

**Aus der Klinik für
Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Leitung: Prof. Dr. med. Thomas Volk**

**Langzeit-Auswirkungen von großen, nicht-kardiochirurgischen Eingriffen
auf die kognitive Funktion bei älteren Patienten: Ergebnisse der
„International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction“
(ISPOCD 1)**

Dissertation

**zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
UNIVERSITÄT DES SAARLANDES**

2021

**Vorgelegt von: John St. George Warmann
Geb. am 11.11.1967, in Neunkirchen / Saar**

Dekan: Prof. Dr. med. M .Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. med. A. Biedler

Prof. Dr. med.T. Pohlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 03.03.2022

Inhalt

1. ZUSAMMENFASSUNG	6
2. SUMMARY	8
3. EINLEITUNG.....	10
4. WISSENSCHAFTLICHER HINTERGRUND	12
4.1 Definition von Kognition und postoperativer kognitiver Dysfunktion.....	12
4.2 Inzidenz der postoperativen Dysfunktion (POCD)	14
4.3 Peri- und postoperative Risikofaktoren für die Entstehung einer POCD	15
4.4 Psychometrie der kognitiven Dysfunktion	15
4.5 Ziel und Hypothese.....	18
4.6 Fragestellungen.....	19
5. PATIENTEN UND METHODEN	20
5.1 Studiendesign von ISPOCD1.....	20
5.2 Studienkollektiv von ISPOCD1 (Ein- und Ausschlusskriterien)	21
5.3 Datenerhebung der klinischen Variablen	21
5.3.1 Postoperativ erhobene Variablen	24
5.3.2 Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung.....	26
5.3.3 Definition Hypoxämie.....	26
5.3.4 Definition Hypotension	26
5.4 Datenerhebung psychometrischer Variablen	26
5.4.1 Mini Mental State Evaluation (MMSE).....	27
5.4.2 ISPOCD1 Testbatterie	27
5.4.2.1 Worte-Lernen Test (Verbal Learning Test).....	28
5.4.2.2 Konzept-Wechsel Aufgabe (Concept Shifting Test)	28
5.4.2.3 Farb-Wort Test (Stroop Colour and Word Interference Test).....	28
5.4.2.4 Papier- und Bleistift-Gedächtnistest (Paper and Pencil Memory Scanning Test)	29
5.4.2.5 Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test (Letter Digit Coding).....	29
5.4.2.6 Vier-Felder Test (Four Boxes Test)	29
5.4.3 Weitere Tests	29
5.4.3.1 Teil III von Cattell's Culture Fair IQ Test.....	30
5.4.3.2 Zung Self-Rating Depression Scale	30
5.4.3.3 Fragebogen zur Selbsteinschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Broadbent	30
5.4.3.4 Befragung zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens.....	30
5.4.4 Testabfolge.....	31
5.4.5 Qualitätskontrolle und Standardisierung.....	31
5.4.6 Kontrollkollektive	31
5.5 Auswertung der Fragebögen und Datenanalyse.....	32

6. ERGEBNISSE	34
6.1 Übersicht über die innerhalb ISPOCD1 erhobenen Daten.....	34
6.2 Vergleichbarkeit von Patientenkollektiv und Probandenkollektiven	35
6.3 Postoperative Komplikationen	36
6.4 Erste postoperative Testung	37
6.5 Zweite postoperative Testung: Risikofaktoren einer POCD	37
6.5.1 Andere potenzielle Risikofaktoren	40
6.5.2 Leistungsfähigkeit und Depression als Risikofaktoren für POCD	40
6.5.3 Assoziation von kognitiver Dysfunktion und Alltagsaktivität.....	41
7. DISKUSSION	43
7.1 Inzidenz der POCD: Die ISPOCD1-Studie im internationalen Vergleich	43
7.2 Frühe versus späte Inzidenz.....	45
7.3 Multifaktorielle Genese der peri- und postoperativen kognitiven Dysfunktion	47
7.3.1 Peripheres Trauma als Trigger zentralnervöser Inflammation.....	48
7.3.2 Störung der Blut-Hirn-Schranke und mikrogliale Aktivierung	49
7.3.3 Oxidativer Stress und Antioxidantienmangel	49
7.3.4 Funktionelle Auswirkungen der zentralnervösen Inflammation.....	49
7.3.5 Der cholinerge anti-inflammatorische Effekt.....	50
7.3.6 Dysregulation endogener hormoneller Stress-Systeme	50
7.3.7 Unerkannte peri- und postoperative Schlaganfälle.....	50
7.4 Besonderheiten des Gehirns beim älteren Menschen	51
7.5 Externe Faktoren in der Entstehung der POCD und ihre Bedeutung für die Forschung ..	51
7.6 Die ISPOCD Testbatterie als diagnostischer Standard der POCD-Diagnostik	52
7.7 Therapeutische Ansätze	54
7.8 Risikoabschätzung und präventive Strategien: Vorbild Delirium-Prävention	58
7.9 Problemstellungen und Ansätze für künftige POCD-Forschung	60
8. FAZIT FÜR DIE PRAXIS	64
9. LITERATUR	67
10. TABELLENVERZEICHNIS	78
11. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	79
12. PUBLIKATION	80
13. DANKSAGUNG	92
14. LEBENSLAUF	93

ANHÄNGE	94
Anhang 1	Mini-Mental-State Evaluation Test 95
Anhang 2	Worte-Lernen Test (Verbal Learning Test) 97
Anhang 3	Konzept-Wechsel Aufgabe (Concept Shifting Test)..... 98
Anhang 4	Stroop Farb-Wort Test (Stroop Colour and Word Interference Test) 100
Anhang 5	Papier und Bleistift Gedächtnistest (Paper and Pencil Memory Scanning Test) 101
Anhang 6	Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test (Letter Digit Coding) 102
Anhang 7	Vier Felder Test (Four Boxes Test)..... 103
Anhang 8	Teil III des Cattell´s Culture Fair IQ Test..... 104
Anhang 9	Zung Self Rating Depression Scale..... 106
Anhang 10	Leistungsfähigkeit nach Broadbent (Transkript des verwendeten Tests) 108

1. Zusammenfassung

Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach operativen Eingriffen (postoperative kognitive Dysfunktion, POCD) stellen ein relevantes Problem dar. Die Diagnose einer POCD im klinischen Alltag ist jedoch problematisch. Auch sind die auslösenden Faktoren und Langzeitimplikationen dieser Diagnose unklar.

Die vorliegende Arbeit untersuchte innerhalb der multinationalen ISPOCD1 Studie („*The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction*“) an Patienten, die älter als 60 Jahre waren, ob nach großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen (u.a. abdominale und orthopädische Operationen) eine langfristige Verschlechterung (definiert als 3 Monate nach dem operativen Eingriff) der kognitiven Funktion zu beobachten ist und welche perioperativen Faktoren Einfluss haben. Insgesamt wurden an 13 Standorten in 8 Ländern 1218 Patienten mit einer eigens für diese Studie konzipierten, neuropsychologischen Testbatterie untersucht. Testzeitpunkte waren kurz vor der Operation sowie eine Woche und drei Monate danach. Als Kontrollgruppe wurden die Tests in jedem Studienzentrum auch an gesunden Probanden durchgeführt (insgesamt n=321).

Drei Monate nach der Operation konnte eine signifikante Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit bei 94 Patienten (9,9%; 95% Konfidenzintervall 8,1–12,0%) festgestellt werden. Es fand sich ein Zusammenhang zwischen POCD und dem Ergebniswert der Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL): Patienten mit Beeinträchtigungen in den ADL zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Testung hatten signifikant häufiger auch eine Verschlechterung in der kognitiven Funktion. Dagegen war die vom Patienten selbst eingeschätzte Leistungsfähigkeit nicht mit objektiver POCD assoziiert. Auch korrelierte das Ausmaß einer depressiven Verstimmung nicht mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktion. Aus der langen Liste möglicher Einflussfaktoren, die in ISPOCD1 erfasst wurden, erwies sich lediglich das Patientenalter als hochsignifikanter und unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer POCD. Daneben fand sich ein geringer Effekt (i. S. von weniger POCD) in der Patientengruppe, bei der eine vorbestehende Benzodiazepin-Einnahme vor dem 3-Monats-Test beendet worden war. In der Gruppe der Patienten, bei der die vorbestehende Benzodiazepin-Einnahme fortgeführt wurde, bestand kein Unterschied zum übrigen Kollektiv. In der Gruppe der Patienten mit neu begonnener Benzodiazepin-Therapie war die Häufigkeit von POCD mit 19% signifikant höher. Das lässt den Schluss zu, dass eine Gabe von Benzodiazepin bei Patienten höheren Lebensalters möglichst vermieden werden sollte.

Für die übrigen Faktoren, die mit dem Auftreten einer POCD 7 Tage nach Operation verbunden waren, war im längerfristigen Verlauf kein Zusammenhang mehr nachweisbar. Keinen Zusammenhang gab es demnach mit Art und Dauer der Narkose, intra- bzw. perioperativer Hypotension, Hypovolämie, Bildungsstand, Infektionen, notwendiger Zweit-Operationen, und mit respiratorischen Komplikationen. Bedeutsam ist, dass bei mehr als der Hälfte aller Patienten, die drei Monate nach der Operation eine Einschränkung der kognitiven Leistungsfähigkeit zeigten, diese zum Testzeitpunkt 7 Tage nach der Operation noch nicht bestanden hatte. Dieser Befund unterstreicht die Dynamik, die den Veränderungen in der postoperativen kognitiven Funktion eigen ist.

Zusammenfassend wurde durch die Arbeit gezeigt, dass langfristige Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten nach einer großen, nicht-kardiochirurgischen Operation häufig auftreten. Widerlegt wurde die Auffassung, dass bestimmte perioperative Faktoren, insbesondere die Art des Anästhesieverfahrens und die Art des operativen Eingriffs mit erhöhter POCD-Inzidenz drei Monate postoperativ verbunden sind. Konkrete beeinflussbare Ursachen wurden nicht gefunden, so dass von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen ist. Die Langzeit-Anwendung von Benzodiazepinen sollte bei älteren Menschen vermieden werden, sofern möglich. Das Wissen um die Häufigkeit von längerfristiger POCD und die teils einschneidenden Auswirkungen auf das weitere Leben des Patienten sollten bei der Indikationsstellung zu einem operativen Eingriff eine Rolle spielen, da sie für die umfassende Aufklärung des Patienten über die mit dem Eingriff verbundenen Risiken von Bedeutung sind. POCD steht dabei nur für einen, wenngleich relevanten Teilaspekt in der Versorgungsproblematik geriatrischer Patienten. In der strukturierten Zusammenarbeit von ambulantem und stationärem Sektor durch Personal, das sich auf die besonderen Bedürfnisse geriatrischer Patienten eingestellt hat, liegt der Schlüssel einer optimalen Versorgung dieser zahlenmäßig weiter zunehmenden Bevölkerungsgruppe.

2. Summary

Disorders of cognitive performance following surgical interventions (postoperative cognitive dysfunction, POCD) constitute a frequent clinical problem. However, establishing the diagnosis of POCD in clinical routine is challenging. In addition, the precipitating factors and associated long-term implications of this diagnosis are unclear.

The present study investigated within the multinational ISPOCD1 study ('The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction') in patients older than 60 years, whether long-term deterioration (defined as 3 months after surgery) of cognitive function is observed after major non-cardiac surgery (e.g., abdominal and orthopedic surgery). In particular, the role of age and perioperative influencing factors (e.g., hypoxemia and hypotension) as potentially activating causes was emphasized. In total, 1218 patients were investigated at 13 sites in 8 countries using a neuropsychological test battery specifically designed for this study. Testing was performed shortly before surgery, and one week and three months after surgery. As a control group served healthy subjects, recruited at each study center, in whom the identical test battery was also performed (total n=321).

Three months after surgery, significant impairment of cognitive performance was found in 94 patients (9.9%, 95% confidence interval 8.1–12.0%). An association was found between POCD and the outcome score of activities of daily living (ADL): patients with impairments in ADL at the time of the second postoperative testing were significantly more likely to have deterioration in cognitive function. In contrast, patient self-assessed performance was not associated with objectively diagnosed POCD. Further, the extent of depressed mood did not correlate with deterioration of cognitive function. From the extensive list of possible influencing factors recorded in ISPOCD1, only patient age proved to be a highly significant and independent risk factor for the occurrence of POCD. In addition, a small effect (i.e., less POCD) was found in the group of patients, in whom pre-existing benzodiazepine use had been discontinued before the 3-month test. In the group of patients in whom pre-existing benzodiazepine use was continued, there was no difference compared to the rest of the study sample. In the group of patients with newly initiated benzodiazepine therapy, the incidence of POCD was significantly higher (19%). For all other factors, that predicted the occurrence of POCD 7 days after surgery, no association was detectable in the longer-term follow-up. These included: type and duration of anesthesia, intraoperative or perioperative hypotension, hypovolemia, educational status, infections, necessary second opera-

tions, and respiratory complications. Significantly, in more than half of all patients showing cognitive impairment three months after surgery, this had not been evident at the time of testing 7 days after surgery. This finding underscores the highly dynamic nature inherent in postoperative cognitive function.

In conclusion, this work demonstrated that long-term impairment of cognitive performance is common in elderly patients after major non-cardiac surgery. The notion that certain perioperative factors, particularly the type of anesthetic procedure and the type of surgical procedure, are associated with increased incidence of POCD three months postoperatively was refuted. Specific modifiable causes were not found, so that a multifactorial origin must be assumed. Long-term administration of benzodiazepines should be avoided in elderly patients, if possible. Knowledge of the frequency of long-term POCD and the sometimes drastic effects on the patient's further life should play a role in the indication for surgical intervention, as it is important for the comprehensive information of the patient about the risks associated with the intervention. POCD represents only one, albeit relevant aspect of the care of geriatric patients. Structured cooperation between the outpatient and inpatient sectors by personnel attuned to the special needs of geriatric patients is the key to optimal care for this population group, which continues to grow in numbers.

3. Einleitung

In den ersten drei Wochen nach einer nicht-kardiochirurgischen, nicht-notfallmäßigen Operation in Allgemeinanästhesie lässt sich bei bis zu 40% von präoperativ unauffälligen älteren Patienten eine Verschlechterung der kognitiven Funktion nachweisen.⁵⁹ Diese bezeichnet man als postoperative kognitive Dysfunktion (POCD). POCD ist dabei definiert als ein mittels psychometrischer Testung nachweisbarer Verlust von Gedächtnisleistung, Lernfähigkeit und Konzentrationsvermögen. Die Ursachen der POCD sind noch nicht gut verstanden, sind aber vermutlich multifaktoriell. Sowohl patientenbezogene Ursachen (v.a. zunehmendes Alter), die Wirkung zahlreicher Medikamente sowie zerebrale Störungen (zirkulatorisch, metabolisch, endokrin) intra- und perioperativ werden als auslösende Faktoren diskutiert.⁸⁰ Eine besondere Bedeutung könnte dabei der unzureichenden Versorgung des Gehirns mit Sauerstoff für den zerebralen Stoffwechsel zukommen. Bereits eine geringe Minderversorgung des Gehirns mit Sauerstoff kann zu nachhaltigen Störungen zerebraler Funktionen führen.⁷

Das Spektrum der kognitiven Beeinträchtigungen wie auch ihr zeitlicher Verlauf (Entwicklung und mögliche Restitution) sind dabei sehr variabel. So kann die Störung sehr subtil sein und sich nur mit psychometrischen Verfahren, nicht aber im Alltag, nachweisen lassen; sie kann aber auch massiv ausfallen und die Lebensumstände des Patienten und seiner Familie tiefgreifend beeinflussen. „Brechende Dämme“ und „einstürzende Kartenhäuser“ sind in diesem Zusammenhang von Ärzten benutzte Bilder, wenn es um den Versuch geht, solch schwere Hirnleistungsstörungen und Veränderungen der Persönlichkeit nach einem operativen Eingriff bei vorher unauffälligen Patienten zu erklären.

Aus allgemeinmedizinisch-internistischer Sicht und vor dem Hintergrund der alternierenden Bevölkerung stellt bei der präoperativen Beratung von Patienten das Abschätzen des Risikos für die Entwicklung einer POCD und das Bewältigen der Situation beim Auftreten einer solchen eine unter Umständen erhebliche Herausforderung dar. Wünschenswert wäre daher belastbares Wissen über Häufigkeit und auch über (beeinflussbare) Risikofaktoren, um eine entsprechende Vorbereitung und möglichst auch Risikoreduktion für den Patienten zu erreichen. Insbesondere die fehlende Identifizierung von Risikofaktoren und eine sich darauf stützende Risikoreduktion limitieren aktuell die ärztlichen Handlungsmöglichkeiten.

Ziel der vorliegenden Studie war es deshalb, in einer internationalen Multicenter-Studie (*International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction, ISPOCD1*) unter Beachtung der höchsten methodologischen Standards die kognitive Leistungsfähigkeit zu unter-

schiedlichen Zeitpunkten (prä- und postoperativ) zu erfassen und Limitationen bisheriger Studien zu vermeiden. Schwerpunkt hierbei war die Erfassung der Inzidenz von früher wie auch prolongierter Verschlechterung der kognitiven Funktion nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie an einem großen Kollektiv älterer Patienten. Besonderes Augenmerk wurde auf die perioperative Erfassung von Hypotension und Hypoxämie gelegt.⁷

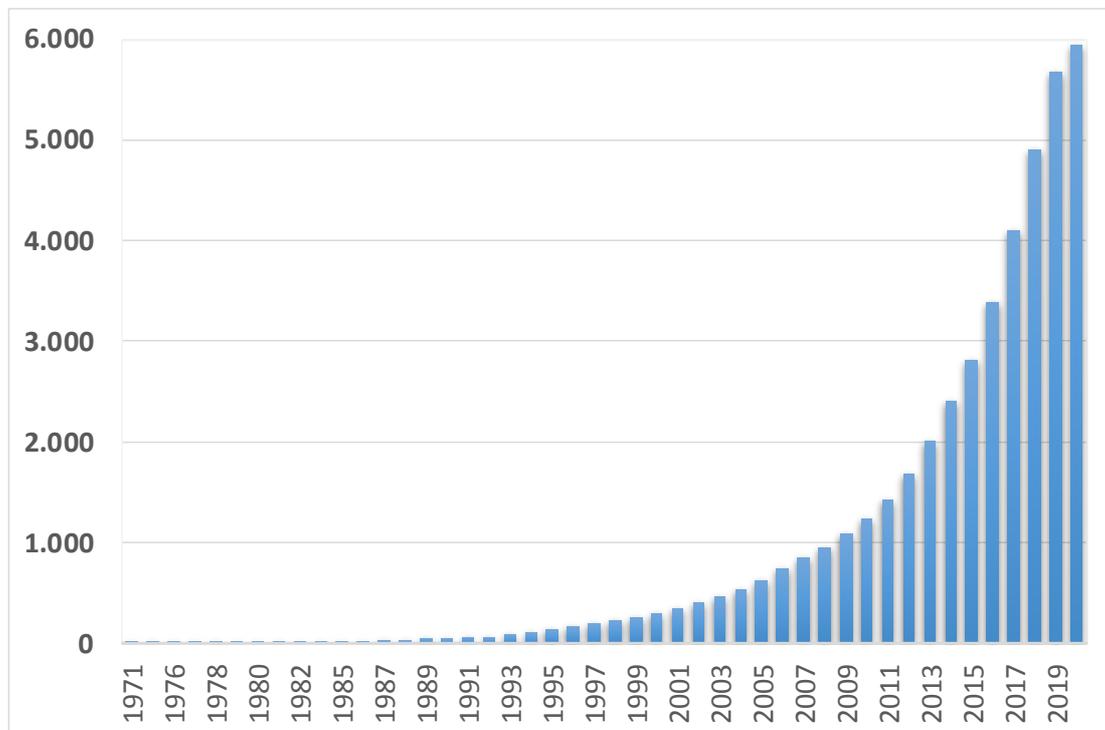
Die in der vorliegenden Dissertation ausgewerteten Tests wurden am Universitätsklinikum Homburg/Saar durch ein Team von drei Doktoranden (Finn Radtke, Alexander Stotz, John Warmann) gemeinsam durchgeführt. Die Messzeitpunkte waren präoperativ, eine Woche postoperativ sowie drei Monate postoperativ. Bis zum jetzigen Zeitpunkt entstanden hieraus die Dissertation von Finn Radtke (abgeschlossen 2005) mit dem Schwerpunkt auf den ersten postoperativen Messzeitpunkt sowie die vorliegende Arbeit, deren Schwerpunkt auf den Unterschieden präoperativer Messung und dem zweiten postoperativen Messzeitpunkt liegt. Das Patientenkollektiv sowie die Messmethoden der vorliegenden Arbeit sind somit identisch zur Dissertation von Finn Radtke (beschrieben in den Publikationen^{7; 59}). Es wird deshalb einerseits an den entsprechenden Stellen auf die Dissertation von Finn Radtke verwiesen, gleichzeitig jedoch im Interesse der Lesbarkeit die erforderliche Hintergrundinformation – wo erforderlich für das Verständnis der Daten – erneut im Detail aufgelistet. An diesen Stellen ergeben sich zwangsläufig nahezu identische Formulierungen, z.B. bei der Beschreibung der „ISPOCD Testbatterie“.

4. Wissenschaftlicher Hintergrund

4.1 Definition von Kognition und postoperativer kognitiver Dysfunktion

Im Jahr 1955 wurde erstmals über transiente Verwirrheitszustände älterer Patienten nach Allgemeinanästhesie berichtet.⁵ Bedford und Kollegen fanden bei 10% der über 65-jährigen Patienten anhaltende kognitive Defizite postoperativ. Seither nimmt die Zahl an Untersuchungen zu diesem Thema kontinuierlich zu (**Abbildung 1**).

Abbildung 1:



Kumulative Anzahl von Publikationen zum Thema „postoperative cognitive dysfunction“

Publikationen in Pubmed zu den Suchbegriffen „operation“ und „cognitive dysfunction“ geordnet nach dem Erscheinungsjahr der Publikationen (Quelle: Pubmed, Stand: 6/2020).

Kognition (von lateinisch *cognoscere*: erkennen, erfahren, kennenlernen) ist die von einem verhaltenssteuernden System ausgeführte Informationsumgestaltung. Kognition ist ein uneinheitlich verwendeter Begriff, mit dem auf die Informationsverarbeitung von Menschen und anderen Systemen Bezug genommen wird. Oft ist mit Kognition das Denken in einem

umfassenden Sinne gemeint. Zu den kognitiven Fähigkeiten eines Menschen zählen u. a. die Wahrnehmung, die Aufmerksamkeit, die Erinnerung, das Lernen, das Problemlösen, die Kreativität, das Planen, die Orientierung, die Imagination, die Argumentation, die Introspektion, der Wille, der Glaube und einige mehr. Auch Emotionen haben einen wesentlichen kognitiven Anteil. Kognitive Fähigkeiten werden von Wissenschaften wie Psychologie, Biologie, Neurowissenschaften, Psychiatrie, Philosophie und der Künstlichen-Intelligenz-Forschung untersucht.⁹ Die Terminologie bei der Beschreibung **postoperativer kognitiver Defizite** ist unscharf. Als Synonym für das kognitive Defizit nach operativen Eingriffen und Anästhesie werden im klinischen Alltag häufig auch die Begriffe Durchgangssyndrom, Delir, Verwirrtheit oder Demenz verwendet.²⁶ Obwohl jede dieser Krankheitsgruppen gemäß ICD10-Katalog eigenständig existiert und klar definiert ist, gibt es klinische Überlappungen (siehe **Tabelle 1**).

Im peri- und postoperativen Kontext spielen **kognitive Defizite** eine besondere Rolle und sind charakterisiert durch Gedächtnisstörungen, Lernschwierigkeiten und verminderte Konzentrationsfähigkeit.²⁶ Das zentrale Symptom ist die Störung der Aufmerksamkeit, d.h. Denkvorgänge sind verlangsamt und Äußerungen können unlogisch bzw. abschweifend sein.⁹⁰ Diese Störungen werden meist innerhalb der ersten postoperativen Tage auffällig und können über Monate und Jahre fortbestehen, sie können sich aber auch wieder zurückbilden. Für die postoperative kognitive Dysfunktion wird im weiteren Text die Abkürzung **POCD** verwendet. Im Gegensatz dazu ist das **Delir** eine schwerwiegende akute psychische Störung mit unterschiedlichem Schweregrad. Typisch ist dabei eine Störung des Tag-Nacht-Rhythmus.⁹⁰ Das Delir entwickelt sich innerhalb weniger Stunden, fluktuiert im Tagesverlauf und kann in eine hyper- und hypoaktive Verlaufsform eingeteilt werden.²⁶ Sowohl vom kognitiven Defizit als auch vom Delir abzugrenzen ist die **Demenz**.

Sie tritt meist im Gefolge einer chronisch progredienten Erkrankung des Gehirns auf und ist charakterisiert durch Störungen höherer kortikaler Funktionen.²⁶

Tabelle 1:

Terminologie der Verschlechterung der kognitiven Funktion nach ICD-10-GM, Version 2008

	Gestörte Funktionen	Bemerkungen / Erkrankungen
Kognitive Störung (F06.7)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gedächtnis ▶ Lernfähigkeit ▶ Konzentration ▶ geistige Ermüdung 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ nur in Verbindung mit körperlicher Krankheit ▶ nicht so schwerwiegend wie bei Delir oder Demenz
Delir (F05)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gedächtnis, Denken ▶ Bewusstsein ▶ Aufmerksamkeit ▶ Wahrnehmung ▶ Psychomotorik ▶ Emotionalität ▶ Schlaf-Wach-Rhythmus 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ exogenes Delir ▶ psychoorganisches Syndrom ▶ hirnorganisches Syndrom ▶ Psychose bei Infektionskrankheit ▶ Verwirrheitszustand (nicht alkoholbedingt)
Demenz (F00-F03)	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Gedächtnis, Denken ▶ Orientierung ▶ Auffassung ▶ Rechnen ▶ Lernfähigkeit ▶ Sprache ▶ Urteilsvermögen ▶ Kognition 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Alzheimer Krankheit ▶ vaskuläre Demenz ▶ präsenile/senile Demenz ▶ Demenz bei anderen Krankheiten

4.2 Inzidenz der postoperativen Dysfunktion (POCD)

Vor der ISPOCD Studie war die Datenlage im Hinblick auf die Inzidenz von POCD uneinheitlich. Angegebenen werden Häufigkeiten von 5% bis zu 50%.^{54; 60; 66} Möller et al. untersuchten 736 chirurgische Patienten und fanden bei 7% der Patienten eine postoperative Verschlechterung der Kognition.⁶⁰ Doch nicht in allen Studien gelang der Nachweis postoperativer kog-

nitiver Defizite. So konnten beispielsweise unabhängig vom Anästhesieverfahren bei geriatrischen Patienten nach elektiven, hüftgelenksnahen, orthopädischen Eingriffen am dritten postoperativen Tag keine wesentlichen Funktionseinschränkungen beobachtet werden.¹⁹ Eine Ursache für die erhebliche Variabilität der berichteten Inzidenzraten vor der Publikation der ISPOCD-Ergebnisse könnte in der heterogenen methodologischen Qualität der Studien liegen (Fallzahl, Kontrollgruppe, Psychometrische Testbatterie und Variablendefinitionen, Messzeitpunkte, Korrelation von psychometrischen mit somatischen Indikatoren, Definition der Outcome-Parameter), die die Vergleichbarkeit sehr erschwert.²¹

4.3 Peri- und postoperative Risikofaktoren für die Entstehung einer POCD

Während Einigkeit darüber besteht, dass POCD eine multifaktorielle Genese hat, ist die Evidenz im Hinblick auf echte Risikofaktoren einer POCD spärlich.^{18; 49} Neben individuellen Faktoren sollen exogene Faktoren eine wichtige Rolle spielen. Deren Einfluss und Bedeutung auf die Entstehung von POCD werden jedoch uneinheitlich beurteilt und durchaus kontrovers diskutiert. **Tabelle 2** gibt einen Überblick über die wichtigsten zur Diskussion stehenden Faktoren.

4.4 Psychometrie der kognitiven Dysfunktion

Die Diagnose einer POCD erfordert in der Regel die Durchführung von mehreren neuropsychologischen Untersuchungen/Befragungen, die als gepaarte Tests vor und nach dem operativen Eingriff durchzuführen und auszuwerten sind. Zwar existiert eine fast unüberschaubare Anzahl unterschiedlicher Testverfahren und -systeme, jedoch keine einheitlich konsentierten diagnostischen Algorithmen.

Tabelle 2:*Mit POCD Entstehung in Verbindung gebrachte peri- und postoperative Faktoren*

Kategorie	Faktor
Individuelle Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Alter • Geschlecht • Genetische Prädisposition • Bildungsstand des Patienten • Kognitive Funktion des Patienten • Operateur
Komorbidität/ Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Lungenerkrankung • Herz-Kreislaufferkrankung • ZNS-bezogene Erkrankung • Tumorerkrankung • Diabetes • Rauchen • Menge des Alkoholkonsums
Präoperativ	<ul style="list-style-type: none"> • Prämedikation • Dauermedikation vor OP (psychotrope und kreislaufwirksame Medikation, Analgetika, Steroide)
Intraoperativ	<ul style="list-style-type: none"> • Anästhesie-Technik • Anästhesie-Dauer • Art der Operation • Hypotension • Hypoxämie • Hypokapnie • Elektrolytstörung • Transfusion von Blutprodukten
Postoperativ	<ul style="list-style-type: none"> • Art der Schmerztherapie • Stress-induzierte Schlafstörung • Respiratorische Komplikationen • Infektion • Wiederholeingriff • Kardiovaskuläre Komplikation • Delir • Dauer des Aufenthaltes auf Intensivstation
Krankenhaus-assoziierte Faktoren	<ul style="list-style-type: none"> • Veränderte Umgebung • Dauer der Hospitalisierung • Schlafmangel/-störung

Allgemein gilt, dass ungeachtet der eingesetzten Methodik, die Diagnostik zeit- und personalintensiv ist. Eine Testung der kognitiven Funktionen erfolgt deshalb in deutschen Krankenhäusern nur selten und ist keinesfalls Routine. Daneben gilt es zu beachten, dass die Übertragbarkeit von Testergebnissen aus den verschiedenen Studien (gewonnen an spezifischen Krankheitskollektiven) nicht ohne weiteres möglich ist. Kritisch ist in diesem Zusammenhang insbesondere die häufig fehlende Normierung und Kontrastierung im Vergleich mit alters- und geschlechts-gematchten Kontrollkollektiven. Weitere testspezifische Probleme liegen in der Quantifizierung sog. Test-Re-Test-Effekte (ein nachfolgender Test darf nicht durch Lernergebnisse aus vorherigen Test beeinflusst werden) sowie der Inter-Test-Variabilität (ein zweimal in der gleichen Situation durchgeführter Test sollte exakt die gleichen Ergebniswerte erbringen). Aufgrund dieser methodischen Schwierigkeiten kommen Krenk et al. zu der Auffassung, dass eine auf neuropsychologischer Testung beruhende Diagnose einer POCD schwieriger fassbar und standardisierbar ist als z.B. die Diagnose eines Deliriums auf der Basis der sog. CAM-Methode (*confusion assessment method*).⁴⁹

Einzelne Tests sind zur exakten Detektion einer kognitiven Dysfunktion nicht ausreichend. Die zur POCD-Diagnostik geeignete Testbatterie sollte folgende Domänen abbilden: Aufmerksamkeit, Erinnerung, sensomotorische Geschwindigkeit und kognitive Flexibilität. Sie sollte weiterhin in der Lage sein, auch geringe Defizite – wie sie für POCD typisch sind – zu detektieren. Erst mit einer mehrdimensionalen Prüfung kognitiver Funktionen wird es möglich, POCD umfassend und sicher zu bewerten.

Bei der Auswertung kognitiver Testbatterien bzw. auch einzelner Tests kommen typischerweise zwei Ansätze zur Anwendung:⁴⁹

- Einige Arbeitsgruppen betrachten den prozentualen Abfall des Testwerts über die Zeit als Endpunkt. So kann z.B. ein Abfall von $\geq 20\%$ in einem Testsystem die Diagnose POCD rechtfertigen. Nachteil ist jedoch hier, dass Menschen mit hohem Testwert beim ersten Testzeitpunkt („Top-Performer“) rascher einen Abfall bei nachfolgenden Tests erreichen können (*ceiling effect*). Hingegen können Menschen mit einem niedrigen ersten Testwert („Low-Performer“) nachfolgend kaum noch einen weiteren Abfall entwickeln (*floor effect*).
- Andere Arbeitsgruppen bedienen sich zur Auswertung von Testergebnissen sogenannter Z-Scores. Mit diesen werden die Testergebnisse in einen Zahlenwert transformiert und unter Berücksichtigung auf altersvergleichbare Normkollektive standardisiert. In Testbatterien, die aus mehreren unterschiedlichen einzelnen Testverfahren bestehen, kann damit sowohl der einzelne Test Z-standardisiert werden, wie auch die gesamte Testbatterie.

4.5 Ziel und Hypothese

Ziel der hier vorgelegten Studie als Teil der prospektiven internationalen multizentrischen randomisierten Studie über postoperative kognitive Dysfunktion (*International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction, ISPOCD1*) war die Untersuchung der kognitiven Funktion von älteren Patienten drei Monate nach großen, nicht-kardiochirurgischen operativen Eingriffen in Allgemeinanästhesie. Besonderes Interesse galt der Frage nach der Relevanz einer perioperativ auftretenden Hypoxämie und/oder Hypotension als ursächliche Faktoren einer im Langzeitverlauf zu beobachtenden kognitiven Dysfunktion.

