

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Intraoperative Störungen der zerebrovaskulären Autoregulation - ein Risikofaktor postoperativer kognitiver Dysfunktion nach nicht- kardiochirurgischen Eingriffen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Cornelius Rademacher
aus Münster

Hamburg 2022

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 13.12.2022**

**Veröffentlicht mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.**

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: Prof. Dr. Oliver Mann

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. Christian Zöllner

Inhaltsverzeichnis

1. EINLEITUNG	6
1.1 ZEREBROVASKULÄRE AUTOREGULATION.....	7
1.1.1 Grundlagen	7
1.1.2. Metabolische Theorie und neurovaskuläre Kopplung.....	9
1.1.2.1 Vasodilatator-Theorie.....	9
1.1.2.2 Sauerstoff-Bedarf-Theorie und Vasomotion	10
1.1.2.3 Aktive und reaktive Hyperämie.....	11
1.1.2.4 Kohlenstoffdioxid und Vasomotion	11
1.1.2.5 Wasserstoffionen	12
1.1.3 Myogene Theorie.....	12
1.1.4 Neurogene Mittel.....	12
1.1.5 Autoregulationskurve	13
1.1.6 Messung der zerebrovaskulären Autoregulation	14
1.1.6.1 Statische Messung	14
1.1.6.2 Dynamische Messung.....	15
1.1.6.3 NIRS und COx zur CVA-Messung	16
1.1.7 Variabilität der zerebrovaskulären Autoregulation und klinische Relevanz	17
1.1.7.1 Geschlecht	18
1.1.7.2 Alter	18
1.1.7.3 Erkrankungen	18
1.1.7.4 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck	18
1.1.7.5 Anästhetika	19
1.1.7.6 Perioperative Veränderungen der CVA.....	20
1.2 POSTOPERATIVE KOGNITIVE DYSFUNKTION	21
1.2.1 Übersicht.....	21
1.2.2 Epidemiologie.....	22
1.2.3 Pathogenese	23
1.2.3.1 Neuroinflammation.....	23
1.2.3.2 Direkte Neurotoxizität der Anästhetika	24
1.2.3.3 Genetik	24
1.2.4 Risikofaktoren	25
1.2.5 Diagnosestellung	27
1.2.6 Symptome.....	28

1.2.7 Verlauf und Bedeutung.....	29
1.2.8 Therapie	29
1.2.9 Prävention.....	29
1.2.9.1 NIRS, Störungen der CVA und POCD	31
1.3 FRAGESTELLUNG	32
1.4 HYPOTHESE	32
2. MATERIAL UND METHODEN	32
2.1 VOTUM DER ETHIKKOMMISSION.....	32
2.2 STUDIENDESIGN.....	32
2.3 STUDIENPOPULATION	33
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	34
2.4 ANÄSTHESIOLOGISCHES MANAGEMENT	34
2.4.1 Standardisiertes Vorgehen.....	34
2.4.2 Besonderheiten der Eingriffe.....	36
2.4.2.1 Radikale retropubische Prostatektomie und RARP.....	36
2.4.2.2 Lungenchirurgie.....	36
2.4.2.3 MIC- (Minimal-Invasive Chirurgie) Ösophagusresektion	36
2.4.2.4 Zystektomie	37
2.4.2.5 Pankreaschirurgie	37
2.5 INTRAOPERATIVES MONITORING DER CVA.....	37
2.5.1 Messung des arteriellen Blutdrucks.....	37
2.5.2 NIRS	38
2.5.3 Berechnung des COx.....	38
2.6 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTS	38
2.6.1 Übersicht.....	38
2.6.1.1 Testsetting.....	38
2.6.1.2 Testauswahl	39
2.6.2 California Verbal Learning Test, deutsche Adaption.....	40
2.6.3 Digit Span Forward Test.....	40
2.6.4 Trail Making Test A und B	40
2.6.5 Grooved Pegboard Test	41
2.6.6 Mini Mental State Examination.....	42
2.6.7 Patient Health questionnaire 9	42
2.6.8 Definition der POCD	42

2.7 STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	43
3. ERGEBNISSE	44
3.1 KOHORTE.....	44
3.1.1 Soziodemografische Merkmale	46
3.1.2 Operationen	47
3.1.3 Klinische Merkmale	49
3.2 CVA UND POCD	53
4. DISKUSSION	55
4.1 CVA UND POCD	55
4.2 LIMITATIONEN UND STÄRKEN	60
4.3. IMPLIKATIONEN FÜR DIE ZUKUNFT	63
5. ZUSAMMENFASSUNG	68
6. SUMMARY	69
7. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	70
8. ABBILDUNGSVERZEICHNIS	72
9. TABELLENVERZEICHNIS	72
10. LITERATURVERZEICHNIS.....	73
11. DANKSAGUNG.....	89
12. LEBENSLAUF.....	90
13. EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG.....	91

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird im Folgenden auf die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1. Einleitung

Die Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) stellt eine neu aufgetretene, vorwiegend transiente kognitive Leistungsminderung nach einem operativen Eingriff dar, welche durch prä- und postoperative neuropsychologische Tests diagnostiziert wird (Rundshagen, 2014, Borchers et al., 2019). Noch vor dem perioperativen Myokardinfarkt oder Schlaganfall stellt die POCD zusammen mit dem postoperativen Delir (POD) die häufigste Komplikation nach Operationen dar (Berger et al., 2018). Betroffen sind dabei vor allem die über 60-Jährigen (Monk et al., 2008). Daten des statistischen Bundesamtes zeigen deutlich, dass in Deutschland die Anzahl dieser Patienten und auch die Operationen in dieser Altersgruppe zunehmen werden (Yurek et al., 2019, Söhle und Coburn, 2021). In Zukunft wird es aufgrund des demografischen Wandels und medizinischen Fortschritts mehr größere Operationen bei dieser Patientengruppe geben und der POCD eine immer wichtigere Rolle zukommen (Monk und Price, 2011, Ghoneim und Block, 2012, O' Brien et al., 2017, Söhle und Coburn, 2021). Über ihre multifaktorielle Genese ist jedoch bisher wenig bekannt (Rundshagen, 2014). Um eine POCD verhindern zu können, ist es erforderlich die Ursachen und Risiken zu erforschen. Einen Baustein in der Pathogenese könnten Störungen der zerebrovaskulären Autoregulation (CVA) darstellen. Die CVA hält den zerebralen Blutfluss in einem gewissen Rahmen konstant und schützt das Gehirn so vor Ischämie bzw. Überperfusion (Meng et al., 2019). Um eine adäquate zerebrale Perfusion zu gewährleisten, existieren bereits Empfehlungen intraoperativ Hypotension zu vermeiden (Berger et al., 2018). Durch eine intraoperative Messung der CVA könnte der Blutdruck über der unteren Autoregulationsgrenze gehalten und somit kognitiver Abbau möglicherweise verhindert werden (Berger et al., 2018). Es finden sich viele Studien, die den Einfluss der CVA auf das kognitive Outcome untersuchen. Lange lag der Fokus dabei auf kardiochirurgischen Eingriffen, wie bspw. bei Newman et. al (Newman et al., 1994). Möglicherweise sind CVA-Störungen bei kardiochirurgischen Eingriffen tatsächlich mit kognitivem Abbau assoziiert (Kumpaitiene et al., 2019). Bislang konnte allerdings, vor allem bei nicht-kardiochirurgischen Operationen, kein eindeutiger Effekt von Störungen der CVA auf POCD nachgewiesen werden (Mahanna-Gabrielli et al., 2019). In dieser Arbeit soll daher analysiert werden, ob intraoperative Störungen der CVA, gemessen anhand des zerebralen Oxygenierungsindex (COx), bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen einen Risikofaktor für eine POCD darstellen. Hierfür wurden drei am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführte prospektive Beobachtungsstudien einer sekundären Analyse gepoolter Daten unterzogen (Kahl und Rademacher et al., 2021).

Zum Verständnis der Studien wird im Folgenden zunächst die CVA und anschließend die POCD dargestellt.

1.1 Zerebrovaskuläre Autoregulation

1.1.1 Grundlagen

Autoregulation bezeichnet die Fähigkeit eines Gewebes den Blutfluss trotz Veränderungen des mittleren arteriellen Drucks (MAP), bzw. im Gehirn des zerebralen Perfusionsdrucks (CPP), durch lokale Veränderungen der vaskulären Resistance konstant zu halten (Lassen, 1959, Goettel et al., 2016).

Um den Autoregulationsmechanismus und seine Relevanz zu verstehen, ist es wichtig, zunächst allgemeinere Überlegungen zur Physiologie des Blutflusses zu betrachten. Dieser ist definiert als die Menge Blut, die einen bestimmten Ort in einer festgelegten Zeitspanne passiert (ml/min.) (Hall, 2016). Der zerebrale Blutfluss (CBF) beträgt 50-60 ml / 100 g Hirngewebe pro Minute. Das entspricht 750-900 ml / min für das gesamte Gehirn eines Erwachsenen und damit 15 % des Herzzeitvolumens (Kety und Schmidt, 1948b, Hall, 2016). Der Blutfluss durch ein Blutgefäß wird hauptsächlich durch zwei Faktoren bestimmt, der Druckdifferenz zwischen den beiden Enden des Gefäßes (also dem Perfusionsdruck) und dem Gefäßwiderstand, der vaskulären Resistance (Lassen, 1959). Beide Größen können bei laminarem Blutfluss durch das Ohm'sche Gesetz dargestellt werden: $F = \frac{\Delta P}{R}$ (F=Blutfluss, ΔP =Druckdifferenz, R=Resistance) (Hall, 2016). Da der venöse Druck zumeist nur wenige mmHg über dem atmosphärischen Druck liegt, entsprechen die Werte des Perfusionsdrucks annähernd denen des arteriellen Druck (Lassen, 1959). Nach beschriebener Gleichung ist der Blutfluss also direkt proportional zur Druckdifferenz und umgekehrt proportional zur Resistance (Hall, 2016). Die genannten Faktoren können auch im Gesetz von Hagen-Poiseuille zusammengefasst werden: $F \rightarrow \frac{\pi \Delta P r^4}{8 \eta l}$ (F=Blutfluss, ΔP =Druckdifferenz, r=Gefäßradius, l=Gefäßlänge, η =Viskosität des Blutes) (Pfitzner, 1976). Lässt dabei die Parameter außer Acht, die im Kreislaufsystem unter Normalbedingungen als konstant gesehen werden können (η , l und π), lässt sich aus diesem Gesetz ableiten, dass sich der Widerstand eines Gefäßes umgekehrt proportional zur vierten Potenz des Gefäßradius verhält: $R \sim \frac{1}{r^4}$ (Hall, 2016). Überträgt man nun die beschriebenen allgemeinen Grundlagen des Blutflusses auf den CBF, ergibt sich folgende vereinfachte Gleichung: $CBF = \frac{ABP - ICP}{CVR}$ (ABP=Arterieller Blutdruck, ICP=Intrakranieller Druck, CVR=Zerebraler

Gefäßwiderstand) (Donnelly et al., 2016). Hierbei entspricht die Differenz von ABP und ICP dem CPP (Moerman und De Hert, 2017).

Aus den vorhergegangenen Erläuterungen ließe sich schließen, dass Veränderungen des Blutdrucks einen großen Einfluss auf den Blutfluss haben. So ging man lange Zeit davon aus, dass sich der Blutfluss passiv nach dem ABP richtet, bspw. Sir Leonard Hill 1896 (Hill, 1896). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass sich der CBF weitgehend unabhängig vom ABP verhält (Hafkenschiel et al., 1950). Eine Erhöhung des Blutdrucks führt zwar zu einem erhöhten Perfusionsdruck, doch werden auch kompensatorische, lokale Kontrollmechanismen ausgelöst, die durch eine Erhöhung der Resistance innerhalb von Sekunden den Blutfluss normalisieren. Bei Verringerung des Blutdrucks hingegen wird die Resistance verringert, sodass der Blutfluss auf einem relativ konstanten Level gehalten werden kann (Fog, 1938).

Die Fähigkeit den Blutfluss trotz Veränderungen des MAP durch lokale Veränderungen der vaskulären Resistance konstant zu halten, wird Autoregulation des Blutflusses genannt (Hall, 2016). Diesen Mechanismus besitzen unterschiedlichste Organe in verschieden stark ausgeprägter Form (Hall, 2016, Meng et al., 2019), Meng et al. sprechen hier daher von Heterogenität der Autoregulationskapazität (Meng et al., 2019). Das Gehirn ist dabei am potentesten (Hall, 2016).

Die Autoregulation ist entscheidend, um die Versorgung eines Gewebes nach dem spezifischen metabolischen Bedarf sicherzustellen (Willie et al., 2014, Hall, 2016). Dazu gehört unter anderem der Transport von Sauerstoff, Nährstoffen (Glukose, Aminosäuren, Fettsäuren), Hormonen, etc. zum Gewebe, der Abtransport von metabolischen Abfallprodukten, Kohlenstoffdioxid (CO_2) und Wasserstoffionen sowie die Aufrechterhaltung von Ionenkonzentrationen im Gewebe (Meng und Gelb, 2015, Goettel et al., 2016, Hall, 2016).

Im Gehirn spielt die Autoregulation eine besondere Rolle, da es nur eine geringe Speicherkapazität für die genannten Substanzen bei gleichzeitig hohem metabolischen Bedarf aufweist (Willie et al., 2014). Außerdem schützt sie das Gehirn vor Ischämie bei Hypotension einerseits und andererseits vor Überperfusion, vasogenem Ödem und hämorrhagischem Insult während Hypertension sowie einem instabilen Fluss bei fluktuierendem CPP (Meng und Gelb, 2015, Xiong et al., 2017, Meng et al., 2019).

Für die Erklärung des Autoregulationsmechanismus gibt es zurzeit drei hauptsächlich diskutierte Mechanismen: Metabolische und myogene Theorie sowie neurogene Mittel (Paulson et al., 1990, Dagal und Lam, 2009, Willie et al., 2014, Hall, 2016, Xiong et al.,

2017). All diese Mechanismen haben jedoch als gemeinsame Endstrecke eine Veränderung der CVR, um den CBF konstant zu halten (Aaslid et al., 1989, Panerai, 1998, Willie et al., 2014). Wird von einem spezifischen Modulator eine Vasodilatation oder -konstriktion hervorgerufen, wird in diesem Zusammenhang häufig von Vasoreaktivität gesprochen (Meng et al., 2019).

1.1.2 Metabolische Theorie und neurovaskuläre Kopplung

Die metabolische Theorie basiert auf den Grundprinzipien der lokalen Blutflussregulation, welche im Folgenden erläutert werden sollen. Die dabei vorgestellten Ansichten haben gemeinsam, dass eine neurovaskuläre Einheit, bestehend aus Neuronen, Gliazellen und Mikrovaskulatur, den lokalen Blutfluss je nach metabolischem Bedarf reguliert (Willie et al., 2014, Goettel et al., 2016, Hall, 2016). Bei einigen Autoren wird daher an dieser Stelle auch von neurovaskulärer Kopplung gesprochen (Meng et al., 2013, Willie et al., 2014, Iadecola, 2017, Slupe und Kirsch, 2018). Bereits Lassen ging davon aus, dass eine passive Angleichung des Blutflusses nach ABP oder eine rein myogene Regulierung nicht ausreichend sind, um den CBF an den tatsächlichen metabolischen Bedarf des Gehirns anzupassen. Vielmehr ist neben einer mechanischen Regulation eine metabolisch-chemische finale Stellschraube nötig (Lassen, 1959). Bei steigendem MAP wird durch den erhöhten Blutfluss ein Überschuss an Sauerstoff und anderen Nährstoffen hervorgerufen und die vom Gewebe freigesetzten Vasodilatoren ausgewaschen (Hall, 2016). Die verringerte Menge an Vasodilatoren und das erhöhte Sauerstoffangebot führen zu Vasokonstriktion und folglich zur Normalisierung des Blutflusses trotz erhöhtem MAP (Hall, 2016).

1.1.2.1 Vasodilatator-Theorie

Grundlage dieser Theorie bildet folgende Annahme: Je höher der Metabolismus eines Gewebes, bzw. je geringer das Angebot an Sauerstoff oder anderen Nährstoffen, desto größer ist die Bildungsrate an Vasodilatoren in dem spezifischen Gewebe (Hall, 2016). Diese Vasodilatoren diffundieren durch das Gewebe zu den präkapillären Sphinkteren, Metarteriolen und Arteriolen, wo sie zu einer Vasodilatation führen (Hall, 2016). Dadurch kann der Blutfluss erhöht und die Gewebekonzentration an Metaboliten normalisiert werden (Attwell et al., 2010, Hall, 2016). Zu den Vasodilatoren zählen unter anderem Adenosin, CO₂, Laktat und Kaliumionen (Attwell et al., 2010, Hall, 2016).

1.1.2.2 Sauerstoff-Bedarf-Theorie und Vasomotion

Die Sauerstoff-Bedarf-Theorie basiert auf der Tatsache, dass Sauerstoff für die Kontraktion der glatten Muskulatur benötigt wird (Hall, 2016). Präkapilläre Sphinkteren und die glatte Muskulatur, die die Metarteriolen umschließt, spielen hier eine entscheidende Rolle (Hall, 2016). Man geht davon aus, dass die glatte Muskulatur bei vermindertem Sauerstoffangebot, also auch bei erhöhtem Gewebsmetabolismus, erschlafft, die Blutgefäße folglich dilatieren und der Blutfluss erhöht wird (Hall, 2016). Bei adäquatem Sauerstoffangebot kontrahiert die glatte Muskulatur und die Sphinktere schließen sich bis der Sauerstoff verbraucht wird und die Sphinkteren wieder erschlaffen und geöffnet werden (Hall, 2016). Bereits Kety und Schmidt konnten zeigen, dass eine erhöhte FiO_2 (inspiratorische Sauerstofffraktion) zur Reduktion des CBF und eine verringerte FiO_2 zur Steigerung des CBF führt (Kety und Schmidt, 1948a). Sphinkteren und Metarteriolen öffnen und schließen sich zyklisch mehrmals pro Minute, wobei die Dauer der geöffneten Phasen proportional zum Sauerstoffbedarf des Gewebes ist (Hall, 2016). Dieses zyklische, oszillierende Öffnen und Schließen durch Änderung des Gefäßdurchmessers wird Vasomotion genannt (Hall, 2016). Eine Sonderstellung kommt dem Gehirn zu, da es anders als nicht-neuronales Gewebe nicht in der Lage ist, bei Bedarf adäquat Energie aus anaerobem Metabolismus zu produzieren (Hall, 2016, Ozturk und Tan, 2018). Des Weiteren hat es eine deutlich höhere durchschnittliche Metabolismusrate als nicht-neuronales Gewebe (7,5-fach) (Hall, 2016). Im Gehirn liegt die Sauerstoffverbrauchsrate außer in Phasen von intensiver Hirnaktivität bei $3,5 (\pm 0,2)$ ml Sauerstoff pro 100 g Hirngewebe pro Minute (Hall, 2016). Ist der Blutfluss nicht in der Lage diesen Bedarf zu decken, kommt es mit kurzer Verzögerung zur Vasodilatation (Hall, 2016). Der genaue Mechanismus, wie diese hervorgerufen wird, ist nicht bekannt, jedoch könnten Adenosin und Stickstoffmonoxid, welche unter Hypoxie freigesetzt werden, eine Rolle spielen (Attwell et al., 2010, Willie et al., 2014).

