bei HNO-Eingriffen Unterschiede gibt. Nebenfrage der Arbeit war, ob es bei dem jungen Patientenkollektiv mit einem Altersdurchschnitt von 53,8 Jahren und Eingriffszeiten von  $90,75 \pm 47$  min überhaupt zu postoperativen kognitiven Störungen kommt. Hoffnung dieser Studie war zudem, eine ausreichende Testbatterie für den klinischen Alltag zu finden, die es jeder Klinik möglich macht, (zumindest Risiko-)Patienten ohne großen Sach- und Personalaufwand auf eine postoperative kognitive Störung hin untersuchen zu können.

### Hypothese

Zwischen den Narkosegruppen mit BIS-Monitoring (= Interventionsgruppe) vs. ohne BIS-Monitoring (= Referenzgruppe) gibt es keinen Unterschied hinsichtlich postoperativer kognitiver Defizite.

### 3 Material und Methoden

- Syndromkurztest von Hellmut Erzigkeit
- Confusion Assessment Method for Intensiv Care Unit (CAM-ICU)
- Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC)
- Narkosegerät Fa. Dräger Perseus A500
- Propofolperfusor Injectomat MC Agilia Fa. Fresenius Kabi
- BIS Complete Monitoring System Fa. Covidien
- BIS-Elektroden Fa. Covidien
- Leukoplast® hospital 5cm
- Vliwasoft® 7,5cm<sup>2</sup>
- Raucodrape® 9x50cm
- Venofix® Safety Fa. Braun
- Vacuette® Blutentnahmeröhrchen Fa. Greiner
- Vasofix® Braunüle® Fa. Braun

#### 3.1 Studiendesign

Im Zeitraum von Februar 2016 bis August 2017 führten wir eine doppelt blinde randomisierte Studie am Gesundheits- und Pflegezentrum Rüsselsheim durch. Vorab wurde diese Studie durch die Ethikkommission der LÄKH mit der Nummer FFM 82/2015 genehmigt. Während der klinischen Studienphase konnten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien 131 Patienten in der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in die Studie eingeschlossen werden. Ein Teilnehmer schied aufgrund vorzeitiger Klinikentlassung aus. In die Interventionsgruppe (Anästhesie mit BIS-Monitoring) wurden 64 Probanden und 66 Probanden in die Referenzgruppe (Anästhesie konventionell klinisch gesteuert) eingeschlossen. Der Altersgesamtdurchschnitt wie auch der Altersdurchschnitt der „mit BIS“-Probanden und „ohne BIS“-Probanden lag bei 54 Jahren.

#### 3.2 Einschluss- und Ausschlusskriterien

##### 3.2.1 Einschlusskriterien

Patientenseits wurde das vollendete 18. Lebensjahr als Mindestalter festgesetzt. Zudem wurden Sprachkenntnisse in Deutsch als Muttersprache und bei Nicht-Muttersprachlern ein Sprachniveau von mindestens C1 (nach dem „Gemeinsamen europäischen Referenzrahmen für Sprachen“) vorausgesetzt. Grund hierfür ist die Anforderung, beim Syndromkurztest nicht

nur Vokabeln des Basiswortschatzes zu beherrschen, sondern diese auch unter Zeitdruck aus dem Gedächtnis zu reproduzieren. Weil es im Einzugsgebiet von Rüsselsheim am Main viele Menschen mit nur geringen Deutschkenntnissen gibt, war die Sprachkompetenz ein notwendiges Kriterium.

Operationsseits waren alle elektiven nicht-onkologischen in Vollnarkose durchgeführten Operationen mit einer geplanten Mindestdauer von 45 Minuten zulässig. Eine Mindestoperationsdauer von 45 Minuten wurde gewählt, um ein adäquates chirurgisches Trauma und gewisse Anästhesiedauer zu gewährleisten – in der Annahme, dass ein größeres chirurgisches Trauma und/oder eine längere Narkose eher zu einer POCD führen (22). Somit fielen z. B. Tonsillektomien mit einer geplanten Operationszeit von 40 Minuten heraus. Onkologische Operationen wurden aufgrund ihrer höheren Invasivität mit größerem Gewebeschaden ausgeschlossen. Rekonstruktive Eingriffe wie z.B. Otoplastiken, Lappenplastiken oder Nasenrekonstruktionen nach Malignomentfernungen waren zulässig, wenn die onkologische Behandlung abgeschlossen war. Abb. 1 zeigt die Häufigkeitsverteilung der Operationsarten der Studienteilnehmer. Als Krankenhausmindestverweildauer wurde eine Untergrenze von drei Kalendertagen festgesetzt, da das postoperative Follow-up zwei Tage nach Operation stattfand.

### **3.2.2 Ausschlusskriterien**

Als Ausschlusskriterien definierten wir medizinische Parameter, die möglicherweise Einfluss auf die Testergebnisse nehmen konnten, und einen juristischen Parameter. Patienten, die sich in onkologischer Behandlung befanden – egal, ob HNO-onkologisch oder in einer anderen Fachdisziplin –, wurden ausgeschlossen. Ebenfalls waren onkologische Operationen ausgeschlossen. Hierunter fielen Lymphknotenoperationen mit vorherigem Nachweis eines Lymphknoten-Malignoms (z.B. Neck dissection nach vorangegangener Lymphknotenexstirpation mit nachgewiesener Metastase oder Lymphknotenexstirpation nach positiver Fein-/Grobnadelaspirationszytologie) sowie jedwede weitere Tumoroperation nach vorangegangenem Malignomnachweis. Ausgeschlossen wurden zudem Patienten mit offensichtlicher kognitiver Retardierung oder Demenz sowie solche, die juristisch als nicht selbstständig gelten. Anästhesiologischerseits waren Ausschlusskriterien eine ASA-Risikoklassifikation IV, dringliche Operationen, Notfalloperationen sowie nicht-nüchterne Patienten.

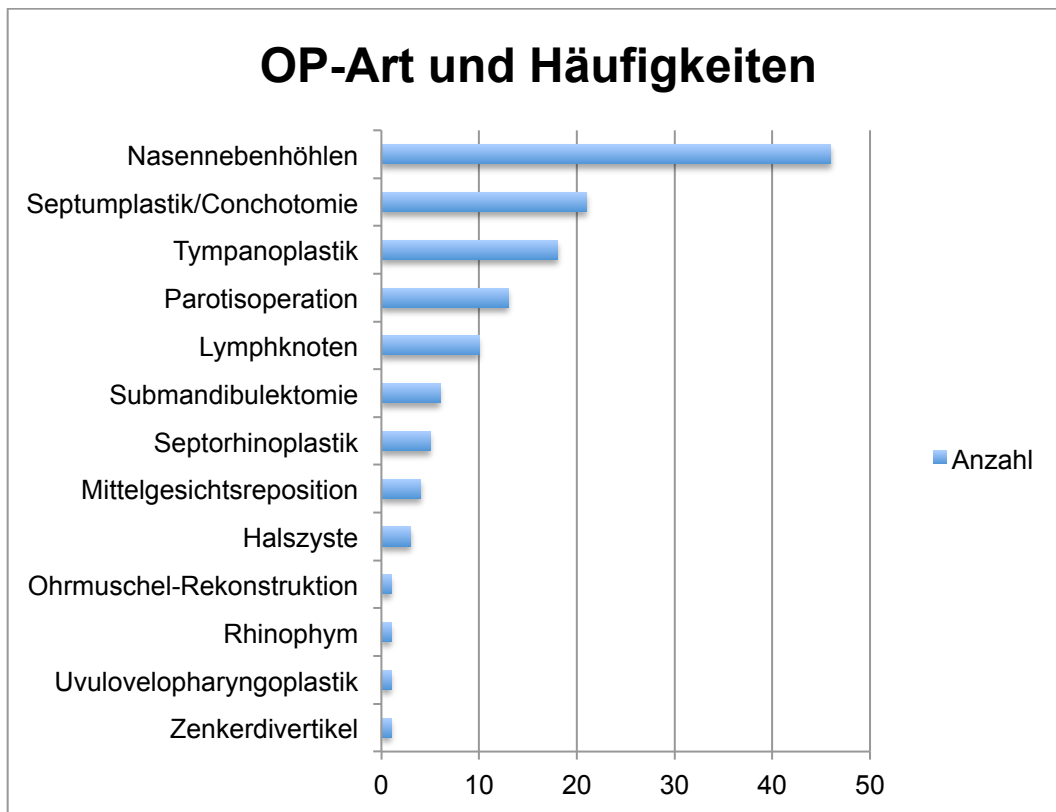


Abb. 1: Operationsarten und Häufigkeiten

### 3.3 Randomisierung

Mittels Randomisierungsliste wurde festgelegt und verblindet, welcher Patient welcher Narkosegruppe zugeteilt wurde. Die Gruppe 1 war Interventionsgruppe und erhielt eine per BIS-Monitoring gesteuerte Narkose; die Narkose der Referenzgruppe (Gruppe 0) wurde konventionell klinisch gesteuert.

### 3.4 Datenerhebung

Nach der Genehmigung durch die Ethikkommission wurden die Patienten rekrutiert, die den Anforderungen und Einschlusskriterien entsprachen. Nach ausführlicher Aufklärung mithilfe eines Informationsblattes und schriftlicher Einwilligung der Probanden wurden die Patienten im Klinikinformationssystem (KIS) in der Fallklassifikation als Teilnehmer der POCD-Studie mit einer fortlaufenden Nummer gekennzeichnet. Im Anschluss erfolgten Anamnese, Blutentnahme und Ersttestung der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses mittels Syndromkurztest.

Bei Einschleusung des Patienten in den Operationssaal bekam der für die Operation zuständige Anästhesist einen verschlossenen Umschlag, welcher Studiengruppe der Patient angehörte. Jedem Studienpatienten wurden EEG-Elektroden angelegt und an das BIS-Monitoring angeschlossen; bei der Referenzgruppe wurde das BIS-Monitoring verhüllt. Dem Testleiter der postoperativen Tests von CAM-ICU, Nu-DESC und SKT war nicht bekannt, ob der Patient Teil der Interventions- oder Referenzgruppe war, ebenso wenig dem Auswertenden der Testergebnisse und dem Patienten selbst.

### 3.5 Anamnese

Im Rahmen der allgemeinen Anamnese zur Operations- und Narkosevorbereitung wurden die Parameter Körpergewicht, Körpergröße, schulische/berufliche Ausbildung bzw. berufliche Position erhoben.

#### 3.5.1 Body-Mass-Index

Das Erheben des Gewichts und der Körpergröße dienen der Berechnung des Body-Mass-Index (siehe Abb. 2). Der BMI wird anhand der Formel  $BMI = \frac{m}{l^2}$  berechnet (m = Körpergewicht in kg; l = Körperlänge in m) und gilt als effizient (99). Dennoch ist der BMI limitiert, da er u.a. keine Unterscheidung zwischen den Geschlechtern oder zwischen Altersklassen zulässt (100).

	Kategorie	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Körpergewicht
	Starkes Untergewicht	< 16	Untergewicht
	Mäßiges Untergewicht	16 – < 17	
	Leichtes Untergewicht	17 – < 18,5	
	<b>Normalgewicht</b>	<b>18,5 – &lt; 25</b>	<b>Normalgewicht</b>
	Präadipositas	25 – < 30	Übergewicht
	Adipositas Grad I	30 – < 35	Adipositas
	Adipositas Grad II	35 – < 40	
	Adipositas Grad III	≥ 40	

Abb. 2: Einteilung des Body-Mass-Index (101)

Ein erhöhter BMI wird als Präadipositas bzw. Adipositas bezeichnet. Je höher der Wert, desto pathologischer ist der Zustand. Adipositas kann einen arteriellen Hypertonus, Arteriosklerose/Gefäßverengungen, Leberverfettung, Gelenkverschleiß und vieles mehr verursachen und ist Teil des metabolischen Syndroms, welches als Risikofaktor für die POCD diskutiert wird (13,14). Gefäßverengungen im Gehirn können ein Delir verursachen (102,103) und dadurch zu einer vaskulären Demenz führen. Anstey et al. konnten in einer Übersichtsarbeit auch den Zusammenhang von Adipositas und genereller Demenz nachweisen (104).

### 3.5.2 Bildungsgrad

Ein niedriger Ausbildungsstand ist mit einem erhöhten Risiko für eine frühe POCD assoziiert (1,6). Nach einer Metaanalyse von Feinkohl et al. führt jedes zusätzliche Ausbildungsjahr zu einem 10% geringeren relativen POCD-Risiko (64). Als mögliche Ursache wird die kognitive Reserve (siehe Kapitel 2.3.3) angeführt, die Schäden durch den operativen Eingriff besser abfangen könne.

Wir teilten das Bildungsniveau in drei Kategorien ein (siehe Tab. 1):

- Bildungsgrad 1 entsprach jedweder Ausbildung, die geringer ist als der Hauptschulabschluss
- Bildungsgrad 2 entsprach einem Hauptschulabschluss oder der Mittleren Reife
- Bildungsgrad 3 entsprach der allgemeinen Hochschulreife

Diese Einordnungen wurden allerdings angepasst: Standen Patienten, die eigentlich dem Bildungsgrad 1 zuzuordnen waren, in einem Arbeitsverhältnis, das eigentlich einen Bildungsgrad 2 voraussetzte, wurden sie diesem auch zugeordnet. Patienten, die eigentlich dem Bildungsgrad 2 entsprachen, wurden dem Bildungsgrad 3 zugeordnet, wenn sie Meister in einem handwerklichen Beruf waren oder leitende Funktionen erfüllten. Eine Abstufung aufgrund einer minderqualifizierten Arbeit bei höherem Bildungsabschluss wurde nicht vorgenommen. 19 Patienten ließen sich dem Bildungsgrad 1 zuordnen, 69 Patienten dem Bildungsgrad 2 und 42 Patienten dem Bildungsgrad 3 (siehe Abb. 3).

	Bildungsgrad 1	Bildungsgrad 2	Bildungsgrad 3
Schulabschluss	bis Grundschule	Hauptschulabschluss/ Mittlere Reife	allg. Hochschulreife
Arbeit	Hilfsarbeitertätigkeit	abgeschlossene Berufsausbildung	Meistertitel, Leitungsfunktion

Tab. 1: Einteilung der Bildungsgrade

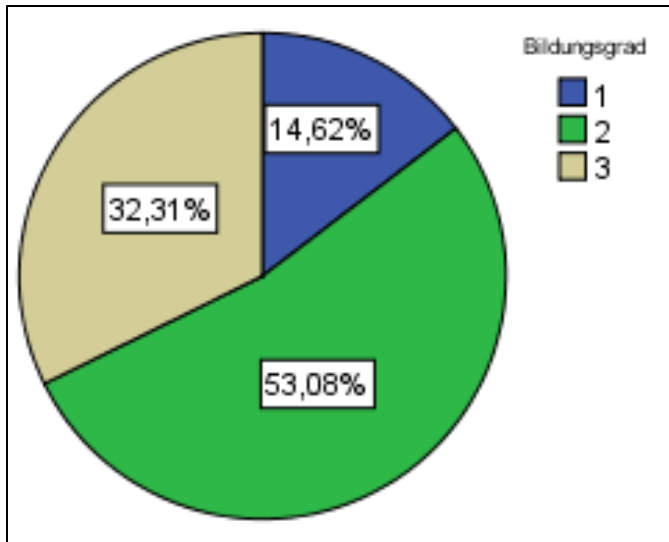


Abb. 3: Gesamtes Patientenkollektiv in Abhängigkeit vom Bildungsgrad

Nach Zugehörigkeit zur Interventions- und Referenzgruppe zeigte sich bei den Bildungsgraden ein weitgehend symmetrisches Bild (siehe Abb. 4).

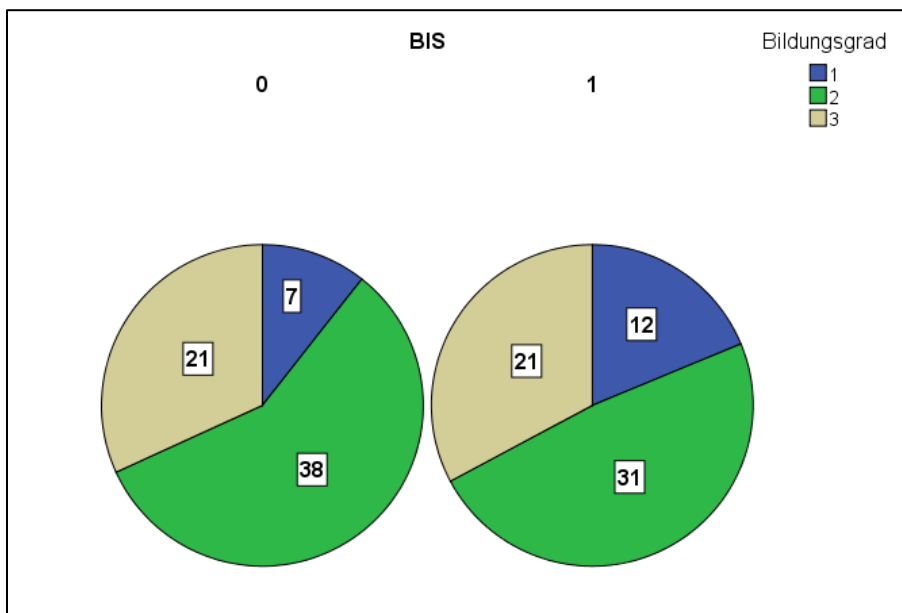


Abb. 4: Verteilung des Bildungsgrades zw. Interventionsgruppe und Kontrollgruppe

Bei den über 65-Jährigen zeigte die Aufteilung ein weitgehend gleiches Bild (siehe Abb. 5).

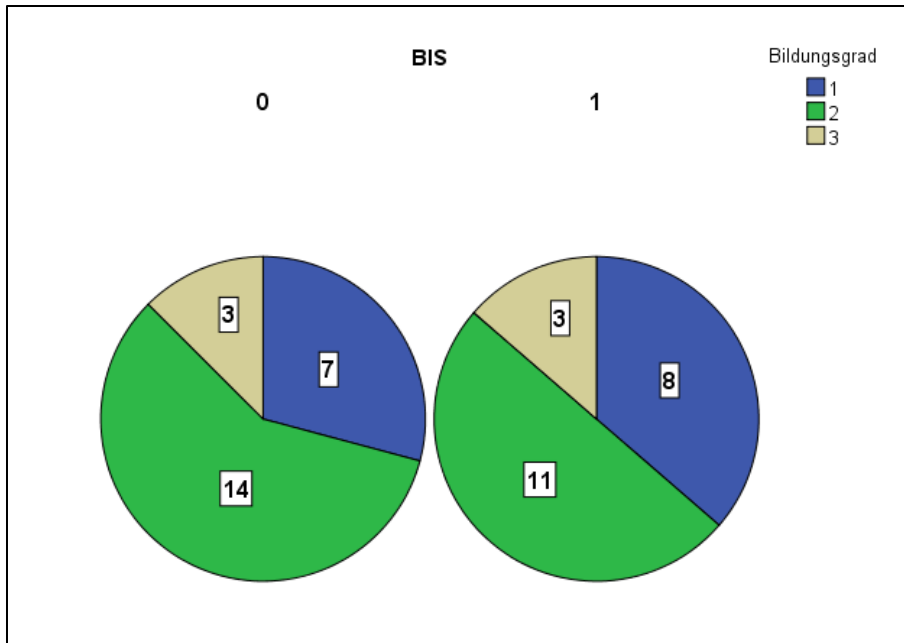


Abb. 5: Verteilung des Bildungsgrades zw. Interventionsgruppe und Kontrollgruppe ab 65 Jahren

### 3.6 Diagnostische Tests zur Ermittlung einer postoperativen kognitiven Störung

Es existieren viele Tests, um die geistige Leistungsfähigkeit einer Person zu erheben. In den ISPOCD-Studien (1,8) wurde eine Testbatterie vorgeschlagen, um eine POCD adäquat diagnostizieren zu können und Studien vergleichbarer zu machen, weil nach einer Studie von Lewis et al. die Zahl der Pathologien einer Person mit der Anzahl der verwendeten Tests zunimmt (10). Die Testbatterie der ISPOCD-Studien ist jedoch mit einem erheblichen Zeitaufwand für die Tester und auch die Patienten verbunden. Unser Ansinnen war es, einen für den klinischen Alltag beherrschbaren praktikablen Testrahmen zu schaffen. Dies machte erforderlich, einen Test zur Differenzierung zwischen POD und POCD zu verwenden, da das POD in den ersten postoperativen Tagen auftritt (12). Wir verwendeten zwei einfache, häufig auf Intensivstationen eingesetzte Tests: die Nursing Delirium Screening Scale (Nu-DESC) und die Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit (CAM-ICU). Zur Quantifizierung einer möglichen postoperativen Störung wurde der Syndromkurztest (SKT) prä- und postoperativ durchgeführt, der mit einer Testdauer von zehn bis fünfzehn Minuten den zeitlich größten Umfang der Testbatterie einnimmt.



### 3.6.1 Syndromkurztest

Der von Hellmut Erzigkeit erstmals 1977 publizierte SKT prüft die Funktionen Gedächtnis und Aufmerksamkeit mit insgesamt neun Untertests. Die Subtests I, III, IV, V, VI und VII testen die Aufmerksamkeit, die Subtests II, VIII und IX testen das Gedächtnis. In dieser Studie wurden eine von fünf bestehenden Parallelformen sowie eine abgewandelte Version verwendet. Der SKT wurde anhand der erhobenen Rohdaten ausgewertet. Die einzelnen Tests lassen sich aber auch anhand eines Vergleichs alters- und intelligenz-abhängiger Normwerte (11) mit einem Gesamtpunktwert von 0 bis 27 auswerten (77). Zwei Gründe sprachen gegen eine Auswertung anhand der Normwerte: Zum einen erforderte dies eine Einordnung der Testpersonen in Intelligenzniveaus. Dies hätte einen Intelligenztest vorausgesetzt, den wir nicht durchführen wollten; solche Testungen hätten unser Bemühen, die Testbatterie und den Gesamtaufwand so gering wie möglich zu gestalten, zunichte gemacht. Zum anderen besteht die Gefahr, dass Normwerte, die ja den Durchschnitt erfasster Daten darstellen, diskrete Unterschiede kaschieren können oder größer erscheinen lassen als sie sind.

#### 3.6.1.1 Überblick über die SKT-Subtests

- Subtest I: Gegenstände benennen (Aufmerksamkeit)
- Subtest II: Gegenstände unmittelbar reproduzieren (Gedächtnis)
- Subtest III: Zahlen lesen (Aufmerksamkeit)
- Subtest IV: Zahlen ordnen (Aufmerksamkeit)
- Subtest V: Zahlen zurücklegen (Aufmerksamkeit)
- Subtest VI: Symbole zählen (Aufmerksamkeit)
- Subtest VII: Interferenztest (Aufmerksamkeit)
- Subtest VIII: Gegenstände nach Ablenkung reproduzieren (Gedächtnis)
- Subtest IX: Gegenstände wiedererkennen (Gedächtnis)

#### 3.6.1.2 Test-Durchführung

Subtest I (Gegenstände benennen):

Hierbei werden dem Patienten auf einer Blattseite zwölf Alltagsgegenstände gezeigt, die er schnellstmöglich benennen und sich gleichzeitig einprägen soll (siehe Abb. 6). In der abgewandelten Form sind zwölf andere Gegenstände zu sehen.



Abb. 6: SKT-Subtest I (Form A)

Subtest II (Gegenstände unmittelbar reproduzieren):

Der Patient soll nun die eben gesehenen und benannten Gegenstände innerhalb von 60 Sekunden verbal reproduzieren, wobei das Kurzzeitgedächtnis überprüft wird (77).

Nun werden dem Patienten die zwölf Gegenstände zur erneuten Visualisierung nochmals für fünf Sekunden gezeigt, da sich auch die Tests VIII und IX auf diese Gegenstände beziehen.

Als Nächstes wird dem Patienten eine (Magnet-)Tafel vorgelegt (siehe Abb. 7). Auf der unteren Hälfte befinden sich zehn Spielsteine mit unterschiedlichen zweistelligen Zahlwerten. In der oberen Tafelhälfte befinden sich zehn freie Felder.

Subtest III (Zahlen lesen):

Zunächst soll der Patient die Zahlwerte der Steine der Reihe nach vorlesen.



Abb. 7: SKT-Subtest III (Form A)

**Subtest IV (Zahlen ordnen):**

Die nicht geordneten Spielsteine sollen nun auf der oberen Spielhälfte auf den freien Feldern dem Zahlwert nach aufsteigend sortiert werden (von links nach rechts und von oben nach unten).

In der abgewandelten Form sollen die Spielsteine der Größe nach absteigend sortiert werden nach vorgenanntem Schema.

**Subtest V (Zahlen zurücklegen):**

Nun sollen die Spielsteine wieder an ihren ursprünglichen Platz zurücksortiert werden. Die Plätze sind mit dem jeweiligen Zahlwert des zugehörigen Steins versehen.

**Subtest VI (Symbole zählen):**

Auf einer Tafel (siehe Abb. 8) befinden sich drei verschiedene Symbole, die sich in sieben Reihen in unterschiedlicher Reihenfolge wiederholen. Der Patient soll nun ein ihm gezeigtes Symbol zählen. In der abgewandelten Form ist ein anderes der Symbole zu zählen.



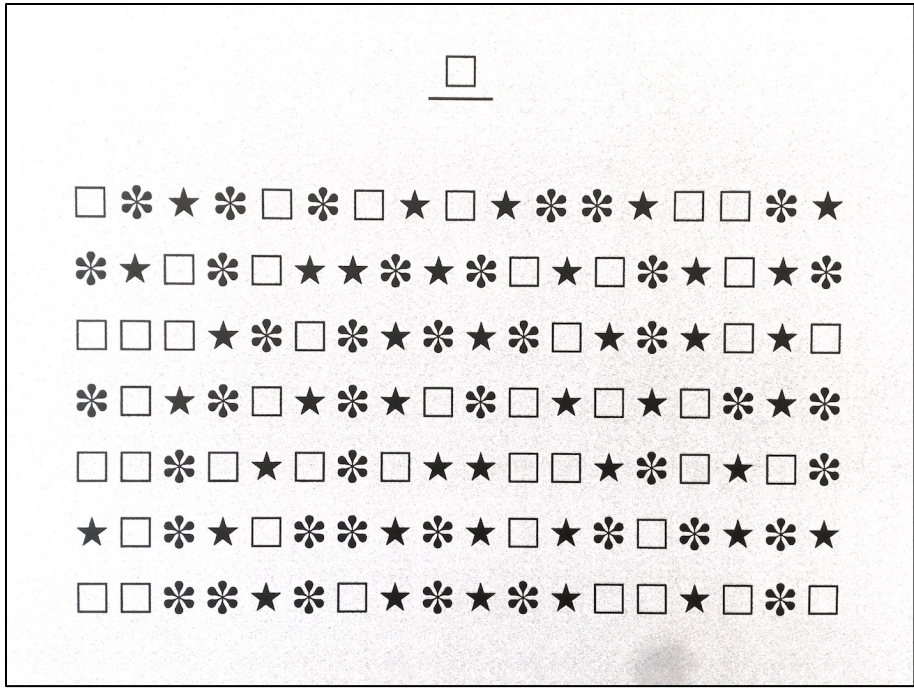


Abb. 8: SKT-Subtest VI (Form A)

Subtest VII (Interferenztest):

Hierbei wird der Patient aufgefordert eine wechselnde „A“-„B“-Abfolge umgekehrt vorzulesen (siehe Abb. 9). Er soll also „B“ bei jedem A sagen und „A“ bei jedem B.

In der abgewandelten Form werden die Buchstaben A und B durch die Buchstaben D und E ersetzt, die Reihenfolge bleibt gleich.

