

**Mögliche cerebrale Veränderungen beim Sepsissyndrom und
intensivmedizinischer Behandlung**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn**

**Julia Weide
aus Mainz**

2009

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael T. Heneka
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Ch. Putensen

Tag der Mündlichen Prüfung: 26.10.2009

Aus der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Thomas Klockgether

Für Jan

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
Widmung	3
I Inhaltsverzeichnis	5
II Abkürzungsverzeichnis	7
1 Einleitung	9
1.1 Einführung	9
1.2 Definition und Stadieneinteilung der Sepsis	10
2 Methoden	15
2.1 Studienaufbau	15
2.2 Studien- und Kontrollgruppe	18
2.3 Testinstrumentarien	19
2.3.1 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation : APACHE II-Score	19
2.3.2 Definition der Sepsis durch das American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM)	20
2.3.3 Testmanual – NeuroCogFX	21
2.3.4 Trail-Making-Test (TMT-A und TMT-B)	23
2.3.5 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	25
2.3.6 REY-Figure	26
2.3.7 Symptom-Checkliste SCL-90-R	27
2.3.8 Beck-Depressions-Inventar BDI	27
2.3.9 SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand	27
2.3.10 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest	28
3 Statistische Auswertung	29
4 Ergebnisse	32
4.1 Verteilung von Alter, prämorbidem bildungsabhängigem Intelligenzniveau und Geschlecht in den beiden Hauptgruppen bzw.	32

in den einzelnen Subgruppen

4.2	Vergleich der Gruppenmittelwerte der Ergebnisse der Neuropsychologischen Testung in beiden Hauptgruppen, in den Subgruppen sowie in den Gruppen untereinander	34
4.3	Vergleich Gruppenmittel der Neuropsychologischen Testung mit der „historischen Norm" (SW 100)	39
4.4	Vergleich der Häufigkeit unterdurchschnittlicher Leistungen in den neuropsychologischen Tests zwischen Studien- und Kontrollgruppe bzw. den einzelnen Subgruppen	43
4.5	Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe bzw. den einzelnen Subgruppen in den Lebensqualität-Fragebögen bzgl. Lebensqualität im SF-36, Schweregrad depressiver Symptomatik im BDI und psychischer Symptombelastung im SCL-90 R	46
4.6	Einfluss der Variablen Geschlecht, präorbides bildungsabhängiges Intelligenzniveau, APACHE II-Score und Dauer des Intensivaufenthaltes auf die einzelnen neuropsychologischen Testergebnisse	50
5	Diskussion	52
6	Zusammenfassung	58
7	Anhang	60
8	Literaturverzeichnis	62
9	Danksagung	69
10	Lebenslauf	70

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erklärung
Abb	Abbildung
ACCP	American College of Chest Physicians
APACHE II -Score	acute physiology and chronic health evaluation
ARDS	acute respiratory distress syndrome
ATS	American Thoracic Society
BDI	Beck-Depressions Inventar
ESICM	European Society of Intensiv Care Medicine
FG	figurales Gedächtnis
FG_D2	Zahl richtig wieder erkannter Muster abzgl. falscher Alarme / 2
GM	Gruppenmittel
HLM	Herzlungenmaschine
KW	Kategorienwert
MWT	Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest
n.m.	nicht möglich
pW	p-Wert
Rey - figure	- CFT (Abzeichnen) - CFM (Behaltensleistung = Memory-Summe aus : unmittelbar nach Abzeichnen und 30 Minuten später) - QM (Gedächtnisquotient : (CFM /CFT)x100)
RZ	Reaktionszeit
SAE	Sepsis assoziierte Enzephalopathie
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SCL-90-R	Symptomcheckliste
SF-36	Fragen zum Gesundheitszustand
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SW	Standardwert
TB	2 back Test
TMT	Trail-making-test

VG	verbales Gedächtnis
VG_D2	Zahl richtig wieder erkannter Items abzgl. falscher Alarme / 2
VLMT	verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest <ul style="list-style-type: none">- VLMT1 (Gesamtlernleistung)- VLMT2 (Abrufleistung nach 30 Minuten)- VLMT3 (Verlust nach 30 Minuten)- VLMT4 (Wiedererkennensleistung)
WF	Wortflüssigkeit
W1_RZ	Wahlreaktionszeit: Alarm nur bei blauem Kreis geben, nicht bei Gelb
W2_RZ	Wahlreaktionszeit 2: Interferenz – umgekehrte Reaktion
ZS	Ziffernspanne

1 Einleitung

1.1 Einführung

Das Krankheitsbild der Sepsis gehört in Deutschland mit einer Inzidenz von 85 bis 116 Fällen bzw. die schwere Sepsis von 76 bis 110 Fällen pro 100 000 Einwohner pro Jahr zu einer der häufigsten Erkrankungen (Engel C, Brunkhorst FM, Reinhart K, Löffler M, Für das Kompetenznetz Sepsis, „Prävalenz, Morbidität und Mortalität der schweren Sepsis auf deutschen Intensivstationen: Ergebnisse einer bundesweiten Querschnittserhebung des Kompetenznetzes Sepsis“). Für die Vereinigten Staaten wird eine Zahl von 750 000 Fällen pro Jahr angegeben (Russell, 2006). Nach einer Studie in den USA beträgt die Letalitätsrate bei Patienten mit einer Sepsis 20-50% (Wheeler und Bernard, 1999) und gehört zur zweithäufigsten Todesursache auf nicht kardiologischen Intensivstationen (Parrillo et al., 1990). Etwa 50% der Todesfälle auf einer Intensivstation sind sepsisbedingt (Barichello et al., 2007). Hierbei ist die Zahl der Sepsis verursachten Todesfälle in der letzten Dekade im Zusammenhang mit einer immer älter werdenden Population weiter angestiegen (Angus et al., 2001; Martin et al., 2003). Da dieses Krankheitsbild gehäuft bei älteren Menschen auftritt, wird es in Zukunft weiter an sowohl medizinischer wie auch ökonomischer Bedeutung gewinnen (Angus et al., 2001).

Akute Folgen der Sepsis für verschiedene Organsysteme sind gut bekannt. Dies sind beispielsweise Kardiomyopathie (Maeder et al., 2006), akutes Nierenversagen (Sykes und Cosgrove, 2007), ARDS (acute respiratory distress syndrome) (Mortelliti und Manning, 2002), disseminierte intravasale Gerinnung (ten Cate et al., 2001), und Sepsis assoziierte Enzephalopathie (SAE) (Bolton, 1996; Consales und De Gaudio, 2005) sowie critical illness polyneuropathy und Myopathie (Bolton, 1996). Sepsis-Studien konzentrierten sich bisher überwiegend auf die Pathomechanismen des akuten Krankheitsverlaufs und deren Therapie zur Reduktion der sehr hohen Mortalität. Inwieweit Langzeitfolgen der Sepsis beim Menschen auftreten, ist derzeit noch nicht genau geklärt. Überlebende einer schweren Sepsis zeigten häufig neu aufgetretene kognitive Einschränkungen und Verhaltensauffälligkeiten (Wilson und Young, 2003),

insbesondere hinsichtlich der Gedächtnisfunktion, Aufmerksamkeit, Konzentration und in allgemein kognitiven Funktionen (Hopkins et al., 1999; Angus et al., 2001). Tierexperimentell wurde dies bereits näher untersucht. Hier zeigten sich Beeinträchtigungen im Bereich des Lernens und Gedächtnisses (Barichello et al., 2005; Barichello et al., 2007) sowie Verhaltensauffälligkeiten (Semmler et al., 2007).

Ein wesentliches Kennzeichen der Sepsis ist die plötzliche Ausschüttung großer Mengen an Zytokinen, Chemokinen, Prostaglandinen und Stickstoffmonoxid (Cohen, 2002; Bochud und Calandra, 2003). Die potentiell neurotoxischen Effekte solcher Entzündungsmediatoren sind gut bekannt (Young et al., 1990; Young et al., 1992; Bolton et al., 1993; Wilson und Young, 2003). Dementsprechend wurde ein sepsisbedingter Nervenzelluntergang in verschiedenen Tiermodellen und beim Menschen beschrieben (Papadopoulos et al., 1999; Hauss-Wegrzyniak et al., 2000; Consales und De Gaudio, 2005).

Diese Vorgänge könnten nicht nur eine Gehirnfunktionsstörung während einer Sepsis (septische Enzephalopathie) auslösen, wie sie in der Mehrzahl der Patienten mit Sepsis auftritt (Wilson und Young, 2003), sondern auch persistierende Langzeitfolgen verursachen (Streck et al., 2008). So wurden bei Ratten, nach kompletter Erholung von einer experimentell induzierten Sepsis, persistierende kognitive Störungen, sowie Nervenzelluntergänge in verschiedenen Hirnarealen nachgewiesen (Barichello et al., 2005; Barichello et al., 2007; Semmler et al., 2007).

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit den neurokognitiven Langzeitfolgen einer überlebten Sepsis beim Menschen.

1.2 Definition und Stadieneinteilung der Sepsis

Um das Krankheitsbild Sepsis schneller diagnostizieren und folglich therapieren zu können, wurde versucht, dieses Krankheitsbild bzw. dessen verschiedene Ausprägungen zu definieren.

1992 verabschiedete das American College of Chest Physicians (ACCP) und die Society of Critical Care Medicine (SCCM) in einer internationalen Konsensus Konferenz

einen Entwurf zur Stadieneinteilung der Sepsis (Bone et al., 1992). Dieser sollte eine bessere Beschreibung des Krankheitsbildes, des Krankheitsverlaufs, der Schwere der Sepsis und der Beurteilbarkeit der Therapie sein. Die durch die Konsensus Konferenz 1992 getroffene und 2001 erweiterte Definition der Sepsis wurde bei der vorliegenden Studie zur Stadieneinteilung der Sepsis angewandt.

Folgende Einteilung wurde getroffen:

Ein **Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)** liegt vor, wenn mindestens 2 Kriterien aus **II** erfüllt sind (siehe Tabelle 1).

Es handelt sich um eine **Sepsis**, wenn Kriterien **I** und mindestens 2 Kriterien aus **II** vorliegen.

Von einer **schweren Sepsis** spricht man, wenn Kriterien **I** und mindestens 2 Kriterien aus **II** sowie mindestens ein Kriterium aus **III** erfüllt sind.

Ein **septischer Schock** liegt dann vor, wenn Kriterien **I** und mindestens 2 Kriterien aus **II** sowie für mindestens 2 Stunden ein systolischer arterieller Blutdruck < 90 mm Hg oder mittlerer arterieller Blutdruck < 70 mm Hg oder notwendiger Vasopressoreinsatz bestehen. Die Hypotonie bleibt trotz adäquater Volumengabe bestehen und ist durch keine anderen Schockformen zu erklären.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Sepsis nach der Consensus Konferenz 1992

I	<p>Nachgewiesene Infektion (mikrobieller Erregernachweis oder klinische Kriterien)</p>
II	<p>Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Temperatur > 38 °C oder < 36 °C - Puls > 90/Minute - Atemfrequenz >20/Minute oder PaCO₂ < 32mm Hg - Leukozytose (> 12000 Zellen/μl) oder Leukozytopenie (< 4000 Zellen/μl) oder >10% Linksverschiebung
III	<p>Akute Organdysfunktion</p> <ul style="list-style-type: none"> - Akute Enzephalopathie (Vigilanzminderung, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium) - Arterielle Hypotension (systolischer Blutdruck < 90 mm Hg oder mittlerer arterieller Blutdruck < 70 mm Hg für mind. 1 Stunde trotz adäquater Volumensubstitution) - Relative oder absolute Thrombozytopenie (Thrombozytenabfall um mehr als 30% innerhalb von 24 Stunden oder Thrombozytenzahl < 100 000/mm³) - Arterielle Hypoxämie: PaO₂ < 75 mm Hg unter Raumluft oder PaO₂/FiO₂ < 250 mm Hg unter O₂-Applikation (vorausgesetzt: manifeste Herz- oder Lungenerkrankung ist ausgeschlossen) - Renale Dysfunktion: Diurese < 0,5 ml/Kg/h für wenigstens 2 Stunden trotz ausreichender Volumengabe oder Serumkreatininanstieg mind. 2fach über dem oberem Referenzbereich - Metabolische Azidose: Base Excess < -5 mmol/l oder Laktatkonzentration mind. 1,5 fach über dem Referenzbereich

Vor dem Hintergrund eines zunehmenden pathophysiologischen Verständnisses kam es im Rahmen der „International Sepsis Definition Conference 2001“ mit ACCP, SCCM, European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), American Thoracic Society (ATS) und Surgical Infection Society (SIS) zu einer Modifikation der 1992 getroffenen Einteilung (Levy et al., 2003). Die bereits existierenden Definitionen wurden beibehalten, jedoch um mehrere diagnostische Kriterien erweitert:

Tabelle 2: Diagnostische Kriterien der Sepsis nach der Konsensus Konferenz 2001

Allgemeine Parameter	<ul style="list-style-type: none"> - Temperatur < 36° oder Temperatur > 38° - Herzfrequenz > 90/Minute oder 2 Standardabweichungen über dem altersentsprechenden Wert - Atemfrequenz > 30/Minute - Plasmaglukose > 110mg/dl bei Ausschluß eines Diabetes mellitus - Verschlechterung zerebraler Funktionen - Signifikante Ödembildung oder positive Flüssigkeitsbilanz (20ml/kg in 24 Stunden)
Inflammatorische Parameter	<ul style="list-style-type: none"> - Leukozyten > 12000/µl oder Leukozyten < 4000/µl - Normale Leukozytenzahl, aber > 10% Linksverschiebung - Plasma CRP > 2 Standardabweichungen oberhalb des Referenzbereichs - Plasma Procalcitonin > 2 Standardabweichungen oberhalb des Referenzbereichs
Hämodynamische Parameter	<ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypotension: systolischer Druck < 90 mm Hg, mittlerer Druck < 70 mm Hg oder systolischer Abfall > 40 mm Hg bei Erwachsenen oder < 2 Standardabweichungen unterhalb des entsprechenden Referenzbereichs - Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung > 70 % (nicht bei Neugeborenen und Kindern) <p>Parameter der Organdysfunktion:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Arterielle Hypoxie ($\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 300 \text{ mmHg}$) - Akute Oligurie (Harnausscheidung < $0,5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$) - Kreatinin-Anstieg $\geq 0,5 \text{ mg/dl}$ - Gerinnungsabnormalitäten ($\text{INR} > 1,5$ oder $\text{aPTT} > 60 \text{ Sekunden}$) - Klinische Zeichen eines Ileus

	<ul style="list-style-type: none"> - Thrombozytopenie (<100000/μl) - Hyperbilirubinämie (Plasmagesamtbilirubin > 4mg/dl oder > 70 mmol/l)
Parameter der Gewebepfusion	<ul style="list-style-type: none"> - Laktat > 3 mmol/l - Verminderter „capillary refill“ oder Marmorierung der Extremitäten

Darüber hinaus wurde zur verbesserten Versorgung der Intensivpatienten mit schweren Infektionen das **PIRO**-System zur näheren Differenzierung der Sepsis für die Zukunft vorgeschlagen. Analog zu der Tumorklassifikation TNM sollen Patienten nach den im folgenden beschriebenen Gesichtspunkten nach ihrem Risiko eingeordnet werden: **Prädisposition** (z.B. Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen), **Infektion** (z.B. Erregerart, Resistenzprofil, Ort, Art und Ausmaß der Infektion), **systemische Reaktion** (Immunantwort und deren Marker) und **Ausmaß des Organversagens** sollen zukünftig spezifischere und erfolgreichere Therapien ermöglichen.