Als Hypoxieschwelle wird ein PaO_2 (arterieller Sauerstoffpartialdruck) von ca. < 50 mmHg (Willie et al., 2014), bzw. SpO_2 (pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung) $< 90\%$ (Gupta et al., 1997a) angegeben. Diese Schwelle ist jedoch abhängig vom vorherrschenden PaCO_2 (arterieller Kohlendioxidpartialdruck): Hyperkapnie erhöht und Hypokapnie verringert die Sensitivität gegenüber Hypoxie (Mardimae et al., 2012). Außerdem gilt, je stärker die Ausprägung der Hypoxie, desto stärker der Anstieg des CBF und damit des Sauerstoffangebots (Mardimae et al., 2012). Weitere Experimente konnten zeigen, dass ein Abfall der zerebralen Gewebsoxygenierung unter 30 mmHg unverzüglich den zerebralen Blutfluss steigert und Werte unterhalb von 20 mmHg bereits zum Koma führen können

(Hall, 2016). Bei einem Abbruch des Blutflusses oder anderweitigem absoluten Sauerstoffmangel im Gehirn kann es innerhalb von 5-10 Sekunden zur Bewusstlosigkeit kommen (Van Lieshout et al., 2003, Hall, 2016) und ein Tod von Hirnzellen tritt innerhalb von Minuten auf (Xiong et al., 2017). Daher ist Sauerstoff als Regelschraube des zerebralen Blutflusses ein wichtiger Schutzmechanismus gegen verminderte neuronale Aktivität und Einschränkungen der mentalen Fähigkeiten (Hall, 2016).

1.1.2.3 Aktive und reaktive Hyperämie

Aktive Hyperämie ist die temporär gesteigerte Durchblutung eines Gewebes als Antwort auf erhöhten Gewebsmetabolismus (Hall, 2016). Durch den gesteigerten Metabolismus kommt es zur Ausschöpfung von Nährstoffen und ausgeprägter Bildung von Vasodilatoren, welche durch Vasodilatation zu gesteigertem Blutfluss führen (Hall, 2016).

Reaktive Hyperämie wiederum ist die temporär gesteigerte Durchblutung eines Gewebes nach vorausgegangener Ischämie (Hall, 2016). Ihre Ausprägung ist abhängig von der Ischämiedauer und der Stoffwechselaktivität des betroffenen Gewebes (Hall, 2016). Bei kurzer Ischämie kommt es zum Verlust des Muskeltonus und somit zur Vasodilatation (Hall, 2016). Bei länger anhaltender Ischämie sinkt der PaO_2 und es kommt zur Ansammlung vasodilatierender Substanzen, wie Prostazyklin, endothelialer hyperpolarisierender Faktor und Stickstoffmonoxid (Attwell et al., 2010, Hall, 2016).

Aktive und reaktive Hyperämie vereinen also Vasodilatator-Theorie und Sauerstoff-Bedarf-Theorie.

1.1.2.4 Kohlenstoffdioxid und Vasomotion

Neben der regionalen Sauerstoffsättigung spielt im Gehirn die Konzentration von CO_2 eine große Rolle (Hall, 2016). Auch bei den Veränderungen des Gefäßtonus, die durch den PaCO_2 verursacht werden, wird von Vasomotion oder Vasomotor reactivity gesprochen (Slupe und Kirsch, 2018). Eine Erhöhung der CO_2 -Konzentration führt über eine Dilatation der zerebralen Gefäße zu einer Flusserhöhung und somit dazu, dass der CO_2 -Überschuss aus dem Hirngewebe ausgewaschen wird (Meng und Gelb, 2015, Hall, 2016, Ozturk und Tan, 2018). Im Gegensatz dazu führt eine Hypokapnie zu einer Senkung des CBF durch Vasokonstriktion (Kety und Schmidt, 1946, Meng und Gelb, 2015).

1.1.2.5 Wasserstoffionen

Erhöhte Wasserstoffionenkonzentrationen ($[H^+]$) unterdrücken ausgeprägt die neuronale Aktivität und führen zur Vasodilatation (Hall, 2016). Alle Substanzen, welche die Azidität und damit die $[H^+]$ im Gehirn erhöhen, führen ebenfalls zu einem erhöhten Blutfluss (Hall, 2016). Dazu zählen unter anderem Laktat, Brenztraubensäure und weitere saure Substanzen, die im Rahmen des Gewebsmetabolismus entstehen (Hall, 2016).

1.1.3 Myogene Theorie

Die myogene Theorie beruht auf der Beobachtung, dass die glatte Gefäßmuskulatur unabhängig vom Gewebsmetabolismus die Fähigkeit aufweist auf Veränderungen des transmuralen Drucks mit Vasokonstriktion oder -dilatation zu reagieren (Armstead, 2016). Das heißt, dass es bei einer Dehnung eines Gefäßes durch eine Erhöhung des MAP zu einer reaktiven Vasokonstriktion kommt, der Radius des Gefäßes sich verringert und der Gefäßwiderstand steigt (Hagen-Poiseuillesches Gesetz), sodass sich der Blutfluss annähernd normalisiert (Hall, 2016). Bei niedrigem MAP jedoch liegt eine verminderte Gefäßdehnung vor, sodass die glatte Gefäßmuskulatur entspannt, also die vaskuläre Resistance sinkt und der Blutfluss letztendlich normalisiert werden kann (Hall, 2016).

Diese myogene Antwort, der sogenannte Bayliss-Effekt, ist der glatten Gefäßmuskulatur inhärent und findet auch in Abwesenheit von neuronalen und hormonellen Einflüssen statt (Bayliss, 1902). Initiiert wird die myogene Kontraktion durch eine dehnungsinduzierte Depolarisierung der glatten Muskelzelle.

Die myogene Autoregulation ist vor allem für die Vermeidung von zu starker Dehnung der Blutgefäße von entscheidender Bedeutung. Ihre Rolle bei der Regulierung des Blutflusses ist jedoch nicht abschließend geklärt, da sie nicht in der Lage ist, Veränderung des lokalen Blutflusses direkt zu detektieren (Hall, 2016). Daher scheinen hier die metabolischen Faktoren eine größere Rolle zu spielen (Hall, 2016).

1.1.4 Neurogene Mittel

Das gesamte zerebrale Gefäßsystem ist von adrenergen und cholinergen Fasern innerviert (Willie et al., 2014). Der Sympathikotonus stellt eine wichtige Stellschraube des CBF dar (Zhang et al., 2002) und moduliert die CVA (Meng et al., 2015). Bspw. verschiebt eine Aktivierung von Alpha-Adrenorezeptoren die Autoregulationsgrenzen hin zu höheren MAPs und führt zu einer Vasokonstriktion der zerebralen Gefäße (Armstead, 2016). Außerdem konnte in mehreren Studien gezeigt werden, dass eine pharmakologische

Blockade des sympathischen Nervensystems, u.a. durch Ganglionblockade, eine Einschränkung der CVA verursacht (Zhang et al., 2002, Willie et al., 2014). Mögliche Effekte des parasympathischen Nervensystems auf die CVA sind bisher beim Menschen wenig erforscht, obwohl diese wahrscheinlich existieren (Willie et al., 2014). So konnten Hamner et al. z. B. eine gestörte CVA nach systemischer cholinerg Blockade mit Glykopyrrolat feststellen (Hamner et al., 2012).

1.1.5 Autoregulationskurve

Bereits Lassen et al. stellten fest, dass eine starke akute Hypotonie zu einer deutlichen Verringerung des CBF führt, auch wenn eine milde Hypotonie keine Veränderung bewirkt (Lassen, 1959). Lassen war schließlich auch der Erste, der daraufhin beim Menschen die Beziehung zwischen MAP und CBF in einer sogenannten Autoregulationskurve darstellte (Meng und Gelb, 2015). Dafür fasste er CPP- und CBF-Werte aus mehreren Studien zusammen (Dagal und Lam, 2009). Seitdem wird die Autoregulationskurve klassischerweise als Korrelationsdiagramm mit CBF auf der y-Achse und CPP oder MAP auf der x-Achse dargestellt (Meng und Gelb, 2015).

Die wichtigsten Elemente der Autoregulationskurve bilden die obere und untere Autoregulationsgrenze (LLA = engl. lower limit of autoregulation, dt. untere Autoregulationsgrenze, ULA = engl. upper limit of autoregulation, dt. obere Autoregulationsgrenze) sowie das dazwischen befindliche Plateau (Meng et al., 2019).

Die Grenzen der Autoregulation werden erreicht, wenn eine maximale Vasodilatation bzw. -konstriktion bereits vorbesteht und somit über Vasomotoranpassungen kein Puffern von CBF-Änderungen mehr möglich ist (Panerai, 1998, Montgomery et al., 2019). Das Plateau repräsentiert den Druckbereich bei dem sich der CBF unabhängig vom CPP bzw. MAP verhält, außerhalb des Plateaus reagiert der CBF druckpassiv (Meng und Gelb, 2015, Montgomery et al., 2019). Zumeist werden als CPP für die LLA 60 mmHg und für die ULA 150 mmHg sowie für das Plateau ein CBF von 50 ml/min per 100g als Normwerte angegeben (Meng und Gelb, 2015). Lassen beschrieb ursprünglich als Grenzen der Autoregulation CPP-Werte von 50 und 150 mmHg (Lassen, 1959). Das von ihm postulierte Konzept mit festen Autoregulationsgrenzen ist nach aktuellem Stand der Forschung jedoch nicht mehr zeitgemäß, da heutzutage verschiebbare Grenzen und ein leicht steigendes Plateau angenommen werden (Drummond, 1997, Dagal und Lam, 2009). Die Grenzen sind nicht fixiert und können u.a. pharmakologisch verändert werden (Goettel et al., 2016), bzw. sind inter- und intraindividuell variabel (Drummond, 1997, Meng et al., 2019).

Die typische Autoregulationskurve des Gehirns als robustes Organ mit guter Autoregulationskapazität zeigt ein flaches Plateau (keine oder minimale Steigerung), prominente obere und untere Autoregulationsgrenzen und ist in verschiedenen Studien gut reproduzierbar (Meng et al., 2019). Zeigt die Kurve jedoch ein schmaleres Plateau spricht dies für eine schlechtere Toleranz gegenüber CPP-Fluktuationen (Meng et al., 2019). Eine Linksverschiebung der LLA impliziert eine bessere Toleranz gegenüber Hypotension, eine Rechtsverschiebung der ULA gegenüber Hypertension (Meng et al., 2019). Im Gegensatz dazu führt eine Rechtsverschiebung der LLA zu einer schlechteren Toleranz gegenüber Hypotension, eine Linksverschiebung der ULA gegenüber Hypertension (Meng et al., 2019). Die Autoregulationskurve, welche meist verwendet wird, zeigt nur die Mittelwerte des CBF in der Kurve und nicht die Standardabweichung (SD) (Meng und Gelb, 2015). Dabei liegt eine große interindividuelle Variabilität vor (Meng et al., 2019). Bei der LLA gibt es bspw. Unterschiede bis 70 mmHg (Larsen et al., 1994, Drummond, 1997). Dies ist von großer klinischer Relevanz, da so der wahre Wert für die LLA, ULA oder das Plateau des individuellen Patienten über-, bzw. unterschätzt werden kann (Drummond, 1997, Meng und Gelb, 2015).

1.1.6 Messung der zerebrovaskulären Autoregulation

Um Aussagen über die CVA zu treffen, werden Veränderungen des CBF als Antwort auf Blutdruckänderungen gemessen. Bislang wurde jedoch kein Goldstandard etabliert und es herrscht ein ständiger Fortschritt in der Entwicklung neuer Technologien (Panerai, 1998, Willie et al., 2014, Claassen et al., 2016, Xiong et al., 2017). Zwei wichtige Herangehensweisen gilt es zu unterscheiden: Messung der statischen und der dynamischen Autoregulation (Tiecks et al., 1995a, van den Brule et al., 2018, Caldas et al., 2019).

1.1.6.1 Statische Messung

Die statische Messung entspringt den Studien von Lassen et al. von 1959 und war lange Zeit die vorherrschende Methode (Panerai, 1998). Mithilfe dieser Methode wurde bei den Probanden die zerebralen Blutflussveränderungen als Antwort auf die herbeigeführte Blutdruckveränderung im Steady-State gemessen, das heißt, dass bei den meisten Probanden nur zwei Messungen erfolgten (eine vor und eine nach der Veränderung) (Tiecks et al., 1995a, Panerai, 1998). Dadurch wird in dieser Art von Studien eher das Resultat der Autoregulationsmechanismen als der eigentliche Prozess gemessen (van Beek et al., 2008, Dagal und Lam, 2009).

Um die nötigen Blutdruckveränderungen hervorzurufen wurden pharmakologische Substanzen appliziert (Xiong et al., 2017), wie z.B. Phenylephrin, Norepinephrin, Angiotensin, Nitroprussid oder Trimetaphan (Dagal und Lam, 2009). Die statischen Messungen erfordern zeitintensive invasive Prozeduren zur CBF-Messung, wie z.B. mit Xenon (Obrist et al., 1975) oder NO (Kety und Schmidt, 1948b). Daher ist der Einsatz im klinischen Setting limitiert (van Beek et al., 2008). Durch die Berechnung eines Autoregulationsindex (ARI = $\% \Delta \text{CVR} / \% \Delta \text{CPP}$) kann schließlich die Fähigkeit zur Autoregulation beurteilt werden, wobei der Wert „0“ eine fehlende und „1“ eine intakte Autoregulation bedeuten (Armstead, 2016).

1.1.6.2 Dynamische Messung

Bei den dynamischen Messmethoden der CVA wird die dynamische Antwort des CBF auf dynamische CPP-, bzw. MAP-Änderungen erfasst (Armstead, 2016).

Die grundlegende Annahme dabei ist, dass sich nach einer Blutdruckänderung der CBF vorübergehend ändert und dann normalisiert (Armstead, 2016). Eine kürzere Dauer bis zur Normalisierung des CBF impliziert eine bessere Autoregulationsfähigkeit (Kainerstorfer et al., 2015, Armstead, 2016). Die dynamische Komponente der CVA ist also eine transiente Antwort auf abrupte Blutdruckveränderungen, die den CBF wieder normalisiert (innerhalb von ca. 10-15 Sekunden) und kann somit nur mit hoher zeitlicher Auflösung erfasst werden und nicht mit den Methoden der statischen Messung (Aaslid et al., 1989, Panerai, 1998). Daher ist es nicht verwunderlich, dass die dynamische Messung nur zusammen mit neuen Technologien, die eine kontinuierliche Messung der Blutflussveränderungen mit hoher zeitlicher Auflösung ermöglichen, entwickelt werden konnte (Panerai, 1998).

Erstmals wurde die dynamische Komponente der CVA 1989 von Aaslid et al. mittels transkraniellm Doppler (TCD) gemessen (Aaslid et al., 1989). In den Anfängen der dynamischen Autoregulationsmessung wurden durch verschiedene Manöver, wie z.B. Thigh-Cuff-Test (Aaslid et al., 1989), Transient hyperaemic response Test, Lower body negative pressure (Levine et al., 1994) oder Valsalva Manöver (Tiecks et al., 1995b), Veränderungen des Blutdrucks verursacht um die Autoregulation zu bestimmen. Eine gute Übersicht hierzu findet sich bei Xiong et al. (Xiong et al., 2017).

Neben der CVA-Messung nach Induktion von MAP-Schwankungen ist es jedoch auch möglich die CVA im Rahmen von spontanen MAP-Veränderungen zu messen (van Beek et al., 2008). Grundlage dafür sind Blutdruckoszillationen (0,02 – 0,4 Hz), die unabhängig von externen Stimuli im Tagesverlauf auftreten (Parati et al., 1990). Unter den dynamischen

Messmethoden, die auf spontanen Oszillationen beruhen, muss zwischen Time-Domain- und Frequency-Domain Analyse unterschieden werden (van Beek et al., 2008). In der Frequency-Domain-Analyse wird mittels Transfer function analysis das Ausmaß der Übertragung von Blutdruckänderungen auf den CBF als Maß für die CVA untersucht (van Beek et al., 2008). Die Time-Domain wird genutzt, um die Analyse von physikalischen Signalen in Bezug zur Zeit zu beschreiben, während die Frequency-Domain diese wiederum in Bezug zur Frequenz setzt (van Beek et al., 2008).

Die wichtigste Methode der Time Domain stellt die Zeit-Korrelationsmethode dar. Czosnyka et al. nutzten diese Analyse erstmals beim Menschen mit TCD, wobei kontinuierlich Pearson-Korrelations-Koeffizienten zwischen CPP und CBF-velocity aus sich überlappenden Zeitintervallen berechnet werden und somit als Maß für die CVA den sogenannten Korrelationskoeffizienten Mean Velocity index (Mx) ergeben (Czosnyka et al., 1996). Ein vergleichbarer Index der Time-Domain, der zerebrale Oxygenierungsindex COx, wurde wenig später von Brady et al. basierend auf der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS) entwickelt (siehe Abschnitt 1.1.6.3). Einen weiteren wichtigen Index für die CVA stellt der PRx (cerebrovascular pressure reactivity index) dar, welcher auf einer Pearson-Korrelation zwischen ABP und ICP beruht (Czosnyka et al., 1997).