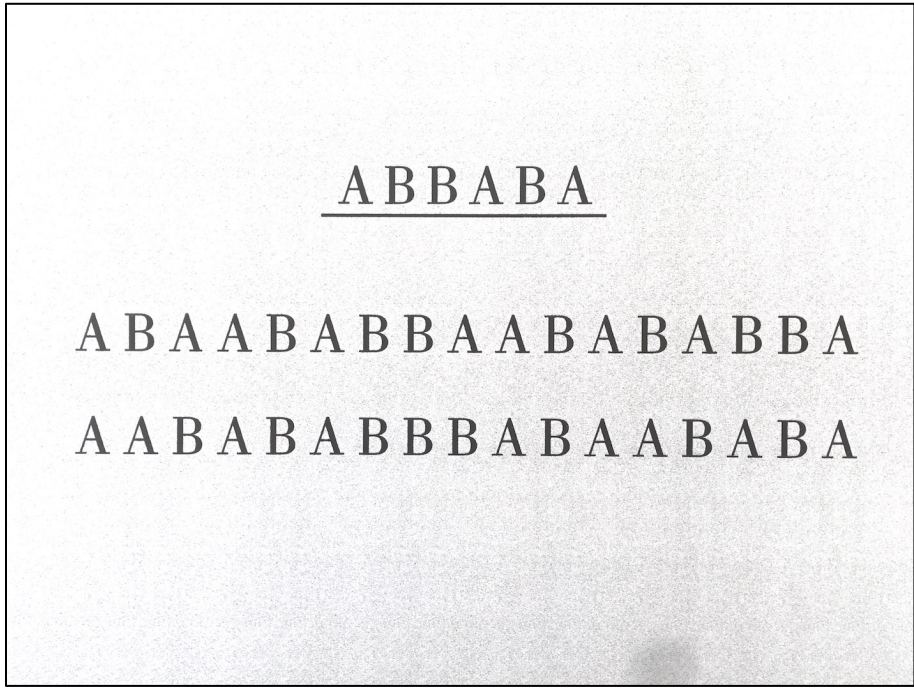


Abb. 9: SKT-Subtest VII (Form A)

Subtest VIII (Gegenstände nach Ablenkung reproduzieren):

Nun sollen die Gegenstände des ersten Subtests erneut innerhalb von 60 Sekunden reproduziert werden.

Subtest IX (Gegenstände wiedererkennen):

Zuletzt soll der Patient aus 48 Gegenständen die zwölf von Subtest I herausuchen (siehe Abb. 10).


In der abgewandelten Form sind 48 andere Gegenstände zu sehen.



Abb. 10: SKT-Subtest IX (Form A)



Die Ergebnisse werden unmittelbar nach dem jeweiligen Subtest in das Ergebnis-Protokoll eingetragen. Abbildung 11 zeigt das Ergebnisprotokoll, in das die Ergebnisse unmittelbar nach dem jeweiligen Subtest eingetragen werden.



# SKT

FORM A

**Geromed GmbH**  
 info@geromed-gmbh.de  
 www.geromed-gmbh.de

Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen

4 päd

Name \_\_\_\_\_ Alter \_\_\_\_\_

Geburtsdatum \_\_\_\_\_ Beruf \_\_\_\_\_

IQ-Gruppe  < 90  90-110  > 110

Diagnose \_\_\_\_\_

Bemerkungen \_\_\_\_\_

Untersucher \_\_\_\_\_ Datum \_\_\_\_\_ Uhrzeit \_\_\_\_\_

	ROHWERTE	NORMWERTE												
<b>1</b> Gegenstände benennen	15 Sekunden													
<b>2</b> Gegenstände unmittelbar reproduzieren Konfabulationen: _____ <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Glocke</td> <td>Eis</td> <td>Schlüssel</td> <td>Kirsche</td> </tr> <tr> <td>Fisch</td> <td>Blume</td> <td>Hund</td> <td>Fahrrad</td> </tr> <tr> <td>Stuhl</td> <td>Schirm</td> <td>Tasse</td> <td>Hammer</td> </tr> </table> Genannte Gegenstände bitte ankreuzen	Glocke	Eis	Schlüssel	Kirsche	Fisch	Blume	Hund	Fahrrad	Stuhl	Schirm	Tasse	Hammer	6 Fehlende	35 sek
Glocke	Eis	Schlüssel	Kirsche											
Fisch	Blume	Hund	Fahrrad											
Stuhl	Schirm	Tasse	Hammer											
<b>LERNPHASE: GEGENSTÄNDE BITTE NOCHMAL 5 SEKUNDEN ZEIGEN</b>														
<b>3</b> Zahlen lesen	7 Sekunden													
<b>4</b> Zahlen ordnen	10 Sekunden													
<b>5</b> Zahlen zurücklegen	10 Sekunden													
<b>6</b> Symbole zählen <span style="color: blue;">X</span> (44)	15 Sekunden													
<b>7</b> Interferenz Richtige Folge: B A B B A B A A B B A B A B A B B B A B A B A A A B B B A B A B	14 Sekunden													
<b>8</b> Gegenstände reproduzieren Konfabulationen: _____ <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Glocke</td> <td>Eis</td> <td>Schlüssel</td> <td>Kirsche</td> </tr> <tr> <td>Fisch</td> <td>Blume</td> <td>Hund</td> <td>Fahrrad</td> </tr> <tr> <td>Stuhl</td> <td>Schirm</td> <td>Tasse</td> <td>Hammer</td> </tr> </table> Genannte Gegenstände bitte ankreuzen	Glocke	Eis	Schlüssel	Kirsche	Fisch	Blume	Hund	Fahrrad	Stuhl	Schirm	Tasse	Hammer	3 Fehlende	35 sek
Glocke	Eis	Schlüssel	Kirsche											
Fisch	Blume	Hund	Fahrrad											
Stuhl	Schirm	Tasse	Hammer											
<b>9</b> Gegenstände wiedererkennen Konfabulationen: _____ <table border="1" style="width: 100%; text-align: center; border-collapse: collapse;"> <tr> <td>Glocke</td> <td>Eis</td> <td>Schlüssel</td> <td>Kirsche</td> </tr> <tr> <td>Fisch</td> <td>Blume</td> <td>Hund</td> <td>Fahrrad</td> </tr> <tr> <td>Stuhl</td> <td>Schirm</td> <td>Tasse</td> <td>Hammer</td> </tr> </table> Genannte Gegenstände bitte ankreuzen	Glocke	Eis	Schlüssel	Kirsche	Fisch	Blume	Hund	Fahrrad	Stuhl	Schirm	Tasse	Hammer	0 Fehlende	19 sek
Glocke	Eis	Schlüssel	Kirsche											
Fisch	Blume	Hund	Fahrrad											
Stuhl	Schirm	Tasse	Hammer											
$\sum$ Gedächtnis _____ + $\sum$ Aufmerksamkeit _____ =		<b>GESAMT PUNKTE</b> _____												

© 2010 Geromed GmbH, Spandorf

Abb. 11: SKT-Ergebnisprotokoll

Präoperativ wurde die Version A des Syndromkurztests verwendet, postoperativ die abgewandelte A-Version.

### 3.6.2 Nursing Delirium Screening Scale

Die Nu-DESC ist ein Instrument, das geeignet ist, ein postoperatives Delir festzustellen (105). 2005 wurde es von Gaudreau et al. entwickelt und 2008 von Lütz et al. ins Deutsche übersetzt (106). Es ist ein Bedside-Test, der durch das Pflegepersonal durchgeführt werden kann. In unserem Fall erfolgte er durch die ärztlichen Testleiter. Es existiert hierzu kein Protokoll. Die Bewertung des Zustandes des Patienten erfolgt im Gespräch und durch Beobachtung. In unserem Fall fand der Test im Rahmen der Zweittestung des SKT zwei Tage nach Operation statt. Die Nu-DESC setzt sich aus den folgenden fünf Unterpunkten zusammen (siehe Abb. 12):

Desorientierung: „Manifestierung einer Desorientierung zu Zeit oder Ort durch Worte oder Verhalten oder Nicht-Erkennen der umgebenden Personen.“ (106) Die Patienten wurden nach dem aktuellen Jahr, Monat und Tag befragt, in welchem Krankenhaus sie sich befänden und ob sie wüssten, wem sie gegenüber saßen.

Unangemessenes Verhalten: „Unangemessenes Verhalten zu Ort und/oder Person, z.B. Ziehen an Kathetern oder Verbänden, Versuch aus dem Bett zu steigen, wenn es kontraindiziert ist und so weiter.“ (106) Hier erfolgte die Einschätzung rein beobachtend.

Unangemessene Kommunikation: „Unpassende Kommunikation zu Ort und/oder Person, z.B. zusammenhanglose oder keine Kommunikation; unsinnige oder unverständliche sprachliche Äußerung.“ (106) Hier erfolgte die Einschätzung ebenfalls rein durch Beobachtung.

Illusion/Halluzination: „Sehen oder Hören nicht vorhandener Dinge, Verzerrung optischer Eindrücke.“ (106) Die Patienten wurden gefragt, ob sie seit der Operation Dinge verändert wahrnahmen in Form von Geräuschen oder visuell.

Psychomotorische Retardierung: „Verlangsamte Ansprechbarkeit, wenige oder keine spontane Aktivität/Äußerung, z.B. wenn der Patient angestupst wird, ist die Reaktion verzögert und/oder der Patient ist nicht richtig erweckbar.“ (106)

Bei jedem Unterpunkt wird jeweils ein Punktwert von 0 bis 2 vergeben. 0 entspricht keinem Anzeichen für das Vorliegen der Pathologie, 1 einer geringen Ausprägung und 2 einer stärkeren/starken Ausprägung. Hieraus ergibt sich eine mögliche Punktspanne von 0 bis 10. Ein Gesamtwert von einem oder null Punkten bedeutet nach der Einschätzung des Testers den Ausschluss eines Delirs. Ab zwei Punkten wird von einem Delir gesprochen.

Features and descriptions		Symptoms Rating (0-2)		
Symptom	Time Period	Midnight - 8 AM	8 AM - 4 PM	4 PM - Midnight
I. Disorientation	Verbal or behavioural manifestation of not being oriented to time or place or misperceiving persons in the environment			
II. Inappropriate behaviour	Behaviour inappropriate to place and/or for the person; e.g., pulling at tubes or dressings, attempting to get out of bed when that is contraindicated, and the like.			
III. Inappropriate communication	Communication inappropriate to place and/or for the person; e.g., incoherence, noncommunicativeness, nonsensical or unintelligible speech.			
IV. Illusions/Hallucinations	Seeing or hearing things that are not there; distortions of visual objects.			
V. Psychomotor retardation	Delayed responsiveness, few or no spontaneous actions/words; e.g., when the patient is prodded, reaction is deferred and/or the patient is unarousable.			
Total score				

Abb. 12: Protokollblatt der Nursing Delirium Screening Scale

### 3.6.3 Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit

Die CAM-ICU ist ebenfalls ein Bedside-Test (siehe 3.6.2) und ein weiteres Tool zum Ausschluss eines Delirs; sie gilt u.a. als Referenz in der Delirdiagnostik (107). Initial schätzt man den Geisteszustand des Patienten im Vergleich zum Zeitpunkt vor der Operation ein. Ist das nicht möglich, weil z.B. anderes Personal den Patienten betreut, oder zeigt der Patient Verhaltensauffälligkeiten, schätzt man den Zustand des Patienten anhand der Richmond Agitation-Sedation Scale ein oder anhand der Glasgow Coma Scale (GCS).

Richmond Agitation-Sedation Scale:

Die RASS ist Goldstandard zur Einschätzung des Geisteszustandes von operierten Patienten auf Intensivstationen (107). Hierbei schätzt man den Geisteszustand des Patienten von „nicht erweckbar“ (- 5 Punkte) bis „aggressiv“ (+ 4 Punkte) ein. Der Zustand „wach und ruhig“ hat die Punktzahl „0“ und entspricht dem Normalzustand.

Glasgow Coma Scale:

Alternativ zur RASS kann der CAM-ICU die GCS vorgeschaltet sein. Hierbei werden die drei Funktionen Augenöffnung, verbale und motorische Reaktion eruiert. Der Test ist grob, soll aber in kurzer Zeit eine recht gute Abschätzung des Allgemeinzustandes des Patienten ermöglichen. Bei der Augenöffnung werden 1 bis 4 Punkte vergeben. Ein Punkt entspricht keinem Öffnen der Augen, vier Punkte dem spontanen Öffnen der Augen. Bei der verbalen Reaktion sind bis zu fünf Punkte erreichbar. Ein Punkt wird vergeben, wenn keine verbale



Reaktion möglich ist. Fünf Punkte entsprechen einer orientierten Konversation. Die motorische Reaktion wird mit 1 bis 6 Punkten bewertet. Keine motorische Reaktion entspricht wiederum einem Punkt, eine adäquate Körperbewegung auf Aufforderung sechs Punkten. Insgesamt werden 3 bis 15 Punkte vergeben, wobei 15 einem Normalbefund entsprechen.

Kommt das testende Personal nach RASS oder GCS zu dem Schluss, dass keine Geisteszustandsänderung vorliegt, wird die CAM-ICU im Regelfall nicht angewendet. In dieser Studie wurde jedoch jeder Patient mit der CAM-ICU getestet.

Sie wird wie folgt durchgeführt: Dem Patienten wird erklärt, dass man nun eine Buchstabenabfolge vorsagt, wobei der Patient bei jedem „A“ die ihm gereichte Hand drücken soll. Hieraufhin buchstabiert man das Wort A-N-A-N-A-S-B-A-U-M in einer dem Patienten verständlichen Lautstärke. Jeder Buchstabe entspricht einem Punkt; in Summe sind es also zehn Punkte. Wird bei einem „A“ nicht gedrückt oder bei einem anderen Buchstaben fälschlicherweise, führt dies zu einem Punktabzug. Ein Punktwert von  $\geq 8$  entspricht einem Normalbefund. Weniger als acht Punkte entsprechen einem Delir.

### **3.7 Labor-chemische Entzündungsparameter**

Ein Zusammenhang zwischen erhöhten Entzündungswerten und postoperativen kognitiven Störungen wurde u.a. bei Herzbybpassoperationen, Lendenwirbelsäulenoperationen und Lebertransplantationen nachgewiesen (108–111). Insbesondere CRP und IL-6 waren in einer Metaanalyse von Liu et al. bei Patienten mit einer POD und POCD signifikant erhöht (7).

Sowohl bei der ersten als auch der zweiten Testung wurde Blut aus peripher-venösem Blut abgenommen mittels Venofix® Safety und Vacuette® 2ml K3EDTA-Röhrchen und Vacuette® 3ml Lithium-Heparin-Röhrchen

#### **3.7.1 C-reaktives Protein**

Aus Lithium-Heparin-Röhrchen lässt sich das von der Leber produzierte CRP bestimmen. Es gehört zur Familie der Akute-Phase-Proteine. Die dieser Klasse angehörenden Proteine werden bei entzündlichen Reaktionen wie Infektionen oder Gewebsschaden als erste Reaktion des Körpers nach ca. 12 bis 24 Stunden in den Blutkreislauf liberiert, um die Entzündungskaskade in Gang zu setzen. Als stärkster Reiz hierfür gilt die bakterielle

Infektion. Daher wird ein akuter Anstieg des CRP als Marker für ein akut bakteriell-entzündliches Geschehen gewertet. In unserem Labor gelten Werte von  $\leq 0,5$  mg/dl als unauffällig. Das CRP ist ein unspezifischer Wert. Daher ist eine Erhöhung über 0,5 mg/dl nur in Zusammenschau mit anderen Werten aussagekräftig, z.B. der LZ.

### 3.7.2 Absolute Leukozytenzahl

Aus EDTA-Röhrchen lässt sich das Blutbild inklusive der LZ bestimmen. Zeitlich etwas versetzt im Vergleich zum CRP kommt es bei Entzündungsreaktionen auch zu einem Anstieg der Leukozyten, die im roten Knochenmark produziert werden. Der Begriff Leukozyt (= weiße Blutzelle) bezeichnet alle Blutzellen außer den Erythrozyten (= rote Blutzellen) und Thrombozyten. Aufgabe der Leukozyten ist die Abwehr und Eliminierung körperfremder Stoffe. Hierfür stehen spezialisierte und unspezifische Zellen zur Verfügung. Zu den spezialisierten Zellen gehören die u.a. die B- und T-Lymphozyten. Unspezifische Zellen sind u.a. die Makrophagen und Mastzellen. Dringen bisher unbekannte, aber als feindlich erkannte Stoffe bzw. Keime in den Körper ein, kommen vor allem die unspezifischen Zellen zum Einsatz. Es werden jedoch auch spezifische Abwehrzellen (Gedächtniszellen) gebildet. Bei einer erneuten Infektion mit demselben Erreger oder einem anderen dem Immunsystem bekannten Stoff werden direkt spezialisierte und potentere Abwehrzellen und Antikörper in großer Menge freigesetzt. Je nach Entzündungsursprung werden also unterschiedliche Kaskaden aktiviert. Als Normwert in unserem Labor galten zum Zeitpunkt der Studie Werte von  $\leq 10.000/\mu\text{l}$ .

Neben den routinemäßig täglich gemessenen Vitalparametern Blutdruck (am Oberarm), peripherer Puls (Arteria radialis) und Körpertemperatur (gemessen im äußeren Gehörgang) ließen wir am Tag der postoperativen Testung die Entzündungsparameter CRP und die LZ kontrollieren. Im Rahmen von Operationen kommt es regelmäßig zu einer Erhöhung dieser Laborparameter. Dies ist dem Entzündungsreiz geschuldet, den jeder operative Eingriff mit sich bringt. Da insbesondere intranasale Operationen (Septumplastik, Conchotomie, Nasennebenhöhlenoperation, Rhinoplastik) nicht steril durchgeführt werden (können) und oft Tamponaden für zwei Nächte intranasal verbleiben, ist hier von einem Entzündungsgeschehen durch die Operation auszugehen. Zudem wird intraoperativ gelegentlich Prednisolon verabreicht (in der Regel 250 mg intravenös), was ebenfalls zu einem teils deutlichen Anstieg der LZ führt. Insofern sind die meist moderaten Infektwerterhöhungen als relativ zu beurteilen. Bei wenigen Patienten jedoch wurde aufgrund des massiven Anstiegs der Entzündungsparameter trotz mangelnder Klinik eine kalkulierte antibiotische Therapie initiiert.

Präoperativ konnten wir bei 124 Patienten, postoperativ bei 116 Patienten die Parameter LZ und CRP messen (siehe Tab. 2). Die Gründe für die fehlenden Werte werden in Kapitel 4.1 erörtert.

#### Deskriptive Statistik

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LZ prä-OP	124	2,7	14,6	7,568	2,3446
LZ post-OP	116	3,0	19,4	9,516	3,1342

Tab. 2: LZ präoperativ und postoperativ

## 3.8 Narkoseführung

Perioperative Medikamente:

- Midazolam
- Propofol
- Remifentanil (Ultiva ®)
- Metamizol (Novalgin ®)
- Piritramid (Dipidolor ®)
- Rocuroniumbromid (Esmeron®)
- Sauerstoff
- Druckluft
- Vollelektrolytlösung

### 3.8.1 Narkosevorbereitung und Narkoseeinleitung

Ein bis zwei Stunden vor Anästhesiebeginn erhielten die Patienten gewichtsadaptiert entweder 3,75 mg oder 7,5 mg Midazolam per orem gemäß Anordnung des prämedizierenden Anästhesisten als Prämedikation. Die Narkosen wurden sämtlich im Facharztstandard durchgeführt. Die Anästhesisten sowie deren Pflegepersonal waren in das BIS-Monitoring eingewiesen.

Zur Narkoseeinleitung wurde den Patienten für drei Minuten 100%iger Sauerstoff über eine Atemmaske verabreicht (Präoxygenierung). Im Anschluss erfolgte die Narkose mittels gewichtsadaptiertem Propofol-Bolus (1,5 bis 3 mg/kgKG) über den zuvor gelegten peripheren venösen Zugang sowie Intubation mit Spiraltubus oder Beatmung per Larynxmaske. Nach

ausreichender Analgesierung erfolgte die Narkosefortführung über einen Propofol-Perfusor mit 2 bis 5 mg/kgKG/min für eine kontinuierliche Narkosetiefe. Zeitgleich wurde Remifentanyl als Analgetikum in der Dosierung 0,3 bis 0,5 µg/kgKG/min infundiert. Eine Vollelektrolytlösung diente als Trägerinfusion (ca. 250 ml/h).

In unserer HNO-Klinik werden Anästhesien im Regelfall ausschließlich als totale intravenöse Anästhesien (TIVA) mittels Propofol, Remifentanyl und ggf. Rocuronium durchgeführt. Auf die Unterschiede, die Vor- und Nachteile total intravenöser Narkosen im Vergleich zu Inhalationsnarkosen soll in dieser Arbeit nicht eingegangen werden. Die Werte des Blutdrucks, der Pulsoxymetrie, der Herzfrequenz und der Körpertemperatur wurden in beiden Gruppen während der gesamten Narkose standardisiert dokumentiert und digital gespeichert.

### 3.8.2 Narkose-Monitoring

Zur Überwachung der Narkose(tiefe) bietet sich das EEG mit der Ableitung elektrischer Potentiale der Hirnrinde an. Die Hirnaktivitätsschwankungen werden nach folgenden Frequenzen eingeteilt:  $\beta$  (13 – 30/s),  $\alpha$  (8 – 13/s),  $\theta$  (4 – 8/s) und  $\delta$  (0,5 – 4/s). Die Frequenz bemisst sich nach Anzahl der Potentialschwankungen pro Sekunde (.../s). Die Bereiche  $< 0,5/s$  (Sub- $\delta$ ) und  $> 30/s$  ( $\gamma$ ) sind klinisch von untergeordnetem Interesse und werden daher nicht weiter thematisiert. Das EEG als Rohprodukt ist aufgrund seiner Heterogenität schwierig zu interpretieren. Durch Digitalisierungsprozesse wie u.a. die Fast-Fourier-Transformation (FFT) ist die Auswertung jedoch deutlich einfacher geworden. Die Annahme der FFT ist, dass die Potentialschwankungen aus Sinus- und Cosinus-Wellen definierter Frequenzen bestehen. Hierauf basierend kann statt der Angabe in Schwingungen/s auch die physikalische Einheit Hertz (Hz) verwendet werden.

Im Wachzustand zeigen sich bei gesunden Erwachsenen eine Mischung von  $\alpha$ - und  $\beta$ -Wellen. Bei geschlossenen Augen sind es vornehmlich  $\alpha$ -Wellen, bei Augenöffnung steigt die Frequenz, und es kommt zum  $\alpha$ -Block. Bei abnehmender Vigilanz sinkt die Frequenz, und der Anteil von  $\theta$ -Wellen nimmt zu. Je tiefer der Schlaf bzw. die Hypnose, desto niedriger wird die vorherrschende Frequenz. So dominieren im Tiefschlaf die  $\delta$ -Wellen bis hin zum isoelektrischen EEG („Nulllinien-EEG“) beim Hirntod.

Bei Applikation von Narkosemitteln wie Barbituraten, Propofol, volatilen Anästhetika oder Etomidat kommt es dosisabhängig zu vergleichbaren EEG-Veränderungen. Mit

zunehmender Narkosetiefe nehmen die  $\beta$ - und  $\alpha$ -Wellen ab, während die  $\delta$ - und  $\theta$ -Wellen zunehmen.

Woodbridge teilte 1957 die Anästhesie in vier Komponenten bzw. Blöcke auf (112). Diese Einteilung wird auch heute noch berücksichtigt (siehe Abb. 13).

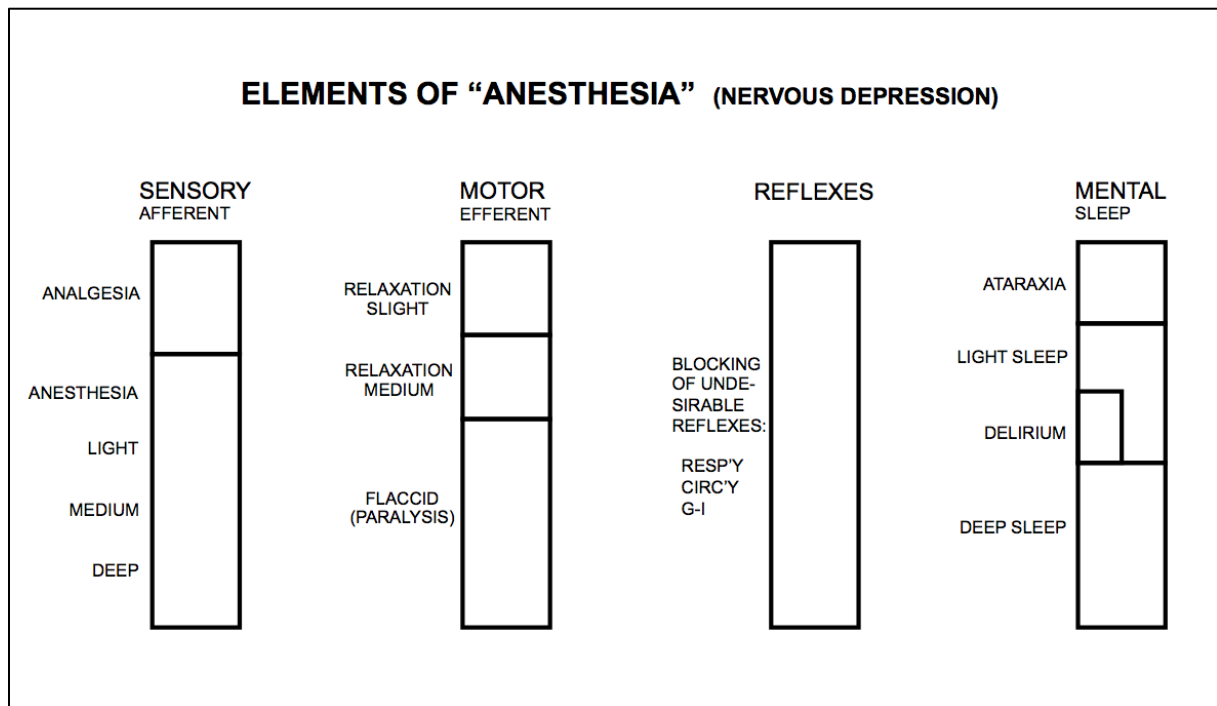


Abb. 13: Die vier Komponenten der Vollnarkose nach Woodbridge (112)

Der sensorische Block beinhaltet die Schmerzperzeption.

Der motorische Block umfasst die Muskelspannung und Bewegungsantwort und lässt sich mittels neuromuskulären Monitorings überwachen.

Der reflektorische Block umfasst die Blockade der neurovegetativen kardiozirkulatorischen Reaktivität. Abgeschätzt wird er mittels hämodynamischer Parameter.

Der mentale Block beinhaltet das Ausschalten von Erinnerung und Bewusstsein. Ein insuffizienter Block würde hier zur „Awareness“ führen (siehe Kapitel 2.5).

Sowohl die sensorische als auch die mentale Komponente gelten als Parameter für die Narkosetiefe.

### 3.8.3 Bispektraler Index (BIS)

Haupteinfluss auf den BIS-Wert nehmen die EEG-Kurven, welche durch auf die Stirn angebrachte EEG-Elektroden perioperativ abgeleitet werden. Hierbei nehmen Ableitungen von der EEG-Amplitude, der Frequenz und der Phasenverschiebung Einfluss und bilden

einen Zahlwert, der für eine optimale Narkose zwischen 40 und 60 liegen soll. Dieser Zahlwert ist eine dimensionslose Größe, die der absoluten Narkosetiefe nicht zwingend proportional ist. Die EEG-Elektroden wurden allen Patienten vor Einleitung der Narkose auf der Stirn angebracht und an das BIS-Gerät angeschlossen (siehe Abb. 14). Das sachgerechte Anbringen und Ableiten der EEG-Elektroden ist im HNO-Bereich schwierig. Der für die Elektroden benötigte Stirnbereich ist bei Kopf- und Halseingriffen gleichzeitig Operationsfeld. Um ein steriles Operieren zu gewährleisten, mussten die unsterilen Elektroden (Abb. 14A) zunächst mit einem sterilen Kompressenpuffer (Abb. 14B/C) und dieser mit einer sterilen Abdeckung überklebt werden (Abb. 14D). Dadurch sollte verhindert werden, dass beim Entfernen der Abdeckung nach Operationsende die Elektroden abgelöst werden, da sie bis zum endgültigen Erwachen des Patienten benötigt werden. Eine weitere Herausforderung stellt die Signalqualität der Elektroden bei Kopf- und Halseingriffen dar. Da die Elektroden am Rande des OP-Gebietes liegen, muss eine stabile Datenübertragung gewährleistet sein, trotz Manipulation durch die Operateure. Im Vorfeld der Studie wurde deshalb ein einfaches und kostengünstiges Verfahren mit sehr gutem Ergebnis getestet, das eine adäquate Signalweitergabe sicherstellt. Es wurden hierbei im Vergleich zu kopffernen Eingriffen weder vermehrte Artefakte noch eine schlechtere Signalableitung festgestellt (113).



Abb. 14: Adäquate Elektrodenanbringung bei Operationen im Kopf-Hals-Bereich

Die Anästhesie der BIS-Gruppe erfolgte anhand der Zahlenwerte des BIS-Geräts sowie der klinischen Parameter. Bei der Non-EEG-Narkose-Gruppe wurden zwar auch die BIS-Werte erhoben, das Gerät wurde jedoch verhüllt, damit der Anästhesist diese Werte nicht einsehen und sich „lediglich“ an den klinischen Parametern orientieren konnte.