2 Methoden

2.1 Studienaufbau

Die Erhebung der Daten basiert auf der Zusammenarbeit mit Patienten im Alter zwischen 18 und 75 Jahren, die sich im Rahmen ihrer Erkrankung in intensivmedizinischer Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn sowie in der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Helios Klinikums in Siegburg befanden. Die Patienten wurden 6-24 Monate nach ihrem Intensivaufenthalt per postalischem Anschreiben um Teilnahme an der Studie gebeten.

In beiden Gruppen wurden Patienten mit vorbestehenden neurologischen oder allgemeinen Erkrankungen, die mit einer Veränderung der Hirnfunktion und/oder der normalen Hirnarchitektur einhergehen, ausgeschlossen. Dazu zählten:

- pathologische Veränderungen der zerebralen Zirkulation wie z.B. apoplektische Insulte, signifikante Stenosen der zerebralen Blutgefäße, arterio-venöse Malformationen
- Demenzen, z. B. Demenz vom Alzheimer-Typ, Normaldruckhydrozephalus
- Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma
- Patienten, die infolge ihrer Grunderkrankung bzw. ihres Verletzungsmusters signifikante Alterationen des Cerebrums aufwiesen
- nachgewiesene HIV-Infektion

Folgende Kriterien mussten für beide Gruppen erfüllt sein:

- zeitlicher Mindestabstand von 6 Monaten bis zum Ende des Intensivaufenthalts
- keinerlei Anzeichen einer noch bestehenden Erkrankung

Ein allgemeines Labor, inklusive Entzündungsparameter wurde von jedem Probanden bei Studienbeginn erstellt. Jeder Proband wurde im Anschluss einer ergänzenden allgemein neurologischen Untersuchung unterzogen.

Die potenziellen Studienteilnehmer wurden mit Unterstützung der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn sowie der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Helios Klinikums in Siegburg rekrutiert. Jeder potenzielle Teilnehmer erhielt ein gemeinsames Anschreiben der neurologischen und anästhesiologischen Klinik mit der Bitte um Teilnahme an der geplanten Studie *„Mögliche cerebrale Veränderungen beim Sepsissyndrom und intensivmedizinischer Behandlung.“* Er wurde über den Untersuchungsablauf und das Ziel des Vorhabens (*„Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen dazu beitragen, die intensivmedizinische Therapie zu verbessern und so die Wahrscheinlichkeit erhöhen, derart schwere Erkrankungen in Zukunft folgenlos zu überleben.“*) ausführlich aufgeklärt. Es wurde betont, dass die Teilnahme vollkommen freiwillig ist, mit keinem gesundheitlichen Risiko verbunden ist und alle Ergebnisse anonym bleiben. Alle Patienten hatten die Möglichkeit sich postalisch, telefonisch oder per Email für die Studie anzumelden. Die Studie war von der Ethikkommission Bonn genehmigt. Ein Exemplar des Anschreibens der vorliegenden Studie ist im Anhang einsehbar.

Unmittelbar vor Studienbeginn wurde jeder Teilnehmer nochmalig über Ablauf, Risiko und Freiwilligkeit aufgeklärt. Es wurde betont, dass die Studie jederzeit ohne Angaben von Gründen abgebrochen werden kann.

Vor Beginn jedes Einzeltests wurde dieser ausführlich erklärt. Die Testung erfolgte in einem lärmisolierten Raum, zu dem während der Testung kein Zutritt möglich war. Die gesamte Versuchsdauer betrug ca. 1h (nur für die Neuropsychologie).

Der Versuchsleiter befand sich während der gesamten Testdauer in der Nähe und war für den Teilnehmer jederzeit zu erreichen. Nach Versuchsende fand ein Abschlussgespräch mit dem Studienleiter statt. Die Probanden wurden mit Leistungstests zur Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit und mit Fragebögen zur Erfassung der Lebensqualität untersucht. Zusätzlich erfolgte durch die Interpretation verschiedener Laborparameter aus den Intensivkrankenakten eine Einteilung des Schweregrades der Erkrankung.

Die kognitive Leistungsfähigkeit wurde mit den im folgenden beschriebenen Verfahren NeuroCoqFX, MWT-B und TMT-A und B untersucht. Bei einer Zwischenauswertung dieser Tests deutete sich ein mögliches Defizit der Studiengruppe im Bereich des Verbalgedächtnisses an, weshalb bei den nachfolgenden Probanden zusätzlich der verbale Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT) und die Rey-Figure durchgeführt wurden. Das prämorbid, bildungsabhängige Intelligenzniveau wurde anhand des MWT-B erfasst.

Die Erfassung der Lebensqualität erfolgte mit der Symptom-Checkliste SCL-90-R, dem Beck-Depressions-Inventar BDI und dem SF-36. Zur Einteilung des Schweregrades der intensivpflichtigen Erkrankung wurde der APACHE II-Score sowie die Definition des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) angewandt. Zusätzlich erfolgte durch die Interpretation verschiedener Laborparameter aus den Intensivkrankenakten eine Einteilung des Schweregrades der Sepsis.

Die Responderrate der Studiengruppe betrug 13,6% (25 von insgesamt 184 angeschriebenen Probanden), bei der Kontrollgruppe lag sie bei 13,4% (26 von insgesamt 194 angeschriebenen Probanden).

Ein Kontrollproband lehnte die Durchführung eines Teils der Neuropsychologischen Testung (Trail-making-test A und B) ab, die übrigen Studien- und Kontrollprobanden brachen die Testung nicht ab. Bei den Bögen zur Erfassung der Lebensqualität wurde der SF-36 von 1 Studienprobanden (4%) und 2 Kontrollprobanden (7%) unvollständig ausgefüllt, jeweils 1 Proband aus beiden Gruppen füllte ihn gar nicht aus (Studiengruppe 4%, Kontrollgruppe 4%). Der SCL-90-R wurde von 1 Probanden der Studiengruppe (4%) und 4 Probanden der Kontrollgruppe (15%) nicht beantwortet. Jeweils 1 Proband sowohl der Studien- wie auch der Kontrollgruppe machten keine Angaben beim BDI.

2.2 Studien- und Kontrollgruppe

Die Studiengruppe, bestehend aus 25, darunter 12 Frauen, befand sich aufgrund einer Sepsis in intensivmedizinischer Behandlung. Die Kontrollgruppe setzte sich aus 26 Probanden, darunter 9 Frauen, zusammen, die sich einer vergleichbaren intensivmedizinischen Behandlung unterziehen mussten, jedoch ohne Entwicklung einer Sepsis im Krankheitsverlauf.

Studien- und Kontrollgruppe wurden nach der Definition des American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM) zusätzlich in Subgruppen eingeteilt:

1) Studiengruppe:

- a) Probanden mit Sepsis (im folgenden „Sepsis“)
- b) Probanden mit schwerer Sepsis (im folgenden „schwere Sepsis“)
- c) Probanden mit septischem Schock

2) Kontrollgruppe:

- a) Probanden mit Gründen für den Intensivaufenthalt wie Polytrauma und Transplantation oder koronarer Bypass jedoch ohne Behandlung mittels Herz-Lungen-Maschine (im folgenden „Kontrolle Intensiv“)
- b) Probanden, bei denen im Rahmen ihres Intensivaufenthalts aufgrund von Grunderkrankungen wie der koronaren Herzkrankheit

eine extrakorporale Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine (HLM) erforderlich war (im folgenden Kontrolle HLM)

2.3 Testinstrumentarien

2.3.1 Acute Physiology And Chronic Health Evaluation : APACHE II-Score

Zweck: Der APACHE II-Score dient der Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf einer Intensivstation. Es handelt sich um einen geläufigen klinischen Score zur Prognoseabschätzung.

Scoreermittlung: Der Score setzt sich aus drei Datengruppen zusammen (*Acute Physiology Score + Age Points + Chronic Health Points*). Die zur Ermittlung des Scores erforderlichen Daten werden in den ersten 24 Stunden des Intensivaufenthalts gesammelt (*rektale Temperatur in °C, Art. Mitteldruck mm Hg, Atemfrequenz / min, Oxygenierung, pH, Na⁺, K⁺, Kreatinin mg / dl, Hämatokrit %, Leukozyten, Glasgow Coma Score*), wobei der jeweils schlechteste Wert verwendet wird.

Die *Age Points* werden entsprechend dem Alter des Patienten als Punktwert ermittelt ($\leq 44 = 0$ Punkte, $45-54 = 2$ Punkte, $55-64 = 3$ Punkte, $65-74 = 5$ Punkte, $\geq 75 = 6$ Punkte).

Der *Chronic Health Score* vergibt Punkte für den Operativen Status (*nicht operiert, postoperativer Patient nach Notfall-OP, postoperativer Patient nach Wahleingriff*) und den Gesundheitsstatus in der Vorgeschichte.

Für die Auswertung werden alle Punkte addiert. Das Punktminimum entspricht 0 Punkten, das Maximum 71 Punkten. Anhand dieser erreichten Punktzahl lässt sich die Überlebenswahrscheinlichkeit in einer Tabelle ablesen (Knaus, 2002) :

Tabelle 5: APACHE II-Score (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation), Score zur Ermittlung der Überlebenswahrscheinlichkeit von Patienten auf einer Intensivstation

Erreichte Punktzahl	0-4	5-9	10-14	15-19	20-24	25-29	30-34	>34
Todesrate	Ca. 4%	Ca. 8%	Ca. 15%	Ca. 25%	Ca. 40%	Ca. 55%	Ca. 75%	Ca. 85%

2.3.2 Definition der Sepsis durch das American College of Chest Physicians (ACCP) und der Society of Critical Care Medicine (SCCM)

Hierbei handelt es sich um ein Klassifikationssystem, das von der Internationalen Sepsis Konferenz (ISK) erarbeitet wurde (Levy et al., 2003).

Zweck: System zur Stadieneinteilung einer Sepsis , um die Therapie in Zukunft verbessern zu können

Ermittlung: Anhand verschiedener Labor- und klinischer Parameter erfolgt die Einteilung in 4 Gruppen: SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock. Definiert sind diese Gruppen wie folgt:

SIRS = Mehr als 1 der folgenden Kriterien muß erfüllt sein:

- Temperatur > 38 °C oder < 36 °C
- Puls > 90/Minute
- Atemfrequenz > 20/Minute oder PaCO₂ < 32mm Hg
- Leukozytose (> 12000 Zellen/µl) oder Leukozytopenie (< 4000 Zellen/µl) oder > 10%

Sepsis = SIRS + Infektion (mikrobieller Erregernachweis + mindestens 2 der nachfolgenden Parameter wie Temperatur < 36°, Temperatur > 38°, AF >20/min oder PaCO₂ < 32mmHg, Leukozyten >12000, Leukozyten < 4000, HF > 90bpm)

Schwere Sepsis = Sepsis + Organversagen / Hypoperfusion / Hypotension definiert durch zusätzliche Parameter wie $\text{PaO}_2 < 75 \text{ mm Hg}$ unter Raumluft, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300 \text{ mm Hg}$, 10% unreife Neutrophile im Differential-Blutbild, $\text{IL-6} > 2\text{SD}$ des Normwertes, Procalcitonin $> 2 \text{ SD}$ Normwert, BZ $> 110 \text{ mg/dl}$ bei fehlendem Diabetes, RR systolisch $< 90 \text{ mm Hg}$, mittlerer arterieller RR $< 70 \text{ mm Hg}$, positive Bilanz $> 20 \text{ ml/kg KG/24h}$, Oligurie $< 0,5 \text{ mL/kg/h}$ für mindestens 2h, Kreatininanstieg $> 2\text{-fache}$ des Normwertes, $\text{INR} > 1,5$, aPTT $> 60 \text{ sek}$, Ileus, Thrombozyten $< 100 \text{ 000}$, Thrombozytenabfall $> 30\%$ in 24h, Gesamtbilirubin $> 4 \text{ mg/dl}$ und Laktat $> 3 \text{ mmol/L}$

Septischer Schock = Sepsis + arterielle Hypotension

2.3.3 Testmanual – NeuroCogFX

Hintergrund:

NeuroCogFX ist ein neuropsychologischer Computertest, der insgesamt 6 Untertests beinhaltet: *Ziffernspanne, 2-back-Test, Reaktionszeit, Wahlreaktionen, Gedächtnis und Wortflüssigkeit.*

Ziel: Erfassung grundlegender kognitiver Funktionen wie Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen. Detaillierte Normdaten sowie Daten zur Reliabilität und Validität bei Anwendung an gesunden Kontrollpersonen sowie Epilepsiepatienten (Fliessbach et al., 2006) und neuroonkologischen Patienten (Lompe et al., 2006) liegen vor.

Der Test umfasst die folgenden Untertests:

1) Arbeitsgedächtnis – Ziffernspanne

Ziel: Messung der verbalen Kurzzeitgedächtnisspanne für Ziffern

Aufgabe: Dem Probanden werden Ziffernfolgen in zunehmender Länge (3-8 Ziffern, 2 Items pro Stufe) dargeboten, die er direkt nach jedem Durchgang über die Tastatur eingibt. Er erhält eine sofortige Rückmeldung, ob die Ziffernfolge richtig oder falsch ist. Ist sie richtig, wird gleich zur nächsten Schwierigkeitsstufe gesprungen, ist sie falsch, erfolgt eine neue Ziffernfolge in gleicher Länge. Der Test wird abgebrochen, wenn auch der 2. Versuch misslingt.

2) Arbeitsgedächtnis: 2-back-Test

Ziel: Messung der Reaktionsgeschwindigkeit und -sorgfalt bei einer Aufgabe

Aufgabe: Bei kontinuierlicher Darbietung von Ziffern (2-back-task) vergleicht der Proband die aktuelle Ziffer mit der jeweils vorletzten Ziffer der Folge. Ist die Ziffer identisch, drückt er die Leertaste.

3) Reaktionsfähigkeit: einfache Reaktion – Wahlreaktion - Interferenz

Ziel: Bestimmung von Reaktionszeiten und Reaktions Sorgfalt unter verschiedenen Bedingungen

Aufgabe: Auf dem Bildschirm erscheint ein blauer Kreis, bei dem der Proband durch Drücken der Leertaste reagiert („einfache Reaktion“). Im zweiten Testabschnitt erscheint zusätzlich ein gelber Kreis, bei dem der Proband nicht reagieren soll („Wahlreaktion“). Anschließend wird die Reaktion umgedreht. Der Proband soll bei „gelb“ und nicht bei „blau“ reagieren („Interferenz“).