Viele der neuen Methoden bringen neben der hohen zeitlichen Auflösung den Vorteil einer fehlenden oder geringeren Invasivität mit sich, da sie sich Surrogatparameter für CBF und/oder CPP zunutze machen. Wird bspw. der MAP als Surrogatparameter für den CPP verwendet, ist es möglich auf die invasive Messung des ICP zu verzichten, da dieser als konstant angesehen werden kann (van Beek et al., 2008, Moerman und De Hert, 2017, Lidington et al., 2021). Für die Bestimmung des MAP wiederum stehen sowohl invasive als auch nichtinvasive Methoden zur Verfügung (Panerai, 1998). Zu den nichtinvasiven Surrogatparametern für den CBF zählen u.a. die mittels NIRS ermittelte regionale zerebrale Sauerstoffsättigung (rSO₂, siehe Abschnitt 1.1.6.3) oder die mit TCD bestimmte CBF-Geschwindigkeit der A. cerebri media (Aaslid et al., 1989, Zweifel et al., 2010b).

1.1.6.3 NIRS und COx zur CVA-Messung

Wie im vorangegangenen Abschnitt beschrieben, ist es möglich mittels NIRS den COx zur Beurteilung der CVA zu bestimmen. Die Sensoren bestehen bei der NIRS aus einer Light-Emitting-Diode (LED), welche abwechselnd Licht in zwei Wellenlängen (730 und 810 nm) aus dem Nah-Infrarot-Spektrum aussendet, und zwei lichtsammelnden Optoden in einem Abstand von 3 und 4 cm zur LED (Thavasoathy et al., 2002). Die Optoden bestimmen,

beruhend auf dem Lambert-Beer'schen Gesetz, das Verhältnis von Deoxyhämoglobin zum Gesamthämoglobin und damit die rSO_2 in Prozent (Wahr et al., 1996, Thavasoathy et al., 2002, Dullenkopf et al., 2003). Die 3 cm Optode sammelt überwiegend Input von extrazerebralem Gewebe und die 4 cm Optode zusätzlich von kortikalen und intrazerebralen Strukturen (Thavasoathy et al., 2002, Dullenkopf et al., 2003). Durch eine Subtraktion der Werte der ersten Optode von der zweiten können Störungen durch die extrakranielle Zirkulation überwiegend eliminiert werden (Thavasoathy et al., 2002, Dullenkopf et al., 2003).

Die Verwendung der NIRS-Technologie zur Autoregulationsmessung beruht auf der Annahme, dass der zerebrale Sauerstoffgehalt positiv mit der arteriellen Sauerstoffsättigung, dem CBF sowie dem Sauerstoff-Gewebe-Diffusionsvermögen und negativ mit der zerebralen Sauerstoff-Metabolisierungsrate korreliert (Steiner et al., 2009). Geht man über einen kurzen Zeitraum von einer stabilen arteriellen Sauerstoffsättigung, einem stabilen Metabolismus und Diffusionsvermögen aus, entsprechen also die Veränderungen der zerebralen Gewebsoxygenierung denen des CBF (Steiner et al., 2009). Daher kann die rSO_2 bei der Bestimmung des COx als Surrogatparameter für den CBF verwendet werden und so eine Beurteilung der CVA ermöglichen.

Für die Berechnung eines einzelnen COx-Wertes mittels Zeit-Korrelationsmethode werden über eine Dauer von 300-Sekunden konsekutive, gepaarte und über 10 Sekunden gemittelte CPP- bzw. MAP- und rSO_2 -Werte verwendet, sodass jeder COx Wert aus 30 Datenpaaren zusammengesetzt wird (Brady et al., 2007). Dabei dienen als Surrogatparameter die rSO_2 für den CBF und der MAP für den CPP (Montgomery et al., 2019, Czosnyka et al., 2020). Die einzelnen COx-Werte werden alle 60 Sekunden aus überlappenden 300-Sekunden-Intervallen errechnet (Brady et al., 2007). Das Spektrum des COx reicht von -1 bis +1, wobei Werte kleiner 0,3 für eine intakte und Werte größer 0,3 für eine gestörte CVA sprechen (Brady et al., 2007, Czosnyka et al., 2009, Zheng et al., 2012, Moerman und De Hert, 2017).

1.1.7 Variabilität der zerebrovaskulären Autoregulation und klinische Relevanz

Veränderungen der CVA können durch verschiedene Faktoren herbeigeführt werden und sind von großer klinischer Relevanz, da sie die Vulnerabilität eines Organs erhöhen können (Meng et al., 2019). Meng et al. bezeichnen diese Veränderungen der CVA als Variabilität der Autoregulation eines spezifischen Organs (Meng et al., 2019). Einige der Faktoren, die diese Variabilität beeinflussen, sollen im Folgenden näher erörtert werden.

1.1.7.1 Geschlecht

In einer Studie konnten Deegan et al. zeigen, dass ältere Frauen eine effektivere CVA als Männer im gleichen Alter aufweisen, wobei der Grund hierfür noch nicht bekannt ist (Deegan et al., 2011).

1.1.7.2 Alter

Czosnyka et al. beschreiben in ihrer Studie eine signifikante Verschlechterung der Autoregulation mit steigendem Alter und stellen auch eine Verbindung zu einem schlechteren klinischen Outcome her (Czosnyka et al., 2005). Auch Burkhart et al. fanden eine statistisch signifikante Verschlechterung der Autoregulation im Alter, werteten diese jedoch als klinisch nicht relevant (Burkhart et al., 2011). Goettel et al. wiederum konnten keinen Effekt des Alters auf die Autoregulationskapazität feststellen (Goettel et al., 2016). In einer Studie unserer Forschungsgruppe war zunehmendes Alter mit Störungen der CVA assoziiert (Beck et al., 2020). Die Rolle des Alters im Zusammenhang mit der CVA ist somit bislang nicht eindeutig geklärt.

1.1.7.3 Erkrankungen

Neben der POCD wird auch bei anderen Erkrankungen ein Zusammenhang mit einer gestörten CVA vermutet, wie bspw.: Delir (Schramm et al., 2012, Hori et al., 2014, Hori et al., 2016, Caldas et al., 2019, Daiello et al., 2019), chronische Hypertension (Lassen, 1959, Paulson et al., 1990, Hall, 2016, van den Brule et al., 2018), Schädelhirntrauma (Rangel-Castilla et al., 2008, Zweifel et al., 2008, Czosnyka et al., 2009, Johnson et al., 2011, Sorrentino et al., 2012, Dias et al., 2015, Depreitere et al., 2016, Petkus et al., 2016, Preiksaitis et al., 2016, Zhang et al., 2016, Carney et al., 2017), Subarachnoidalblutung (Voldby et al., 1985, Lam et al., 2000, Soehle et al., 2004, Jaeger et al., 2012, Budohoski et al., 2013, Lidington et al., 2021), Sepsis (Pfister et al., 2008, Burkhart et al., 2010, Schramm et al., 2012), Ischämischer Schlaganfall (Aries et al., 2010, Xiong et al., 2017, Castro et al., 2018), Morbus Parkinson (Vokatch et al., 2007), Morbus Alzheimer (Niwa et al., 2002, den Abeelen et al., 2014) und Herzstillstand (Ameloot et al., 2015, van den Brule et al., 2018).

1.1.7.4 Arterieller Kohlendioxidpartialdruck

Neben dem bereits zuvor beschriebenen Einfluss auf den CBF, verändert der PaCO_2 auch die CVA. Bei einer zunehmenden Hyperkapnie verschiebt sich in der zerebralen Autoregulationskurve das Plateau stetig nach oben und wird zusätzlich durch eine

Verschiebung der LLA nach rechts und der ULA nach links schmaler (Meng und Gelb, 2015). Die LLA wird schon bei höherem CPP erreicht, da durch die Hyperkapnie bereits eine ausgeprägte bis maximale Dilatation erreicht wird und somit kaum bis keine Kompensation mehr durch zusätzliche Dilatation möglich ist (Meng und Gelb, 2015). Auf der anderen Seite wird die ULA bei niedrigerem CPP erreicht, da die Vasodilatation durch Hyperkapnie der gewollten Vasokonstriktion entgegensteht (Meng und Gelb, 2015). Das Ausmaß der genannten Veränderungen ist dabei abhängig von der Schwere der Hyperkapnie (Meng und Gelb, 2015).

McCulloch et al. erforschten den Effekt von CO₂ unter Narkose. Ab einer gewissen Schwelle wird die CVA signifikant eingeschränkt: ab einem PaCO₂ von 56 mmHg unter Anästhesie mit Sevofluran und 61 mmHg mit Propofol (McCulloch et al., 2000). Harper et al. konnten bei PaCO₂-Werten von 70-90 mmHg eine nicht vorhandene CVA mit druckpassivem Fluss feststellen (Harper, 1966). Aus diesem Grund empfehlen Meng und Gelb in Narkose ab PaCO₂-Werten über 55 mmHg von einer ausgesetzten CVA auszugehen und ein engeres Therapieregime bzgl. des CPP anzustreben (Meng und Gelb, 2015). McCulloch et al. sehen bei Unvermeidbarkeit von Hyperkapnien eventuell einen Vorteil von Propofol gegenüber Sevofluran (McCulloch et al., 2000). Bei Hypokapnie sinkt das Plateau auf niedrige CBF-Niveaus, wobei nur kleine Veränderungen der LLA und bisher unklare Effekte (aufgrund fehlender Daten) auf die ULA beschrieben werden (Meng und Gelb, 2015). Aufgrund der Gefahr einer zerebralen Ischämie bei kombinierter Hypotension und Hypokapnie empfehlen Meng und Gelb eine Hypotension während Phasen der Hypokapnie zu vermeiden (Meng und Gelb, 2015).

1.1.7.5 Anästhetika

Anästhetika verändern die Dynamik des zerebralen Gefäßsystems durch direkte Effekte auf die Gefäße und indirekt über Veränderungen der endogenen Regulationsmechanismen (Slupe und Kirsch, 2018).

Alle volatilen Anästhetika, Sevofluran jedoch in geringerem Maße, beeinträchtigen die CVA (Armstead, 2016). Strebel et al. fanden heraus, dass sowohl Desfluran als auch Isofluran in hohen Dosen (MAC 1,5; MAC = Minimale alveoläre Konzentration) die CVA außer Kraft setzen, aber nicht bei einem MAC von 0,5 (Strebel et al., 1995). Unter Desfluran beschreiben Bedford et al. später jedoch eine dosisabhängige Beeinträchtigung mit einer verspäteten, aber erhaltenen CVA bei MAC 0,5 und bereits deutlicher Einschränkung bei MAC 1,0 (Bedford et al., 2001). Sowohl Gupta et al. als auch Strebel et al. konnten zeigen, dass

Sevofluran wiederum bis zu einem maximal erreichten MAC von 1,5 keine Veränderung herbeiführt (Strebel et al., 1995, Gupta et al., 1997b). Erst in neueren Studien konnten Goettel et al. darlegen, dass auch Sevofluran bei einem MAC von 1,0 Veränderungen bewirkt, und zwar in Form einer Verschmälerung des Autoregulationsplateaus (Goettel et al., 2016). Die halogenierten volatilen Anästhetika verursachen vermutlich eine Entkopplung des Abhängigkeitsverhältnisses von Blutfluss und Metabolismus (Slupe und Kirsch, 2018). Als ursächlich werden die intrinsischen vasodilatatorischen Eigenschaften der volatilen Anästhetika mit Verringerung der CVR angesehen, wobei der Effekt bei Sevofluran geringer ist als bei Halothan, Isofluran oder Desfluran (Conti et al., 2006). Bei Hyperkapnie kann die CVA jedoch auch schon in therapeutischen Dosen beeinträchtigt werden (Strebel et al., 1995). Auf der anderen Seite wurde bereits lange diskutiert, ob volatile Anästhetika sogar neuroprotektiv wirken, bspw. während einer Minderdurchblutung (Slupe und Kirsch, 2018). Zusammenfassend ist es zum aktuellen Stand der Forschung jedoch nicht möglich definitive Aussagen darüber zu treffen, ob volatile Anästhetika neuroprotektiv oder -toxisch wirken, da es keine prospektiven, randomisiert kontrollierten Studien gibt (Slupe und Kirsch, 2018).

Unter Propofol-Anästhesie bleibt auch in hohen Dosen die CVA intakt (Strebel et al., 1995, Conti et al., 2006, Goettel et al., 2016). Propofol bewirkt eine Erhöhung der CVR und eine konsekutive Verbreiterung des Plateaus (Conti et al., 2006). Ob das klinische Outcome letztendlich durch das Anästhetikaregime beeinflusst wird, ist bisher nicht ausreichend untersucht (Conti et al., 2006, Dagal und Lam, 2009).

1.1.7.6 Perioperative Veränderungen der CVA

Die CVA hält den zerebralen Blutfluss in einem gewissen Rahmen konstant und schützt das Gehirn so vor Ischämie bzw. Überperfusion (Meng et al., 2019). In der Literatur finden sich viele Studien, die perioperative Veränderungen der CVA untersuchen. Dabei wurden insbesondere kardiochirurgische Operationen untersucht (Newman et al., 1994, Brady et al., 2010, Ono et al., 2013b, Hori et al., 2014, Ono et al., 2014, Hogue et al., 2021, Nakano et al., 2021). Die Forschungsgruppe um Hogue et al. konnten in ihren Studien zeigen, dass das Produkt aus Dauer und Abweichung des MAP unterhalb der LLA mit dem Risiko eines akuten Nierenversagens, Mortalität sowie Morbidität assoziiert ist und das Produkt aus der Zeit und Abweichung des MAP oberhalb der ULA mit einem erhöhten Risiko für ein POD (Ono et al., 2013a, Hori et al., 2014, Ono et al., 2014). Bereits 2012 zeigten Joshi et al. in diesem Zusammenhang eine große interindividuelle Heterogenität der LLA (Joshi et al.,

2012). Vorhersagen der LLA auf Basis von Anamnese und präoperativen Blutdruck seien zu unpräzise, sodass bei einem solchen Vorgehen das Risiko für eine zerebrale Minderperfusion vorliegen könne (Joshi et al., 2012).

Bezüglich der perioperativen CVA-Störungen bei nicht-kardiochirurgischen Operationen existieren weniger Studien als bei kardiochirurgischen Eingriffen (Laflam et al., 2015, Goettel et al., 2016, Goettel et al., 2017, Chuan et al., 2019) bzw. Reviews (Murphy et al., 2019). Jedoch ist die CVA auch bei nicht-kardiochirurgischen Patienten gestört (Goettel et al., 2017). Analog zu den Ergebnissen von Joshi et al. waren in einer Studie von Laflam et al. präoperativ erhobene Blutdruckwerte nicht prädiktiv für die LLA (Laflam et al., 2015). Zusammenfassend konnten sowohl bei kardiochirurgischen als auch bei nichtkardiochirurgischen Eingriffen Störungen der CVA nachgewiesen werden. Aktuell ist aber nicht abschließend geklärt, ob intraoperative Störungen der CVA das Risiko für eine POCD erhöhen (Mahanna-Gabrielli et al., 2019, Yu et al., 2020). Siehe dazu auch Abschnitt 1.2.9.1

1.2 Postoperative kognitive Dysfunktion

1.2.1 Übersicht

POCD kann definiert werden als neu aufgetretene, vorwiegend transiente kognitive Leistungsminderung nach einem operativen Eingriff, welche durch prä- und postoperative neuropsychologische Tests diagnostiziert wird (Rundshagen, 2014, Borchers et al., 2019). Dies stellt jedoch nur eine von vielen möglichen Definitionen dar, da sich bis zum Beginn dieser Studien, keine einheitliche, allgemeingültige Definition durchgesetzt hat (Ghoneim und Block, 2012, Goettel et al., 2017). POCD wurde bereits 1955 von Bedford als „adverse cerebral effects of anaesthesia on old people“ beschrieben (Bedford, 1955). Lange Zeit spielte POCD vor allem in der Herzchirurgie eine große Rolle, da dort ca. 60% der Patienten, die sich einer koronaren Bypass Operation unterzogen, nach sechs Monaten einen Abbau der kognitiven Fähigkeiten zeigten (Shaw et al., 1987). 1995 veröffentlichten Murkin et al. eine erste Konsensus-Empfehlung zur POCD in Zusammenhang mit der Kardioanästhesie (Murkin et al., 1995).

Als Komplikation von nicht-herzchirurgischen Eingriffen trat die POCD erst später in den Mittelpunkt des Interesses. 1998 wurde von der International Studies of Postoperative Cognitive Dysfunction (ISPOCD) group eine multizentrische, prospektive Studie zu POCD bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen von 1218 Patienten durchgeführt. (Moller et al.,

1998). Sie übertrugen die Konsensus-Empfehlungen von Murkin et al. auf nicht-kardiochirurgische Patienten (Moller et al., 1998).

Schließlich wurde im November 2018 durch die Nomenclature Consensus Group eine länderübergreifende Nomenklaturempfehlung nach DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. Auflage) in mehreren internationalen Fachzeitschriften ausgegeben (Evered et al., 2018). Siehe dazu auch Abschnitt 4.2.

Zum aktuellen Zeitpunkt ist die POCD jedoch nicht als alleinige Entität in die von Weltgesundheitsorganisation herausgegebenen 10. Version der International Classification of diseases eingegangen. Sie lässt sich dort am ehesten den leichten kognitiven Störungen zuschreiben.

1.2.2 Epidemiologie

Die POCD ist eine häufige Komplikation nach einem operativen Eingriff und Anästhesie (Evered et al., 2018). Die in der Literatur zu findenden Prävalenzen weisen jedoch eine große Spannweite auf, in einem neueren systematischen Review wurden Inzidenzen von 9-47% festgestellt (Krzych et al., 2020). In der ersten großen Studie der ISPOCD group wird die Inzidenz eine Woche nach Operation mit 25,8% und drei Monate nach Operation mit 9,9% angegeben (Moller et al., 1998). In einer Metaanalyse von 24 Studien bestimmten Paredes et al. eine gepoolte Inzidenz für POCD nach 3 Monaten von 11,7% [95% KI 10,9–12,5] (Paredes et al., 2016). Borchers et al. berechneten in ihrem aktuellen Review gepoolte Inzidenzen von 29 % innerhalb der ersten drei postoperativen Monate, 14 % in Monat 3-6, 27 % in Monat 6-12, 17,2% im zweiten Jahr und 24 % nach 2 Jahren (Borchers et al., 2021). Grundsätzlich kann die POCD alle Altersgruppen betreffen (Monk et al., 2008, Krenk et al., 2010). Monk et al. konnten bspw. nach nicht-herzchirurgischen Eingriffen zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung eine Prävalenz von 41% bei den Über-60-Jährigen, 37% der 18-39-Jährigen und 30% der 40-59-Jährigen feststellen (Monk et al., 2008). Drei Monate später bestand nur noch bei ca. 13% der Über-60-Jährigen eine POCD, in den anderen Altersgruppen gab es keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe mehr (Monk et al., 2008).