Die Hypothese lautete:

„Perioperative Hypotension bzw. Hypoxämie sind unabhängige Faktoren, die das Auftreten einer kognitiven Dysfunktion drei Monate nach einem großen, nicht-kardiochirurgischen Eingriff vorhersagen.“

4.6 Fragestellungen

1. Wie häufig ist kognitive Dysfunktion bei älteren Patienten 3 Monate postoperativ nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie nachweisbar?
2. Ist in diesem Kollektiv höheres Alter ein unabhängiger Prädiktor einer postoperativen kognitiven Dysfunktion?
3. Sind in diesem Kollektiv perioperativ auftretende Hypoxämie und Hypotension unabhängige Prädiktoren einer postoperativen kognitiven Dysfunktion?
4. Gibt es in diesem Kollektiv andere unabhängige Prädiktoren (Risikofaktoren oder schützende Faktoren) für das Auftreten einer postoperativen kognitiven Dysfunktion?

5. Patienten und Methoden

5.1 Studiendesign von ISPOCD1

ISPOCD1 steht für *International Study for Postoperative Cognitive Dysfunction 1*, eine große prospektive, internationale, multizentrische Studie, die mit Unterstützung der Europäischen Union im Rahmen des BIOMED-1-Programms durchgeführt wurde.⁵⁹ Die Patientenrekrutierung fand zwischen 1. November 1994 und 31. Mai 1996 statt. Nach Einholen der Zustimmung der jeweils zuständigen nationalen Ethikkommissionen nahmen 13 Krankenhäuser in acht europäischen Ländern sowie den USA an der Untersuchung teil (**Tabelle 3**).

Tabelle 3:

Studienbeteiligte Krankenhäuser und Institute⁵⁹

Universität / Stadt	Land	Funktion
Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg	Deutschland	Rekrutierung
Rigshospitalet, Kopenhagen	Dänemark	Rekrutierung
Herlev Krankenhaus, Herlev	Dänemark	Rekrutierung
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona	Spanien	Rekrutierung
Leicester General Hospital, Leicester	England	Rekrutierung
Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière, Paris	Frankreich	Rekrutierung
Hope Hospital, Salford	United Kingdom	Rekrutierung
Städtische Kliniken Mitte, Bielefeld	Deutschland	Rekrutierung
Hospital Hilleröd	Dänemark	Rekrutierung
University Hospital of Iraklion, Iraklion	Griechenland	Rekrutierung
Mount Sinai School of Medicine, Bronx, New York	USA	Rekrutierung
University of Florida, Gainesville	USA	Rekrutierung
Technische Universität, Eindhoven	Niederlande	Datenmanagement
Rijks-Universität Limburg, Maastricht	Niederlande	Neuropsychologie Evaluation & Monitoring
Age and Cognitive Research Centre, Manchester	England	Neuropsychologie Evaluation & Monitoring
Rigshospitalet, Kopenhagen	Dänemark	Statistische Auswertung

Verantwortlich für die Auswahl der verwendeten psychometrischen Tests waren zwei Arbeitsgruppen von Psychologen in Maastricht und Manchester. Das Datenmanagement einschließlich der Entwicklung des Datenerfassungsprogramms sowie die Sammlung und Verarbeitung der Daten wurde an der Technischen Universität Eindhoven durchgeführt.⁵⁹

5.2 Studienkollektiv von ISPOCD1 (Ein- und Ausschlusskriterien)

Einschlusskriterien waren:

- Alter von mindestens 60 Jahren
- Geplanter größerer chirurgischer Eingriff in Allgemeinanästhesie (bevorzugt abdominelle, thoraxchirurgische oder orthopädische Eingriffe)
- Ausreichende geistige Leistungsfähigkeit, definiert als Score ≥ 24 im Mini-Mental-Test (Mini Mental State Evaluation, MMSE²⁹)

Ausschlusskriterien waren:

- Kardio- oder neurochirurgischer Eingriff
- Erkrankungen des zentralen Nervensystems (infektiös, metabolisch, degenerativ, traumatisch)
- Vorbestehende Depression oder Psychose
- Einnahme von Sedativa oder Antidepressiva
- Medikamenten-, Alkohol- oder Drogenabusus
- Frühere Teilnahme an neuropsychologischer Testung
- Erhebliche Einschränkungen des Seh- oder Hörvermögens
- Analphabetismus oder unzureichendes Sprachverständnis

Einschränkungen im Hinblick auf das anästhesiologische, operative oder postoperative Vorgehen bestanden nicht.

5.3 Datenerhebung der klinischen Variablen

Sämtliche medizinische Maßnahmen und verabreichte Medikamente wurden bis zum Tag der Entlassung detailliert dokumentiert. **Tabelle 4** und **Tabelle 5** zeigen die prä- und intraoperativ erhobenen Variablen aufgelistet.

Tabelle 4:

Präoperativ erhobene Variablen

Item	Zusatzinformation
• Ein- und Ausschlusskriterien der ISPOCD1 Studie	- Inklusive Mini-Mental-Test (MMSE; Details siehe Anhang 1)
• Anthropometrische Informationen	- Alter - Geschlecht - Körpergewicht - Körpergröße
• Bildungsstand	- Art und Dauer der Schulbildung
• Beruf	
• Sozioökonomischer Status	- Familienstand - Einkommenssituation
• Medizinische Anamnese	- Aktuelle medizinische Diagnosen - Vorbestehende Begleiterkrankungen
• Medikamentenanamnese	- Verschreibungspflichtige Substanzen - Nicht verschreibungspflichtige Substanzen
• Alkohol- und Tabakkonsum	- Menge - Dauer
• Blutdruck und Herzfrequenz	- Stündlich gemessen in der Nacht vor der Operation
• Sauerstoffsättigung	- Pulsoximetrisch in der Nacht vor der Operation alle 10 s gemessen (gemittelt über jeweils 6 s)
• Laborparameter (Blut)	- Hämoglobin, Hämatokrit - Natrium, Kalium - Glukose - Kreatinin
• Visuelle Analog-Skala (VAS) Schmerz	
• Gesundheitszustand ("ASA-Status", nach der American Society of Anesthesiology Klassifikation ⁶⁸)	- ASA 1: Normaler, gesunder Patient - ASA 2: Patient mit leichter Allgemeinerkrankung - ASA 3: Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung und Leistungsminderung - ASA 4: Patient mit inaktivierender Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt - ASA 5: Moribunder Patient, der die nächsten 24h vermutlich nicht überlebt (geplante OP ist <i>ultima ratio</i>).
• Neuropsychologische Testung (Details siehe Kapitel 5.4 und	- ISPOCD Testbatterie zur Erfassung des kognitiven Status - Teil III von Cattels Culture Fair IQ Test

Item	Zusatzinformation
Anhänge)	<ul style="list-style-type: none"> - Zung Self-Rating Depression Scale - Befragung zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens

Der präoperative Datenerfassungszeitraum war definiert vom Beginn zur Baseline durchgeführten psychometrischen Testung bis zum Beginn der Narkoseeinleitung.

Tabelle 5:

Intraoperativ erhobene Variablen

Item	Zusatzinformation
<ul style="list-style-type: none"> • Art der Operation bzw. Operationsgebiet 	<ul style="list-style-type: none"> - Orthopädisch - Abdominell - Urologisch - Vaskulär
<ul style="list-style-type: none"> • Anästhesietechnik 	<ul style="list-style-type: none"> - Spontanatmung - Manuelle Beatmung - Maschinelle Beatmung
<ul style="list-style-type: none"> • Anästhesie-Medikamente 	Alle von der Anästhesie angeordneten Substanzen
<ul style="list-style-type: none"> • Anästhesieaufrechterhaltung 	<ul style="list-style-type: none"> - Balanciert/volatile Anästhesie - Total intravenöse Anästhesie - Verwendung von Lachgas - Kombination von Allgemein- und Regionalanästhesie
<ul style="list-style-type: none"> • Anästhesiedauer 	<ul style="list-style-type: none"> - ≤ 120 Minuten - 121–240 Minuten - > 240 Minuten
<ul style="list-style-type: none"> • Flüssigkeitsbilanzierung 	<ul style="list-style-type: none"> - Verlust und Substitution
<ul style="list-style-type: none"> • Intraoperative Ereignisse nach ISPOCD1 Definition 	Siehe Tabelle 7
<ul style="list-style-type: none"> • Blutdruck 	Oszillometrisch: alle 2–3 Minuten
<ul style="list-style-type: none"> • Sauerstoffsättigung 	Gemessen pulsoximetrisch alle 10 Sekunden (gemittelt jeweils über 6 Sekunden): von Beginn der Narkose-Einleitung bis zum nächsten Morgen

Der intraoperative Datenerfassungszeitraum war definiert vom Beginn der Narkoseeinleitung bis zur Ankunft im Aufwachraum bzw. der Aufnahme auf der Intensivstation. Besondere Ereignisse wurden schriftlich festgehalten und gemäß eines ISPOCD1-spezifischen Katalogs in Diagnosegruppen kategorisiert.

5.3.1 Postoperativ erhobene Variablen

Die postoperative Datenerfassung begann mit der Ankunft im Aufwachraum bzw. der Aufnahme auf der Intensivstation und dauerte bis zum ersten postoperativen psychometrischen Messzeitpunkt am 7. bis 9. postoperativen Tag. Die entsprechend dokumentierten Variablen sind in der **Tabelle 6** aufgeführt. Zur Klassifizierung möglicher Komplikationen wurde im Rahmen der ISPOCD1 Studie ein Klassifizierungsalgorithmus entwickelt und eingesetzt. Die hierbei kodierten Ereignisse sind in **Tabelle 7** beschrieben.

Tabelle 6:

Postoperativ erhobene Variablen

Item	Zusatzinformation
• Blutdruck	Oszillometrisch: postoperativ im Aufwachraum alle 15 Minuten, anschließend bis zum nächsten Morgen alle 30 Minuten sowie in der 2. und 3. postoperativen Nacht alle 30 Minuten
• Sauerstoffsättigung	Gemessen alle 10 Sekunden (gemittelt jeweils über 6 Sekunden): nach Operationsende bis zum nächsten Morgen sowie in den darauf folgenden zwei Nächten
• Körpertemperatur bei Aufnahme	Rektale Messung
• Verabreichte Medikamente	Inkl. Art der Schmerztherapie
• Sauerstofftherapie (Liter/Minute)	
• Zeitpunkt der Verlegung auf die periphere Station	
• Besondere Ereignisse nach ISPOCD1 Definition	Siehe Tabelle 7
• Zweite Operation im Studienzeitraum	Operationsgebiet
• Abweichungen vom Studienprotokoll	
• Neuropsychologische Testung (Details siehe Kapitel 5.4)	<ul style="list-style-type: none"> - ISPOCD Testbatterie zur Erfassung des kognitiven Status - Teil III von Cattells Culture Fair IQ Test - Zung Self-Rating Depression Scale - Befragung zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens

Tabelle 7:

ISPOCD1 Klassifizierung von intra- und postoperativen Komplikationen

Respiratorisches Ereignis	
Respiratorische Insuffizienz	<ul style="list-style-type: none"> - Mild: Sauerstoffbedarf von ≤ 5 L/min - Schwer: Sauerstoffbedarf > 5 L/min - Sehr schwer: künstliche Beatmung erforderlich (> 24 h)
Pneumonie	Diagnose basierend auf mindestens zwei der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Radiologisch bestätigte Infiltrate - Positive Blutkultur - Körpertemperatur $> 38,0^{\circ}\text{C}$
Atelektasen	Durch Röntgen-Thorax bestätigt
Anderes respiratorisches Ereignis	
Kardiovaskuläres Ereignis	
Hypotension	Systolischer BD $< 70\%$ des präoperativen BD für mehr als 3 min.
Hypertension	<ul style="list-style-type: none"> - Diastolischer BD > 120 mmHg oder - Systolischer BD > 180 mmHg für mehr als 3 min
Herzinsuffizienz	Klinische Diagnose nach folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Bilaterale feuchte Rasselgeräusche - Radiologische Verifikation - Periphere Ödeme - Lungenödem - <i>Low cardiac output</i>
Herzinfarkt	Veränderung im 12 Kanal EKG + Enzymanstieg
Pulmonales Ödem	Klinische oder radiologische Diagnose
Lungenembolie	Szintigraphische oder radiologische Diagnose
Anderes kardiovaskuläres Ereignis	
Zerebrales Ereignis	
Zerebrovaskuläres Ereignis	Klinische Diagnose, z.B. Delirium
Chirurgisches Ereignis	
Starker Blutverlust	Transfusion > 2 Einheiten /24 h
Abszess	Klinische Diagnose
Anderes chirurgisches Problem	
Infektion	
Sepsis	Klinische Diagnose basierend auf mindestens zwei der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> - Temperaturinstabilität; - Tachykardie $> 90/\text{min}$ - Tachypnoe $> 20/\text{min}$; - Zeichen einer Infektion

Differenziert wurden respiratorische, kardiovaskuläre, zerebrale und chirurgische Ereignisse sowie Infektionen. Weitere, nicht klassifizierte Ereignisse wurden in einem freien Textfeld vermerkt.

5.3.2 Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung

Pulsoxymetrie und die Blutdruckmessung erfolgten mit transportablen Überwachungsmonitoren, die zur Datenspeicherung an mobile Computer angeschlossen waren. Eingesetzt wurden Monitore der Firmen Datascope (Passport), Critikon (Dinamap), Nellcor (Symphony N 3000) und Protocol (Propaq). Alle Monitore waren mit Modulen für die Messung der Sauerstoffsättigung (SpO₂) und des nicht-invasiven Blutdrucks (NIBP) ausgerüstet. Alle Daten wurden mit einem speziell hierfür entwickelten Computerprogramm auf Artefakte und Plausibilität überprüft und entsprechend korrigiert. Die Messungen erfolgten unabhängig und zusätzlich zu der im jeweiligen Studienzentrum üblichen Überwachung der Vitalparameter. Alle Monitore waren ohne Alarmfunktion und in transportablen, der Verblindung dienenden Behältnissen, untergebracht und damit dem Blick sowie dem Zugriff des betreuenden Personals inkl. des Narkose-führenden Arztes entzogen (verblindet).

5.3.3 Definition Hypoxämie

Ein Abfall der Sauerstoffsättigung wurde nach der folgenden Definition als Hypoxämie bewertet: „eine oder mehrere Episoden mit einer Sauerstoffsättigung (SpO₂) von $\leq 80\%$ oder weniger über eine Dauer von > 2 min.“. Es wurden dabei zwei Schweregrade unterschieden:

- a) Sauerstoffsättigung von $\leq 80\%$ für > 2 min.
- b) Sauerstoffsättigung von $\leq 75\%$ für > 5 min

5.3.4 Definition Hypotension

Ein Blutdruckabfall wurde nach der folgenden Definition als Hypotension bewertet:

„eine oder mehrere Episoden mit einem mittleren arteriellen Blutdruck von 60% des Ausgangswerts oder weniger über einen Zeitraum von ≥ 30 min.“

5.4 Datenerhebung psychometrischer Variablen

Die psychometrische Testung in der ISPOCD1 Studie erfolgte nach einem hochgradig standardisierten Vorgehen. Zum Einsatz kamen dabei:

1. Der Mini Mental State Evaluation Test als Eignungstest für die Studienteilnahme. Dieser Test wurde nur einmal durchgeführt.
2. Die „ISPOCD Testbatterie“ bestehend aus 6 Tests

3. Weitere Tests: Teil III von Cattell's Culture Fair IQ Test, Zung Self Depression Rating Scale, Fragebogen zur Selbsteinschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Broadbent.

Die Testsysteme und ihr Stellenwert in der Diagnostik der POCD werden nachstehend vorgestellt. Die exakt verwendeten Tests finden sich in den Anhängen 1–10.

5.4.1 Mini Mental State Evaluation (MMSE)

Der von Folstein et al. im Jahre 1975 entwickelte Test²⁹ dient der raschen Einschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit einer untersuchten Testperson. Der Test besteht aus 11 Fragen bzw. Aufgaben. Für jede richtig beantwortete Frage werden zwischen einem und fünf Punkte vergeben. Wird zum Beispiel bei der Frage nach dem Datum nur Monat und Jahr richtig genannt, können trotzdem noch zwei Punkte vergeben werden. Die maximal erreichbare Punktzahl beträgt 30 Punkte.

Der MMSE besteht aus zwei Teilen:

- Teil 1: Offene Fragen, deren Beantwortung rein verbal erfolgt. Dient der Erfassung der Bereiche Orientierung, Aufmerksamkeit, Erfassungsvermögen, Rechenfähigkeit sowie Erinnerung.
- Teil 2: Praktische Aufgaben wie das Benennen von Gegenständen, der Aufforderung, verbalen und schriftlich niedergelegten Instruktionen zu folgen, einen beliebigen Satz spontan aufzuschreiben oder zwei vorgegebene Fünfecke abzuzeichnen (vgl. **Anhang 1**).

Der MMSE wurde in ISPOCD1 vor Beginn der eigentlichen psychometrischen Testung durchgeführt, um Patienten mit vorbestehenden ausgeprägten kognitiven Funktionsdefiziten zu identifizieren. Lag die erreichte Punktzahl unter 24, wurde der Patient nicht in die Untersuchung aufgenommen. Für die Aufnahme in die ISPOCD1 Studie war Voraussetzung, dass eine ausreichende geistige Leistungsfähigkeit des Studienteilnehmers nachweislich vorlag.

5.4.2 ISPOCD1 Testbatterie

Alle Patienten wurden vor und nach dem Eingriff einer ausführlichen psychometrischen Testung unterzogen, mit der die Quantifizierung höherer kognitiver Funktionen und damit die Erfassung einer sich verschlechternden kognitiven Funktion ermöglicht werden sollte. Aus-

wahlkriterien für die Tests waren eine ausreichende Sensitivität für die Fragestellung, Robustheit gegenüber wiederholten Testungen und Unabhängigkeit von kulturellen und sprachlichen Einflüssen. Nach entsprechenden Voruntersuchungen, die von den beiden Arbeitsgruppen in Maastricht und Manchester durchgeführt worden waren, wurden 6 Tests ausgewählt, deren Durchführung an den einzelnen Testzeitpunkten eine Gesamtdauer von maximal 30 min beanspruchte. Diese 6 Tests werden in ihrer Gesamtheit als die „ISPOCD Testbatterie“ bezeichnet und werden nachfolgend beschrieben.

5.4.2.1 Worte-Lernen Test (Verbal Learning Test)

Dieser Test basiert auf dem *Auditory Verbal Learning Test*⁵⁰ und wurde von Brand et al. modifiziert.¹¹ Er dient der Erfassung zweier Gedächtniseigenschaften, dem Lernvermögen und dem Erinnerungsvermögen. Den Patienten wird auf einem Computerbildschirm dreimal eine Liste mit 15 Worten gezeigt, die jeweils direkt im Anschluss aus dem Gedächtnis widerzugeben sind. Alle zu lernenden Wörter sind einfache, häufig im Sprachgebrauch verwendete Begriffe, die man sich früh im Leben aneignet und leicht plastisch vorstellen kann. Nach ca. 15–25 min, in denen die übrigen fünf Tests durchgeführt wurden, erfolgte eine weitere Befragung ohne vorheriges Zeigen der Wortliste. Für jeden Durchgang wurde die Zahl der richtig und falsch genannten Worte dokumentiert (Details siehe **Anhang 2**).

5.4.2.2 Konzept-Wechsel Aufgabe (Concept Shifting Test)

Der Test basiert auf dem Trail Making Test von Reitan⁷⁷ und dient der Abschätzung, wie leicht es der Versuchsperson fällt, zwischen zwei ähnlichen Konzepten im kontinuierlichen Verhalten zu wechseln. Nacheinander wurden den Patienten im Kreis angeordnete Zahlen, Buchstaben und eine Kombination von Zahlen und Buchstaben vorgelegt, die in der richtigen Reihenfolge (Teil A: 1, 2, 3,; Teil B: A, B, C,; Teil C: 1, A, 2, B, 3, C,) schnellstmöglich markiert werden sollten. Für jeden Durchgang wurde die hierfür benötigte Zeit sowie die Anzahl der Fehler dokumentiert (Details siehe **Anhang 3**).

5.4.2.3 Farb-Wort Test (Stroop Colour and Word Interference Test)

Dieser aus drei Teilen bestehende Test dient der Erfassung von Aufmerksamkeitsfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit und Beeinflussbarkeit durch Störfaktoren.¹⁰ Im ersten Teil sind die in Reihen stehenden Namen von Farben vorzulesen, im zweiten Teil sind die Farben farbiger

Blöcke zu benennen und im dritten Teil soll die Farbe von farbig geschriebenen Farbnamen benannt werden, wobei das Wort anders lautet als die Farbe, in der es geschrieben ist (z.B. das Wort „rot“ ist in blauer Farbe geschrieben, zu nennen wäre „blau“). Gemessen wurden die für jeden einzelnen Teil benötigte Zeit und die Anzahl der gemachten Fehler (Details siehe **Anhang 4**).

5.4.2.4 Papier- und Bleistift-Gedächtnistest (Paper and Pencil Memory Scanning Test)

Dieser Test ermöglicht die Erfassung der sensomotorischen Geschwindigkeit und der Geschwindigkeit der Gedächtnisleistung.^{12; 39} Bestehend aus vier Teilen ist es Aufgabe der Testperson, sich nacheinander ein Zeichen (Teil 1) sowie einen, zwei oder drei Buchstaben (Teil 2, 3, 4) zu merken und innerhalb von anderen umgebenden Zeichen und Buchstaben zu markieren. Gemessen wurden die hierfür benötigte Zeit sowie die Anzahl der falsch bzw. nicht markierten Zeichen bzw. Buchstaben (Details siehe **Anhang 5**).

5.4.2.5 Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test (Letter Digit Coding)

Basierend auf dem Symbol-Buchstaben-Ersetzen Test aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene¹⁰¹ erfasst dieser Test die Geschwindigkeit der allgemeinen Informationsverarbeitung.⁵⁰ Der Versuchsperson wird eine Kodierung von 9 Buchstaben mit 9 Zahlen vorgegeben, mit der bei einer nachfolgenden Buchstabenreihe innerhalb 1 min die entsprechend kodierten Zahlen zu ergänzen sind. Notiert wurde die Anzahl der richtigen und der falschen Angaben (Details siehe **Anhang 6**).

5.4.2.6 Vier-Felder Test (Four Boxes Test)

Bei diesem Reaktionstest³⁸ werden auf dem Bildschirm eines transportablen Computers abwechselnd vier Felder dargestellt, zu denen jeweils die auf der Tastatur bezeichneten korrespondierenden Tasten gedrückt werden müssen. Aus den insgesamt 52 zu tätigen Antworten wurden die mittlere Reaktionszeit sowie die Anzahl der Fehler bestimmt (Details siehe **Anhang 7**).

5.4.3 Weitere Tests

Zusätzlich zur ISPOCD-Testbatterie, mit der eine mögliche postoperative Verschlechterung der kognitiven Funktion erfasst werden sollte, wurden weitere Tests bzw. Befragungen durchgeführt.

5.4.3.1 Teil III von Cattell's Culture Fair IQ Test

Dieser Test erfasst die Grundintelligenz.¹⁵ Menschen aus unterschiedlichen Kulturen bzw. Menschen gleicher Kulturen aber aus unterschiedlichen sozialen Schichten erzielen bei ähnlichen Fähigkeiten ähnliche Ergebnisse. Bei Absolvieren des Tests wird der Einfluss angeeigneter Kompetenzen im Bereich von Lesen oder Mathematik weitgehend ausgeschaltet. Der Cattell's Culture Fair IQ-Test prüft schwerpunktmäßig das logische Denken (Details siehe **Anhang 8**).

5.4.3.2 Zung Self-Rating Depression Scale

Fragebogen zur Selbsteinschätzung der persönlichen Stimmungslage.¹¹² Der Fragebogen beinhaltet 20 Fragen, anhand derer der Untersucher das Bestehen einer depressiven Verstimmung herausfinden kann. Voraussetzung ist die ausreichende Motivation zur Mitarbeit des Patienten. Aufgrund der einfachen und zeitsparenden Durchführung dieses Tests, findet er häufig Anwendung im Bereich der klinischen und ambulanten Versorgung vor allen von geriatrischen Patienten (Details siehe **Anhang 9**).

5.4.3.3 Fragebogen zur Selbsteinschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Broadbent

Dieser Fragebogen adressiert 25 Fragen zur Erfassung selbst realisierter Defizite in den Bereichen Wahrnehmung, Gedächtnis und motorischer Fähigkeiten (Details siehe **Anhang 10**).¹³

5.4.3.4 Befragung zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens

Hier wurden Fragen zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens gestellt (Einkaufen, Hausarbeit, Zubereitung von Mahlzeiten, Körperpflege, Ankleiden). Gefragt wurde nach Veränderungen in diesen Aktivitäten kategorisiert nach Verschlechterung = -1, keine Veränderung = 0, Verbesserung = +1. Aus den einzelnen Ergebnissen wurde eine Gesamtpunktzahl berechnet. Details siehe **Anhang 11**.

5.4.4 Testabfolge

Nach positiver Evaluation im Mini-Mental-State Test wurde die ISPOCD Testbatterie in der oben beschriebenen Form spätestens am Vortag der Operation sowie am 7. bis 9. Tag nach der Operation und 3 Monate nach der Operation durchgeführt (bei Nichterreichen der geforderten Mindestpunktzahl im MMSE erfolgte kein Studieneinschluss). War die erste postoperative Testung zum vorgesehenen Zeitpunkt aufgrund medizinischer Gründe nicht möglich, erfolgte die Durchführung zum nächstmöglichen Zeitpunkt. Für den Worte-Lernen Test, die Konzept-Wechsel Aufgabe, den Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test und den Papier-und-Bleistift Gedächtnistest wurden zur Vermeidung von möglichen Einflüssen durch Erinnern bei der Wiederholung parallele Versionen erstellt und in zufälliger Reihenfolge zugeteilt.

Die zusätzlichen Tests und Befragungen wurden, im Anschluss an die ISPOCD Testbatterie, präoperativ und nach 3 Monaten durchgeführt, die Selbsteinschätzung der Stimmungslage zudem am 1. postoperativen Testzeitpunkt (7. bis 9. postoperativer Tag). Alle Tests wurden auf die Landessprachen der teilnehmenden Länder adaptiert.

5.4.5 Qualitätskontrolle und Standardisierung

Besonderer Wert wurde auf die optimale Durchführung der Tests gelegt. Zur Gewährleistung einer adäquaten, in allen teilnehmenden Zentren gleichen Durchführung wurden die hierfür vorgesehenen Untersucher vor Beginn der Studie an einem zentralen Schulungsort geschult.⁵⁹ Dies umfasste Empfehlungen zur äußeren Umgebung während der Testung (ein möglichst ruhiger Raum, in dem nur der Untersucher und der Patient anwesend waren) sowie detaillierte Handlungsanweisungen zur Erklärung der Tests einschließlich Vorgaben, wie die Patienten zu motivieren waren, ohne hierdurch das Testergebnis zu beeinflussen. Die Form der Durchführung wurde darüber hinaus während des Studienzeitraumes durch Besuche von Mitarbeitern der beiden psychologischen Arbeitsgruppen kontrolliert.

5.4.6 Kontrollkollektive

Vor bzw. während des Studienzeitraums wurden anhand von zwei Kontrollkollektiven psychometrische Testungen durchgeführt. Hierbei handelte es sich zum einen um 176 freiwillige Probanden, die durch das Psychologische Zentrum Manchester rekrutiert wurden, zum anderen um freiwillige Probanden aus jedem der an der Studie teilnehmenden Länder (insgesamt: n=145). Beide Kollektive sollten dem Patientenkollektiv möglichst ähnlich sein

und wurden demselben Testrhythmus unterzogen. Anhand des Probandenkollektivs in Manchester sollte die Qualität der Testbatterie validiert und gesichert werden; mit den nationalen Kontrollen sollten mögliche nationale, kulturelle oder sprachliche Einflüsse erfasst bzw. ausgeschlossen werden.⁵⁹

5.5 Auswertung der Fragebögen und Datenanalyse

Die Identifikation von Patienten mit Verschlechterung der kognitiven Funktion erfolgte durch Vergleich der Ergebnisse des einzelnen Patienten mit den Ergebnissen der Patienten der englischen Kontrollgruppe. Durch dieses Vorgehen konnte sowohl der Einfluss durch Lerneffekte als auch durch eine vom operativen Eingriff unabhängige Verschlechterung erkannt und berücksichtigt werden. Hierzu wurden als erstes für das Probandenkollektiv die Ergebnisse eines jeden ausgewählten Parameters des zweiten und dritten Testzeitpunktes mit dem ersten Testzeitpunkt verglichen. Die hieraus berechnete mittlere Änderung zwischen erstem und zweitem bzw. erstem und drittem Testzeitpunkt bezeichnet den Lerneffekt und wurde von den entsprechend berechneten Ergebnissen eines jeden Patienten subtrahiert.

Anschließend wurden die derart vom Lerneffekt bereinigten Patientenergebnisse mittels Division durch die Standardabweichung des Probandenkollektivs normiert. Somit konnte für jeden Patienten und jeden Testparameter für die beiden postoperativen Testzeitpunkte ein entsprechender sog. „Z-Wert“ zur Beurteilung des individuellen Testergebnisses bestimmt werden. Zusätzlich zu den Z-Werten für jeden einzelnen Testparameter wurde auch ein sog. „kombinierter Z-Wert“ definiert. Hierzu wurden für jeden Patienten die Ergebnisse der einzelnen Testparameter addiert und mittels der gleichfalls berechneten Summe des Probandenkollektivs normiert. Eine verschlechterte kognitive Leistungsfähigkeit wurde definiert entweder als 2 einzelne Z-Werte oder als kombinierter Z-Wert größer gleich 1,96 (Z-Werte über 1,96 bedeuten, dass nur 2,5% des Probandenkollektivs eine vergleichbare Verschlechterung im Testergebnis aufwiesen). Mit dieser Definition war gewährleistet, dass sowohl eine generelle Verschlechterung, als auch eine erhebliche Verschlechterung in nur einigen Teilaspekten der kognitiven Funktion erkannt werden konnten.

Die Ergebnisse der nationalen Kontrollen wurden ebenfalls in gleicher Form berechnet, um sicherstellen zu können, dass die Definition von Patienten mit kognitiver Dysfunktion auf alle Patienten aller Nationalitäten angewendet werden kann. Potentielle Einflussfaktoren wurden mittels multipler logistischer Regression sowie dem Chi-Quadrat Test bezüg-

lich ihres Zusammenhangs mit verschlechterter kognitiver Funktion untersucht. Zur Bewertung einer Korrelation zwischen dem Ergebniswert der Aktivitäten des täglichen Lebens und verschlechterter kognitiver Funktion diente Spearman's Rang Korrelation. In allen Berechnungen wurde statistische Signifikanz für ein Signifikanzniveau von $\leq 0,05$ angenommen. Datenreduktion und -zusammenfassung erfolgten durch Angabe von Anzahl (Prozent) sowie die Berechnung von Median mit 95% Konfidenzintervallen.

6. Ergebnisse

6.1 Übersicht über die innerhalb ISPOCD1 erhobenen Daten

Insgesamt wurden 1218 Patienten, 176 englische Probanden und 145 Probanden aus den übrigen ISPOCD Teilnehmerländern (nationale Probanden), in die Untersuchung eingeschlossen. Bei 207 Patienten war der 1. postoperative Test und bei 271 Patienten war der 2. postoperative Test nicht durchführbar bzw. auswertbar. Die beiden häufigsten Ursachen für die fehlende Durchführbarkeit der Tests waren Verweigerung der Teilnahme (n=118) bzw. Tod (n=57). Insgesamt standen somit für die Risikoanalyse zum ersten postoperativen Zeitpunkt 1011 Patienten, zum zweiten postoperativen Testzeitpunkt 947 Patienten zur Verfügung. Von diesen Patienten mussten einige von der Auswertung einzelner Tests aufgrund von Weigerung, unzureichender Motivation, physischer oder kognitiver Beschränkung oder Abweichungen von den Instruktionen ausgeschlossen werden. Das nachstehende Flussdiagramm zeigt den Studienverlauf (**Abbildung 2**). Bei der Auswertung des Probandenkollektivs aus Manchester zeigte sich, dass besonders vier Tests (Worte-Lernen Test, Konzept-Wechsel Aufgabe, Stroop Farb-Wort Test und Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test) mit dem Alter und der Intelligenz korrelierten und sich daher besonders zur Bewertung der kognitiven Funktion eignen.

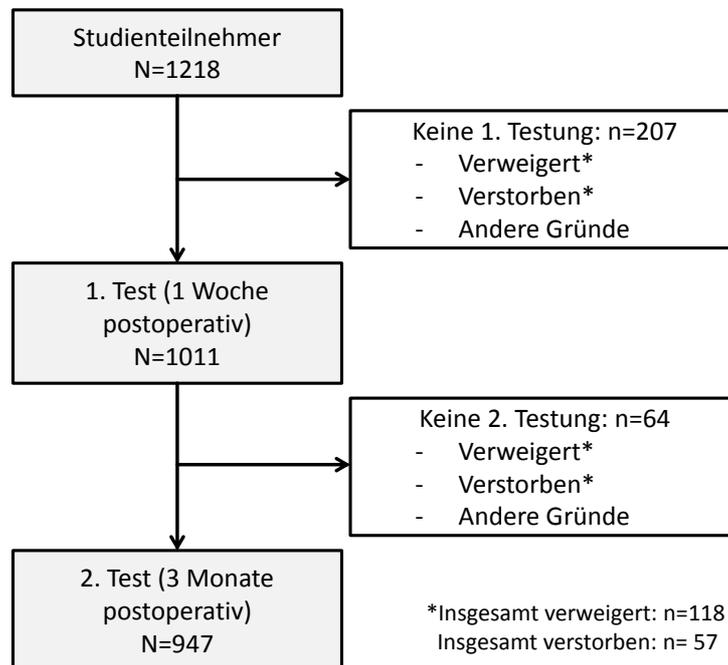
Folgende Parameter wurden dabei zur Auswertung herangezogen:

- beim Worte-Lernen Test die Summe der in allen vier Durchgängen richtig genannten Begriffe,
- bei der Konzept-Wechsel Aufgabe die für Teil C benötigte Zeit und die Anzahl der Fehler,
- beim Stroop Farb-Wort Test die für den dritten Teil benötigte Zeit und Fehlerzahl,
- beim Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test die Anzahl der korrekt durchgeführten Kodierungen.