4)+5) Verbales und figurales Gedächtnis

Ziel: Teil A: Lernen einer Wortliste (12 Wörter) und Rekognitionstest nach jedem der drei Durchgänge

Teil B: Lernen einer Liste von Mustern (7 Muster) und Rekognitionstest nach jedem der drei Durchgänge

Testende: abschließender Rekognitionstest verbal und figural (ohne erneute Darbietung)

Aufgabe: Teil A: Der Proband erhält zum Lernen eine Wortliste aus 12 Wörtern. Im Anschluß daran wird eine Auswahl an Worten (36) gezeigt, bei der der Proband die Leertaste drückt, sobald er ein eben gelerntes Wort wieder erkennt. Es erfolgen jeweils drei Durchgänge.

Teil B: Nun erhält der Proband eine Auswahl an 9 Schachbrettmustern zum Einprägen. Anschließend folgt ein Wiedererkennungstest, in dem die 9 gelernten Muster aus 27 richtig erkannt werden sollen. Auch hier erfolgen jeweils drei Durchgänge.

Testende: Es erfolgt noch einmal die Wort,- und Musterauswahl, aus der der Proband diesmal ohne Darbietung der vorherigen Wort,- bzw. Musterliste die richtigen herausuchen soll.

6) Wortflüssigkeit

Ziel: Bestimmung der phonematisch-literalen Wortflüssigkeit

Aufgabe: Durch eine computergesteuerte Paper&Pencil-Aufgabe hat der Proband 1 Minute lang Zeit, Wörter mit dem Anfangsbuchstaben „P“ aufzuschreiben.

2.3.4 Trail-Making-Test (TMT-A und TMT-B)

Ziel: Prüfung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit (Teil A) oder der geteilten Aufmerksamkeit (Teil B)

Aufgabe:

Teil A: Der erste Teil dient zur Erfassung der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und ist dem Zahlen-Verbindungs-Test sehr ähnlich. Auf einem Blatt sind in randomisierter Anordnung Kreise mit Zahlen von 1-25 gedruckt. Diese sollen möglichst schnell in aufsteigender Reihenfolge mit einem Bleistift verbunden werden.

Teil B: Der zweite Teil ist zur Erfassung der Aufmerksamkeitsteilung. Dreizehn Kreise enthalten Zahlen von 1-13 und zwölf Kreise enthalten Buchstaben von A-L. Ein Proband hat die Aufgabe, Zahlen und Buchstaben in alternierender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C usw.), so schnell wie möglich, zu verbinden (Reitan, 1971).

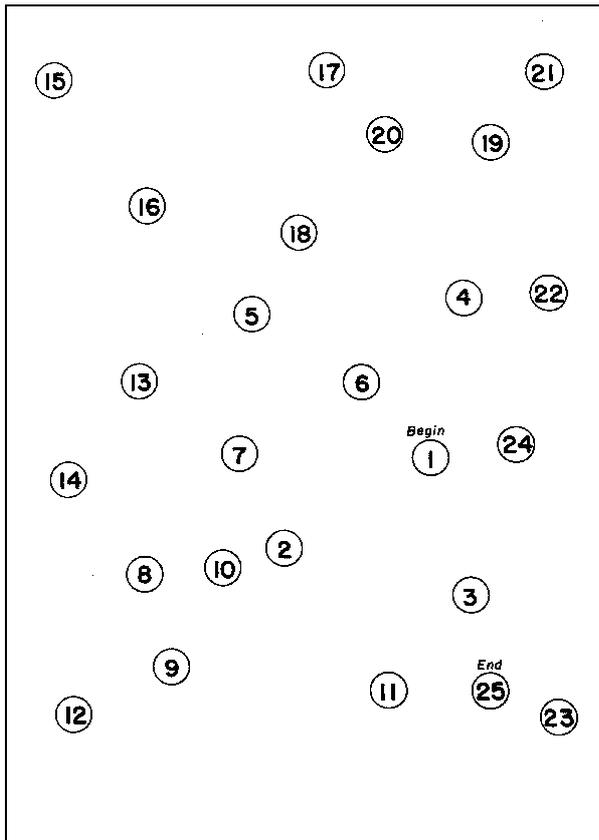


Abbildung 1: Beispiel vom Trail-Making-Test Teil A. (Die Zahlen sollen möglichst schnell in aufsteigender Reihenfolge mit einem Bleistift verbunden werden.)

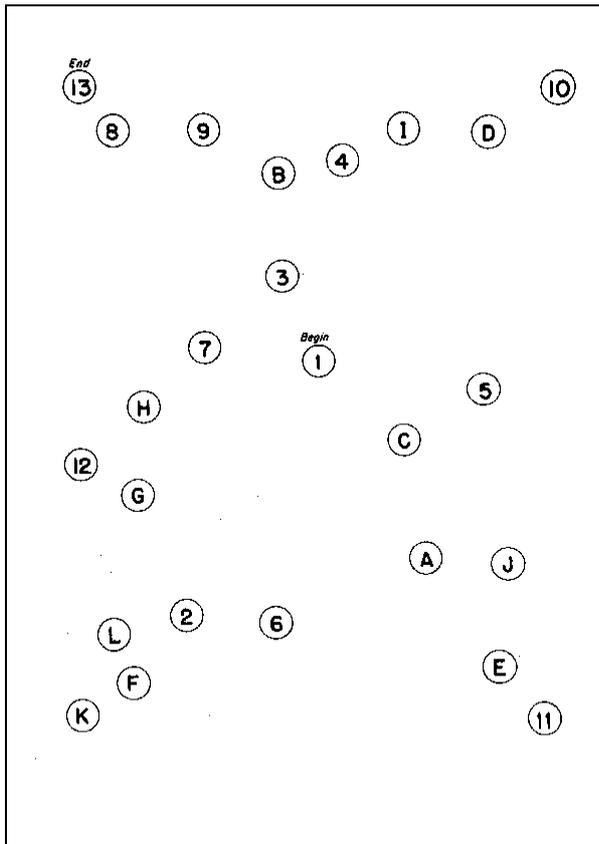


Abbildung 2: Beispiel vom Trail-Making-Test Teil B. (Ein Proband hat die Aufgabe, Zahlen und Buchstaben in alternierender Reihenfolge (1-A-2-B-3-C usw.), so schnell wie möglich, zu verbinden.)

2.3.5 Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

Ziel: Untersuchung der verbalen Merkfähigkeit und der Lernleistung durch verzögerten Abruf

Aufgabe:

Der Test setzt sich aus zwei Wortlisten (**A** und **B**) zusammen, die jeweils fünfzehn gegenständliche, nicht zueinander in Beziehung stehende Wörter beinhalten. Zuerst werden diese Wörter in fünf Durchgängen mit jeweils sofortigem Abruf gelernt (VLMT1-5). Nun folgt das einmalige Lernen einer Distraktorliste (Wortliste B) von ebenfalls fünfzehn Wörtern (VLMT 6). Nach einer Verzögerung von 30 Minuten wird erneut nach

den Wörtern der Wortliste A gefragt (VLMT 7). Im Anschluß daran wird das Wiedererkennen anhand einer Liste aus 50 Wörtern, die aus Zielitems, Distraktoritems und semantisch bzw. phonematisch ähnlichen Distraktoren besteht, überprüft (Helmstaedter et al., 2001).

2.3.6 REY-Figure

Ziel: Testung des figuralen Gedächtnisses

Aufgabe: Die unten abgebildete Figur wird dem Probanden zum Abzeichnen vorgelegt. Unmittelbar danach werden Original und Nachzeichnung verdeckt und der Proband aufgefordert, die Figur aus dem Gedächtnis heraus nachzuzeichnen. Mit einer zeitlichen Verzögerung von 30 Minuten erfolgt eine erneute Aufforderung zur Nachzeichnung aus dem Gedächtnis (Shin et al., 2006).

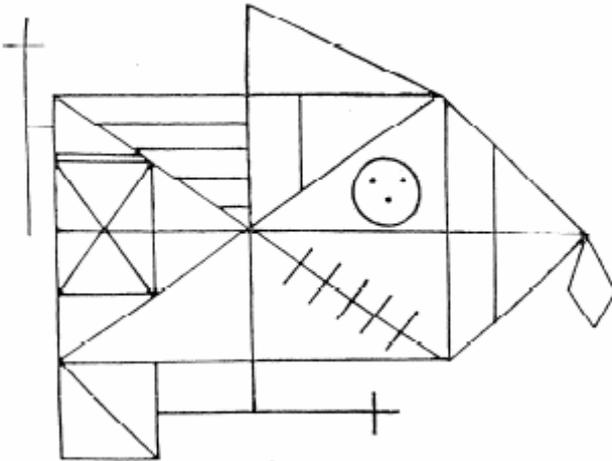


Abbildung 3: REY-figure zur Testung des figuralen Gedächtnisses

2.3.7 Symptom-Checkliste SCL-90-R

Ziel: Erfassung der psychischen Symptombelastung

Aufgabe: 90 Items, die unterschiedliche körperliche und psychische Beschwerden beschreiben (*Somatisierung, Zwanghaftigkeit, Unsicherheit im Sozialkontakt, Depressivität, Ängstlichkeit, Aggressivität/ Feindseligkeit, phobische Angst, paranoides Denken, Psychotizismus*), sind auf einer fünfstufigen Ratingskala („überhaupt nicht“ = 0 bis „sehr stark“ = 4) zu bearbeiten. Die Patienten sollen angeben, wie groß ihr Leidensdruck in den letzten 7 Tagen unter diesen Symptomen war (Hessel et al., 2001).

2.3.8 Beck-Depressions-Inventar BDI

Ziel: Erfassung des Schweregrades depressiver Symptomatik

Aufgabe: Der Test besteht aus 21 Symptomgruppen (*Traurige Stimmung, Pessimismus, Versagen, Unzufriedenheit, Schuldgefühle, Strafbedürfnis, Selbsthass, Selbstanklagen, Selbstmordimpulse, Weinen, Reizbarkeit, Sozialer Rückzug und Isolierung, Entschlussfähigkeit, Negatives Körperbild, Arbeitsunfähigkeit, Schlafstörungen, Ermüdbarkeit, Appetitverlust, Gewichtsverlust, Hypochondrie, Libidoverlust*) . Jede dieser Symptomgruppen enthält 4 Aussagen (0= nicht vorhanden bis 4= starke Ausprägung), aus denen der Proband die Aussage auswählen soll, die seinen gegenwärtigen Zustand am genauesten beschreibt (Beck et al., 1987).

2.3.9 SF-36: Fragebogen zum Gesundheitszustand

Ziel: Ermittlung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten

Aufgabe: Der SF-36 besteht aus 36 Items, denen 8 Dimensionen zugeordnet sind. Diese lassen sich in die Bereiche „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“

einordnen: *Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Körperliche Schmerzen, Allgemeine Gesundheitswahrnehmung, Vitalität, Soziale Funktionsfähigkeit, Emotionale Rollenfunktion* und *Psychisches Wohlbefinden*.

Ein Teil der Items ist auf verschiedenen stufigen Ratingskalen zu beantworten, der andere Teil durch ankreuzen von „ja“ oder „nein“ (Bullinger et al., 2003).

2.3.10 Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT, Version B, Lehrl 1995)

Zusammen mit dem NeuroCogFX Test sollte immer ein Maß für das bildungsabhängige Intelligenzniveau erhoben werden.

Ziel: Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus (ausschließlich der kristallinen Intelligenz)

Aufgabe: Der MWT-B besteht aus 37 Wortzeilen. In jeder Zeile wird ein umgangs-, wissenschaftlich- oder bildungssprachlich bekanntes Wort aus der deutschen Sprache unter vier sinnlosen Wörter gestellt. Aufgabe besteht darin, in jeder Zeile das tatsächlich existierende Wort aus der deutschen Sprache herauszufinden und anzustreichen. Der Test wird zunehmend schwieriger. Es ist möglich, dass der Proband keines der Wörter am Ende des Tests kennt (Lehrl et al., 1995).

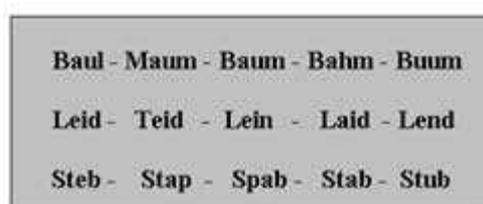


Abbildung 4: Auszug aus dem MWT-B. (Die Aufgabe besteht darin, in jeder Zeile das tatsächlich existierende Wort aus der deutschen Sprache herauszufinden und anzustreichen.)

3 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistik-Programm SPSS 14.0 für Windows.

Unabhängige Variablen:

Gruppenzugehörigkeit: Zugehörigkeit zur Studien- bzw. Kontrollgruppe, die sich wie oben bereits beschrieben, in 25 Studienprobanden und 26 Kontrollprobanden einteilen und jeweils in ihrer Gruppe nochmals nach den oben beschriebenen Definitionen in Untergruppen unterteilen lassen.

Kontrollvariablen: Studien- und Kontrollgruppe wurden hinsichtlich ihres Geschlechts mit dem χ^2 -Test und hinsichtlich Alter und prämorbidem bildungsabhängigem Intelligenzniveau mittels T-Test für unabhängige Stichproben verglichen. Für den Vergleich der einzelnen Subgruppen wurde bezüglich des Geschlechts ebenfalls der χ^2 -Test angewandt, bezüglich Alter und prämorbidem bildungsabhängigem Intelligenzniveau erfolgte eine ANOVA. Es wurde durchgehend ein Signifikanzniveau von $p < 0.05$ zu Grunde gelegt.