Bei bestimmten Patientengruppen, wie z.B. bei bestehender Koronarsklerose oder vorbestehender subklinischer Demenz, ist eine erhöhte Inzidenz für eine POCD beschrieben (Heck et al. 2017). Ein vermehrtes Auftreten ist in der Literatur auch nach kardiochirurgischen Eingriffen gezeigt worden (Schäfer und Söding 2017). Diese haben mit 52% bei Krankenhausentlassung die höchste Inzidenz an POCD (Haseneder et al., 2012).

Allerdings zeigen neuere klinische Studien am Menschen, dass vermutlich nicht der kardiochirurgische Eingriff an sich ursächlich ist, sondern Faktoren wie das höhere Alter und Vorliegen von kardiovaskulären Risikofaktoren der Patienten (Evered und Silbert, 2018). Neben kardiochirurgischen Operationen scheinen orthopädische und gefäßchirurgische Eingriffe die höchste Inzidenz an POCD zu haben (Haseneder et al., 2012). Neuere Studiendaten oder Metaanalysen liegen derzeit jedoch nicht vor.

1.2.3 Pathogenese

Die Pathogenese der POCD ist multifaktoriell (Haseneder et al., 2012, Heck et al., 2017). Es werden in der internationalen Fachliteratur verschiedene Theorien diskutiert, wobei das Zusammenspiel und die genaue Rolle der einzelnen Faktoren bisher ungeklärt sind (Goettel et al., 2017, Mahanna-Gabrielli et al., 2019). Im Folgenden werden die wichtigsten Einflussfaktoren für die Entstehung einer POCD erläutert.

1.2.3.1 Neuroinflammation

Eine Triggerfunktion für die Entstehung der POCD hat wahrscheinlich die immunologische Antwort auf einen operativen Eingriff (Rundshagen, 2014). Die Tatsache, dass die POCD-Inzidenz unter Regional- und Allgemeinanästhesie ähnlich ist, legt nahe, dass die chirurgische Intervention selbst eine mögliche Ursache der POCD darstellt (Vacas et al., 2013). Neuroinflammation ist vermutlich ein veralteter teleologischer Abwehrmechanismus, welcher ursprünglich das Überleben eines verletzten Tieres in freier Wildbahn sicherstellte (Saxena et al., 2019). Das Tier wurde dabei als Antwort auf die Verletzung durch die Neuroinflammation in den Status des Sickness behavior versetzt und zwang es so zu einem Rückzug (Saxena et al., 2019). Analog zu diesem Trauma führt auch ein chirurgischer Reiz zu einer systemischen Entzündung mit Bildung u.a. von Tumor-Nekrose-Faktor α , welcher über Aktivierung von Rezeptoren an der Blut-Hirn-Schranke zu endothelialer Entzündung mit Störung der Blut-Hirn-Schranke und anschließender Neuroinflammation führt (Terrando et al., 2010, Terrando et al., 2011, Subramaniam und Terrando, 2019).

In Mäusen konnte gezeigt werden, dass durch die Neuroinflammation letztlich die Langzeit-Potenzierung und Gedächtnisbildung im Hippocampus gestört werden (Terrando et al., 2010, Riazi et al., 2015, Costello et al., 2016, Saxena et al., 2019).

Beim Menschen gibt es bislang allerdings nur wenige Studien, die eine Assoziation zur POCD herstellen konnten (Berger et al., 2015). Diese weisen jedoch oft nur eine kleine Fallzahl auf (Hirsch et al., 2016, Goettel et al., 2017, Berger et al., 2019).

1.2.3.2 Direkte Neurotoxizität der Anästhetika

Welche Rolle Anästhetika bei der Entstehung einer POCD spielen, ist bislang unklar (Rundshagen, 2014, Schäfer und Söding, 2017, Berger et al., 2018).

Ein Grund für die Annahme, dass Anästhetika Auslöser der POCD sein könnten, ist, dass Anästhetika auf verschiedene Arten die Langzeit-Potenzierung beeinflussen (Haseneder et al., 2012). Außerdem führen Anästhetika zu einer Anreicherung von neurodegenerativen Amyloidplaques und intraneuralen Alzheimer-Fibrillen wie bei M. Alzheimer sowie zu Störungen der intrazellulären Kalziumhomöostase mit konsekutiver Apoptose (Haseneder et al., 2012). Ob diese neurodegenerativen Effekte für die Entstehung der POCD tatsächlich klinisch relevant sind, ist bisher ungeklärt (Haseneder et al., 2012). Dies liegt vor allem auch daran, dass es bisher nicht gelungen ist, vielversprechende Ergebnisse aus Tierversuchen auf den Menschen zu übertragen (Bilotta et al., 2017, Eckenhoff et al., 2020). Siehe dazu auch Kapitel 1.2.4 Risikofaktoren.

1.2.3.3 Genetik

Auch bezüglich der genetischen Grundlagen gibt es bisher keine eindeutigen Studienergebnisse, die einen kausalen Zusammenhang zwischen POCD und Genetik klar darstellen können.

Bisher ist es lediglich erwiesen, dass Epigenetik einen bedeutenden Beitrag zum kognitiven Abbau des alternden Gehirns beitragen kann (Barter und Foster, 2018). Möglicherweise ist eine veränderte Methylierung der Desoxyribonukleinsäure jedoch auch an der Entwicklung einer POCD beteiligt. Bspw. zeigte sich in einer Studie von Li et al. eine Assoziation von POCD und postoperativen Level an 5-mC (5-Methyl-Cytosin) bei Leukozyten, wobei von POCD-betroffene Patienten niedrigere 5-mC Level aufwiesen (Li et al., 2020). An Ratten konnte gezeigt werden, dass eine durch vermehrte Methylierung verringerte Expression des Glukokortikoidrezeptors zu einer Verstärkung der NF- κ B (nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells)-Signalkaskade und somit zu Neuroinflammation mit konsekutiver kognitiver Beeinträchtigung führt (Zhu et al., 2017).

Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Träger des Apolipoprotein E4 Allels eine Prädisposition für POCD aufweisen (Cai et al., 2012), wobei hier eine spätere Metaanalyse keine klaren Rückschlüsse zulässt (Cao et al., 2014).

In einer weiteren Studie wurde untersucht, ob Einzelnukleotid-Polymorphismen, welche zu inflammatorischen Prozessen beitragen, mit einer POCD assoziiert sind. Dabei wurden

bestimmte Allele des Gens für C-Reaktives Protein und P-Selektin als Ursache für eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber POCD ausgemacht. Die Autoren stellen so eine Identifizierung von Risikopatienten in Aussicht, die dann gezielte perioperative antiinflammatorische Maßnahmen erhalten könnten (Mathew et al., 2007).

1.2.4 Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit eine POCD zu entwickeln, wird durch das Vorliegen verschiedener Risikofaktoren gesteigert (O' Brien et al., 2017).

Einigen Autoren zufolge lassen sich diese wie folgt einteilen: Patienteneigene Risikofaktoren sind z.B. Alter, zerebrale, kardiale und vaskuläre Vorerkrankungen, höherer ASA-Status (ASA=American Society of Anesthesiologists), Alkoholabusus, niedriger Ausbildungsstand bzw. Bildungsgrad sowie intra- oder postoperative Komplikationen und POD oder frühere POCD. Äußere Risikofaktoren beinhalten z.B. ausgedehnte Operationen, Sekundäreingriffe, Komplikationen und langer Krankenhausaufenthalt (Heck et al. 2017, Wolfram 2018, Schäfer und Söding 2017). Die klare Unterscheidung von operativen, bzw. äußeren und patientenbezogenen Faktoren gestaltet sich jedoch häufig schwierig (Haseneder et al., 2012).

Bezüglich der genannten Risikofaktoren werden vor allem wegen der stetig zunehmenden Forschung zur POCD ohne einheitliche Definition kontroverse Ergebnisse erbracht (Mahanna-Gabrielli et al., 2019). Auch ist die Fallzahl der meisten Studien zur POCD zu gering und so die Erforschung von Risikofaktoren erschwert (Rasmussen et al., 2001, Newman et al., 2007). Eingeschränkt wird die Erforschung auch durch eine hohe Drop-Out-Rate, bzw. Lost-to-Follow-Up Rate bei von POCD-betroffenen Patienten, welche bspw. aus Mangel an Interesse oder Zeit nicht an Testungen teilnehmen oder dies gar nicht können, bzw. auch nicht wollen, um einen möglichen kognitiven Abbau zu verbergen (Rasmussen et al., 2001, Deiner und Silverstein, 2009).

Aufgrund der insgesamt unklaren Datenlage sollen an dieser Stelle vor allem die Ergebnisse der größeren Studien noch einmal näher vorgestellt werden. So wurden in der Studie der ISPOCD group als Risikofaktoren für frühe POCD Alter, Narkosedauer, geringes Bildungsniveau, Folgeoperationen, postoperative Infektionen sowie respiratorische Komplikationen, und für anhaltende POCD ausschließlich das Alter herausgestellt (Moller et al., 1998). Dieselbe Forschungsgruppe konnte in einer späteren Studie zeigen, dass kleinere chirurgische Eingriffe und ambulante Prozeduren eine geringere POCD-Inzidenz aufweisen als größere und stationäre Operationen (Canet et al., 2003).

In einer weiteren groß angelegten Studie stellten Monk et al. ebenfalls Alter und niedriges Bildungsniveau sowie darüber hinaus ein POD, frühere zerebrovaskuläre Ereignisse ohne Residuen, einen höheren ASA-Status und postoperativen Opioidgebrauch als Risikofaktoren fest (Monk et al., 2008). Patienten, die bei Krankenhausentlassung von POCD betroffen waren, hatten ein höheres Risiko für POCD drei Monate nach Operation (Monk et al., 2008). Studienübergreifend konnten Paredes et al. in ihrer Metaanalyse Alter, geringes Bildungsniveau, POD und Sedativagebrauch als wichtigste Risikofaktoren ausmachen (Paredes et al., 2016). Das Bildungsniveau wird von Feinkohl et al. dabei als Indikator für die sogenannte kognitive Reserve bezeichnet, die es Patienten ermöglicht, neurologische Schäden durch Effektivitätssteigerung und Flexibilität neuronaler Netzwerke zu puffern (Feinkohl et al., 2017).

Einen der wichtigsten Risikofaktoren für eine POCD stellt das POD dar (Monk et al., 2008, Rudolph et al., 2008, Daiello et al., 2019). POD und POCD teilen dabei Risikofaktoren und können auch zusammen auftreten, wobei das Zusammenspiel beider Entitäten nicht abschließend geklärt ist (Krenk und Rasmussen, 2011, Daiello et al., 2019). Knaak et al. bspw. stellten bei Patienten mit POD ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer POCD fest (Knaak et al., 2020). Vasunilashorn et al. konnten sogar zeigen, dass die Schwere des POD in einer dosisabhängigen Beziehung zur Schwere des kognitiven Abbaus steht (Vasunilashorn et al., 2018). Eine vorbestehende kognitive Einschränkung ist ebenfalls als bekannter Risikofaktor zu nennen (Silbert et al., 2015, O' Brien et al., 2017, Mahanna-Gabrielli et al., 2019, Knaak et al., 2020) und stellt außerdem einen guten Prädiktor für POCD dar (Silbert et al., 2015). Laut Knaak et al. haben Über-60-Jährige ein dreifach erhöhtes Risiko eine POCD zu entwickeln (Knaak et al., 2020).

In Hinblick auf das Narkoseverfahren, bzw. Regionalanästhesie gegenüber Allgemeinanästhesie, herrscht eine kontroverse Studienlage (Murkin, 2006). Größere Studien, wie z.B. der ISPOCD group mit 438 Patienten, konnten keinen Vorteil eines der Verfahren feststellen (Rasmussen et al., 2003). Auch in zwei große Metaanalysen kommen sowohl Newman et al. als auch Wu et al. zu dem Ergebnis, dass rückenmarksnahe Regionalanästhesieverfahren bzgl. der Entwicklung einer POCD der Allgemeinanästhesie nicht überlegen sind (Wu et al., 2004, Newman et al., 2007). Murkin empfiehlt daher die Wahl des Narkoseverfahren nicht von der Sorge um das Auftreten einer POCD, sondern viel mehr von anderen patientenbezogenen Gegebenheiten abhängig zu machen (Murkin, 2006). Auch neue Übersichtsarbeiten wie von Berger et al. stellen heraus, dass das Risiko für das Auftreten einer POCD nach aktueller Studienlage nicht durch eine Regionalanästhesie

gesenkt werden kann (Berger et al., 2018). Bezüglich der Vorteile von Propofol-basierter totalintravenöser Anästhesie (TIVA) gegenüber balancierter Anästhesie, bzw. Vorteilen eines inhalativen Anästhetikums gegenüber den anderen Narkosegasen, kann bislang aufgrund kontroverser Studienergebnisse keine klare Aussage getroffen werden (Berger et al., 2015) (Berger et al., 2018). Eine Studie von Konishi et al. legt nahe, dass die Inzidenz einer POCD nicht stark von der Narkoseart (TIVA vs. Sevofluran) abhängt (Konishi et al., 2018). In einer großen Cochrane Analyse konnte lediglich eine geringer Evidenzlage dafür gefunden werden, dass eine Propofol-basierte TIVA das Risiko für eine POCD senken könnte (Miller et al., 2018). Auf Grundlage einer Studie von Chan et al. empfohlen Berger et al. 2018 allerdings ausschließlich die altersadjustierte MAC zur Narkoseführung zu verwenden (Chan et al., 2013, Berger et al., 2018).

1.2.5 Diagnosestellung

Da sich, wie bereits in Abschnitt 1.2.1 erwähnt, bis zum Beginn der hier durchgeführten Studien keine einheitliche Definition der POCD durchgesetzt hat, gab es bisher auch noch keinen Goldstandard für die Diagnosestellung (Ghoneim und Block, 2012, Goettel et al., 2017). Darüber hinaus ist die POCD laut einigen Autoren auch keine klinische Diagnose, sondern vielmehr ein Forschungskonstrukt (Borchers et al., 2019, Mahanna-Gabrielli et al., 2019, Deiner et al., 2020). Es besteht jedoch Konsens, dass die Diagnose mittels prä- und postoperativen neuropsychologischen Tests gestellt wird (Rundshagen, 2014).

Da die Symptome der POCD äußerst vielfältig sind und in unterschiedlicher Ausprägung vorkommen können, ist es allerdings nicht möglich eine POCD mithilfe eines einzelnen Tests zu diagnostizieren (Murkin et al., 1995, Goettel et al., 2017). Aufgrund dessen werden Kombinationen von neuropsychologischen Tests, sogenannte Testbatterien, herangezogen (Goettel et al., 2017, van Sinderen et al., 2020). Auf diese Weise können die verschiedenen kognitiven Domänen beurteilt werden (Berger et al., 2015). Sowohl über den zeitlichen Ablauf für die Testungen als auch über die Zusammensetzung der Testbatterien besteht keine Einigkeit (Rasmussen et al., 2001, Haseneder et al., 2012, Borchers et al., 2021).

Zum Zeitpunkt der Erstellung der Testverfahren der hier durchgeführten Studien lag als Hilfestellung lediglich eine Konsensusempfehlung für die Beurteilung des neuropsychologischen Outcomes nach kardiochirurgischen Eingriffen von 1995 vor (Murkin et al., 1995). Diese benennt sogenannte Kerntests, die durch weitere Tests ergänzt werden sollen (Murkin et al., 1995). Dazu zählen der *Rey auditory verbal learning test* (RAVLT), *Trail-making A* und *Trail-making B* (TM A & B) sowie das *Grooved Pegboard*

(Murkin et al., 1995). Mittlerweile wurden jedoch auch aktuelle Empfehlungen bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen von Evered et al. veröffentlicht, welche zum Zeitpunkt der Studiendurchführung noch nicht vorlagen (Evered et al., 2018), siehe auch Abschnitt 4.2.

Im Anschluss an beide Testungen folgt eine statistische Auswertung, welche die Unterschiede zwischen prä- und postoperativer Leistung bewertet (Rasmussen et al., 2001). Für die Definition der pathologischen Werte, also einer POCD, werden unterschiedliche Herangehensweisen verwendet (Rasmussen et al., 2001), häufig wird versucht, die Scores aus den verschiedenen Tests der Testbatterie auf eine einzige dichotome Variable zu reduzieren (Rudolph et al., 2008). Die ISPOCD group stellt in ihrem Review die Vor- und Nachteile der verschiedenen Auswertungsmethoden vor und empfiehlt den Gebrauch zusammengesetzter z-Scores aller Tests mit einem Cut-off von 2 (Rasmussen et al., 2001). Siehe Abschnitt 2.6.8.

1.2.6 Symptome

Klinisch zeigt sich die POCD äußert vielfältig und kann ohne die Durchführung psychometrischer Testverfahren übersehen, bzw. nicht detektiert werden (Wolfram 2018). Außerdem kann eine POCD unterschiedlich ausgeprägt sein, es können auch nur subtile Symptome auftreten (Rundshagen, 2014, Goettel et al., 2017).

Als hauptsächlich betroffene kognitive Domänen werden von der American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative die Exekutivfunktion sowie die Gedächtnisfunktion genannt (Mahanna-Gabrielli et al., 2019). Weitere typische Symptome stellen Probleme mit Gedächtnis und Lernen, Organisation und Planung, Aufmerksamkeit, Sprachstörungen und Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung dar (Goettel et al., 2017). Häufig wird von Patienten oder Angehörigen nur angegeben, der Betroffene sei nach einer Operation nie wieder derselbe gewesen, ohne dies näher spezifizieren zu können (Deiner et al., 2020). Postoperativ wird häufig von Angehörigen des Betroffenen beobachtet, dass der Patient intellektuell anspruchsvollere Tätigkeiten, die er zuvor beherrschte, meidet oder vollständig unterlässt (Wolfram 2018). Dazu gehören verschiedenste Tätigkeiten wie Zeitunglesen, Teilnahme am Vereinsleben oder Heimwerkerarbeiten (Wolfram 2018). Dabei empfinden viele Patienten mit POCD selbst keine Probleme mit Gedächtnis oder Denken (Moller et al., 1998, Wolfram, 2018, Deiner et al., 2020).

1.2.7 Verlauf und Bedeutung

Insgesamt gibt es nur wenig Studien, die ein Langzeit-Follow-Up nach Operationen durchgeführt haben, sodass es schwierig ist, klare Aussagen bezüglich Verlauf und Bedeutung der POCD zu treffen (van Sinderen et al., 2020, Borchers et al., 2021).