Patienten, bei denen aufgrund von Weigerung, unzureichender Motivation, physischer oder kognitiver Einschränkungen sowie Abweichungen von den Instruktionen kein valides Testergebnis erreicht werden konnte, wurden jeweils von der Auswertung ausgeschlossen.

Abbildung 2:

Flussdiagramm der ISPOCD1 Studie mit 1. und 2. postoperativer neurokognitiver Testung



6.2 Vergleichbarkeit von Patientenkollektiv und Probandenkollektiven

Nachstehend tabellarisch dargestellt sind die wesentlichen Angaben zur Anthropometrie, die Ergebnisse der für die Bestimmung der postoperativen kognitiven Funktion ausgewerteten psychometrischen Testparameter sowie die Ergebnisse von MMSE, Grundintelligenz nach Cattell, Depressionsskala nach Zung und Leistungsfähigkeit nach Broadbent (**Tabelle 8**). Angegeben sind jeweils der Median und das 95% Konfidenzintervall zum Zeitpunkt der präoperativen Testung des Patientenkollektivs bzw. zum ersten Testzeitpunkt der beiden Probandenkollektive. Ausgewertet wurden die Daten von 947 Patienten sowie von 176 englischen und 145 nationalen Probanden. Zwischen den Gruppen bestanden keinerlei statistisch signifikanten Unterschiede.

Tabelle 8:

*Ausgewählte Baseline-Charakteristika sowie psychometrische Testergebnisse
von Patienten- und Probandenkollektiven*

	Patienten <i>n</i> =947	Englische Probanden <i>n</i> =176	Nationale Probanden <i>n</i> =145
Alter (Jahre)	68 (60–79)	67 (61–81)	67 (61–80)
Geschlecht			
Männlich	485 (51%)	101 (57%)	70 (49%)
Weiblich	464 (49%)	75 (43%)	75 (51%)
Worte-Lernen Test			
Gesamtzahl richtiger Begriffe	32 (20–47)	30 (14–43)	36 (20–50)
Konzept-Wechsel Teil C			
Benötigte Zeit [s]	44 (27–86)	33 (19–64)	38 (24–81)
Fehler	0 (0–5)	0 (0–2)	0 (0–4)
Stroop Farb-Wort Test Teil III			
Benötigte Zeit [s]	54 (36–98)	49 (34–76)	47 (31–82)
Fehler	0 (0–7)	0 (0–5)	0 (0–5)
Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test			
Anzahl korrekter Kodierungen	24 (12–37)	31 (18–43)	28 (16–42)
Mini Mental State Evaluation (MMSE)	28 (25–30)	29 (25–30)	29 (25–30)
Grundintelligenz nach Cattell	5 (2–10)	8 (3–11)	7 (2–11)
Depressionsskala nach Zung	35 (24–49)	34 (24–47)	34 (23–49)
Leistungsfähigkeit nach Broadbent	33 (13–76)	36 (16–57)	35 (17–52)

Daten sind *n* (%) oder Median (5.-95. Perzentile)

6.3 Postoperative Komplikationen

Bei 7 Patienten der Gesamtkohorte kam es zu schweren zerebralen Ereignissen. Vier dieser Patienten konnten am ersten postoperativen Test nicht teilnehmen und wurden von der Studie ausgeschlossen (**Tabelle 9**).

Tabelle 9:

Postoperative Komplikationen in der Gesamtkohorte

Art der Komplikation	Patienten n=1218
Zerebral – schwer	7 (0,6%)
Zerebral – leicht	99 (8,1%)
Respiratorisch	147 (12,1%)
Kardiovaskulär	186 (15,3%)
Infektion	68 (13,8%)
Aufenthalt auf Intensivstation >24 h	202 (16,6%)
Zweit-Operation	67 (5,5%)

6.4 Erste postoperative Testung

Die erste postoperative Testung erfolgte im Median 7 Tage (Range 4–19 Tage) nach der Operation. Signifikante Einflüsse auf die Häufigkeit von POCD fanden sich für zunehmendes Lebensalter ($p = 0,03$), zunehmende Anästhesiedauer ($p = 0,01$), niedrige Schulbildung ($p = 0,002$), zweite Operation ($p = 0,03$), postoperative Infektionen ($p = 0,04$) und respiratorische Komplikationen ($p = 0,05$) sowie für das jeweilige Studienzentrum ($p < 0,001$).

Bei 266 (25,8%) Patienten konnte zu diesem Zeitpunkt eine Verschlechterung der kognitiven Funktion nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse sind detailliert in der Dissertation von Finn Radtke (2005) dargestellt und werden in der aktuellen Dissertation nochmals erwähnt, wenn sie zum Vergleich bzw. der Dateninterpretation erforderlich sind.

6.5 Zweite postoperative Testung: Risikofaktoren einer POCD

Die zweite postoperative Testung wurde im Median 99 Tage (72–146) nach dem operativen Eingriff durchgeführt. Ausgewertet wurden alle Patienten, bei denen der erste und zweite postoperative Test adäquat durchgeführt worden war ($n = 910$) und gleichzeitig Informationen zum jeweilig untersuchten Merkmal vorhanden waren (die Informationen waren nicht für jedes Merkmal vollständig). Details finden sich nachstehend in **Tabelle 10**. Dort sind alle Faktoren zusammengetragen, die entweder in der Testung nach 1 Woche oder nach 3 Monaten prädiktiv für das Auftreten einer POCD waren. Zusätzlich werden Hypoxämie und Hypotension besonders betrachtet, da hier aus früheren Untersuchungen ein Kausalzusammenhang vermutet worden war.

Tabelle 10:

*Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und potentiellen Risikofaktoren
zum Zeitpunkt der ersten und zweiten postoperativen Testung*

Risikofaktor	1 Woche postoperativ			3 Monate postoperativ		
	Anzahl Patienten	Patienten mit POCD	p-Wert	Anzahl Patienten	Patienten mit POCD	p-Wert
Alter (Jahre)			0,03			0,001
60–69	586	135 (23%)		532	37 (7%)	
≥ 70	425	123 (29%)		378	53 (14%)	
Hypoxämie*	115	30 (26%)	n.s.	98	11 (11%)	n.s.
Hypotension†	229	60 (26%)	n.s.	214	51 (9%)	n.s.
Komplikation						
Respiratorische Komplikation	99	40 (40%)	0,05	88	12 (14%)	n.s.
Infektiöse Komplikation	91	30 (33%)	0,04	138	12 (9%)	n.s.
Zweit-Operation	24	13 (54%)	0,03	50	7 (14%)	n.s.
Dauer der Anästhesie (min)			0,01			n.s.
≤ 120	196	35 (18%)		179	2 (11%)	
121–240	503	121 (24%)		448	40 (9%)	
≥ 241	312	103 (33%)		283	4 (11%)	
Bildungsstand			0,002			n.s.
Weniger als Hauptschule	576	156 (27%)		518	47 (9%)	
Hauptschule	290	75 (26%)		260	26 (10%)	
Mehr als Hauptschule	145	31 (21%)		132	16 (12%)	
Benzodiazepin-Einnahme präoperativ	116	33 (28%)	n.s.	105	5 (5%)	0,03

Angegeben ist die absolute Zahl und der Anteil von Patienten mit nachgewiesener Verschlechterung der kognitiven Funktion bei gegebenem potentiellen Einflussfaktor.

POCD = postoperative kognitive Dysfunktion.

* Eine oder mehrere Episoden mit einer Sauerstoffsättigung ≤ 80% für mehr als 2 Minuten.

† Eine oder mehrere Episoden mit einem mittleren arteriellen Druck von ≤ 60% des Ausgangswertes für zumindest 30 min.

Die Zahl der Patienten, die 3 Monate nach der Operation eine Verschlechterung der kognitiven Funktion aufwiesen, betrug 94 (9,9%). Die Testung des englischen Kontrollkollektivs zeigte am zweiten Testzeitpunkt (1-Wochen Test) eine Verschlechterung der kognitiven Funktion bei 6 (3,4%), am dritten Testzeitpunkt (3-Monat Test) bei 5 Teilnehmern (2,8%). Der Unter-

schied zwischen Patientenkollektiv und englischer Kontrollgruppe war zu beiden Zeitpunkten signifikant ($p < 0,001$). Zwischen englischem und nationalem Probandenkollektiv hingegen bestanden keine signifikanten Unterschiede. **Tabelle 10** zeigt auch den Zusammenhang potentieller Einflussfaktoren mit einer postoperativ verschlechterten kognitiven Funktion zum Zeitpunkt der ersten und zweiten postoperativen Testung. Ausgewertet wurden jeweils alle Patienten, bei denen Daten zu Testergebnis und Einflussfaktor zur Verfügung standen.

Zum zweiten Testzeitpunkt (3 Monate nach der Operation) waren allein zunehmendes Patientenalter ($p < 0,001$) und die präoperative Einnahme von Benzodiazepinen (Odds Ratio 0,4; $p = 0,03$) von Relevanz. Für alle übrigen, zuvor beim ersten postoperativen Testzeitpunkt signifikanten Faktoren, konnte zum zweiten Testzeitpunkt kein Einfluss mehr nachgewiesen werden. Zur Assoziation mit der präoperativen Dauereinnahme von Benzodiazepinen ist anzumerken, dass bei 53 dieser 116 Patienten zum zweiten Testzeitpunkt die Medikation abgesetzt worden war. Bei keinem dieser 53 Patienten konnte eine verschlechterte kognitive Funktion festgestellt werden. Patienten mit fortgesetzter Benzodiazepin-Einnahme unterschieden sich in der Häufigkeit von POCD nicht vom restlichen Patientenkollektiv: bei Patienten mit neu begonnener Benzodiazepin-Einnahme lag die Häufigkeit von POCD bei 19%.

Das Auftreten von Hypoxämie in der postoperativen Phase wurde entsprechend der Höhe und der Dauer des pulsoxymetrisch gemessenen Abfalls der arteriellen Sauerstoffsättigung in verschiedene Kategorien eingeteilt. Eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung von 80% und weniger für eine kontinuierliche Dauer von mindestens 2 min fand sich bei 11% der Patienten. Eine Sauerstoffsättigung von 75% und weniger von mindestens 5 min kontinuierlicher Dauer fand sich bei 4%. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit nachgewiesener postoperativer kognitiver Dysfunktion bestand nicht.

Auch das Auftreten von Blutdruckabfällen wurde entsprechend den Unterschieden zum präoperativen Ausgangswert kategorisiert. Ein arterieller Mitteldruck von weniger als 60% des Ausgangswerts über einen Zeitraum von mehr als 30 min fand sich bei 23% der Patienten ein- oder mehrmals in der intra- und postoperativen Phase bis 24 h nach der Operation. Auch hierfür konnte ein statistisch signifikanter Einfluss auf POCD nicht nachgewiesen werden.

Die Kombination von postoperativer Hypoxämie und Hypotension nach den oben genannten Definitionen fand sich bei 7 Patienten. Zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Testung

konnte bei keinem dieser Patienten eine Verschlechterung der kognitiven Funktion festgestellt werden.

Auf dem Boden dieser Resultate muss die primäre Hypothese zurückgewiesen werden, dass dem Auftreten von peri- und postoperativen Phasen mit hypoxämischen und/oder hypotensiven Ereignissen ein entscheidender Einfluss bei der Entstehung einer POCD zukommt.

6.5.1 Andere potenzielle Risikofaktoren

Wie eingangs geschildert, wurden in ISPOCD1 multiple potenzielle Risikofaktoren untersucht. Keine Assoziationen waren nachweisbar zwischen dem Nachweis einer POCD 3 Monate nach Operation und den folgenden Faktoren:

- ASA-Gesundheitszustand
- Vorerkrankungen:
 - *kardial*
 - *periphere Ischämie*
 - *Kopfverletzung*
 - *Krebserkrankung*
 - *pulmonal*
 - *Schlaganfall*
 - *Vorhofflimmern*
- Delirium
- Langzeit-Intensivaufenthalt
- Operations-Typ
- Anästhesietechnik
- Hauptmedikamentenklassen: Schmerzmedikation, Antihypertensiva, Diuretika
- postoperatives Schmerzmanagement
- perioperatives Flüssigkeitsmanagement
- Geschlecht
- Nikotinkonsum
- Alkoholkonsum
- Blutverlust

6.5.2 Leistungsfähigkeit und Depression als Risikofaktoren für POCD

Die Selbstbeurteilung der eigenen kognitiven Leistungsfähigkeit nach Broadbent war ohne Verbindung zur festgestellten objektiven Verschlechterung der kognitiven Funktion. Dem-

nach wird eine POCD vom Betroffenen nicht als solche wahrgenommen bzw. empfunden. Ebenso verhielt es sich für die Abwesenheit eines Zusammenhangs zwischen POCD und depressiver Verstimmung (Depressionsskala nach Zung). Neuauftreten einer POCD war demnach nicht verbunden mit einer mit diesem Instrument fassbaren depressiven Verstimmung.

6.5.3 Assoziation von kognitiver Dysfunktion und Alltagsaktivität

Die Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens (*activities of daily living*) zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Testung korrelierten signifikant mit verschlechterter kognitiver Funktion ($p < 0,005$) (**Tabelle 11**).

Tabelle 11:

Assoziation von Aktivitäten des täglichen Lebens und Verschlechterung einer kognitiven Dysfunktion zum Zeitpunkt des zweiten Tests (3 Monate postoperativ)

	Änderung des Ergebniswerts der Aktivitäten des täglichen Lebens										
	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
Alle Patienten (n=939)											
<i>n</i>	6	11	19	53	89	697	42	12	7	0	3
<i>%</i>	0,6	1,2	2,0	5,6	9,5	74,2	4,5	1,3	0,8	0,0	0,3
POCD nein (n=847)											
<i>n</i>	4	9	16	48	79	631	40	11	6	0	3
<i>%*</i>	0,4	1,0	1,7	5,1	8,4	67,2	4,3	1,2	0,6	0,0	0,3
<i>%**</i>	0,5	1,1	1,9	5,7	9,3	74,5	4,7	1,3	0,7	0,0	0,4
POCD ja (n=92)											
<i>n</i>	2	2	3	5	10	66	2	1	1	0	0
<i>%*</i>	0,2	0,2	0,3	0,5	1,1	7,0	0,2	0,1	0,1	0,0	0,0
<i>%***</i>	2,2	2,2	3,3	5,4	10,9	71,7	2,2	1,1	1,1	0,0	0,0

* bezogen auf Grundgesamtheit von n=939

** bezogen auf „POCD nein“, n=847

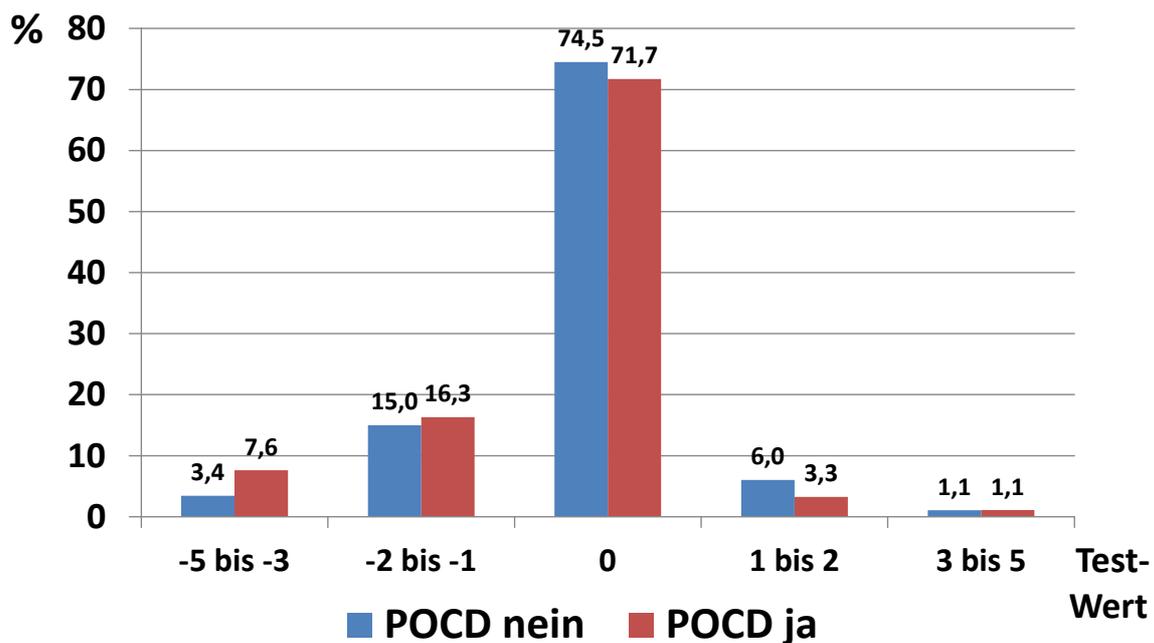
*** bezogen auf „POCD ja“, n=92

Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Testung waren geringfügig, statistisch aber signifikant mit verschlechterter kognitiver Funktion assoziiert ($p < 0,005$). **Tabelle 11** zeigt die Zahl der Patienten mit und ohne

nachgewiesener Verschlechterung der kognitiven Funktion (POCD) im Zusammenhang mit den Ergebniswerten der Aktivitäten des täglichen Lebens. Ein negativer Ergebniswert bedeutet Verschlechterung, ein positiver Ergebniswert Verbesserung in der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens im Vergleich zum Zustand vor der Operation. Ausgewertet wurden die Daten von 939 Patienten. **Abbildung 3** veranschaulicht diesen bedeutsamen Zusammenhang nochmals grafisch. Es wird deutlich, dass im Bereich von „-5 bis -3“ etwa doppelt so viele Patienten mit einer Verschlechterung der Aktivitäten des täglichen Lebens zu-recht kommen mussten, wenn postoperativ eine längerfristige POCD vorlag.

Abbildung 3:

*Zusammenhang zwischen postoperativ gemessener
Aktivität des täglichen Lebens und POCD*



7. Diskussion

Im Folgenden werden die 3-Monats-Ergebnisse der ISPOCD1-Studie systematisch diskutiert und mit anderen Forschungsergebnissen verglichen. Im Kontext der aktuellen Literatur werden die aktuell bekannten Entstehungsmechanismen der POCD kritisch bewertet, mögliche therapeutische Ansätze analysiert, und die überragende Bedeutung der ISPOCD1-Studie für die Entwicklung des Forschungsfeldes POCD aufgezeigt. Abschließend wird der Stellenwert der POCD bei der hausärztlichen Versorgung von älteren Patienten aus Sicht eines Allgemeinmediziners thematisiert.

7.1 Inzidenz der POCD: Die ISPOCD1-Studie im internationalen Vergleich

Nach ISPOCD1 beträgt die 7-Tage-Inzidenz von POCD, nach großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen, 25,8% [23,1–28,5%] und liegt nach 3 Monaten mit 9,9% [8,1–12,0%] deutlich niedriger. Diese Inzidenzen liegen im Vergleich mit allen anderen bis heute berichteten vergleichbaren Studien im mittleren Bereich.

Tabelle 12 zeigt eine systematische Übersicht über die aktuelle Studienlage (Stand April 2020) zur Inzidenz der POCD nach großen, nicht-kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten über 55 Jahre unter Einbeziehung publizierter, kontrollierter Studien. Der Begriff Kontrollgruppe bezieht sich hierbei nicht auf einen randomisierten Vergleichsarm, sondern auf eine parallel mitgeführte Gruppe von alters- und geschlechts-gematchten Probanden, die nicht operiert worden waren. ISPOCD1 war in dieser Hinsicht eine Standard-setzende Studie: sie berichtete erstmals in einer hochqualitativ phänotypisierten und ausreichend großen Fallzahl in einem multizentrischen, gleichzeitig jedoch streng standardisierten Studiendesign, über Inzidenzraten, die sich in späteren Studien recht genau reproduzieren ließen.

Die auf Basis der ISPOCD1 konsentierten einheitlichen Protokolle für die Definition und Testung von POCD erlauben es, die Studienergebnisse sämtlicher anderer Studien zu diesem Thema miteinander in einen vergleichenden Kontext zu bringen. Auch im Hinblick auf die eingesetzten Kontrollgruppen wurde in diesen Studien auf Vergleichbarkeit von Testintervallen und -zeitpunkten geachtet.

Tabelle 12:

*Inzidenz von POCD nach großen, nicht-kardiochirurgischen Eingriffen
bei Patienten über 55 Jahren mit Angabe des Zeitraumes der Nachuntersuchung*

Zeitspanne zwischen Operation und Test	Anzahl Studien	Inzidenz in Kontrollgruppe	Inzidenz in Patientengruppe	Literatur (#Referenz)
7–21 Tage	8	–	7–71%	4; 30; 41; 72; 82; 89; 96; 109
	7	0–6%	0–41%	8; 14; 16; 21; 48; 59; 61
22–132 Tage	5	–	0–56%	4; 23; 37; 72; 89; 95
	8	0–3%	0–15%	8; 14; 16; 21; 33; 48; 61
6 Monate–1 Jahr	2	–	0–35%	23; 95
	4	12%; 3 x unv.*	9% 2 x unv.*; 1 x verb.*	8; 32; 33; 35
>1 Jahr	2	11%; 1 x unv.*	10%; 1 x unv.*	^{2; 32}

Stand April 2020.

*Nur qualitative Veränderungen in Bezug auf den Ausgangswert vor der Operation berichtet.

unv. = unverändert; verb. = verbessert

Interessanterweise findet sich auch in Studien, die deutlich jüngere Alterskollektive untersuchten, zumindest initial signifikant häufig POCD (Altersgruppe der 40- bis 60-Jährigen bei Johnson et al.⁴⁴; Altersgruppe der 18- bis 39-Jährigen bei Monk et al.⁶¹). Im Gegensatz zu ISPOCD1 war POCD in diesen Altersgruppen nach 3 Monaten jedoch nicht mehr nachweisbar.

Nach **kleineren** chirurgischen Eingriffen zeigten in einer Studie von Canet et al.¹⁴ 22 von 323 Patienten (6,8% [4,3–10,1%]) eine POCD 7 Tage nach dem Eingriff. Nach 3 Monaten lag die Inzidenz der POCD unverändert auf gleichem Niveau (6,6% [4,1–10,0%]).¹⁴ In ISPOCD1, bei großen Eingriffen, war die 7-Tage-Inzidenz der POCD mit 25,8% [23,1–28,5%] deutlich höher und war nach 3 Monaten auf 9,9% [8,1–12,0%] und somit um ein Drittel gesunken. Diese Zusammenhänge werden im Kapitel 7.2 detailliert besprochen. Zusätzlich wurden in der Studie von Canet et al. bedeutsame Vorteile gesehen, wenn kleine chirurgische Eingriffe ambulant durchgeführt worden waren statt stationär: das Risiko für POCD lag um den Faktor 2,8 (1,2–6,3) höher, wenn im stationären Setting behandelt wurde.¹⁴

7.2 Frühe versus späte Inzidenz

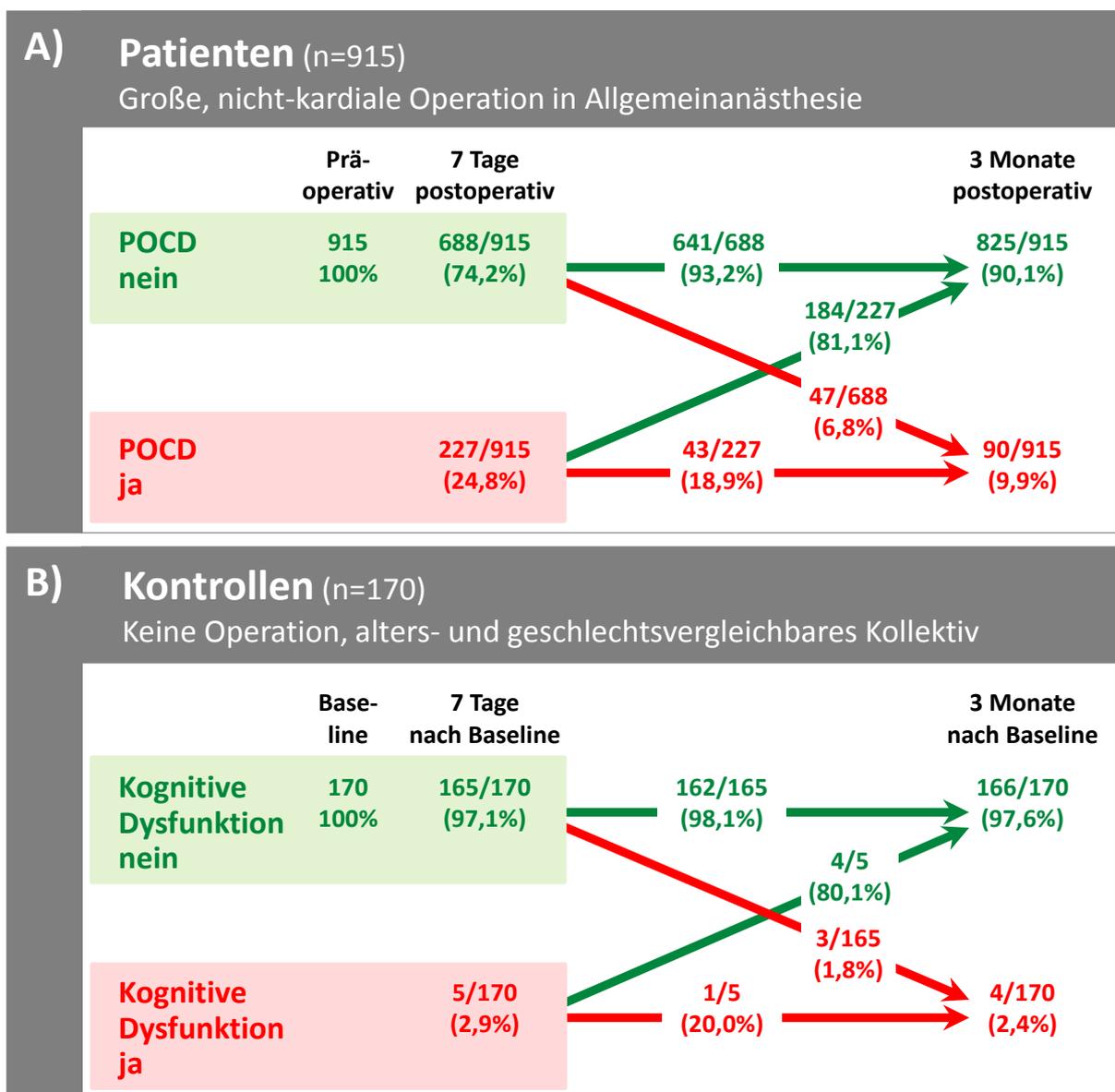
Im Rahmen der ISPOCD1-Studie litten etwa 10% aller Patienten 3 Monate postoperativ an einer POCD. In einer nachgeschalteten Analyse der Daten aus ISPOCD1 wurde spezifisch die frühe der späten POCD-Inzidenz gegenübergestellt.⁷⁵ Dies ist in **Abbildung 4** illustriert.

Abbildung 4:

Inzidenz der POCD 7 Tage und 3 Monate nach Operation

(bezogen auf ISPOCD1-Studienteilnehmer, die alle Tests bis 3 Monate absolvierten)

sowie bei vergleichbaren nicht-operierten Kontrollen (adaptiert nach [60])



Die Subgruppenanalyse (**Abbildung 4**) zeigt weiterhin, dass bei etwa 19% (43/227) der Patienten, die 7 Tage postoperativ kognitive Dysfunktion aufwiesen, diese nach 3 Monaten noch persistierte.

Bisher unerwähnt blieb jedoch der Befund, dass fast 7% (47/688) der Patienten, die am 7. postoperativen Tag **noch POCD-frei waren**, im Laufe der nächsten 3 Monate eine POCD entwickelten. Das bedeutet jedoch, dass mehr als die Hälfte aller Patienten, die nach 3 Monaten eine POCD aufwiesen, zum Zeitpunkt 7 Tage nach Operation noch POCD-frei waren. Somit hat einerseits die 7-Tages-POCD eine recht hohe Wahrscheinlichkeit zu persistieren (ca. 19%), zum anderen besteht ein hoch-relevantes Risiko, im Langzeitverlauf eine POCD zu entwickeln – selbst wenn diese bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus (noch) nicht bestand. Interessanterweise sind die korrespondierenden Prozentsätze bei gesunden Probanden auf ähnlichem Niveau, wenngleich die absoluten Zahlen natürlich deutlich niedriger liegen: Bei 20% mit zum Zeitpunkt 7 Tage neu aufgetretener kognitiver Dysfunktion bestand diese auch noch nach 3 Monaten; 75% der Probanden mit kognitiver Dysfunktion nach 3 Monaten waren zum Zeitpunkt 7 Tage noch unauffällig gewesen. Dieser Befund lässt sich somit dahingehend interpretieren, dass eine kognitive Dysfunktion ein Phänomen darstellt, dessen Entstehung durch eine große nicht-kardiale Operation – die ja auch wiederum das Surrogat einer höhergradigen Allgemeinerkrankung darstellt – akzelerierter entstehen kann, als bei gesunder Allgemeinbevölkerung. In diesem Kontext zeigt sich als Schwäche der ISPOCD1 Studie, dass die Kontrollgruppe zwar alter- und geschlechtsvergleichbar war, aber nicht vergleichbar war hinsichtlich ihrer Morbidität.

Entgegen der Studienhypothese waren weder Hypoxämie noch arterielle Hypotension mit dem Auftreten einer POCD assoziiert. Auch für nahezu alle anderen prä- oder postoperativ erfassten Faktoren fand sich kein signifikanter Zusammenhang, so dass keine Faktoren gefunden wurden, die die Entstehung einer POCD möglicherweise begünstigen oder mit denen das Auftreten verhindert werden könnte. Auch für die Faktoren, die in signifikantem Zusammenhang mit dem Auftreten von kognitiver Dysfunktion 7 Tage nach der Operation standen, also Bildungsstand, Anästhesiedauer, Zweitoperation, postoperative Infektion und respiratorische Komplikationen, bestand drei Monate nach der Operation keine Assoziation mehr.

Die ISPOCD1-Daten zeigen, dass bei mehr als der Hälfte aller Patienten, die 3 Monate postoperativ an einer POCD leiden, diese Dysfunktion während des stationären Aufenthaltes noch nicht bestand bzw. noch nicht detektiert werden konnte. Dies wiederum wirft wichtige Fragen auf im Hinblick auf den idealen Messzeitpunkt zur Erfassung einer POCD. Eine frühe Messung (z.B. 7 Tage postoperativ) bedeutet einerseits, dass etwa die Hälfte aller späteren

POCD-Fälle möglicherweise zu diesem Zeitpunkt noch nicht erkannt werden kann. Andererseits wird die hohe Regenerationsfähigkeit der kognitiven Funktion nicht berücksichtigt, denn bei ca. 80% der initial von kognitiver Dysfunktion Betroffenen war zum 3-Monats-Zeitpunkt keine POCD mehr nachweisbar.

Fast 7% der am 7. postoperativen Tag POCD-freien Patienten wiesen nach 3 Monaten eine POCD auf, während dieser „*shift*“ nur bei etwa 2% der Kontrollen beobachtet wurde. Fast 10% der Patienten wiesen nach 3 Monaten eine POCD auf, während die normale Prävalenz in der Kontrollgruppe bei 2,4% lag. Somit ist das im Zuge des Krankenhausaufenthaltes mit begleitender Operation bestehende Risiko für eine POCD um den Faktor 4 erhöht. Dies könnte bedingt sein durch die Hospitalisierung selbst, oder durch die, die Hospitalisierung auslösende Erkrankung. Dessen ungeachtet wurden in der vorliegenden Studie keine Faktoren (außer dem starken Einfluss von Alter und dem geringen Einfluss des Absetzens einer Benzodiazepin-Therapie) identifiziert, die mit einem erhöhten 3-Monatsrisiko für eine POCD verbunden waren. Dies legt die Schlussfolgerung nahe, dass der durch die Operation und durch die Anästhesie als solches verursachte kognitive Schaden wohl nur zu einem viel kleineren Anteil als bisher vermutet zur Entwicklung einer POCD während eines stationären Aufenthaltes POCD beiträgt.⁵⁹

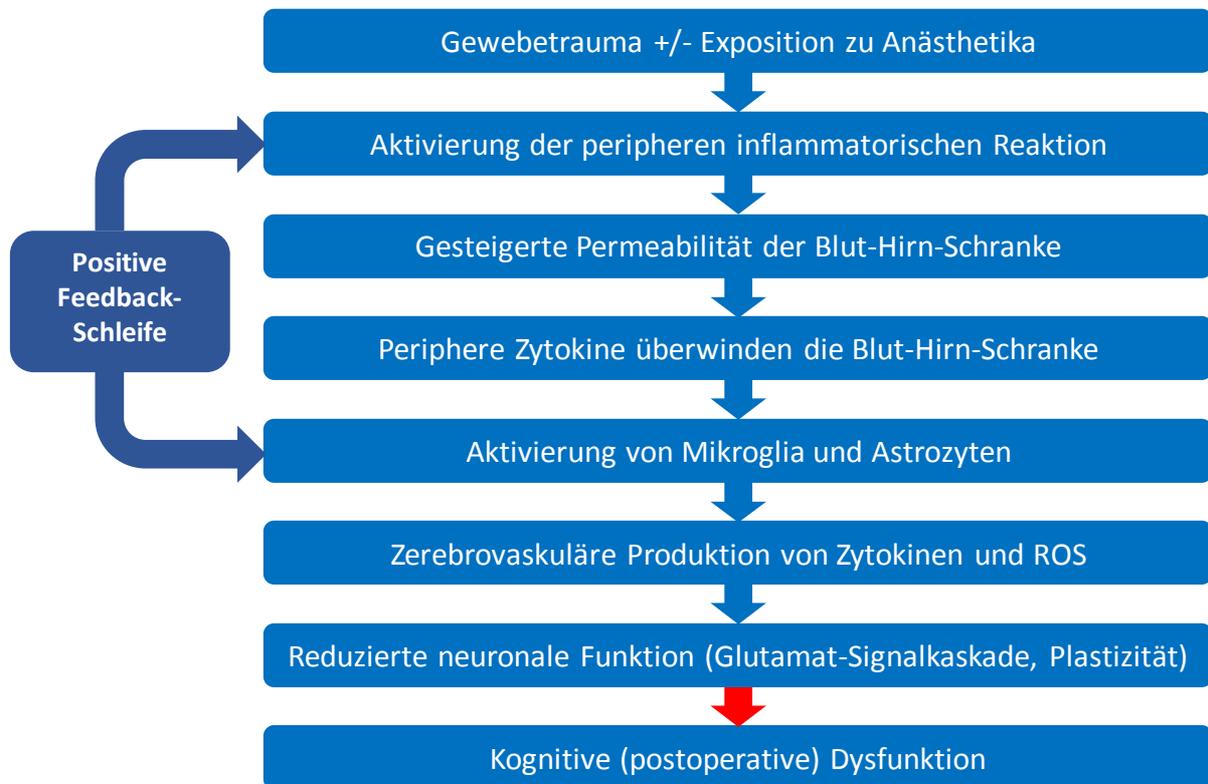
7.3 Multifaktorielle Genese der peri- und postoperativen kognitiven Dysfunktion

Obwohl POCD ein häufig zu beobachtendes postoperatives Syndrom darstellt, sind die exakten Auslöser oder Risikofaktoren immer noch schlecht erfasst und verstanden. Die o.g. Risikofaktorgruppen und -konstellationen lassen sich in einer pathogenetischen Hypothese zusammenführen (Übersicht in⁸⁴).