Abhängige Variablen:

A) Neuropsychologische Testung:

NeuroCogFX:

- Ziffernspanne **ZS_P** (maximal erreichte Ziffernspanne als Punktwert)
- 2 back-Test **TB** (Zahl richtiger Items abzgl. Fehler)
- Reaktionsfähigkeit: einfache Reaktion-Wahlreaktion-Interferenz **RZ**
 - **RZ** (Reaktionszeit)
 - **W1_RZ** (Wahlreaktionszeit: Alarm nur bei blauem Kreis geben, nicht bei gelb)
 - **W2_RZ** (Wahlreaktionszeit 2: Interferenz – umgekehrte Reaktion)
- verbales Gedächtnis **VG**
 - **VG_D2** (Zahl richtig wieder erkannter Items abzgl. falscher Alarme / 2)

- **figurales Gedächtnis FG**

- **FG_D2** (Zahl richtig wieder erkannter Muster abzgl. falscher Alarme / 2)
- **Wortflüssigkeit WF** (Zahl der korrekt aufgeschriebenen Wörter mit identischem Anfangsbuchstaben)

Trail-Making-Test TMT

- **TMT-A** (Zeit zur Komplettierung von Zahlen)
- **TMT-B** (Zeit zur Komplettierung alternierend Zahlen - Buchstaben)

Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)

- **VLMT1** (Gesamtlernleistung)
- **VLMT2** (Abrufleistung nach 30 Minuten)
- **VLMT3** (Verlust nach 30 Minuten)
- **VLMT4** (Wiedererkennensleistung)

REY-Figure

- **CFT** (Abzeichnen)
- **CFM** (Behaltensleistung = Memory-Summe aus : unmittelbar nach Abzeichnen und 30 Minuten später)
- **CQM** (Gedächtnisquotient : $(CFM / CFT) \times 100$)

B) Lebensqualität Fragebögen:

- Symptom-Checkliste **SCL-90-R** (Gesamtergebnis, das sich aus 90 Items bezgl. unterschiedlicher körperlicher und psychischer Beschwerden ergibt)
- Beck –Depressions-Inventar **BDI** (Schweregrad depressiver Symptomatik)
- **SF-36**: Fragebogen zum Gesundheitszustand
 - **SF-36_1** (Punkte der Items für körperliche Funktionsfähigkeit)
 - **SF-36_2** (Punkte der Items für körperliche Rollenfunktion)
 - **SF-36_3** (Punkte der Items für körperliche Schmerzen)
 - **SF-36_4** (Punkte der Items für allgemeine Gesundheitswahrnehmung)
 - **SF-36_5** (Punkte der Items für Vitalität)

- **SF-36_6** (Punkte der Items für soziale Funktionsfähigkeit)
- **SF-36_7** (Punkte der Items für emotionale Rollenfunktion)
- **SF-36_8** (Punkte der Items für psychisches Wohlbefinden)

Der **NeuroCogFX** und die umfangreiche Testbatterie wurden anhand eines größeren Personenkollektivs normiert und erlauben eine Überführung der ermittelten Rohwerte in alterskorrigierte Standard- (SW) und Kategorienwerte (KW). Bei SW entspricht der Wert 100 dem Durchschnittswert des Vergleichkollektivs, die Standardabweichung der Werte beträgt 10. Auf diese Weise können SW in die Kategorien „unterdurchschnittliches Testergebnis“ ($SW < 90$) und „durchschnittliches Testergebnis“ ($SW \geq 90$) eingeteilt werden.

Die Auswertung des SF-36 erfolgte mit einem computerisierten Auswerteprogramm. Die angekreuzten Items pro Skala wurden addiert. Anhand der erreichten Werte zwischen 0 und 100 konnte eine Einteilung des Gesundheitszustands in „sehr schlecht“, „schlecht“, „neutral“, „gut“ und „sehr gut“ erfolgen. Ähnlich computerisiert erfolgte die Auswertung des SCL-90-R gemäß L.R. Derogatis. Die Bewertung erfolgte in „klinisch unauffällig“ und „klinisch auffällig“. Bei der Auswertung des BDI wurden Summenwerte der jeweiligen angekreuzten Items gebildet (Punkte zwischen 0-63). Anhand des Gesamtwerts konnte dann die mögliche depressive Symptomatik in „unauffällig“ (Punkte $0 < 11$), „mäßig depressiv“ (Punkte 11-17) und „klinisch relevant“ (Punkte ≥ 18) unterteilt werden.

Um Unterschiede zwischen Studien- und Kontrollgruppe bzw. zwischen den einzelnen Subgruppen in den Untertests des NeuroCogFX, TMT-A und B, VLMT sowie der Rey-Figure festzustellen, wurden zunächst mittels T-Test bzw. ANOVA Mittelwertvergleiche durchgeführt. Um zu beurteilen, ob sich die einzelnen Subgruppen untereinander im Mittelwert unterscheiden, wurde zusätzlich ein post hoc Test durchgeführt.

Zusätzlich wurde das Gruppenmittel der einzelnen Gruppen anhand eines T-Tests mit der Norm verglichen, um das Abschneiden der Studien- und Kontrollgruppe bzw. der einzelnen Subgruppen gegenüber der Norm ($SW=100$) beurteilen zu können.

Anschließend wurde mittels χ^2 -Test untersucht, ob sich Studien- und Kontrollgruppe bzw. die einzelnen Subgruppen in den Untertests des NeuroCogFX, TMT-A und B, VLMT sowie der Rey-Figure in der Häufigkeit der Probanden mit unterdurchschnittlichem Abschneiden ($SW < 90$) bzw. durchschnittlichem Abschneiden

(SW ≥ 90) unterscheiden. Analog dazu wurden sowohl Studien- als auch Kontrollgruppe bzw. die einzelnen Subgruppen bzgl. dem Ergebnis in den Lebensqualität-Fragebögen untersucht. Das Ergebnis des SF-36 ließ eine Einteilung des Gesundheitszustands in „sehr schlecht“, „schlecht“, „neutral“, „gut“ und „sehr gut“ zu, der BDI teilte die Probanden in „unauffällig“, „mäßig depressiv“ und „klinisch relevant“ ein, der SCL-90-R in „klinisch unauffällig“ und „klinisch auffällig“.

Ergänzend wurde mittels linearer Regression der signifikante Einfluss der Variablen Geschlecht, prämorbidem bildungsabhängiges Intelligenzniveau, APACHE II-Score und Dauer des Intensivaufenthaltes auf die einzelnen neuropsychologischen Testergebnisse geprüft. Hierbei sollte untersucht werden, von welchen Determinanten die einzelnen Untertestergebnisse der neuropsychologischen Testung möglicherweise beeinflusst werden.

4 Ergebnisse

4.1 Verteilung von Alter, prämorbidem bildungsabhängigem Intelligenzniveau und Geschlecht in den beiden Hauptgruppen bzw. in den einzelnen Subgruppen

Innerhalb der Studiengruppe fanden sich 8 Probanden mit Sepsis (4 Männer und 4 Frauen), 17 mit schwerer Sepsis (9 Männer und 8 Frauen) und 0 mit septischem Schock, innerhalb der Kontrollgruppe 26 Probanden, wovon bei 7 (6 Männer und 1 Frau) im Rahmen ihres Intensivaufenthalts eine extrakorporale Zirkulation mittels Herz-Lungen-Maschine erforderlich war, und 19 Probanden (11 Männer und 8 Frauen) in intensivmedizinischer Behandlung, während derer eine Behandlung mittels Herz-Lungen-Maschine nicht nötig war. Somit bestand in den Haupt- ($\chi^2=0,943$, $p=0,332$) bzw. Subgruppen ($\chi^2=2,597$, $p=0,458$) kein signifikanter Unterschied bezüglich des Geschlechts.

In Hinblick auf das Alter waren zwischen den Hauptgruppen ebenso keine Gruppenunterschiede ($t_{49}=0,034$, $p=0,937$, n.s.). Im Mittel betrug das Alter in der Studiengruppe 55,64 Jahre, in der Kontrollgruppe 55,5 Jahre. Auch bei Betrachtung der Subgruppen bestand kein signifikanter Altersunterschied ($F(3,47)=1,489$, $p=0,230$). Das

prämorbidem Intelligenzniveau zeigte in den Hauptgruppen ebenso keinen signifikanten Unterschied ($t_{49}=0,526$, $p=0,601$). Im Mittel zeigte die Studiengruppe einen Wert von 114,16, die Kontrollgruppe von 112,04. Die einzelnen Subgruppen unterschieden sich auch hier nicht signifikant ($F(3,47)=0,154$, $p=0,927$).

Tabelle 3: Verteilung von Alter, prämorbidem bildungsabhängigem Intelligenzniveau und Geschlecht beider Hauptgruppen

	Mittelwert		Geschlecht	
	Alter	Prämorbidem bildungsabhängiges Intelligenzniveau	Männer	Frauen
Studiengruppe	55,64 Jahre	114,16	13	12
Kontrollgruppe	55,50 Jahre	112,04	17	9
Gesamt	55,57 Jahre	113,1	30	21
p-Wert	0,937	0,601	0,332	

Tabelle 4: Verteilung von Alter, prämorbidem bildungsabhängigem Intelligenzniveau und Geschlecht der einzelnen Subgruppen

	Mittelwert		Geschlecht	
	Alter	Prämorbides bildungsabhängiges Intelligenzniveau	Männer	Frauen
Sepsis	58,75 Jahre	116,00	4	4
Schwere Sepsis	54,18 Jahre	113,29	9	8
Kontrollgruppe Intensiv	52,16 Jahre	112,21	11	8
Kontrollgruppe mit Anschluß an die Herz-Lungen-Maschine	55,57 Jahre	111,57	6	1
Gesamt	55,17 Jahre	113,27	30	21
p-Wert	0,230	0,927	0,458	

4.2 Vergleich der Gruppenmittelwerte der Ergebnisse der Neuropsychologischen Testung in beiden Hauptgruppen, in den Subgruppen sowie in den Gruppen untereinander

Beim Vergleich der Gruppenmittelwerte der Studien- und Kontrollgruppe mittels T-Test zeigte sich in keinem Test des NeuroCoqFx sowie im TMT-A und B, VLMT und der Rey-Figure ein signifikanter Gruppenunterschied ($p=n.s.$). In dem Vergleich der Gruppenmittelwerte der einzelnen Subgruppen mittels ANOVA gab es Hinweise auf eine Differenz im Gruppenmittel bzgl. des Untertest „Verbales Gedächtnis“ ($F(3,47)=2,637$, $p=0,061$). Ein anschliessender post hoc Mittelwertsvergleich zeigte einen Unterschied beim Untertest „Verbales Gedächtnis“ zwischen der Subgruppe „schwere Sepsis“ und der „Kontrollgruppe Intensiv“ zugunsten der Kontrollgruppe Intensiv ($F(-2,734, 34)=1,589$, $p=0,01$). Beim Vergleich zwischen den Subgruppen „schwere Sepsis“ und

„Sepsis“ zeigte sich ein Trend zugunsten der Subgruppe „Sepsis“ ($F(1,907, 23)=1,335$, $p=0,07$). Die Vergleiche der übrigen Subgruppen untereinander zeigten keine Unterschiede.

Tabelle 6: Mittelwertsvergleich Studien- Kontrollgruppe

	Gruppenmittel (Anzahl der Probanden)		p- Wert
	Studiengruppe	Kontrollgruppe	
Ziffernspanne ZS_P	95,88 (25)	94,88 (26)	0,74
2 back-Test TB	93,84 (25)	93,88 (26)	0,99
RZ (Reaktionszeit)	93,48 (25)	96,50 (26)	0,24
W1_RZ (Wahlreaktionszeit)	94,44 (25)	97,50 (26)	0,30
W2_RZ (Interferenz)	95,40 (25)	92,92 (26)	0,43
VG_D2 (Verbalgedächtnis)	94,32 (25)	98,65 (26)	0,13
FG_D2 (Figuralgedächtnis)	98,08 (25)	95,35 (26)	0,29
Wortflüssigkeit WF	92,32 (25)	92,73 (26)	0,88
TMT-A (Trail making Test)	92,88 (25)	93,80 (26)	0,74
TMT-B	91,20 (25)	88,36 (26)	0,53
VLMT1 (Gesamtlernleistung)	92,36 (14)	93,00 (12)	0,88
VLMT2 (Abrufleistung nach 30 Minuten)	92,14 (14)	88,67 (12)	0,53
VLMT3 (Verlust nach 30 Minuten)	89,43 (14)	94,50 (12)	0,38
VLMT4 (Wiedererkennensleistung)	100,00 (14)	101,58 (12)	0,66
CFT (Abzeichnen)	104,86 (14)	109,50 (12)	0,13
CFM (Behaltensleistung)	101,07 (14)	103,25 (12)	0,56
CQM (Gedächtnisquotient)	100,36 (14)	99,83 (12)	0,88

Tabelle 7: Mittelwertsvergleich Subgruppen

	Gruppenmittel (Anzahl Probanden)				p-Wert
	Sepsis	Schwere Sepsis	Kontrolle Intensiv	Kontrolle HLM	
Ziffernspanne ZS_P	95,50 (8)	96,06 (17)	93,79 (19)	97,86 (6)	0,80
2 back-Test TB	93,50 (8)	94,00 (17)	95,47 (19)	89,57 (6)	0,65
RZ Reaktionszeit	90,75 (8)	94,76 (17)	95,68 (19)	98,71 (6)	0,40
W1_RZ Wahlreaktion szeit	94,13 (8)	94,59 (17)	97,89 (19)	96,43 (6)	0,76
W2_RZ Interferenz	92,13 (8)	96,94 (17)	91,11 (19)	97,86 (6)	0,33
VG_D2 Verbalgedäch tnis	100,75 (8)	91,29 (17)	99,53 (19)	96,29 (6)	0,061
FG_D2 (Figuralgedäc htnis)	100,75 (8)	96,82 (17)	96,79 (19)	91,43 (6)	0,28
Wortflüssigkei t WF	90,38 (8)	93,24 (17)	92,68 (19)	92,8571 (6)	0,92
TMT-A (Trail making Test)	94,13 (8)	92,29 (17)	94,32 (19)	92,17 (6)	0,92
TMT-B	92,63 (8)	90,53 (17)	89,32 (19)	85,33 (6)	0,46
VLMT1 (Gesamtlernl eistung)	94,20 (5)	91,33 (9)	93,82 (11)	84,00 (1)	0,82
VLMT2 (Abrufleistun	95,80 (5)	90,11 (9)	89,82 (11)	76,00 (1)	0,62

g nach 30 Minuten)					
VLMT3 (Verlust nach 30 Minuten)	92,20 (5)	87,89 (9)	93,55 (11)	105,00 (1)	0,66
VLMT4 (Wiedererkennung)	104,00 (5)	97,78 (9)	99,91 (11)	120,00 (1)	0,08
CFT (Abzeichnen)	107,80 (5)	103,22 (9)	110,09 (11)	103,00 (1)	0,26
CFM (Behaltensleistung)	105,00 (5)	98,89 (9)	103,55 (11)	100,00 (1)	0,61
CQM (Gedächtnisquotient)	104,00 (5)	98,33 (9)	100,00 (11)	98,00 (1)	0,70

Tabelle 8: post hoc Test: Vergleich der Gruppenmittel beim Untertest Verbalgedächtnis der Gruppen untereinander

	Gruppenmittel (Anzahl der Probanden)		p-Wert
	schwere Sepsis	Sepsis	
VG_D2 Verbalgedächtnis	91,2941 (17)	100,75 (8)	0,069
	schwere Sepsis	Kontrolle Intensiv	
VG_D2 Verbalgedächtnis	91,29 (17)	99,52 (19)	0,01
	schwere Sepsis	Kontrolle HLM	
VG_D2 Verbalgedächtnis	91,29 (17)	96,29 (7)	0,26
	Sepsis	Kontrolle Intensiv	
VG_D2 Verbalgedächtnis	100,75 (8)	99,53 (19)	0,78
	Sepsis	Kontrolle HLM	
VG_D2 Verbalgedächtnis	100,75 (8)	96,29 (7)	0,48
	Kontrolle Intensiv	Kontrolle HLM	
VG_D2 Verbalgedächtnis	99,53 (19)	96,29 (7)	0,37