#### **3.8.4 Klinische Narkoseführung**

Die Narkosetiefe lässt sich mit den noninvasiven Vitalparametern Herzfrequenz, Blutdruck, Sauerstoffsättigung des Bluts mittels Fingerpulsoxymetrie und Atemfrequenz sowie selbstständigen (unwillkürlichen) Bewegungen des Patienten und ggf. Körpertemperatur abschätzen und ermöglicht eine qualitativ hochwertige Narkose. Je tiefer ein Mensch schläft, desto geringer ist der Einfluss auf die o.g. Parameter. Dem folgend entspricht ein intraoperativer Anstieg dieser Werte dem Wechsel der Narkose in ein höheres Wachheitslevel. Während der Narkose werden oben genannte Werte regelmäßig (der Blutdruck üblicherweise im Fünfminuten-Abstand) bzw. kontinuierlich (HF, Af, Pulsoxymetrie) erhoben.

### **3.9 Festlegung der Fallzahl**

Nach Rücksprache und Beratung durch das Institut für medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) der Universitätsmedizin Mainz wurde für eine Power von 0,8, einer Standardabweichung von 30 und einem Delta von 15 bei einem Typ-1-Fehler von fünf Prozent eine Patientenzahl je Gruppe von  $N = 63,8$  errechnet.

### **3.10 Statistische Auswertung**

Die Datenerfassung erfolgte mit dem Programm Excel ® (Fa. Microsoft), die statistische Auswertung erfolgte mit dem Statistikprogramm SPSS ® Statistics 23 der Firma IBM. Die Parameter Alter, Gewicht, Körpergröße, OP-Dauer, Laborwerte, Bildung und Dauer bis Zweittestung analysierten wir mittels deskriptiver Statistik hinsichtlich Minimum, Maximum, Mittelwert, SD, Median, den Perzentilen und der Signifikanz. Mittels Shapiro-Wilk-Test und Q-Q-Plot konnte keine Normalverteilung der Differenz der prä- und postoperativen Werte des SKT bei hoher Signifikanz angenommen werden. Daher wurden die nicht-parametrischen SKT-Subtestrohwerter mit dem Mann-Whitney-U-Test untersucht.

Mittels Wilcoxon-Test wurde analysiert, ob eine Signifikanz zwischen den prä- und postoperativen Ergebnissen bei den SKT-Subtests innerhalb der Interventions- und Referenzgruppe bestand. Zur Analyse zwischen der Interventions- und Referenzgruppe prä- und postoperativ verwandten wir den Mann-Whitney-U-Test.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Demografische Daten

Insgesamt wurden im Zeitraum von Februar 2016 bis Juli 2017 131 Patienten in die Studie eingeschlossen, von denen im Verlauf eine Person ausgeschlossen werden musste, da sie vor Durchführung der Zweittestung des SKT entlassen worden war. Es wird deshalb in dieser Arbeit immer von den 130 Patienten gesprochen, die sowohl die präoperative als auch die postoperative Testung absolvierten. Bei 14 Patienten konnten postoperativ keine Inflammationswerte (LZ, CRP) bestimmt werden. Gründe hierfür waren, dass die Blutentnahme vergessen wurde, dass Patienten sich verweigerten oder das entnommene Blut nicht auswertbar (hämolytisch) war und nicht erneut abgenommen werden konnte. Bei drei Studienteilnehmern wurde lediglich der BMI erfragt und nicht die Körpergröße und das Körpergewicht erfasst, sodass hier N = 128 ist (siehe Tab. 3 & 4).

<b>Allgemeine Daten</b>	
benötigte Patientenzahl je Gruppe bei power = 0.8; sig.level = 0,05; sd = 30; delta = 15	64
eingeschlossene Patienten	131
vorzeitig entlassen	1
getestete Patienten zu Zeitpunkt 1 (präoperativ)	N = 131
getestete Patienten zu Zeitpunkt 2 (postoperativ)	N = 130
Interventionsgruppe (BIS = 1)	N = 64
Referenzgruppe (BIS = 0)	N = 66
Altersdurchschnitt (y)	53,8

Tab. 3: Allgemeine Patientendaten

#### 4.1.1 Demografische Daten aller Patienten

Das Patientenkollektiv zeigte eine Altersspanne von 18 bis 91 Jahren mit einem Mittelwert von 53,8 Jahren, einer Standardabweichung von  $\pm 19,2$  Jahren und einem Median von 57 Jahren (siehe Abb. 15).

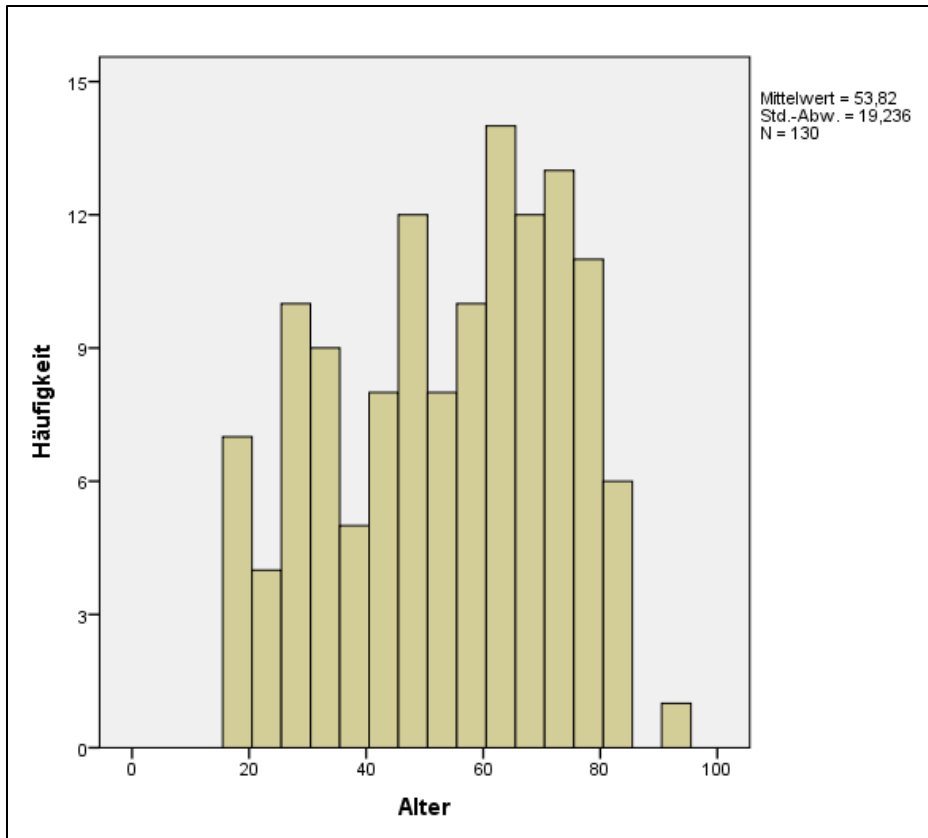


Abb. 15: Altersverteilung des Gesamtkollektivs

Der kleinste Patient maß 147 cm, der Größte war 203 cm groß. Im Mittel betrug die Körpergröße  $172,6 \pm 9,7$  cm mit einem Median von 173,5 cm. Der leichteste Patient wog 51 kg, der schwerste 124 kg. Im Mittel wogen die Patienten  $81,5 \pm 15,5$  kg. Der Median lag bei 80,9 kg. Abb. 16 zeigt die positive Korrelation von Körpergewicht und -größe ( $p = 0,000$ ).

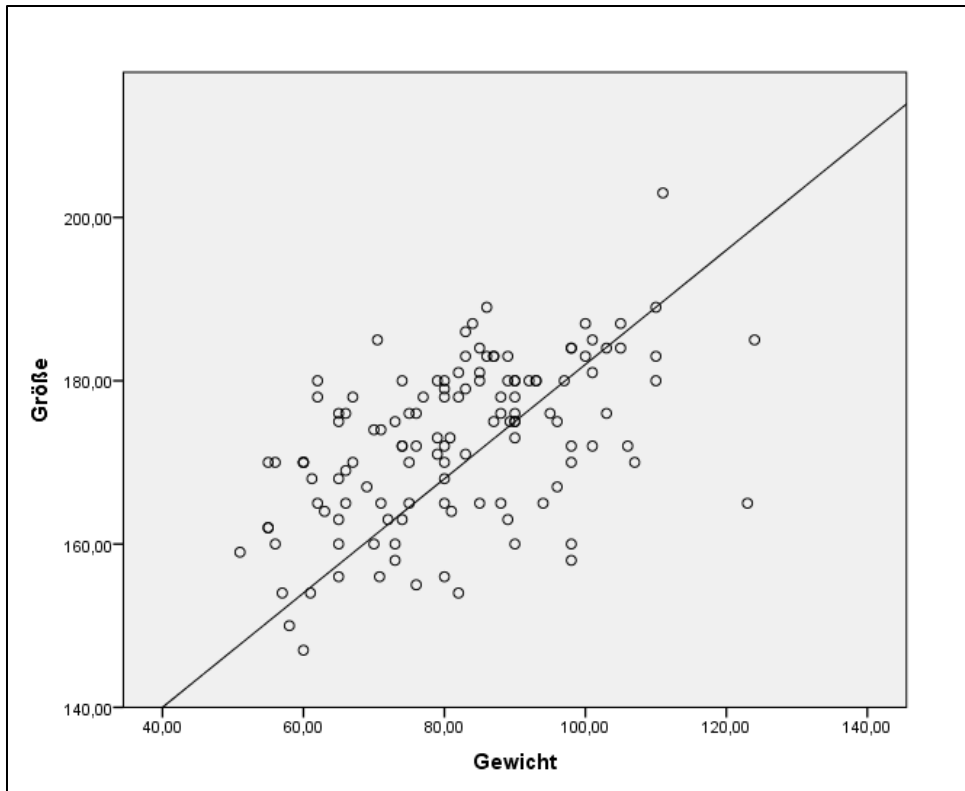


Abb. 16: Korrelation von Körpergröße und Körpergewicht des Gesamtkollektivs

Die Patienten wiesen einen durchschnittlichen BMI von 27 auf, wobei der Median bei 27,0 und der Mittelwert bei  $27,3 \pm 4,6$  lagen (siehe Abb. 17).

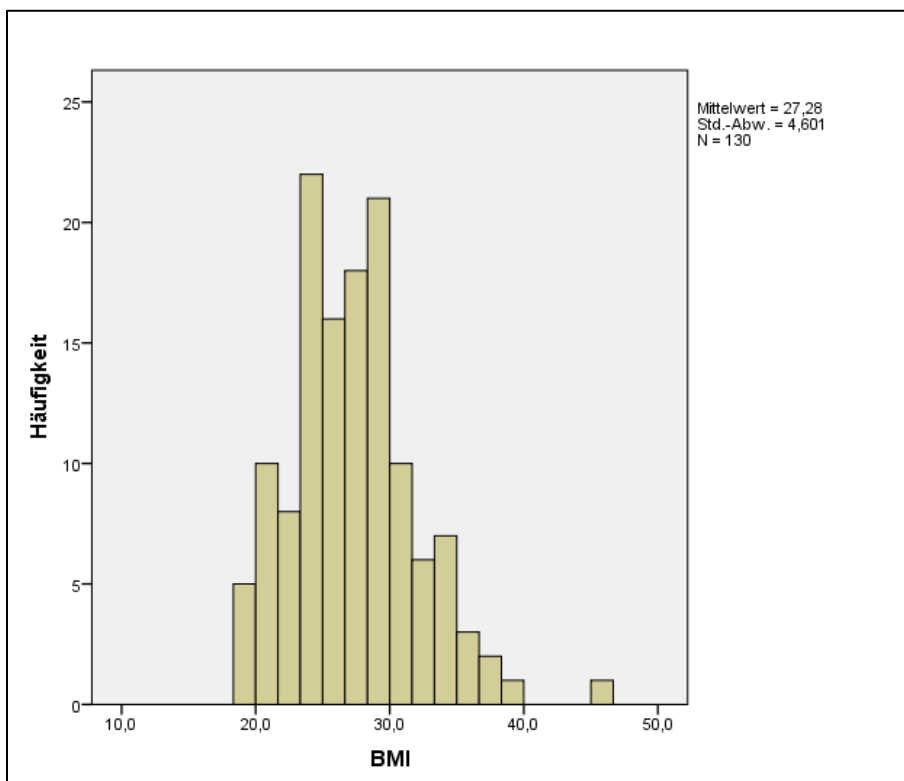


Abb. 17: BMI des Gesamtkollektivs

Die Operationsdauer betrug minimal 12 min, maximal 283 min. Durchschnittlich dauerten die Operationen  $90,75 \pm 47$  min. Der Median lag bei 83 min (siehe Abb. 18).

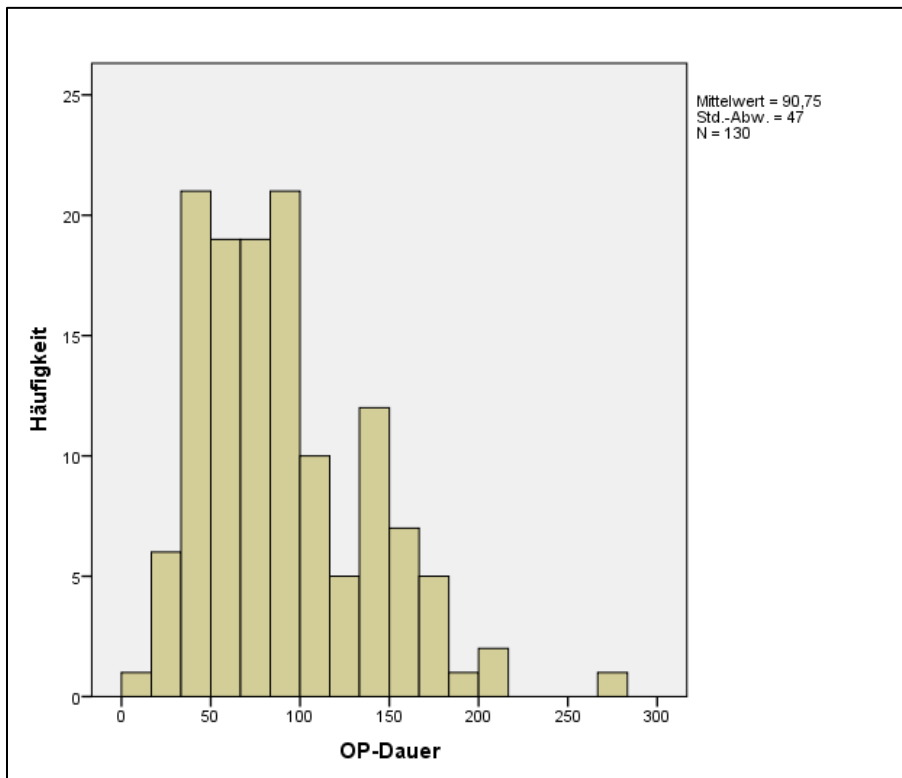


Abb. 18: Operationsdauer aller Operationen

#### 4.1.2 Patientencharakteristika im Gruppenvergleich

Von den eingeschlossenen Studienpatienten nahmen zu beiden Testzeitpunkten in der Interventionsgruppe 64, in der Referenzgruppe 66 Patienten teil. Der Altersdurchschnitt lag bei  $54,19 \pm 19,9$  Jahren in der Interventionsgruppe. In der Referenzgruppe lag der Mittelwert bei  $53,45 \pm 18,7$  Jahren (siehe Abb. 19). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,552$ ).

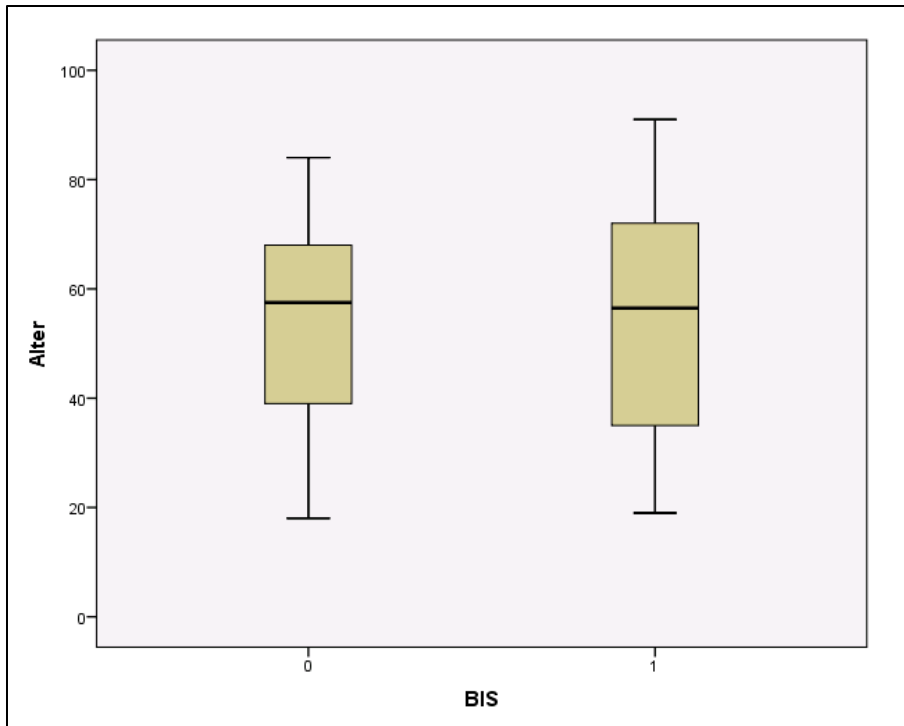


Abb. 19: Altersverteilung der Interventionsgruppe und Referenzgruppe

Der Größendurchschnitt (Mittelwert) betrug in der Interventionsgruppe  $173,0 \pm 8,9$  cm. In der Referenzgruppe lag der Mittelwert bei  $172,35 \pm 10,5$  cm (siehe Abb. 20). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,694$ ).

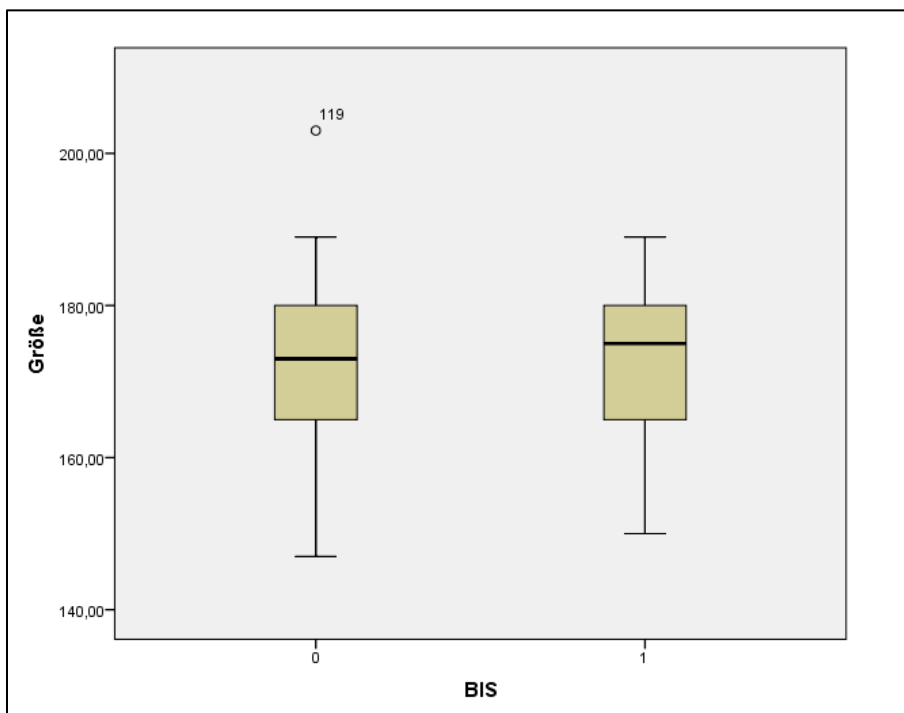


Abb. 20: Größenverteilung der Interventionsgruppe und Referenzgruppe

Anmerkung: 119 entspricht dem Studienpatient 119

Der Mittelwert des Körpergewichts lag in der Interventionsgruppe bei  $83,7 \pm 15,1$  kg. In der Referenzgruppe betrug der Mittelwert  $79,6 \pm 15,6$  kg (siehe Abb. 21). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,184$ ).

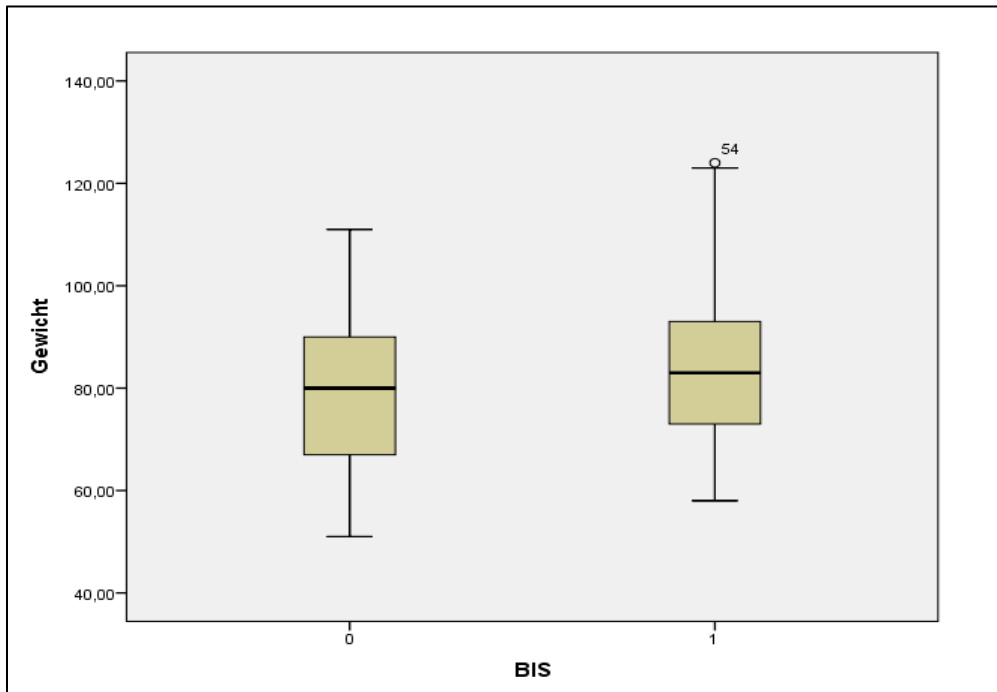


Abb. 21: Gewichtsverteilung der Interventionsgruppe und Referenzgruppe

Anmerkung: 94 entspricht dem Studienpatient 94

Der Mittelwert des BMI betrug in der Interventionsgruppe  $27,9 \pm 4,9$ . In der Referenzgruppe lag der Mittelwert des BMI bei  $26,7 \pm 4,2$  (siehe Abb. 22). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war nicht signifikant ( $p = 0,306$ ).

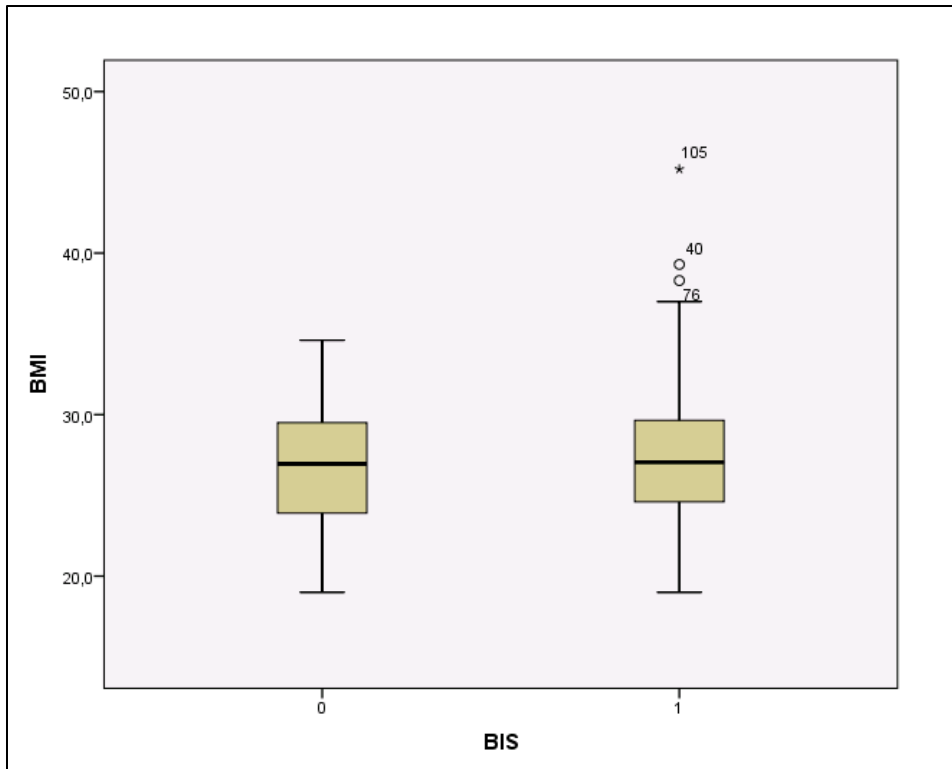


Abb. 22: Verteilung des BMI der Interventionsgruppe und Referenzgruppe

Anmerkung: 76, 40, 105 entsprechen Studienpatienten mit diesen Nummern

Die mittlere Operationsdauer betrug in der Interventionsgruppe  $81,05 \pm 39,3$  min. In der Referenzgruppe lag der Mittelwert bei  $100,17 \pm 52,01$  min (siehe Abb. 23). Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war signifikant ( $p = 0,035$ ). Ursächlich hierfür ist die Operationsdauer von Patient 87 mit 283 min. Ohne diesen Patienten (korrigierte Referenzgruppe mit  $N = 65$ ) wäre bei einem Mittelwert von  $97,35 \pm 47,1$  min der Unterschied beider Gruppen nicht mehr signifikant unterschiedlich gewesen ( $p = 0,233$ ).

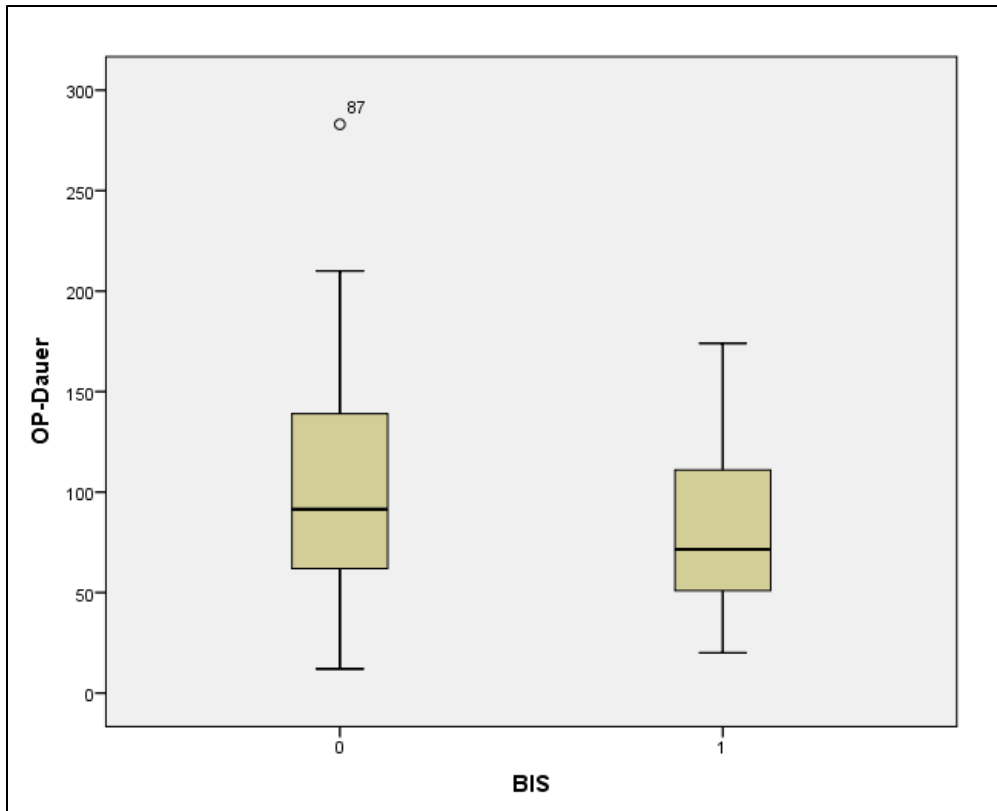


Abb. 23: Operationsdauer der Interventionsgruppe und Referenzgruppe

Anmerkung: 87 entspricht dem Studienpatient mit der Nummer 87

Es ist festzuhalten, dass es zwischen der Interventions- und Referenzgruppe ab 18 Jahren bei den demografischen Daten keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Alter, Größe, Gewicht und BMI gab. In der Kategorie Operationszeit bestand ein signifikanter Unterschied. Bedingt war dies durch einen Ausreißer in der Referenzgruppe mit einer OP-Dauer von 283 min. Ohne diesen Wert bestand bei den Differenzen der Operationsdauer ebenfalls keine Signifikanz.