Daten aus Tier- und Humanversuchen legen demnach nahe, dass es infolge eines peripheren chirurgischen Traumas zu einer entzündlichen Schädigung des ZNS durch Beeinträchtigung der Blut-Hirn-Schranke kommt. Diese führt zu einer Störung der neuronalen Hirnaktivität, die sich in einer POCD manifestiert. Jede Komponente ist dabei reguliert durch eine Vielzahl entzündlicher Mediatoren, die nachstehend diskutiert werden. **Abbildung 5** fasst den Regelkreis zusammen. Diese Ereigniskaskade kann bei älteren Patienten auch erst protrahiert auftreten.^{2; 88}

Abbildung 5:

Hypothetischer pathophysiologischer Regelkreis zur Entstehung der POCD (adaptiert nach⁹¹)



7.3.1 Peripheres Trauma als Trigger zentralnervöser Inflammation

Vermittelt durch proinflammatorische Zytokine bewirkt (aseptisches) chirurgisches Trauma eine zunächst lokale Entzündungsreaktion. Angeregt durch das lokale Trauma setzen ortständige Zellen passiv sog. „kleine Biomoleküle“ (DAMPs, *damage associated molecular patterns*) frei.^{104; 108} Eine besondere Rolle kommt möglicherweise einem bestimmten DAMP zu, nämlich HMGB1 (*high molecular group box-1 protein*).⁵⁶

Dieses bindet an TLRs (*Toll-like receptors*) sowie RAGE (*advance glycosylation end products*) auf der Zellmembran peripher zirkulierender, aus dem Knochenmark freigesetzter Monozyten. Im Ratten-Tierversuch konnte gezeigt werden, dass chirurgisches Trauma aber auch Anästhesie mit einer gesteigerten Expression von HMGB1 im Hippocampus assoziiert ist.³⁶ Auch beim Menschen fand sich nach chirurgischen Eingriffen eine Korrelation der Plasmaspiegel von HMGB1 mit dem Ausmaß der Inflammation.⁹¹

Bei Nagern sind erhöhte Spiegel von HMGB1 mit kognitiver Dysfunktion verbunden, die sich wiederum durch HMGB1 Inhibitoren abschwächen lässt.^{51; 100; 104} Konsistent damit fanden sich erhöhte HMGB1 Spiegel bei Patienten mit POCD nach gastrointestinalen chirurgischen

Operationen.⁵³ Nach Bindung an HMGB1 aktivieren sowohl TLR-4 wie auch RAGE den nukleären Faktor (NF) kappa B, so dass eine proinflammatorische Zytokin-Kaskade angeregt wird (u.a. Interleukin-1 beta, Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor alpha. Über eine positive Feedback-Schleife wird dann die inflammatorische Reaktion amplifiziert und kognitive Dysfunktion gefördert.⁹¹ Zwischen dem Tiermodell und den Beobachtungen am Menschen bestehen ausgeprägte Analogien, die diese Hypothese stützen.⁸⁴

7.3.2 Störung der Blut-Hirn-Schranke und mikrogliale Aktivierung

Über COX-2 Hochregulation und Produktion von Matrix-Metalloproteinasen (MMP-9) schädigen periphere proinflammatorische Zytokine (z.B. lokal produzierte Prostaglandine) die Blut-Hirn-Schranke durch eine Zerstörung der *tight junctions* an den neurovaskulären Endothelzellen.⁷⁸ Auf diese Weise erreichen die Zytokine ungehindert das ZNS mit der Folge, dass die aus dem Knochenmark freigesetzten Monozyten über die sog. mikrogliale Aktivierung eine schädliche Immunantwort hervorrufen können. Mikrogliazellen sind ortsständige Makrophagen des ZNS, die durch das ZNS-Mikromilieu normalerweise im inaktiven Zustand gehalten werden. Werden sie jedoch aktiviert, amplifizieren sie die Neuroinflammation und können POCD bedingen.¹⁰⁷

7.3.3 Oxidativer Stress und Antioxidantienmangel

Unabhängig von den oben geschilderten Mechanismen können operative Eingriffe dem Körper Antioxidantien entziehen und so oxidativen Stress hervorrufen.⁹¹ Superoxid-Radikale generieren ROS (*reactive oxygen species*), die Nervengewebe direkt schädigen können. Aktivierte Mikroglia wiederum setzen einerseits ROS stimuliert durch HMGB1 frei, können aber auch selbst HMGB1 produzieren und so eine weitere positive Feedback-Schleife erzeugen, die die inflammatorische Schädigung verstärkt.⁹⁹

7.3.4 Funktionelle Auswirkungen der zentralnervösen Inflammation

Die o.g. Prozesse beeinträchtigen massiv die Funktion des Hippocampus, der für Gedächtnisleistungen und einen Großteil der kognitiven Leistungsfähigkeit verantwortlich ist.⁷⁹ Die genauen Prozesse sind noch nicht voll aufgeklärt, werden aber über Regelkreise gesteuert, die als LTP (*long-term potentiation*) bekannt sind. Proinflammatorische Zytokine beeinträchtigen die Regulation der hippocampalen Neurotransmitter. Sie können exzitatorische Nervenzellen

zerstören⁷⁹ und so direkt eine kognitive Dysfunktion hervorrufen, vermutlich über eine Glutamat-vermittelte Schädigung der Neuronen bis hin zum neuronalen Zelltod.⁶⁹

7.3.5 Der cholinerge anti-inflammatorische Effekt

Das cholinerge System reguliert über einen vagalen Reflexbogen die inflammatorische Antwort und trägt über Netrin-1, einem Protein, das die Zellmigration steuert, zur Stabilisierung der Blut-Hirn-Schranke bei.⁸⁶ Zusammenhänge zwischen der Plasmakonzentration von Anticholinergika, Katecholaminen oder Serotonin mit der Hirnleistung sind gut dokumentiert.¹⁰³ Ein zerebrales cholinerges Defizit, Anticholinergika oder ein Überschuss monoaminerger Neurotransmitter wie Dopamin, Noradrenalin oder Serotonin werden als wichtiger potenzieller Auslöser von kognitiver Dysfunktion diskutiert, ohne dass jedoch eindeutig geklärt ist, ob der hier nachweisbare cholinerge anti-inflammatorische Effekt eine tragende Rolle spielt.^{46; 70; 102} Diese Ätiologie ist vermutlich auch für nicht-operierte Patienten relevant.⁴⁶

7.3.6 Dysregulation endogener hormoneller Stress-Systeme

Jede größere Operation hat klinisch relevante Auswirkungen auf die Ausschüttung und zirkadiane Rhythmik von Stresshormonen.⁵⁸ Vor und nach großen Operationen kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von Dopamin und Kortisol sowie begleitend zu einem Serotoninmangel. Insbesondere der Hyperkortisolismus wurde in Verbindung mit der Entstehung von POCD gebracht.⁸⁷

7.3.7 Unerkannte peri- und postoperative Schlaganfälle

Weniger als 1% der erwachsenen Patienten erleiden nach einem großen, nicht-kardiochirurgischen Eingriff einen klinisch auffälligen Schlaganfall (*overt stroke*).⁵⁷ Über die Inzidenz klinisch inapparenter Schlaganfälle (*covert stroke, silent stroke*) hingegen ist sehr wenig bekannt, weil weder Screening auf POCD, noch zerebrale Bildgebung zum postoperativen Standard gehören. Eine aktuelle Beobachtungsstudie untersuchte das Auftreten von mittels MRT nachweisbaren, klinisch jedoch inapparenten Schlaganfällen und deren Assoziation mit POCD nach 12 Monaten.⁶³ Aus einer Gesamtmenge von 1114 Studienteilnehmern (mittleres Alter 73±6 Jahre) konnte bei 7% ein perioperativer *covert stroke* gefunden werden. Unter den Teilnehmern, die die 12-Monatsuntersuchung abschlossen, fand sich eine

POCD bei 42% der Patienten mit *covert stroke*, im Gegensatz zu 29% der Patienten ohne MRT-nachweisbaren Schlaganfall.

Covert stroke war zudem assoziiert mit postoperativem Delir (Hazard Ratio 2,2) sowie apparentem Schlaganfall oder transitorischer ischämischer Attacke nach 12 Monaten (Hazard Ratio 4,1). Die Autoren folgerten hieraus, dass perioperativer *covert stroke* eine bedeutende Ursache für das Auftreten einer POCD im Langzeitverlauf nach nicht-kardiologischen Operationen darstellt. Die Erfassung von POCD in ISPOCD1 erfolgte im Vergleich hierzu allerdings wesentlich konservativer und vermutlich präziser. Dennoch unterstreicht die Studie der NeuroVisions Investigator Group das diagnostische Potenzial serieller Testung (psychologische Test und Kopf-MRT) und die davon möglicherweise ableitbaren präventiven und therapeutischen Strategien.⁶³

7.4 Besonderheiten des Gehirns beim älteren Menschen

Zunehmendes Alter induziert profunde Veränderungen in der Struktur und Funktion des Gehirns. So sinkt der Anteil des Gehirns am intrakraniellen Volumen von 95% auf etwa 80%. Gleichzeitig wird eine Dilatation des Volumens des dritten Ventrikels bis zu einem Faktor 3 beobachtet.⁷¹ Die Anzahl der Neuronen nimmt parallel dazu substantiell ab. Die größten Verluste werden hierbei in den Gehirnregionen von Kortex, Hippocampus und Kleinhirn beobachtet. Begleitend kommt es zur Reduktion der dendritischen Vernetzung und Zahl an neuronalen Synapsen, während Zellstrukturen wie Astrozyten und Mikroglia zunehmen. Funktionale altersbedingte Beeinträchtigungen werden im Hinblick auf die Aktivität der Neurotransmittersysteme im Gehirn beobachtet.⁷¹ Insbesondere das mit POCD in Verbindung gebrachte cholinerge System wird durch eine Reduktion der Cholin-Acetyl-Transferase geschwächt.⁷¹ Allerdings fehlt hier bisher der Nachweis, dass diese Veränderungen einen direkten Einfluss auf die Entstehung von POCD beim Menschen haben.

7.5 Externe Faktoren in der Entstehung der POCD und ihre Bedeutung für die Forschung

Ein wesentlicher, bislang nicht systematisch untersuchter Faktor für das Auftreten von POCD könnte in den **Begleitumständen der Hospitalisierung eines Patienten** zu finden sein, z.B. elektiver versus Notfalleingriff. Eine neue, prospektive Kohortenstudie aus dem *Rush Memory and Aging Project* stützt diese Sichtweise.⁴² Der kognitive Status von 777 Patienten (mittleres Alter 80±7 Jahre) wurde mittels einer Testbatterie prä- und post-Hospitalisierung über

den Verlauf von 6 Jahren erfasst. Patienten, die in dieser Zeit nicht hospitalisiert wurden, zeigten im *global functioning score* einen moderaten Verlust über die Zeit (negativer *slope*: -0,05/Jahr). Patienten, die im Studienzeitraum hospitalisiert wurden, zeigten bis zu ihrer Hospitalisierung einen ähnlichen Verlauf wie nicht-hospitalisierte Patienten (*slope*: -0,06/Jahr). Nach der Hospitalisierung verdoppelte sich jedoch der kognitive Funktionsverlust nahezu (*slope*: -0,11/Jahr; $P < 0,05$). Die Autoren fanden auch heraus, dass Patienten, die nicht-elektiv (also Notfallmäßig) hospitalisiert wurden, ein besonders hohes Risiko hatten, von einer akzelerierten kognitiven Funktionseinbuße betroffen zu sein.⁴²

In Zusammenschau mit den Ergebnissen der ISPOCD1-Studie und der in **Abbildung 3** beschriebenen Prozesse ergeben sich wichtige Implikationen für die künftige Forschung. Die kognitive Hirnleistung ist ein Prozess, dessen Dynamik bisher nicht hinreichend aufgeklärt ist. Unsere Untersuchungen in ISPOCD1 zeigten, dass sowohl kurz nach der Operation als auch im mittelfristigen Verlauf eine beträchtliche Anzahl von Patienten eine kognitive Dysfunktion entwickelt, die kognitive Leistungsfähigkeit aber im Verlauf auch wiedererlangt werden kann. Es ist davon auszugehen, dass dieser dynamische Prozess nach 3 Monaten nicht beendet ist, sondern weiterhin von vielen patientenabhängigen und externen Faktoren beeinflusst bleibt und möglicherweise auch beeinflusst werden kann. In Kapitel 7.7 und 7.8 werden diese Faktoren diskutiert und sich daraus ergebende Behandlungschancen und Management-Ansätze aufgezeigt.

7.6 Die ISPOCD Testbatterie als diagnostischer Standard der POCD-Diagnostik

POCD beschreibt zusammenfassend Einschränkungen in einer Vielzahl kognitiver Domänen, wie Gedächtnis (*memory*), Informationsverarbeitung (*information processing*) und ausführende Funktionen (*executive functions*). Dabei wird von den Patienten die abnehmende Gedächtnisleistung häufig als die am stärksten belastende Auswirkung angesehen und führt oft auch zu beruflicher Beeinträchtigung. Während also einerseits ein hochrelevantes patientenspezifisches und gesundheitsökonomisches Problem vorliegt, gibt es bis dato keinen international akzeptierten Konsensus zur Diagnose der POCD mittels **eines einzigen spezifischen Tests**. Vielmehr wird zur Diagnose eine Testbatterie von mehreren neuropsychologischen Tests verwendet. Hinzu kommt, dass POCD sich selten bereits in den ersten Tagen nach einem operativen Eingriff zeigt, sondern im Gegenteil in der Mehrzahl erst klinisch apparent

wird, wenn der Patient oder sein Umfeld von bisher nicht gekannten Schwierigkeiten berichten.

Durch die ISPOCD Studiengruppe wurde erstmalig eine Testbatterie etabliert, die es ermöglicht, die für POCD charakteristischen geringen kognitiven Defizite zu erkennen. Vor allem die Tests für die Bereiche Aufmerksamkeit (*attention; stroop colour word test*), Gedächtnis (*memory; visual verbal learning test*), sensomotorische Geschwindigkeit (*sensorimotor speed; letter-digit substitution test & concept shifting test*) und kognitive Flexibilität (*cognitive flexibility; stroop colour word test & letter-digit substitution test*) haben sich als in hohem Maße relevant geeignet erwiesen. Die Durchführung dieser 4 standardisierten Tests erlaubt eine vertiefte und sensitive Testung kognitiver Fähigkeiten und beansprucht etwa 30 min. Die Durchführung erfordert jedoch geschultes Personal und bedarf besonderer Umgebungsbedingungen, in denen die Untersuchungen ungestört erfolgen können.

Ein wesentlicher Fortschritt in der POCD-Testdiagnostik war die durch die ISPOCD-Gruppe getriggerte Erarbeitung und Bereitstellung normativer Datensätze. Alters- und geschlechts-gematchte Personen gehen in die Auswertung mit ein (Kalkulation von Z-Scores) und ermöglichen erst so eine internationale Vergleichbarkeit von Untersuchungsergebnissen.⁷⁴ Die Bedeutung der Z-Transformation liegt weiterhin darin, dass auf diese Weise die intra-individuellen Einflüsse berücksichtigt werden können und auch ein Composit Z-Score berechnet werden kann, der geringe Abweichungen in mehreren Tests zusammenfasst.

Die Definition einer POCD fordert eine relevante Verschlechterung der postoperativen im Vergleich zur präoperativen Testperformance. Wie unter Punkt 4.5 ausgeführt, gründete sich die Diagnose einer POCD nach ISPOCD-Definition auf das Vorliegen entweder von 2 Tests mit Z-Scores $>1,96$ Standardabweichungen oder auf einen Composit-Z-Score $>1,96$ Standardabweichungen. Insgesamt bedient sich somit die ISPOCD-Studiengruppe einer recht konservativen Definition einer POCD, was die klinische Bedeutung der Ergebnisse unterstreicht. Während die ISPOCD-Studiengruppe für die Diagnose eine Abweichung vom Mittelwert von mindestens 2 Standardabweichungen im Vergleich zu den normierten Kontroll-datensätzen fordert, akzeptieren andere Studien bereits geringere Abweichungen (1 oder 1,5 Standardabweichungen).⁸³ Diese Herangehensweise wurde jedoch kritisiert, weil dabei der sog. *floor and ceiling effect* ungenügend Berücksichtigung finden würde.⁷⁴ Der *floor effect* beschreibt den Umstand, dass ein Patient in der ersten Testung ein Minimum an Score-Punkten erreichen muss, damit überhaupt eine zuvor als Verschlechterung definierte

Abweichung nachweisbar wird. Dies bedeutet, dass besonders eine schlechte initiale Testperformance dazu führt, dass eine weitere Verschlechterung postoperativ nicht mehr darstellbar ist. Beim *ceiling effect* schneiden Patienten präoperativ so gut ab, dass sie postoperativ – trotz eigentlich relevanter Verschlechterung – noch als gesund bewertet werden (aufgrund ihrer „kognitiven Reserve“ wird die Verschlechterung unterbewertet). Mit Hilfe der Z-Scores lassen sich diese, die Diagnostik störenden Einflüsse, besser kontrollieren.

Darüber hinaus hat die Studie auch aufgezeigt, dass *state-of-the-art* POCD-Diagnostik einen erheblichen personellen, logistischen und zeitlichen Aufwand darstellt, der zur Erhebung klinisch relevanter Informationen unerlässlich ist, da andernfalls sowohl die falsch-positiven- wie auch die falsch-negativen Raten inakzeptabel hoch sind.

Zusammenfassend lässt sich konstatieren, dass derzeit im klinischen Alltag nach diesen Maßstäben eine sachgerechte POCD-Diagnostik praktisch nicht stattfindet bzw. nicht stattfinden kann. Dies ist sicherlich ein wesentlicher Grund dafür, dass Risikofaktoren, Verläufe und prognostische Auswirkungen der POCD in ihren verschiedenen Schweregraden, wie auch die potenziellen präventiven bzw. therapeutischen Ansätze bis dato noch unbefriedigend verstanden sind.

7.7 Therapeutische Ansätze

In den letzten beiden Dekaden hat die Forschung zu POCD große Fortschritte gemacht. Allerdings haben die bisherigen Ergebnisse noch keinen Eingang in die klinische Routine gefunden. Es werden nachfolgend die Substanzklassen und therapeutischen Variationen vorgestellt, zu denen bereits konkrete Überlegungen für die allgemeine klinische Anwendung bestehen oder Studien derzeit durchgeführt werden.

Antiinflammatorische Substanzen

- a. **COX-2 Inhibitoren.** Die Zyklooxygenase (COX) ist verantwortlich für die Prostaglandin-Biosynthese und kann auch die Blut-Hirn-Schranke beeinträchtigen. COX-2 ist ein wichtiger Mediator der Neuroinflammation.^{25; 98} Die selektive Hemmung der COX-2 ist ein vielversprechendes Target zur Verhinderung einer POCD. In 2 randomisierten Studien (mit Parecoxib und Celecoxib) konnte die anti-inflammatorische Wirkung bestätigt und die POCD Inzidenz 1 Woche postoperativ gesenkt werden. Die Effekte nach 3 Monaten hingegen waren neutral im Vergleich zur Placebogruppe.^{110; 111}

- b. Dexamethason.** Obwohl die antiinflammatorischen Effekte sehr gut beschrieben sind, ist der Stellenwert dieses Ansatzes im Kontext der Behandlung der POCD noch unklar. Im Tierexperiment an männlichen Ratten wurde gezeigt, dass unter Dexamethason-Schutz die durch Sevofluran getriggerte Ausbildung von Gedächtnisdefiziten verbessert war.⁴⁵ Die Translation im humanen Versuch war bis dato nicht erfolgreich.⁶⁷ Derzeit wird eine randomisierte Studie hierzu durchgeführt (ClinicalTrials.gov identifier NCT01332812).
- c. Minocyclin.** Es handelt sich hierbei um ein Tetrazyklin der zweiten Generation, das im Tierversuch kognitive Defizite nach zerebraler Ischämie, Alzheimer Erkrankung und Parkinson durch Hemmung der Neuroinflammation reduzierte.²⁸ Noch ist unklar, ob der Effekt anhaltend wirksam ist, da Studien nahelegten, dass die Aktivierung der Mikroglia lediglich verzögert, aber nicht aufgehalten wird.⁵² Mit dieser Fragestellung wird derzeit eine Phase III Studie durchgeführt (ClinicalTrials.gov identifier NCT02928692).
- d. Cholinergika.** Der cholinergische antiinflammatorische Pfad bietet theoretisch mehrere Optionen für die Anwendung vagusstimulierender Agenzien wie Physostigmin, Neostigmin und Cholinesterase-Inhibitoren, die im anästhesiologischen Kontext häufig verabreicht werden. Die Ergebnisse einer aktuellen Studie, die den Effekt von Neostigmin vs. Atropin vs. Sugammadex untersucht (ClinicalTrials.gov identifier NCT02419352), werden in Kürze erwartet. Vor dem Hintergrund einer vielversprechenden Pilotstudie mit Donepezil (in Deutschland seit 1997 zugelassen für die symptomatischen Behandlung der leichten bis mittelschweren Demenz vom Alzheimer-Typ),²² verabreicht über 12 Wochen nach koronarer Bypass-Operation, wird derzeit eine Kurzzeit-Interventionsstudie mit Donepezil durchgeführt (ClinicalTrials.gov identifier NCT02927522).

Antioxidantien

- e. Statine.** Diese Substanzen hemmen reversibel das Enzym HMG-CoA Reductase. Ein Stellenwert wird postuliert in der Behandlung der Demenz und des postoperativen Delirs. Bei POCD fand eine kleine randomisierte Studie nach *off-pump* Bypass-Operation

eine Verbesserung der Gedächtniseinbuße an Tag 6.²⁰ Nach aktueller Recherche (Stand 6/2020) laufen in diesem Segment keine Studien.

- f. N-Acetylcystein (NAC).** NAC ist ein Precursor der Glutathion-Synthese. NAC bremst die proinflammatorische Zytokinsynthese, einschließlich HMGB1, stimuliert die antiinflammatorische Zytokinsynthese und reduziert die mikrogliale Aktivierung.^{6; 31; 85} Substitution von NAC hat gemäß eines *Systematic Review* möglicherweise positive Effekte bei mehreren psychiatrischen Erkrankungen, wie Parkinson, Alzheimer-Erkrankung oder Hirntrauma.⁹² Aufgrund dieser Daten läuft derzeit eine größere randomisierte Studie (PANACEA trial: CTRN12614000411640), die den Effekt von NAC bei der Behandlung von POCD bei Patienten nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen über einen Zeitraum von 4 Tagen untersucht.⁹³

Neuroprotektive Substanzen

- g. Amantadin.** Diese dopaminerge Substanz ist etabliert in der Behandlung des M. Parkinson. *In vivo* verbessert Amantadin die Produktion des glialen *cell-line-derived neurotrophic factor* (GDNF), dem günstige Eigenschaften bei der Förderung glialen Wachstums, glialem Schutz und Hemmung der mikroglialen Aktivierung zugeschrieben werden.⁸¹ Derzeit läuft eine humane randomisierte Studie, um den Effekt einer 5-tägigen Gabe von Amantadin auf POCD zu evaluieren (ClinicalTrials.gov identifier NCT03527134).
- h. Dexmedetomidine.** Diese Substanz ist ein zentral wirksamer präsynaptischer alpha-2 Rezeptorantagonist und wird auf der Intensivstation und im Operationssaal zur Sedierung eingesetzt. Die Substanz hemmt die Norepinephrin-Freisetzung aus den adrenergen Neuronen des *locus coeruleus*,⁷³ in der Folge kommt es zur verstärkten Freisetzung von HMGB1 und vagotoner Stimulation. Die Bolusgabe von Dexmedetomidine reduziert die Freisetzung von proinflammatorischen Zytokinen und verminderte in Pilotuntersuchungen POCD am ersten postoperativen Tag.¹⁷ Zur Beurteilung einer längerfristigen Wirksamkeit laufen derzeit mehrere fortgeschrittene klinische Studien, die jedoch noch nicht publiziert sind (ClinicalTrials.gov identifier NCT02275182, NCT03480061, NCT02923128; EudraCT number 2013-000823-15).

Andere Angriffspunkte

- i. **Benzodiazepine.** In der ISPOCD Studie wurde das Absetzen von Benzodiazepinen mit einer niedrigeren Inzidenz von POCD in Verbindung gebracht. Dieses Ergebnis konnte in einer weiteren großen Studie nicht reproduziert werden.³⁴ Nachgewiesen wurde allerdings ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von Benzodiazepin-Einnahme und Delir, insbesondere beim alten Menschen. In einer kleinen *therapeutic drug monitoring* Studie waren höhere Benzodiazepin-Spiegel kein Indikator für eine niedrigere POCD Inzidenz.⁷⁶

- j. **Lokalanästhetika.** Lokalanästhetika, wie zum Beispiel Lidocain oder Bupivacain, stabilisieren über eine Inaktivierung der Natriumkanäle die Zellmembran. Bei perineuronaler Injektion eines dieser Stoffe wird die Schmerzstillung über lokale Diffusion an die Schmerzfasern erzielt. Da Schmerz auch ein Trigger für inflammatorische Reaktionen darstellt, könnten Lokalanästhetika zur Reduktion der peripheren Inflammation und so zur günstigen Beeinflussung der Neuroinflammation und POCD beitragen.¹⁰⁵ Am Menschen ist diese attraktive Hypothese bislang nicht belegt. Derzeit laufen 2 randomisierte Studien an Patienten mit Z. n. Kraniotomie bzw. allgemeinen chirurgischen Eingriffen (ClinicalTrials.gov identifier NCT00975910; NCT02848599).

- k. **Cannabinoide.** Cannabinoide, darunter auch das bekannte THC, sind involviert in die Regulation von Appetit, Stimmung und Schmerz, und unterdrücken die TLR-medierte inflammatorische Antwort. Im Tiermodell hemmt die Aktivierung des cannabinoid receptor-2 (CR-2) den hippocampalen Gedächtnisverlust und reduziert dort die lokale proinflammatorische Zytokinfreisetzung.⁹⁷ Kontrollierte Studien zur Beeinflussung von POCD existieren nach aktueller Recherche (Stand 6/2020) derzeit nicht.

- l. **Melatonin.** Melatonin ist ein endogenes, aus L-Tryptophan synthetisiertes Hormon der Zirbeldrüse, das die Tag-Nacht-Rhythmik steuert und pro- und antiinflammatorische Zytokine moduliert. Im Tierversuch wurde nach Zufuhr durch Melatonin eine geringer ausgeprägte Gedächtniseinbuße nach Isofluran-Exposition beobachtet.⁹⁴ Derzeit laufen hierzu nach aktueller Recherche (Stand 6/2020) keine randomisierten humanen Studien.

Nicht-pharmakologische Therapieformen

m. Akupunktur. Die Wirkung von Akupunktur im Kontext von POCD ist nur wenig untersucht. Für Elektroakupunktur wurde im Tierversuch gezeigt, dass hierdurch in hippocampalen Neuronen die Freisetzung von TNF-alpha und Interleukin-beta reduziert wird und sich das räumliche Denkvermögen verbessert.⁵⁵ Drei randomisierte chinesische Studien an insgesamt ca. 300 Patienten liegen zwar vor, wurden aber nur in chinesischer Sprache veröffentlicht und in Fachjournals aufgrund methodologischer Mängel mit großer Zurückhaltung aufgenommen.⁸⁴ Registrierte randomisierte Studien hierzu laufen nach aktueller Recherche (Stand 6/2020) derzeit nicht.

n. Stärkung der kognitiven Reserve. Präoperativ eingeschränkte kognitive Funktion ist ein potenzieller Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD, während „pro-kognitive“ Aktivitäten wie Schlaf und körperliche Betätigung einen protektiven Effekt zu haben scheinen.⁸⁶ Präoperatives kognitives Training könnte demnach der Entstehung einer POCD entgegenwirken. Dieses Konzept wird durch Tierversuche gestützt.⁴⁷ Derzeit läuft eine randomisierte Studie an Frauen mit gynäkologischer Operation, die für 3 Monate nach der Operation ein kognitives Training erhalten (ClinicalTrials.gov Identifier NCT02747784).

o. Transkutane vagale Stimulation. Diese Technik wurde vorgeschlagen, um der Entstehung der POCD entgegenzuwirken.¹⁰⁶ Es existiert hierzu jedoch weder randomisierte Evidenz, noch laufen zu diesem Thema derzeit Studien.

7.8 Risikoabschätzung und präventive Strategien: Vorbild Delirium-Prävention

Aufgrund der Tatsache, dass keine spezifische Behandlung für POCD existiert, ihre Bedeutung für das Gesundheitssystem jedoch aufgrund der alternden Bevölkerungsstruktur weiter steigen wird, werden präventive Strategien besonders bedeutsam. Aus den bisher gemachten Ausführungen wird deutlich, dass im Kontext der POCD-Prävention hier noch erhebliche

Forschungslücken und Implementierungsbarrieren existieren. Als Vorbild und Leitstruktur für eine erfolgreiche Strategie könnte z.B. das Konsensuspapier der Europäischen Gesellschaft für Anästhesiologie dienen (2017: „*Evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium*“).³

Demzufolge müsste, um Prävention gezielt zu adressieren, zunächst eine Risikoabschätzung erfolgen. Das Risiko, insbesondere von älteren Patienten, eine POCD zu entwickeln, sollte präoperativ abgeschätzt und mit dem Patienten besprochen werden. Bereits dieser Schritt erfordert gemäß der multifaktoriellen Genese der POCD einen multidisziplinären Ansatz.³ Idealerweise sollten hierbei ein geriatrisch geschulter Arzt, Anästhesist und Chirurg involviert sein. Der Geriater sollte als Schnittstelle zum Hausarzt dienen. Dieser dient zum einen als wichtige Informationsquelle zur Vorgeschichte des Patienten dient (präoperative Einbindung). Zum anderen ist er aufgrund der verkürzten Verweildauer hospitalisierter Patienten auch allgemein für die Koordination des Übergangs vom Krankenhaus in die ambulante Versorgung zuständig (postoperative Einbindung). So wäre es besser möglich, die Risiko-Nutzenabwägung für den Eingriff und in diesem Zusammenhang auch die Abschätzung für die Entwicklung/Verschlechterung einer POCD aber auch anderer Risikokonstellation zu identifizieren, wie z.B. Delir oder postoperative Funktionseinbußen.

Aufgabe muss es demnach sein, die bei vielen Patienten bestehenden Grunderkrankungen präoperativ optimal zu definieren und einzustellen. Vaskuläre Erkrankungen spielen hierbei eine zentrale Rolle, also Hypertonie, Diabetes mellitus, pAVK, aber auch Suchtprobleme wie Nikotin-, Benzodiazepin-, und Alkoholabusus. Diese Erkrankungen sind eng verbunden mit kognitiver Dysfunktion in der Allgemeinbevölkerung. Deshalb wird eine gute präoperative Kontrolle und ggf. eine bessere medikamentöse Einstellung die Inzidenz der POCD günstig beeinflussen.^{59; 62} Im Vorfeld festgestellte Defizite erleichtern es, im Krankenhaus besser auf den älteren Patienten einzugehen. Demzufolge ist es vorteilhaft, wenn die präoperative Basisdiagnostik auch eine Einschätzung der Hör- und Sehfähigkeit des Patienten umfasst sowie Laborwerte (z.B. Hämoglobin, Elektrolyte) und ggf. entsprechende Zusatzdiagnostik.

Polymedikation beim älteren Menschen ist eng verbunden mit postoperativem Delir, während die Evidenz für einen Zusammenhang mit dem Auftreten von POCD weniger stringent ist.¹ Unreflektiertes Absetzen sämtlicher psychoaktiv wirkender Medikamente (z.B. Cholinesterasehemmer) kann hingegen kontraproduktiv sein, so dass auch hier geriatrische

Expertise einfließen sollte.⁴⁰ Gemäß einer großen Metaanalyse basierend auf 22 qualitativ gut durchgeführten Studien verbesserte ein umfassendes geriatrisches Assessment die kognitive Hirnleistung von Patienten nach einer Episode mit Notfalleinweisung ins Krankenhaus.²⁴

Im Versorgungsalltag stellt die Bewertung des Risikos für POCD regelmäßig ein Beratungsdilemma dar. Dazu tragen im Wesentlichen drei Aspekte bei:

- 1.) Es gibt keine Evidenz, dass ein bestimmtes Anästhesieverfahren mit höherem Risiko einer POCD verbunden ist.
- 2.) Es gibt keine Evidenz, dass eine bestimmte chirurgische Alternative bei einer erforderlichen Operation mit geringerem Risiko für POCD verbunden ist.
- 3.) Hospitalisierung *per se* stellt vermutlich einen Risikofaktor für die POCD dar.