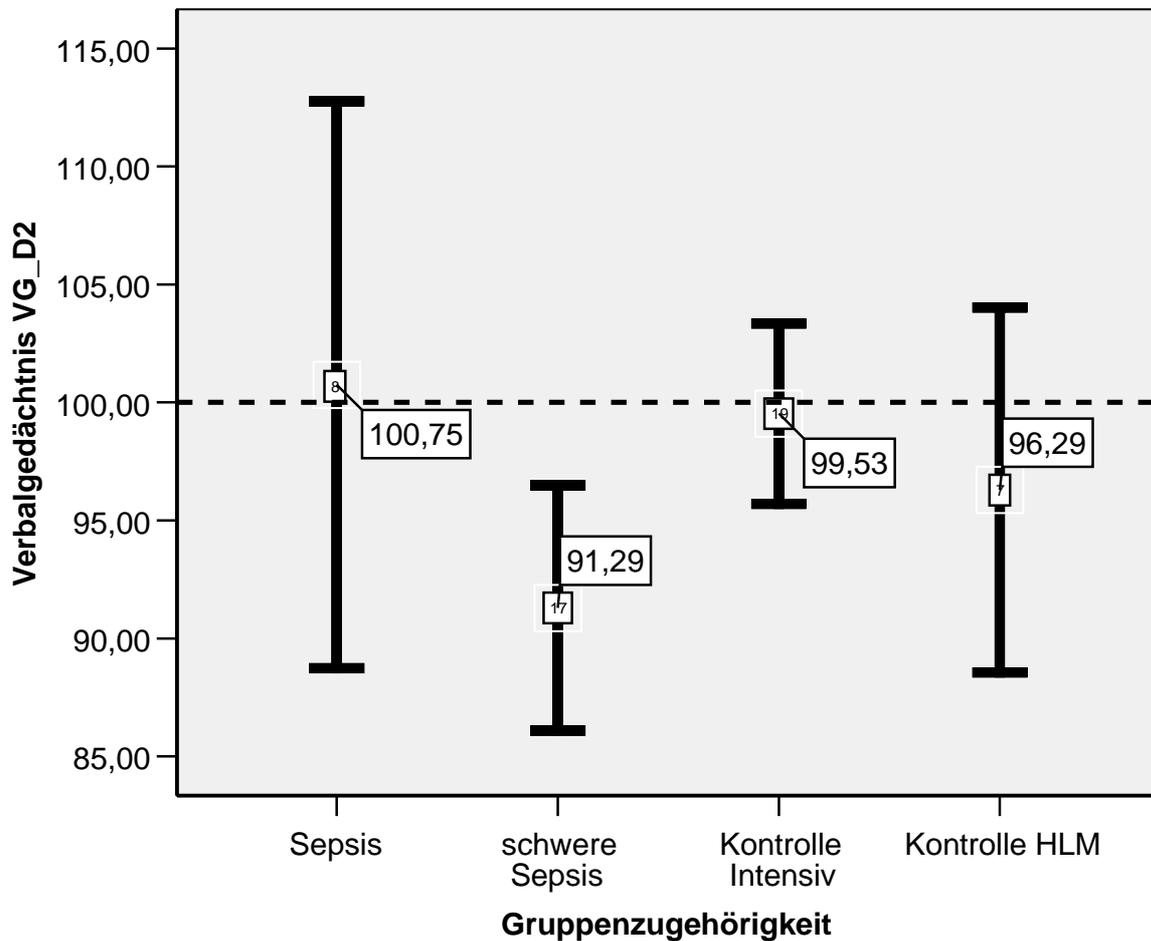


Abbildung 5: Darstellung der Gruppenmittel im Test Verbalgedächtnis der einzelnen Subgruppen (signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe schwere Sepsis und Kontrolle Intensiv ($p=0,01$))

4.3 Vergleich Gruppenmittel der Neuropsychologischen Testung mit der „historischen Norm“ (SW 100)

Beim Vergleich der Gruppenmittel der Studien- und Hauptgruppe mit der historischen Norm (SW=100) fiel bei fast allen Testergebnissen beider Gruppen ein signifikant schlechteres Abschneiden gegenüber der Norm auf. Lediglich in einem Untertest der Rey-Figure (CFT Abzeichnen) waren beide Gruppen signifikant besser als die Norm.

Hierbei muß jedoch beachtet werden, dass der Test nicht von allen Probanden durchgeführt wurde (14 Probanden der Studiengruppe und 12 Probanden der Kontrollgruppe).

Tabelle 9: Vergleich Gruppenmittel der Studien- und Kontrollgruppe mit historischer Norm

	Studiengruppe		Kontrollgruppe		Norm
	Gruppenmittel	p-Wert	Gruppenmittel	p-Wert	
Ziffernspanne ZS_P	95,88	0,024	94,88	0,026	100
2 back-Test TB	93,84	0,012	93,88	0,003	100
RZ (Reaktionszeit)	93,48	0,000	96,50	0,091	100
W1_RZ (Wahlreaktionszeit)	94,44	0,023	97,50	0,189	100
W2_RZ (Interferenz)	95,40	0,073	92,92	0,001	100
VG_D2 (Verbalgedächtnis)	94,32	0,028	98,65	0,400	100
FG_D2 (Figuralgedächtnis)	98,08	0,294	95,35	0,017	100
Wortflüssigkeit WF	92,32	0,000	92,73	0,001	100
TMT-A (Trail making Test)	92,88	0,002	93,80	0,002	100
TMT-B	91,20	0,000	88,36	0,000	100
VLMT1 (Gesamtlernleistung)	92,36	0,027	93,00	0,045	100
VLMT2 (Abrufleistung nach 30 Minuten)	92,14	0,055	88,67	0,015	100
VLMT3 (Verlust nach 30 Minuten)	89,43	0,006	94,50	0,273	100
VLMT4 (Wiedererkennensleistung)	100,00	1,000	101,58	0,572	100
CFT (Abzeichnen)	104,86	0,010	109,50	0,003	100
CFM (Behaltensleistung)	101,07	0,709	103,25	0,165	100
CQM (Gedächtnisquotient)	100,36	0,897	99,83	0,930	100

Beim Vergleich der Gruppenmittel der einzelnen Subgruppen mit der historischen Norm (SW=100) zeigte sich ebenso ein signifikant schlechteres Testabschneiden in fast allen Bereichen der Subgruppen gegenüber der Norm. Die Ergebnisse in der Wahlreaktion, im Figuralgedächtnis sowie der Wiedererkennensleistung (VLMT 4) zeigten keine Unterschiede. Auffallend war, dass insbesondere die Gruppe „schwere Sepsis“ schlechter als die Norm abschnitt. Jedoch wiesen auch die anderen Subgruppen in den meisten Bereichen ein schlechteres Testabschneiden als die Norm auf. Lediglich in einem Untertest der Rey-Figure (CFT Abzeichnen) schnitten wieder alle Subgruppen besser ab als die Norm. Auch hier muß wieder beachtet werden, dass der Test nicht von allen Probanden durchgeführt wurde (5 Probanden der Gruppe „Sepsis“, 9 Probanden der Gruppe „schwere Sepsis“, 11 Probanden der Kontrollgruppe Intensiv und 1 Proband der Gruppe Kontrolle Herzlungenmaschine).

Tabelle 10: Vergleich Gruppenmittel der einzelnen Subgruppen mit historischer Norm

	Sepsis		schwere Sepsis		Kontrolle Intensiv		Kontrolle HLM		Norm
	GM	pW	GM	pW	GM	pW	GM	pW	
Ziffernsparne ZS_P	95,50	0,24	96,06	0,07	93,79	0,035	97,86	0,52	100
2 back-Test TB	93,50	0,028	94,00	0,08	95,47	0,032	89,57	0,047	100
RZ (Reaktionszeit)	90,75	0,005	94,76	0,021	95,6	0,08	98,71	0,75	100
W1_RZ (Wahlreaktionszeit)	94,13	0,15	94,59	0,09	97,89	0,33	96,43	0,43	100
W2_RZ (Interferenz)	92,13	0,09	96,94	0,33	91,11	0,001	97,86	0,60	100
VG_D2 (Verbalgedächtnis)	100,75	0,89	91,29	0,003	99,53	0,80	96,29	0,28	100

FG_D2 (Figuralgedächtnis)	100,7 5	0,79	96,82	0,18	96,79	0,14	91,43	0,07	100
Wortflüssigkeit WF	90,38	0,026	93,24	0,008	92,68	0,003	92,86	0,12	100
TMT-A (Trail making Test)	94,13	0,21	92,29	0,005	94,32	0,011	92,17	0,144	100
TMT-B	92,63	0,026	90,53	0,001	89,32	0,000	85,33	0,005	100
VLMT1 (Gesamtlernleistung)	94,20	0,37	91,33	0,051	93,82	0,09	84,00	n.m.	100
VLMT2 (Abrufleistung nach 30 Minuten)	95,80	0,65	90,11	0,026	89,82	0,033	76,00	n.m.	100
VLMT3 (Verlust nach 30 Minuten)	92,20	0,31	87,89	0,011	93,55	0,24	105,0 0	n.m.	100
VLMT4 (Wiedererkennensleistung)	104,0 0	0,38	97,78	0,44	99,91	0,97	120,0 0	n.m.	100
CFT (Abzeichnen)	107,8 0	0,032	103,2 2	0,14	110,0 9	0,004	103,0 0	n.m.	100
CFM (Behaltensleistung)	105,0 0	0,18	98,89	0,79	103,5 4	0,17	100,0 0	n.m.	100
CQM	104,0 0	0,15	98,33	0,68	100,0	1,00	98,0	n.m.	100

n.m. = nicht möglich, da Gruppenanzahl zu gering

GM= Gruppenmittel

pW= p-Wert

4.4 Vergleich der Häufigkeit unterdurchschnittlicher Leistungen in den neuropsychologischen Tests zwischen Studien- und Kontrollgruppe bzw. den einzelnen Subgruppen

Ein Chi²-Test verdeutlichte das schlechtere Abschneiden der Studiengruppe im Untertest Verbalgedächtnis im Vergleich zur Kontrollgruppe (Chi²=8,846, p=0,003). Auffallend war, dass in der Kontrollgruppe lediglich 2 von insgesamt 26 Probanden (8%) auffällig schlechtes Abschneiden zeigten, wohingegen es in der Studiengruppe 11 von insgesamt 25 Probanden (44%) waren. In den restlichen Untertests des NeuroCoqFX zeigte sich kein signifikanter Unterschied in den Testergebnissen.

Tabelle 11: Vergleich der Häufigkeit unterdurchschnittlicher Leistungen mittels Chi²-Test in den neuropsychologischen Tests der Studien- und Kontrollgruppe

	p-Wert	Anzahl der Probanden			
		Studiengruppe		Kontrollgruppe	
		<u>Unterdur</u> <u>chschnittl</u> <u>ich</u>	durchschn ittlich	<u>unterdurc</u> <u>hschnittli</u> <u>ch</u>	durchschnittlich
Ziffernspanne ZS_P	0,13	<u>4</u>	21	<u>9</u>	17
2 back-Test TB	0,46	<u>9</u>	16	<u>12</u>	14
RZ (Reaktionszeit)	0,49	<u>9</u>	16	<u>7</u>	19
W1_RZ (Wahlreaktionszeit)	0,11	<u>11</u>	14	<u>6</u>	20
W2_RZ (Interferenz)	0,92	<u>9</u>	16	<u>9</u>	17
VG_D2 (Verbalgedächtnis)	0,003	<u>11</u>	14	<u>2</u>	24
FG_D2 (Figuralgedächtnis)	0,30	<u>3</u>	22	<u>6</u>	20
Wortflüssigkeit WF	0,63	<u>8</u>	17	<u>10</u>	16
TMT-A (Trail making Test)	1,00	<u>8</u>	17	<u>8</u>	18

TMT-B	0,25	<u>9</u>	16	<u>13</u>	13
VLMT1 (Gesamtlernleistung)	0,72	<u>6</u>	8	<u>6</u>	6
VLMT2 (Abruffleistung nach 30 Minuten)	0,67	<u>7</u>	7	<u>7</u>	5
VLMT3 (Verlust nach 30 Minuten)	0,95	<u>6</u>	8	<u>5</u>	7
VLMT4 (Wiedererkennensleistung)	0,35	<u>1</u>	13	<u>0</u>	12
CFT (Abzeichnen)	n.m.	<u>0</u>	14	<u>0</u>	12
CFM (Behaltensleistung)	0,35	<u>1</u>	13	<u>0</u>	12
CQM	0,35	<u>1</u>	13	<u>0</u>	12

Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Subgruppen wurde obiges Ergebnis im Untertest Verbalgedächtnis nochmals bestätigt ($\text{Chi}^2=11,302$, $p=0,01$). Es zeigte sich, dass in der Subgruppe „schwere Sepsis“ mehr als die Hälfte, genauer gesagt 9 von insgesamt 17 Probanden (53%), im Untertest Verbalgedächtnis schlecht abschnitten. In der Gruppe „Sepsis“ waren es im Vergleich dazu 2 von 8 Probanden (25%), in der Gruppe „Kontrolle Intensiv“ 1 Proband von 19 (5%) und in der Gruppe „Kontrolle Herzlungenmaschine“ 1 Proband von 7 (14%). Auch hier fiel in den übrigen Testergebnissen kein signifikanter Unterschied auf.