#### 4.1.3 Patientencharakteristika im Gruppenvergleich ab 65 Jahren

Da die POCD eher im höheren Lebensalter auftritt (1,2), führten wir noch einen Vergleich ab einem Alter von  $\geq 65$  Jahren durch. Der Anteil von Patienten mit einem Mindestalter von 65 Jahren lag mit  $N = 46$  bei 35,1% unseres Studienkollektivs. In der Interventionsgruppe nahmen 22 Patienten zu beiden Testzeitpunkten teil, in der Referenzgruppe 24.

Der Altersdurchschnitt lag in der Interventionsgruppe bei  $75,6 \pm 6,7$  Jahren, in der Referenzgruppe bei  $72,4 \pm 5,6$  Jahren. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,536$ ).



Der Größenmittelwert in der Interventionsgruppe betrug  $171,3 \pm 9,8$  cm, in der Referenzgruppe  $170,2 \pm 13$  cm. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,328$ ).

Der Mittelwert des Körpergewichts lag in der Interventionsgruppe bei  $83,1 \pm 16,4$  kg, in der Referenzgruppe bei  $74,9 \pm 18,0$  kg. Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,693$ ).

Der BMI lag in der Interventionsgruppe durchschnittlich bei  $28,2 \pm 4,6$ , in der Referenzgruppe bei  $25,7 \pm 4,2$ . Der Unterschied war nicht signifikant ( $p = 0,513$ ).

Der Mittelwert der Operationsdauer betrug in der Interventionsgruppe  $69,73 \pm 36,7$  min und in der Referenzgruppe  $116,0 \pm 61,5$  min (siehe Abb. 24). Hier war der Unterschied zwischen beiden Gruppen signifikant ( $p = 0,011$ ). Grund hierfür sind neben der vorgenannten Operation von 283 min (Patient 87) weitere zwei Operationen bei Patienten der Referenzgruppe von mehr als 200 min Dauer. Ohne den Ausreißer und die zwei weiteren Operationen lag der Mittelwert der Referenzgruppe (korrigiertes N = 21) bei  $99,1 \pm 42,1$  min ohne Nachweis von Signifikanz zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,186$ ).

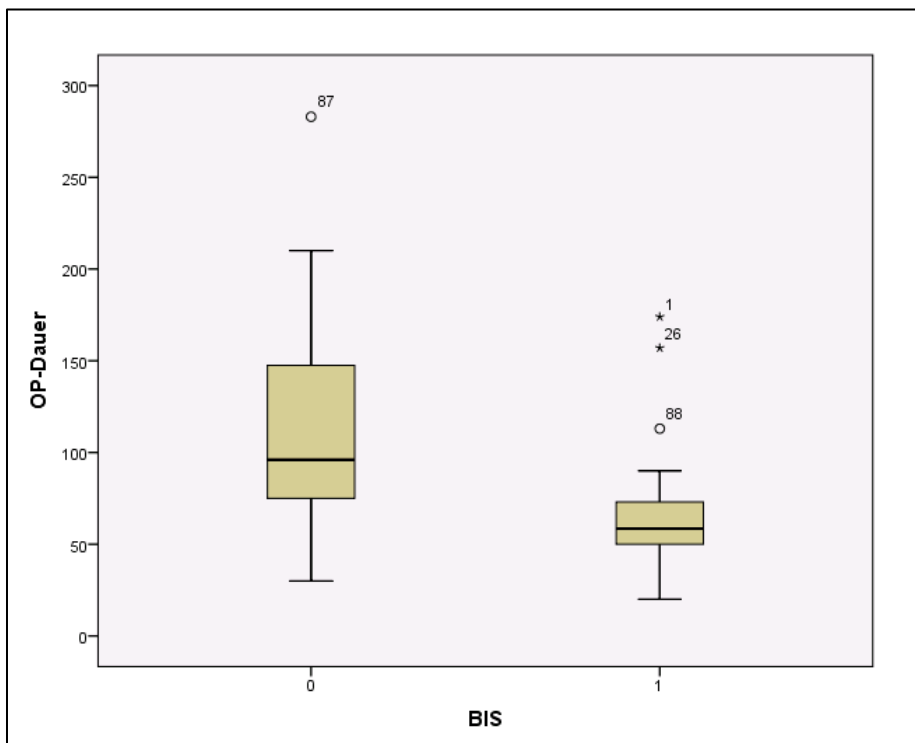


Abb. 24: Operationsdauer der über 65-Jährigen in Interventionsgruppe und Referenzgruppe

Es ist somit festzustellen, dass beim Patientenkollektiv ab 65 Jahren in den demografischen Kategorien Alter, Körpergröße, Gewicht und BMI keine signifikanten Unterschiede zwischen der Interventions- und Referenzgruppe bestanden. Wie auch bei der Gesamtpopulation ab 18 Jahren zeigte sich eine Signifikanz hinsichtlich der Operationsdauer, bedingt durch drei

besonders lange Operationen in der Referenzgruppe. Ohne diese drei bestand keine Signifikanz.

#### 4.1.4 Bildungsgrad

Von den insgesamt 130 Patienten befanden sich 19 Patienten in der Gruppe des geringen Bildungsgrades 1, 69 Patienten in der Bildungsgrad-2-Gruppe und 42 Patienten in der Gruppe 3 mit dem höchsten Bildungsgrad. Auffällig war die Korrelation von Alter und Bildungsgrad: Von den insgesamt 42 Patienten mit dem Bildungsgrad 3 waren lediglich sechs den über 65-Jährigen zuzuordnen. Demgegenüber stammten 15 von 19 Patienten mit Bildungsgrad 1 aus der Gruppe der über 65-Jährigen.

In der Interventionsgruppe gab es fünf Patienten mehr mit Bildungsgrad 1 als in der Referenzgruppe, diese hatte wiederum sieben Patienten mehr in der Bildungsgruppe 2 als die Interventionsgruppe; in beiden Gruppen fanden sich 21 Patienten mit dem höchsten Bildungsgrad (siehe Tab. 4).

		Patientenzahl					
		N Total	Total ≥ 65	BIS = 1	BIS = 1 ≥ 65	BIS = 0	BIS = 0 ≥ 65
Bildungs- grad	1	19	15	12	8	7	7
	2	69	25	31	11	38	14
	3	42	6	21	3	21	3

Tab. 4: Bildungsgrade und Häufigkeiten

Abbildung 25 veranschaulicht die Beziehung zwischen Alter und Bildungsstand. Diese Beziehung ist nicht verwunderlich: In der Bevölkerung gab es in früheren Dekaden viel weniger Schulabschlüsse mit Abitur (114), dafür waren aber die Betriebsebenen durchlässiger für Menschen unterschiedlicher Bildungsgrade. Heute scheinen Aufstiegschancen geringer zu sein, zumindest für Menschen mit niedrigerem (Aus-) Bildungsabschluss (115).

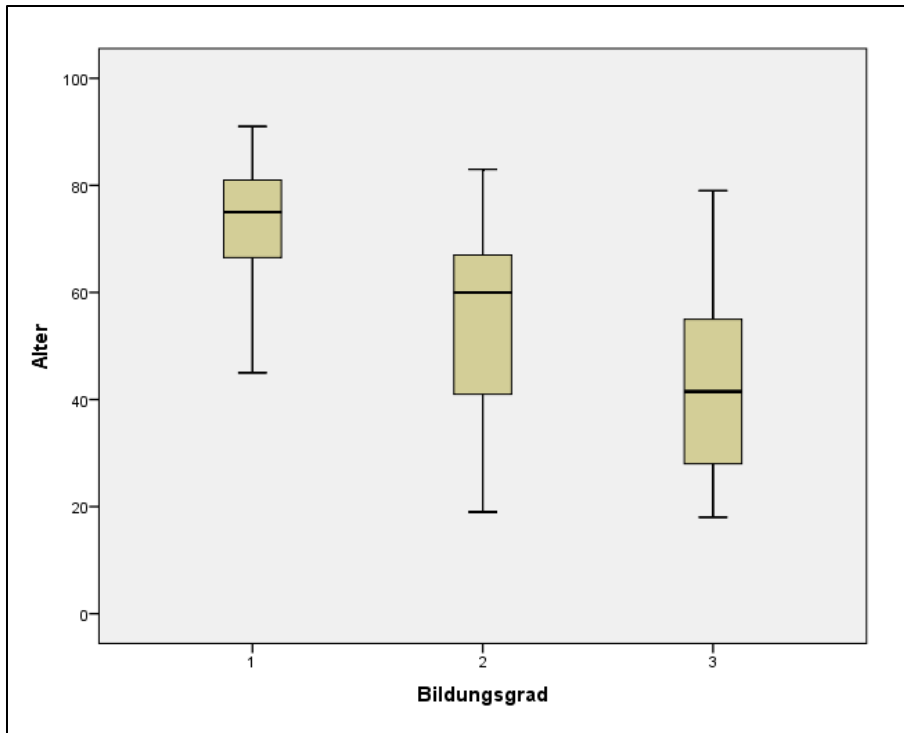


Abb. 25: Relation von Alter und Bildungsgrad

## 4.2 Labor-chemische Inflammationsparameter

Es wurden präoperativ und am Tag des Follow-up-Zeitpunkts (zwei Tage postoperativ) die Inflammationswerte CRP und LZ erhoben, da erhöhte Infektwerte Grund für eine POCD sein bzw. diese begünstigen können (7,108,109,111,116).

### 4.2.1 Labor-chemische Inflammationsparameter präoperativ

#### 4.2.1.1 Labor-chemische Inflammationsparameter im Gruppenvergleich des Gesamtkollektivs

Aufgrund der in Kapitel 4.1 genannten Gründe konnten nur bei 124 Patienten präoperativ die LZ und das CRP bestimmt werden, von denen 60 der Interventionsgruppe und 64 der Referenzgruppe angehörten.

In der Interventionsgruppe betrug bei den LZ (in Tsd./ $\mu$ l) das Minimum 2,7, das Maximum 14,0, der Median lag bei 7,2, der Mittelwert bei  $7,4 \pm 2,3$ . Das CRP (in mg/dl) hatte als Minimum-Wert 0,0. Das Maximum betrug 6,5. Der Median lag bei 0,2. Der Mittelwert betrug  $0,5 \pm 1,0$  (siehe Tab. 5).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LZ prä-OP	60	2,7	14,0	7,442	2,2782
CRP prä-OP	60	,02	6,45	,4773	1,02079

Tab. 5: Inflammationsparameter präoperativ in Interventionsgruppe

In der Referenzgruppe betrug bei den LZ (in Tsd./ $\mu$ l) das Minimum 3,6, das Maximum 14,6, der Median wie in der Interventionsgruppe 7,2 und der Mittelwert  $7,7 \pm 2,4$ . Das CRP (in mg/dl) hatte als Minimum-Wert 0,0. Das Maximum betrug 2,3. Der Median lag bei 0,2, der Mittelwert bei  $0,3 \pm 0,4$  (siehe Tab. 6).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LZ prä-OP	64	3,6	14,6	7,686	2,4171
CRP prä-OP	64	,02	2,33	,3148	,40970

Tab. 6: Inflammationsparameter präoperativ in Referenzgruppe

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war weder bei der LZ ( $p = 0,738$ ) noch beim CRP ( $p = 0,741$ ) signifikant (siehe Abb. 26 & 27).

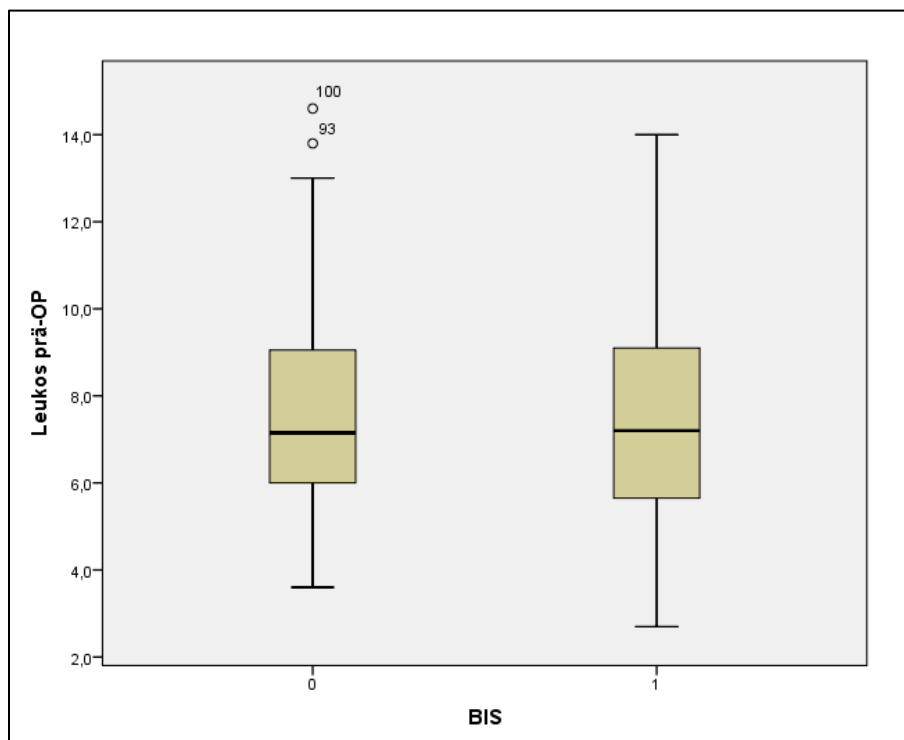


Abb. 26: LZ präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe

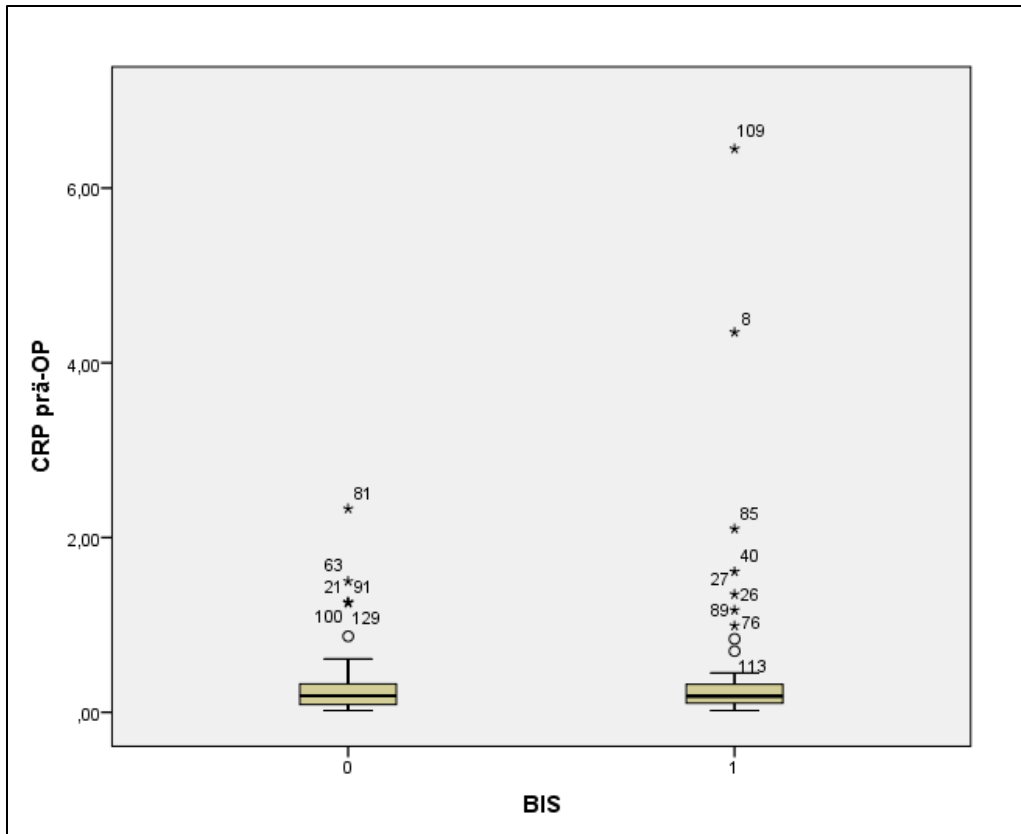


Abb. 27: CRP präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe

#### 4.2.1.2 Labor-chemische Inflammationsparameter im Gruppenvergleich ab 65 Jahren

Bei den über 65-Jährigen konnten wir in der Interventionsgruppe bei 21 Patienten, in der Referenzgruppe bei 24 Patienten die LZ und das CRP bestimmen (siehe Tab. 7).

	BIS	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
LZ prä-OP	0	24	100,0%	0	0,0%	24	100,0%
	1	21	95,5%	1	4,5%	22	100,0%
CRP prä-OP	0	24	100,0%	0	0,0%	24	100,0%
	1	21	95,5%	1	4,5%	22	100,0%

Tab. 7: Inflammationsparameter präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren

In der Interventionsgruppe betrug bei den LZ (in Tsd./ $\mu$ l) das Minimum 4,5, das Maximum 12,0, der Median lag bei 7,0, der Mittelwert bei  $7,5 \pm 2,3$ . Das CRP (in mg/dl) hatte als Minimum-Wert 0,0. Das Maximum betrug 6,5. Der Median lag bei 0,3. Der Mittelwert betrug  $0,7 \pm 1,4$  (siehe Tab. 8).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LZ prä-OP	21	4,5	12,0	7,529	2,3236
CRP prä-OP	21	,04	6,45	,7376	1,40867

Tab. 8: Inflammationsparameter präoperativ in Interventionsgruppe ab 65 Jahren

In der Referenzgruppe betrug bei den LZ (in Tsd./ $\mu$ l) das Minimum 4,3, das Maximum 14,6, der Median lag bei 8,2, der Mittelwert bei  $8,6 \pm 2,6$ . Das CRP (in mg/dl) hatte als Minimum-Wert 0,0. Das Maximum betrug 2,3. Der Median lag bei 0,3. Der Mittelwert betrug  $0,4 \pm 0,6$  (siehe Tab. 9).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LZ prä-OP	24	4,3	14,6	8,550	2,6182
CRP prä-OP	24	,02	2,33	,4413	,55106

Tab. 9: Inflammationsparameter präoperativ in Referenzgruppe ab 65 Jahren

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war weder bei der LZ ( $p = 0,275$ ) noch beim CRP ( $p = 0,641$ ) signifikant (siehe Abb. 28 & 29).

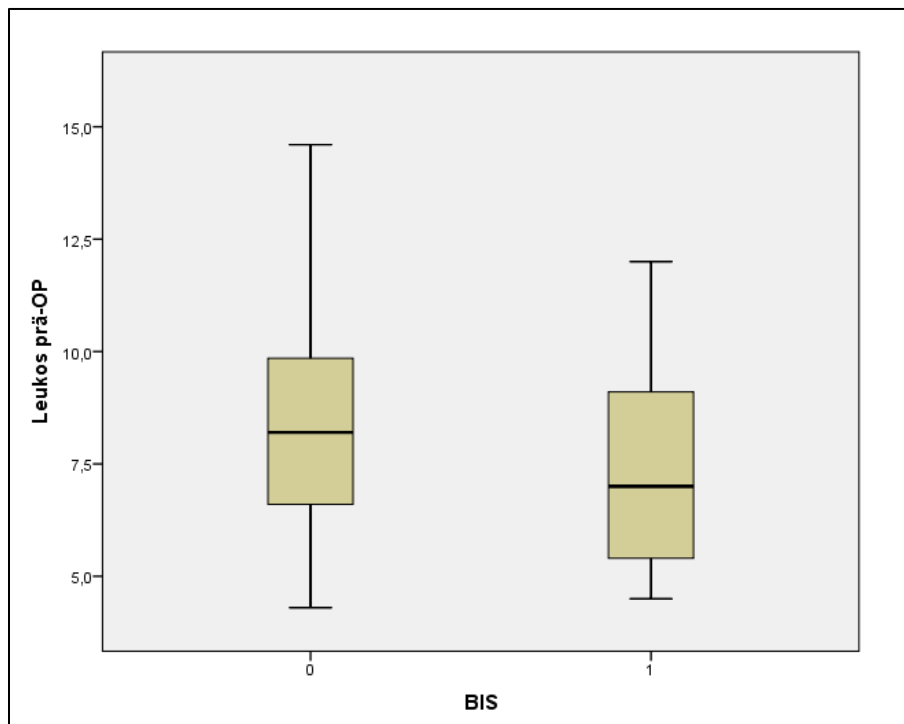


Abb. 28: LZ präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren

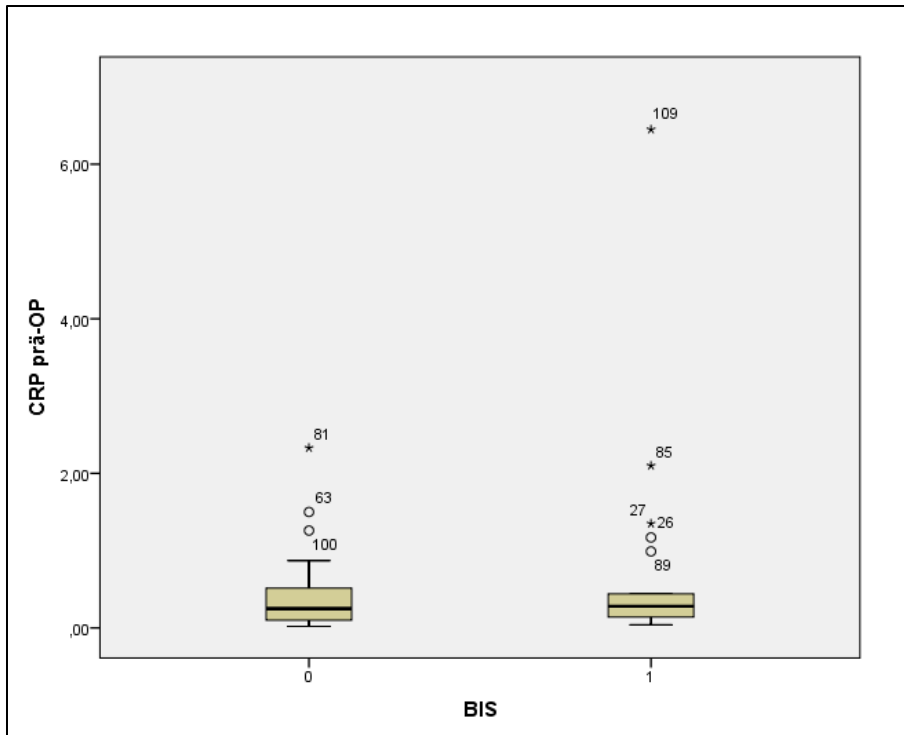


Abb. 29: CRP präoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren

Das Ergebnis zeigt, dass präoperativ zwischen Interventions- und Referenzgruppe weder im Gesamtkollektiv noch ab 65 Jahren signifikante Unterschiede hinsichtlich der Inflammationsparameter CRP und LZ bestanden.

#### 4.2.2 Labor-chemische Inflammationsparameter postoperativ

##### 4.2.2.1 Labor-chemische Inflammationsparameter im Gruppenvergleich des Gesamtkollektivs

Wir konnten bei 116 Patienten postoperativ die LZ und das CRP bestimmen, von denen 54 der Interventionsgruppe und 62 der Referenzgruppe angehörten (siehe Tab. 10).

	BIS	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
LZ post-OP	0	62	93,9%	4	6,1%	66	100,0%
	1	54	84,4%	10	15,6%	64	100,0%
CRP post-OP	0	62	93,9%	4	6,1%	66	100,0%
	1	54	84,4%	10	15,6%	64	100,0%

Tab. 10: Inflammationsparameter postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe

In der Interventionsgruppe betrug bei der LZ (in Tsd./ $\mu$ l) das Minimum 3, das Maximum 18,8, der Median lag bei 8,9, der Mittelwert bei  $9,3 \pm 3,1$ . Das CRP (in mg/dl) hatte als Minimum-Wert 0,0. Das Maximum betrug 21,3. Der Median lag bei 1,8. Der Mittelwert betrug  $3,9 \pm 5,3$  (siehe Tab. 11).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LZ post-OP	55	3,0	18,8	9,309	3,1063
CRP post-OP	54	,0	21,3	3,940	5,2888

Tab. 11: Inflammationsparameter postoperativ in Interventionsgruppe

In der Referenzgruppe betrug bei der LZ (in Tsd./ $\mu$ l) das Minimum 5,2, das Maximum 19,4, der Median lag bei 8,8, der Mittelwert bei  $9,7 \pm 3,1$ . Das CRP (in mg/dl) hatte als Minimum-Wert 0,1. Das Maximum betrug 19,6. Der Median lag bei 2,1, der Mittelwert bei  $3,5 \pm 4,0$  (siehe Tab. 12).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LZ post-OP	62	5,2	19,4	9,685	3,1497
CRP post-OP	62	,1	19,6	3,460	4,0379

Tab. 12: Inflammationsparameter postoperativ in Referenzgruppe

Der Unterschied zwischen beiden Gruppen war weder bei der LZ ( $p = 0,517$ ) noch beim CRP ( $p = 0,582$ ) signifikant (siehe Abb. 30 & 31).



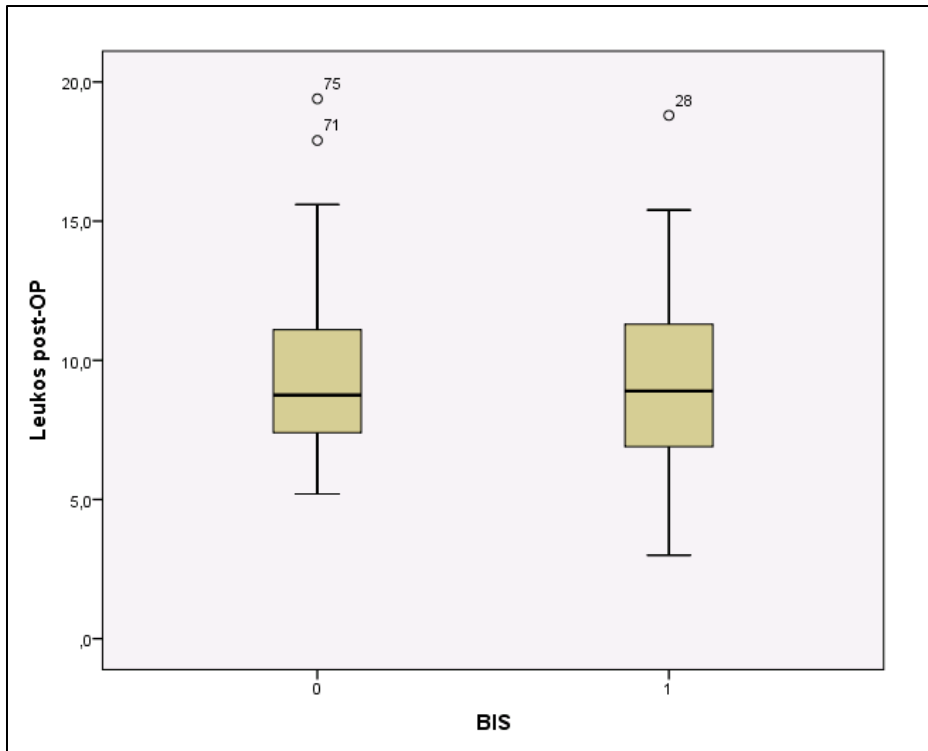


Abb. 30: LZ postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe

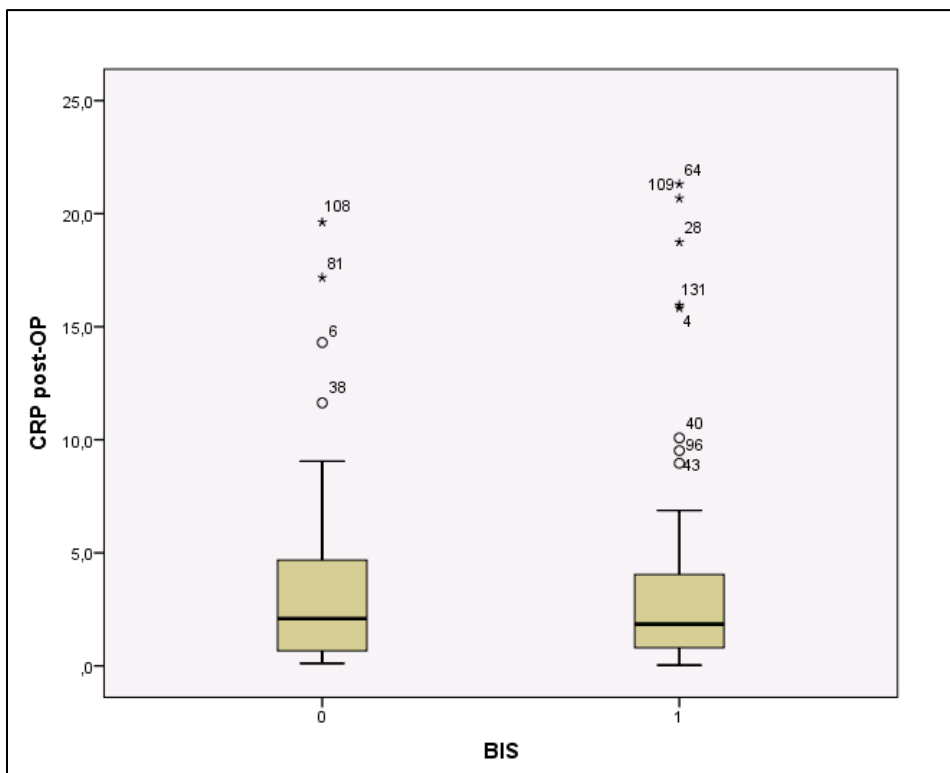


Abb. 31: CRP postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe

#### 4.2.2.2 Labor-chemische Inflammationsparameter im Gruppenvergleich ab 65 Jahren

Im Kollektiv der über 65-Jährigen waren postoperativ bei 40 Patienten die Laborwerte bestimmt worden, von denen 18 der Interventions- und 22 der Referenzgruppe angehörten (siehe Tab. 13).