Viele Autoren sprechen jedoch in Bezug auf POCD trotz wenigen Langzeit-Daten von einer in den meisten Fällen reversiblen Einschränkung, die typischerweise Wochen bis Monate nach einem operativen Eingriff besteht (Berger et al., 2018). Trotz der wahrscheinlichen Reversibilität der POCD ergeben sich erhebliche Konsequenzen sowohl für den Einzelnen als auch für die Gesellschaft. Patienten mit POCD weisen eine höhere Mortalität im ersten Jahr nach Operation auf (Monk et al., 2008, Steinmetz et al., 2009). In einer aktuelleren Studie konnten Evered et al. auch siebeneinhalb Jahre nach Operation eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit POCD feststellen (Evered et al., 2016). Außerdem ist die POCD mit Arbeitsverlust sowie vermehrter Inanspruchnahme von sozialen Transferleistungen assoziiert (Steinmetz et al., 2009). Bei Patienten mit POCD treten postoperativ häufiger neue Behinderungen im Alltag, gemessen an IADL (Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens), auf (Deiner et al., 2020). Betroffene Bereiche sind dabei vor allem die Zubereitung von Mahlzeiten, Planung sozialer Aktivitäten, Fähigkeit Gegenstände im Haus zu lokalisieren, Erinnerung an Termine, Einkaufen, Waschen, Autofahren/Nutzen der öffentlichen Verkehrsmittel oder der Gebrauch von Haushaltsgegenständen (Deiner et al., 2020).

1.2.8 Therapie

Bezüglich der Therapie einer POCD gibt es bisher nur wenige gut durchgeführte Studien (Mahanna-Gabrielli et al., 2019). Versuche, durch Medikamente Neuroinflammation und damit POCD zu therapieren, sind bislang gescheitert, bzw. brachten kontroverse Ergebnisse (Mahanna-Gabrielli et al., 2019). So konnten bisher weder Steroide (Li et al., 2019a), Lidocain, Ketamin oder Magnesium (Bilotta et al., 2013), Dexmedetomidin (Carr et al., 2018), noch Veränderungen im Komplement-System (Mathew et al., 2004) klare therapeutische Erfolge aufweisen.

1.2.9 Prävention

Auch über die Prävention der POCD ist bisher wenig bekannt (Schäfer und Söding, 2017, Daiello et al., 2019). Daher sollte bereits bei Indikationsstellung für größere Operationen bei

älteren Patienten mit Komorbiditäten das Risiko für die Entwicklung einer POCD mit in den Entscheidungsprozess einbezogen werden (Rundshagen, 2014, Berger et al., 2018).

Als Grundlage der Prävention gibt es Überlegungen, in Einzelfällen den kognitiven Status präoperativ im Rahmen eines Screenings zu erfassen und so Risikopatienten zu erkennen (Haseneder et al., 2012, Rundshagen, 2014, Berger et al., 2018). Zur Risikoidentifizierung könnte in Zukunft auch die Zuhilfenahme von Biomarkern im Plasma beitragen (Hirsch et al., 2016). Ist ein Risikopatient präoperativ identifiziert, könnte es hilfreich sein ihn durch bestimmte Maßnahmen auf die Operation vorzubereiten, wie z.B. durch eine Verbesserung der kognitiven Reserve (Saleh et al., 2015).

Intra- und postoperative Komplikationen sollten vermieden werden (Rundshagen, 2014). Zusammenfassend raten Berger et al. sich intraoperativ an den „7 No’s und 7 Normo’s“ gemäß den Empfehlungen der Safe Brain Initiative (safebraininitiative.com) zu orientieren: No Fear and No Stress, No Postoperative Discomfort, No Pain, No PONV, No Delirium, No Burst Suppression, No PORC (Postoperative Rest-Curarisation); Normothermie, Normovolämie, Normotension, Normofrequenz, Normoxämie, Normokapnie, Normoglykämie (Borchers et al., 2019). Laut Wolfram ist dabei das wichtigste Ziel die Vermeidung eines POD (Wolfram, 2018). Auch Yurek et al. stellen heraus, dass die Maßnahmen zur Vermeidung des POD und anderer postoperativer neurokognitiver Einschränkungen eng aneinander geknüpft scheinen, auch wenn die genaue Unterscheidung und Zusammenhänge der einzelnen Entitäten ungeklärt sind (Yurek et al., 2019). Berger et al. sprechen sich daher deutlich zur Umsetzung der konsensusbasierten Leitlinie der ESA (European Society of Anesthesiologists) für Delirprävention aus (Borchers et al., 2019). Schäfer und Söding empfehlen unabhängig von einer Delirprävention perioperativ kurzwirksame Substanzen zu verwenden (Schäfer und Söding, 2017). Dabei sollte eine altersadjustierte Dosierung der Anästhetika erfolgen, insbesondere über den MAC bei volatilen Anästhetika (Berger et al., 2018, Mahanna-Gabrielli et al., 2019). Die dabei zu Grunde liegende Idee, dass eine zu tiefe Narkose vermieden und damit das POCD Risiko gesenkt werden kann, legt den Gedanken nahe, eine Dosierung anhand der Narkosetiefe, bspw. mittels BIS, durchzuführen. Studien zu BIS-gesteuerten Narkosen haben bislang jedoch kontroverse Ergebnisse erbracht (Rundshagen, 2014, Berger et al., 2018) und es liegt keine ausreichende Evidenz für oder gegen einen Effekt der Narkosetiefe auf die Entwicklung einer POCD vor (Bocskai et al., 2020, Li und Zhang, 2020).

1.2.9.1 NIRS, Störungen der CVA und POCD

Eine weitere Überlegung ist, dass kognitive Defizite durch zerebrale Hypoxie entstehen können. Wichtig in diesem Zusammenhang ist die NIRS zur Messung der zerebralen Oxygenierung und letztlich auch der CVA. Bereits 2009 stellten Slater et al. in einer Studie fest, dass Patienten mit intraoperativen Sauerstoffentsättigungen, gemessen mit NIRS, ein höheres Risiko für POCD aufweisen (Slater et al., 2009). Auch eine Metaanalyse von Zorrilla-Vaca et al. deutet auf eine Verringerung der POCD-Inzidenz durch Interventionen, welche durch NIRS gesteuert werden, hin (Zorrilla-Vaca et al., 2018). Eng verknüpft mit der zerebralen Oxymetrie mittels NIRS ist die Messung der CVA, bzw. der Effekt von CVA-Störungen und Interventionen auf die POCD-Inzidenz. In Abschnitt 1.1.6.3 wurde das Prinzip der CVA-Messung mithilfe der NIRS bereits erläutert. Sowohl kardiochirurgische als auch nicht-kardiochirurgische Patienten weisen intraoperativ Störungen der CVA auf. Es gibt einzelne Studien bei kardiochirurgischen Patienten, die nahelegen, dass intraoperative Störungen der CVA auch tatsächlich das kognitive Outcome verschlechtern. Bspw. war in einer Studie von Kumpaitiene et al. bei Patienten, die sich einer koronaren Bypass Operation unterzogen, die Dauer der längsten Phase mit Störungen der CVA signifikant mit dem Auftreten einer POCD assoziiert (Kumpaitiene et al., 2019). In einer prospektiven, randomisierten Studie konnten Brown et al. durch Regulierung des Blutdrucks innerhalb der Autoregulationsgrenzen das Risiko für ein POD um 45% senken im Vergleich zu Patienten, die lediglich ein „klassisches“ empirisches Blutdruckmanagement erhielten (Brown et al., 2019).

Des Weiteren liegen auch bei nicht-kardiochirurgischen Operationen Hinweise vor, dass perioperative CVA-Störungen das kognitive Outcome beeinflussen. So konnten Chuan et al. bspw. bei Patienten, die während eines nicht-kardiochirurgischen Eingriffs Autoregulationsstörungen aufwiesen, eine Assoziation mit einer ausbleibenden kognitiven Erholung in der frühen postoperativen Phase feststellen (Chuan et al., 2019). Auf der anderen Seite konnten Goettel et al. zwar perioperative Störungen der CVA feststellen, diese waren jedoch kein Prädiktor für eine POCD (Goettel et al., 2017). Nach einer sekundären Analyse der Daten wurde allerdings eine Assoziation vermutet (Goettel et al., 2017).

Aktuell ist also nicht abschließend geklärt, ob intraoperative Störungen der CVA das Risiko für eine POCD erhöhen (Mahanna-Gabrielli et al., 2019, Yu et al., 2020). In aktuellen Empfehlungen wird trotzdem aufgrund der vorliegenden Daten empfohlen, intraoperativ Hypotension zu vermeiden, um eine adäquate zerebrale Perfusion zu gewährleisten, insbesondere da die LLA schwer vorhersagbar ist (Berger et al., 2018). Mahanna-Gabrielli

et al. stellen darüber hinaus klar, dass es aufgrund der großen interindividuellen Unterschiede, insbes. bzgl. der LLA, nur möglich ist zerebrale Hypoperfusion zu vermeiden, indem die CVA erfasst wird, bspw. durch die NIRS (Mahanna-Gabrielli et al., 2019). Sowohl Mahanna-Gabrielli et. al. als auch Berger et al. weisen an dieser Stelle auf die Wichtigkeit hin, die Erforschung von CVA-Störungen und das damit verbundene Risiko von kognitivem Abbau, wie POD und POCD, fortzuführen. Die vorliegende Arbeit soll hier ansetzen und untersuchen, ob eine intraoperative Beeinträchtigung der zerebrovaskulären Autoregulation, indiziert durch einen $CO_x > 0,3$, während nicht-kardiochirurgischer Eingriffe in Allgemeinanästhesie mit POCD assoziiert ist.

1.3 Fragestellung

Ist eine intraoperative Beeinträchtigung der zerebrovaskulären Autoregulation während nicht-kardiochirurgischer Eingriffe in Allgemeinanästhesie mit POCD assoziiert?

1.4 Hypothese

Patienten mit intraoperativen zerebralen Autoregulationsstörungen, zeigen postoperativ häufiger POCD als Patienten ohne Autoregulationsstörungen.

2. Material und Methoden

2.1 Votum der Ethikkommission

Die prospektiven Beobachtungsstudien, deren Daten dieser sekundären Analyse unterliegen, wurden von der Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg genehmigt (PV4771, PV4782). Die Studienprotokolle wurden unter Beachtung der Helsinki Deklaration von 1964 und ihren späteren Änderungen erstellt. Jeder Proband erhielt nach Aushändigung eines schriftlichen Informationsschreibens ein Aufklärungsgespräch über die Studie, wobei mögliche Fragen beantwortet werden konnten. Auf die Freiwilligkeit zur Teilnahme, Datenschutzrichtlinien und das Recht zum Studienaustritt wurde hingewiesen. Alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis vor Teilnahmebeginn. Die erhobenen Daten wurden ausnahmslos pseudonymisiert.

2.2 Studiendesign

In dieser Arbeit werden die Ergebnisse von drei am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf umgesetzten prospektiven Beobachtungsstudien einer sekundären Analyse

unterzogen (Kahl und Rademacher et al., 2021). Die Studien fanden zwischen Januar 2015 und Juni 2017 statt und wurden durch die gleiche Forschungsgruppe durchgeführt (Kahl und Rademacher et al., 2021). Die Ergebnisse der Studien sind teilweise bereits veröffentlicht. Die drei Studien wurden entwickelt, um

1. CVA zwischen Roboter-assistierter radikaler Prostatektomie (RARP) in extremer Trendelenburgposition und offener retropubischer Prostatektomie zu vergleichen (2015-2016) (Beck et al., 2020)
2. neuronale Netzwerke in der perioperativen Phase und deren Assoziation mit postoperativen kognitiven Funktionseinschränkungen zu untersuchen (2016-2017) (Lendner et al., nicht publizierte Daten)
3. die Assoziation von CVA und POCD bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zu analysieren (2016-2017, nicht publizierte Daten, NCT04101006, Studie abgebrochen).

Allen Studien gemein ist der zeitliche Ablauf für die Probanden, wie in Abbildung 1 dargestellt. Die Studienteilnehmer erhielten eine prä- und postoperative neuropsychologische Testung zur Feststellung einer möglichen POCD sowie eine intraoperative Messung der CVA.

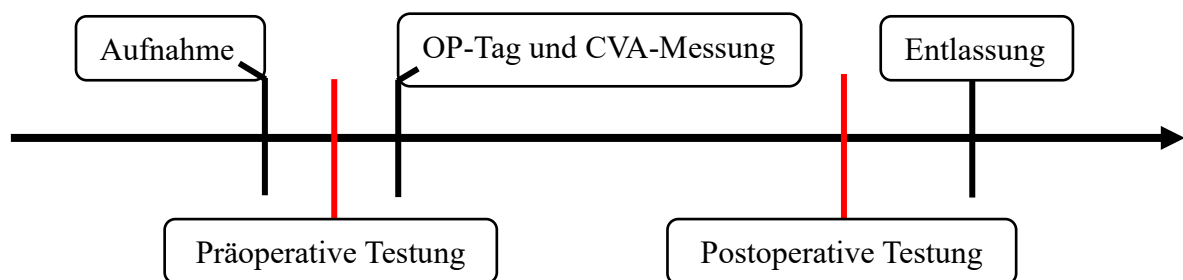


Abbildung 1 Ablauf für Probanden. CVA: Zerebrovaskuläre Autoregulation.

2.3 Studienpopulation

In die drei sekundär analysierten Studien wurden Patienten eingeschlossen, die sich einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf unterzogen (Kahl und Rademacher et al., 2021). In dieser Arbeit wurden nur die Patienten untersucht, bei denen sowohl eine intraoperative Messung der CVA (siehe Abschnitt 2.5)

durchgeführt wurde als auch eine POCD-Bestimmung möglich war (siehe Abschnitt 2.6) (Kahl und Rademacher et al., 2021).

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien wurden so gewählt, dass eine im Rahmen der Studien erfasste kognitive Leistungsminderung möglichst wenig durch eine bereits bestehende neurologische Pathologie mitbeeinflusst wurde (Kahl und Rademacher et al., 2021).

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
• Alter > 18 Jahre • Elektiver nicht-kardiochirurgischer Eingriff in Allgemeinanästhesie ≥ 120 min. • Invasive Blutdruckmessung • Vorliegen von Autoregulationsdaten und POCD Testung • Muttersprache deutsch • Schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie	• zerebrovaskuläre Ereignisse in der Anamnese (ischämischer Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke) • Vorbestehendes dementielles Syndrom oder leichte kognitive Störung („mild cognitive impairment“) • ASA > IV

Tabelle 1 Ein- und Ausschlusskriterien. POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion. ASA: Klassifikation der American Society of Anesthesiologists

2.4 Anästhesiologisches Management

Alle anästhesiologischen Maßnahmen wurden standardisiert auf Basis der krankenhausinternen Standard operating Procedures (SOPs) für die spezifischen Eingriffe durchgeführt. An dieser Stelle soll zunächst ein standardisiertes Vorgehen erörtert werden, welches allen Eingriffen gemein ist, gefolgt von eingriffsspezifischen Besonderheiten.

2.4.1 Standardisiertes Vorgehen

Die Prämedikation der Patienten wurde bei Bedarf am Vorabend mit Flurazepam 30 mg p.o. und präoperativ mit Midazolam 0,1 mg/kg KG p.o. durchgeführt, wobei bei Patienten über 70 Jahren eine Dosisreduktion erfolgte und Patienten mit OSAS keine sedierenden Medikamente zur Prämedikation erhielten.

Die Standardinstrumentierung umfasste ein EKG mit ST-Strecken-Analyse, nichtinvasive Blutdruckmessung, Pulsoxymetrie, Kapnometrie, Temperaturmessung, Magensonde, Blasenkatheter sowie mindestens zwei i.v.-Zugänge. Bei Bedarf wurde das Monitoring um eine BIS-Messung (BIS = Bispektralindex) mit Zielwert 30-40 und Relaxometrie erweitert (Kahl und Rademacher et al., 2021). Alle Patienten wurden perioperativ vor Auskühlung geschützt. Bei abdominal- und thoraxchirurgischen Eingriffen erfolgte bei Abwesenheit von Kontraindikationen eine Anlage eines Periduralkatheters (PDK): Initial wurden bei Patienten unter 70 Jahren 10-15 ml einer Mischung aus Bupivacain 0,25% und Sufentanil 0,75µg/ml in den Periduralraum appliziert, bei Patienten > 70 Jahre ausschließlich Bupivacain (Kahl und Rademacher et al., 2021).

Alle Eingriffe wurden in Allgemeinanästhesie durchgeführt (Kahl und Rademacher et al., 2021). Die Narkoseinduktion erfolgte mittels Sufentanil (0,3-0,5µg/kgKG) als Opioid, Propofol (2-3 mg/kgKG) als Hypnotikum und Rocuronium (0,6 mg/kgKG) als Muskelrelaxans (Kahl und Rademacher et al., 2021). Zur Prävention postoperativer Wundinfektionen erfolgte eine Antibiotikaphylaxe abhängig von OP-Situs und Verträglichkeit. Bei vorliegender Indikation erfolgte eine Prophylaxe von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) mittels Dexamethason 4 mg i.v. Die Narkose wurde i.d.R. durch eine balancierte Anästhesie mit Sufentanil und Sevofluran unter Anpassung an die altersadjustierte MAC aufrechterhalten (Kahl und Rademacher et al., 2021). Bei Notwendigkeit einer intraoperativen Nachrelaxierung wurde 1/5 der Intubationsdosis verwendet. Dabei fand keine Nachrelaxierung ohne neuromuskuläres Monitoring statt (Train-of-Four). Die überwiegende Anzahl der Eingriffe erfolgte in Rückenlage und ausgelagerten Armen. Um einen MAP von > 65 mmHg aufrechtzuerhalten wurde bei Bedarf kontinuierlich Noradrenalin appliziert und es erfolgte eine Flüssigkeitssubstitution, primär durch balancierte kristalloide Lösungen (Kahl und Rademacher et al., 2021). Für kolloidale Lösungen bestand eine strenge Indikationsstellung und wurde, wenn indiziert, mittels 6% Hydroxyethylstärke 130/0,4 durchgeführt. Bei Bedarf wurde ein Infusionswärmegerät verwendet. Erythrozytenkonzentrate, gefrorene Frischplasmen oder Thrombozytenkonzentrate wurden gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer transfundiert. Bei liegendem PDK wurden intraoperativ diskontinuierlich alle 1-2 Stunden 5-10 ml der oben genannten Mischung epidural appliziert. Die perioperative Antibiotikaphylaxe wurde intraoperativ entsprechend der Halbwertszeit und dem Ausmaß des Blutverlusts wiederholt.