Tabelle 11: Vergleich der Häufigkeit unterdurchschnittlicher Leistungen mittels Chi²-Test in den neuropsychologischen Tests der Subgruppen

	p-Wert	Anzahl der Probanden							
		Sepsis		schwere Sepsis		Kontrolle Intensiv		Kontrolle HLM	
		-	+	-	+	-	+	-	+
Ziffernspanne ZS_P	0,36	<u>1</u>	7	<u>3</u>	14	<u>7</u>	12	<u>2</u>	5
2 back-Test TB	0,28	<u>1</u>	7	<u>8</u>	9	<u>7</u>	12	<u>5</u>	2
RZ (Reaktionszeit)	0,73	<u>4</u>	4	<u>5</u>	12	<u>6</u>	13	<u>1</u>	6
W1_RZ (Wahlreaktionszeit)	0,43	<u>4</u>	4	<u>7</u>	10	<u>4</u>	15	<u>2</u>	5
W2_RZ (Interferenz)	0,48	<u>4</u>	4	<u>5</u>	12	<u>8</u>	11	<u>1</u>	6
VG_D2 (Verbalgedächtnis)	0,01	<u>2</u>	6	<u>9</u>	8	<u>1</u>	18	<u>1</u>	6
FG_D2 (Figuralgedächtnis)	0,26	<u>0</u>	8	<u>3</u>	14	<u>3</u>	16	<u>3</u>	4
Wortflüssigkeit WF	0,32	<u>3</u>	5	<u>5</u>	12	<u>6</u>	13	<u>4</u>	3
TMT-A (Trail making Test)	0,89	<u>2</u>	6	<u>6</u>	11	<u>4</u>	15	<u>4</u>	2
TMT-B	0,24	<u>2</u>	6	<u>7</u>	10	<u>8</u>	11	<u>5</u>	1
VLMT1 (Gesamtlernleistung)	0,23	<u>2</u>	3	<u>4</u>	5	<u>5</u>	6	<u>1</u>	0
VLMT2 (Abrufleistung nach 30 Minuten)	0,52	<u>2</u>	3	<u>5</u>	4	<u>6</u>	5	<u>1</u>	0
VLMT3 (Verlust nach 30 Minuten)	0,65	<u>2</u>	3	<u>4</u>	5	<u>5</u>	6	<u>0</u>	1
VLMT4 (Wiedererkennensleistung)	0,12	<u>0</u>	5	<u>1</u>	8	<u>0</u>	11	<u>0</u>	1
CFT (Abzeichnen)	0,28	<u>0</u>	5	<u>0</u>	9	<u>0</u>	11	<u>0</u>	1
CFM (Behaltensleistung)	0,64	<u>0</u>	5	<u>1</u>	8	<u>0</u>	11	<u>0</u>	1
CQM	0,64	<u>0</u>	5	<u>1</u>	8	<u>0</u>	11	<u>0</u>	1

-: unterdurchschnittliches Abschneiden +: durchschnittliches Testabschneiden

4.5 Vergleich zwischen Studien- und Kontrollgruppe bzw. den einzelnen Subgruppen in den Lebensqualität-Fragebögen bzgl. der Lebensqualität im SF-36, dem Schweregrad depressiver Symptomatik im BDI und der psychischen Symptombelastung im SCL-90 R

Beim Vergleich der Studien- und Kontrollgruppe mittels Chi²-Test bzgl. dem Testergebnis in den Lebensqualität-Fragebögen SCL-90 R, SF-36 und BDI zeigte sich in allen 3 Fragebögen kein signifikanter Unterschied in beiden Gruppen.

Tabelle 12: Vergleich der Testergebnisse des BDI mittels Chi²-Test der Studien- und Kontrollgruppe

		BDI			
		Unauffällig	mäßige Ausprägung depressiver Symptome	klinisch relevant	p-Wert
Anzahl Probanden	Studiengruppe	16	5	3	0,19
	Kontrollgruppe	19	6	0	

Tabelle 13: Vergleich der Testergebnisse des SCL-90 R mittels Chi²-Test der Studien- und Kontrollgruppe

		SCL-90 R		
		klinisch unauffällig	klinisch auffällig	p-Wert
Anzahl Probanden	Studiengruppe	16	8	0,43
	Kontrollgruppe	17	5	

Tabelle 14: Vergleich der Testergebnisse des SF-36 mittels Chi²-Test der Studien- und Kontrollgruppe

		SF-36-1 Körperliche Funktionsfähigkeit						
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert	
Anzahl Probanden	Studiengruppe	13	4	3	0	4	0,06	
	Kontrollgruppe	10	9	3	3	0		
		SF-36-2 Körperliche Rollenfunktion						
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert	
Anzahl Probanden	Studiengruppe	14	0	1	7	14	0,07	
	Kontrollgruppe	7	3	1	13	7		
		SF-36-3 Körperliche Schmerzen						
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert	
Anzahl Probanden	Studiengruppe	2	11	3	1	7	0,28	
	Kontrollgruppe	3	7	4	6	5		
		SF-36-4 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung						
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert	
Anzahl Probanden	Studiengruppe	12	3	4	3	1	0,06	
	Kontrollgruppe	4	9	6	6	0		
		SF-36-5 Vitalität						
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert	
Anzahl Probanden	Studiengruppe	10	5	2	6	0	0,13	
	Kontrollgruppe	4	4	6	9	2		
		SF-36-6 Soziale Funktionsfähigkeit						
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert	
Anzahl Probanden	Studiengruppe	5	9	2	0	8	0,33	
	Kontrollgruppe	3	5	3	2	12		
		SF-36-7 Emotionale Rollenfunktion						
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert	
Anzahl Probanden	Studiengruppe	5	2	0	15	5	0,77	
	Kontrollgruppe	4	2	1	15	4		

		SF-36-8 Psychisches Wohlbefinden					
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert
Anzahl Probanden	Studiengruppe	6	3	7	5	2	0,56
	Kontrollgruppe	3	3	7	6	6	

Auch bei genauerer Betrachtung der einzelnen Subgruppen fiel ebenso keine signifikant beeinträchtigte Lebensqualität im SF-36, noch ein signifikant hoher Schweregrad depressiver Symptomatik im BDI noch eine signifikant hohe psychische Symptombelastung im SCL-90 R auf.

Tabelle 15: Vergleich der Testergebnisse des BDI mittels Chi²-Test der Subgruppen

		BDI			
		Unauffällig	mäßige Ausprägung depressiver Symptome	klinisch relevant	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	5	1	1	0,66
	schwere Sepsis	11	4	2	
	Kontrolle Intensiv	13	5	0	
	Kontrolle HLM	6	1	0	

Tabelle 16: Vergleich der Testergebnisse des SCL-90 R mittels Chi²-Test der Subgruppen

		SCL-90 R		
		klinisch unauffällig	klinisch auffällig	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	5	2	0,82
	schwere Sepsis	11	6	
	Kontrolle Intensiv	12	3	
	Kontrolle HLM	5	2	

Tabelle 17: Vergleich der Testergebnisse des SF-36 mittels Chi²-Test der Studien- und Kontrollgruppe

		SF-36-1 Körperliche Funktionsfähigkeit					
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	4	2	0	0	1	0,28
	schwere Sepsis	9	2	3	0	3	
	Kontrolle Intensiv	6	7	2	3	0	
	Kontrolle HLM	4	2	1	0	0	
		SF-36-2 Körperliche Rollenfunktion					
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	4	0	1	1	4	0,09
	schwere Sepsis	10	0	0	6	10	
	Kontrolle Intensiv	3	3	1	10	3	
	Kontrolle HLM	4	0	0	3	4	
		SF-36-3 Körperliche Schmerzen					
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	0	2	2	1	2	0,67
	schwere Sepsis	2	9	1	0	5	
	Kontrolle Intensiv	2	5	3	4	4	
	Kontrolle HLM	1	2	1	2	1	
		SF-36-4 Allgemeine Gesundheitswahrnehmung					
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	4	1	0	1	1	0,11
	schwere Sepsis	8	2	4	2	0	
	Kontrolle Intensiv	3	5	5	5	0	
	Kontrolle HLM	1	4	1	1	0	
		SF-36-5 Vitalität					
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	4	1	0	2	0	0,30
	schwere Sepsis	6	4	2	4	0	
	Kontrolle Intensiv	4	2	3	7	2	
	Kontrolle HLM	0	2	3	2	0	

		Sepsis					Sepsis
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	1	4	0	0	2	0,18
	schwere Sepsis	4	5	2	0	6	
	Kontrolle Intensiv	3	1	2	1	11	
	Kontrolle HLM	0	4	1	1	1	
		SF-36-7 Emotionale Rollenfunktion					
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	2	1	0	3	2	0,88
	schwere Sepsis	3	1	0	12	3	
	Kontrolle Intensiv	2	1	1	11	2	
	Kontrolle HLM	2	1	0	4	2	
		SF-36-8 Psychisches Wohlbefinden					
		sehr schlecht	schlecht	neutral	gut	sehr gut	p-Wert
Anzahl Probanden	Sepsis	3	3	0	0	1	0,06
	schwere Sepsis	3	0	7	5	1	
	Kontrolle Intensiv	3	1	5	4	5	
	Kontrolle HLM	0	2	2	2	1	

4.6 Einfluss der Variablen Geschlecht, prämorbidem bildungsabhängiges Intelligenzniveau, APACHE II-Score und Dauer des Intensiv Aufenthaltes auf die einzelnen neuropsychologischen Testergebnisse

Mittels linearer Regression wurde abschließend untersucht, ob die Variablen Geschlecht, prämorbidem bildungsabhängiges Intelligenzniveau, APACHE II-Score und Dauer des Intensiv Aufenthaltes Einfluß auf die einzelnen neuropsychologischen Testergebnisse haben. Hier zeigte sich, dass lediglich das prämorbidem bildungsabhängige Intelligenzniveau einige Testergebnisse der neuropsychologischen Testung beeinflusste. Dies waren: „Wahlreaktionszeit“ ($p=0,04$), „Verbalgedächtnis“ ($p=0,01$), „Figuralgedächtnis“ ($p=0,02$), „Wortflüssigkeit“ ($p=0,01$), „VLMT1“ ($p=0,01$),

„VLMT2“ ($p=0,01$), „VLMT3“ ($p=0,03$), „VLMT4“ ($p=0,02$), „CFM“ ($p=0,03$), und „CQM“ ($p=0,04$). In allen genannten Tests korrelierte ein besseres Testergebnis mit einem höheren Intelligenzniveau.

Die übrigen Variablen wie Geschlecht, APACHE II-Score und Dauer des Intensivaufenthaltes zeigten keinen Einfluß auf das Abschneiden in den Tests.

Tabelle 18: Berechnung des Einflusses von Geschlecht, prämorbidem bildungsabhängigem Intelligenzniveau, APACHE II-Score und Dauer des Intensivaufenthaltes auf die einzelnen neuropsychologischen Testergebnisse mittels linearer Regression

	p-Wert			
	Geschlecht	Prämorbid Intelligenz	APACHE	Dauer
Ziffernspanne ZS_P	0,60	0,27	0,66	0,77
2 back-Test TB	0,94	0,05	0,80	0,83
RZ (Reaktionszeit)	0,45	0,10	0,51	0,49
W1_RZ Wahlreaktionszeit	0,19	0,04	0,32	0,31
W2_RZ (Interferenz)	0,70	0,25	0,23	0,63
VG_D2 Verbalgedächtnis	0,40	0,01	0,16	0,29
FG_D2 Figuralgedächtnis	0,57	0,02	0,60	0,60
Wortflüssigkeit WF	0,05	0,01	0,84	0,25
TMT-A (Trail making Test)	0,73	0,64	0,09	0,17
TMT-B	0,66	0,22	0,35	0,94
VLMT1 Gesamtlernleistung	0,34	0,01	0,61	0,66
VLMT2 (Abrufleistung nach 30 Minuten)	0,35	0,01	0,83	0,63

VLMT3 (Verlust nach 30 Minuten)	0,69	0,03	0,67	0,75
VLMT4 (Wiedererkennensleistung)	0,77	0,02	0,65	0,73
CFT (Abzeichnen)	0,84	0,08	0,08	0,63
CFM Behaltensleistung	0,84	0,03	0,36	0,51
CQM Gedächtnisquotient	0,99	0,04	0,59	0,26

5 Diskussion

Ziel dieser Studie war die Erfassung möglicher kognitiver Langzeitfolgen bei Patienten, die eine Sepsis überlebt haben. Um eine intensivmedizinische Behandlung (künstliche Ernährung, Beatmung, Organersatzverfahren) als mögliche Ursache für kognitive Defizite auszuschließen (Newman et al., 2001), wurde das Studienkollektiv mit Probanden verglichen, die aufgrund einer anderen Erkrankung in intensivmedizinischer Behandlung waren.

Beim Vergleich der Gruppenmittelwerte der Studien- und Kontrollgruppe zeigte sich in keinem Test des NeuroCoqFx sowie im TMT-A und B, VLMT und der Rey-Figure ein signifikanter Gruppenunterschied. Jedoch gab es beim Vergleich der Gruppenmittelwerte der einzelnen Subgruppen Hinweise auf eine Differenz im Gruppenmittel bzgl. des Untertest „Verbales Gedächtnis“. So konnte beim Vergleich der Subgruppen „schwere Sepsis“ und der „Kontrollgruppe Intensiv“ ein signifikanter Unterschied im Abschneiden im Untertest „Verbales Gedächtnis“ zugunsten der Kontrollgruppe nachgewiesen werden. Bei diesem Test schnitten Probanden der Studiengruppe häufiger unterdurchschnittlich ab als Probanden der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe wiesen lediglich 2 von insgesamt 26 Probanden (8%) ein unterdurchschnittliches Abschneiden auf, in der Studiengruppe waren es 11 von

insgesamt 25 Probanden (44%). Dieser Unterschied wurde bei den Subgruppen noch deutlicher. In der Subgruppe „schwere Sepsis“ zeigten mehr als die Hälfte, genauer gesagt 9 von insgesamt 17 Probanden (53%), im Untertest Verbalgedächtnis unterdurchschnittliche Ergebnisse. In der Gruppe „Sepsis“ waren es im Vergleich dazu 2 von 8 Probanden (25%), in der Gruppe „Kontrolle Intensiv“ 1 Proband von 19 (5%) und in der Gruppe „Kontrolle Herzlungenmaschine“ 1 Proband von 7 (14%).

Im Gegensatz dazu bestand bei den übrigen Untertests des NeuroCoqFX (Arbeitsgedächtnis Ziffernspanne, Arbeitsgedächtnis: 2back-Test, Reaktionsfähigkeit: einfache Reaktion-Wahlreaktion-Interferenz, figurales Gedächtnis, Wortflüssigkeit, Trail-Making-Test) und den neuropsychologischen Tests VLMT und REY-Figure in beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied.

Zusätzlich wurde überprüft, ob andere Faktoren wie Geschlecht, prämorbidem bildungsabhängiges Intelligenzniveau, APACHE II-Score und Dauer des Intensivaufenthaltes unabhängig zu den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung beitragen. Hier zeigte sich ein Einfluß des prämorbidem bildungsabhängigen Intelligenzniveaus auf einzelne Untertestergebnisse. Dieser Faktor beeinflusste die Untertests „Wahlreaktionszeit“, „Verbalgedächtnis“, „Figuralgedächtnis“, „Wortflüssigkeit“, „VLMT1“, „VLMT2“, „VLMT3“, „VLMT4“, „CFM“ und „CQM“. Ein ähnlicher Einfluss des prämorbidem Intelligenzniveaus auf den Verlust kognitiver Fähigkeiten konnte bei Alzheimer Patienten und bei Patienten mit extrakorporalem Bypass bei Herzoperation nachgewiesen werden (Sanchez et al., 2002; Ropacki et al., 2007). Mit sinkendem Intelligenzniveau verschlechtert sich das Abschneiden im jeweiligen Untertest. Die übrigen Tests (Arbeitsgedächtnis Ziffernspanne, Arbeitsgedächtnis: 2back-Test, Reaktionszeit, Wahlreaktion Interferenz, TMT-A, TMT-B und CFT (Abzeichnen)) wurden nicht durch das Intelligenzniveau des Probanden beeinflusst. Weder Haupt- noch Subgruppen unterschieden sich bezüglich prämorbidem Intelligenzniveau, so dass die Unterschiede in der Kategorie Verbalgedächtnis nicht durch eine unterschiedliche Verteilung dieser Variablen erklärt werden können. Weder APACHE II-Score, Dauer des Intensivaufenthalts noch das Geschlecht beeinflussten das Abschneiden in der Neuropsychologischen Testung.