Somit ist das umsichtige Stellen der Operationsindikation, insbesondere bei elektiven Eingriffen, entscheidend.

7.9 Problemstellungen und Ansätze für künftige POCD-Forschung

Das Versorgungsproblem, das aus POCD resultiert, bleibt weiterhin hochaktuell aufgrund der alternden Bevölkerung. Die ersten der geburtenstarken Jahrgänge in Deutschland (Jahrgang 1955-1969) haben im Jahre 2020 ein Lebensalter von 65 Jahren erreicht, d. h. sie betreten in fünf Jahren das Alterssegment des geriatrischen Kollektivs. Aufgrund der zahlenmäßigen Relevanz sollte man demnach vorbereitet sein, dass durch POCD für die Versorgung der betroffenen Patienten und ihrer Angehörigen auch gesundheitsökonomische Auswirkungen entstehen. Zu klären ist zudem, ob diese Auswirkungen es möglicherweise rechtfertigen, neue Schwerpunkt bei der Versorgung älterer Patienten zu entwickeln. Auch 20 Jahre nach Publikation der ersten Daten aus der bahnbrechenden ISPOCD Studie, existieren große Erkenntnis- und Evidenzlücken. Diese werden als wichtige Aufgabenfelder für künftige POCD-Forschung nachstehend adressiert:

I) Verbesserung von Screening und Diagnostik

Für POCD sollte eine ähnlich gute Charakterisierung und Phänotypisierung erreicht werden, wie dies für das Krankheitsbild des postoperativen Delirs (POD) bereits gelungen ist.³ Eine entsprechende Typisierung der POCD fehlt derzeit noch vollständig. Die ISPOCD Testbatterie

ist zwar ein valides Testverfahren, aber für den Alltag zu aufwändig. Einfachere Tests, die im Alltag ggf. durchführbar wären, wie z.B. Selbsteinschätzung der Leistungsfähigkeit nach Broadbent, versagen bei der Diagnostik einer POCD. Deshalb müssen praxistaugliche Screening- und Diagnoseverfahren etabliert werden, die schneller und einfacher durchführbar sind. Dies würde es erlauben, ein Screening auf das Risiko für die Entwicklung einer POCD in der Vorbereitung einer großen Operation einzufordern, damit diese Information dem Arzt und Patienten (mit seinen Angehörigen) bei der Risikoabschätzung der Operation zur Verfügung steht. Es wäre denkbar, dass der Hausarzt i. R. des bereits standardisiert durchgeführten geriatrischen Routine-Assessments (Alter >75 Jahre mit mindestens einer definierten geriatrischen Erkrankung oder Alter >80 Jahre) iterativ einen „*POCD risk score*“ miterhebt, der allerdings prospektiv noch zu entwickeln und zu validieren wäre.

Gegenwärtig sind die Messzeitpunkte in klinischen Studien nicht standardisiert und die Dynamik der POCD ist nicht gut erfasst. Leicht zugängliche und präzise Testung könnte auch hier die Möglichkeit schaffen, den Verlauf einer POCD (Verschlechterung/ Verbesserung/ Undulation) in Langzeitstudien zu beschreiben und so die Trigger für Veränderungen besser zu verstehen. Hier könnten neue Techniken wie *Machine Learning* zur Anwendung kommen, wenn es gelänge patientenbezogene Daten aus einer elektronischen Fallakte zu importieren. Diesbezüglich wird über das Schaffen entsprechender Strukturen bereits diskutiert, z.B. im Rahmen der deutschlandweiten Medizininformatik-Initiative (<https://www.medizininformatik-initiative.de/de/start>). Es ist vorstellbar, dass eine auf diese Weise angereicherte Phänotypisierung mit relativ wenigen, dafür jedoch sehr spezifischen psychometrischen Informationen auskommt, um die Diagnose einer POCD sehr verlässlich zu stellen. Die Relevanz dieser neuen Algorithmen müsste dann in prospektiven Studien auf ihre prognostische Wertigkeit und, langfristig, auf ihre gesundheitsökonomische Relevanz geprüft werden.

II) Ausbau der translationalen und frühen klinischen Forschung

Aktuell existiert eine Vielzahl verschiedener therapeutischer Optionen, die jedoch noch keinen Eingang in die klinische Praxis gefunden haben (siehe Kapitel 7.7). Themenfelder (sind u.a. Therapie mit Antioxidantien (z.B. Statine, NAC, Anticholinergika), Blockierung der Inflammation (z.B. COX-2 Hemmer, Minocyclin, Dexamethason), und neuroprotektive Strategien (z.B. Amantadin).^{84; 91} Viele dieser Ansätze erbrachten im Tierversuch vielversprechen-

de, in der Anwendung am Menschen jedoch unbefriedigende Resultate. Kritisch für die bessere Umsetzung in diesem Sektor ist wiederum die oben angesprochene bessere Standardisierung der Psychometrie, weil nur so eine gute Vergleichbarkeit der Studienergebnisse über verschiedene Substanzklassen, Interventionen und Patientengruppen zu erreichen ist.

III) Klinische Forschung

Die ISPOCD Studie hat die klinische Forschung maßgeblich mitgeprägt und ist mitverantwortlich für das große Interesse an diesem Forschungsgebiet. Zentrale Forschungsaufgabe, neben der Aufklärung von Prävalenz, Inzidenz und Triggerfaktoren für die Entstehung von POCD, bleibt die Klärung des Beitrags des chirurgischen Eingriffs im Vergleich zur begleitenden Anästhesie bzw. zum postoperativen (intensivmedizinischen) Verlauf zur Pathogenese von POCD. Bisherige Ergebnisse sind hier uneinheitlich und die Gründe dafür sind unzureichend verstanden. Es ist unklar und erscheint wenig nachvollziehbar, warum unterschiedlich invasive anästhesiologische Techniken (Allgemeinnarkose vs. Leitungsanästhesie vs. Sedierung) und unterschiedlich große operative Eingriffe (kardiochirurgische Operation unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine vs. orthopädischer Eingriff) zumindest keine ausgeprägten unterschiedlichen Auswirkungen auf die Entwicklung von POCD haben.^{27; 43; 64} So konnte z.B. in einer Untersuchung gezeigt werden, dass das Auftreten von POCD nach extrakorporaler Stoßwellenlithotripsie unabhängig davon war, ob begleitend eine Allgemeinnarkose oder Spinalanästhesie durchgeführt wurde.⁸⁹ Offensichtlich spielt das Anästhesieverfahren in der Pathogenese von POCD eine nachrangige Rolle.

Nicht zu vergessen ist das große, bisher nicht genügend beachtete Feld der Implementationsforschung. Hierbei sollten präventive wie therapeutische Strategien auf ihre Effektivität unter Alltagsbedingungen und ihre Nachhaltigkeit im populationsbasierten Versorgungskontext inklusive der gesundheitsökonomischen Implikationen betrachtet werden. Auch wenn die zahlreichen bisherigen Studien noch keinen überzeugenden Effekt für einzelne Maßnahmen evidenzbasiert herausarbeiten konnten, ist es weiterhin eine wichtige Aufgabe künftiger Forschung, einen integrierten Ansatz zu beschreiben und im Sinne einer komplexen Intervention prospektiv zu testen. Auf diese Weise erst können Gesundheitspolitiker verlässlicher als bisher über entsprechende großflächige Maßnahmen – bis hin zur möglichen Sinnhaftigkeit eines *Disease Management Program POCD* – informiert werden.

8. Fazit für die Praxis

Die vorliegende Untersuchung fand bei rund 10% der älteren Patienten 3 Monate nach größeren nicht-kardiochirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie eine klinisch bedeutsame Verschlechterung der kognitiven Funktion (POCD). Aus einer Vielzahl potenziell möglicher Einflussgrößen aus den Bereichen Patientencharakteristik, Komorbidität, Risikofaktorenprofil, Hämodynamik, Anästhesieverfahren, Operationsverfahren, Medikation prä- und perioperativ, und Krankenhaus-assoziierten Faktoren waren alleine höheres Lebensalter (deutlich) ungünstig und perioperatives Absetzen einer bisher stattgehabten Benzodiazepin-Therapie (geringfügig) günstig mit dem Auftreten einer POCD nach 3 Monaten assoziiert. Im Rahmen der ISPOCD1-Studie zeigte sich, dass die Diagnose POCD ein hochgradig dynamischer Prozess ist: Sowohl Verschlechterung als Verbesserungen treten im zeitlichen Verlauf häufig auf. In der klinischen Praxis entgehen diese Veränderungen typischerweise den behandelnden Ärzten, weil eine entsprechende wiederholte und ausreichend differenzierte Testung im Alltag nicht umsetzbar ist. In der Zusammenschau mit jüngeren Forschungsergebnissen gelingt es, die pathophysiologischen Prinzipien, die eine POCD triggern und persistieren lassen, besser zu verstehen. Noch sind allerdings keine allgemeinen Präventionsstrategien oder pharmakologischen Therapieleitlinien daraus ableitbar. Hervorzuheben sind neuere Forschungsergebnisse, die darauf hinweisen, dass versteckte Schlaganfälle eine POCD maskieren, anstoßen und verstärken können.^{63; 65; 66}

In Anbetracht des zunehmenden Anteils der älteren Bevölkerung, der 4-fach höheren Prävalenz von POCD bei Menschen, die sich in den letzten Monaten einem großen chirurgischen Eingriff und dem damit verbundenen Krankenhausaufenthalt unterziehen mussten, ist es empfehlenswert, jedwede Indikationsstellung zu stationär durchgeführten Operationen bei älteren Patienten besonders sorgfältig abzuwägen. Angesichts eines dreifach höheren POCD-Risikos bei stationär vs. ambulant operierten Patienten (bei vergleichbarem Schweregrad der Operation), stellt sich zudem die Frage, ob nicht der Krankenhausaufenthalt an sich ein wesentlicher, bislang nicht ausreichend berücksichtigter Risikofaktor für POCD bei älteren Patienten ist. Dies ist ein bedeutsamer Anknüpfungspunkt für zukünftige Forschungsanstrengungen auf diesem medizinisch und gesundheitsökonomisch hoch-relevanten Gebiet.

Die ISPOCD Studie verwendete aus methodischen und wissenschaftlichen Gründen eine neuropsychologische Testbatterie zur Detektion der POCD. Das Testverfahren war streng standardisiert und wurde vom Studienpersonal nach eingehender Schulung durchge-

führt, mit einer Testdauer von 30-40 min. Diese Testkapazitäten, wenngleich wünschenswert, stehen im Alltag nicht zur Verfügung. Damit ist umfassende Anwendung der ISPOCD-Testbatterie als Referenzstandard für die Diagnostik nicht umsetzbar und muss durch einfachere Testverfahren ersetzt werden. Um im klinischen Setup Verwendung zu finden, müssen kognitive Funktionstests mehrere Voraussetzungen erfüllen. Mögliche Wiedererkennungsbzw. Lerneffekte (sog. *practice effects*), die beim mehrmaligen Absolvieren des gleichen Tests auftreten können, müssen ebenso berücksichtigt werden wie sich ändernde Testsituationen. Der Test muss einfach und in einem zeitlich vertretbaren Rahmen durchführbar sein. Selbstverständlich muss ein geeigneter Test in der Lage sein, in Bezug die diversen Beeinträchtigungen im Rahmen einer POCD sensitiv detektieren zu können. Immer sind jeweils eine prä- und mindestens eine postoperative Testung notwendig sind, um eine POCD diagnostizieren zu können. Zudem ist die Adjustierung der Testergebnisse mit einem Kontrollkollektiv notwendig, um den natürlichen Verlauf von Änderungen der kognitiven Funktionen mitberücksichtigen zu können. Derzeit steht nach gegenwärtiger Einschätzung kein einfacher *Bedside*-Test zur Erfassung einer POCD zur Verfügung, der die genannten Anforderungen umfänglich erfüllt. Aktuell ist die Mini-Mental-State-Evaluation (MMSE) der am häufigsten eingesetzte Test zur Aufdeckung eines kognitiven Defizits. Dieser Test ist gut validiert, kann in ca. 10 min. durchgeführt werden und ergibt einen orientierenden Eindruck über das Vorliegen eines allgemeinen kognitiven Defizits (z.B. Score < 24 von maximal 30 Punkten). Der MMSE ist ursprünglich konzipiert, um ein schwereres kognitives Defizit aufzudecken, das z.B. im Rahmen einer fortschreitenden Demenz zu beobachten ist. Der Test ist weniger gut geeignet, um die selektiven, oftmals geringfügig ausgeprägten kognitiven Defizite zu erfassen und zu bewerten, die nacheiner Operation auftreten können.⁴⁹ Trotzdem bleibt festzustellen, dass zur Zeit die Verwendung des MMSE einen akzeptablen praktikablen Kompromiss für die Detektion von POCD darstellt. Bei systematischem Einsatz können zumindest ausgeprägtere kognitive Defizite quantitativ erfasst und dokumentiert werden, so dass diese Ergebnisse in Versorgungspfaden finden könnten.

Die Beurteilung der Risiken in der akuten und chronischen Behandlung von älteren, multimorbiden Patienten rückt auf Grund des demographischen Wandels und des dadurch zunehmenden geriatrischen Patientenguts zunehmend in den Fokus. POCD steht dabei nur für einen, wenngleich relevanten Teilaspekt in der Versorgungsproblematik geriatrischer Patienten. In der strukturierten Zusammenarbeit von ambulantem und stationärem Sektor

durch Personal, das sich auf die besonderen Bedürfnisse geriatrischer Patienten eingestellt hat, liegt der Schlüssel einer optimalen Versorgung dieser zunehmenden Bevölkerungsgruppe.

9. Literatur

1. American geriatrics society expert panel on postoperative delirium in older adults (2015) postoperative delirium in older adults: Best practice statement from the american geriatrics society. *J Am Coll Surg* 220: 136-148 e131.
2. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT (2000) Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. Ispocd group. International study of post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 44: 1246-1251.
3. Aldecoa C, Bettelli G, Bilotta F, Sanders RD, Audisio R, Borozdina A, Cherubini A, Jones C, Kehlet H, MacLulich A, Radtke F, Riese F, Slooter AJ, Veyckemans F, Kramer S, Neuner B, Weiss B, Spies CD (2017) European society of anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* 34: 192-214.
4. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, Bonnel F, Cheminal JC, Ritchie K (2001) Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 178: 360-366.
5. Bedford PD (1955) Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 269: 259-263.
6. Berman AE, Chan WY, Brennan AM, Reyes RC, Adler BL, Suh SW, Kauppinen TM, Edling Y, Swanson RA (2011) N-acetylcysteine prevents loss of dopaminergic neurons in the *eaac1*^{-/-} mouse. *Ann Neurol* 69: 509-520.
7. Biedler A, Juckenhofel S, Larsen R, Radtke F, Stotz A, Warmann J, Braune E, Dyttkowitz A, Henning F, Strickmann B, Lauven PM (1999) [postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the "international study of postoperative cognitive dysfunction" ispodc 1)]. *Anaesthesist* 48: 884-895.
8. Billig N, Stockton P, Cohen-Mansfield J (1996) Cognitive and affective changes after cataract surgery in an elderly population. *The American Journal of Geriatric Psychiatry* 4: 29-38.
9. Blakemore SJ, Winston J, Frith U (2004) Social cognitive neuroscience: Where are we heading? *Trends Cogn Sci* 8: 216-222.

10. Bohnen N, Twijnstra A, Jolles J (1992) Performance in the stroop color word test in relationship to the persistence of symptoms following mild head-injury. *Acta Neurologica Scandinavica* 85: 116-121.
11. Brand N, Jolles J (1985) Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually. *J Gen Psychol* 112: 201-210.
12. Brand N, Jolles J (1987) Information processing in depression and anxiety. *Psychol Med* 17: 145-153.
13. Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR (1982) The cognitive failures questionnaire (cfq) and its correlates. *Br J Clin Psychol* 21 (Pt 1): 1-16.
14. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlund M, Kuipers HM, Hanning CD, Jolles J, Korttila K, Siersma VD, Dodds C, Abildstrom H, Sneyd JR, Vila P, Johnson T, Munoz Corsini L, Silverstein JH, Nielsen IK, Moller JT, investigators I (2003) Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 1204-1210.
15. Cattell RB (1960) The individual or group culture fair intelligence test (Illinois: IPAT Champaign).
16. Chan MT, Cheng BC, Lee TM, Gin T (2013) Bis-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol* 25: 33-42.
17. Chen W, Liu B, Zhang F, Xue P, Cui R, Lei W (2015) The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. *Int J Clin Exp Med* 8: 4601-4605.
18. Coburn M, Fahlenkamp A, Zoremba N, Schaelte G (2010) Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis. *Anaesthesist* 59: 177-184.
19. Dahn J, Oster M, Moltner A, Wohrle C, Ratzler-Frey A, van Ackern K, Holz R, Segiet W (1999) [anesthesia in geriatric patients. The determination of physiological variables for cognitive function in geriatric patients after regional or general anesthesia]. *Anaesthesist* 48: 379-386.
20. Das S, Nanda SK, Bisoi AK, Wadhawan AN (2016) Effect of preoperative statin therapy on early postoperative memory impairment after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Card Anaesth* 19: 38-44.

21. Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J (1999) Cognition after major surgery in the elderly: Test performance and complaints. *Br J Anaesth* 82: 867-874.
22. Doraiswamy PM, Babyak MA, Hennig T, Trivedi R, White WD, Mathew JP, Newman MF, Blumenthal JA (2007) Donepezil for cognitive decline following coronary artery bypass surgery: A pilot randomized controlled trial. *Psychopharmacol Bull* 40: 54-62.
23. Elam JT, Graney MJ, Applegate WB, Miller ST, Freeman JM, Wood TO, Gettlefinger TC (1988) Functional outcome one year following cataract surgery in elderly persons. *J Gerontol* 43: M122-126.
24. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P (2011) Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 343: d6553.
25. Engblom D, Ek M, Saha S, Ericsson-Dahlstrand A, Jakobsson PJ, Blomqvist A (2002) Prostaglandins as inflammatory messengers across the blood-brain barrier. *J Mol Med (Berl)* 80: 5-15.
26. Engelhard K, Werner C (2008) [postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 43: 606-614; quiz 615.
27. Evered L, Scott DA, Silbert B, Maruff P (2011) Postoperative cognitive dysfunction is independent of type of surgery and anesthetic. *Anesth Analg* 112: 1179-1185.
28. Fan L, Wang TL, Xu YC, Ma YH, Ye WG (2011) Minocycline may be useful to prevent/treat postoperative cognitive decline in elderly patients. *Med Hypotheses* 76: 733-736.
29. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12: 189-198.
30. Fujita Y, Nakamura K, Horiguchi Y, Ikeda D, Kaneko M, Tomioka K, Tokunaga C, Iwakura T (2011) [effect of different perioperative analgesic methods on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing upper abdominal surgery]. *Masui* 60: 1153-1158.
31. Gabryel B, Bielecka A, Bernacki J, Labuzek K, Herman ZS (2011) Immunosuppressant cytoprotection correlates with hmgb1 suppression in primary astrocyte cultures exposed to combined oxygen-glucose deprivation. *Pharmacol Rep* 63: 392-402.

-
32. Gilberstadt H, Aberwald R, Crosbie S, Schuell H, Jimenez E (1968) Effect of surgery on psychological and social functioning in elderly patients. *Arch Intern Med* 122: 109-115.
 33. Goldstein MZ, Young BL, Fogel BS, Benedict RH (1998) Occurrence and predictors of short-term mental and functional changes in older adults undergoing elective surgery under general anesthesia. *Am J Geriatr Psychiatry* 6: 42-52.
 34. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB (2016) Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: Prospective population based study. *BMJ* 352: i90.
 35. Hall TA, McGwin G, Jr., Owsley C (2005) Effect of cataract surgery on cognitive function in older adults. *J Am Geriatr Soc* 53: 2140-2144.
 36. He HJ, Wang Y, Le Y, Duan KM, Yan XB, Liao Q, Liao Y, Tong JB, Terrando N, Ouyang W (2012) Surgery upregulates high mobility group box-1 and disrupts the blood-brain barrier causing cognitive dysfunction in aged rats. *CNS Neurosci Ther* 18: 994-1002.
 37. Hocker J, Stapelfeldt C, Leienecker J, Meybohm P, Hanss R, Scholz J, Bein B (2009) Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery: A double-blinded randomized controlled pilot study. *Anesthesiology* 110: 1068-1076.
 38. Houx PJ, Jolles J (1993) Age-related decline of psychomotor speed: Effects of age, brain health, sex, and education. *Percept Mot Skills* 76: 195-211.
 39. Houx PJ, Vreeling FW, Jolles J (1991) Rigorous health screening reduces age effect on memory scanning task. *Brain and Cognition* 15: 246-260.
 40. Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, Burns A, Dening T, Findlay D, Holmes C, Jones R, Jones R, McKeith I, Macharouthu A, O'Brien J, Sheehan B, Juszcak E, Katona C, Hills R, Knapp M, Ballard C, Brown RG, Banerjee S, Adams J, Johnson T, Bentham P, Phillips PP (2015) Nursing home placement in the donepezil and memantine in moderate to severe alzheimer's disease (domino-ad) trial: Secondary and post-hoc analyses. *Lancet Neurol* 14: 1171-1181.
 41. Ilvan G, Ozkose HZ (2015) The effect of total intravenous anesthesia on the postoperative cognitive functions of young and elderly patients after lumbar disk surgery. *Turk J Med Sci* 45: 191-196.

-
42. James BD, Wilson RS, Capuano AW, Boyle PA, Shah RC, Lamar M, Ely EW, Bennett DA, Schneider JA (2019) Cognitive decline after elective and nonelective hospitalizations in older adults. *Neurology* 92: e690-e699.
 43. Ji MH, Yuan HM, Zhang GF, Li XM, Dong L, Li WY, Zhou ZQ, Yang JJ (2013) Changes in plasma and cerebrospinal fluid biomarkers in aged patients with early postoperative cognitive dysfunction following total hip-replacement surgery. *J Anesth* 27: 236-242.
 44. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Korttila K, Kuipers HM, Hanning CD, Siersma VD, Kristensen D, Canet J, Ibanaz MT, Moller JT, Investigators I (2002) Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 96: 1351-1357.
 45. Karaman T, Karaman S, Dogru S, Tapar H, Sahin A, Suren M (2017) Short-term and long-term effects of dexamethasone on cognitive dysfunction induced by sevoflurane in adult rats. *Turk J Anaesthesiol Reanim* 45: 158-163.
 46. Kashyap M, Belleville S, Mulsant BH, Hilmer SN, Paquette A, Tu le M, Tannenbaum C (2014) Methodological challenges in determining longitudinal associations between anticholinergic drug use and incident cognitive decline. *J Am Geriatr Soc* 62: 336-341.
 47. Kawano T, Eguchi S, Iwata H, Tamura T, Kumagai N, Yokoyama M (2015) Impact of preoperative environmental enrichment on prevention of development of cognitive impairment following abdominal surgery in a rat model. *Anesthesiology* 123: 160-170.
 48. Krenk L, Kehlet H, Baek Hansen T, Solgaard S, Soballe K, Rasmussen LS (2014) Cognitive dysfunction after fast-track hip and knee replacement. *Anesth Analg* 118: 1034-1040.
 49. Krenk L, Rasmussen LS (2011) Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anestesiol* 77: 742-749.
 50. Lezak MD (1995) *Neurophysiological assessment*. (New York: Oxford University Press).
 51. Li RL, Zhang ZZ, Peng M, Wu Y, Zhang JJ, Wang CY, Wang YL (2013) Postoperative impairment of cognitive function in old mice: A possible role for neuroinflammation mediated by hmgb1, s100b, and rage. *J Surg Res* 185: 815-824.
 52. Li W, Chai Q, Zhang H, Ma J, Xu C, Dong J, Wei X, Wang Z, Zhang K (2018) High doses of minocycline may induce delayed activation of microglia in aged rats and thus cannot prevent postoperative cognitive dysfunction. *J Int Med Res* 46: 1404-1413.

-
53. Lin GX, Wang T, Chen MH, Hu ZH, Ouyang W (2014) Serum high-mobility group box 1 protein correlates with cognitive decline after gastrointestinal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 58: 668-674.
 54. List W (1999) Postoperative delirium. An enduring problem despite intensive research. *Anaesthesist* 48: 505-506.
 55. Liu PR, Zhou Y, Zhang Y, Diao S (2017) Electroacupuncture alleviates surgery-induced cognitive dysfunction by increasing alpha7-nachr expression and inhibiting inflammatory pathway in aged rats. *Neurosci Lett* 659: 1-6.
 56. Lotze MT, Tracey KJ (2005) High-mobility group box 1 protein (hmgbl): Nuclear weapon in the immune arsenal. *Nat Rev Immunol* 5: 331-342.
 57. Mashour GA, Shanks AM, Kheterpal S (2011) Perioperative stroke and associated mortality after noncardiac, nonneurologic surgery. *Anesthesiology* 114: 1289-1296.
 58. McIntosh TK, Bush HL, Yeston NS, Grasberger R, Palter M, Aun F, Egdahl RH (1985) Beta-endorphin, cortisol and postoperative delirium: A preliminary report. *Psychoneuroendocrinology* 10: 303-313.
 59. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauen PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS (1998) Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ispodc1 study. Ispodc investigators. International study of post-operative cognitive dysfunction. *Lancet* 351: 857-861.
 60. Moller JT, Sennild I, Johannessen NW, Jensen PF, Espersen K, Gravenstein JS, Cooper JB, Djernes M, Johansen SH (1993) Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 71: 340-347.
 61. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS (2008) Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 108: 18-30.
 62. Nadelson MR, Sanders RD, Avidan MS (2014) Perioperative cognitive trajectory in adults. *Br J Anaesth* 112: 440-451.

-
63. Neuro VI (2019) Perioperative covert stroke in patients undergoing non-cardiac surgery (neurovision): A prospective cohort study. *Lancet* 394: 1022-1029.
 64. Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M (2007) Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: A systematic review. *Anesthesiology* 106: 572-590.
 65. Ng JL, Chan MT, Gelb AW (2011) Perioperative stroke in noncardiac, nonneurosurgical surgery. *Anesthesiology* 115: 879-890.
 66. O'Keeffe ST, Ni Chonchubhair A (1994) Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 73: 673-687.
 67. Ottens TH, Dieleman JM, Sauer AM, Peelen LM, Nierich AP, de Groot WJ, Nathoe HM, Buijsrogge MP, Kalkman CJ, van Dijk D, Group DEFfCSS (2014) Effects of dexamethasone on cognitive decline after cardiac surgery: A randomized clinical trial. *Anesthesiology* 121: 492-500.
 68. Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL (1978) Asa physical status classifications - study of consistency of ratings. *Anesthesiology* 49: 239-243.
 69. Pedrazzi M, Averna M, Sparatore B, Patrone M, Salamino F, Marcoli M, Maura G, Cervetto C, Frattaroli D, Pontremoli S, Melloni E (2012) Potentiation of nmda receptor-dependent cell responses by extracellular high mobility group box 1 protein. *PLoS One* 7: e44518.
 70. Perry E (1998) Cholinergic mechanisms and cognitive decline. *Eur J Anaesthesiol* 15: 768-773.
 71. Perry EK (1980) The cholinergic system in old age and alzheimer's disease. *Age Ageing* 9: 1-8.
 72. Postler A, Neidel J, Gunther KP, Kirschner S (2011) Incidence of early postoperative cognitive dysfunction and other adverse events in elderly patients undergoing elective total hip replacement (thr). *Arch Gerontol Geriatr* 53: 328-333.
 73. Purdon PL, Sampson A, Pavone KJ, Brown EN (2015) Clinical electroencephalography for anesthesiologists: Part i: Background and basic signatures. *Anesthesiology* 123: 937-960.
 74. Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT, Dysfunction IgTISoPC (2001) The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 45: 275-289.

-
75. Rasmussen LS, Siersma VD, Ispocd G (2004) Postoperative cognitive dysfunction: True deterioration versus random variation. *Acta Anaesthesiol Scand* 48: 1137-1143.
 76. Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H, Kristensen PA, Moller JT (1999) Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. Ispocd group. International study of postoperative cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 83: 585-589.
 77. Reitan RM (1958) Validity of the trail making test as an indicator of organic brain damage. *Percept Mot Skills* 8: 271-276.
 78. Rempe RG, Hartz AMS, Bauer B (2016) Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers. *J Cereb Blood Flow Metab* 36: 1481-1507.
 79. Riazi K, Galic MA, Kentner AC, Reid AY, Sharkey KA, Pittman QJ (2015) Microglia-dependent alteration of glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hippocampus during peripheral inflammation. *J Neurosci* 35: 4942-4952.
 80. Riedel B, Browne K, Silbert B (2014) Cerebral protection: Inflammation, endothelial dysfunction, and postoperative cognitive dysfunction. *Curr Opin Anaesthesiol* 27: 89-97.
 81. Rocha SM, Cristovao AC, Campos FL, Fonseca CP, Baltazar G (2012) Astrocyte-derived gdnf is a potent inhibitor of microglial activation. *Neurobiol Dis* 47: 407-415.
 82. Rossi A, Burkhart C, Dell-Kuster S, Pollock BG, Strebel SP, Monsch AU, Kern C, Steiner LA (2014) Serum anticholinergic activity and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Anesth Analg* 119: 947-955.
 83. Rudolph JL, Schreiber KA, Culley DJ, McGlinchey RE, Crosby G, Levitsky S, Marcantonio ER (2010) Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: A systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand* 54: 663-677.
 84. Safavynia SA, Goldstein PA (2018) The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: Moving from hypothesis to treatment. *Front Psychiatry* 9: 752.
 85. Santiago FM, Bueno P, Olmedo C, Muffak-Granero K, Comino A, Serradilla M, Mansilla A, Villar JM, Garrote D, Ferron JA (2008) Effect of n-acetylcysteine administration on intraoperative plasma levels of interleukin-4 and interleukin-10 in liver transplant recipients. *Transplant Proc* 40: 2978-2980.

-
86. Saxena S, Maze M (2018) Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. *Presse Med* 47: e73-e81.
 87. Schmitt TK, Pajonk FG (2008) [postoperative delirium in the critically ill]. *Anaesthesist* 57: 403-429; quiz 430-401.
 88. Silbert B, Evered L, Scott DA, McMahon S, Choong P, Ames D, Maruff P, Jamrozik K (2015) Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. *Anesthesiology* 122: 1224-1234.
 89. Silbert BS, Evered LA, Scott DA (2014) Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. *Br J Anaesth* 113: 784-791.
 90. Silverstein JH, Timberger M, Reich DL, Uysal S (2007) Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly. *Anesthesiology* 106: 622-628.
 91. Skvarc DR, Berk M, Byrne LK, Dean OM, Dodd S, Lewis M, Marriott A, Moore EM, Morris G, Page RS, Gray L (2018) Post-operative cognitive dysfunction: An exploration of the inflammatory hypothesis and novel therapies. *Neurosci Biobehav Rev* 84: 116-133.
 92. Skvarc DR, Dean OM, Byrne LK, Gray L, Lane S, Lewis M, Fernandes BS, Berk M, Marriott A (2017) The effect of n-acetylcysteine (nac) on human cognition - a systematic review. *Neurosci Biobehav Rev* 78: 44-56.
 93. Skvarc DR, Dean OM, Byrne LK, Gray LJ, Ives K, Lane SE, Lewis M, Osborne C, Page R, Stupart D, Turner A, Berk M, Marriott AJ (2016) The post-anaesthesia n-acetylcysteine cognitive evaluation (panacea) trial: Study protocol for a randomised controlled trial. *Trials* 17: 395.
 94. Song J, Chu S, Cui Y, Qian Y, Li X, Xu F, Shao X, Ma Z, Xia T, Gu X (2018) Circadian rhythm resynchronization improved isoflurane-induced cognitive dysfunction in aged mice. *Exp Neurol* 306: 45-54.
 95. Stockton P, Cohen-Mansfield J, Billig N (2000) Mental status change in older surgical patients. Cognition, depression, and other comorbidity. *Am J Geriatr Psychiatry* 8: 40-46.
 96. Sun D, Yang L, Wu Y, Liu R, Han J, Wang L (2014) Effect of intravenous infusion of dobutamine hydrochloride on the development of early postoperative cognitive dysfunction in elderly

- patients via inhibiting the release of tumor necrosis factor-alpha. *Eur J Pharmacol* 741: 150-155.
97. Sun L, Dong R, Xu X, Yang X, Peng M (2017) Activation of cannabinoid receptor type 2 attenuates surgery-induced cognitive impairment in mice through anti-inflammatory activity. *J Neuroinflammation* 14: 138.
98. Terrando N, Eriksson LI, Ryu JK, Yang T, Monaco C, Feldmann M, Jonsson Fagerlund M, Charo IF, Akassoglou K, Maze M (2011) Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol* 70: 986-995.
99. Terrando N, Rei Fidalgo A, Vizcaychipi M, Cibelli M, Ma D, Monaco C, Feldmann M, Maze M (2010) The impact of il-1 modulation on the development of lipopolysaccharide-induced cognitive dysfunction. *Crit Care* 14: R88.
100. Terrando N, Yang T, Wang X, Fang J, Cao M, Andersson U, Erlandsson HH, Ouyang W, Tong J (2016) Systemic hmgb1 neutralization prevents postoperative neurocognitive dysfunction in aged rats. *Front Immunol* 7: 441.
101. Tewes U (1994) Hamburg-wechsler-intelligenztest für erwachsene – revision (hawie-r). (Bern-Göttingen-Toronto: Huber).
102. Tune L, Carr S, Cooper T, Klug B, Golinger RC (1993) Association of anticholinergic activity of prescribed medications with postoperative delirium. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 5: 208-210.
103. Tune LE, Damlouji NF, Holland A, Gardner TJ, Folstein MF, Coyle JT (1981) Association of postoperative delirium with raised serum levels of anticholinergic drugs. *Lancet* 2: 651-653.
104. Vacas S, Degos V, Feng X, Maze M (2013) The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull* 106: 161-178.
105. Wang HL, Yan HD, Liu YY, Sun BZ, Huang R, Wang XS, Lei WF (2015) Intraoperative intravenous lidocaine exerts a protective effect on cell-mediated immunity in patients undergoing radical hysterectomy. *Mol Med Rep* 12: 7039-7044.
106. Xiong J, Xue FS, Liu JH, Xu YC, Liao X, Zhang YM, Wang WL, Li S (2009) Transcutaneous vagus nerve stimulation may attenuate postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. *Med Hypotheses* 73: 938-941.