	BIS	Fälle					
		Gültig		Fehlend		Gesamt	
		N	Prozent	N	Prozent	N	Prozent
LZ post-OP	0	22	91,7%	2	8,3%	24	100,0%
	1	18	81,8%	4	18,2%	22	100,0%
CRP post-OP	0	22	91,7%	2	8,3%	24	100,0%
	1	18	81,8%	4	18,2%	22	100,0%

Tab. 13: Inflammationsparameter postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren

In der Interventionsgruppe betrug bei der LZ (in Tsd./ $\mu$ l) das Minimum 3,5, das Maximum 12,1, der Median 7,7, der Mittelwert  $7,9 \pm 2,2$ . Das CRP (in mg/dl) hatte als Minimum-Wert 0,1. Das Maximum betrug 20,7. Der Median lag bei 1,5, der Mittelwert bei  $4,0 \pm 5,8$  (siehe Tab. 14).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LZ post-OP	19	3,5	12,1	7,884	2,1544
CRP post-OP	18	,1	20,7	4,019	5,7633

Tab. 14: Inflammationsparameter postoperativ in Interventionsgruppe ab 65 Jahren

In der Referenzgruppe betrug bei der LZ (in Tsd./ $\mu$ l) das Minimum 6,3, das Maximum 15,4, der Median 10,3, der Mittelwert  $10,5 \pm 3,0$ . Das CRP (in mg/dl) hatte als Minimum-Wert 0,1. Das Maximum betrug 17,2. Der Median lag bei 2,6, der Mittelwert bei  $3,7 \pm 4,5$  (siehe Tab. 15).

	N	Minimum	Maximum	Mittelwert	SD
LZ post-OP	22	6,3	15,4	10,505	2,9529
CRP post-OP	22	,1	17,2	3,718	4,5027

Tab. 15: Inflammationsparameter postoperativ in Referenzgruppe ab 65 Jahren

Die LZ ( $p = 0,003$ ) war in der Referenzgruppe hochsignifikant höher als in der Interventionsgruppe bei mittlerer Effektstärke (nach Cohen 2001 (117)) mit einem Korrelationskoeffizienten ( $r$ ) = .456. Beim CRP war der Unterschied nicht signifikant ( $p = 0,857$ ), wie aus den Abb. 32 und 33 ersichtlich.

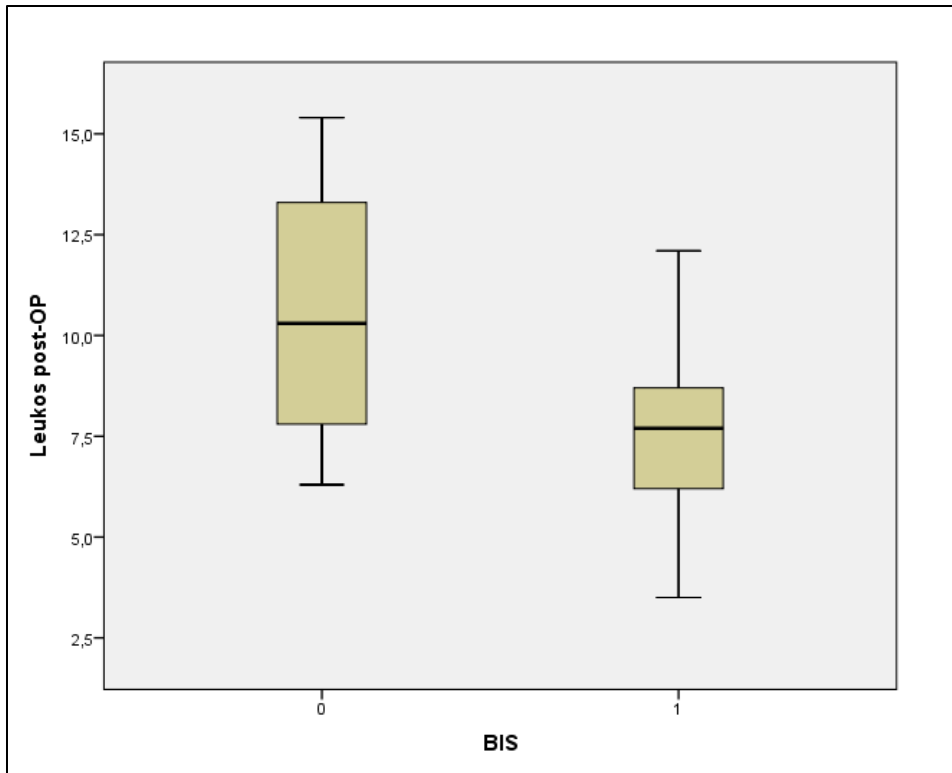


Abb. 32: LZ postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren

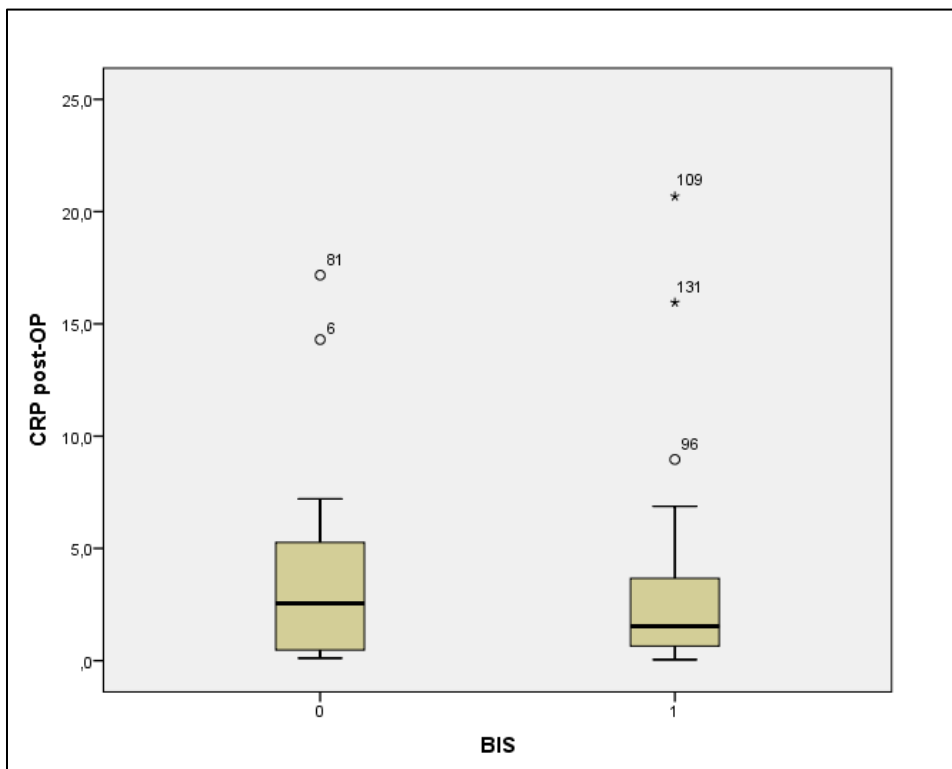


Abb. 33: CRP postoperativ in Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren

### **4.2.3 Vergleich der Inflammationsparameter prä- zu postoperativ**

#### **4.2.3.1 Inflammationsparameter im Gesamtkollektiv**

Die postoperative LZ zeigte sich im Gesamtkollektiv hochsignifikant höher als die präoperative ( $p = 0,000$ ) mit hohem Effekt ( $r = .580$ ). Das CRP war ebenfalls hochsignifikant höher ( $p = 0,000$ ) bei starkem Effekt ( $r = .813$ ). Bei den über 65-Jährigen zeigte sich der Unterschied bei der LZ ebenfalls signifikant ( $p = 0,024$ ) bei mittlerer Effektstärke ( $r = .357$ ). Das CRP war wie im Gesamtkollektiv hochsignifikant höher ( $p = 0,000$ ) bei starkem Effekt ( $r = .745$ ).

#### **4.2.3.2 Inflammationsparameter in der Interventionsgruppe**

In der Interventionsgruppe war die postoperative LZ im Gesamtkollektiv hochsignifikant ( $p = 0,000$ ) höher bei hohem Effekt ( $r = .527$ ) als präoperativ. Bei den über 65-Jährigen war kein signifikanter Unterschied auszumachen ( $p = 0,913$ ). Das CRP war im Gesamtkollektiv hochsignifikant höher ( $p = 0,000$ ) bei starkem Effekt ( $r = .805$ ) wie auch bei den über 65-Jährigen ( $p = 0,001$ ) mit hoher Effektstärke ( $r = .787$ ).

#### **4.2.3.3 Inflammationsparameter in der Referenzgruppe**

In der Referenzgruppe war sowohl im Gesamtkollektiv die postoperative LZ hochsignifikant höher ( $p = 0,000$ ) bei hohem Effekt ( $r = .623$ ) als auch bei den über 65-Jährigen der postoperative Wert hochsignifikant höher war ( $p = 0,003$ ) mit hohem Effekt ( $r = .634$ ). Das CRP war im Gesamtkollektiv hochsignifikant höher ( $p = 0,000$ ) bei hohem Effekt ( $r = .817$ ) wie auch bei den über 65-Jährigen ( $p = 0,001$ ) mit einer hohen Effektstärke ( $r = .720$ ).

### **4.2.4 Zusammenfassung zu den Inflammationsparametern**

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass sich Interventions- und Referenzgruppe im Gesamtkollektiv und bei den über 65-Jährigen präoperativ nicht signifikant unterschieden hinsichtlich der laborchemischen Inflammationswerte. Postoperativ war die LZ in der Referenzgruppe bei den über 65-Jährigen signifikant höher als präoperativ.

Beim Vergleich der Inflammationswerte post- zu präoperativ ließ sich im Gesamtkollektiv sowie bei den über 65-Jährigen eine weitgehend hochsignifikante Werterhöhung feststellen. Dieser Effekt zeigte sich auch in der Referenzgruppe. Allein in der Interventionsgruppe bei den über 65-Jährigen war der Vergleich von der LZ postoperativ zu präoperativ nicht signifikant verändert.

Abb. 34 zeigt die positive Korrelation (nach Spearman) zwischen der präoperativen und postoperativen LZ im Gesamtkollektiv ( $p = 0,000$ ).

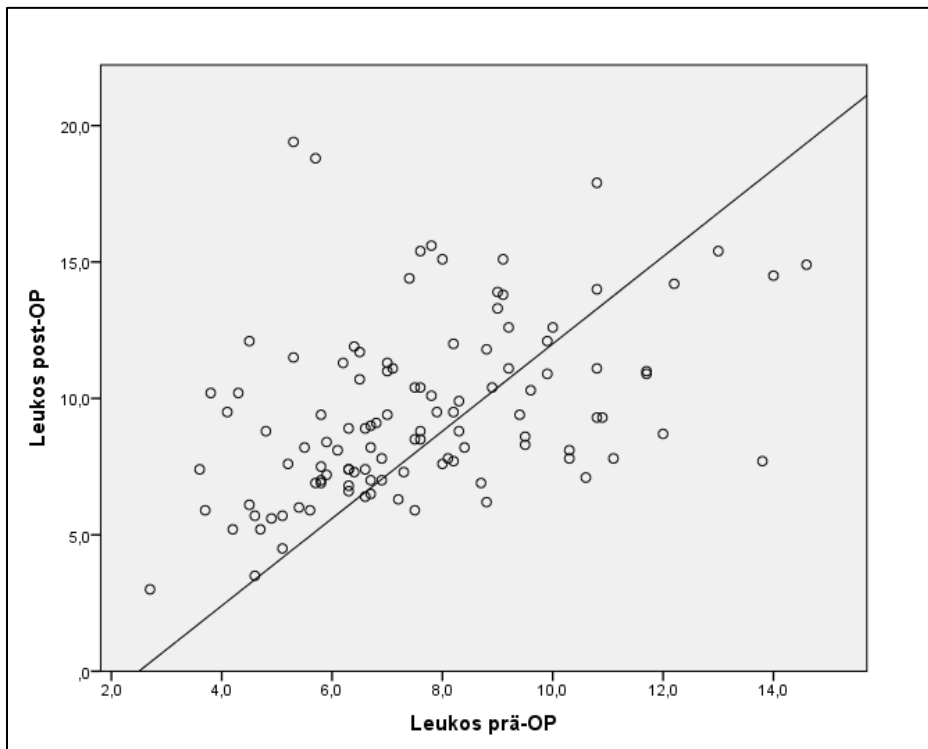


Abb. 34: Korrelation der präoperativen und postoperativen LZ im Gesamtkollektiv

### 4.3 Psychometrische Tests zum Delirausschluss

Um postoperativ delirante Patienten nicht fälschlicherweise mit der Diagnose POCD zu belegen, wurden die Nu-DESC sowie die CAM-ICU durchgeführt.

#### 4.3.1 Nursing Delirium Screening Scale

Bei zweien der 130 getesteten Patienten fehlte das Ergebnis der Nu-DESC, bei einer Person stand lediglich „okay“ ohne Punktwert, womit ein Punktwert von 0 oder 1 gemeint sein muss, da das Ergebnis sonst nicht „okay“ gewesen wäre. Bei einem weiteren Patienten war das Ergebnis 1 (siehe Tab. 16). Somit konnte bei keinem Patienten ein postoperatives Delir festgestellt werden.

getestete Patienten	Punktwert = 0	Punktwert = 1	Punktwert = 2	Punktwert > 2	"okay"	"?"
130	126	1	0	0	1	2

Tab. 16: Ergebnis der Nu-DESC

#### 4.3.2 Confusion Assessment Method for Intensiv Care Unit

Bei der CAM-ICU erhielten 110 Patienten 0 Punkte, neun Patienten einen Punkt, und zwei Patienten erhielten zwei Punkte. Auch bei der CAM-ICU gab es zwei fehlende Testergebnisse. Bei sieben Personen stand auch hier lediglich „okay“. Eine auffällige Punktzahl von mehr als zwei wurde nicht vergeben (siehe Tab. 17). Also konnte bei keinem Patienten ein postoperatives Delir festgestellt werden.

getestete Patienten	Punktwert = 0	Punktwert = 1	Punktwert = 2	Punktwert > 2	"okay"	"?"
130	110	9	2	0	7	2

Tab. 17: Ergebnis der CAM-ICU

#### 4.4 Syndromkurztest

Wir werteten den SKT anhand der erhobenen Rohdaten aus. Der zeitliche Abstand vom Operationsende bis zum Nachtest war zwischen beiden Gruppen nicht signifikant ( $p = 0,855$ ), wie Abb. 35 zeigt.

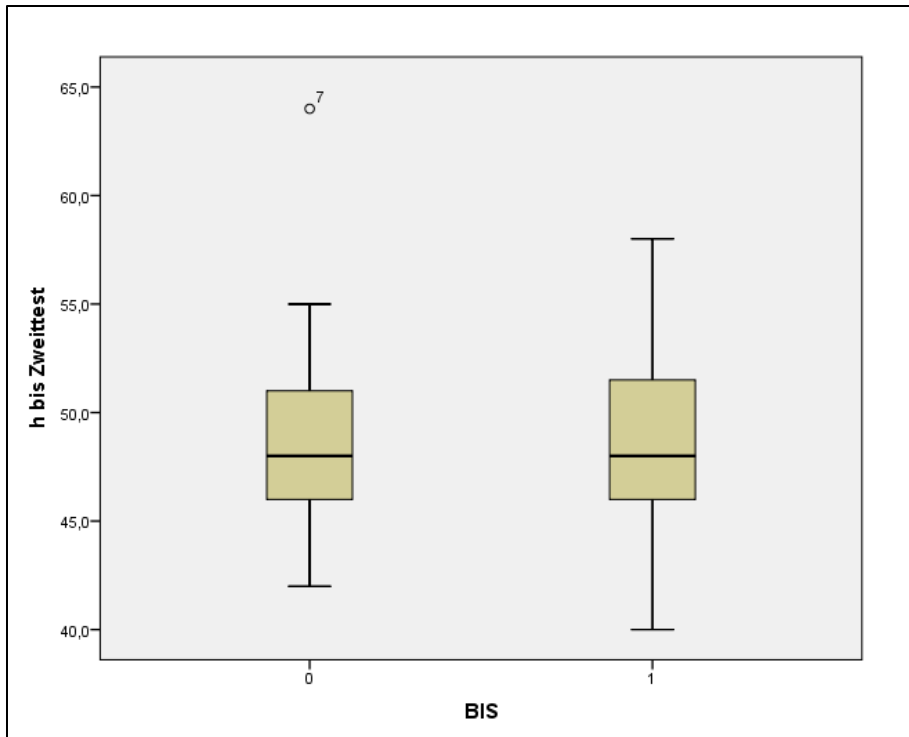


Abb. 35: Stunden von Operationsende bis zum Follow-up in Interventionsgruppe und Referenzgruppe

Der Shapiro-Wilk-Test ergab ubiquitär signifikante Werte, sodass eine geplante lineare Regressionsanalyse aufgrund fehlender Normalverteilung nicht durchgeführt werden konnte.

Alternativ wurde die Veränderung der Subtestergebnisse von präoperativ zu postoperativ mittels verbundenem Wilcoxon-Test (Signed-Rank Test) überprüft. Zur besseren Beurteilbarkeit wurde die Effektstärke mittels Korrelationskoeffizient ( $r$ ) berechnet.

Wie im Kapitel 3.9 beschrieben, lassen sich die Subtests unter den kognitiven Qualitäten Aufmerksamkeit (Subtests I, III, IV, V, VI, VII) und Gedächtnis (Subtests II, VIII, IX) subsumieren. Beide kognitiven Qualitäten wurden unabhängig voneinander ausgewertet.

#### 4.4.1 Ergebnisse des Gesamtkollektivs postoperativ zu präoperativ

##### 4.4.1.1 Vergleich der Subtests im Gesamtkollektiv

In Subtest I und VI zeigte sich postoperativ ein hochsignifikant schlechteres Abschneiden ( $p = 0,000$ ) mit hohen Effektstärken von  $r = .706$  bzw.  $r = .598$ . Subtest II fiel postoperativ ebenfalls hochsignifikant schlechter aus ( $p = 0,002$ ), wenn auch mit einer niedrigen Effektstärke von  $r = .271$ . In den verbleibenden Subtests konnten postoperativ keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Postoperativ kam es sowohl bei der Aufmerksamkeit zu einer signifikanten Verschlechterung ( $p = 0,003$ ) bei geringem Effekt ( $r = .204$ ) als auch beim Gedächtnis ( $p = 0,020$ ), ebenfalls mit geringem Effekt ( $r = .265$ ), wie Tab. 18 zu entnehmen ist.

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,000	.706
Subtest II	0,002	.271
Subtest III	0,234	
Subtest IV	0,319	
Subtest V	0,471	
Subtest VI	0,000	.598
Subtest VII	0,912	
Subtest VIII	0,312	
Subtest IX	0,717	
Gedächtnis	0,020	.265
Aufmerksamkeit	0,003	.204

Tab. 18: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ im Gesamtkollektiv

#### 4.4.1.2 Vergleich der Subtests im Gesamtkollektiv der über 65-Jährigen

In Subtest I und VI zeigte sich postoperativ ein hochsignifikant schlechteres Abschneiden ( $p = 0,000$ ) mit einer hohen Effektstärke ( $r = .746$  und  $r = .672$ ). Subtest II war postoperativ signifikant schlechter ( $p = 0,038$ ) mit einer mittleren Effektstärke ( $r = .305$ ). In den verbleibenden Subtests konnten postoperativ keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (siehe Tab. 19).

Die Aufmerksamkeit war nicht signifikant verschlechtert ( $p = 0,117$ ), jedoch die Qualität Gedächtnis ( $p = 0,027$ ) bei mittlerer Effektstärke ( $r = .327$ ).

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,000	.746
Subtest II	0,038	.305
Subtest III	0,269	
Subtest IV	0,121	
Subtest V	0,850	
Subtest VI	0,000	.672
Subtest VII	0,807	
Subtest VIII	0,337	
Subtest IX	0,703	
Gedächtnis	0,027	.327
Aufmerksamkeit	0,117	

Tab. 19: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ im Gesamtkollektiv ab 65 Jahren



Bei allen Patienten zeigte sich postoperativ ein signifikant bis hochsignifikant schlechteres Abschneiden in den Subtests I, II und VI bei teils hoher Effektstärke im Gesamtkollektiv und auch bei den über 65-Jährigen. In den Qualitäten Aufmerksamkeit und Gedächtnis kam es zu signifikanten Verschlechterungen bei überwiegend schwacher Effektstärke.

#### 4.4.2 Ergebnisse innerhalb der Interventionsgruppe postoperativ zu präoperativ

##### 4.4.2.1 Vergleich der Subtests des Gesamtkollektivs

In Subtest I und VI zeigte sich eine hohe Signifikanz ( $p = 0,000$ ) bei niedrigen Effektstärken von  $r = .288$  und  $r = .131$ . Es kam somit in diesen Subtests postoperativ zu hochsignifikanten Verschlechterungen der Ergebnisse bei jeweils schwachem Effekt. Alle weiteren Subtestergebnisse waren nicht signifikant verändert (siehe Tab. 20).

Das Gedächtnis war nicht signifikant schlechter ( $p = 0,333$ ), jedoch die Aufmerksamkeit ( $p = 0,002$ ) bei mittlerem Effekt ( $r = .385$ ).

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,000	.288
Subtest II	0,359	
Subtest III	0,575	
Subtest IV	0,260	
Subtest V	0,498	
Subtest VI	0,000	.131
Subtest VII	0,454	
Subtest VIII	0,685	
Subtest IX	0,161	
Gedächtnis	0,333	
Aufmerksamkeit	0,002	.385

Tab. 20: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ in Interventionsgruppe

##### 4.4.2.2 Vergleich der Subtests bei den über 65-Jährigen

Im Kollektiv der über 65-Jährigen ergab sich ein ähnliches Bild wie in der Gesamtgruppe: In Subtest I und VI zeigte sich eine hohe Signifikanz ( $p = 0,001$  und  $p = 0,004$ ) bei einer niedrigen Effektstärke ( $r = .282$  und  $r = .167$ ). Alle anderen Subtests waren nicht signifikant verändert. Es kam somit in diesen Subtests postoperativ zu hochsignifikanten Verschlechterungen der Ergebnisse bei jeweils schwachem Effekt. In den verbleibenden Subtests konnten postoperativ keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden.

Weder das Gedächtnis ( $p = 0,119$ ) noch die Aufmerksamkeit ( $p = 0,069$ ) waren postoperativ signifikant verändert (siehe Tab. 21).

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,001	.282
Subtest II	0,227	
Subtest III	0,351	
Subtest IV	0,411	
Subtest V	0,887	
Subtest VI	0,004	.167
Subtest VII	0,653	
Subtest VIII	0,712	
Subtest IX	0,205	
Gedächtnis	0,119	
Aufmerksamkeit	0,069	

Tab. 21: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ in Interventionsgruppe ab 65 Jahren

Innerhalb der Interventionsgruppe bestand in der Gesamtgruppe ein signifikant schlechteres Abschneiden in den Subtests I und VI bei jeweils schwachem Effekt. Zudem war die Aufmerksamkeit bei mittlerem Effekt signifikant schlechter. Bei den über 65-Jährigen waren ebenfalls die postoperativen Subtests I und VI signifikant schlechter als präoperativ bei schwachem Effekt. Die postoperativen Ergebnisse sind somit weitgehend mit denen des Gesamtkollektivs kongruent, bis auf die fehlende Signifikanz in Subtest II.

#### 4.4.3 Ergebnisse innerhalb der Referenzgruppe postoperativ zu präoperativ

##### 4.4.3.1 Vergleich der Subtests des Gesamtkollektivs

In Subtest I bestand eine hohe Signifikanz ( $p = 0,000$ ) mit einer mittleren Effektstärke ( $r = .382$ ). In Subtest II und VI bestand jeweils eine hohe Signifikanz ( $p = 0,000$ ) mit niedrigen Effektstärken von  $r = .253$  und  $r = .146$ . Alle anderen Subtests zeigten keine Signifikanz. Insgesamt kam es zu hochsignifikanten Verschlechterungen postoperativ in den Subtests I, II und VI mit einem mittleren Effekt bei Subtest I sowie schwachem Effekt bei den Subtests II und VI. In den verbleibenden Subtests konnten postoperativ keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (siehe Tab. 22).

Die kognitive Qualität Gedächtnis imponierte postoperativ signifikant schlechter als präoperativ ( $p = 0,024$ ) bei mittlerem Effekt ( $r = .278$ ), die Qualität Aufmerksamkeit jedoch nicht ( $p = 0,327$ ).

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,000	.382
Subtest II	0,000	.253
Subtest III	0,274	
Subtest IV	0,691	
Subtest V	0,744	
Subtest VI	0,000	.146
Subtest VII	0,319	
Subtest VIII	0,311	
Subtest IX	0,444	
Gedächtnis	0,024	.278
Aufmerksamkeit	0,327	

Tab. 22: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ in Referenzgruppe

#### 4.4.3.2 Vergleich der Subtests Im Kollektiv der über 65-Jährigen

In den Subtests I und VI zeigte sich postoperativ ein hochsignifikant schlechteres Abschneiden ( $p = 0,000$ ) bei einer hohen Effektstärke ( $r = .543$ ) bzw. einer niedrigen Effektstärke ( $r = .253$ ). In den verbleibenden Subtests konnten postoperativ keine signifikanten Veränderungen festgestellt werden (siehe Tab. 23).

Die kognitiven Qualitäten Gedächtnis ( $p = 0,163$ ) und Aufmerksamkeit ( $p = 1,0$ ) waren nicht signifikant verändert.

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,000	.543
Subtest II	0,076	
Subtest III	0,416	
Subtest IV	0,156	
Subtest V	0,719	
Subtest VI	0,000	.253
Subtest VII	0,311	
Subtest VIII	0,310	
Subtest IX	0,424	
Gedächtnis	0,163	
Aufmerksamkeit	1,0	

Tab. 23: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zu präoperativ in Referenzgruppe ab 65 Jahren

Innerhalb der Referenzgruppe bestand in allen Altersklassen postoperativ ein signifikant schlechteres Abschneiden in den Subtests I, II und VI sowie beim Gedächtnis. Bei den über 65-Jährigen waren postoperativ die Subtests I und VI signifikant schlechter. Diese Ergebnisse sind mit denen des Gesamtkollektivs weitgehend kongruent.

#### 4.4.4 Ergebnisse der Subtests zwischen Interventions- und Referenzgruppe

##### 4.4.4.1 Präoperativer Vergleich des Gesamtkollektivs

Bei Subtest VII bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,049$ ). Die mittleren Ränge der Referenzgruppe (72,08) fielen deutlich höher aus als in der Interventionsgruppe (59,12) bei einer geringen Effektstärke von  $r = .172$ . Alle weiteren Subtests zeigten keine signifikanten Unterschiede.

Aufmerksamkeit ( $p = 0,929$ ) und Gedächtnis ( $p = 0,773$ ) differierten nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen (siehe Tab. 24).