Zur Narkoseausleitung wurde die Narkosegaszufuhr von Sevofluran fünf Minuten vor Operationsende bei Minimal-Flow-Anästhesie beendet. Es folgte ein kurzes Auswaschen mittels High-Flow Sauerstoffapplikation ($>4\text{l/min}$) mit einer FiO_2 von 1.0 und die anschließende Extubation. Zur postoperativen Schmerztherapie erfolgte die Gabe von Metamizol 1 g i.v. langsam als Kurzinfusion oder Piritramid 0,05-0,1 mg/kgKG i.v. 30 min. vor Operationsende. Bei Bedarf erfolgte eine PONV-Prophylaxe mit Ondansetron ca. 30 min. vor Ende der Operation.

2.4.2 Besonderheiten der Eingriffe

2.4.2.1 Radikale retropubische Prostatektomie und RARP

Die Atemwegssicherung erfolgte per orotrachealer Intubation mit Magill-Standardtubus. Die RARP wurde in Rückenlage mit maximaler Kopftieflagerung durchgeführt. Bis zur Entfernung der Prostata wurde ein restriktives Flüssigkeitsregime eingehalten. Nach Entfernen der Prostata erfolgte unter strenger Indikationsstellung ein Volumenersatz des Blutverlustes 1:1 mit 6% HES 130/0,4.

2.4.2.2 Lungenchirurgie

Die Lungenchirurgie beinhaltete folgende Eingriffe: Pneumonektomie, Lobektomie, Video-assistierte Thorakoskopie. Es erfolgte die Anlage eines PDKs, eines ZVKs und eines arteriellen Katheters an der oberen Extremität oder eines Thermodilutionskatheters (PiCCO) in die A. femoralis. Zur Narkoseaufrechterhaltung wurde eine TIVA mit Propofol und Remifentanyl durchgeführt. Die Atemwegssicherung erfolgte per orotrachealer Intubation mit linksläufigen Mallinckrodt-Doppellumentubus. Die Operation wurde in Seitenlagerung und unter intermittierender Einlungenventilation (ELV) durchgeführt. Kurz vor Start der ELV erfolgte eine Beatmung mit einer FiO_2 von 1.0. Die ELV wurde initial mit einer FiO_2 von 1.0 mit möglicher Reduktion in Folge gestartet. Die Beatmung erfolgte mit einem Atemzugvolumen von 7ml/kgKG (Idealgewicht), einem positivem endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 mbar und einer Atemfrequenz nach PaCO_2 . Bei Bedarf wurde die nicht ventilierte Lunge abgesaugt. Nach Reinsufflation erfolgte ein Recruitment und eine Beatmung nach dem Prinzip „Best-PEEP“.

2.4.2.3 MIC- (Minimal-Invasive Chirurgie) Ösophagusresektion

Bei Fehlen von Kontraindikationen erfolgte die Anlage eines PDKs, eines zentralvenösen Katheters (ZVK) und eines arteriellen Katheters an der oberen Extremität oder eines

Thermodilutionskatheters in die A. femoralis. Die Atemwegssicherung erfolgte mittels orotrachealer Intubation mit linksläufigen Mallinckrodt-Doppellumentubus, bei abdomineller Resektion mit Mallinckrodt-Lo-Pro-Tubus. Die Operation wurde in Seiten- oder Schraubenlagerung und unter intermittierender ELV durchgeführt (Vorgehen siehe 2.4.2.2).

2.4.2.4 Zystektomie

Bei Fehlen von Kontraindikationen erfolgte eine PDK-Anlage auf Höhe Th11/12 sowie eine ZVK-Anlage. Der Atemweg wurde durch orotracheale Intubation mit Mallinckrodt-Tubus gesichert. Bei klinischen Zeichen einer Hypovolämie, Minderperfusion oder Blutverlust über 500 ml erfolgte unter strenger Indikationsstellung ein Volumenersatz mittels HES 130/0,4.

2.4.2.5 Pankreaschirurgie

Die Pankreaschirurgie umfasste die Duodenum erhaltende Pankreaskopfresektion, die Operation nach Whipple und die Pankreatektomie. Die Patienten erhielten einen PDK und einen ZVK. Die Atemwegsicherung erfolgte per orotrachealer Intubation mit Mallinckrodt-Lo-Pro-Tubus. Eine Magen-/Duodenalsonde wurde nach Anastomose und Fixierung neu platziert. Die Flüssigkeitssubstitution wurde nach einem speziellen Behandlungsalgorithmus unter erweitertem hämodynamischem Monitoring durchgeführt.

2.5 Intraoperatives Monitoring der CVA

Intraoperativ wurde mithilfe der Zeit-Korrelations-Methode (vgl. Abschnitt 1.1.6) von Schnitt bis Naht die CVA als COx gemessen (Kahl und Rademacher et al., 2021). Dazu wurde in den vorliegenden Studien der MAP durch eine invasive Blutdruckmessung sowie die rSO₂ durch NIRS bestimmt (Kahl und Rademacher et al., 2021).

2.5.1 Messung des arteriellen Blutdrucks

Die Anlage der invasiven Blutdruckmessung erfolgte nach krankenhausinternem Standard mittels arteriellem Katheter (Leader-Cath, VYGON GmbH & Co KG, Aachen, Deutschland), wobei die A. radialis oder A. femoralis als Punktionsorte dienten (Kahl und Rademacher et al., 2021). Das arterielle Blutdrucksignal wurde kontinuierlich mit dem Datex-Ohmeda S/5 Monitor der Firma GE Healthcare erfasst und die Daten mit einer Frequenz von 1 Hz in die ICM+ Software (ICM+, Cambridge Enterprise Ltd., Cambridge, UK) übertragen.

2.5.2 NIRS

Die NIRS-Messung wurde mit dem INVOS™ 5100C Cerebral Oximeter (Medtronic, Minneapolis, Minnesota) durchgeführt. Im vorliegenden Studiensetting wurden die Einmalsensoren nach Desinfektion der Haut rechts und links frontal auf der Stirn der Probanden aufgebracht. Auf diese Weise werden beidseits Teile des frontalen Kortex überwacht, welcher zu unterschiedlichen Anteilen durch die A. cerebri anterior und A. cerebri media versorgt wird (Schön et al., 2012, Kampf et al., 2013, Moerman und De Hert, 2017). Zu Beginn der Messung wurde einmalig ein Ausgangswert bestimmt, um prozentuale Abweichungen im Verlauf quantifizieren zu können.

2.5.3 Berechnung des COx

Durch intraoperatives Monitoring des MAP und der rSO₂ wurde durch eine speziell entwickelte Software (ICM+, Cambridge Enterprise Ltd., Cambridge, UK) kontinuierlich der Autoregulationsindex COx errechnet (Kahl und Rademacher et al., 2021). Diese Software wird in den meisten Studien zur Errechnung des COx herangezogen (Moerman und De Hert, 2017). Das Programm filtert zunächst die Input-Daten, um unerwünschte Einflüsse im hochfrequenten Bereich (wie Atem- und Pulsfrequenz) aus der Analyse auszuschließen und nur die für die Autoregulation relevanten Frequenzen der Slow-Waves (0,05-0,003 Hz) mit einzubeziehen (Brady et al., 2010, Moerman und De Hert, 2017). Anschließend werden in 10-Sekunden-Intervallen Pearson-Korrelationskoeffizienten gebildet und diese über 300 Sekunden gemittelt, sodass auch kleinste Veränderungen der zerebrovaskulären Hämodynamik detektiert werden können (Brady et al., 2007, Brady et al., 2010, Moerman und De Hert, 2017) (Kahl und Rademacher et al., 2021).

Das Spektrum des COx reicht von -1 bis +1, wobei Werte kleiner 0,3 für eine intakte und Werte größer 0,3 für eine gestörte CVA sprechen (Brady et al., 2007, Czosnyka et al., 2009, Zheng et al., 2012, Moerman und De Hert, 2017) (Kahl und Rademacher et al., 2021). In dieser Arbeit soll die kumulative Zeit mit COx > 0,3 in Prozent des Aufzeichnungszeitraums herangezogen werden.

2.6 Neuropsychologische Tests

2.6.1 Übersicht

2.6.1.1 Testsetting

Für die Diagnose der POCD wurde bei allen Probanden eine neuropsychologische Untersuchung mindestens 24 Stunden vor und eine weitere mindestens 72 Stunden nach

Operation, jedoch vor Krankenhausentlassung vorgenommen (Kahl und Rademacher et al., 2021). Die Tests wurden stets in einem separaten Raum und in standardisierter Form zwischen 10 und 17 Uhr durchgeführt (Kahl und Rademacher et al., 2021). Dabei waren immer nur die Testperson und der Untersucher anwesend. Türen und Fenster waren während der gesamten Sitzung geschlossen und Mobiltelefone auf lautlos gestellt. Die Testungen wurden ausschließlich von angeleitetem Personal durchgeführt, wobei die prä- und postoperative Sitzung eines Patienten vom gleichen Untersucher geleitet wurde (Kahl und Rademacher et al., 2021). Auf diese Weise konnten Umwelteinflüsse geringgehalten werden.

2.6.1.2 Testauswahl

Die zur neuropsychologischen Untersuchung ausgewählten Tests wurden auf Grundlage der Konsensusempfehlung für die Beurteilung des neuropsychologischen Outcomes nach kardiochirurgischen Eingriffen von 1995 (Murkin et al., 1995) ausgesucht und erweitert (siehe Abschnitt 1.2.5). Der RAVLT wurde für diese Studie durch die deutschsprachige Adaption des California Verbal Learning Test (CVLT) ersetzt, da keine deutsche Ausführung des RAVLT existiert. Jeder einzelne Test legt den Fokus dabei auf bestimmte Bereiche bzw. Domänen; ein einzelner Test kann nicht die gesamten kognitiven Fähigkeiten widerspiegeln (Murkin et al., 1995).

Erweitert wurde die Testbatterie aus der Konsensusempfehlung durch die im Folgenden genannten Tests und Fragebögen. Zum Ausschluss einer bereits vorliegenden Demenz oder leichten kognitiven Beeinträchtigung wurde einmalig eine Mini Mental State Examination (MMSE) durchgeführt (Kahl und Rademacher et al., 2021). Um ein mögliches Vorliegen einer Depression festzustellen, wurde der Patient Health questionnaire 9 (PHQ-9) angewendet (Kahl und Rademacher et al., 2021). Somit kann der Einfluss einer gleichzeitig bestehenden kognitiven Beeinträchtigung oder affektiven Störung auf das Testergebnis berücksichtigt werden. Eine Empfehlung zur Erhebung der Stimmungslage haben auch Murkin et al. ausgesprochen (Murkin et al., 1995).

Wenn vorhanden, wurden für die prä- und postoperativen Sitzungen Parallel-Versionen ein und desselben Tests verwendet, um einen möglichen Lerneffekt weitestgehend zu vermeiden, beispielsweise beim CVLT mit unterschiedlichen Wortlisten an Testtag 1 und 2 (Murkin et al., 1995).

2.6.2 California Verbal Learning Test, deutsche Adaption

Der CVLT, deutsche Adaption (Niemann et al., 2008), wird aufgrund einer fehlenden deutschsprachigen Version anstelle des RAVLT benutzt. Stallings et al. konnten zeigen, dass die Ergebnisse beider Tests stark korrelieren (Stallings et al., 1995). Ziel ist die Wiedergabe möglichst vieler Wörter einer Liste (Liste A), wobei die insgesamt 16 Wörter thematisch vier Gruppen zugeordnet werden können. Die Liste wird dem Probanden insgesamt fünfmal vorgelesen. Nach jedem Durchgang soll diese dann in beliebiger Reihenfolge so vollständig wie möglich wiedergegeben werden. Nun wird eine weitere Liste (Liste B) vorgelesen und vom Probanden wiederholt. Auf diese Weise kann die Störanfälligkeit für verbale Lernprozesse ermittelt werden. Unmittelbar darauf soll die Testperson Wörter der Liste A nennen, ohne diese erneut zu hören. Als Hilfestellung werden jedoch die Kategorien genannt. Es folgt eine verzögerte freie Wiedergabe erinnerter Begriffe aus Liste A nach 20-minütiger Pause unter Zuhilfenahme der Kategorien. Abschließend werden dem Patienten 44 Wörter vorgelesen. Bei jedem Wort muss beurteilt werden, ob das Wort in Liste A oder B vorkam oder nicht. Die freie Wiedergabe und die Wiedererkennung zuvor gehörter Wörter ermöglichen eine Bestimmung von verbaler Lernfähigkeit, Unterscheidungsfähigkeit, Lernstrategien, proaktiver Interferenz, seriellen Positionseffekten und der Lernrate. Die Auswertung erfolgt durch eine Computersoftware. Für diesen Test wurden prä- und postoperative unterschiedliche Parallelversionen verwendet.

2.6.3 Digit Span Forward Test

Der Digit Span Forward Test dient der Feststellung des Erinnerungsvermögens für Zahlenreihen anhand der individuellen Zahlenspanne. Zugleich werden Aufmerksamkeit und Konzentration beurteilt (Lezak et al., 2004).

Dabei werden der Testperson Zahlenreihen mit ansteigender Länge im 1-Sekunden-Abstand vorgelesen (Lezak et al., 2004). Es werden immer sechs gleich lange Zahlenreihen vorgelesen, ehe zur nächstlängeren Zahlenreihe fortgeschritten wird. Dies wird so lange fortgesetzt bis der Proband weniger als fünf Zahlenreihen der gleichen Länge korrekt wiedergeben kann (Jones und Macken, 2015).

2.6.4 Trail Making Test A und B

Der Trail Making Test besteht aus zwei Teilen. Der Proband muss auf einem Blatt zufällig angeordnete, umkreiste Zahlen (1-25) in aufsteigender Reihenfolge in Teil A und in Teil B Zahlen und Buchstaben in aufsteigender bzw. alphabetischer Reihenfolge abwechselnd

miteinander verbinden (z.B. 1-A-2-B-3-C, etc.; bis 13) (Tombaugh, 2004). Die Kreise sollen so schnell wie möglich und ohne Absetzen des Stiftes verbunden werden (Lezak et al., 2004). Für den Umgang mit Fehlern gibt es verschiedene Methoden (Lezak et al., 2004). In dieser Studie wurden nach den Vorgaben von Reitan et al. die Fehler umgehend korrigiert und zur Auswertung ausschließlich die Zeit für die Erfüllung der Aufgabe verwendet (Reitan, 1958). Die von Reitan et al. etablierte Methode stellt die heutzutage am meisten genutzte Strategie dar (Lezak et al., 2004). Nach den Vorgaben von Strauss et al. wurde der Test nach 5 Minuten beendet (Strauss et al., 2006).

Mit diesem Test werden in Part A zunächst Visuomotorik und visuelle Verarbeitungsgeschwindigkeit und in Part B Arbeitsgedächtnis, kognitive Flexibilität, exekutive Funktionen und visuell-räumliche Fähigkeiten erfasst (Tischler und Petermann, 2010). Für die Auswertung liegen Normwerte vor (Tombaugh, 2004, Mitrushina et al., 2005).

2.6.5 Grooved Pegboard Test

Mithilfe des Grooved Pegboard Test (Matthews und Klove, 1964) werden Feinmotorik und visuell-motorische Koordination beurteilt (Lezak et al., 2004, Strauss et al., 2006, Skogan et al., 2018). Außerdem erlaubt der Test Aussagen über die Exekutiv-Funktion der Testperson, wenn die Anzahl der fallengelassenen Pins mit in die Auswertung eingeschlossen wird (Tolle et al., 2019).

Der Proband soll 25 identische zylindrische Metallstifte mit Ausbuchtung an einer Seite in ein Steckbrett mit unterschiedlich ausgerichteten Vertiefungen (5x5 Matrix) einstecken (Strauss et al., 2006). Hierbei müssen die Stifte entsprechend der Vertiefung gedreht werden bis sie nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip zueinander passen (Strauss et al., 2006). Der Test wird nacheinander mit jeweils einer Hand durchgeführt, wobei die dominante Hand beginnt und die zweite Hand nicht zur Hilfe genommen werden darf (Lezak et al., 2004). Bei der rechten Hand wird von links nach rechts und Zeile für Zeile vorgegangen, bei der linken von rechts nach links (Strauss et al., 2006). Bei Fallenlassen eines Pins wird dieser durch den Probanden selbst ersetzt (Strauss et al., 2006). Entscheidend für das Ergebnis ist die Anzahl fallengelassener Pins und die Geschwindigkeit bis zum Lösen der Aufgabe, wobei die Bearbeitungszeit maximal fünf Minuten beträgt (Strauss et al., 2006).

Für die Auswertung liegen Normwerte vor (Ruff und Parker, 1993, Lezak et al., 2004, Mitrushina et al., 2005, Strauss et al., 2006). In dieser Studie kam das Steckbrett der Firma Lafayette Instruments zum Einsatz.

2.6.6 Mini Mental State Examination

Die MMSE nach Folstein et al. besteht aus elf Fragen zur Überprüfung der kognitiven Funktion und kann für das Screening auf kognitive Beeinträchtigung eingesetzt werden (Folstein et al., 1975, Strauss et al., 2006). Der erste Abschnitt deckt die Domänen Orientierung, Gedächtnis und Aufmerksamkeit ab, während im zweiten Teil verbale und schriftliche Aufforderungen richtig benannt und ausgeführt, ein Satz spontan aufgeschrieben und eine Figur abgezeichnet werden sollen (Strauss et al., 2006). Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 30 Punkten (Folstein et al., 1975). Sowohl O'Bryant et al. als auch Rosa et al. beschreiben einen Cut-Off von 27 Punkten im MMSE als Wert mit der besten Balance aus Spezifität und Sensitivität (O'Bryant et al., 2008, Rosa et al., 2018).

2.6.7 Patient Health questionnaire 9

Der PHQ-9 ist ein Teil des Gesundheitsfragebogens für Patienten, der ursprünglich von Kroenke et al. entwickelt wurde (Kroenke et al., 2001). Die deutsche Version (PHQ-D) wurde durch Löwe et al. erstellt und anschließend von Gräfe et al. validiert (Löwe et al., 2002, Gräfe et al., 2004). Der PHQ-9 kann sowohl für die Diagnose als auch für die Verlaufsbeurteilung oder das Screening einer Depression verwendet werden (Löwe et al., 2004). Er besteht aus neun Fragen auf Grundlage der DSM-IV-Kriterien der Major Depression, die weitgehend auch auf die ICD-10 Kriterien übertragen werden können (Löwe et al., 2004). Löwe et al. empfehlen für das Screening im Rahmen von Studien Cut-Off-Werte mit ausgeglichener Spezifität und Sensitivität, in diesem Fall zwölf für eine Major Depression und elf für die Diagnose aller depressiven Störungen (Löwe et al., 2004).