107. Xu J, Dong H, Qian Q, Zhang X, Wang Y, Jin W, Qian Y (2017) Astrocyte-derived ccl2 participates in surgery-induced cognitive dysfunction and neuroinflammation via evoking microglia activation. *Behav Brain Res* 332: 145-153.
108. Zhang Q, Raoof M, Chen Y, Sumi Y, Sursal T, Junger W, Brohi K, Itagaki K, Hauser CJ (2010) Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury. *Nature* 464: 104-107.
109. Zhu SH, Ji MH, Gao DP, Li WY, Yang JJ (2014) Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery. *Ups J Med Sci* 119: 262-267.
110. Zhu Y, Yao R, Li Y, Wu C, Heng L, Zhou M, Yan L, Deng Y, Zhang Z, Ping L, Wu Y, Wang S, Wang L (2018) Protective effect of celecoxib on early postoperative cognitive dysfunction in geriatric patients. *Front Neurol* 9: 633.
111. Zhu YZ, Yao R, Zhang Z, Xu H, Wang LW (2016) Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study. *Medicine (Baltimore)* 95: e4082.
112. Zung WWK (1965) A self-rating depression scale. *Arch Gen Psych* 12: 63-70.

10. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Terminologie der Verschlechterung der kognitiven Funktion nach ICD-10-GM, Version 2008.....	14
Tabelle 2:	Mit POCD Entstehung in Verbindung gebrachte peri- und postoperative Faktoren	16
Tabelle 3:	Studienbeteiligte Krankenhäuser und Institute	20
Tabelle 4:	Präoperativ erhobene Variablen.....	22
Tabelle 5:	Intraoperativ erhobene Variablen.....	23
Tabelle 6:	Postoperativ erhobene Variablen	24
Tabelle 7:	ISPOCD1 Klassifizierung von intra- und postoperativen Komplikationen.....	25
Tabelle 8:	Ausgewählte Baseline-Charakteristika sowie psychometrische Testergebnisse von Patienten- und Probandenkollektiven	36
Tabelle 9:	Postoperative Komplikationen in der Gesamtkohorte.....	37
Tabelle 10:	Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und potentiellen Risikofaktoren zum Zeitpunkt der ersten und zweiten postoperativen Testung.....	38
Tabelle 11:	Assoziation von Aktivitäten des täglichen Lebens und Verschlechterung einer kognitiven Dysfunktion zum Zeitpunkt des zweiten Test (3 Monate postoperativ).....	41
Tabelle 12:	Inzidenz der POCD nach großen, nicht-kardiochirurgischen Eingriffen bei Patienten über 55 Jahre mit Darstellung von Zeitraum der Nachuntersuchung	44

11. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Kumulative Anzahl von Publikationen zum Thema „postoperative cognitive dysfunction“	12
Abbildung 2:	Flussdiagramm der ISPOCD1 Studie mit 1. und 2. postoperativer neurokognitiver Testung	35
Abbildung 3:	Zusammenhang zwischen postoperativ gemessener Aktivität des täglichen Lebens und POCD	42
Abbildung 4:	Inzidenz der POCD 7 Tage und 3 Monate nach Operation sowie bei vergleichbaren nicht-operierten Kontrollen	45
Abbildung 5:	Hypothetischer pathophysiologischer Regelkreis zur Entstehung der POCD	48

12. Publikation

Anaesthesist
1999 · 48:884–895 © Springer-Verlag 1999

Originalien

A. Biedler¹ · S. Juckenhöfel¹ · R. Larsen¹ · F. Radtke¹ · A. Stotz¹ · J. Warmann¹ · E. Braune²
A. Dytzkowitz² · F. Henning² · B. Strickmann² · P.M. Lauven²

¹ Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin, Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar

² Abteilung für Anästhesie, Städtische Kliniken Mitte, Bielefeld

Postoperative Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten

Die Ergebnisse der „International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction“ (ISPOCD 1)*

Zusammenfassung

Fragestellung: Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach operativen Eingriffen sind ein Problem, von dem besonders ältere Patienten betroffen zu sein scheinen. Das Ziel der vorliegenden internationalen Multizenterstudie war die Bestimmung der Häufigkeit sowohl frühzeitiger als auch längerfristig andauernder kognitiver Störungen (POCD) bei älteren Patienten. Als mögliche Ursachen sollten speziell die Einflüsse von arterieller Sauerstoffsättigung und arteriellem Blutdruck untersucht werden.

Methodik: Untersucht wurden 1218 Patienten mit einem Alter von zumindest 60 Jahren, die sich einem größeren, nicht-kardiochirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mußten. Die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung erfolgte kontinuierlich mittels Pulsoxymeter vom Narkosebeginn bis zum nächsten Morgen sowie während der darauffolgenden zwei Nächten. Der Blutdruck wurde vom Narkosebeginn bis zum Operationsende alle 3 min und danach bis zum nächsten Morgen alle 15–30 min gemessen. Die Erfassung kognitiver Dysfunktionen erfolgte mittels psychometrischer Tests, die präoperativ sowie 1 Woche und 3 Monate postoperativ durchgeführt wurden und mit den Ergebnissen eines englischen Probandenkollektivs ($n=176$) sowie eines Kollektivs mit 145 Probanden aus den an der Untersuchung beteiligten Ländern verglichen wurden.

Ergebnisse: Während alle drei Kollektive in ihren Ausgangsvariablen vergleichbar waren, zeigte sich 1 Woche nach der Operation eine Verschlechterung der kognitiven Funktionen bei 26% der Patienten, nach drei Monaten bei 10%. Für die frühe kognitive Dysfunktion bestand ein Zusammenhang mit höherem Lebensalter, Anästhesiedauer, geringer Schulbildung, zweiter Operation, postoperativen Infektionen sowie respiratorischen Komplikationen. Für die anhaltende Beeinträchtigung konnte nur höheres Lebensalter als signifikanter Risikofaktor nachgewiesen werden. Hypoxämie und Hypotension waren ohne Einfluß.

Schlußfolgerung: Mit der vorliegenden Untersuchung konnten anhaltende Störungen der kognitiven Funktionen bei älteren Patienten nach größeren Operationen in Allgemeinanästhesie definitiv nachgewiesen werden. Allerdings ließen sich keine präventiv oder therapeutisch angehbaren Einflußfaktoren bestimmen, so daß Ätiologie und Pathophysiologie von POCD nicht weiter geklärt werden konnten.

Schlüsselwörter

Postoperative Störungen ·
Leistungsfähigkeit, kognitive ·
Ältere Patienten

Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einem operativen Eingriff sind ein seit langem bekanntes Problem. Das Spektrum reicht von vorübergehenden, eher geringen Beeinträchtigungen (z.B. verminderte Konzentrationsfähigkeit) bis hin zu ausgeprägten und anhaltenden Störungen. Zahlreiche Untersuchungen wurden zu dieser Thematik bereits publiziert. Eine der ersten Veröffentlichungen hierzu stammt von Bedford 1955, der bei 10% der über 65jährigen anhaltende kognitive Störungen feststellen konnte [2]. In der neueren Literatur wird für postoperative kognitive Dysfunktionen (POCD) bei älteren Patienten, in Abhängigkeit von der Dauer des postoperativen Beobachtungszeitraums, eine Häufigkeit von 10–60% genannt [33]. Besonders betroffen sind dabei Patienten

* Nationale Publikation nach der gemeinsamen Publikation der ISPOCD 1 Gruppe: J.T. Moller, P. Cluitmans, L.S. Rasmussen, P.Houx, H. Rasmussen, J. Canet, P. Rabbitt, J. Jolles, K. Larsen, C.D. Hanning, O. Langeron, T. Johnson, P.M. Lauven, A. Biedler, H. van Beem, O. Fraidakis, J.H. Silverstein, J.E.W. Beneken, J.S. Gravenstein: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD 1 study. *Lancet* (1998) 351: 857–861

Dr. A. Biedler

Klinik für Anaesthesiologie und Intensivmedizin,
Universitätskliniken des Saarlandes,
D-66421 Homburg/Saar

Anaesthesist
1999 · 48:884–895 © Springer-Verlag 1999

A. Biedler · S. Juckenhöfel · R. Larsen
F. Radtke · A. Stotz · J. Warmann · E. Braune
A. Dyttkowitz · F. Henning · B. Strickmann
P.M. Lauven

**Postoperative cognitive dysfunction
in elderly patients. Based on the
publication of the ISPOCD 1 study group
in Lancet (1998) 351: 857–861**

Abstract

Objective: Cognitive dysfunction is a known problem after operations and may be especially relevant in the elderly. The aim of this international multicentre study was to investigate short- and long-term cognitive dysfunction in elderly patients and to elucidate the relevance of hypoxaemia and hypotension as causative factors.

Methods: 1218 patients aged 60 years and older and scheduled for major non-cardiac surgery under general anaesthesia were investigated. Oxygen saturation was measured by continuous pulse oximetry before surgery and throughout the day of and the first 3 nights after surgery. Blood pressure was recorded every 3 minutes during the operation and every 15–30 min for the rest of that day and night. Cognitive testing was performed before and 1 week and 3 months after the operation. Cognitive dysfunction was identified with neuropsychological tests compared with controls recruited from the UK (n=176) and the same countries as study centres (n=145).

Results: Postoperative cognitive dysfunction was present in 25.8% of patients 1 week after surgery and in 9.9% 3 months after surgery, compared with 3.4% and 2.8%, respectively, of the UK controls. Increasing age and duration of anaesthesia, little education, a second operation, postoperative infections, and respiratory complications were the risk factors for early postoperative cognitive dysfunction, but only age was a risk factor for long-term postoperative cognitive dysfunction. Hypoxaemia and hypotension were not significant risk factors at any time.

Conclusion: With this investigation long-term cognitive dysfunction could be proven definitively for elderly patients after major operations under general anaesthesia. No factors with prophylactic or therapeutic influence were detectable so that aetiology and pathophysiology of POCD could not be further determined.

Key words

Postoperative cognitive dysfunction · Elderly patients

ten nach kardiochirurgischen Eingriffen, wofür v.a. die Auswirkungen der extrakorporalen Zirkulation verantwortlich gemacht werden (z.B. [17, 32]). Aber auch für andere operative Fachgebiete konnten in zahlreichen Untersuchungen sowohl vorübergehende als auch andauernde Verschlechterungen der kognitiven Funktion nachgewiesen werden (z.B. [10, 32, 38]).

Die Ätiologie postoperativer kognitiver Funktionsstörungen ist vermutlich multifaktoriell. Neben individuellen Faktoren – hier ist v.a. zunehmendes Alter zu nennen – werden der Einfluß verschiedener Medikamente sowie zerebrale zirkulatorische, metabolische und endokrine Störungen diskutiert. Von besonderer Bedeutung scheint dabei eine unzureichende zerebrale Sauerstoffversorgung mit den daraus resultierenden Auswirkungen auf den zerebralen Stoffwechsel zu sein. Während eine andauernde Anoxie zum irreversiblen Hirntod führt, könnte eine geringer ausgeprägte Sauerstoffminderungsversorgung zu weniger massiven Störungen der zerebralen Funktion führen. In einigen Untersuchungen konnte bereits ein Zusammenhang mit postoperativer Hypoxämie und kognitiver Dysfunktion nachgewiesen werden [27, 39]. Zudem erwies sich postoperative Verwirrtheit als mit Sauerstoffgabe therapierbar [1], so daß von einem relevanten Zusammenhang zwischen der zerebralen Oxygenierung und kognitiver Leistungsfähigkeit ausgegangen werden kann.

Der Vergleich der Ergebnisse bisheriger Studien zur postoperativen kognitiven Dysfunktion ist mit einigen offensichtlichen Problemen behaftet. Hierzu gehören eine teilweise geringe Fallzahl, unterschiedliche Kriterien und Definitionen zur Erfassung von POCD sowie unterschiedliche Zeitpunkte der Erfassung der kognitiven Leistungsfähigkeit. Gerade der letzte Punkt verdient besondere Beachtung. Beim Großteil der bisher durchgeführten Arbeiten umfaßt der Beobachtungszeitraum nur die er-

sten Tage nach dem operativen Eingriff. Nicht in allen Fällen kommt es dabei zu einer vollständigen Restitutio ad integrum, so daß es viel wichtiger erscheint, den Anteil der Patienten nachzuweisen, der von einer länger anhaltenden Verschlechterung der kognitiven Funktion betroffen ist.

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, in einer internationalen Multizenterstudie (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction=ISPOCD 1) die Inzidenz sowohl von früher als auch von prolongierter Verschlechterung der kognitiven Funktion nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie definitiv und mit Signifikanz an einem ausreichend großen Kollektiv älterer Patienten nachzuweisen. Mögliche Risikofaktoren sollten dabei erfaßt und besonders der Einfluß von Hypotension und Hypoxämie bestimmt werden.

Methodik

Die Planung und Durchführung der Untersuchung erfolgte mit Förderung der Europäischen Kommission im Rahmen des Biomed 1 Programms als prospektive internationale Multizenterstudie unter Beteiligung von 13 Krankenhäusern aus 8 europäischen Ländern und den USA. Verantwortlich für die Auswahl der verwendeten psychometrischen Tests waren zwei Arbeitsgruppen von Psychologen in Maastricht und Manchester. Das Datenmanagement einschließlich der Entwicklung des Datenerfassungsprogramms sowie der Sammlung und Verarbeitung der Daten wurde an der technischen Universität Eindhoven durchgeführt.

Mit Zustimmung der jeweils zuständigen nationalen Ethikkommissionen wurden 1218 Patienten mit einem Alter von mindestens 60 Jahren, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie unterziehen mußten, in die Studie eingeschlossen. Bevorzugt handelte es sich dabei um abdominelle oder thoraxchirurgische Eingriffe, aber auch orthopädische Eingriffe waren möglich. Kardio- und neurochirurgische Eingriffe wurden hingegen ausgeschlossen. Weitere Ausschlußkriterien waren: Alter unter 60 Jahren, Erkrankungen des zentralen Nervensystems, Medikamenten-, Alkohol- oder Drogenabusus, erhebli-

Originalien

che Einschränkungen im Sehen oder Hören sowie Analphabetismus. Voraussetzung für den Einschluss in die Untersuchung war eine ausreichende geistige Leistungsfähigkeit, die vor Beginn der eigentlichen psychometrischen Testung mittels des sog. „Mini-Mental-Status Test“ (Mini Mental State Evaluation, MMSE) [11] erfaßt wurde. Lag die hierbei erreichte Punktzahl unter 24, wurde der Patient nicht in die Untersuchung aufgenommen. Einschränkungen des anästhesiologischen, operativen und postoperativen Vorgehens bestanden nicht. Sämtliche medizinischen Maßnahmen und verabreichten Medikamente wurden bis zum Tag der Entlassung und für die Zeit danach durch Befragung detailliert dokumentiert.

Physiologische Variablen

Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung erfolgten mittels transportabler Überwachungsmonitore, die zur Datenspeicherung an mobile Computer angeschlossen waren. Die Messungen erfolgten unabhängig und zusätzlich zu der im jeweiligen Studienzentrum üblichen Überwachung der Vitalparameter. Die Pulsoxymetrie wurde kontinuierlich in der Nacht vor der Operation, am Tag der Operation von der Narkoseeinleitung bis zum nächsten Morgen und während der darauf folgenden zwei Nächte durchgeführt. Die Meßdaten wurden für die Dauer von jeweils 6 s gemittelt, alle 10 s aufgezeichnet und mit einem speziell hierfür entwickelten Computerprogramm auf Artefakte und Plausibilität überprüft und entsprechend korrigiert. Hypoxämie als möglicher Risikofaktor für eine verschlechterte postoperative kognitive Funktion wurde definiert als eine oder mehrere Episoden mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung von 80% oder weniger für eine Dauer von mehr als 2 min. Die Blutdruckmessung erfolgte in der präoperativen Nacht stündlich, intraoperativ alle 2–3 min, postoperativ im Aufwachraum alle 15 min und bis zum nächsten Morgen alle 30 min. Hypotension als Risikofaktor für verschlechterte postoperative kognitive Funktion wurde definiert als eine oder mehrere Episoden mit einem mittleren arteriellen Blutdruck von 60% des Ausgangswerts oder weniger in einem Zeitraum von mindestens 30 min.

Psychometrie

Alle Patienten wurden vor und nach dem Eingriff einer ausgedehnten psychometrischen Testung unterzogen, mit der die Quantifizierung höherer kognitiver Funktionen und damit die Beurteilung einer verschlechterten kognitiven Funktion ermöglicht werden sollte. Auswahlkriterien für die Tests waren eine ausreichende Sensitivität für die Fragestellung, Robustheit gegenüber wiederholten Testungen und Unabhängigkeit von kulturellen und sprachlichen Einflüssen. Nach entsprechenden Voruntersuchungen, die von den beiden Arbeitsgruppen in Maastricht und Manchester durchgeführt worden waren, wurden 5 einzelne Tests ausgewählt, deren Durchführung an den einzelnen Testzeitpunkten eine Gesamtdauer von maximal 30 min beanspruchte. Diese 5 Tests werden in ihrer Gesamtheit als die „ISPOCD Testbatterie“ bezeichnet. Es handelt sich hierbei um:

1. Worte-Lernen Test (Verbal Learning Test) [5]

Bei diesem Test, der zur Erfassung von Lern- und Gedächtnisleistungen dient, wurde den Patienten auf einem Computerbildschirm dreimal eine Liste von 15 Worten gezeigt, die jeweils direkt im Anschluß aus dem Gedächtnis wiederzugeben waren. Nach ca. 15–25 min, in denen die übrigen vier Tests durchgeführt wurden, erfolgte eine weitere Befragung ohne vorheriges Zeigen der Wortliste. Für jeden Durchgang wurde die Zahl der richtig und falsch genannten Worte dokumentiert.

2. Konzept-Wechsel Aufgabe (Concept Shifting Test)

Der Test basiert auf dem Trail Making Test von Halstead und Reitan [37] und dient der Abschätzung, wie leicht es der Versuchsperson fällt, zwischen zwei ähnlichen Konzepten im kontinuierlichen Verhalten zu wechseln. Nacheinander wurden den Patienten im Kreis angeordnete Zahlen, Buchstaben und eine Kombination von Zahlen und Buchstaben vorgelegt, die in der richtigen Reihenfolge (Teil A: 1, 2, 3,; Teil B: A, B, C,; Teil C: 1, A, 2, B, 3, C,) schnellstmöglich markiert werden sollten. Für jeden Durchgang wurde die hierfür benötigte Zeit sowie die Anzahl der Fehler dokumentiert.

3. Stroop Farb-Wort Test (Stroop Colour and Word Interference Test) [4]

Dieser aus drei Teilen bestehende Test dient der Erfassung von Aufmerksamkeitsfähigkeit, Konzentrationsfähigkeit und Beeinflussbarkeit durch Störfaktoren. Im ersten Teil sind die in Reihen stehenden Namen von Farben vorzulesen, im zweiten Teil sind die Farben farbiger Blöcke zu benennen und im dritten Teil soll die Farbe von farblich geschriebenen Farbnamen benannt werden, wobei das Wort anders lautet als die Farbe, in der es geschrieben ist (z.B. das Wort „rot“ ist in blauer Farbe geschrieben, zu nennen wäre „blau“). Gemessen wurden die für jeden einzelnen Teil benötigte Zeit und die Anzahl der gemachten Fehler.

4. Papier-und-Bleistift Gedächtnistest (Paper and Pencil Memory Scanning Test) [6, 19]

Dieser Test ermöglicht die Erfassung der sensomotorischen Geschwindigkeit und der Geschwindigkeit der Gedächtnisleistung. Bestehend aus vier Teilen ist es Aufgabe der Testperson, sich nacheinander ein Zeichen (Teil 1) sowie einen, zwei und drei Buchstaben (Teil 2, 3, 4) zu merken und innerhalb von anderen umgebenden Zeichen und Buchstaben zu markieren. Gemessen wurden die hierfür benötigte Zeit sowie die Anzahl der falsch bzw. nicht markierten Zeichen bzw. Buchstaben.

5. Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test (Letter Digit Coding) [24]

Basierend auf dem Symbol-Buchstaben-Ersetzen Test aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene [42] erfaßt dieser Test die Geschwindigkeit der allgemeinen Informationsverarbeitung. Der Versuchsperson wird eine Kodierung von 9 Buchstaben mit 9 Zahlen vorgegeben, mit der bei einer nachfolgenden Buchstabenreihe innerhalb 1 min die entsprechend kodierten Zahlen zu ergänzen sind. Notiert wurde die Anzahl der richtigen und der falschen Angaben.

6. Vier-Felder Test (Four Boxes Test) [20]

Bei diesem Reaktionstest werden auf dem Bildschirm eines transportablen

Computers abwechselnd vier Felder dargestellt, zu denen jeweils die auf der Tastatur bezeichneten korrespondierenden Tasten gedrückt werden müssen. Aus den insgesamt 52 zu tätigen Antworten wurden die mittlere Reaktionszeit sowie die Anzahl der Fehler bestimmt.

Die gesamte Testbatterie wurde in der oben beschriebenen Form spätestens am Vortag der Operation sowie am 7.-9. Tag nach der Operation und 3 Monate nach der Operation durchgeführt. War die 1. postoperative Testung zum vorgesehenen Zeitpunkt aufgrund medizinischer Gründe nicht möglich, erfolgte die Durchführung zum nächst möglichen Zeitpunkt. Für den Worte-Lernen-Test, die Konzept-Wechsel Aufgabe, den Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test und den Papier-und-Bleistift Gedächtnistest wurden zur Vermeidung von möglichen Einflüssen durch Erinnern bei der Wiederholung parallele Versionen erstellt und in zufälliger Reihenfolge zugeteilt.

Zusätzlich zur ISPOCD-Testbatterie, mit der eine mögliche postoperative Verschlechterung der kognitiven Funktion erfaßt werden sollte, wurden weitere Tests bzw. Befragungen durchgeführt. Hierbei handelte es sich um einen Test zur Erfassung der Grundintelligenz (Teil III von Cattells Culture Fair IQ Test [8]), einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung der momentanen persönlichen Stimmungslage (Zung Self-Rating Depression Scale [45]), einen Fragebogen zur Selbsteinschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit (nach Broadbent [7]) sowie eine Befragung zur Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens (Einkaufen, Hausarbeit, Zubereitung von Mahlzeiten, Körperpflege, Ankleiden; gefragt wurde nach Veränderungen der Aktivität: Verschlechterung=-1, keine Veränderung=0, Verbesserung=+1; aus den einzelnen Ergebnissen wurde eine Gesamtpunktzahl erstellt). Die zusätzlichen Tests und Befragungen wurden, im Anschluß an die Testbatterie, präoperativ und nach 3 Monaten durchgeführt, die Selbsteinschätzung der Stimmungslage zudem am 1. postoperativen Testzeitpunkt. Alle Tests wurden auf die Landessprachen der teilnehmenden Länder adaptiert.

Besonderer Wert wurde auf die optimale Durchführung der Tests gelegt. Zur Gewährleistung einer adäquaten, in

allen teilnehmenden Zentren gleichen Durchführung wurden die hierfür vorgesehenen Untersucher vor Beginn der Studie geschult. Dies umfaßte Empfehlungen zur äußeren Umgebung während der Testung (ein möglichst ruhiger Raum, in dem nur der Untersucher und der Patient anwesend waren) sowie detaillierte Handlungsanweisungen zur Erklärung der Tests einschließlich Vorgaben, wie die Patienten zu motivieren waren, ohne hierdurch das Testergebnis zu beeinflussen. Die Form der Durchführung wurde darüber hinaus während des Studienzeitraumes durch Besuche von Mitarbeitern der beiden psychologischen Arbeitsgruppen kontrolliert.

Unabhängig von den Patienten wurden vor bzw. während des Studienzeitraums psychometrische Testungen mit zwei Kontrollkollektiven durchgeführt. Hierbei handelte es sich zum einen um 176 freiwillige Probanden, die durch das psychologische Zentrum Manchester rekrutiert wurden, zum anderen um je mindestens 20 freiwillige Probanden aus jedem der an der Studie teilnehmenden Länder. Beide Kollektive sollten dem Patientenkollektiv möglichst ähnlich sein und wurden demselben Testrhythmus unterzogen. Anhand des Probandenkollektivs in Manchester sollte die Qualität der Testbatterie validiert und gesichert werden; mit den nationalen Kontrollen sollten mögliche nationale, kulturelle oder sprachliche Einflüsse erfaßt bzw. ausgeschlossen werden.

Auswertung und Verarbeitung der Testergebnisse

Bei der Auswertung des englischen Probandenkollektivs hatte sich gezeigt, daß besonders vier Tests (Worte-Lernen Test, Konzept-Wechsel Aufgabe, Stroop Farb-Wort Test und Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test) mit dem Alter und der Intelligenz korrelieren und besonders zur Bewertung der kognitiven Funktion geeignet sind. Folgende Parameter wurden dabei zur Auswertung herangezogen: beim Worte-Lernen Test die Summe der in allen vier Durchgängen richtig genannten Begriffe, bei der Konzept-Wechsel Aufgabe die für Teil C benötigte Zeit und die Anzahl der Fehler, beim Stroop Farb-Wort Test die für den dritten Teil benötigte Zeit und Feh-

lerzahl und beim Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test die Anzahl der korrekt durchgeführten Kodierungen. Patienten, bei denen aufgrund von Weigerung, unzureichender Motivation, physischer oder kognitiver Einschränkungen sowie Abweichungen von den Instruktionen kein valides Testergebnis erreicht werden konnte, wurden jeweils von der Auswertung ausgeschlossen.

Die Identifikation von Patienten mit Verschlechterung der kognitiven Funktion erfolgte durch Vergleich der Ergebnisse des einzelnen Patienten mit den Ergebnissen der Patienten der englischen Kontrollgruppe. Durch dieses Vorgehen konnte sowohl der Einfluß durch Lerneffekte als auch durch eine vom operativen Eingriff unabhängige Verschlechterung erkannt und berücksichtigt werden. Hierzu wurden als erstes für das Probandenkollektiv die Ergebnisse eines jeden ausgewählten Parameters des zweiten und dritten Testzeitpunktes mit dem ersten Testzeitpunkt verglichen. Die hieraus berechnete mittlere Änderung zwischen erstem und zweitem bzw. erstem und drittem Testzeitpunkt bezeichnet den Lerneffekt und wurde von den entsprechend berechneten Ergebnissen eines jeden Patienten subtrahiert. Anschließend wurden die derart vom Lerneffekt bereinigten Patientenergebnisse mittels Division durch die Standardabweichung des Probandenkollektivs normiert. Somit konnte für jeden Patienten und jeden Testparameter für die beiden postoperativen Testzeitpunkte ein entsprechender sog. „Z-Wert“ zur Beurteilung des individuellen Testergebnisses bestimmt werden. Zusätzlich zu den Z-Werten für jeden einzelnen Testparameter wurde auch ein sog. „kombinierter Z-Wert“ definiert. Hierzu wurden für jeden Patienten die Ergebnisse der einzelnen Testparameter addiert und mittels der gleichfalls berechneten Summe des Probandenkollektivs normiert. Verschlechterte kognitive Leistungsfähigkeit wurde definiert entweder als 2 einzelne Z-Werte oder als kombinierter Z-Wert größer gleich 1,96 (Z-Werte über 1,96 bedeuten dabei, daß nur 2,5% des Probandenkollektivs eine vergleichbare Verschlechterung im Testergebnis aufwiesen). Mit dieser Definition war gewährleistet, daß sowohl eine generelle Verschlechterung als auch eine erhebliche Verschlechterung

Originalien

in nur einigen Teilaspekten der kognitiven Funktion erkannt werden konnten.

Die Ergebnisse der nationalen Kontrollen wurden ebenfalls in gleicher Form berechnet, um sicherstellen zu können, daß die Definition von POCD auf alle Patienten aller Nationalitäten angewendet werden darf.

Potentielle Einflußfaktoren wurden mittels multipler logistischer Regression sowie Chi-Quadrat Test bezüglich ihres Zusammenhangs mit verschlechterter kognitiver Funktion untersucht. Zur Bewertung einer Korrelation zwischen dem Ergebniswert der Aktivitäten des täglichen Lebens und verschlechterter kognitiver Funktion diente Spearmans Rang Korrelation. In allen Berechnungen wurde statistische Signifikanz für ein Signifikanzniveau von 0,05 angenommen. Datenreduktion und -zusammenfassung erfolgten durch die Berechnung von Median und Angabe des 95% Konfidenzintervalls.

Ergebnisse

Insgesamt wurden 1218 Patienten, 176 englische Probanden und 145 nationale Probanden in die Untersuchung eingeschlossen. Von der Auswertung ausgeschlossen blieben 207 Patienten, bei denen der 1. postoperative Test, und 271 Patienten, bei denen der 2. postoperative Test nicht durchgeführt werden konnte. Die beiden häufigsten Ursachen für die fehlende Durchführbarkeit der Tests waren die Verweigerung der Teilnahme (118 Patienten) und Tod des Patienten (57). Insgesamt standen somit für die Risikoanalyse zum ersten postoperativen Zeitpunkt 1011 Patienten, zum zweiten postoperativen Zeitpunkt 947 Patienten zur Verfügung. Von diesen Patienten mußten einige von der Auswertung einzelner Tests aufgrund von Weigerung, unzureichender Motivation, physischer oder kognitiver Beschränkung oder Abweichungen von den Instruktionen ausgeschlossen werden.

Die erste postoperative Testung erfolgte im Median 7 Tage (4–19) nach der Operation. Bei 266 (25,8%) Patienten konnte zu diesem Zeitpunkt eine Verschlechterung der kognitiven Funktion nachgewiesen werden. Die zweite postoperative Testung wurde im Median 99 Tage (72–146) nach dem operativen Eingriff durchgeführt. Die Zahl der Pati-

Tabelle 1

Vergleichbarkeit von Patientenkollektiv und Probandenkollektiven

Dargestellt sind Angaben zur Biometrie, die Ergebnisse der für die Bestimmung der postoperativen kognitiven Funktion ausgewerteten psychometrischen Testparameter sowie die Ergebnisse von MMSE, Grundintelligenz nach Cattell, Depressionsskala nach Zung und Leistungsfähigkeit nach Broadbent. Angegeben sind jeweils der Median und das 95% Konfidenzintervall zum Zeitpunkt der präoperativen Testung des Patientenkollektivs bzw. dem ersten Testzeitpunkt der beiden Probandenkollektive. Ausgewertet wurden die Daten von 947 Patienten, 176 englischen und 145 nationalen Probanden. Zwischen den Gruppen bestanden keinerlei signifikante Unterschiede

	Patienten n=947	englische Probanden n=176	nationale Probanden n=145
Alter (Jahre)	68 (60–79)	67 (61–81)	67 (61–80)
Geschlecht			
Männlich	485 (51%)	101 (57%)	70 (49%)
Weiblich	464 (49%)	75 (43%)	75 (51%)
Worte-Lernen Test			
Gesamtzahl richtiger Begriffe	32 (20–47)	30 (14–43)	36 (20–50)
Konzept-Wechsel Teil C			
Benötigte Zeit [Sekunden]	44 (27–86)	33 (19–64)	38 (24–81)
Fehler	0 (0–5)	0 (0–2)	0 (0–4)
Stroop Farb-Wort Test Teil 3			
Benötigte Zeit [Sekunden]	54 (36–98)	49 (34–76)	47 (31–82)
Fehler	0 (0–7)	0 (0–5)	0 (0–5)
Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test			
Anzahl korrekter Kodierungen	24 (12–37)	31 (18–43)	28 (16–42)
Mini Mental State Evaluation (MMSE)	28 (25–30)	29 (25–30)	29 (25–30)
Grundintelligenz nach Cattell	5 (2–10)	8 (3–11)	7 (2–11)
Depressionsskala nach Zung	35 (24–49)	34 (24–47)	34 (23–49)
Leistungsfähigkeit nach Broadbent	33 (13–76)	36 (16–57)	35 (17–52)

Median (5.–95. Perzentile)

enten mit zu diesem Zeitpunkt nachgewiesener Verschlechterung der kognitiven Funktion betrug 94 (9,9%). Die Testung des englischen Probandenkollektivs zeigte am 2. Testzeitpunkt (1-Wochen Test) eine Verschlechterung der kognitiven Funktion bei 6 (3,4%), am dritten Testzeitpunkt (3-Monats Test) bei 5 (2,8%) Teilnehmern. Der Unterschied zwischen Patientenkollektiv und englischer Kontrollgruppe war zu beiden Zeitpunkten signifikant ($p < 0,001$). Zwischen nationalem und englischem Probandenkollektiv bestanden keine signifikanten Unterschiede.