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,331	
Subtest II	0,263	
Subtest III	0,867	
Subtest IV	0,762	
Subtest V	0,404	
Subtest VI	0,410	
Subtest VII	0,049	.172
Subtest VIII	0,489	
Subtest IX	0,349	
Gedächtnis	0,773	
Aufmerksamkeit	0,929	

Tab. 24: SKT-Subtest-Vergleich präoperativ zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe

##### 4.4.4.2 Präoperativer Vergleich der Patienten ab 65 Jahren

Bei Subtest IV zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,047$ ) bei einem mittleren Rang von 19,75 in der Interventionsgruppe und 27,59 in der Referenzgruppe mit einer niedrigen Effektstärke ( $r = .292$ ). Bei Subtest VII zeigte sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,006$ ) bei einem mittleren Rang von 18,31 in der Interventionsgruppe und 29,16 in der Referenzgruppe mit einer mittleren Effektstärke von  $r = .404$ . Alle weiteren Subtests zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Aufmerksamkeit ( $p = 0,731$ ) und Gedächtnis ( $p = 0,870$ ) waren nicht signifikant verändert (siehe Tab. 25).

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,466	
Subtest II	0,180	
Subtest III	0,324	
Subtest IV	0,047	.292
Subtest V	0,574	
Subtest VI	0,098	
Subtest VII	0,006	.404
Subtest VIII	0,444	
Subtest IX	0,441	
Gedächtnis	0,870	
Aufmerksamkeit	0,731	

Tab. 25: SKT-Subtest-Vergleich präoperativ zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren

#### 4.4.4.3 Postoperativer Vergleich des Gesamtkollektivs

In Subtest I bestand ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen ( $p = 0,019$ ) bei einem mittleren Rang von 57,88 in der Interventionsgruppe und 73,36 in der Referenzgruppe mit einer Effektstärke von  $r = .206$ . Alle weiteren Subtests zeigten keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 26).

Aufmerksamkeit ( $p = 0,442$ ) und Gedächtnis ( $p = 0,090$ ) differierten nicht signifikant.

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,019	.206
Subtest II	0,330	
Subtest III	0,689	
Subtest IV	0,598	
Subtest V	0,328	
Subtest VI	0,404	
Subtest VII	0,232	
Subtest VIII	0,374	
Subtest IX	0,664	
Gedächtnis	0,090	
Aufmerksamkeit	0,442	

Tab. 26: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe

#### 4.4.4.4 Postoperativer Vergleich der Patienten ab 65 Jahren

In keinem der Subtests zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Aufmerksamkeit ( $p = 0,378$ ) und Gedächtnis ( $p = 0,729$ ) differierten ebenfalls nicht signifikant (siehe Tab. 27).

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,193	
Subtest II	0,752	
Subtest III	0,594	
Subtest IV	0,186	
Subtest V	0,119	
Subtest VI	0,162	
Subtest VII	0,063	
Subtest VIII	0,982	
Subtest IX	0,308	
Gedächtnis	0,729	
Aufmerksamkeit	0,378	

Tab. 27: SKT-Subtest-Vergleich postoperativ zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren

#### 4.4.4.5 Vergleich der Subtest-Differenzen beider Testzeitpunkte

Um unser Forschungsanliegen zu beantworten, verglichen wir die Subtest-Differenzen von postoperativem zu präoperativem Ergebnis zwischen der Interventions- und der Referenzgruppe. In allen Altersklassen zeigte sich lediglich bei Subtest I eine Tendenz zur Signifikanz ( $p = 0,058$ ). In der Interventionsgruppe betragen die mittleren Ränge 71,83, in der Referenzgruppe 59,36 (siehe Tab. 28).

SKT-Subtestdifferenz	(p)	(r)
Subtest I	0,058	
Subtest II	0,162	
Subtest III	0,674	
Subtest IV	0,627	
Subtest V	0,772	
Subtest VI	0,851	
Subtest VII	0,279	
Subtest VIII	0,669	
Subtest IX	0,143	

Tab. 28: SKT-Subtestdifferenz-Vergleich zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe

Beim Vergleich der über 65-Jährigen zeigten sich ebenfalls keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Subtest-Differenzen (siehe Tab. 29).

SKT-Subtestdifferenz	(p)	(r)
Subtest I	0,168	
Subtest II	0,937	
Subtest III	0,848	
Subtest IV	0,757	
Subtest V	0,877	
Subtest VI	0,877	
Subtest VII	0,445	
Subtest VIII	0,804	
Subtest IX	0,108	

Tab. 29: SKT-Subtestdifferenz-Vergleich zw. Interventionsgruppe und Referenzgruppe ab 65 Jahren

#### 4.4.5 Einfluss des Bildungsgrades

Postoperativ zeigten sich – wie auch im Gesamtkollektiv – die Subtests I und VI in allen drei Bildungsgraden (mehrheitlich hoch)signifikant verschlechtert im Vergleich zur Vortestung. In der Gruppe des Bildungsgrades 3 war zudem Subtest II postoperativ hochsignifikant schlechter (siehe Tab. 30).

SKT-Subtest	Bildungsgrad 1 (p)	Bildungsgrad 2 (p)	Bildungsgrad 3 (p)
Subtest I	0,000	0,000	0,000
Subtest II	0,267	0,133	0,004
Subtest III	0,227	0,666	0,465
Subtest IV	0,522	0,571	0,077
Subtest V	0,905	0,479	0,921
Subtest VI	0,014	0,000	0,002
Subtest VII	0,925	0,786	0,740
Subtest VIII	0,454	0,214	0,526
Subtest IX	0,208	0,355	0,322

Tab. 30: SKT-Subtestergebnis postoperativ zu präoperativ in Relation zum Bildungsgrad

Im Vergleich der Subtestdifferenzen post- zu präoperativ zwischen den Bildungsgraden schnitt lediglich in der Gesamtgruppe bei Subtest I die Bildungsgruppe 3 im Vergleich zur Bildungsgruppe 1 signifikant schlechter ab ( $p = 0,034$ ). Sonst zeigte sich weder in der Gesamtgruppe noch bei den über 65-Jährigen ein signifikanter Unterschied.

Eine statistische Überprüfung der Subtestergebnisse zwischen der Interventions- und Referenzgruppe war statistisch nicht sinnvoll, da die Fallzahl in den einzelnen Bildungsgraden zu gering für eine aussagekräftige statistische Auswertung war.

#### 4.4.6 Vergleich der NNH-Operierten mit dem Gesamtkollektiv ohne NNH-Patienten

Weil die weit häufigste Indikation für eine NNH-Operation die CRS ist und eine CRS mit kognitiven Störungen einhergeht (46), verglichen wir die präoperativen SKT-Ergebnisse der an den Nasennebenhöhlen operierten Patienten mit denen der anderen Patienten. In der folgenden Übersicht sind die Subtests des Gesamtkollektivs mit denen der NNH-Operierten verglichen sowie die Summation der Subtests zu den Qualitäten Gedächtnis und Aufmerksamkeit.

Zwischen den einzelnen Subtests zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

Bei der kognitiven Qualität Gedächtnis war das Ergebnis der NNH-Patienten jedoch signifikant schlechter ( $p = 0,006$ ) mit schwachem Effekt ( $r = .241$ ), wie Tab. 31 zu entnehmen ist.

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,526	
Subtest II	0,162	
Subtest III	0,520	
Subtest IV	0,273	
Subtest V	0,816	
Subtest VI	0,218	
Subtest VII	0,484	
Subtest VIII	0,259	
Subtest IX	0,314	
Gedächtnis	0,006	.241
Aufmerksamkeit	0,247	

Tab. 31: SKT-Subtestergebnis präoperativ zw. NNH-Operierten und Gesamtkollektiv ohne NNH-Patienten

Auch postoperativ bestätigte sich das präoperative Ergebnis. Alle Subtests waren für sich genommen nicht signifikant. Allerdings war das Gedächtnis in der NNH-Gruppe signifikant schlechter als bei der Vergleichsgruppe ( $p = 0,041$ ) bei schwachem Effekt ( $r = .179$ ), wie Tab. 32 zu entnehmen ist.

SKT-Subtests	(p)	(r)
Subtest I	0,527	
Subtest II	0,407	
Subtest III	0,383	
Subtest IV	0,421	
Subtest V	0,790	
Subtest VI	0,155	
Subtest VII	0,528	
Subtest VIII	0,122	
Subtest IX	0,702	
Gedächtnis	0,041	.179
Aufmerksamkeit	0,235	

Tab. 32: SKT-Subtestergebnis postoperativ zw. NNH-Operierten und Gesamtkollektiv ohne NNH-Patienten



## 5 Diskussion

Aus klinischen Beobachtungsstudien ist bekannt, dass die POCD gehäuft nach großen Operationen, Sekundäreingriffen sowie bei Komplikationen auftritt (1). Diese Auslöser sind in der HNO eher selten. Daher steht das Operationsfeld der HNO derzeit nicht im Fokus der POCD-Forschung. Dies war ein Ansporn, mit dieser Arbeit einen kleinen Beitrag zum noch sehr geringen Forschungsstand zu POCD bei HNO-Eingriffen zu leisten. Ein zusätzliches „Problem“ in der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde ist das geringe Durchschnittsalter operierter Patienten. Da die POCD eher bei älteren Menschen auftritt (2,20,118), ist der Forschungsdruck hier mutmaßlich geringer als in Fachdisziplinen mit Patienten eines höheren Durchschnittsalters. Eine Forschungsgruppe um Prof. Soler, South Carolina, USA forscht derzeit zu kognitiven Störungen bei CRS. In einer Arbeit von 2015 (46) konnten Soler et al. nachweisen, dass Patienten mit einer chronischen Rhinosinusitis signifikant häufiger an Fatigue und einer kognitiven Dysfunktion litten als die Vergleichsgruppe. In Folgearbeiten von 2016 (47) und 2019 (48) konnten Alt et al. bzw. Yoo et al. zeigen, dass eine endoskopische Sanierung im Follow-up ca. zehn Monate nach Operation signifikante kognitive Verbesserungen erbrachte. Die genannten Studien sind mit unserer Arbeit nicht vergleichbar. Die zitierten Arbeiten zeigten, dass kognitive Störungen durch Operationen verbessert werden konnten. In unserem Fall war die Fragestellung entgegengesetzt: Treten bei HNO-Eingriffen Kognitionsstörungen auf? Auch das Follow-up erfolgte zum jeweils unterschiedlichen Zeitpunkt der POCD, dort zur späten, bei uns zur frühen Phase.

In der vorliegenden doppelt-blinden Studie wurden 130 Personen mit einem Durchschnittsalter von 54 Jahren auf eine postoperative kognitive Dysfunktion untersucht. 64 Patienten wurden der Interventionsgruppe mit einer BIS-Monitoring-gesteuerten Anästhesie zugeordnet; die 66 Patienten in der Referenzgruppe erhielten eine konventionell klinisch gesteuerte Anästhesie. Das Follow-up erfolgte zwei Tage post operationem mit einer abgewandelten Form des SKT. Die Auswertung der Subtest-Rohdaten erfolgte anhand des verbundenen Wilcoxon-Tests und des Mann-Whitney-U-Tests aufgrund fehlender Normalverteilung. Anhand der Bedside-Tests CAM-ICU und Nu-DESC konnten wir ein postoperatives Delir ausschließen.

Insgesamt zeigte das Gesamtkollektiv postoperativ keine Verbesserungen in einem Subtest oder einer der kognitiven Fähigkeiten Aufmerksamkeit bzw. Gedächtnis. Signifikant schlechter fielen die postoperativen Ergebnisse der Subtests I, II und VI aus. Dies spiegelt sich auch in der Einzelbetrachtung von Interventions- und Referenzgruppe wider. Sowohl Subtest I als auch Subtest VI fielen in beiden Gruppen signifikant schlechter aus. Im Vergleich der Interventions- mit der Referenzgruppe zeigte sich präoperativ die

Referenzgruppe zufällig signifikant schlechter in den Subtests VII und den Subtests IV und VII (im Vergleich der Patienten ab 65 Jahre) als die Interventionsgruppe. Postoperativ war in der Referenzgruppe der Subtest I signifikant schlechter bei schwacher Effektstärke. Die Subtest-Differenzen von postoperativ zu präoperativ zeigten keinerlei signifikante Unterschiede im Vergleich beider Gruppen. Dies stützt unsere Hypothese, dass es keinen Unterschied zwischen einer klinisch gesteuerten vs. einer BIS-Monitoring-gesteuerten Narkose bezüglich der Auftrittswahrscheinlichkeit einer POCD gibt.

## 5.1 Studiendesign

### 5.1.1 Zeitpunkt der Testungen

Die präoperative Testung erfolgte im Rahmen der Erstvorstellung des Patienten in der HNO-Ambulanz. Dieser Zeitpunkt liegt in der Regel  $7 \pm 4$  Tage vor der Operation. Rasmussen et al. empfehlen diesen Zeitpunkt als Ersttestung (119), da bei zu geringem zeitlichen Abstand zur Operation eine Steigerung der Angst festzustellen sei. Diese könne zu einem Ergebnis schlechterer Qualität führen und somit den Unterschied von prä- zu postoperativem Test mit einer falsch negativen Testung auf die POCD minimieren.

Die POCD wird in eine frühe und eine späte Phase eingeteilt (17). Die frühe Phase umfasst im Allgemeinen den Zeitraum „Stunden bis Tage“, die späte Phase „Wochen bis Monate/Jahre“ post operationem. In bisherigen Studien erfolgte die postoperative SKT-Durchführung daher zu sehr unterschiedlichen Zeitpunkten; angefangen von kurz nach Erwachen aus der Narkose (120) bis hin zu mehreren Monaten oder Jahren (1,54) nach Operation/Narkose. Für diese Arbeit war allein die frühe POCD relevant, denn eines unserer Ziele war, zur Verbesserung der Fast-track-Rehabilitation beizutragen. Die durchschnittliche Liegedauer in unserer HNO-Klinik liegt bei 3,4 Kalendertagen (Stand 2015). Wir wählten daher als Zeitpunkt der postoperativen Testung den zweiten postoperativen Tag (Operationstag + 2). Zu diesem Zeitpunkt waren von den eingeschlossenen 131 Patienten noch 130 Patienten stationär. Erkenntnisse über die postoperativen kognitiven Fähigkeiten wenige Stunden nach Erwachen aus der Narkose haben eher theoretischen Charakter. Viel eher war für uns relevant, ob ein Patient kurz vor Entlassung aus der klinischen Betreuung mit kognitiven Defiziten zu tun hat.

Bisher ist nicht geklärt, zu welchem Zeitpunkt eine POCD auftritt und wie lange sie anhält. Problematisch zeigt sich hier, dass je nach Untersuchungszeitpunkt unterschiedliche Ergebnisse bei den Kognitionstests erzielt werden (24,121). Nach ein bis zwei Jahren wiesen

bei Abildstrom et al. (2) 10,4% aller getesteten Patienten eine kognitive Dysfunktion auf. Lediglich drei der 318 Patienten (0,9%) zeigten eine POCD zu allen drei Testzeitpunkten. In mehreren Studien trat ein ähnlich unklarer Effekt ein: Viele Patienten, bei denen mehrere Monate nach Operation eine POCD diagnostiziert wurde, hatten diese kurze Zeit nach OP noch nicht (24–26). Hier stellt sich die Frage nach der Ursache. Von einem statistischen Zufall kann aufgrund der Häufung dieses Phänomens nicht ausgegangen werden. Vielmehr wird diskutiert, ob und wie folgende Faktoren ursächlich verantwortlich sind bzw. sein können: Verfassung/Stimmung/Konzentration des Patienten, Medikamenteneinnahme, Brillennutzung, Testort, Uhrzeit oder Abhängigkeit vom Untersucher (24). Des Weiteren könnte die simple „Liegt vor – liegt nicht vor“-Einteilung zu falschen Ergebnissen führen: Patienten könnten bei einem knappen Ergebnis zunächst gerade noch in die „Gesund“-Gruppe fallen, bei der späteren Testung jedoch knapp in die POCD-Gruppe (2,24).

Daher gibt es bislang keine Standardzeitpunkte zur postoperativen Testung. Eine häufigere Nachtestung als unsere einmalige in der frühen postoperativen Phase könnte insofern sinnvoll oder sogar vonnöten sein, um hierüber Klarheit zu gewinnen. Vielfach wird sich an den Testungszeitpunkten der ISPOCD-Studien orientiert (1,8). Es war jedoch unser Anliegen, die Zweittestung zu einem Zeitpunkt durchzuführen, der für unseren klinischen Alltag Relevanz besitzt und dem Kliniker eine Differenzierung zwischen den verschiedenen postoperativen Störungen ermöglicht. Ein zu weiter Abstand von Operation zur Testung wäre hier wenig hilfreich und eine häufigere Testung nicht praktikabel gewesen.

### **5.1.2 Das Patientenkollektiv**

Viele Patienten, die den Ein- und Ausschlusskriterien entsprachen, wurden nicht eingeschlossen. Die meisten infrage kommenden Patienten fielen durchs klinische Raster, weil häufig kein Studienleiter zur Verfügung stand, der die Patienten hätte einschließen können. Andere Patienten konnten nicht eingebunden werden, weil sie Bedenken hatten. Manche Patienten hatten Bedenken bezüglich der Studie; sie fürchteten, die Teilnahme könne ihre Gesundheit gefährden. Andere Patienten lehnten wegen des zeitlichen Aufwands ab.

Im Laufe der Patientenrekrutierung zeichnete sich ab, dass es insgesamt ein recht junges Patientenkollektiv würde mit der Folge, dass eine statistische Auswertung der über 65-Jährigen kaum hätte vorgenommen werden können. Um anhand der durchschnittlichen HNO-Patientenklientel eine reliable Aussage treffen zu können, hätten wir deutlich mehr als die geplanten 64 Patienten pro Gruppe einschließen müssen. Darum schlossen wir im Lauf

der Rekrutierung nur noch Patienten von mindestens 65 Jahren ein. In der ISPOCD1-Studie wurde eine signifikante Häufung von POCD ab 60 Jahren festgestellt (1). Unsere Grenze als Risikogruppe legten wir bei 65 Jahren fest. Eine Untergrenze von 60 Jahren hätte zu einer deutlich größeren Gruppe von „Alten“ geführt (N = 62 statt N = 46) und ist sicherlich ein Kritikpunkt an dieser Arbeit. Allerdings muss man berücksichtigen, dass in den mehr als 20 Jahren seit der ISPOCD1-Studie die Lebenserwartung sowohl bei den Männern als auch den Frauen um ca. 4 Jahre gestiegen ist (122). Insofern ist fraglich, ob die Untergrenze für die „Alten“ bei 60 Jahren von Dauer ist oder im Lauf der Jahre angehoben werden sollte. Auch hierauf könnten künftige Studien einen Fokus legen. Beispielsweise könnte das Alter des Renteneintritts eine Grenze darstellen, da das für viele Menschen eine Zäsur ist, an der ein neuer Lebensabschnitt beginnt.

### 5.1.3 Ein-/Ausschlusskriterien

Wie bereits beschrieben, tritt die POCD bei kleineren Operationen mutmaßlich seltener auf (54). Insofern versuchten wir, Kurzeingriffe in der Studie zu vermeiden, indem wir eine zulässige geplante Mindestoperationsdauer von 45 Minuten ansetzten. Ob diese Mindestoperationsdauer zu kurz gegriffen ist und der zulässige Grenzwert bei 90 Minuten oder noch höher hätte liegen müssen, kann hier nicht abschließend geklärt werden. Die geschätzte Operationsdauer wird präoperativ festgelegt. Wäre als Ausschlusskriterium eine definitive Operationsdauer von weniger als 45 Minuten festgelegt worden, hätten nur 108 Operationen ausgewertet werden können. Dass 22 Operationen kürzer als eine Dreiviertelstunde dauerten, ist sicherlich eine Limitation dieser Arbeit. Bisher wird nur eine Unterscheidung von „kleineren“ und „größeren“ Operationen gemacht ohne Konkretisierung, wo der Cut off liegt. In künftigen Arbeiten könnte also der Zusammenhang von Operationsdauer und Häufigkeit einer POCD eruiert werden.

Wir definierten eine aktuelle onkologische Behandlung als Ausschlusskriterium, um ein homogeneres Patientenkollektiv zu erhalten und klarere Aussagen zu den Messwerten treffen zu können. Vermutlich war diese Befürchtung unbegründet, da onkologische Operationen bislang nicht als eigenständiger Risikofaktor für die POCD ausgemacht werden konnten (1,20).

### 5.1.4 Bildungsgrad

Ein geringes Bildungsniveau wurde mehrfach als Risikofaktor für eine POCD ausgemacht (123,124). Meng & D'Arcy bringen dies in Verbindung mit einem geringeren

sozioökonomischen Status und einer geringeren kognitiven Reserve (125). Diese geringere kognitive Reserve bilde einen geringeren Puffer in Belastungssituationen wie einer Operation oder Narkose (66,126).

In dieser Studie wurde das Bildungsniveau anamnestisch in drei Grade unterteilt, wobei Grad 1 das geringste und Grad 3 das höchste Bildungslevel darstellt. In Abb. 36 zeigt sich, dass der Bildungsgrad in unserem Patientenkollektiv stark altersabhängig war. So waren nur sechs von 42 Patienten des Bildungsgrades 3 über 65 Jahre alt. Beim Bildungsgrad 1 jedoch waren 15 der 19 Patienten mindestens 65 Jahre alt.

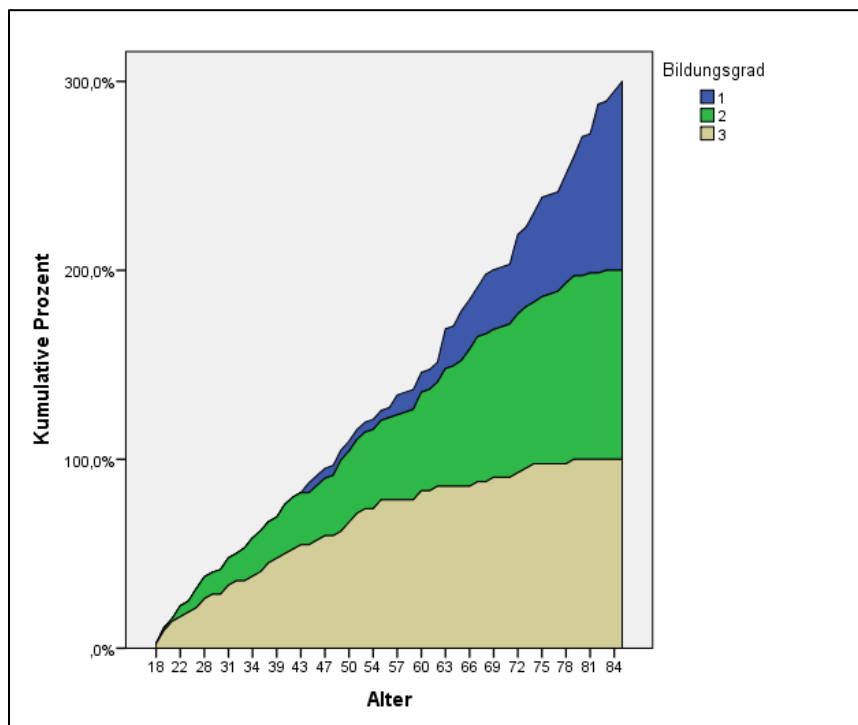


Abb. 36: Korrelation von Alter und Bildungsgrad

Unsere Einteilung des Bildungsniveaus ist mit der internationalen Literatur schwer vergleichbar. Die in Deutschland möglichen Abschlüsse sind international nicht verbreitet. Im Regelfall wird sich am US-amerikanischen Highschool-System orientiert – dort bedeutet 1: weniger als Highschool-Abschluss; 2: Highschool-Abschluss; 3: mehr als Highschool-Abschluss, z.B. College. Teilweise wird versucht, die verschiedenen Bildungssysteme vergleichbar zu machen (64). In dieser Studie wurde – wie auch international üblich – eine Abstufung in drei Grade vorgenommen, um eine differenzielle Betrachtung des Bildungsniveaus vorzunehmen.

Ob die von uns gewählte Einteilung Abstufung zwischen drei Graden optimal ist, kann man diskutieren. Zur Einteilung lassen sich verschiedene Einflussfaktoren heranziehen. Der

Ausbildungsabschluss ist eine Variable, die wir in unserem Schema aufgriffen; die Ausbildungsdauer fragten wir jedoch nicht ab, auch wenn die kognitive Reserve in direkter Abhängigkeit zu dieser Variable stehen soll (64). Als Parameter hätten wir den ökonomischen Status hinzuziehen können (127). Da dieser jedoch aus vielen Komponenten besteht – etwa Gehalt (pro Haushalt vs. pro Person), Besitz oder Einkommen aus anderen Quellen wie Erbe, Vermögensanteilen, Unterhalt, Boni oder Rente –, wäre es für die vorliegende Studie zu komplex gewesen, ihn zu erheben.

In der Literatur werden das Alter sowie der Bildungsgrad als Risikofaktoren für eine POCD diskutiert (1,54). Es gibt jedoch keine Studie, in der diese zwei Faktoren, die sich zumindest in unserer Arbeit deutlich bedingen, separat betrachtet wurden. Dies sollte aber unbedingt geschehen, um keinen systematischen Fehler zu begehen. Sind die „Alten“ also stärker gefährdet eine POCD zu erleiden, weil sie im Allgemeinen einen geringeren Bildungsgrad haben? Oder sind die gering Gebildeten gefährdeter, weil sie auch älter sind?

Bis auf SKT-Subtest I (Gegenstände benennen) ließen sich in unserer Studie keine Unterschiede zwischen den Patienten des hohen und des niedrigen Bildungsgrades bezüglich einer postoperativen Verschlechterung der SKT-Subtests feststellen. Bei Subtest I schnitt die höchste Bildungsgruppe signifikant schlechter ab als die Bildungsgruppe 1 ( $p = 0,034$ ). Dies widerspricht der Literatur, die eher bei bildungsferneren Menschen postoperative kognitive Einschränkungen sieht (1,54). Allerdings ist das Ergebnis zu den allgemeinen Ergebnissen dieser vorgelegten Studie kongruent, in der die SKT-Subtests I und VI postoperativ über alle Altersklassen und Bildungsgrade hinweg signifikant schlechter ausfielen. Weiterhin ist im Vergleich zur Literatur nicht erklärbar, warum einzig bei den Patienten mit dem höchsten Bildungslevel neben den Subtests I und VI auch Subtest II postoperativ signifikant schlechter ausfiel als präoperativ.

### **5.1.5 Nasennebenhöhlenoperation**

Die Datenlage zur POCD bei HNO-Eingriffen ist, wie in der Literatordiskussion (siehe 2.2.6) dargelegt, dürftig. Einzig zum Thema cognitive decline und CRS existieren mehrere Veröffentlichungen. Bei 46 unserer Patienten wurde eine Nasennebenhöhlen-Operation durchgeführt (siehe Abb. 1). Die Operationsindikation ist in der Regel die CRS. Weitere Indikationen sind Mukozelen, invertierte Papillome sowie seltenere Erkrankungen wie Mykosen. Weitere Indikationen, die aufgrund von Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen wurden, sind u.a. Tumoroperationen, die Orbitalphlegmone, Fremdkörperextraktionen oder Defektdeckungen an der Schädelbasis. Die CRS als chronische Infektion geht gehäuft mit

einer kognitiven Dysfunktion einher (46). Die ursächlichen Zusammenhänge zwischen chronischen Infektionen und kognitiven Störungen sind nicht bekannt (49). In unserer Arbeit konnten wir eine präoperative Gedächtnis-Einschränkung der NNH-Patienten im Vergleich zum Restkollektiv nachweisen ( $p = 0,006$ ), die sich auch postoperativ noch nachweisen ließ ( $p = 0,041$ ). Da wir die Indikation zur jeweiligen Nasennebenhöhlenoperation jedoch nicht erfassten, können wir nicht mit Sicherheit sagen, dass das schlechtere Ergebnis auf eine CRS zurückzuführen ist, wie in der Literatur beschrieben. In zwei Studien wurde eine kognitive Verbesserung nach sanierender NNH-Operation nachgewiesen (47,48). Das postoperative Follow-up fand nach  $11,5 \pm 4,5$  Monaten bzw.  $9,5 \pm 5,0$  Monaten statt. Die kognitive Besserung wurde also im long-term-Bereich – der späten POCD-Phase – erreicht bzw. nachgewiesen. Da unsere postoperative Testung mit  $2 \pm 0$  Tagen in die frühe Phase fiel, ist hier eine Vergleichbarkeit unserer Arbeit mit den anderen Studien nicht möglich. Im Regelfall geht man von einer Restitutio der Wundverhältnisse nach Nasennebenhöhlenoperation von einem Monat aus. Insofern ist es auch nicht verwunderlich, dass bei unserer Zweittestung kein Unterschied der kognitiven Leistung zum präoperativen Vergleich der NNH-Gruppe zu den anderen festzustellen war. Auch postoperativ war die Gedächtnisleistung der NNH-Gruppe signifikant schlechter ( $p = 0,041$ ), ohne dass einzelne Subtests signifikant verändert gewesen wären.