2.6.8 Definition der POCD

Das Vorliegen einer POCD wird in Anlehnung an einen Übersichtsartikel von Rasmussen et al. (Rasmussen et al., 2001) wie folgt ermittelt: Zunächst wurden für jeden Studienteilnehmer individuelle z-Scores in jedem einzelnen Subtest berechnet. Dieser Score setzt sich zusammen aus der Differenz des prä- und postoperativen Testergebnisses, geteilt durch die Standardabweichung aller präoperativen Ergebnisse:

$$z = \left(\frac{\text{Testergebnis}_{\text{post-Op}} - \text{Testergebnis}_{\text{prä-Op}}}{SD_{\text{Präo-Op}}} \right) \text{ (Kahl und Rademacher et al., 2021).}$$

Anschließend wurde für jeden Patienten ein kombinierter z-Scores errechnet aus der Summe aller z-Scores, geteilt durch die SD der normierten z-Scores (Kahl und Rademacher et al., 2021). Z-Scores > 1,96 oder < -1,96 in mindestens zwei Subkategorien des CVLT und in

einem weiteren Test oder ein kombinierter z-Score $> 1,96$ werden als das Vorliegen einer POCD definiert (Kahl und Rademacher et al., 2021).

2.7 Statistische Auswertung

Die Auswertung erfolgt unter Zuhilfenahme der Statistiksoftware IBM SPSS Statistics, Version 24 (IBM Deutschland GmbH). Grafiken wurden mit Microsoft PowerPoint und Microsoft Excel Version 1910 erstellt.

Die Rohdaten der arteriellen Blutdruckmessung und der NIRS-Messung wurden einer Artefaktkorrektur in Anlehnung an Hirsch et al. unterzogen. Dazu wurden die Messzeitpunkte, an denen systolische Blutdruckwerte < 40 oder > 300 mmHg und diastolische Blutdruckwerte < 30 oder > 150 mmHg vorlagen, entfernt und gehen somit nicht in die Datenanalyse ein. Auf diese Weise wurden Fehlmessungen durch Diskonnektion während Entnahmen von Blut oder Blutgasanalysen sowie durch Spülung oder Dämpfung der Arterie eliminiert (Hirsch et al., 2015).

In die Analyse wurden nur die Patienten eingeschlossen, bei denen eine POCD-Bestimmung und Messung der Autoregulation möglich war. Daher wurden in SPSS nur die Fälle ausgewählt, bei denen sowohl eine POCD-Definition als auch Autoregulationsdaten vorlagen.

Für die Beschreibung der klinischen und soziodemografischen Merkmale der Stichprobe wurden Methoden aus dem Bereich der deskriptiven Statistik verwendet. Die Stichprobe wurde dafür in die Gruppen POCD liegt vor (POCD) und POCD liegt nicht vor (Keine POCD) unterteilt.

Kategoriale Daten werden dabei als Absolut- und Prozentwerte angegeben und Gruppenunterschiede mittels Chi-Quadrat-Test nach Pearson (χ^2 -Test) untersucht. Lagern kleine Fallzahlen ($n < 20$) vor oder zeigten sich im Chi-Quadrat-Test mehr als 20% der Zellen mit erwarteten Häufigkeiten unter 5%, wurde der exakte Test nach Fisher eingesetzt. Bei Kontingenztafeln größer als 2x2 wurde der Fisher-Freeman-Halton-Test herangezogen. In der Variable ASA-Status lag in der ASA 4 Gruppe lediglich 1 Fall vor, sodass die ASA-Gruppen in ASA 1-2 und ASA 3-4 umkodiert wurden. Für die folgenden Analysen wurden im Anschluss nur die umkodierten Variablen verwendet.

Intervallskalierte Variablen werden als Median mit Interquartilsabstand (IQR) ausgewiesen und wurden anhand eines Histogramms graphisch auf Normalverteilung untersucht. Unterschiede wurden anhand des nonparametrischen Mann-Whitney U Tests analysiert.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der Variablen und POCD wurde eine binär logistische Regressionsanalyse durchgeführt (Kahl und Rademacher et al., 2021). In das multivariate Modell mit POCD als abhängiger Variable wurden sowohl die primäre Zielvariable („kumulative Zeit mit COx>0,3 in % des Aufzeichnungsraums“) als auch klinisch relevante Variablen („Alter“, „Bildungsniveau“, „OP-Verfahren“, „Prämedikation mit „Midazolam“, „Sufentanil“, „Blutverlust“, „OP-Dauer“, „MMSE“, „PHQ-9“ und „ASA-Klassifikation“) integriert (Kahl und Rademacher et al., 2021). Dafür wurde die Variable „OP-Art“ kategorisiert in Prostatektomie vs. andere urologische, gynäkologische oder viszeralchirurgische Eingriffe (Kahl und Rademacher et al., 2021). Nach Ausschluss von Kolinearität erfolgte eine schrittweise Rückwärtselimination für das finale Modell (Kahl und Rademacher et al., 2021). Für alle Auswertungen wurde ein zweiseitiges Signifikanzniveau (p-Wert) von $p \leq 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Kohorte

Von den ursprünglich in die drei Studien eingeschlossenen 308 Probanden lag bei 272 eine vollständige kontinuierliche Messung der CVA vor (Kahl und Rademacher et al., 2021). Davon war bei 44 Patienten keine POCD-Definition möglich. Also lagen bei 228 Patienten sowohl CVA-Messung als auch POCD-Definition vor. Davon wiederum wurden die Patienten ausgeschlossen, bei denen die MMSE inkomplett oder nicht vorlag, inkomplette Angaben zum Bildungsgrad bestanden, kein Sufentanil zur Narkoseaufrechterhaltung verwendet oder kein intraabdomineller Eingriff durchgeführt wurde. Insgesamt konnten so 195 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden (Kahl und Rademacher et al., 2021) (siehe Abb. 2).

Von den 195 Patienten zeigten 41 eine POCD, die Inzidenz lag somit bei 20,02% (Kahl und Rademacher et al., 2021). Die postoperative Testung wurde im Median am vierten Tag nach Operation durchgeführt (Kahl und Rademacher et al., 2021). Dabei bestand kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,86$, Mann-Whitney-U-Test).

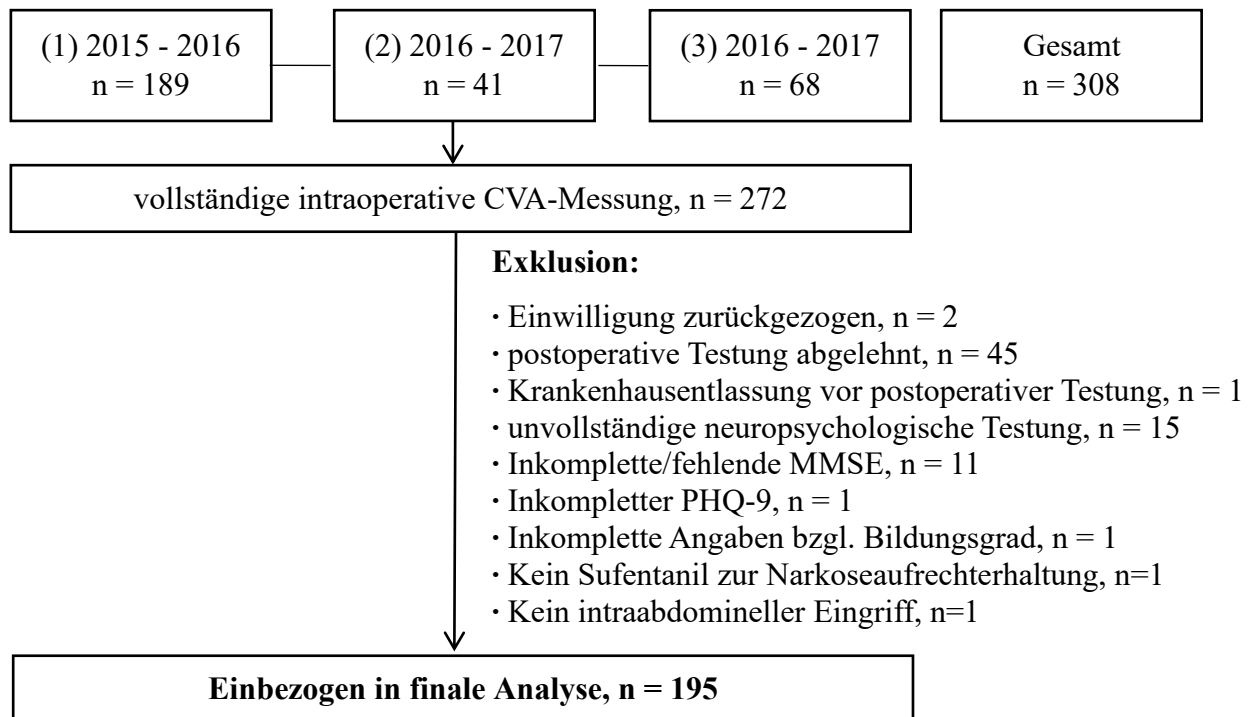


Abbildung 2 Flowchart Probandenausschluss (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021). Ergebnisse von drei am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf umgesetzten prospektiven Beobachtungsstudien wurden einer sekundären Analyse unterzogen. Die drei Studien wurden entwickelt, um 1. CVA zwischen Roboter-assistierter radikaler Prostatektomie (RARP) in extremer Trendelenburgposition und offener retropubischer Prostatektomie zu vergleichen (2015-2016) (Beck et al., 2020), 2. neuronale Netzwerke in der perioperativen Phase und deren Assoziation mit postoperativen kognitiven Funktionseinschränkungen zu untersuchen (2016-2017) (Lendner et al., nicht publizierte Daten) und 3. die Assoziation von CVA und POCD bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen zu analysieren (2016-2017, nicht publizierte Daten, NCT04101006, Studie abgebrochen). n: Anzahl, CVA: Zerebrovaskuläre Autoregulation, POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, MMSE: Mini Mental State Examination, PHQ-9: Patient health questionnaire 9.

3.1.1 Soziodemografische Merkmale

Im Median lag das Alter der Kohorte bei 65 Jahren (IQR 60-68), wobei im Mann-Whitney-U-Test kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der POCD- und der Nicht-POCD-Gruppe gezeigt werden konnte (jeweils 65 Jahre, $p=0,426$) (Kahl und Rademacher et al., 2021). Das maximale Alter betrug 79 Jahre, das minimale 45. Insgesamt waren 23,1% der Studienteilnehmer unter 60 Jahre alt. Auch bei der Geschlechteraufteilung (5,6% weiblich, 94,4% männlich) stellte sich statistisch kein signifikanter Unterschied heraus ($p=0,056$, Fisher-Freeman-Halton-Test) (Kahl und Rademacher et al., 2021). Des Weiteren unterschieden sich die Betroffenen nicht signifikant von den Gesunden bezüglich Schulbildung ($p=0,5$, Fisher-Freeman-Halton-Test) und Bildungsgrad ($p=0,49$, Fisher-Freeman-Halton-Test). Etwas mehr als die Hälfte der Probanden hat als Schulabschluss Abitur. Für Einzelheiten siehe Tabelle 2.

	Gesamt (n=195)	Keine POCD (n=154)	POCD (n=41)	P
Alter	65 (60-68)	65 (60-68)	65 (62-71)	0,43
Geschlecht				0,06
Männer	184 (94,4)	148 (96,1)	36 (87,8)	
Frauen	11 (5,6)	6 (3,9)	5 (12,2)	
Schulbildung				0,50
Hauptschule	56 (28,7)	42 (27,3)	14 (34,1)	
Realschule	47 (24,1)	36 (23,4)	11 (26,8)	
Gymnasium	92 (47,2)	76 (49,4)	16 (39,0)	
Bildungsgrad				0,49
kein Abitur	95 (48,7)	73 (47,4)	22 (53,7)	
Abitur	100 (51,3)	81 (52,6)	19 (46,3)	

Tabelle 2 Soziodemografische Merkmale (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021). Daten werden als Absolutwerte mit Prozentzahl in Klammern oder als Median mit Interquartilsabstand in Klammern angegeben. n: Anzahl, POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, p: Signifikanzwert

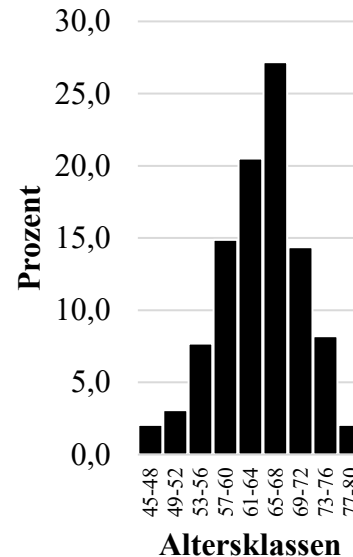
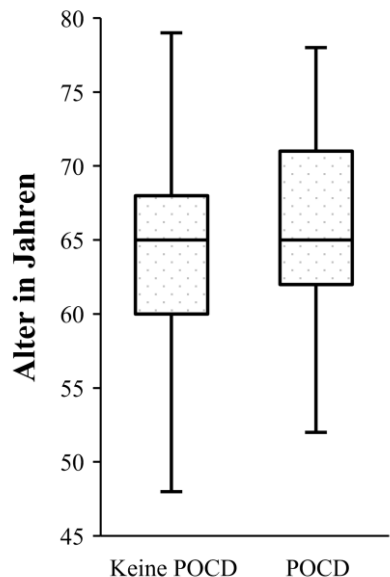


Abbildung 3 Boxplot POCD und Alter.

Abbildung 4 Histogramm Alter.

POCD: Postoperative kognitive
Dysfunktion

3.1.2 Operationen

Die Studienteilnehmer unterzogen sich alle einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff. Die Aufteilung nach chirurgischer Fachdisziplin war bei betroffenen und nicht-betroffenen Probanden signifikant verschieden ($p=0,04$, Fisher-Freeman-Halton Test). Da einen Großteil der Verfahren die urologischen Operationen in der Martiniklinik am UKE darstellten, erfolgte die weitere Unterscheidung zwischen Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen und denen, die andere Operationen erhielten. Auch hier gab es einen signifikanten Unterschied zwischen Betroffenen und Nicht-Betroffenen ($p=0,03$, χ^2 -Test).

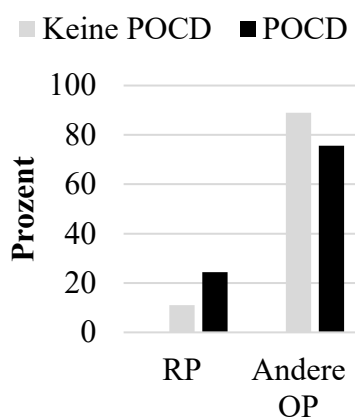


Abbildung 5 Balkendiagramm POCD Inzidenz je nach Operationsart. POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion. RP: Radikale Prostatektomie.

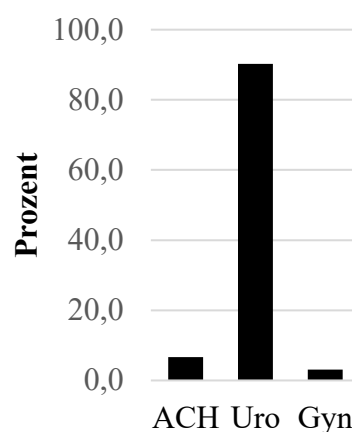


Abbildung 6 Balkendiagramm Chirurgische Disziplinen. ACH: Allgemeinchirurgie. Uro: Urologie. Gyn: Gynäkologie.

	Gesamt (n=195)	Keine POCD (n=154)	POCD (n=41)	P
Chirurgische Disziplin				0,04
Allgemeinchirurgie	13 (6,7)	7 (4,5)	6 (14,6)	
Urologie	176 (90,3)	143 (92,9)	33 (80,5)	
Gynäkologie	6 (3,1)	4 (2,6)	2 (4,9)	
Operation				0,03
Nicht Prostatektomie	27 (13,8)	17 (11,0)	10 (24,4)	
Prostatektomie	168 (86,2)	137 (89,0)	31 (75,6)	

Tabelle 3 Chirurgische Disziplinen und Operationen (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021). Daten werden als Absolutwerte mit Prozentzahlen in Klammern angegeben. n: Anzahl, POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion. P: Signifikanzwert.

3.1.3 Klinische Merkmale

Die Kohorte wurde auf Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne POCD in Hinsicht auf klinische Merkmale untersucht, wie ASA-Klassifikation, kardiovaskuläre Risikofaktoren, vorbestehende kognitive Defizite (MMSE) und mögliche Depression (PHQ-9). Hierbei stellten sich keine statistisch signifikanten Differenzen zwischen den Gruppen heraus. Ca. 22% der Studienteilnehmer wurden einem ASA-Status von 3 oder 4 zugeordnet. Ca. 2/3 wiesen mindestens einen kardiovaskulären Risikofaktor auf, am häufigsten war arterielle Hypertonie (56,4%), gefolgt von Dyslipidämie (27,2%) und Adipositas (BMI>30; 22,6).

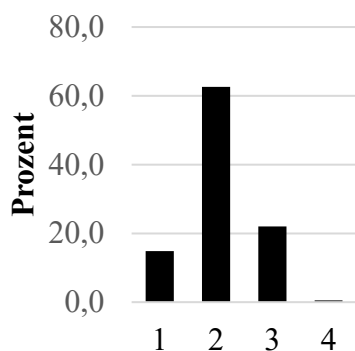


Abbildung 7 Balkendiagramm ASA-Klassifikation. ASA: American Society of Anesthesiologists.

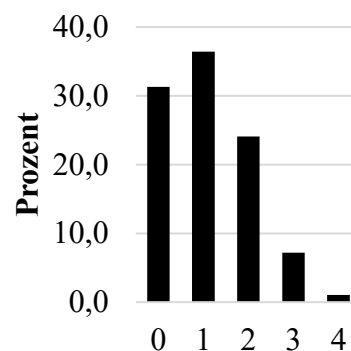


Abbildung 8 Balkendiagramm Summe kardiovaskulärer Risikofaktoren.