Jedoch zeigte sich beim Vergleich aller 4 Subgruppen mit dem Durchschnitt der Normalbevölkerung ein signifikant schlechteres Abschneiden in fast allen Bereichen der neuropsychologischen Testung.

Daraus lässt sich schließen, dass auch eine allgemeine intensivmedizinische Behandlung ohne septische Komplikation eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit verursachen kann, wie schon Hopkins et al. postulierten. Diese konnten ebenso zeigen, dass die neuropsychologischen Defizite von Patienten nach intensivmedizinischer Behandlung äußerst heterogen sind (Hopkins et al., 2007). In einer anderen Studie konnten Hopkins et al. demonstrieren, dass diese in Zusammenhang mit der jeweiligen Grunderkrankung stehen. So waren Patienten mit ARDS im Bereich von Exekutivfunktion, Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis beeinträchtigt (Hopkins et al., 2005). Ähnliche Defizite zeigten sich bei Patienten nach Anlage eines koronaren Bypasses (Newman et al., 2001). Defizite im Bereich des Gedächtnisses fanden sich vorwiegend bei Patienten, die wie im Rahmen einer Sepsis hohe Entzündungszeichen sowie erhöhte Zytokine aufwiesen (Patarca-Montero et al., 2001; Reichenberg et al., 2001).

Zusammenfassend lässt sich schlussfolgern, dass eine intensivmedizinische Behandlung kognitive Beeinträchtigungen als Langzeitfolgen hervorrufen kann, jedoch die Schwere und Art der zugrunde liegenden Erkrankung wie bspw. in der vorliegenden Studie die Sepsis das Ausmaß bestimmt.

Es stellt sich nun die Frage, warum trotz nachgewiesenem Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Sepsis und dem Abschneiden im Untertest Verbalgedächtnis kein Zusammenhang zwischen Dauer des Intensivaufenthalts und APACHE II-Score einerseits und den Testergebnissen andererseits besteht. Sollte nicht eine schwere Sepsis einen längeren Intensivaufenthalt bedingen und nicht auch der APACHE II-Score indikativ für mögliche zukünftige sepsisbedingte kognitive Defizite sein?

Möglicherweise handelt es sich hier um einen „Schwelleneffekt“. Nicht die Dauer der einwirkenden „Noxe“ Sepsis oder die klinische Prognoseabschätzung zum Beginn einer Sepsis (APACHE II-Score) entscheiden über das Ausmaß kognitiver Langzeitfolgen, sondern ob ein maximales Schwerestadium einer Sepsis erreicht wird.

Bemerkenswert ist, warum ein sepsisinduziertes schlechteres Abschneiden nur im Untertest Verbalgedächtnis nachweisbar war. Dies lässt sich ggf. durch die unterschiedliche Vulnerabilität bestimmter Hirnregionen erklären. In der Ratte konnte bereits eine unterschiedliche Vulnerabilität einzelner Hirnregionen durch experimentell induzierte Sepsis nachgewiesen werden. Sowohl im Akutstadium als auch drei Monate nach einer Sepsis zeigte sich das Maximum der Veränderungen im Bereich des Hippokampus (Semmler et al., 2005; Semmler et al., 2007).

Für die Gedächtnisbildung bzw. das Lernen ist der Temporallappen verantwortlich. Dies sind insbesondere der Hippokampus (El-Falougy und Benuska, 2006) und mediale Strukturen des Temporallappens wie der entorhinale, perirhinale und parahippokampale Kortex (DeJong, 1973; Barr und Goldberg, 2003). Pritzel, Brand und Markowitsch beschreiben, dass Strukturen des Papez'schen Schaltkreises (hippokampale Formation-Fornix → Mammillarkörper → mamillothalamischer Trakt → anteriorer Thalamus → thalamocorticale Pedunculi → Cingulum → hippokampale Formation) für die Einspeicherung von semantischer Information verantwortlich sind (Pritzel et al., 2003).

Köhler et al. konnten bereits bei Patienten mit Alzheimer Demenz einen Zusammenhang zwischen dem hippokampalen Volumen und der Verbalgedächtnisleistung zeigen (Kohler et al., 1998). Diesen Zusammenhang konnten Kilpatrick et al. bei Patienten mit Temporallappen-Epilepsie ebenso nachweisen. So ist eine Atrophie des Hippokampus auf der sprachdominanten Seite maßgebend für eine Beeinträchtigung des Verbalgedächtnisses wohingegen eine Atrophie des kontralateralen Hippokampus keine Beeinträchtigung des Verbalgedächtnisses verursacht (Kilpatrick et al., 1997). Darüberhinaus kam es bei Patienten mit Zustand nach Corticoamygdalohippocampektomie nach rechtsseitiger Resektion zu einer Verschlechterung des nicht verbalen Gedächtnisses, wohingegen sich bei linksseitiger Resektion deutliche verbale Gedächtnisdefizite zeigten (Tanriverdi und Olivier, 2007). Kohler et al. konnten nachweisen, dass visuelle Gedächtnisdefizite nicht mit dem hippokampalen, sondern mit dem parahippokampalen Volumen insbesondere des rechten Temporallappens korrelierten (Kohler et al., 1998).

Die übrigen Untertests Ziffernsparne, 2back-Test, einfache Reaktion-Wahlreaktion-Interferenz und Wortflüssigkeit sind Leistungen des Arbeitsgedächtnisses, welches im

präfrontalen Kortex lokalisiert ist, eng mit dem parietalen Kortex (bspw. visueller Kortex) vernetzt ist und weniger im Hippokampus repräsentiert ist (Budson und Price, 2005). Bisherige Studien konnten zeigen, dass je komplexer die Leistung des Arbeitsgedächtnisses ist, desto mehr bilaterale Hirnareale sind an diesem Prozeß beteiligt (Newman et al., 2003). Möglicherweise sind im Rahmen einer Sepsis diese Hirnareale wie oben bereits diskutiert nicht betroffen und/oder die Arbeitsgedächtnisleistung dieser Untertests ist nicht so komplex, dass viele Areale beansprucht werden bzw. sie nicht hippokampusabhängig sind.

Als mögliche Ursache für das schlechtere Abschneiden der Überlebenden einer Sepsis im Verbalgedächtnis-Test könnte eine depressive Verstimmung bzw. psychische Symptombelastung in Betracht gezogen werden. Das Ergebnis des Beck-Depressions-Inventar BDI und der Symptomcheckliste SCL-90R zeigte jedoch, dass die Überlebenden der Sepsis, insbesondere die Überlebenden einer schweren Sepsis keine depressive Symptombelastung im Vergleich zur Kontrollgruppe oder zur „Normalbevölkerung“ aufwiesen.

Wie der Gesundheitsfragebogen SF-36 demonstriert, besteht zumindest nach dem subjektiven Empfinden der Überlebenden einer Sepsis keine wesentliche Einschränkung im alltäglichen Leben. Auch in der allgemeinen klinisch-neurologischen Anamnese der Patienten wurde ein Verbalgedächtnisdefizit vom Untersucher nicht beschrieben. Vor dem Hintergrund unserer Testergebnisse ist jedoch von einer relevanten Reduktion der verbalen kognitiven Leistungsfähigkeit insbesondere in speziellen beruflichen Anforderungssituationen auszugehen. Darüberhinaus ist ein additiver Effekt mit zusätzlichen altersbedingten Gedächtnisdefiziten möglich, die bei den Patienten unmittelbar nach dem Überleben einer Sepsis noch nicht feststellbar sind. Um das verbale kognitive Defizit als Langzeitfolge möglichst gering zu halten, wären neuroprotektive Maßnahmen wünschenswert. Zur Zeit existiert jedoch keine spezielle Behandlung für die Sepsis assoziierte Enzephalopathie. Das Outcome der Patienten scheint eher von einer anfänglich suffizienten Therapie der Sepsis abzuhängen (Papadopoulos et al., 2000).

Problematisch hinsichtlich der Rekrutierung der Probanden der Studiengruppe war die hohe Mortalitätsrate. Auch nach Überleben der intensivmedizinischen Behandlung ist die Mortalität hoch. Es verstarb ein erheblicher Anteil der oft multimorbiden Patienten innerhalb des Beobachtungszeitraums nach der intensivmedizinischen Behandlung an zugrunde liegenden Erkrankungen oder war zu krank, um das Krankenhaus für die durchgeführten Untersuchungen aufsuchen zu können.

Zusätzlich konnte eine deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität solcher Patienten gezeigt werden (Perl et al., 1995; Heyland et al., 2000). Dies erklärt die geringe Responderrate innerhalb beider Gruppen. Da die Probanden beider Gruppen innerhalb eines Mindestabstandes von 6 Monaten nach Beendigung des Intensivaufenthalts untersucht wurden, waren beide Gruppen ähnlich „gesund“. Daraus folgt ein deutlicher Bias der Daten zugunsten komplett rekonvaleszenter Überlebender in diesen Gruppen. Es erscheint plausibel anzunehmen, dass diese Population nicht repräsentativ für das Gesamtkollektiv sowohl der Sepsis-Überlebenden als auch der Überlebenden der intensivmedizinischen Behandlung innerhalb der Kontrollgruppe ist, da im untersuchten Studienkollektiv keine Beeinträchtigung der Lebensqualität nachgewiesen werden konnte. Dadurch stellen die vorliegenden Daten möglicherweise eher eine Unterschätzung der kognitiven Langzeitfolgen nach Überleben einer Sepsis und eines intensivmedizinischen Aufenthalts dar.

Die Ausprägung der neuropsychologischen Defizite insbesondere deren Konsequenzen für die alltägliche bzw. berufliche Leistungsfähigkeit sollte zukünftig anhand größerer Kollektive genauer differenziert werden. Darüber hinaus erscheint es möglich, dass eine bakterielle Sepsis und insbesondere rekurrente bakterielle Infektionen einen Risikofaktor für die Entwicklung einer neurodegenerativen Erkrankung und hier insbesondere einer Alzheimer Krankheit darstellen. Systemische inflammatorische Reaktionen rufen möglicherweise einen Phänotypwechsel von Mikrogliazellen hervor, der dafür sorgt, dass Mikrogliazellen nicht als antiinflammatorische Zellen persistieren, sondern leichter mit der Bildung proinflammatorischer Botenstoffe reagieren. Dieser Mechanismus, der ebenso bei neurodegenerativen Erkrankungen oder eben auch im höheren Lebensalter zu beobachten ist, kann im Falle einer systemischen Infektion zu einer nochmals verstärkten und verlängerten inflammatorischen Antwort im Gehirn mit ausgeprägteren klinischen Symptomen und verstärktem neuronalem Untergang führen (Teeling und

Perry, 2008). Prospektive klinische Studien könnten untersuchen, ob und zu welchem Zeitpunkt eine systemische Inflammation im höheren Lebensalter zu einem größeren kognitiven Defizit führt.

Die wesentlich schlechtere kognitive Funktion der Überlebenden einer Sepsis im Bereich Verbalgedächtnis ist möglicherweise durch die Hippokampus-Selektivität der sepsis-assoziierten neurotoxischen Mechanismen erklärbar. Vor dem Hintergrund der möglichen kognitiven Beeinträchtigung nach intensivmedizinischer Behandlung bspw. im Rahmen eines ARDS oder koronaren Bypasses ist Sepsis somit nicht der alleinige oder wesentliche Mechanismus der kognitiven Dysfunktion nach Überleben eines Intensivaufenthalts, sie kann jedoch zur weiteren Verschlechterung der kognitiven Dysfunktion beitragen.

6 Zusammenfassung

Mögliche cerebrale Langzeitfolgen infolge einer Sepsis sind bislang ungeklärt. Tierexperimentell konnten persistierende Verhaltensstörungen sowie histopathologisch Nervenzelluntergänge in verschiedenen Arealen des Gehirns besonders im Bereich des Hippokampus als Langzeitfolgen einer überlebten Sepsis identifiziert werden.

Ziel dieser Studie war es, mittels einer neuropsychologischen Testung (NeuroCoqFX, VLMT, REY-Figure) mögliche cerebrale Veränderungen als Langzeitfolgen beim Menschen nach Überleben einer Sepsis zu ermitteln. Im Rahmen dieser Arbeit wurden insgesamt 25 Überlebende einer Sepsis mit 26 Probanden verglichen, die aufgrund einer anderen Erkrankung in intensivmedizinischer Behandlung waren. Somit sollte eine intensivmedizinische Behandlung (künstliche Ernährung, Beatmung, Organersatzverfahren) als mögliche Ursache der Langzeitfolgen ausgeschlossen werden. Um zusätzlich mögliche Folgen wie bspw. eine depressive Verstimmung oder eine psychische Symptombelastung aufgrund der schweren Erkrankung als Ursache für das schlechtere Abschneiden der Studiengruppe ausschließen zu können, wurden Lebensqualitätsfragebögen (BDI, SCL-90, SF-36) von jedem Probanden ausgefüllt.

Als Ergebnis der zugrunde liegenden Studie fanden sich Hinweise auf ein schlechteres Abschneiden der Studiengruppe im Untertest „Verbales Gedächtnis“ im Vergleich zur Kontrollgruppe. Besonders Probanden, die eine schwere Sepsis überlebt haben, zeigten im Vergleich zu Probanden der Kontrollgruppe, die in intensivmedizinischer Behandlung waren, signifikant unterdurchschnittliche Ergebnisse in diesem Testbereich. In den übrigen Tests der neuropsychologischen Testung zeigte sich kein wesentlicher Unterschied zwischen Studien- und Kontrollgruppe bzw. in den Subgruppen. Hier muß jedoch an die geringe Responderrate innerhalb beider Gruppen erinnert werden. Beide Gruppen scheinen außerdem nicht repräsentativ für das Gesamtkollektiv sowohl der Sepsis-Überlebenden als auch der Überlebenden einer intensivmedizinischen Behandlung zu sein, weshalb die vorliegenden Daten möglicherweise eher eine Unterschätzung der kognitiven Langzeitfolgen vor allem nach Überleben einer Sepsis darstellen. Anhand unseres Kollektivs zeigte sich ebenso ein signifikant schlechteres Abschneiden der Gruppen in fast allen Testbereichen im Vergleich zur Norm. Interessanterweise war die depressive Symptombelastung nach dem subjektiven Empfinden bei Probanden der Studiengruppe nicht höher als bei Probanden der Kontrollgruppe.

Die Untersuchungen wurden auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) unter Berücksichtigung der entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt.