### 5.1.6 Testbatterie

Bislang gibt es noch keinen Goldstandard bezüglich des Nachweises einer POCD (7). Daher werden in den klinischen Studien diverse Tests verwendet, die auf unterschiedliche Bereiche der Kognition abzielen. So ist es denkbar, dass bei Patienten allein aufgrund der Testauswahl unterschiedliche Ergebnisse bezüglich einer postoperativen kognitiven Dysfunktion erzielt würden. Eine mögliche Lösung dieses Problems besteht in einer möglichst ausführlichen klinischen Beurteilung des neurokognitiven Status. Diese dauert jedoch ca. zweieinhalb Stunden (9). Vielfach wird sich an der Testbatterie der ISPOCD-Studien orientiert (1,8).

Ein Ziel unserer Arbeit war es, die POCD mit einem möglichst geringen Aufwand im klinischen Alltag diagnostizierbar zu machen. Daher beschränkte sich unser Testrahmen auf eine einzelne POCD-Untersuchung mittels dem SKT zu den Qualitäten Aufmerksamkeit und Gedächtnis. Zur Unterscheidbarkeit zum recht ähnlichen POD wählten wir mit dem Nu-DESC und CAM-ICU zwei etablierte Bedside-Tests, die vornehmlich auf Intensivstationen eingesetzt werden. Die geringe Größe des Testrahmens unserer Studie birgt zweierlei Risiken: Erstens könnte bei lediglich einem Test eine POCD fälschlicherweise ausgeschlossen werden, da ein

einzelner Test nicht alle zu untersuchenden Ebenen der Kognition testen kann; zweitens bemüht sich die internationale Forschungsgemeinschaft derzeit um einen einheitlichen Testrahmen, um die Studien besser vergleichbar zu machen (31,128), womit unsere Arbeit nicht eingeschlossen ist.

Dennoch muss an der Testbatterie im Allgemeinen noch geforscht werden. Lewis et al. konnten in einer Studie zu Herzbypass-Operationen nachweisen, dass die Häufigkeit der diagnostizierten POCD mit der Testanzahl pro Patient zunimmt (10). Ließe sich dieses Ergebnis verallgemeinern, müssten zukünftige Studien einen größtmöglichen Testumfang haben. Das hätte negative Folgen für Patienten, Krankenhäuser und künftige Studien, weil eine hohe Anzahl von Tests mit hohem zeitlichem und finanziellem Aufwand verbunden ist. Die Konsequenz wäre für die Patienten voraussichtlich, im Regelfall nicht mehr auf postoperative Störungen hin untersucht und entsprechend adäquat versorgt zu werden mit daraus resultierender erhöhter Morbidität und Mortalität (19,20). Krankenhäuser sähen sich finanziell und zeitlich nicht mehr in der Lage, Patienten auf die POCD zu untersuchen. Dies würde mutmaßlich zu einer schlechteren medizinischen Versorgung und konsekutiv zu längeren Klinikverweildauern führen. Die Anzahl der Studien zu postoperativen Störungen nähme aufgrund des deutlichen Mehraufwandes ab, was sich in weniger validem Wissen zur POCD niederschläge. Eine zweite Interpretation der steigenden Zahl von Pathologien bei erhöhter Testzahl ist, dass falsch positive Ergebnisse vorliegen. Hier wäre zu klären, ob verwendete Tests teilweise falsche Erkenntnisse zulassen, falsch durchgeführt oder ausgewertet wurden oder gänzlich ungeeignet sind. In diesem Fall müsste in weiteren Studien eine Re-Evaluierung erfolgen, um ungeeignete Tests oder fehlerhafte Rückschlüsse zu detektieren.

Ein weiterer Grund für die Häufung pathologischer Befunde bei höherer Testzahl mag auch rein statistischer Art sein. Ein Vergleich soll dies veranschaulichen: Je mehr Seiten ein Buch hat, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, Schreibfehler zu finden. Für unseren konkreten Fall heißt das, dass alle Tests für sich genommen gut testen – und dennoch eine gewisse Zahl fehlerhaft durchgeführt oder ausgewertet wurde oder rein zufällig statistisch auffällig war. U.a. findet der MMSE weiterhin vielfach Verwendung. Aufgrund des bekannten Lerneffektes ist er jedoch zur Quantifizierung der POCD nicht sinnvoll (36), sondern eher zur Identifikation von Patienten mit einem erhöhten Risiko für eine POCD. Es muss in zukünftigen Studien also geklärt werden, welche und wie viele Tests nötig sind, um eine POCD sicher bestätigen oder ausschließen zu können.



### 5.1.7 Narkosemonitoring und perioperatives Management

In unserer Klinik erfolgt eine individualisierte Prämedikation, häufig jedoch werden – wie beschrieben – Narkosen mit Midazolam prämediziert. In einer Arbeit von Dressler et al. (129) konnten bei Propofol/Remifentanyl-Narkosen von ein bis zwei Stunden Dauer mit vorhergehender Midazolam-Prämedikation noch am Folgetag Gedächtnisstörungen mittels SKT nachgewiesen werden. Allerdings fand unsere postoperative Testung am zweiten postoperativen Tag statt. Ob die Prämedikation mittels Midazolam in unserer Studie mit den signifikant schlechteren postoperativen Werten beim SKT in Zusammenhang steht, ist zu hinterfragen. Da in der Studie einzig am ersten postoperativen Tag getestet wurde, ist unklar, ob die kognitive Störung auch noch am 2. postoperativen Tag bestand oder sich vielleicht sogar ausgeweitet hätte. Es wäre auch sinnvoll, in Folgeuntersuchungen abzuklären, wie lange die Kognitionsstörung nach Midazolam-Prämedikation andauert.

Zwischen der BIS-Monitoring-gesteuerten und der Referenzgruppe ließ sich in dieser Arbeit postoperativ kein signifikanter Unterschied in den Subtests des SKT nachweisen – abgesehen von Subtest I mit geringer Effektstärke. Die Literatur äußert sich uneinheitlich bezüglich des Effekts EEG-gesteuerter Narkose auf die postoperative Kognition im Vergleich zu konventionell gesteuerter Narkose. Primär ist unklar, ob das EEG-Monitoring überhaupt eine Verringerung der postoperativen Kognitionsstörung bewirkt (58). Liu (90) sieht Vorteile bei der BIS-Monitoring-gesteuerten Narkose. Chan et al. stellten zwar in der frühen Phase keine Verbesserung durch das BIS-Monitoring fest, wohl aber nach drei Monaten postoperativ (94). Eine andere Arbeit fand höhere Awareness-Raten in der BIS-Monitoring-Gruppe (92). Eine Cochrane-Übersichtsarbeit formuliert die Vorteile der EEG-gesteuerten Narkose eher konjunktivisch (91), wie in der Literaturdiskussion dargelegt (siehe Kapitel 2.5.1).

Zudem ist unklar, ob tiefere oder flachere Narkosen erstrebenswert sind. Monk et al. (57) fanden bei tieferen Narkosen ( $BIS < 45$ ) eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität. Dagegen wiesen An et al. (56) bei flacheren BIS-Werten höhere POCD-Raten nach. Andere Arbeiten wiederum sehen keinen Zusammenhang zwischen der Narkosetiefe und POCD (59,60).

## 5.2 Laborchemie

Im Gesamtkollektiv zeigte sich ein (hoch)signifikant höherer LZ-Wert post- zu präoperativ, welcher sowohl in der Referenz- wie der Interventionsgruppe nachweisbar war. Im präoperativen Vergleich war kein signifikanter Unterschied zwischen der Interventions- und

Referenzgruppe feststellbar. Dennoch konnten wir in der Referenzgruppe hochsignifikant höhere LZ-Werte postoperativ im Vergleich zur Interventionsgruppe ( $p = 0,003$ ) feststellen.

Die Operationsdauer war in der Referenzgruppe signifikant länger als in der Interventionsgruppe ( $p = 0,035$ ). In Abb. 37 sind die LZ und OP-Dauer in der Referenzgruppe gegeneinander aufgetragen.

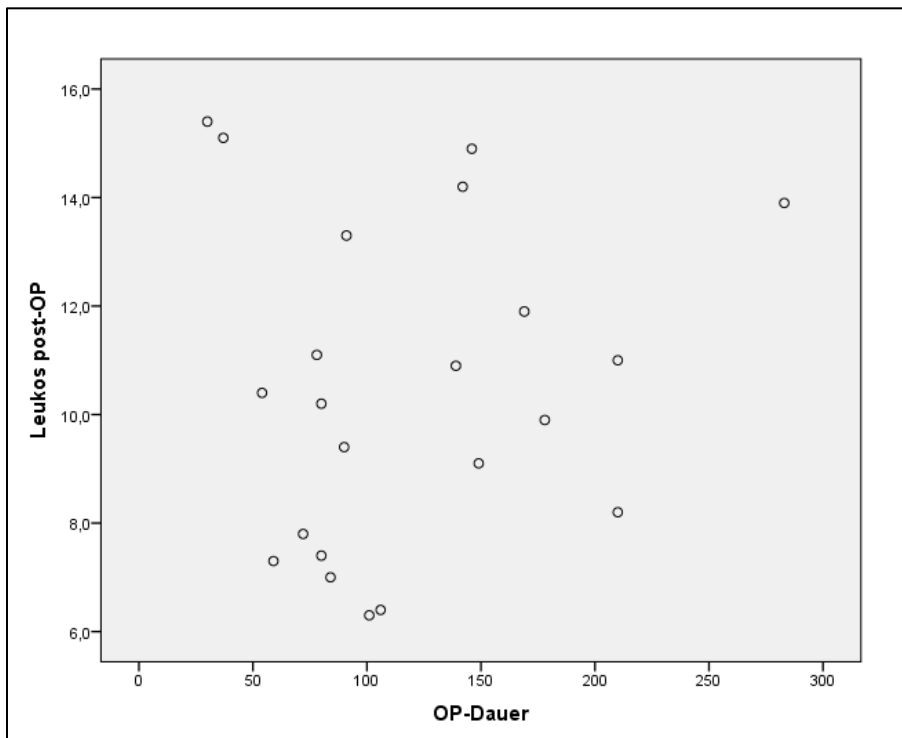


Abb. 37: Relation von LZ postoperativ und Operationsdauer der Referenzgruppe ab 65 Jahren

Wie es zu dieser hochsignifikanten Auffälligkeit kommt, ist den Studiendaten nicht zu entnehmen. Am ehesten ist von einem zufälligen Geschehen auszugehen. Der Verdacht liegt nahe, dass ein Kausalzusammenhang zwischen den beiden Faktoren LZ und Operationsdauer bestehen könnte (130). Allerdings ist keine signifikante Korrelation (nach Spearman) zwischen Operationsdauer und LZ gegeben ( $p = 0,936$ ).

Wie in Kapitel 2.3.1 diskutiert, ist eine These zur Entstehung einer POCD die (Neuro-) Inflammation (131,132). Das CRP selbst zeigte keine statistisch signifikanten Differenzen, weder zwischen Interventions- und Referenzgruppe noch zwischen prä- und postoperativ erhobenen Daten. Mit leichtem zeitlichem Versatz werden sowohl das CRP als auch die Leukozyten ins Blut liberiert (siehe Kapitel 3.7). Eine positive Korrelation (nach Spearman) zwischen erhöhter LZ und CRP ließ sich zwei Tage nach OP nicht feststellen ( $p = 0,703$ ), wie Abb. 38 zeigt. Grund mögen z.B. die intraoperative Gaben von Prednisolon sein, die zu

einer erhöhten LZ ohne Infektionsbezug oder CRP-Erhöhung führen können (133). Wie oft und bei welchen Patienten dies geschah, wurde nicht dokumentiert.

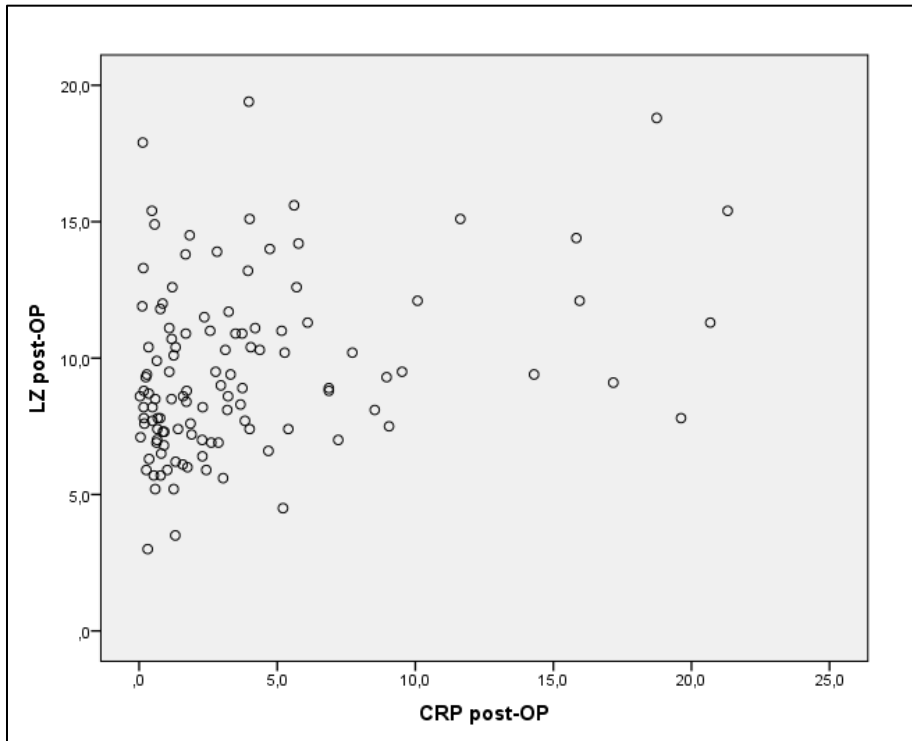


Abb. 38: Relation von LZ und CRP postoperativ im Gesamtkollektiv

## 5.3 Psychometrische Tests zum Delirausschluss

### 5.3.1 Nursing Delirium Screening Scale

Die Nu-DESC ist ein von Gaudreau et al. entwickelter anamnestischer Bedside-Test von weniger als einer Minute Dauer (105). Das Ergebnis ist schlecht zu objektivieren, da es vollständig von der Einschätzung des „Testers“ abhängig ist. Insofern ist für eine homogene Einschätzung der Patienten wichtig, dass der Test entweder möglichst nur von einer einzigen Person oder nur von erfahrenen Testern durchgeführt wird, um Diskrepanzen im Ergebnis möglichst gering zu halten. In dieser Studie wurde dies eingehalten, da die Tests weitgehend von nur einer Person geleitet wurden. Insgesamt zeigte sich die Nu-DESC als einfaches leicht anzuwendendes Tool ohne großen Zeitaufwand, wie Gaudreau et al. bereits befanden (105).

### 5.3.2 Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit

Im Gegensatz zur Nu-DESC ist die CAM-ICU objektiv. Vorteilhaft an diesem Test ist u.a., dass er auch bei beatmeten Patienten durchgeführt werden kann (134). Dies war bei keinem unserer Patienten nötig. Zudem kann er das hypoaktive Delir detektieren, was ca. 90% aller Delirfälle ausmache (135). Jedem vom Tester genannten Buchstaben wird beim Patienten ein Drücken oder Nicht-Drücken und damit verbunden ein Punktwert zugeordnet. Durch diese einfache Testgestaltung hängt das Ergebnis kaum von der Einschätzung des Testers ab. Darum ist dieser Test für die Verwendung in Studien gut geeignet. Als Limitationen der Objektivität sind ein sehr schwacher Händedruck oder ein Tremor in den Händen des Patienten zu nennen. In Kombination von Nu-DESC und CAM-ICU ist insgesamt ein valides Ergebnis zu erwarten.

## 5.4 Syndromkurztest

### 5.4.1 Subtestauswertung

Unter Berücksichtigung aller 130 Patienten sowie bei Testung allein der über 65-Jährigen zeigte sich postoperativ ein signifikant schlechteres Abschneiden in den Subtests II (Gedächtnis) sowie I und VI (Aufmerksamkeit) mit überwiegend starkem Effekt. In allen Altersklassen waren ebenfalls die kognitiven Qualitäten Aufmerksamkeit und Gedächtnis postoperativ signifikant schlechter bei geringer Effektstärke. Bei den über 65-Jährigen war lediglich das Gedächtnis signifikant schlechter bei mittlerem Effekt. Diese Tendenzen zeigten sich auch in der Interventions- und Referenzgruppe. In beiden Gruppen waren die Ergebnisse der Subtests I und VI postoperativ signifikant schlechter als präoperativ, unabhängig davon, ob nur die über 65-Jährigen oder alle Patienten Berücksichtigung fanden. Allerdings bestand lediglich in der Referenzgruppe bei den über 65-Jährigen in Subtest I eine hohe Effektstärke. Zusätzlich fiel Subtest II in der Referenzgruppe in allen Altersklassen postoperativ signifikant schlechter aus.

Präoperativ waren die Resultate von Subtest VII in der Referenzgruppe im Vergleich zur Interventionsgruppe signifikant schlechter – sowohl im Gesamtkollektiv als auch bei den über 65-Jährigen. Bei den über 65-Jährigen zeitigte zudem Subtest IV in der Referenzgruppe knapp signifikant schlechtere Ergebnisse bei niedrigem Effekt. Postoperativ fiel allein Subtest I in der Referenzgruppe über alle Altersklassen hinweg signifikant schlechter aus (mit niedriger Effektstärke). Nach Zusammenfassung der Subtests zu den kognitiven Qualitäten

Aufmerksamkeit und Gedächtnis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Diese insgesamt geringen Unterschiede zwischen beiden Gruppen egalisierten sich nach dem Vergleich der Subtest-Differenzen von prä- mit postoperativ. Hier unterschieden sich Interventions- und Referenzgruppe in keiner Subtest-Differenz signifikant. Eine ähnlich detaillierte Aufschlüsselung ließ sich in der Literatur nicht finden; darum ist hier ein Vergleich nicht möglich. Dass die postoperativen Ergebnisse schlechter als präoperativ ausfielen, deckt sich aber mit der Literatur.

#### **5.4.2 Allgemeine Feststellungen zum SKT**

Die Auswertung des SKT beruht auf dem Vergleich zu Voruntersuchungen. Zu einem singulären Zeitpunkt durchgeführt, lässt sich daher keine adäquate Erkenntnis aus einem Ergebnis ziehen. Würde nur eine Testversion existieren, führte die Zweittestung zwangsläufig zu einem besseren Resultat, da z.B. die zu merkenden Gegenstände bereits bekannt wären. Deshalb existieren fünf Versionen des SKT (A bis E). Mehrere Patienten gaben jedoch bei der postoperativen Testung an, Merk-/Gedächtnisspiele seit dem ersten Test gespielt zu haben, da ihnen der Syndromkurztest Spaß gemacht habe. Dies war auch ein Ansatz von Erzigkeit. Das Absolvieren des SKT sollte einen spielerischen Charakter haben, damit die Testpersonen gut mitmachen (77). Der Frage, welche und wie viele Patienten seit der Ersttestung Gedächtnistraining betrieben, wurde in dieser Arbeit nicht nachgegangen. Es wäre wohl sinnvoll, die Patienten zu bitten, dies in der Testphase nicht zu tun, oder aber zu erfragen, ob ein Patient Gedächtnistraining betrieben hat – denn das macht einen sachgemäßen Vergleich der Ergebnisse unmöglich. Auch Gerriets et al. zeigen in ihrer Arbeit zu kognitiven Störungen nach Herzbybypassoperation (CABG), dass Übungseffekte Einfluss auf das Testergebnis genommen haben könnten, da es postoperativ teilweise zu Verbesserungen kam (136).

Obwohl der Syndromkurztest in mindestens einer Studie validiert wurde (80), sind Zweifel an seiner umfassenden Eignung zu diskutieren. So kannten die Patienten bei der Zweittestung den Ablauf des Tests. Dies könnte ein besseres Fokussieren auf das Wesentliche beim Test bewirken und zu einem besseren Testergebnis führen. Sie wussten nun, dass die Gegenstände von Subtest I noch mehrfach erfragt werden. Mehrere Patienten ließen sich bei der Zweittestung bei Subtest I auffällig mehr Zeit beim Benennen der Gegenstände als noch bei der ersten Testung, was u.a. die signifikant schlechteren postoperativen Ergebnisse in Subtest I erklären könnte (siehe Kapitel 4.4.1.1). Dies geschah vermutlich, um bei den

Subtests II, VIII und IX ein besseres Resultat zu erzielen – trotz des Hinweises, die Gegenstände so schnell wie möglich zu benennen. Hier liegt möglicherweise ein Systemfehler des SKT vor, da ein Patient keinen Vorteil in einem besonders schnellen Benennen der Gegenstände sieht (Subtest I), wohl aber Nachteile durch schlechteres Abschneiden bei den Subtests II, VIII und IX. Eine Auswertung anhand von Normwerten hätte vermutlich ein weniger deutliches Ergebnis erbracht; denn „Strafpunkte“ in Form von Normwertpunkten für langsames Benennen wurden in Subtest I in der höchsten Intelligenzklasse der jüngsten Personengruppe erst ab elf Sekunden gegeben. Beispielhaft wären sechs Sekunden im präoperativen und zehn Sekunden im postoperativen Test als gleich bewertet worden (beide 0 Punkte), obwohl zwischen diesen beiden Werten quantitativ ein deutlicher Unterschied besteht.

### 5.4.3 Normwerte

Die Normwerte ergeben sich aus Normwert-Tabellen, die nach Alter und Intelligenzniveau gestaffelt sind. Normungen dienen der besseren Lesbarkeit, Vergleichbarkeit und Objektivierbarkeit von Ergebnissen. Des Weiteren ermöglicht der SKT, anhand der Normwerte von Gedächtnis und Aufmerksamkeit zu prüfen, ob das Gesamtergebnis homogen (d.h. stimmig) ist oder nicht. Im Fall eines heterogenen (d.h. nicht-stimmigen) Subscore-Profiles besteht der Verdacht, dass der Test falsch durchgeführt oder falsch ausgewertet wurde. Diese Gegenkontrolle war in dieser Studie nicht nötig, da die Testdurchführung weitgehend von einer Person durchgeführt wurde. Ein Problem der Normwert-Einteilung besteht aber in der starken Varianz von Subtest-Ergebnissen, die dennoch auf einen letztlich ähnlichen Normwert kommen – und somit zur gleichen Aussage, ob eine POCD vorliegt oder nicht. Je stärker man Einzeltests zusammenfasst, desto größer ist die Gefahr, dass Einzeltestergebnisse unzureichend in die Auswertung eingehen. In allen sechs Subtests, die auf Geschwindigkeit ausgelegt sind (I, III, IV, V, VI, VII), werden die Antwortzeiten gruppiert. So kann eine Sekunde entscheiden, ob man noch in die bessere oder schon in die schlechtere Gruppierung fällt. Eine Veränderung zum Vortest von einer Sekunde je Subtest kann also zu sechs Aufmerksamkeitspunkten mehr oder weniger führen. Im konkreten Fall könnte so aus einer Einstufung „sehr leichte Aufmerksamkeitsstörung“ aufgrund dieser marginalen Differenz die Einstufung „mittelschwere Aufmerksamkeitsstörung“ entstehen.

Zu diskutieren wäre außerdem, was mit der Testauswertung bei Patienten passiert, die innerhalb der Testphase in ein älteres Gruppenkollektiv eingestuft werden, zum Beispiel beim 65. Geburtstag. Wird so jemand zunächst in der Gruppe der 45- bis 64-Jährigen

ausgewertet, bei der Zweittestung jedoch in der Gruppe der 65- bis 74-Jährigen, steht ihm plötzlich für das gleiche Testergebnis mehr Zeit zu und mehr Fehler werden toleriert. Ist hier ein Vergleich der Ergebnisse aussagekräftig? Insofern ist Normierung im Einzelfall unzulänglich und die Begutachtung der Absolutwerte/Rohdaten unbedingt nötig.

## 5.5 Abwandlung der A-Form

Wir verwendeten neben der A-Form des SKT eine abgewandelte Variante zur Testung (siehe Kapitel 3.6.1), um eine Lern- und Erinnerungsmöglichkeit zu minimieren, wie vom Verfasser im Manual angeraten (77). Im Rahmen der Vorbereitung der Studie wurden beide Formen gegeneinander verglichen. Hierbei zeigten sich keine Unterschiede in den Zeiten und Ergebnissen der Subtests. Möglicherweise kann man hierin einen Fehler in der Studienanlage sehen. Präoperativ wurde immer die originale A-Version verwendet. Analog verwandten wir postoperativ die abgewandelte Version. Rückblickend wäre es wünschenswert gewesen, präoperativ ca. 50% der Patienten mit der A-Form und 50% mit der abgewandelten Form zu testen und postoperativ die Tests in umgekehrter Zuordnung einzusetzen, um einen Systemfehler zu vermeiden und eine bessere Vergleichbarkeit beider Versionen zu haben.

## 6 Zusammenfassung

Die POCD ist eine am ehesten transiente Störung, die zu einer frühen Phase (Stunden bis Tage postoperativ) oder auch zu einer späten Phase (Wochen bis Monate/Jahre nach Operation) auftreten kann. Sie wird vornehmlich nach großen operativen Eingriffen bei überwiegend älteren Menschen diagnostiziert. Weitere Risikofaktoren sind weitgehend unbekannt. Diskutiert werden neben den bekannten Risikofaktoren der chronischen Infektion und einem geringen Bildungsgrad (für eine frühe POCD) u.a. patienteneigene Risikofaktoren wie eine ängstlich-depressive Grundstimmung, Alkoholabhängigkeit oder Vorerkrankungen, aber auch chirurgische und anästhesiologische Risikofaktoren. Unklar ist auch, zu welchem Zeitpunkt bzw. welchen Zeitpunkten postoperativ getestet werden sollte und welche Tests in die Testbatterie aufgenommen werden sollten.

Aufgrund des „geringen Risikoprofils“ mit kurzen Operationen und jungen Patienten steht die Forschung zur POCD bei HNO-Eingriffen noch am Anfang. Einzig zu kognitiven Störungen bei der CRS wird in einer Forschungsgruppe seit wenigen Jahren kontinuierlich geforscht (46,48). Insofern konnte sich unsere Arbeit kaum an Vorgängerstudien orientieren.

Diese Studie hatte zum einen das Ziel, den Einfluss einer per EEG-Monitoring geführten Anästhesie auf die POCD bei HNO-Operationen zu untersuchen. Zusätzlich sollte ein praktikabler Testrahmen geschaffen werden, der in jeder Klinik Anwendung finden kann, um eine postoperative Störung zu qualifizieren und teils auch zu quantifizieren. Mit dem Syndromkurztest, der Nursing Delirium Screening Scale und der Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit haben wir eine zumutbare Testbatterie, die bei Risikopatienten Anwendung finden könnte. Der SKT umfasst neun Subtests, welche die kognitiven Qualitäten Aufmerksamkeit (Subtests I, III, IV, V, VI, VII) und Gedächtnis (Subtests II, VIII, IX) abbilden. Konzipiert war die Studie mit einer Power von 80% und einem Typ-1-Fehler von 5% beim Chi-Quadrat-Test. Wir schlossen 131 Patienten ein, von denen ein Teilnehmer wegen vorzeitiger Entlassung ausgeschlossen werden musste. Alle anderen absolvierten die präoperativen wie auch postoperativen Tests. Eingeschlossen wurden volljährige Patienten der ASA-Gruppen I, II und III mit geplanten nicht-onkologischen Operationen (angesetzte Mindestdauer: 45 Minuten). Neben der SKT-Testung  $7 \pm 4$  Tage prä- und  $2 \pm 0$  Tage postoperativ testeten wir postoperativ mittels Nu-DESC und CAM-ICU auf ein POD. Zudem erhoben wir prä- wie postoperativ die Infektwerte CRP und LZ. In die BIS-Monitoring-Gruppe wurden 64, in die Referenzgruppe mit konventioneller Anästhesie wurden 66 Patienten eingeschlossen mit einem Altersdurchschnitt von 53,8 Jahren. Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich Alter ( $p = 0,552$ ) und BMI ( $p = 0,306$ ). Jedoch wies die Referenzgruppe eine signifikant längere Operationsdauer auf ( $100,17 \pm 52,01$  vs.



81,05 ± 39,3 min; p = 0,035) sowie eine hochsignifikant höhere postoperative LZ (in Tsd./µl) bei den über 64-Jährigen (10,5 ± 3,0 vs. 7,9 ± 2,2; p = 0,003), wobei sich hier jedoch kein Kausalzusammenhang nachweisen ließ.