Die Tabellen 2 und 3 zeigen den Zusammenhang potentieller Einflußfaktoren mit einer postoperativ verschlechterten kognitiven Funktion zum Zeitpunkt der ersten (Tabelle 2) und zweiten postoperativen Testung (Tabelle 3). Ausgewertet wurden jeweils alle

Patienten, bei denen Daten zu Testergebnis und Einflußfaktor zur Verfügung standen. Zum ersten Testzeitpunkt (1 Woche nach der Operation) fanden sich signifikante Einflüsse für zunehmendes Lebensalter ($p = 0,03$), zunehmende Anästhesiedauer ($p = 0,01$), niedrige Schulbildung ($p = 0,002$), zweite Operation ($p = 0,03$), postoperative Infektionen ($p = 0,04$) und respiratorische Komplikationen ($p = 0,05$) sowie für das jeweilige Studienzentrum ($p < 0,001$). Zum zweiten Testzeitpunkt (3 Monate nach der Operation) waren allein zunehmendes Patientenalter ($p < 0,001$) und die präoperative Einnahme von Benzodiazepinen ($p = 0,03$, Odds Ratio 0,4) von Relevanz. Für alle übrigen, zuvor beim ersten postoperativen Testzeitpunkt signifikanten Faktoren konnte zum zweiten Testzeitpunkt kein Einfluß mehr nachgewiesen wer-

den. Zum Einfluß der präoperativen Dauereinnahme von Benzodiazepinen ist anzumerken, daß bei 53 dieser 116 Patienten zum zweiten Testzeitpunkt die Medikation abgesetzt worden war. Bei keinem dieser 53 Patienten konnte eine verschlechterte kognitive Funktion festgestellt werden. Patienten mit fortgesetzter Benzodiazepineinnahme unterschieden sich in der Häufigkeit von POCD nicht vom restlichen Patientenkollektiv, bei Patienten mit neu begonnener Benzodiazepineinnahme lag die Häufigkeit von POCD bei 19%.

Hypoxämie und Hypotension

Das Auftreten von Hypoxämie in der postoperativen Phase wurde entsprechend der Höhe und der Dauer des pulsoxymetrisch gemessenen Abfalls der arteriellen Sauerstoffsättigung in verschiedene Kategorien eingeteilt. Eine pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung von 80% und weniger für eine kontinuierliche Dauer von mindestens 2 min fand sich bei 11% der Patienten. Eine Sauerstoffsättigung von 75% und weniger von mindestens 5 min kontinuierlicher Dauer fand sich bei 4%. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit nachgewiesener postoperativer kognitiver Dysfunktion bestand nicht. Auch das Auftreten von Blutdruckabfällen wurde entsprechend den Unterschieden zum präoperativen Ausgangswert kategorisiert. Ein arterieller Mitteldruck von weniger als 60% des Ausgangswerts über einen Zeitraum von mehr als 30 min fand sich bei 23% der Patienten ein- oder mehrmals in der intra- und postoperativen Phase bis 24 h nach der Operation. Auch hierfür konnte ein statistisch signifikanter Einfluß auf POCD nicht nachgewiesen werden. Die Kombination von postoperativer Hypoxämie und Hypotension nach den oben genannten Definitionen fand sich bei 7 Patienten. Zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Testung konnte bei keinem dieser Patienten eine Verschlechterung der kognitiven Funktion festgestellt werden.

Die Ergebnisse der Leistungsfähigkeitsbeurteilung nach Broadbent, dem Test zur Erfassung der Grundintelligenz und der Depressionsskala nach Zung waren ebenfalls ohne Verbindung zur festgestellten Verschlechterung der kognitiven Funktion. Es bestand jedoch

Tabelle 2
Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und potentiellen Risikofaktoren zum Zeitpunkt der ersten postoperativen Testung (1 Woche nach der Operation)

Ausgewertet wurden alle Patienten, bei denen der erste postoperative Test adäquat durchgeführt worden war (1011) und gleichzeitig Informationen zu dem jeweilig untersuchten Merkmal bestanden. (Die Informationen waren nicht für jedes Merkmal vollständig.) Angegeben ist die absolute Zahl und der Anteil von Patienten mit nachgewiesener Verschlechterung der kognitiven Funktion bei gegebenem potentiellen Einflußfaktor

Risikofaktor	Patientenzahl	Patienten mit POCD	p
Alter			0,03
60–69 Jahre	586	135 (23%)	
≥70 Jahre	425	123 (29%)	
Geschlecht			n.s.
männlich	476	129 (27%)	
weiblich	535	128 (24%)	
Bildungsstand			0,002
einfache Schulbildung	576	156 (27%)	
mittlere Schulbildung	290	75 (26%)	
höhere Schulbildung	145	31 (21%)	
Alkoholgenuß			n.s.
nie	302	97 (32%)	
selten	318	80 (25%)	
manchmal	191	42 (22%)	
häufig	58	12 (20%)	
täglich	142	27 (19%)	
Rauchen			n.s.
nie	414	101 (24%)	
ehemalig	333	91 (27%)	
ja	264	66 (25%)	
ASA Status			n.s.
I	238	50 (21%)	
II	603	145 (24%)	
III	166	60 (36%)	
IV	4	2 (59%)	
Anamnestiche Faktoren			n.s.
Lungenerkrankung	160	45 (28%)	
Herz-Kreislaufkrankung	538	151 (28%)	
ZNS-bezogene Erkrankung	146	35 (24%)	
Tumorerkrankung	434	97 (29%)	
Diabetes mellitus	77	22 (29%)	
Anästhesietechnik			n.s.
Spontanatmung	7	1 (14%)	
Manuelle Beatmung	13	4 (31%)	
Maschinelle Beatmung	1010	261 (26%)	
Anästhesiedauer			0,01
≤120 min	196	35 (18%)	
121–240 min	503	121 (24%)	
≥241 min	312	103 (33%)	
Anästhesieaufrechterhaltung			n.s.
balancierte/volatile Anästhesie	861	223 (26%)	
total intravenöse Anästhesie	170	42 (25%)	
Verwendung von Lachgas	950	242 (25%)	
Kombination von Allgemein- mit Regionalanästhesie	419	119 (28%)	
Operationsgebiet			n.s.
orthopädische Operationen	158	36 (23%)	
abdominelle Operationen	368	108 (29%)	
urologische Operationen	153	29 (19%)	
vaskuläre Operationen	141	53 (37%)	

Originalien

Tabelle 2 Fortsetzung

Risikofaktor	Patientenzahl	Patienten mit POCD	p
Postoperative Schmerztherapie supplementiert mit Regionalverfahren ohne Regionalanästhesie	360 669	109 (30%) 156 (23%)	n.s.
Postoperative Komplikationen			
Respiratorische Komplikationen	99	40 (40%)	0,05
Infektionen	91	30 (33%)	0,04
Zweite Operation	24	13 (54%)	0,03
Kardiovaskuläre Komplikationen	94	27 (28%)	n.s.
Delirium	81	47 (58%)	n.s.
Transfusion von Blut- und Blutprodukten	396	113 (28%)	n.s.
Intensivstation Aufenthalt			n.s.
≤1 Tag	913	211 (23%)	
>1 Tag	103	52 (50%)	
Hypoxämie ($psO_2 \leq 80\%$, Dauer mehr als 2 min)	115	30 (26%)	n.s.
Hypotension (MAP $\leq 60\%$, Dauer mindestens 30 min)	229	60 (26%)	n.s.
Medikamentengruppen			
Benzodiazepine präoperativ	116	33 (28%)	n.s.
Antihistaminika	65	22 (34%)	n.s.
Antidepressiva	16	5 (31%)	n.s.
Antipsychotika	27	14 (52%)	n.s.
Sedativa	747	191 (26%)	n.s.
Analgetika	1022	264 (26%)	n.s.
Antihypertensiva	367	113 (31%)	n.s.
Steroide	59	17 (29%)	n.s.
Studienzentrum			0,0001

POCD=postoperative kognitive Dysfunktion

MAP=mittlerer arterieller Blutdruck

Definition Hypoxämie: eine oder mehrere Episoden mit einer Sauerstoffsättigung $\leq 80\%$ für mehr als 2 min

Definition Hypotension: eine oder mehrere Episoden mit einem mittleren arteriellen Blutdruck $\leq 60\%$ des Ausgangswerts für zumindest 30 min

ein Zusammenhang zwischen dem Ergebniswert der Aktivitäten des täglichen Lebens und POCD. Beeinträchtigungen in den Aktivitäten des täglichen Lebens zum Zeitpunkt der zweiten postoperativen Testung korrelierten signifikant mit verschlechterter kognitiver Funktion ($p < 0,005$) (vgl. Tabelle 4).

Diskussion

Zahlreiche, besonders ältere Patienten beklagen nach operativen Eingriffen Verschlechterungen ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit, ohne daß im perioperativen Verlauf offensichtliche Komplikationen vorgelegen hätten. In den meisten Fällen handelt es sich nur um eine vorübergehende Störung, die innerhalb weniger Tage ohne Residuen

vorübergeht, doch sind auch länger anhaltende und bleibende Beeinträchtigungen beschrieben worden. Die vorliegende internationale Multizenterstudie untersuchte das Auftreten von kognitiver Dysfunktion bei 1218 Patienten (60 Jahre und älter), die sich einer größeren Operation in Allgemeinanästhesie unterziehen mußten. 1 Woche nach der Operation betrug der Anteil mit nachgewiesener Beeinträchtigung der geistigen Leistungsfähigkeit 26%, 3 Monate nach dem Eingriff noch immer 10%. Das Risiko für kognitive Dysfunktionen stieg mit zunehmendem Alter signifikant an. Ein Einfluß intra- und postoperativer Blutdruckabfälle (untersucht bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages) konnte weder für die frühe noch für die späte Verschlechterung

der kognitiven Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden. Gleiches galt für Hypoxämien, die bis zum Morgen der dritten postoperativen Nacht registriert wurden.

In der bisherigen Literatur finden sich zahlreiche Arbeiten, die postoperative Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht haben. Diese unterscheiden sich in der Art des durchgeführten Eingriffs (kardiochirurgische/nicht-kardiochirurgische Eingriffe), der Dauer des postoperativen Beobachtungszeitraums (einige Tage bis zu mehreren Monaten) und v.a. in der Art der verwendeten psychometrischen Testverfahren bzw. der Definition von kognitiver Dysfunktion. Dementsprechend sind die gefundenen Häufigkeiten für postoperative kognitive Dysfunktion sehr unterschiedlich. Angegeben werden Häufigkeiten zwischen 0% und über 60% [32, 34]. Die Zahl der Einflußfaktoren, die in den verschiedenen Untersuchungen herausgefunden bzw. diskutiert wurden, ist vielfältig. Zu unterscheiden sind dabei patientenbezogene Faktoren (z.B. Alter, Geschlecht, internistische, neurologische und psychiatrische Begleiterkrankungen, Intelligenzniveau), Medikamenteneinfluß (insbesondere anticholinerg wirkende Substanzen), Art der Anästhesie und Operation, physiologische Variablen (Hypotension, Hypoxämie, Hypokapnie, Störungen im Flüssigkeitshaushalt), psychische Einflüsse (Angst, Depression) und Umwelteinflüsse (Änderung der gewohnten Umgebung, Reizüberflutung, Reizdeprivation) (vgl. Über-sichten bei [12, 34]).

In der vorliegenden Arbeit konnte als wichtigster signifikanter Prädiktor für postoperative kognitive Dysfunktionen höheres Lebensalter ermittelt werden. Altern ist mit zahlreichen physiologischen Veränderungen verbunden. Bezogen auf das Zerebrum gehören hierzu ein Rückgang der Neuronen- und Rezeptordichte, der Transmittersynthese, Einschränkungen der regionalen Durchblutung sowie Störungen der synaptischen Verschaltungen [40]. Feststellbare Folgen sind z.B. Verminderungen von Reaktions- und Anpassungsvermögen, Gedächtnisleistungen und Lernfähigkeit. Bereits 1955 vermutete Bedford, daß diese alterabhängigen Veränderungen Patienten für POCD prädisponieren und anfällig machen

Tabelle 3
Zusammenhang zwischen kognitiver Dysfunktion und ausgewählten potentiellen Risikofaktoren zum zweiten postoperativen Testzeitpunkt (3 Monate postoperativ)

Ausgewertet wurden alle Patienten, bei denen der zweite postoperative Test adäquat durchgeführt worden war (910) und gleichzeitig Informationen zu dem jeweilig untersuchten Merkmal bestanden. Angegeben ist jeweils die absolute Zahl und der Anteil der Patienten, die bei gegebenem potentiellen Risikofaktor 3 Monate nach dem operativen Eingriff eine Verschlechterung der kognitiven Funktion aufwiesen

Risikofaktor	Patientenzahl	Patienten mit POCD	p
Alter			0,0001
60–69 Jahre	532	37 (7%)	
≥70 Jahre	378	53 (14%)	
Hypoxämie (psO ₂ ≤80%, Dauer mehr als 2 min)	98	11 (11%)	n.s.
Hypotension (MAP ≤60%, Dauer mindestens 30 min)	214	19 (9%)	n.s.
Postoperative Komplikationen			
Respiratorische Komplikationen	88	12 (14%)	n.s.
Infektionen	138	12 (9%)	n.s.
Zweite Operation	50	7 (14%)	n.s.
Anästhesiedauer			n.s.
≤120 min	179	20 (11%)	
121–240 min	448	40 (9%)	
>240 min	283	31 (11%)	
Bildungsstand			n.s.
einfache Schulbildung	518	47 (9%)	
mittlere Schulbildung	260	26 (10%)	
höhere Schulbildung	132	16 (12%)	
Benzodiazepine präoperativ	105	5 (5%)	0,03
Studienzentrum			n.s.

menhang zwischen niedriger Schulbildung und POCD kann derzeit nicht vollständig geklärt werden. Zwar konnten in anderen Untersuchungen präoperative Demenz (z.B. [16]) und allgemeines Intelligenzniveau [23] als Risiken für postoperative kognitive Störungen nachgewiesen werden, vorliegend wurden solche Patienten jedoch durch die Mini-Mental State Evaluation erfasst und von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Falls Patienten mit vorbestehender kognitiver Beeinträchtigung tatsächlich besonders häufig von POCD betroffen wären, würde die Gesamtzahl von Patienten mit kognitiver Dysfunktion sogar noch über den hier ermittelten Zahlen liegen. Ebenfalls ungeklärt muß der Einfluß des Studienzentrums bleiben. Unterschiede im operativen Spektrum, anästhesiologischen Vorgehen oder der Charakteristik der Patientenpopulationen können derzeit nur vermutet werden.

Hypoxämie und Hypotension

Zahlreiche Untersuchungen beschäftigten sich mit Hypoxämie und Hypotension als Ursache für eine postoperativ beeinträchtigte kognitive Funktion (z.B. [15, 27, 30, 39]). Die Relevanz einer ausreichenden Sauerstoffversorgung für die Hirnleistung bzw. die Auswirkungen auch geringgradiger Hypoxämien auf die kognitiven Funktionen konnten sowohl an freiwilligen Probanden [14, 44] als auch an Patienten nachgewiesen werden (z.B. [1, 27, 39]). Es lie-

für weitere Einflußfaktoren [2]. In unserer Studie konnten zunehmende Anästhesiedauer, zweite Operation, postoperative Infektionen, postoperative re-

spiratorische Komplikationen sowie niedrige Schulbildung und das jeweilige Studienzentrum als weitere Einflußfaktoren ermittelt werden. Der Zusam-

Tabelle 4
Zusammenhang zwischen dem Ergebniswert der Aktivitäten des täglichen Lebens und einer Verschlechterung der kognitiven Funktion zum zweiten postoperativen Testzeitpunkt (3 Monate postoperativ)

Angegeben ist die Zahl der Patienten mit und ohne nachgewiesener Verschlechterung der kognitiven Funktion (POCD) im Zusammenhang mit den Ergebniswerten der Aktivitäten des täglichen Lebens. Ein negativer Ergebniswert bedeutet Verschlechterung, ein positiver Ergebniswert Verbesserung in der Durchführung von Aktivitäten des täglichen Lebens im Vergleich zum Zustand vor der Operation. Ausgewertet wurden die Daten von 939 Patienten. Der Zusammenhang zwischen einer Verminderung des Ergebniswertes und POCD erwies sich als statistisch signifikant ($p < 0,005$)

	Änderung des Ergebniswertes der Aktivitäten des täglichen Lebens										
	-5	-4	-3	-2	-1	0	1	2	3	4	5
Patientenzahl											
n	6	11	19	53	89	697	42	12	7	0	3
%	1%	1%	2%	6%	14%	47%	4%	1%	1%	0%	0%
POCD											
Nein	4	9	16	48	79	631	40	11	6	0	3
Ja	2	2	3	5	10	66	2	1	1	0	0

Originalien

Tabelle 5

Vergleich zwischen nicht ausgewertetem und ausgewertetem Patientenkollektiv

Aufgeführt sind biometrische Merkmale, Faktoren mit nachgewiesenem Einfluß auf postoperative kognitive Dysfunktion sowie die Ergebnisse von MMSE, Grundintelligenz nach Cattell, Depressionsskala nach Zung und Leistungsfähigkeit nach Broadbent. Zwischen dem vollständig ausgewerteten Patientenkollektiv (947) und den nicht ausgewerteten Patienten (271) bestanden keine signifikanten Unterschiede

	Ausgewertetes Patientenkollektiv (n=947)	Nicht ausgewertetes Patientenkollektiv (n=271)
Alter (Jahre)	68 (60–79)	70 (61–81)
Geschlecht		
Männlich	483 (51%)	165 (61%)
Weiblich	464 (49%)	106 (39%)
ASA-Klassifikation		
I und II	795 (84%)	200 (74%)
III und IV	152 (16%)	71 (26%)
Anästhesiedauer (min)	185 (83–398)	205 (85–425)
Bildungsstand		
einfache Schulbildung	540 (57%)	160 (59%)
mittlere Schulbildung	274 (29%)	70 (26%)
höhere Schulbildung	133 (14%)	41 (15%)
Tumorerkrankung	303 (32%)	103 (38%)
Krankenhausverweildauer (Tage)	10 (5–27)	11 (4–39)
MMSE	28 (25–30)	28 (25–30)
Grundintelligenz nach Cattell	5 (2–10)	4 (1–9)
Depressionsskala nach Zung	35 (24–49)	36 (26–50)
Leistungsfähigkeit nach Broadbent	33 (13–76)	33 (14–74)

Absolute (relative) Häufigkeit bzw. Median (5–95. Perzentile)

gen jedoch auch gegenteilige Berichte vor, in denen kein Zusammenhang zwischen POCD und Hypoxämie festgestellt werden konnte (z.B. [3, 10, 32]). Nachteil nahezu aller dieser Untersuchungen ist die Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung nur zu einzelnen Meßzeitpunkten. In der vorliegenden Studie erfolgte dagegen eine kontinuierliche Messung der arteriellen Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter bis zum Morgen der dritten postoperativen Nacht. In diesem Beobachtungszeitraum zeigten 9% der untersuchten Patienten eine oder mehrere Episoden mit einer Sauerstoffsättigung von weniger als 80% für mehr als 2 min, 3% hatten Episoden von weniger als 75% für mehr als 5 min. Ein Zusammenhang mit verschlechterter kognitiver Funktion konnte jedoch nicht nachgewiesen werden. Dieser fehlende Zusammenhang beruht möglicherweise auf der Tatsache, daß das Pulsoxymeter nicht speziell die zerebrale Sauerstoffversorgung

insgesamt und noch viel weniger die Sauerstoffversorgung einzelner Gehirnareale reflektiert. Daß es aber in der perioperativen Phase zu zerebralen Ischämien kommt, konnte durch die Bestimmung zerebraler Ischämieparameter wie z.B. der Neuronen-spezifischen Enolase nachgewiesen werden [22]. In der neueren Literatur konnte sogar eine Korrelation mit dem Ausmaß des Anstiegs der Neuronen-spezifischen Enolase und dem Ausmaß von POCD [36] sowie einer erhöhten zerebralen O₂-Extraktion und POCD [30] nachgewiesen werden. Hieraus darf geschlossen werden, daß zerebrale Hypoxien für die Entwicklung postoperativer kognitiver Dysfunktionen relevant sein dürften, aber mit dem globalen Meßverfahren der Pulsoxymetrie nicht erfaßt werden können. Der zweite Faktor, der zu einer verminderten zerebralen Sauerstoffversorgung führen kann, sind Blutdruckabfälle. Bei 24% der untersuchten Patienten konnten in den er-

sten 24 h postoperativ eine oder mehrere Episoden mit einem arteriellen Mitteldruck von weniger als 60% des Ausgangswerts festgestellt werden, ohne daß ein Zusammenhang mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktion nachweisbar gewesen wäre. Nur wenige Autoren konnten bisher einen Zusammenhang zwischen Hypotension und POCD belegen (z.B. [15, 16, 30]). Letztendlich ist von der gleichen Begründung für den fehlenden Zusammenhang zwischen Hypotension und POCD auszugehen wie bei Hypoxämie. Aussagen über den regionalen zerebralen Perfusionsdruck können anhand peripher gemessener Blutdruckwerte nur mit erheblichen Einschränkungen getroffen werden.

Weitere Einflußfaktoren

Für die weiteren, bereits oben genannten Einflußfaktoren, die im Zusammenhang mit POCD diskutiert werden, konnte anhand der vorliegenden Ergebnisse keinerlei Einfluß bestimmt werden. Hinsichtlich einzelner Begleiterkrankungen ist davon auszugehen, daß diese weniger einen ursächlichen Einfluß auf POCD haben, sondern vielmehr bei entsprechender Ausprägung die Disposition für POCD verstärken bzw. vermehrt Ausdruck zunehmenden Alters sind. Letzteres ist zum Teil auch für die Multimedikation älterer Patienten anzunehmen. Spezifische Einflüsse einzelner Medikamentengruppen ließen sich nicht nachweisen. Gleiches gilt für den in der Literatur angegebenen Einfluß des operativen Eingriffs, nach dem Patienten nach orthopädischen Eingriffen vermehrt von POCD betroffen sein sollen [16]. Von besonderer Bedeutung dürften noch psychische Faktoren wie Herausnahme aus der gewohnten häuslichen Umgebung, psychosozialer Streß oder Angst vor der bevorstehenden Operation sein. Es konnte nachgewiesen werden, daß sog. „biologic life events“, zu denen auch ein operativer Eingriff gehört, zu einer Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit führen können [19]. Kein Nachweis gelang allerdings für den oft vermuteten Zusammenhang zwischen Depression und POCD. Zwischen den Ergebnissen der Depressionsskala nach Zung und Verschlechterungen der kognitiven Funktion bestand keine Korrelation.

Insgesamt muß davon ausgegangen werden, daß nicht ein einzelner Faktor als ursächlich für POCD angesehen werden kann. Der Großteil der Patienten bleibt trotz gleicher Einflußfaktoren unbeeinträchtigt. Anzunehmen ist daher eher eine individuelle Empfindlichkeit für auftretende, potentiell schädliche Einflüsse, die mit steigendem Alter zunimmt.

Erfassung langfristiger kognitiver Störungen

Der Großteil der bisher im Zusammenhang mit POCD durchgeführten Untersuchungen befaßt sich mit Beeinträchtigungen der kognitiven Funktion in der frühen postoperativen Phase. In der überwiegenden Zahl der Fälle zeigen diese frühen kognitiven Störungen eine vollständige Restitution innerhalb von Tagen und Wochen. Nur wenige Autoren beschäftigen sich auch mit möglichen langfristigen kognitiven Störungen. Über Wochen und Monate persistierende kognitive Dysfunktionen wurden dabei nur selten nachgewiesen (z.B. [15, 21]). Der Mehrzahl der Autoren, die die kognitive Funktion über einen längeren Zeitraum untersuchten, gelang dieser Nachweis nicht (z.B. [9, 13, 25, 27, 32]). Die Ursache hierfür ist in vielen Fällen in der Methodik zu suchen. Abgesehen von der oft unzureichenden Größe der untersuchten Gruppen ist die Auswahl der Testverfahren zur Bewertung der kognitiven Funktion von entscheidender Bedeutung. Sinnvoll ist die Kombination mehrerer Tests, um die Komplexität kognitiver Funktionen möglichst vollständig zu erfassen. Notwendig sind zudem eine ausreichende Sensitivität (nur so ist ein Nachweis von POCD möglich) sowie eine ausreichende Reliabilität (Test-Retest Korrelation). Letztere kann z.B. durch die Kombination einzelner individueller Testergebnisse erheblich verbessert werden [28]. Bei wiederholter Testung müssen parallele Testformen für jeden Test existieren und in ausgewogener Ordnung vorgelegt werden, damit Effekte durch Testmaterial und Testreihenfolge ausgeschlossen werden können. Wird, wie vorliegend, eine internationale Untersuchung durchgeführt, müssen bei der Auswahl der Tests zudem mögliche kulturelle Einflüsse beachtet werden. Auch sollte hierbei

der Übersetzungsbedarf so gering wie möglich sein. Neben der Auswahl adäquater Testverfahren ist der Vergleich der gefundenen Ergebnisse mit einer passenden Kontrollgruppe ein wichtiger Faktor. Allein mit einer Kontrollgruppe lassen sich bei wiederholten Testungen mit dem gleichen Testmaterial Lerneffekte nachweisen. Werden Lerneffekte nicht berücksichtigt, können Verschlechterungen der kognitiven Funktion leicht vollständig maskiert werden [35]. Folglich ist das in anderen Untersuchungen nachgewiesene Erreichen von Ausgangswerten nicht unbedingt gleichbedeutend mit unbeeinträchtigter kognitiver Funktion. Neben diesen Überlegungen zur Testauswahl sind verschiedene praktische Aspekte von Relevanz. Die Tests sollten kurz genug sein, so daß die Durchführung wegen der in der frühen postoperativen Phase meist begrenzten Belastbarkeit der Patienten innerhalb von 45 min abgeschlossen sein kann [29] und möglichst einfach sein, damit ihre Anwendung auch ohne spezielle psychologische Vorerfahrung oder Ausbildung möglich ist. Unter Berücksichtigung aller oben genannten Überlegungen konnte für diese Untersuchung eine Testbatterie aus bekannten und aus neu entwickelten Tests zusammengestellt werden, die sich als geeignetes Instrument für das Erkennen postoperativer kognitiver Dysfunktion erwiesen hat. Trotz einer strengen Definition von POCD konnte eine Verschlechterung der kognitiven Funktion bei einer großen Zahl von Patienten nachgewiesen werden. Wie sensitiv die Testbatterie ist, läßt sich daran erkennen, daß selbst das Absetzen einer präoperativen Benzodiazepineinnahme als Verbesserung der kognitiven Funktion erkannt werden konnte.

Bedeutung der postoperativen kognitiven Funktionsstörungen

Die Bedeutung von POCD liegt nicht nur in der Beeinträchtigung der kognitiven Funktion an sich, sondern in den daraus resultierenden Problemen und Konsequenzen sowohl für den einzelnen Betroffenen als auch für unsere Gesellschaft insgesamt. Für den Patienten sind dabei insbesondere Einschränkungen der praktischen Alltagsfähigkeit von Relevanz. Bei Patienten mit

verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit konnten entsprechende Beeinträchtigungen tatsächlich nachgewiesen werden. Es besteht somit eine direkte Verbindung zwischen der kognitiven Funktion und der Fähigkeit, die Anforderungen des täglichen Lebens zu meistern. Auffällig war der fehlende Zusammenhang zwischen POCD und der mittels Fragebogen erfaßten Selbsteinschätzung der kognitiven Leistungsfähigkeit des Patienten. Trotz nachgewiesener Störungen von Gedächtnis, Konzentration und Merkfähigkeit waren für die Betroffenen keinerlei Beeinträchtigungen spürbar. Diese Diskrepanz zwischen objektiven Testergebnissen und subjektiver Einschätzung ist in der Literatur nicht unbekannt [10, 27, 31, 41]. Das Problem kann im Fragebogen selbst liegen (die Lebensumstände der Patienten werden möglicherweise nicht korrekt erfaßt [43]), es besteht tatsächlich keine Beeinträchtigung oder aber die Patienten sind aufgrund der kognitiven Beeinträchtigung nicht in der Lage, ihre Beeinträchtigung zu erkennen. Letzteres würde auch erklären, warum der in anderen Untersuchungen gefundene Zusammenhang zwischen POCD und Depression in unserer Untersuchung nicht nachgewiesen werden konnte. Möglicherweise ist zur Differenzierung bei zukünftigen Untersuchungen eine Befragung von betreuenden Personen hilfreich.

Neben den Folgen für den Einzelnen stehen für die Allgemeinheit sozioökonomische Konsequenzen im Vordergrund. Hierzu gehören z.B. Kosten durch eine zum Teil erheblich verlängerte Liegedauer im Krankenhaus oder ein vermehrter Pflege- und Betreuungsaufwand nach dem stationären Aufenthalt. Bereits für die meist ohne Residuen vorübergehende frühe kognitive Dysfunktion konnte dabei ein signifikanter Zusammenhang nachgewiesen werden [3, 16]. Für betreuende Familienangehörige sind ein verzögertes Wiedererlangen oder gar der Verlust der Selbstständigkeit betroffener Patienten zudem mit erheblichen psychischen Belastungen verbunden. Besondere Bedeutung erhalten die geschilderten Probleme vor dem Hintergrund der derzeitigen Altersstruktur unserer Bevölkerung und ihrer zukünftigen Entwicklung. Betrug der Anteil der über 60jährigen in Deutschland 1900

Originalien

noch 7,9%, lag er 1996 bereits bei 21,4%, und für 2030 wird ein Anteil von 36% erwartet [40]. Bereits heute müssen sich ca. 50% aller Patienten über 65 Jahre einer Operation unterziehen [26, 40]. Weil für die Zukunft noch von steigenden Zahlen auszugehen ist, wird auch das „Problem POCD“ weiter zunehmen.

Ein Problem der vorliegenden Arbeit ist der mit 22% (271 Patienten) hohe Anteil von Patienten, bei denen die zweite postoperative Testung nach 3 Monaten nicht durchgeführt werden konnte. Neben 57 Patienten, die im Untersuchungszeitraum verstarben, war die Verweigerung der weiteren Teilnahme der häufigste Grund für den Ausschluss von der Auswertung (118 Patienten). Unterschiede zwischen den ausgeschlossenen Patienten und dem Restkollektiv bestanden bis zum Studienabbruch nicht. Über die Gründe der Verweigerung kann nur spekuliert werden. Es ist jedoch naheliegend, daß diese Patienten aufgrund von Beeinträchtigungen des Allgemeinbefindens die weitere Teilnahme ablehnten. In Frage kommen dabei sowohl körperliche Ursachen, bedingt durch größere medizinische Probleme als auch psychische Ursachen, die möglicherweise aus dem Erkennen der eigenen Leistungsverlechterung resultieren. Letzteres hätte zur Folge, daß der tatsächliche Anteil von Patienten mit POCD noch höher liegen würde, als aus dem Restkollektiv bestimmt.

Prophylaxe von POCD

Schwierig zu beantworten ist die Frage, welche Konsequenzen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit für die Prophylaxe von POCD haben. Grundsätzlich gilt, daß alle Einflüsse mit potentieller Schädigung auf die zerebrale Funktion vermieden werden sollten, auch wenn sich keine konkreten Faktoren mit Interventionsmöglichkeit nachweisen ließen. Dieses Vorgehen basiert auf dem Konzept, daß bei bestehender Disposition für POCD zusätzliche Faktoren relevant werden könnten. Folglich empfiehlt sich u.a. die präoperative Korrektur metabolischer Störungen, das Absetzen unnötiger Medikamente, die Behandlung somatischer und neurologischer Erkrankungen, eine adäquate Prämedikation zur Minderung des Angstniveaus, die Verwendung nur kurzwirksamer Anästhetika, die Vermeidung zentral

anticholinerg wirksamer Substanzen, die Aufrechterhaltung der prä-, intra- und postoperativen Homöostase sowie eine ausreichende Analgesie (vgl. Übersichtsarbeiten bei [12, 34]). Für supportive Maßnahmen wie Kontakt zu vertrauten Personen aus dem Familienkreis und Vermeidung häufig wechselnder Bezugspersonen und Verlegungen kann dagegen ein protektiver Einfluß angenommen werden [17].

Fazit für die Praxis

Mit der vorliegenden Untersuchung konnten sowohl vorübergehende als auch andauernde Verschlechterungen der kognitiven Funktion bei älteren Patienten nach größeren Eingriffen in Allgemeinanästhesie definitiv nachgewiesen werden. Als einziger Risikofaktor für anhaltende Beeinträchtigungen erwies sich höheres Lebensalter. Einzelne, präventiv oder therapeutisch angehbare Faktoren konnten weder für die frühe noch für die späte kognitive Dysfunktion bestimmt werden. Auch Hypoxämie und arterielle Hypotension waren ohne Einfluß, so daß Ätiologie und Pathophysiologie der postoperativen kognitiven Dysfunktion nicht weiter geklärt werden konnten. In Anbetracht des weiter zunehmenden Anteils der älteren Bevölkerungsgruppe besteht somit für die Zukunft noch ein erheblicher Forschungsbedarf.

Die Autoren danken den Herausgebern der Zeitschrift „Der Anaesthesist“ für die Möglichkeit, ihre Ergebnisse auch in deutscher Sprache zu veröffentlichen, um so dieses Thema einer größeren Leserschaft zugänglich machen zu können. Die Publikation erfolgt mit Genehmigung des Herausgebers der Zeitschrift „Lancet“.

Die Studie wurde durch das Biomed I Programm der Europäischen Kommission unterstützt.