7 Anhang

Probandenanschreiben



RHEINISCHE FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT BONN
**KLINIK UND POLIKLINIK FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
 UND OPERATIVE INTENSIVMEDIZIN**

Direktor : Prof. Dr. A. Hoeft

Leiter Operative Intensivmedizin : Prof. Dr. C. Putensen



Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
 Universität Bonn, Sigmund-Freud-Str.25, D-53105 Bonn

**Informationen zur Studie: „Mögliche cerebrale Veränderungen beim
 Sepsissyndrom und intensivmedizinischer Behandlung.“**

Prüfzentrum: Neurologische Universitätsklinik Bonn

Sehr geehrte Patienten!

Im Rahmen eines wissenschaftlichen Untersuchungsprogramms der Anästhesiologischen und der Neurologischen Klinik der Universität Bonn werden derzeit Ursachen, Folgen und mögliche Behandlungskonzepte von Hirnfunktionsstörungen bei intensivmedizinischen Behandlungen und schweren Entzündungsreaktionen untersucht. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sollen dazu beitragen, die intensivmedizinische Therapie zu verbessern und so die Wahrscheinlichkeit erhöhen, derart schwere Erkrankungen in Zukunft folgenlos zu überleben. In einer neurologischen Kontrolluntersuchung wird überprüft, ob Patienten nach überstandener intensivmedizinischer Behandlung bleibende neurologische Störungen aufweisen. Die neurologische Universitätsklinik Bonn bietet Ihnen hiermit eine solche Kontrolluntersuchung kostenfrei an. Bei dieser Untersuchung wird eine ausführliche

neuropsychologische Testung (z. B. Wörter merken, Zahlen verbinden), eine elektrophysiologische Untersuchung (Messung der Nervenleitfähigkeit), eine EEG-Untersuchung (Messung der Hirnströme), eine kernspintomographische Untersuchung (dabei werden Bilder des Gehirns erzeugt, eine Belastung durch Röntgenstrahlung entsteht dadurch nicht) sowie eine Blutentnahme durchgeführt. Sämtliche Untersuchungsverfahren werden täglich viele Male im „normalen Routinebetrieb“ eingesetzt und sind für Sie weder mit Unannehmlichkeiten, noch mit einem gesundheitlichen Risiko verbunden und werden insgesamt etwa vier Stunden Zeit in Anspruch nehmen.

Wir bitten Sie, sich zur Vereinbarung eines Untersuchungstermins mit der Pforte der Neurologischen Klinik oder der Anmeldung der Neurologischen Ambulanz telefonisch in Verbindung zu setzen.

Telefonnummer Pforte Neurologie: 0228 287 5712 (08:00- 15:00)

Telefonnummer Anmeldung Ambulanz: 0228 287 5714 (08:00- 15:00)

Telefonnummer des Studienleiters (Dr. Semmler) : 0228 287 5736

Faxnummer: 0228 287 5024

Emailadresse: Alexander.Semmler@ukb.uni-bonn.de

Mit freundlichen Grüßen,

Dr. M. Kaiser (Oberarzt Anästhesie)

Dr. A. Semmler (Studienleiter)

8 Literaturverzeichnis

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29: 1303-1310.

Angus DC, Musthafa AA, Clermont G, Griffin MF, Linde-Zwirble WT, Dremsizov TT, Pinsky MR. Quality-adjusted survival in the first year after the acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1389-1394.

Barichello T, Martins MR, Reinke A, Constantino LS, Machado RA, Valvassori SS, Moreira JC, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Behavioral deficits in sepsis-surviving rats induced by cecal ligation and perforation. *Braz J Med Biol Res* 2007; 40: 831-837.

Barichello T, Martins MR, Reinke A, Feier G, Ritter C, Quevedo J, Dal-Pizzol F. Cognitive impairment in sepsis survivors from cecal ligation and perforation. *Crit Care Med* 2005; 33: 221-223; discussion 262-223.

Barr WB, Goldberg E. Pitfalls in the method of double dissociation: delineating the cognitive functions of the hippocampus. *Cortex* 2003; 39: 153-157.

Beck AT, Brown G, Steer RA, Eidelson JI, Riskind JH. Differentiating anxiety and depression: a test of the cognitive content-specificity hypothesis. *J Abnorm Psychol* 1987; 96: 179-183.

Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *Bmj* 2003; 326: 262-266.

Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996; 24: 1408-1416.

Bolton CF, Young GB, Zochodne DW. The neurological complications of sepsis. *Ann Neurol* 1993; 33: 94-100.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101: 1644-1655.

Budson AE, Price BH. Memory dysfunction. *N Engl J Med* 2005; 352: 692-699.

Bullinger M, Morfeld M, Kohlmann T, Nantke J, van den Bussche H, Dodt B, Dunkelberg S, Kirchberger I, Kruger-Bodecker A, Lachmann A, Lang K, Mathis C, Mittag O, Peters A, Raspe HH, Schulz H. [SF-36 Health Survey in Rehabilitation Research. Findings from the North German Network for Rehabilitation Research, NVRF, within the rehabilitation research funding program]. *Rehabilitation* 2003; 42: 218-225.

Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature* 2002; 420: 885-891.

Consales G, De Gaudio AR. Sepsis associated encephalopathy. *Minerva Anestesiol* 2005; 71: 39-52.

DeJong RN. The hippocampus and its role in memory. Clinical manifestations and theoretical considerations. *J Neurol Sci* 1973; 19: 73-83.

El-Falougy H, Benuska J. History, anatomical nomenclature, comparative anatomy and functions of the hippocampal formation. *Bratisl Lek Listy* 2006; 107: 103-106.

Fliessbach K, Hoppe C, Schlegel U, Elger CE, Helmstaedter C. [NeuroCogFX--a computer-based neuropsychological assessment battery for the follow-up examination of neurological patients]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2006; 74: 643-650.

Hauss-Wegrzyniak B, Vannucchi MG, Wenk GL. Behavioral and ultrastructural changes induced by chronic neuroinflammation in young rats. *Brain Res* 2000; 859: 157-166.

Helmstaedter, C., Lendt, M., Lux, S. Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT). Göttingen: Hogrefe, 2001.

Hessel A, Schumacher J, Geyer M, Brähler E. Symptom-Checkliste SCL-90-R: Testtheoretische Überprüfung und Normierung an einer bevölkerungsrepräsentativen Stichprobe. *Diagnostica* 2001; 47; 27-39.

Heyland DK, Hopman W, Coe H, Tranmer J, McColl MA. Long-term health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life. *Crit Care Med* 2000; 28: 3599-3605.

Hopkins RO, Ely EW, Jackson JC. The role of future longitudinal studies in ICU survivors: understanding determinants and pathophysiology of brain dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 497-502.

Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, Parkinson RB, Chan KJ, Orme JF, Jr. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 340-347.

Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, Orme JF, Bigler ED, Larson LV. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 50-56.

Kilpatrick C, Murrie V, Cook M, Andrewes D, Desmond P, Hopper J. Degree of left hippocampal atrophy correlates with severity of neuropsychological deficits. *Seizure* 1997; 6: 213-218.

Knaus WA. APACHE 1978-2001: the development of a quality assurance system based on prognosis: milestones and personal reflections. *Arch Surg* 2002; 137: 37-41.

Kohler S, Black SE, Sinden M, Szekely C, Kidron D, Parker JL, Foster JK, Moscovitch M, Winocour G, Szalai JP, Bronskill MJ. Memory impairments associated with hippocampal versus parahippocampal-gyrus atrophy: an MR volumetry study in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia* 1998; 36: 901-914.

Lehrl S, Triebig G, Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand* 1995; 91: 335-345.

Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003; 29: 530-538.

Maeder M, Fehr T, Rickli H, Ammann P. Sepsis-associated myocardial dysfunction: diagnostic and prognostic impact of cardiac troponins and natriuretic peptides. *Chest* 2006; 129: 1349-1366.

Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348: 1546-1554.

Mortelliti MP, Manning HL. Acute respiratory distress syndrome. *Am Fam Physician* 2002; 65: 1823-1830.

Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2001; 344: 395-402.

Newman SD, Carpenter PA, Varma S, Just MA. Frontal and parietal participation in problem solving in the Tower of London: fMRI and computational modeling of planning and high-level perception. *Neuropsychologia* 2003; 41: 1668-1682.

Papadopoulos MC, Davies DC, Moss RF, Tighe D, Bennett ED. Pathophysiology of septic encephalopathy: a review. *Crit Care Med* 2000; 28: 3019-3024.

Papadopoulos MC, Lamb FJ, Moss RF, Davies DC, Tighe D, Bennett ED. Faecal peritonitis causes oedema and neuronal injury in pig cerebral cortex. *Clin Sci* 1999; 96: 461-466.

Parrillo JE, Parker MM, Natanson C, Suffredini AF, Danner RL, Cunnion RE, Ognibene FP. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. *Ann Intern Med* 1990; 113: 227-242.

Patarca-Montero R, Antoni M, Fletcher MA, Klimas NG. Cytokine and other immunologic markers in chronic fatigue syndrome and their relation to neuropsychological factors. *Appl Neuropsychol* 2001; 8: 51-64.

Perl TM, Dvorak L, Hwang T, Wenzel RP. Long-term survival and function after suspected gram-negative sepsis. *Jama* 1995; 274: 338-345.

Pritzel M, Brand M, Markowitsch HJ, Encodierung, In: Pritzel M, Brand M, Markowitsch HJ, Hrsg. *Gehirn und Verhalten*. Heidelberg-Berlin: Spektrum Akademischer Verlag, 2003: 420-421

Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, Kraus T, Haack M, Morag A, Pollmacher T. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 445-452.

Reitan RM. Trail making test results for normal and brain-damaged children. *Percept Mot Skills* 1971; 33: 575-581.

Ropacki SA, Bert AA, Ropacki MT, Rogers BL, Stern RA. The influence of cognitive reserve on neuropsychological functioning following coronary artery bypass grafting (CABG). *Arch Clin Neuropsychol* 2007; 22: 73-85.

Russell JA. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355: 1699-1713.

Sanchez JL, Rodriguez M, Carro J. Influence of cognitive reserve on neuropsychologic functioning in Alzheimer's disease type sporadic in subjects of Spanish nationality. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2002; 15: 113-122.

Semmler A, Frisch C, Debeir T, Ramanathan M, Okulla T, Klockgether T, Heneka MT. Long-term cognitive impairment, neuronal loss and reduced cortical cholinergic innervation after recovery from sepsis in a rodent model. *Exp Neurol* 2007; 204: 733-740.

Semmler A, Okulla T, Sastre M, Dumitrescu-Ozimek L, Heneka MT. Systemic inflammation induces apoptosis with variable vulnerability of different brain regions. *J Chem Neuroanat* 2005; 30: 144-157.

Shin MS, Park SY, Park SR, Seol SH, Kwon JS. Clinical and empirical applications of the Rey-Osterrieth Complex Figure Test. *Nat Protoc* 2006; 1: 892-899.

Streck EL, Comim CM, Barichello T, Quevedo J. The Septic Brain. *Neurochem Res* 2008.

Sykes E, Cosgrove JF. Acute renal failure and the critically ill surgical patient. *Ann R Coll Surg Engl* 2007; 89: 22-29.

Tanriverdi T, Olivier A. Cognitive changes after unilateral cortico-amygdalohippocampectomy unilateral selective-amygdalohippocampectomy mesial temporal lobe epilepsy. *Turk Neurosurg* 2007; 17: 91-99.

Teeling JL, Perry VH. Systemic infection and inflammation in acute CNS injury and chronic neurodegeneration: Underlying mechanisms. *Neuroscience* 2008.

ten Cate H, Schoenmakers SH, Franco R, Timmerman JJ, Groot AP, Spek CA, Reitsma PH. Microvascular coagulopathy and disseminated intravascular coagulation. *Crit Care Med* 2001; 29: 95-98.

Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. *N Engl J Med* 1999; 340: 207-214.

Wilson JX, Young GB. Progress in clinical neurosciences: sepsis-associated encephalopathy: evolving concepts. *Can J Neurol Sci* 2003; 30: 98-105.

Young GB, Bolton CF, Archibald YM, Austin TW, Wells GA. The electroencephalogram in sepsis-associated encephalopathy. *J Clin Neurophysiol* 1992; 9: 145-152.

Young GB, Bolton CF, Austin TW, Archibald YM, Gonder J, Wells GA. The encephalopathy associated with septic illness. *Clin Invest Med* 1990; 13: 297-304.

9 Danksagung

Abschließend möchte ich mich bei all denen ganz herzlich bedanken, die mich beim Zustandekommen dieser Arbeit unterstützt haben.

Für die freundliche Überlassung des Themas und die große Unterstützung möchte ich mich an erster Stelle bei meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. Michael T. Heneka bedanken. Großer Dank gilt ebenso den Studienleitern Herrn Dr. med. Alexander Semmler und Herrn Dr. med. Thorsten Okulla, die meine Studie intensiv betreut haben. Ganz besonders möchte ich Herrn Dr. med. Klaus Fließbach für die Nutzung des von seiner Arbeitsgruppe entwickelten Computerprogramms NeuroCoqFX und deren Einarbeitung danken. Vor allem bin ich ihm für seine große, geduldige Hilfe bei der statistischen Auswertung des NeuroCoqFX zu Dank verpflichtet.

Darüberhinaus danke ich Herrn Prof. Dr. med. C. Putensen für die gute Zusammenarbeit und Möglichkeit, die Probanden in der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin des Universitätsklinikums Bonn rekrutieren zu dürfen sowie Herrn Dr. med. Markus Kaiser und seinen Mitarbeitern, die mich dort auf der Station betreut haben. Ebenso gilt mein Dank Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Bernfried Zickmann aus der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin des Helios Klinikums in Siegburg für die Möglichkeit zur Rekrutierung geeigneter Probanden.

Aus der Klinik für Neurologie der Uni Bonn danke ich allen Mitarbeitern aus dem Funktions- und Ambulanzbereich, die mir die Möglichkeit zur ungestörten Durchführung der neuropsychologischen Testung gegeben haben. Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeitern aus dem Bereich Neuropsychologie der Epileptologie der Uni Bonn für die zur Verfügung Stellung der Fragebögen BDI, SF-36 und SCL-90R bedanken. Ganz besonders danke ich auch den Mitarbeitern des Studiendekanats, hier besonders Frau Cieslak, für die Hilfe und Beratung.

Außerdem gilt mein Dank allen Probanden, die an meiner Studie teilgenommen haben. Schließlich möchte ich mich vor allem bei meinen Eltern für die liebevolle, geduldige und aufmunternde Unterstützung während meines ganzen langen Weges bedanken. Besonderer Dank gilt hier auch meiner Schwester, die mich vor allem bei der statistischen Auswertung ausdauernd unterstützt hat.

Dir, Jan gilt meine ganze Liebe und Bewunderung für Deine liebevolle Geduld, Hilfe und fortwährende Unterstützung, die Du mir schon so lange gibst.