Mittels CAM-ICU und Nu-DESC konnten wir bei keinem der 130 Patienten ein postoperatives Delir nachweisen. Im SKT ließ sich im Gesamtkollektiv sowie bei den über 65-Jährigen ein postoperativ signifikant schlechteres Abschneiden feststellen mit überwiegend hoher Effektstärke. Bei einzelnen SKT-Subtests zeigten sich in der Referenzgruppe post- und präoperativ signifikant schlechtere Ergebnisse unterschiedlicher Effektstärke. Die Differenzen von postoperativer zu präoperativer Testung der Subtests unterschieden sich nicht signifikant. Insofern stützt dies unsere Hypothese, dass es keinen Unterschied zwischen einer klinisch gesteuerten vs. einer BIS-gesteuerten Narkose bezüglich der POCD gibt. Ob die statistisch signifikanten Faktoren Operationsdauer und postoperative LZ Einfluss auf das postoperativ schlechtere Ergebnis der Referenzgruppe nahmen, stand nicht im Fokus unserer Studie, da diese Signifikanzen mutmaßlich zufällig waren.

In unserer Studie konnten wir mehrheitlich keine signifikanten Änderungen oder klinisch relevanten Auffälligkeiten im Vergleich der Patientengruppen finden. Das Ergebnis der Studie legt nahe, dass bei HNO-Patienten das Narkoseverfahren keine POCD auslöst, zumindest nicht vermehrt.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *Lancet* [Internet]. 1998 Mar 21 [cited 2015 Feb 25];351(9106):857–61. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673697073820/fulltext>
2. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2000 Nov [cited 2015 Feb 19];44(10):1246–51. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11065205/>
3. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H. New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. 2010.
4. Browndyke JN, Edner BJ. Cardiac Surgery and Cognition: Etiologies and Assessment Considerations BT - Neurovascular Neuropsychology. In: Lazar RM, Pavol MA, Browndyke JN, editors. Cham: Springer International Publishing; 2020. p. 213–36. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-030-49586-2\\_10](https://doi.org/10.1007/978-3-030-49586-2_10)
5. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N, Ma D, Monaco C, Feldmann M, et al. Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol* [Internet]. 2010 Sep [cited 2015 Jan 30];68(3):360–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20818791>
6. Wang R, Wang G, Liu Y, Zhang M. Preoperative smoking history is associated with decreased risk of early postoperative cognitive dysfunction in patients of advanced age after noncardiac surgery: a prospective observational cohort study. *J Int Med Res*. 2019;47(2):689–701.
7. Liu X, Yu Y, Zhu S. Inflammatory markers in postoperative delirium (POD) and cognitive dysfunction (POCD): A meta-analysis of observational studies (PLoS ONE (2018) 13: 4 (e0195659) DOI: 10.1371/journal.pone.0195659). *PLoS One*. 2018;13(12):1–22.
8. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P, et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2003 Mar [cited 2015 Feb 24];47(3):260–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1034/j.1399-6576.2003.00057.x>
9. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2014;111:119–25. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3959222&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

10. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS, Evered L a, Scott D a. Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. *Ann Thorac Surg*. 2006;81:2097–104.
11. Lehfeld H, Erzigkeit H. The SKT- a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention. *Int Psychogeriatr* [Internet]. 1997 Jan [cited 2015 Feb 24];9 Suppl 1:115–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9447434>
12. Parikh SS, Chung F. Postoperative Delirium in the Elderly. *Anesth Analg* [Internet]. 1995;80(6). Available from: [https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/Fulltext/1995/06000/Postoperative\\_Delirium\\_in\\_the\\_Elderly.27.aspx](https://journals.lww.com/anesthesia-analgia/Fulltext/1995/06000/Postoperative_Delirium_in_the_Elderly.27.aspx)
13. Lachmann G, Feinkohl I, Dieleman JM, van Dijk D, Spies CD, Pischon T. Diabetes erhöht das Risiko einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD): Kohortenanalyse anhand 3 klinischer trials. *Gesundheitswesen*. 2017;79(08/09):V–249.
14. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev* [Internet]. 2016 Sep 1;32(6):643–51. Available from: <https://doi.org/10.1002/dmrr.2786>
15. Bryson GL, Wyand A. Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* [Internet]. 2006;53:669–77. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16803914>
16. Shaw PJ, Bates D, Cartlidge NE, French JM, Heaviside D, Julian DG, et al. Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke*. 1984;18(September 1983):700–7.
17. Rasmussen LS. Defining postoperative cognitive dysfunction. *Eur J Anaesthesiol* [Internet]. 1998;15(6):761–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9884870>
18. Marcantonio ER, Juarez G, Goldman L, Mangione CM, Ludwig LE, Lind L, et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA J Am Med Assoc* [Internet]. 1994 Nov 16 [cited 2015 Feb 17];272(19):1518–22. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=382677>
19. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS. Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Anesthesiology* [Internet]. 2009;110(3):548–55. Available from: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?doi=10.1097/ALN.0b013e318195b569>

20. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, et al. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):18–30.
21. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, et al. Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke*. 2001;32:2874–81.
22. Lin X, Chen Y, Zhang P, Chen G, Zhou Y, Yu X. The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. *Exp Gerontol* [Internet]. 2020;130(July 2019):110791. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.exger.2019.110791>
23. Price, Catherine C. U of F, Garvan, Cynthia W. U of F, Monk, Terri G. , Duke University Medical Center, Durham NC. Type and severity of cognitive decline in older adults after noncardiac surgery. *Anesthesiology*. 2008;108(1):8–17.
24. Rasmussen LS, Siersma VD. Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2004 Oct [cited 2015 Feb 19];48(9):1137–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15352960>
25. Heyer EJ, Sharma R, Rampersad A. A Controlled Prospective Study of Neuropsychological Dysfunction Following Carotid Endarterectomy. *Arch Neurol* [Internet]. 2002;59(2):217–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2435245/pdf/nihms-53458.pdf>
26. Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, Frater RWM. Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. II. A six-month reassessment. *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 1982;84(4):595–600. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223\(19\)38989-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-5223(19)38989-5)
27. Androsova G, Krause R, Winterer G, Schneider R. Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2015;7(June):1–16. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnagi.2015.00112/full>
28. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith LR, et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*. 1996;61(5):1342–7.
29. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344(6):395–402.
30. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M, Warltier DC, et al. Postoperative cognitive dysfunction after non-cardiac surgery. *Anesthesiology* [Internet]. 2007;106(3):1–18. Available from: <http://discovery.ucl.ac.uk/176414/>

31. 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.
32. Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Roquéi Figuls M, et al. Mini-Mental state examination (MMSE) for the detection of Alzheimer’s disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(10).
33. Solé E, Racine M, Castarlenas E, de la Vega R, Tomé-Pires C, Jensen M, et al. The Psychometric Properties of the Cognitive Fusion Questionnaire in Adolescents. *Eur J Psychol Assess* [Internet]. 2015 Jan 1;32(3):181–6. Available from: <https://doi.org/10.1027/1015-5759/a000244>
34. Tischler L, Petermann F. Trail Making Test (TMT). *Zeitschrift für Psychiatr Psychol und Psychother* [Internet]. 2010 Jan 1;58(1):79–81. Available from: <https://doi.org/10.1024/1661-4747.a000009>
35. Köhler S, van Boxtel MPJ, van Os J, Thomas AJ, O’Brien JT, Jolles J, et al. Depressive Symptoms and Cognitive Decline in Community-Dwelling Older Adults. *J Am Geriatr Soc* [Internet]. 2010 May 1;58(5):873–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2010.02807.x>
36. E-I H, Kivipelto M, Hallikainen M, Alhainen K, Heinonen H. Usefulness of repeated presentation of Mini-Mental State Examination as a diagnostic procedure – a population- based study. 2002;341–6.
37. Hopf H-B. Delir und postoperative kognitive Dysfunktion ( POCD ). *Management-Krankenhaus.de.* 2010;4.
38. Guenther U, Radtke FM. Delirium in the postanaesthesia period. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2011;24:670–5.
39. Steinmetz J, Rasmussen LS. Peri-operative cognitive dysfunction and protection. Vol. 71 (Suppl., *Anaesthesia.* 2016. p. 58–63.
40. Kline RP, Pirraglia E, Cheng H, De Santi S, Li Y, Haile M, et al. Surgery and Brain Atrophy in Cognitively Normal Elderly Subjects and Subjects Diagnosed with Mild Cognitive Impairment. *Anesthesiology* [Internet]. 2012;116(3):603–12. Available from: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?doi=10.1097/ALN.0b013e318246ec0b>
41. Heck M, Fresenius M. Zentrales anticholinerges Syndrom. In: *Repetitorium Anästhesiologie: Für die Facharztprüfung und das Europäische Diplom* [Internet]. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 467–9. Available from: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-04964-4\\_49](https://doi.org/10.1007/978-3-642-04964-4_49)
42. Selnes O, Goldsborough M a, Borowicz L, Enger C, Quaskey S, McKhann G.

- Determinants of cognitive changes after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem. *Ann Thorac Surg*. 2003;67(99):1669–76.
43. Jildenstål PK, Hallén JL, Rawal N, Berggren L. Does depth of anesthesia influence postoperative cognitive dysfunction or inflammatory response following major ENT surgery? *J Anesth Clin Res*. 2012;3(6).
  44. Claes AJ, de Backer S, Van de Heyning P, Gilles A, Van Rompaey V, Mertens G. Postoperative cognitive dysfunction after cochlear implantation. *Eur Arch oto-rhinolaryngology Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngological Soc Affil with Ger Soc Oto-Rhino-Laryngology - Head Neck Surg*. 2018 Jun;275(6):1419–27.
  45. Jiang J, Chen Z, Liang B, Yan J, Zhang Y, Xu H, et al. The change of circulating insulin like growth factor binding protein 7 levels may correlate with postoperative cognitive dysfunction. *Neurosci Lett*. 2015 Feb;588:125–30.
  46. Soler ZM, Eckert MA, Storck K, Schlosser RJ. Cognitive function in chronic rhinosinusitis: A controlled clinical study. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015;5(11):1010–7.
  47. Alt JA, Mace JC, Smith TL, Soler ZM. Endoscopic sinus surgery improves cognitive dysfunction in patients with chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2016 Dec;6(12):1264–72.
  48. Yoo F, Schlosser RJ, Storck KA, Ganjaei KG, Rowan NR, Soler ZM. Effects of endoscopic sinus surgery on objective and subjective measures of cognitive dysfunction in chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9(10):1135–43.
  49. Jung HJ, Lee JY, Choi Y-S, Choi HG, Wee JH. Chronic rhinosinusitis and progression of cognitive impairment in dementia. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2020 Oct;
  50. Alam A, Hana Z, Jin Z, Suen KC, Ma D. Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. *EBioMedicine* [Internet]. 2018;37:547–56. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2352396418304328>
  51. Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* [Internet]. 2007 Mar [cited 2015 Jan 30];106(3):436–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17325501>
  52. Terrando N, Monaco C, Ma D, Foxwell BMJ, Feldmann M, Maze M. Tumor necrosis factor- $\alpha$  triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. 2010;107:20518–22.
  53. Lin D, Zuo Z. Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats. *Neuropharmacology* [Internet]. 2011 Dec [cited 2015 Feb 19];61(8):1354–9. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3189329&tool=pmcentrez&r>

endertype=abstract

54. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2003 Nov 1;47(10):1204–10. Available from: <https://doi.org/10.1046/j.1399-6576.2003.00238.x>
55. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis* [Internet]. 2010 Jan [cited 2015 Feb 13];22 Suppl 3(October 2015):67–79. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20858956>
56. An R, Pang Q, Liu H. Effects of anesthetic depth on postoperative cognitive dysfunction (POCD) in non-cardiac surgical patients: a meta-analysis. *Int J Clin Exp Med*. 2019;12(9):11169–77.
57. Monk TG, Saini V, Weldon BC, Sigl JC. Anesthetic management and one-year mortality after noncardiac surgery. *Anesth Analg*. 2005;100(1):4–10.
58. Georgii MT, Schneider G. Deep anesthesia, poorly tolerated anesthesia? *Anaesthesist*. 2019;68(9):583–93.
59. Steinmetz J, Funder KS, Dahl BT, Rasmussen LS. Depth of anaesthesia and post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2010 Feb 1;54(2):162–8. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2009.02098.x>
60. Radtke FM, Franck M, Lendner J, Kruger S, Wernecke KD, Spies CD, et al. Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* [Internet]. 2013;110(suppl 1):98–105. Available from: <http://bja.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/bja/aet055>
61. Browne SM, Halligan PW, Wade DT, Taggart DP. Postoperative hypoxia is a contributory factor to cognitive impairment after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(4):1061–4.
62. Holmgaard F, Vedel AG, Rasmussen LS, Paulson OB, Nilsson JC, Ravn HB. The association between postoperative cognitive dysfunction and cerebral oximetry during cardiac surgery: a secondary analysis of a randomised trial. *Br J Anaesth* [Internet]. 2019;123(2):196–205. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bja.2019.03.045>
63. Feng X, Hu J, Hua F, Zhang J, Zhang L, Xu G. The correlation of intraoperative hypotension and postoperative cognitive impairment: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Anesthesiol*. 2020;20(1):1–10.
64. Feinkohl I, Winterer G, Spies CD, Pischon T. Cognitive reserve and the risk of postoperative cognitive dysfunction - A systematic review and meta-analysis. *Dtsch*

- Arztebl Int. 2017;114(7):110–7.
65. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and cognitive decline: a non-parametric systematic review. *Psychol Med* [Internet]. 2006;36(08):1065–73. Available from: [http://www.journals.cambridge.org/abstract\\_S0033291706007744](http://www.journals.cambridge.org/abstract_S0033291706007744)
  66. Scarmeas N, Stern Y. Cognitive Reserve : Implications for Diagnosis and Prevention of Alzheimer ' s Disease. 2004;
  67. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc.* 2002;8:448–60.
  68. Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J, McCarthy M, McDonald GO, Moritz TE, et al. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* [Internet]. 2004;77(2):597–603. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0003497503013584>
  69. Hudetz JA, Ph D, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM. Postoperative Cognitive Dysfunction in Older Patients with. 2007;(3):431–5.
  70. Reijmer YD, Berg E Van Den, Dekker JM, Nijpels G, Stehouwer CDA, Kappelle LJ, et al. Development of Vascular Risk Factors over 15 Years in Relation to Cognition : The Hoorn Study. 2012;1426–33.
  71. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology.* 2002;96(6):1351–7.
  72. Romas SN, Tang MX, Berglund L, Mayeux R. APOE genotype, plasma lipids lipoproteins, and AD in community elderly. *Neurology.* 1999;53(3):517–21.
  73. Cai Y, Hu H, Liu P, Feng G, Dong W, Yu B, et al. Association between the Apolipoprotein E4 and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients Undergoing Intravenous Anesthesia and Inhalation Anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 2012;116(1):84–93. Available from: <http://anesthesiology.pubs.asahq.org/Article.aspx?doi=10.1097/ALN.0b013e31823da7a2>
  74. Cao L, Wang K, Gu T, Du B, Song J. Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. *Int J Neurosci* [Internet]. 2014 Jul 1;124(7):478–85. Available from: <https://doi.org/10.3109/00207454.2013.860601>
  75. Bickel H, Mösch E, Förstl H. Vorhersage von Demenzerkrankungen mit dem Syndrom-Kurztest (SKT). *Zeitschrift für Gerontopsychologie -psychiatrie* [Internet]. 2007 Jan 1;20(1):7–16. Available from: <https://doi.org/10.1024/1011-6877.20.1.7>
  76. Lehfeld H, Erzigkeit H. Die Störungsgradsensitivität des SKT. *Zeitschrift für Gerontopsychologie -psychiatrie* [Internet]. 2005 Jan 1;18(3):131–41. Available from: <https://doi.org/10.1024/1011-6877.18.3.131>



77. Erzigkeit H. SKT - Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen - Manual [Internet]. Geromed GmbH; 2007. Available from: <http://www.geromed-gmbh.de>
78. Choi SH, Lee BH, Hahm DS, Jeong JH, Ha CK, Han S-H, et al. Validation of the Korean version of the Syndrom Kurztest (SKT): a short test for the assessment of memory and attention. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* [Internet]. 2004 Oct 1;19(7):495–501. Available from: <https://doi.org/10.1002/hup.625>
79. Fornazzari L, Cumsille F, Quevedo F, Quiroga P, Rioseco P, Klaasen G, et al. Spanish Validation of the Syndrom Kurztest (SKT). *Alzheimer Dis Assoc Disord* [Internet]. 2001;15(4). Available from: [https://journals.lww.com/alzheimerjournal/Fulltext/2001/10000/Spanish\\_Validation\\_of\\_the\\_Syndrom\\_Kurztest\\_\\_SKT\\_.7.aspx](https://journals.lww.com/alzheimerjournal/Fulltext/2001/10000/Spanish_Validation_of_the_Syndrom_Kurztest__SKT_.7.aspx)
80. Kim YS, Nibbelink DW, Overall JE. Factor structure and scoring of the SKT test battery. *J Clin Psychol*. 1993;49(1):61–71.
81. Zakhary WZA, Turton EW, Ender JK. Do we really need more intensive care unit beds? *Ann Transl Med*. 2016;4(18):1–2.
82. Cheng DCH, Karski J, Peniston C, Raveendran G, Asokumar B, Carroll J, et al. Early Tracheal Extubation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery Reduces Costs and Improves Resource Use: A Prospective, Randomized, Controlled Trial. *Anesthesiology* [Internet]. 1996 Dec 1;85(6):1300-1310. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-199612000-00011>
83. Wong W, Lai V, Chee Y, Lee A. Fast-track cardiac care for adult cardiac surgical patients. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016;9:1465–858. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003587.pub3>
84. Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MTV. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: The B-Aware randomised controlled trial. *Lancet*. 2004;363(9423):1757–63.
85. Tasbihgou SR, Vogels MF, Absalom AR. Accidental awareness during general anaesthesia – a narrative review. *Anaesthesia*. 2018;73(1):112–22.
86. Schmidt GN, Müller J, Bischoff P. Messung der Narkosetiefe. *Anaesthesist*. 2008;57(1):9–36.
87. Rampil IJ. A Primer for EEG Signal Processing in Anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 1998;89:980–1002. Available from: <https://doi.org/10.1097/00000542-199810000-00023>
88. Glass PS, Bloom M, Kears L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral Analysis Measures Sedation and Memory Effects of Propofol, Midazolam, Isoflurane, and Alfentanil in Healthy Volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86:836–847.

89. Peters L, Al. E. Neuromonitoring. In: Wilhelm W, editor. Praxis der Anästhesiologie. Springer; 2018. p. 215–40.
90. Liu SS. Effects of bispectral index monitoring on ambulatory anesthesia: A meta-analysis of randomized controlled trials and a cost analysis. *Anesthesiology*. 2004;101(2):311–5.
91. Lewis S, Pritchard M, LJ F, Punjasawadwong Y. Bispectral index for improving intraoperative awareness and early postoperative recovery in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;26(9):CD003843.
92. Zhang L, Villafranca A, Karl L, Kamal S, Torres B, Connor MO, et al. Prevention of Intraoperative Awareness in a High-Risk Surgical Population. *N Engl J Med*. 2011;365(7):591–600.
93. Braun J, Rudzinski B, Albuszies G, Klösel S. Untersuchung zur postoperativen Patientenzufriedenheit nach HNO Eingriffen in Allgemeinanästhesie unter Verwendung eines intraoperativen Neuromonitoring. Nürnberg; 2018.
94. Chan MTV, Cheng BCP, Lee TMC, Gin T. BIS-guided Anesthesia Decreases Postoperative Delirium and Cognitive Decline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2012;25(1):1.
95. Hirota K, Kubota T, Ishihara H, Matsuki A. The effects of nitrous oxide and ketamine on the bispectral index and 95 % spectral edge frequency during propofol – fentanyl anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:779–83.
96. Zhang C, Davies F, Guo T-Z, Maze M. The Analgesic Action of Nitrous Oxide Is Dependent on the Release of Norepinephrine in the Dorsal Horn of the Spinal Cord. *Anesthesiology*. 1999;91:1401.
97. Hering W, Geisslinger G, Kamp H, Dinkel M, Tschakowsky K, Rugheimer E, et al. Changes in the EEG power spectrum after midazolam anaesthesia combined with racemic or S – (+) ketamine. *Anaesthesiol Scand*. 1994;38(7):719–23.
98. Pan YZ, Li DP, Chen SR, Pan HL. Activation of  $\mu$ -opioid receptors excites a population of locus coeruleus-spinal neurons through presynaptic disinhibition. *Brain Res*. 2004;997(1):67–78.
99. Stommel M, Schoenborn CA. Accuracy and usefulness of BMI measures based on self-reported weight and height: findings from the NHANES & NHIS 2001-2006. *BMC Public Health* [Internet]. 2009;9(1):421. Available from: <https://doi.org/10.1186/1471-2458-9-421>
100. Rothman KJ. BMI-related errors in the measurement of obesity. *Int J Obes*. 2008;32:S56–9.
101. Wikipedia. Body-Mass-Index --- Wikipedia{,} Die freie Enzyklopädie [Internet]. 2021 [cited 2021 Feb 13]. Available from: <https://de.wikipedia.org/w/index.php?title=Body-Mass-Index&oldid=208693905>

102. Sasajima Y, Sasajima T, Uchida H, Kawai S, Haga M, Akasaka N, et al. Postoperative delirium in patients with chronic lower limb ischaemia: What are the specific markers? *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2000;20(2):132–7.
103. Yoshimura Y, Kubo S, Shirata K, Hirohashi K, Tanaka H, Shuto T, et al. Risk factors for postoperative delirium after liver resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg.* 2004;28(10):982–6.
104. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: A meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev.* 2011;12(5):426–37.
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. Lütz A, Radtke FM, Franck M, Seeling M, Gaudreau JD, Kleinwächter R, et al. Die Nursing Delirium Screening Scale (NU-DESC): Richtlinienkonforme übersetzung für den deutschsprachigen raum. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmedizin Schmerztherapie.* 2008;43(2):98–102.
107. Access O. Evidence and consensus based guideline for the management of delirium , analgesia , and sedation in intensive care medicine . Revision 2015 ( DAS-Guideline 2015 ) – short version. 2015;13.
108. Hudetz JA, Gandhi SD, Iqbal Z, Patterson KM, Pagel PS. Elevated postoperative inflammatory biomarkers are associated with short- and medium-term cognitive dysfunction after coronary artery surgery. *J Anesth.* 2011;25(1):1–9.
109. Ramlawi B, Rudolph JL, Mieno S, Feng J, Boodhwani M, Khabbaz K, et al. C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery.* 2006;140(2):221–6.
110. Zhang Y-H, Guo X-H, Zhang Q-M, Yan G-T, Wang T-L. Serum CRP and urinary trypsin inhibitor implicate postoperative cognitive dysfunction especially in elderly patients. *Int J Neurosci.* 2015;125(7).
111. Li X, Wen DX, Zhao YH, Hang YN, Mandell MS. Increase of beta-amyloid and C-reactive protein in liver transplant recipients with postoperative cognitive dysfunction. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int [Internet].* 2013;12(4):370–6. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1499-3872\(13\)60058-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1499-3872(13)60058-2)
112. Woodbridge PD. Changing concepts concerning depth of anaesthesia. *Anesthesiology.* 1957;18:536–550.
113. Braun J, Albuszies G, Klösel S. Der Bispektrale Index (BIS®) bei Kopfeingriffen. Vorstellung eines modifizierten Verfahrens der Elektrodenanwendung. Nürnberg; 2017.

114. Wolf R. Trend zu höheren Bildungsabschlüssen. Stat Monatsh Baden-würtemb. 2012;27–30.
115. Hovestadt G. Jugendliche ohne Berufsabschluss. Eine Studie im Auftrag des DGB. 2003; Available from: <https://www.dgb.de/themen/++co++article-mediapool-635611e610dffe053a2a6b253061f0bc>
116. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: A critical update. J Clin Invest. 2003;111(12):1805–12.
117. Fröhlich M, Pieter A. Cohen's Effektstärken als Mass der Bewertung von Praktischer Relevanz - Implikationen für die Praxis. Schweizerische Zeitschrift für Sport und Sport. 2009;57(4):139–42.
118. Strøm C, Rasmussen LS, Sieber FE. Should general anaesthesia be avoided in the elderly? Vol. 69, Anaesthesia. 2014.
119. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT. The assessment of postoperative cognitive function. Acta Anaesthesiol Scand. 2001;45(3):275–89.
120. Kretschmer NS. Beeinflusst die Narcotrend gestützte Narkose die psychomotorischen Funktionen in der frühen postoperativen Phase? 2013;
121. Lewis, M S, Maruff, P., Silbert, B S, Evered, L A, 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. 2006;50–7.
122. Statista GmbH. Entwicklung der Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland nach Geschlecht in den Jahren von 1950 bis 2060 [Internet]. 2021. p. (abgerufen am 09.02.2021). Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/273406/umfrage/entwicklung-der-lebenserwartung-bei-geburt--in-deutschland-nach-geschlecht/>
123. Terrando N, Brzezinski M, Degos V, Eriksson LI, Kramer JH, Leung JM, et al. Perioperative Cognitive Decline in the Aging Population. Mayo Clin Proc [Internet]. 2011;86(9):885–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611652208>
124. Monk TG, Price CC. Postoperative cognitive disorders. Curr Opin Crit Care. 2011;17(4):376–81.
125. Meng X, D'Arcy C. Education and Dementia in the Context of the Cognitive Reserve Hypothesis: A Systematic Review with Meta-Analyses and Qualitative Analyses. PLoS One [Internet]. 2012 Jun 4;7(6):e38268. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038268>
126. Stern Y. Cognitive reserve. Neuropsychologia. 2009;47(10):2015–28.
127. Zeki Al Hazzouri A, Haan MN, Kalbfleisch JD, Galea S, Lisabeth LD, Aiello AE. Life-

- Course Socioeconomic Position and Incidence of Dementia and Cognitive Impairment Without Dementia in Older Mexican Americans: Results From the Sacramento Area Latino Study on Aging. *Am J Epidemiol* [Internet]. 2011 May 15;173(10):1148–58. Available from: <https://doi.org/10.1093/aje/kwq483>
128. Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G. Postoperative kognitive Dysfunktion. *Anaesthesist* [Internet]. 2010;59(2):177–85. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00101-009-1657-2>
  129. Dressler I, Fritzsche T, Cortina K, Pragst F, Spies C, Rundshagen I. Psychomotor dysfunction after remifentanil/propofol anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol*. 2007;24(4):347–54.
  130. Ling ML, Apisarnthanarak A, Madriaga G. The Burden of Healthcare-Associated Infections in Southeast Asia: A Systematic Literature Review and Meta-analysis. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2015 Jun 1;60(11):1690–9. Available from: <https://doi.org/10.1093/cid/civ095>
  131. Safavynia SA, Goldstein PA. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: Moving from hypothesis to treatment. *Front Psychiatry*. 2019;9(January).
  132. Riedel B, Browne K, Silbert B. Cerebral protection: inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anesthesiol* [Internet]. 2014;27(1). Available from: [https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Fulltext/2014/02000/Cerebral\\_protection\\_\\_inflammation,\\_endothelial.14.aspx](https://journals.lww.com/co-anesthesiology/Fulltext/2014/02000/Cerebral_protection__inflammation,_endothelial.14.aspx)
  133. Weisser H, Möllmann HW, Barth J, Herberg U, Krieg M. Einfluss einmaliger systemischer Glucocorticoidgaben auf 49 hämatologische und klinisch-chemische Meßgrößen. *J Lab Med*. 1996;20(4):235–43.
  134. Ely EW, Margolin R, Francis J, May L, Truman B, Dittus R, et al. Evaluation of delirium in critically ill patients: Validation of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). *Crit Care Med* [Internet]. 2001;29(7). Available from: [https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2001/07000/Evaluation\\_of\\_delirium\\_in\\_critically\\_ill\\_patients\\_.12.aspx](https://journals.lww.com/ccmjournal/Fulltext/2001/07000/Evaluation_of_delirium_in_critically_ill_patients_.12.aspx)
  135. Pandharipande P, Cotton BA, Shintani A, Thompson J, Costabile S, Truman Pun B, et al. Motoric subtypes of delirium in mechanically ventilated surgical and trauma intensive care unit patients. *Intensive Care Med*. 2007;33(10):1726–31.
  136. Gerriets T, Schwarz N, Bachmann G, Kaps M, Kloevekorn WP, Sammer G, et al. Evaluation of Methods to Predict Early Long-Term Neurobehavioral Outcome After Coronary Artery Bypass Grafting. *Am J Cardiol* [Internet]. 2010;105(8):1095–101. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.12.009>