Teilnehmer der „International Study on Postoperative Cognitive Dysfunction“ (ISPOCD 1)

Studienzentren:
Herlev-Krankenhaus, Herlev, Dänemark: H. Rasmussen, B.C. Jørgensen, S. Bang
Hillerød-Krankenhaus, Hillerød, Dänemark: E. Hjortso, P.A. Kristensen, M. Banck-Petersen
Rigshospitalet, Kopenhagen, Dänemark: L.S. Rasmussen, B. Burgdorf, J.T. Møller
Hopital Pitie-Salpetriere, Paris, Frankreich: B. Riou, O. Langeron, O. Zerhouni, D. Eflam, S. Kwiatowski, P. Lopez

Universitätskliniken Iraklion, Iraklion, Griechenland: H. Askitopoulou, O. Fraidakis, F. Chaniotaki, A. Papaioannou
Hope Hospital, Salford, Großbritannien: T. Johnson, B.J. Moore, P. Downes, R.C. Tallis
Leicester General Hospital, Leicester, Großbritannien: C.D. Hanning, R. Mitchell, L. Jennings, M. Bowers
Rijks-Universiteit Limburg, Maastricht, Niederlande: R. Smets, F. Geisler, I. Crolla, P. Hameleers
Nijmegen Universitätskrankenhaus, Nijmegen, Niederlande: H. van Beem, M. Leeuwerik, B. Hobbelen, P. Witzand
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, Barcelona, Spanien: J. Canet, M.J. Preciado, P. Vila, R. Garcia-Guasch, E.Q. Quinonero, E. Roca
University of Florida, Gainesville, USA: J.S. Gravenstein, L. Davies, T.Y. Euliano, J. van der Aa, A.B.H. Lane
Mount Sinai School of Medicine, New York, USA: J.H. Silverstein, P. Isaacs, E. London
Städtische Kliniken Mitte, Bielefeld, Deutschland: P.M. Lauven, E. Braune, A. Dytzkowitz, F. Henning, F.B. Strickmann
Universitätskliniken des Saarlandes, Homburg/Saar, Deutschland: R. Larsen, A. Biedler, S. Juckenhöfel, F. Radtke, A. Stotz, J. Warmann

Psychometrische Tests:
Rijks-Universiteit Limburg, Maastricht, Niederlande: J. Jolles, J.B. Dijkstra, P. Houx, C. Vreeling
Age and Cognitive Performance Research Centre, Manchester, Großbritannien: P. Rabbitt, M. Forshaw

Daten Management:
Eindhoven University of Technology, Eindhoven, Niederlande: J.E.W. Beneken, P.J.M. Cluitmans, L.J.M. Cluitmans, H. Kuipers, M. van de Velde, P. Schröder

Statistische Auswertung:
University of Copenhagen, Kopenhagen, Dänemark: L.T. Skovgaard, K. Larsen

Literatur

1. Aakerlund LP, Rosenberg J (1994) **Postoperative delirium: treatment with supplementary oxygen.** Br J Anaesth 72:286–290
2. Bedford PD (1955) **Adverse cerebral effects on anaesthesia on old people.** Lancet II:257–263
3. Berggren D, Gustafson Y, Eriksson B, Bucht G, Hansson LI, Reiz S, Winblad B (1987) **Postoperative confusion after anaesthesia in elderly patients with femoral neck fractures.** Anesth Analg 66:497–504

4. Bohnen N, Twijnstra A, Jolles J (1992) **Performance in the Stroop Color Word Test in relationship to the persistence of symptoms following mild head injury.** Acta Neurol Scand 85: 116–121
5. Brand N, Jolles J (1985) **Learning and retrieval rate of words presented auditorily and visually.** J Gen Psychol 112: 201–210
6. Brand N, Jolles J (1987) **Information processing in depression and anxiety.** Psychol Med 17: 145–153
7. Broadbent DE, Cooper PF, Fitzgerald P, Parkes KR (1982) **The Cognitive Failure Questionnaire (CFQ) and its correlates.** Br J Clin Psychol 21: 1–16
8. Cattell RB, Cattell AKS (1960) **The individual or group culture fair intelligence test.** IPAT, Champaign Illinois
9. Chung F, Seyone C, Dyck B, Chung A, Ong D, Taylor A, Stone R (1990) **Age-related cognitive recovery after general anesthesia.** Anesth Analg 71: 217–224
10. Dahn J, Oster M, Möltner A, Wöhrle C, Rätzer-Frey A, van Ackern K, Hölzl R, Segiet W (1999) **Anästhesie bei geriatrischen Patienten.** Anaesthesist 48: 379–386
11. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975) **Mini Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.** J Psychiatr Res 12: 189–198
12. Gallinat J, Möller HJ, Moser RL, Hegerl U (1999) **Das postoperative Delir.** Anaesthesist 48: 507–518
13. Ghoneim MM, Hinrichs JV, O'Hara MW, Mehta MP, Pathak D, Kumar V, Clark CR (1988) **Comparison of psychologic and cognitive functions after general or regional anesthesia.** Anesthesiology 69: 505–515
14. Gibson GE, Pulinelli W, Blass JP, Duffy TE (1981) **Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia.** Am J Med 70: 1247–1253
15. Gold JP, Charlson ME, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Peterson JC, Pirraglia PA, Hartman GS, Yao FSF, Hollenberg JP, Barbut D, Hayes JG, Thomas SJ, Purcell MH, Mattis S, Gorkin L, Post M, Krieger KH, Isom OW (1995) **Improvement of outcomes after coronary artery bypass.** J Thorac Cardiovasc Surg 110: 1302–1314
16. Gustafson Y, Berggren D, Brännström B, Bucht G, Norberg A, Hansson LI, Winblad B (1988) **Acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fracture.** J Am Geriatr Soc 36: 525–530
17. Gustafson Y, Brännström B, Berggren D, Ragnarsson JI, Sigaard J, Bucht G, Reiz S, Norberg A, Winblad BA (1991) **A geriatric-anesthesiologic program to reduce acute confusional states in elderly patients treated for femoral neck fractures.** J Am Geriatr Soc 39: 655–662
18. Heyer EJ, Delphin E, Adams DC, Rose EA, Smith CR, Todd GJ, Ginsburg M, Haggerty R, McMahon DJ (1995) **Cerebral dysfunction after cardiac operations in elderly patients.** Ann Thorac Surg 60: 1716–1722
19. Houx PJ, Vreeling FW, Jolles J (1991) **Rigorous health screening reduces age effect on memory scanning task.** Brain Cogn 15: 246–260
20. Houx PJ, Jolles J (1993) **Age-related decline of psychomotor speed: effects of age, brain health, sex and education.** Percept Mot Skills 76: 195–211
21. Knill RL, Novick TY, Skinner MI (1991) **Idiopathic postoperative delirium is associated with long-term cognitive impairment.** Can J Anaesth 38: A54
22. Kuhn DFM, Fritz T, Oehmke MJ, Bachmann MB, Hempelmann G (1994) **Ein mögliches Risiko für geriatrische Risikopatienten durch eine intraoperative Störung der zerebralen Energieutilisation.** Anaesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 29: 481–486
23. Kupfer P, Lang E (1992) **Erfassung der Gedächtnis- und Konzentrationsleistung nach allgemein-chirurgischen Operationen.** Anästh Intensivmed 33: 354–359
24. Lezak MD (1995) **Neuropsychological assessment.** Oxford University Press, New York
25. McLean RF, Wong BI, Naylor CD, Snow WG, Harrington EM, Gawel M, Fremes SE (1994) **Cardiopulmonary bypass, temperature, and central nervous system dysfunction.** Circulation 90: 250–255
26. Miller RD (1986) **Anesthesia for the elderly.** In: Miller RD (ed) Anesthesia. Churchill Livingstone, New York
27. Moller JT, Svendsen I, Johannessen NW, Jensen PF, Espersen K, Gravenstein JS, Cooper JB, Djernes M, Johansen SH (1993) **Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction.** Br J Anaesth 71: 340–347
28. Murkin JM (1996) **Proceedings Conference on Cardiopulmonary Bypass. CNS dysfunction after cardiac surgery: defining the problem.** Ann Thorac Surg 59: 1288–1362
29. Murkin JM (1996) **Protection of the brain during cardiopulmonary bypass: diagnosis, etiology, and therapeutics.** J Cardiothorac Vasc Anesth 10: 1–146
30. Newman MF, Kramer D, Croughwell ND, Sanderson I, Blumenthal JA, White WD, Smith LR, Townner EA, Reves JG (1995) **Differential age effects of mean arterial pressure and rewarming on cognitive dysfunction after cardiac surgery.** Anesth Analg 81: 236–242
31. Newman S, Klinger L, Venn G, Smith P, Harrison M, Treasure T (1989) **Subjective reports of cognition in relation to assessed cognitive performance following coronary artery bypass surgery.** J Psychosom Res 33: 227–233
32. Nielson WR, Gelb AW, Casey JE, Penny FJ, Merchant RN, Manninen PH (1990) **Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly.** Anesthesiology 73: 1103–1109
33. O'Keefe ST, Ni Chonchubhair Á (1994) **Postoperative delirium in the elderly.** Br J Anaesth 73: 673–687
34. Parikh S, Chung F (1995) **Postoperative delirium in the elderly.** Anesth Analg 80: 1223–1232
35. Rabbitt PMA (1980) **A fresh look at changes in reaction times in old age.** In: Stein A (ed) The Psychobiology of aging: problems and perspectives. Elsevier North Holland, Amsterdam
36. Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB, Moller JT (1999) **Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass?** Acta Anaesthesiol Scand 43: 495–500
37. Reitan RM (1958) **Validity of the Trail Making Test as an indicator of organic brain damage.** Percept Mot Skills 8: 271–276
38. Rogers MP, Liang MHDLH, Eaton H, Peteeet J, Wright E, Albert M (1989) **Delirium after elective orthopedic surgery: risk factors and natural history.** Int J Psychiatry Med 19: 109–121
39. Rosenberg J, Kehlet H (1993) **Postoperative mental confusion – association with postoperative hypoxemia.** Surgery 114: 76–81
40. Schmidt H, Koch R (1999) **Anästhesie bei geriatrischen Patienten.** Anaesthesist 48: 129–137
41. Shaw PJ, Bates D, Cartledge NEF, French JM, Heaviside D, Julian DG, Shaw DA (1987) **Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study.** Q J Med 239: 259–268
42. Tewes U (1994) **Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision (HAWIE-R).** Huber, Bern Göttingen Toronto
43. Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K (1996) **Cognitive decline after general anaesthesia for daycase surgery.** Br J Anaesth 76: 194–197
44. West JB (1984) **Human physiology at extreme altitudes on Mount Everest.** Science 223: 784–788
45. Zung WKK (1965) **A self-rating depression scale.** Arch Gen Psych 12: 63–70

13. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mich bei der Erstellung der Dissertation in besonderer Form unterstützt haben.

Zunächst gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Reinhard Larsen (Ärztlicher Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie am Universitätsklinikum des Saarlandes bis 2009), der mir das Dissertationsthema überließ und es mir ermöglichte, die Arbeit innerhalb seiner Abteilung anzufertigen. Weiterhin gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Thomas Volk, dem aktuellen Ärztlichen Direktor der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie, der sich bereit erklärte, das Promotionsprojekt an seiner Klinik fortzuführen.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer und Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Andreas Biedler, einem der wichtigsten Akteure der multizentrischen ISPOCD1 Studie, der mich initial für das Thema begeistert und während des gesamten Zeitraums des Promotionsvorhabens betreut hat. Ohne seine Unterstützung, Motivation und professionelle Supervision wäre insbesondere auch die Fortsetzung und Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen.

Mein Dank gilt überdies Fr. Dr. med. Stephanie Juckenhöfel, die mich über einen Abschnitt der Dissertation hinweg unterstützt hat und wesentlichen Anteil an der Erstellung der Publikation hatte, die mit dieser Arbeit verbunden ist.

Besonders danken möchte ich meinem Freund und Kollegen Professor Dr. med. Stefan Störk, der mir an entscheidenden Stellen im Verlauf der Dissertation Hilfe und Unterstützung war.

Schließlich möchte ich meiner Familie danken. Meine Frau Mariam Warmann, und meine Kinder Dominik, John, und Layan, haben mich mit viel Geduld und Ansporn durch diese Dissertation begleitet.

Anhänge

Anhang 1 Mini-Mental-State Evaluation Test

Kursiv gedruckte Sätze werden dem Patienten vorgelesen.

ORIENTIEREN

1. *Welches Datum haben wir?* Punkte (_/5)

Jahr, Jahreszeit, Datum, Tag, Monat

2. *Wo sind wir im Moment?* Punkte (_/5)

Fragen nach Land, Bundesland, der Stadt, dem Krankenhaus, dem Stockwerk, oder der Station/ Zimmer.

ERFASSEN

3. *Ich werde Ihnen drei Wörter vorlesen. Wenn ich fertig bin, wiederholen Sie sie bitte* Punkte (_/3)

BUCH - PFLANZE – FISCH

Wenn der Patient nicht in der Lage ist, alle drei Wörter wiederzugeben, dann wiederholen Sie sie und fragen nochmals, bis alle drei erfolgreich wiederholt worden sind. Notiert wird die Anzahl der Durchgänge.

AUFMERKSAMKEIT UND RECHENFÄHIGKEIT

4a. *Bitte fangen sie bei der Zahl 100 an und zählen Sie in Siebener-Schritten rückwärts* Punkte (_/5)

Beendet ist die Aufgabe bei 65 (100, 93, 86, 79, 72, 65). Wenn der Patient die Aufgabe nicht ausführen kann, wird bei Aufgabe 4b weitergemacht.

4b. *Bitte buchstabieren Sie das Wort WURST rückwärts* Punkte (_/5)

Für jeden Buchstaben, der in der richtigen Reihenfolge genannt wird, gibt es einen Punkt.

ERINNERN

5. Patient/Patientin wird nach den drei Wörtern gefragt, die er/sie vorhin Punkte (_/3)

wiedergegeben hatte.

SPRACHE

6. *Was ist das? Und was ist das?* Punkte (_/2)

Patient/Patientin wird ein Kugelschreiber und eine Armbanduhr gezeigt einen Punkt für die richtige Antwort.

7. Sprechen Sie mir nach: "Kein Wenn, und kein Aber"

Punkte (_/1)

Für das korrekte Nachsprechen gibt es einen Punkt.

8. Nehmen Sie ein Blatt Papier in Ihre rechte Hand, falten Sie es in der Hälfte und legen Sie es auf den Boden

Punkte (_/3)

Vor dem Patienten werden einige Blätter Papier ausgelegt, und er dann gebeten, oben genanntes auszuführen. Für jeden richtig ausgeführten Schritt gibt es einen Punkt.

9. Lesen Sie folgendes und führen es dann aus

Punkte (_/1)

Ein Blatt mit dem Aufdruck SCHLIESSEN SIE IHRE AUGEN wird dem Patienten präsentiert.

10. Bitte schreiben Sie einen Satz auf, irgendeinen Satz, der Ihnen gerade einfällt.

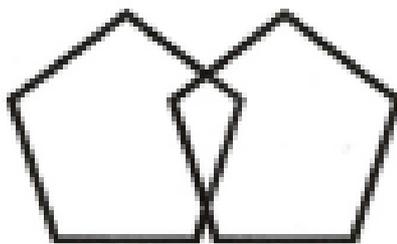
Punkte (_/1)

Der Satz muss spontan aufgeschrieben werden. Wenn er ein Verb und ein Subjektenthält, gibt es einen Punkt. Grammatik, Zeichensetzung und Rechtschreibung werden nicht berücksichtigt.

11. Bitte zeichnen Sie dieses Diagramm ab.

Punkte (_/1)

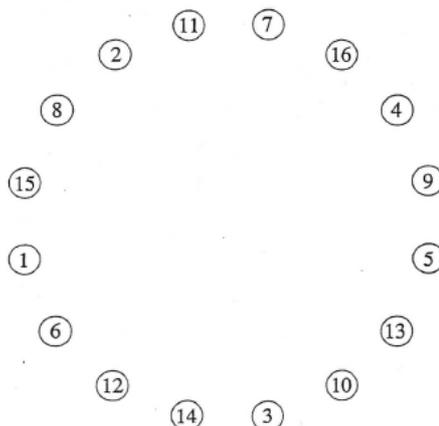
Dem Patienten wird ein Diagramm mit zwei sich überschneidenden Fünfecken gezeigt. Er/sie soll die Zeichnung auf dem gleichen Blatt Papier erstellen. Um den Punkt zu erhalten, müssen alle fünf Winkel vorhanden sein und die beiden Fünfecke sich überschneiden.



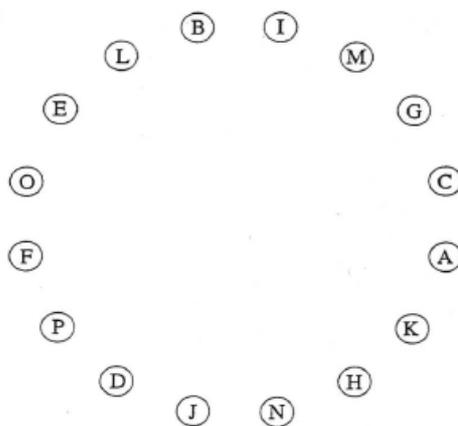
Anhang 2 Worte-Lernen Test (Verbal Learning Test)

Version 1	Version 2	Version 3	Version 4
Banane	Teller	Radio	Zeitung
Brücke	Löwe	Bart	Bier
Katze	Bett	Zug	Tür
Messer	Gitarre	Zitrone	Uhr
Tiger	Ring	Sonne	Auge
Schrank	Gras	Pferd	Traktor
Besen	Bleistift	Löffel	Apfel
Schuh	Wasser	Elefant	Meer
Blume	Treppe	Lampe	Schwein
Brief	Koffer	Schlüssel	Pfanne
Wein	Mund	Hut	Bär
Mauer	Flugzeug	Kaktus	Spiegel
Telefon	Traube	Buch	Fahne
Hand	Berg	Milch	Brille
Auto	Hund	Haus	Baum

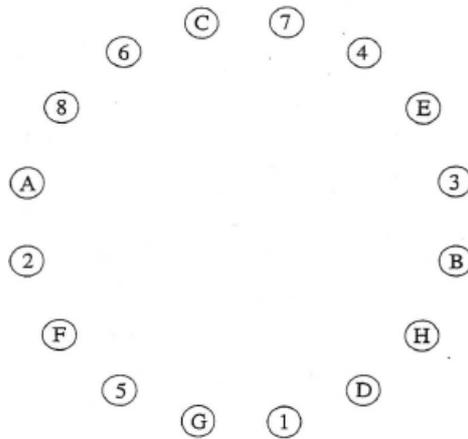
Der Worte-Lernen-Test existiert in vier Parallelversionen. Prä- und postoperativ kamen jeweils verschiedene Versionen zur Anwendung, um mögliche Lerneffekte auszuschließen. Dokumentiert wird die in jedem Durchgang wiedergegebene Anzahl von richtigen und falschen Begriffen.

Anhang 3 Konzept-Wechsel Aufgabe (Concept Shifting Test)**Teil 1 (Zahlen)**

Der Patient/Proband wird aufgefordert, Zahlen in der korrekten Reihenfolge mit einem einzelnen schnellen Strich durchzustreichen. Der tatsächliche Durchmesser des großen Kreises beträgt 16 cm, die der 16 kleinen Kreise je 15 mm. Die benötigte Zeit (in Zehntelsekunden) und Anzahl der Fehler werden als Rohdaten notiert.

Teil 2 (Buchstaben)

Größe und Ablauf des 2. Tests entsprechen der Konzept-Wechsel Aufgabe Teil 1. Anstelle von Zahlen sind im Teil 2 Buchstaben der Reihenfolge im Alphabet entsprechend durchzustreichen.

Teil 3: (Zahlen und Buchstaben)

Im Teil 3 der Konzept-Wechsel-Aufgabe sind Buchstaben und Zahlen in abwechselnder Reihenfolge durchzustreichen (I-A-2-B-3-C usw.).

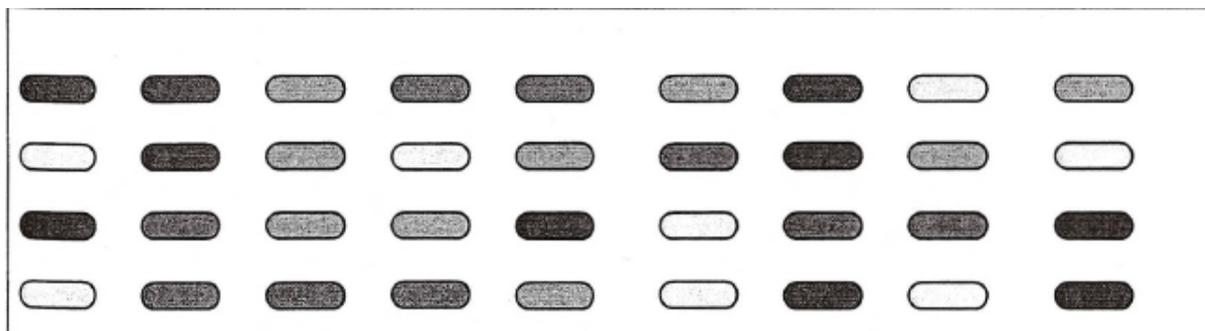
Anhang 4 Stroop Farb-Wort Test (Stroop Colour and Word Interference Test)

Der Test besteht aus drei Teilen. Im ersten Teil sind die in Reihen stehenden Namen von Farben vorzulesen. Im zweiten Teil sind die Farben von farbigen Blöcken zu benennen. Im dritten Teil soll die Farbe von farbigen geschriebenen Farbnamen benannt werden, wobei das Wort anders lautet als die Farbe, in der es geschrieben ist. Gemessen werden die für jeden einzelnen Teil benötigte Zeit und die Anzahl der aufgetretenen Fehler.

Test Teil 1

blau	blau	gelb	grün	rot	blau	gelb	gelb	grün
rot	rot	grün	rot	grün	rot	blau	blau	grün
gelb	grün	gelb	gelb	grün	rot	rot	grün	gelb
blau	gelb	blau	gelb	gelb	grün	blau	blau	grün

Test Teil 2



Test Teil 3

grün	gelb	gelb	gelb	rot	rot	blau	gelb
gelb	blau	gelb	rot	grün	grün	blau	gelb
grün	rot	blau	grün	grün	blau	rot	gelb
gelb	grün	grün	blau	grün	rot	gelb	rot

Anhang 5 Papier und Bleistift Gedächtnistest (Paper and Pencil Memory Scanning Test)

Der Test besteht aus vier Teilen. Die Aufgabe der Testperson ist es, sich im ersten Teil ein Zeichen, anschließend im zweiten Teil einen Buchstaben, im dritten Teil zwei Buchstaben und schließlich im vierten Teil drei Buchstaben zu merken. Anschließend sollen die gemerkten Buchstaben aus einer Reihe von anderen Buchstaben und Zeichen herausgesucht und mit dem Bleistift markiert werden. Laut Brand & Jolles¹² wird durch die Veränderung von jeweils nur einem Aspekt pro Aufgabe eine genauere Messung der Informationsverarbeitung, den jeweilig veränderten Aspekt betreffend, möglich. Dem Patienten/Probanden werden auf einem DIN A4 Papierbogen jeweils ein bis drei Zeichen/Buchstaben präsentiert, welche anschließend auf einem zweiten DIN A4 Bogen unter 12 mal 10 Zeichen/Buchstaben herausgesucht und mit einem kurzen Strich markiert, werden sollen. Festgehalten wird die Anzahl der Fehler (falsch und nicht markiert) sowie die benötigte Zeit.

L	%	F	B	G	J	M	B	V	%	D
C	J	D	%	T	%	G	C	L	F	B
%	M	C	F	V	B	D	T	%	J	L
N	G	L	T	D	M	L	G	V	B	%
V	F	%	V	C	J	%	T	F	J	M
C	D	B	T	F	L	C	B	G	F	D
T	V	J	%	G	V	J	M	T	C	J
%	D	B	V	%	M	V	%	B	V	M
L	G	%	C	B	F	L	M	%	T	G
D	M	J	L	%	G	%	T	D	J	%

Im ersten Durchgang wird jeweils nur das „%“ Zeichen mit einem kurzen Strich markiert. Im zweiten Durchgang wird auf einem neuen DIN A4 Bogen nur das "L" markiert, im dritten Durchgang auf einem neuen Papierbogen die Buchstaben "B" und "G", im vierten Durchgang die Buchstaben "C", "F" und „M“.

Anhang 6 Buchstaben-Ziffern-Ersetzen Test (Letter Digit Coding)

Der Versuchsperson wird eine Kodierung von neun Buchstaben mit neun Zahlen vorgegeben. Innerhalb einer Minute sind dann so viele Buchstaben wie möglich bei der nachfolgend präsentierten Buchstabenreihe dem Code entsprechend mit Zahlen zu ergänzen. Die Vorlage bleibt dem Patienten während der Durchführung des Tests stets vor Augen. Die ersten neun Kodierungen sind grau hinterlegt und dienen dem Patienten/Probanden zur Übung, sie werden in der Zeitmessung nicht berücksichtigt. Notiert wird die Anzahl der richtigen und falschen Angaben.

Vorlage:

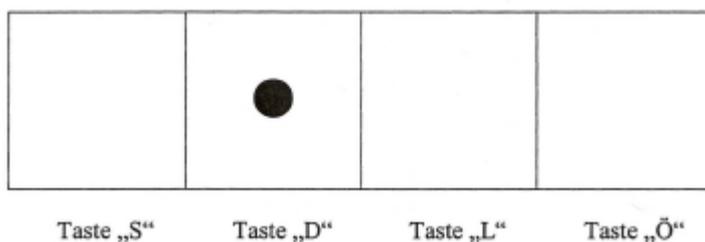
G	V	J	D	P	W	C	T	B
1	2	3	4	5	6	7	8	9

Testaufgabe:

I	W	C	G	I	N	H	H	V	P	T	D	C	B	
P	D	V	B	T	D	P	W	B	J	D	T	C	V	G
J	P	W	C	B	V	J	D	P	C	G	W	T	B	V
T	G	V	B	P	W	C	V	D	J	W	J	G	D	C

Anhang 7 Vier Felder Test (Four Boxes Test)

Bei diesem Reaktionstest wurden auf dem Bildschirm eines transportablen Computers vier nebeneinander liegende Vierecke dargestellt. Jeweils einem Viereck-Feld entsprach auf der Tastatur eine der Tasten "S", "D", "L" oder "Ö". Die restliche Tastatur wurde mittels Plastikabdeckung sowohl dem Blick als auch der Betätigung entzogen. Die Versuchsperson sollte 60 cm vom Bildschirm entfernt sitzen. Während des Tests erschien in jeweils einem Viereck-Feld ein schwarzer Punkt, der sich durch das korrekte Betätigen der korrespondierenden Taste in ein anderes der vier Felder bewegte. Aus den insgesamt 52 zu tätigen Antworten wurden die mittlere Reaktionszeit sowie die Anzahl der Fehler bestimmt.

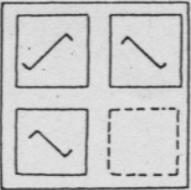


Den vier Feldern auf dem Computerbildschirm entsprechen vier Tasten der Tastatur ("S", "D", "L", "Ö"). Bei dem angezeigten Beispiel war die Taste "D" zu drücken.

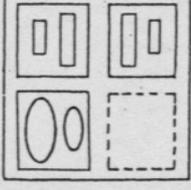
Anhang 8 Teil III des Cattell's Culture Fair IQ Test

EXAMPLES

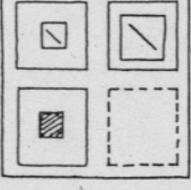
	1	2	3	4	5	ANSWERS	
							<input type="text" value="3"/>
	1	2	3	4	5		<input type="text"/>
							<input type="text"/>
	1	2	3	4	5		<input type="text"/>
						<input type="text"/>	
1.		1	2	3	4	5	<input type="text"/>
						<input type="text"/>	
2.		1	2	3	4	5	<input type="text"/>
						<input type="text"/>	
3.		1	2	3	4	5	<input type="text"/>
						<input type="text"/>	
4.		1	2	3	4	5	<input type="text"/>
						<input type="text"/>	
5.		1	2	3	4	5	<input type="text"/>
						<input type="text"/>	

6. 

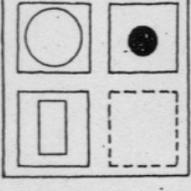
1 2 3 4 5 

7. 

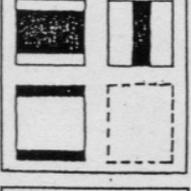
1 2 3 4 5 

8. 

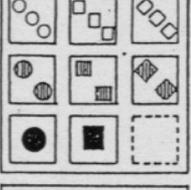
1 2 3 4 5 

9. 

1 2 3 4 5 

10. 

1 2 3 4 5 

11. 

1 2 3 4 5 

12. 

1 2 3 4 5 

Anhang 9 Zung Self Rating Depression Scale

	Selten oder nie	Manch- mal	Oft	Meistens oder immer
1. Ich fühle mich bedrückt, schwermütig und traurig	1	2	3	4
2. Morgens fühle ich mich am besten	4	3	2	1
3. Mir ist oft nach Weinen zumute	1	2	3	4
4. Mein Schlaf ist gestört (Art und Weise der Schlafstörungen spielen dabei keine Rolle)	1	2	3	4
5. Ich esse immer noch so viel wie früher	4	3	2	1
6. Sex macht mir noch immer Freude	4	3	2	1
7. Ich merke, dass ich an Gewicht abnehme oder das Gegenteil davon: Ich nehme an Gewicht zu	1	2	3	4
8. Ich leide an Verstopfung	1	2	3	4
9. Mein Herz schlägt schneller als gewöhnlich	1	2	3	4
10. Ich werde ohne Grund müde	1	2	3	4
11. Ich kann so klar denken wie immer	4	3	2	1
12. Die Dinge gehen mir so leicht von der Hand wie immer	4	3	2	1
13. Ich bin unruhig und kann nicht stillhalten	1	2	3	4
14. Ich sehe hoffnungsvoll in die Zukunft	4	3	2	1
15. Ich bin gereizter als gewohnt	1	2	3	4
16. Mir fällt es einfach, Entscheidungen zu treffen	4	3	2	1
17. Ich glaube, dass ich nützlich bin und dass man mich braucht	4	3	2	1
18. Mein Leben ist sehr ausgefüllt	4	3	2	1
19. Ich beschäftige mich gedanklich mit Tod oder Selbstmord	1	2	3	4
20. Ich mache Dinge, die ich früher tat, immer noch gern	4	3	2	1
Gesamtwert pro Spalte				
Gesamtwert				

Interpretation:

Bis zu 39 Punkte: unauffälliger Befund

Bis zu 47 Punkte: minimale bis geringgradige Depression

48 bis 55 Punkte: mäßig ausgeprägte Depression

56 bis 80 Punkte: schwere bis sehr schwere Depression

Die meisten Menschen mit Depressionen verzeichnen Werte zwischen 53 und 69 Punkten. Bitte kontaktieren Sie bei depressiven Verstimmungen und Symptomen die länger als 1-2 Wochen andauernd unbedingt einen Facharzt für Psychiatrie, einen klinischen Psychologen oder einen Psychotherapeuten.

Anhang 10 Leistungsfähigkeit nach Broadbent (Transkript des verwendeten Tests)

ID _____

Die folgenden Fragen beziehen sich auf geringfügige Fehler, die jeder ab und zu macht, aber einige davon kommen häufiger vor als andere. Uns interessiert, wie häufig diese Dinge bei Ihnen in den letzten drei Monaten aufgetreten sind. Bitte kreuzen Sie die entsprechende Zahl an.

		sehr häufig	ziemlich häufig	manchmal	sehr selten	nie
1.	Lesen Sie etwas und stellen fest, Sie haben nicht darüber nachgedacht und müssen es noch einmal lesen?	4	3	2	1	0
2.	Vergessen Sie, warum Sie von einem Teil Ihrer Wohnung in einen anderen Teil gegangen sind?	4	3	2	1	0
3.	Übersehen Sie Straßenschilder?	4	3	2	1	0
4.	Wenn Sie Richtungen angeben, verwechseln Sie rechts und links?	4	3	2	1	0
5.	Stoßen Sie mit Leuten zusammen?	4	3	2	1	0
6.	Vergessen Sie, ob Sie das Licht oder die Herdplatte ausgemacht haben oder die Tür abgeschlossen haben?	4	3	2	1	0
7.	Achten Sie nicht auf die Namen von Leuten, die Sie kennenlernen?	4	3	2	1	0
8.	Sagen Sie etwas und stellen danach fest, dass es als beleidigend aufgefasst werden könnte?	4	3	2	1	0
9.	Hören Sie Leute nicht, die mit Ihnen sprechen, während Sie mit etwas anderem beschäftigt sind?	4	3	2	1	0
10.	Werden Sie ärgerlich, und bedauern Sie das?	4	3	2	1	0
11.	Lassen Sie wichtige Post tagelang unbeantwortet?	4	3	2	1	0
12.	Vergessen Sie, welchen Weg Sie zu einer Straße einschlagen müssen, die Sie gut kennen aber selten benutzen?	4	3	2	1	0
13.	Übersehen Sie Dinge, die Sie im Supermarkt einkaufen wollten, obwohl	4	3	2	1	0

		sehr häufig	ziemlich häufig	manchmal	sehr selten	nie
	die Dinge da sind?					
14.	Fragen Sie sich plötzlich, ob Sie ein Wort richtig benutzt haben?	4	3	2	1	0
15.	Haben Sie Entscheidungsschwierigkeiten?	4	3	2	1	0
16.	Vergessen Sie Termine?	4	3	2	1	0
17.	Vergessen Sie, wo Sie so etwas wie eine Zeitung oder ein Buch hingelegt haben?	4	3	2	1	0
18.	Werfen Sie versehentlich Sachen weg, die Sie behalten wollen und behalten was Sie wegwerfen wollten – wie z. B., Sie werfen die Streichholzschachtel weg und stecken das abgebrannte Streichholz in die Tasche?	4	3	2	1	0
19.	Träumen Sie mit offenen Augen, wenn Sie eigentlich bei etwas zuhören sollten?	4	3	2	1	0
20.	Vergessen Sie die Namen von Leuten?	4	3	2	1	0
21.	Fangen Sie zu Hause etwas an und lassen sich dabei (ungewollt) von etwas anderem ablenken?	4	3	2	1	0
22.	Können Sie sich an etwas nicht richtig erinnern, obwohl es ihnen „auf der Zunge liegt“?	4	3	2	1	0
23.	Vergessen Sie, was Sie im Laden kaufen wollten?	4	3	2	1	0
24.	Lassen Sie Sachen fallen?	4	3	2	1	0
25.	Passiert es Ihnen, dass Ihnen kein Gesprächsthema einfällt?	4	3	2	1	0