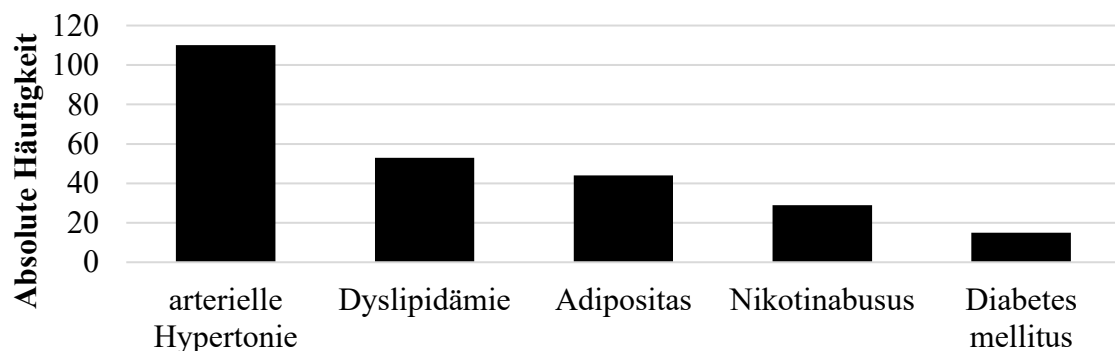


Abbildung 9 Balkendiagramm kardiovaskuläre Risikofaktoren.

	Gesamt (n=195)	Keine POCD (n=154)	POCD (n=41)	P
ASA Klassifikation				0,33
1	29 (14,9)	26 (16,9)	3 (7,3)	
2	122 (62,6)	96 (62,3)	26 (63,4)	
3	43 (22,1)	31 (20,1)	12 (29,3)	
4	1 (0,5)	1 (0,6)	0 (0)	
ASA Klassifikation gruppiert				0,29
1-2	151 (77,4)	122 (79,2)	29 (70,7)	
3-4	44 (22,6)	32 (20,8)	12 (29,3)	
Arterielle Hypertonie	110 (56,4)	84 (54,5)	26 (63,4)	0,31
Dyslipidämie	53 (27,2)	43 (27,9)	10 (24,4)	0,65
Adipositas	44 (22,6)	35 (22,7)	9 (22,0)	0,92
Nikotinabusus	29 (14,9)	21 (13,6)	8 (19,5)	0,42
Diabetes mellitus	15 (7,7)	12 (7,8)	3 (7,3)	1,00
BMI	26,3 (24,2-29,1)	26,3 (24,2-29,2)	26,4 (24,2-28,6)	0,84
Summe CVRF				0,30
0	61 (31,3)	51 (33,1)	10 (24,4)	
1	71 (36,4)	54 (35,1)	17 (41,5)	
2	47 (24,1)	35 (22,7)	12 (29,3)	
3	14 (7,2)	13 (8,4)	1 (2,4)	
4	2 (1,0)	1 (0,6)	1 (2,4)	
MMSE	29 (28-30)	29 (28-30)	28 (28-29,5)	0,44
PHQ-9	3 (2-7)	3 (1-7)	3 (2-5,5)	0,49

Tabelle 4 Klinische Merkmale (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021).

Daten werden als Absolutwerte mit Prozentzahl in Klammern oder als Median mit Interquartilsabstand in Klammern angegeben. n: Anzahl, p: Signifikanzwert, ASA: American Society of Anesthesiologists, BMI: Body-Mass-Index, CVRF: Kardiovaskuläre Risikofaktoren, MMSE: Mini-Mental-State-Examination, PHQ-9: Patient Health Questionnaire 9.

3.2. Anästhesie

Perioperativ wurden anästhesierelevante Variablen erfasst und die Parameter der CVA gemessen. Ein Großteil der Patienten erhielt eine Prämedikation mit Midazolam. So erhielten 80,5 % der Patienten ohne POCD und 87,8% der Patienten mit POCD Midazolam zur Prämedikation ($p=0,363$, χ^2 -Test). Während der Operation wurde im Median eine kumulative Gesamtdosis von 95 μg Sufentanil, minimal 35 μg und maximal 165 μg , verabreicht. Das entspricht im Median einer relativen Dosis von 0,5 $\mu\text{g}/\text{min}$. Der Blutverlust betrug ca. 400 ml im Median, der Maximalwert war 3,3 l. 12,8 % der Patienten erhielten eine neuraxiale Anästhesie ($p=0,065$, χ^2 -Test). Die Operationen erstreckten sich über einen Zeitraum von 185 min. im Median, die längste dauerte 521 min. Zur Volumentherapie wurden hauptsächlich kristalloide Infusionslösungen verwendet. Im Median wurde ein MAP von 83 mmHg während den Operationen aufrechterhalten. Für die Patienten wurde, wenn möglich, ein MAPopt errechnet (79 mmHg im Median) und bestimmt in wieviel Prozent der Messzeitpunkte dieser unterschritten wurde (52,2% im Median). Bei 55 Patienten (28,2%) konnte allerdings kein MAPopt eruiert werden. Der mediane Mittelwert für den Autoregulationsindex COx betrug 0,17. Etwas mehr als 10 % der Probanden wies einen Mittelwert für COx > 0,3 auf. Die festgelegte Grenze für Autoregulationsstörungen COx > 0,3 wurde im Median in 38,2% der Messzeitpunkte überschritten. Zu diesen Zeitpunkten lagen also Störungen der CVA vor. Der minimale Zeitraum, der in der Kohorte beobachtet wurde, betrug 15,66% der Zeit. Bei der bivariaten Analyse der anästhesierelevanten Variablen lag bei keiner der Variablen ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor.

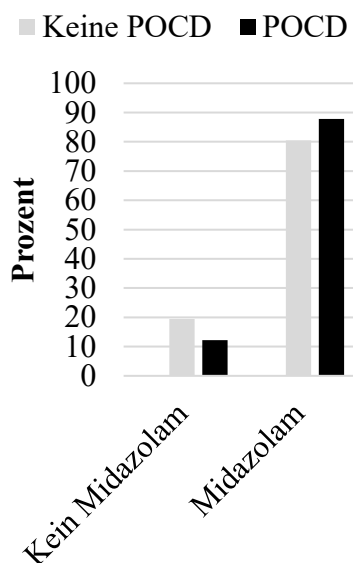


Abbildung 10 Balkendiagramm POCD Inzidenz je nach Prämedikation mit Midazolam. POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion.

	Gesamt (n=195)	Keine POCD (n=154)	POCD (n=41)	P
Midazolam Prämedikation	160 (82,1)	124 (80,5)	36 (87,8)	0,36
Sufentanil (µg)	95 (80-110)	92,5 (85-110)	95 (70-112)	0,39
Sufentanil (µg/min)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,5 (0,4-0,6)	0,42
Neuraxiale Anästhesie	25 (12,8)	16 (10,4)	9 (22,0)	0,07
Operationsdauer (min)	185 (160-215)	181 (160-215)	188 (160-235)	0,65
Blutverlust (ml)	400 (200-800)	450 (200-800)	300 (200-700)	0,15
Volumen (l)	2,50 (2,0-3,0)	2,50 (2,0-3,0)	2,50 (2,0-3,0)	0,17
Volumen (ml/min)	14 (12-17)	14 (12-17)	13 (10-16)	0,05
Kristalloide (l)	2,50 (2,0-3,0)	2,50 (2,0-3,0)	2,50 (2,0-3,0)	0,32
Kolloide (l)	0,0 (0,0-0,5)	0,0 (0,0-0,5)	0,0 (0,0-0,8)	0,71
mittlerer MAP (mmHg)	83 (78-87)	83 (78-88)	83 (78-86)	0,48
minimum MAP (mmHg)	52 (47-59)	52 (47-59)	51 (47-58)	0,61
maximum MAP (mmHg)	121 (110-133)	121 (110-132)	122 (113-138)	0,43
MAPopt (mmHg)	79 (75-84)	79 (75-84)	80 (75-84)	0,90
MAP-Variabilität	138 (88-195)	141 (188-192)	126 (91-220)	0,82
COx >0.3 (% der Zeit)	38,2 (31,9-46,3)	37,6 (30,8-46,0)	42,4 (35,6-48,5)	0,54
mittlerer COx	0,17 (0,09-0,23)	0,16 (0,09-0,23)	0,18 (0,10-0,26)	0,18
Zeit < MAPopt (% der Zeit)	52,2 (38,9-65,6)	51,8 (38,9-67,2)	53,9 (40,0-62,2)	0,32

Tabelle 5 Anästhesie und Operation (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021). Daten werden, falls nicht anders angegeben, als Absolutwerte mit Prozentzahl oder als Median mit Interquartilsabstand aufgeführt. n: Anzahl, p: Signifikanzwert, POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, MAP: Mittlerer arterieller Blutdruck, MAPopt: optimaler mittlerer arterieller Blutdruck, COx: Zerebraler Oxygenierungsindex.

3.2 CVA und POCD

In der multivariablen Analyse zeigte sich im finalen Modell eine signifikante Assoziation zwischen CVA und POCD (OR: 1,04 (95% KI: 1,00-1,08; $p=0,03$) (Kahl und Rademacher et al., 2021). Außerdem waren die Art der Operation (OR: 0,27, 95% KI: 0,27-0,73; $p=0,01$) und eine Prämedikation mit Midazolam (OR: 3,36, 95% KI: 1,04-10,87; $p=0,04$) signifikant mit einer POCD assoziiert (Kahl und Rademacher et al., 2021). Die logistischen Regressionsanalysen können Tabelle 6 entnommen werden.

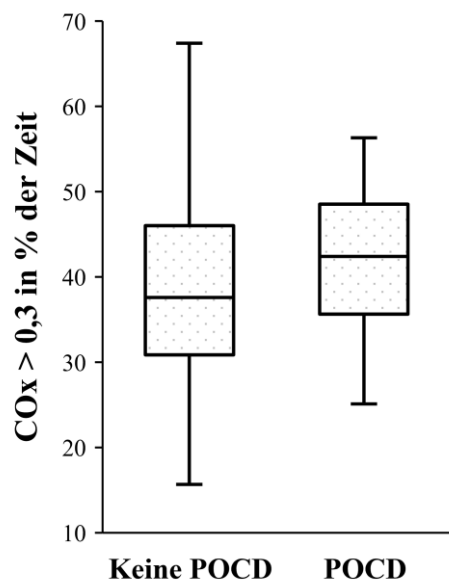


Abbildung 11 Boxplot POCD und COx>0,3 (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021).

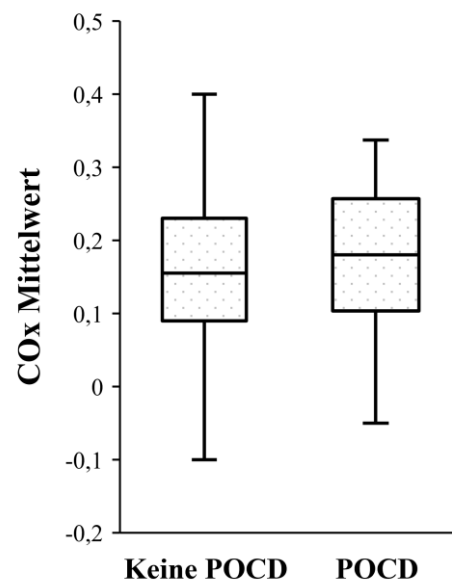


Abbildung 12 Boxplot POCD und Mittelwert COx kumulativ (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021).

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, COx: Zerebraler Oxygenierungsindex.

Schritt 1: Variablen in der Gleichung	OR	95% KI für OR	P
Alter (pro Jahr Steigerung)	1,00	0,93-1,07	0,93
Bildungsgrad	0,95	0,43-2,11	0,91
OP-Art (Radikale Prostatektomie vs. andere)	0,37	0,11-1,27	0,11
Prämedikation mit Midazolam	3,88	1,13-13,28	0,03*
Sufentanil (pro µg min ⁻¹ Steigerung)	0,24	0,01-7,54	0,42
Blutverlust (pro ml Steigerung)	1,00	1,00-1,00	0,09
Operationsdauer (pro min Steigerung)	1,00	0,99-1,01	0,85
MMSE (pro Punkt Abfall)	0,88	0,70-1,12	0,30
PHQ 9 (pro Punkt Steigerung)	1,00	0,91-1,09	0,95
Zeit mit gestörter CVA (pro % OP-Dauer-Steigerung)	1,04	1,00-1,09	0,03*
ASA Klassifikation (3&4 vs. 1&2)	1,21	0,48-3,04	0,69
Konstante	4,27		0,74
Schritt 8: Variablen in der Gleichung			
OP-Art (Radikale Prostatektomie vs. andere)	0,27	0,10-0,73	0,01**
Prämedikation mit Midazolam	3,36	1,04-10,87	0,04*
Blutverlust (pro ml Steigerung)	1,00	1,00-1,00	0,12
Zeit mit gestörter CVA (pro % OP-Dauer-Steigerung)	1,04	1,00-1,08	0,03*
Konstante	0,08		0,01**

Tabelle 6: Logistische Regressionsanalyse (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021). Die Schritte 2-7 wurden aus Übersichtsgründen entfernt. OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall, P: Signifikanzwert, MMSE: Minimal State Examination, PHQ-9: Patient Health questionnaire 9, CVA: Zerebrovaskuläre Autoregulation, ASA: American Society of Anesthesiologists. Signifikanz-Kodierung: * < 0.05; ** < 0.01

4. Diskussion

Ziel der Arbeit war es herauszufinden, ob intraoperative zerebrale Autoregulationsstörungen, definiert als $CO_x > 0,3$, einen Risikofaktor für die Entstehung einer POCD darstellen. Im Folgenden sollen nun die Ergebnisse der gepoolten Analyse der drei Studien diskutiert werden.

4.1 CVA und POCD

In der vorliegenden Analyse sind intraoperative Störungen der CVA mit einer POCD nach großen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen assoziiert (Kahl und Rademacher et al., 2021). Patienten mit einer prozentual längeren Zeit mit CVA-Störungen weisen ein statistisch signifikant höheres Risiko für eine POCD auf (Kahl und Rademacher et al., 2021).

Hinsichtlich des Einflusses von CVA auf die Entstehung einer POCD herrscht international eine kontroverse Studienlage und es ist nicht abschließend geklärt, ob intraoperative Störungen der CVA das Risiko für eine POCD erhöhen (Mahanna-Gabrielli et al., 2019, Yu et al., 2020). Sowohl bei kardiochirurgischen als auch nicht-kardiochirurgischen Eingriffen wurden in vorangehenden Studien CVA-Störungen festgestellt und eine Assoziation mit postoperativem kognitivem Abbau beobachtet. So konnten Chuan et al. bspw. bei Patienten, die während eines nicht-kardiochirurgischen Eingriffs Autoregulationsstörungen aufwiesen, eine Assoziation mit einer ausbleibenden kognitiven Erholung in der frühen postoperativen Phase feststellen (Chuan et al., 2019). Auf der anderen Seite konnten Goettel et al. zwar perioperative Störungen der CVA feststellen, diese waren jedoch kein Prädiktor für eine POCD (Goettel et al., 2017). Nach einer sekundären Analyse der Daten wurde allerdings eine Assoziation vermutet (Goettel et al., 2017).

Ursächlich für die kontroverse Studienlage ist u.a., dass in Studien häufig unterschiedliche Messmethoden und statistische Definitionen der CVA-Störungen angewendet und verschiedene Eingriffsarten untersucht werden.

In Bezug auf die Messmethoden bzw. Surrogate für den CBF existieren, wie zuvor beschrieben (Abschnitt 1.1.6), diverse Parameter, die in den Studien verwendet werden. Dazu gehören u.a. die mittels TCD bestimmte Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media (Goettel et al., 2017), die Xenon-133-Clearance (Newman et al., 1994) oder das nicht invasiv gemessene zerebrale Blutvolumen (Kumpaitiene et al., 2019).

Neben der Messung mittels TCD stellt die NIRS eine weitere wichtige Methode zur Beurteilung der CVA dar und ist bereits seit ca. 30 Jahren im klinischen Setting etabliert (Moerman und De Hert, 2017). Ähnlich wie bei Laflam et al. wurde in dieser Studie die mit NIRS bestimmte rSO_2 als Surrogat für den CBF verwendet (Laflam et al., 2015). In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Autoregulationsmessung mittels NIRS mit der Bestimmung durch TCD korreliert und gleichwertig ist (Steiner et al., 2009, Brady et al., 2010, Zweifel et al., 2010a, Zheng et al., 2012, Donnelly et al., 2016). Gegenüber der dopplersonographischen Bestimmung hat sie insbesondere für klinische Studien den entscheidenden Vorteil einer einfachen Transportierbarkeit der Geräte (Donnelly et al., 2016) und einer anwenderunabhängigen Untersuchung (Brady et al., 2007, Donnelly et al., 2016). Außerdem kann NIRS im Gegensatz zur TCD die CVA in der zerebralen Mikrozirkulation erfassen (Kainerstorfer et al., 2015). Im Gegensatz zu den statischen Verfahren eignet sich die NIRS als dynamische Messmethode aufgrund der fehlenden Invasivität und fehlender Notwendigkeit einer pharmakologischen Provokation von Blutdruckveränderungen, besonders zur Messung im klinischen Setting (van Beek et al., 2008). NIRS wird von Heringlake aus den genannten Gründen in der klinischen Routine als aktuell alternativlos beschrieben (Heringlake und Paarmann, 2021). Auch Mahanna-Gabrielli empfehlen eine Verwendung der NIRS zur CVA-Messung, um eine Minderperfusion zu vermeiden (Mahanna-Gabrielli et al., 2019). Außerdem ist die dynamische Autoregulation im klinischen Bereich von größerem Interesse, da diese das Gehirn gegen abrupte Blutdruckänderungen schützt (van den Brule et al., 2018). Neue Studien zeigen auch eine deutliche Verbesserung der nichtinvasiven Methoden zur Autoregulationsmessung, welche bspw. bei SAB oder SHT den klassischerweise genutzten intermittierenden Verfahren, wie der MRT, sogar überlegen sind (Gomez et al., 2020). Das in unseren Studien verwendete Messverfahren mittels NIRS wird von Brady et al. sowie Donnelly et al. als gute Methode für die Autoregulationsmessung beschrieben, da sie eine nichtinvasive, anwenderunabhängige, kontinuierliche Messmethode mit hoher zeitlicher Auflösung darstellt und mit der rSO_2 einen adäquaten Surrogatparameter für den CBF bietet (Brady et al., 2007, Steiner et al., 2009, Weerakkody et al., 2010, Donnelly et al., 2017).

Hinsichtlich der Definition für das Vorliegen von Störungen der CVA werden in einigen Studien Durchschnittswerte der entsprechenden Autoregulationsindices verwendet (Laflam et al., 2015, Goettel et al., 2017). Preiksaitis et al. konnten in einer Studie jedoch feststellen, dass ein schlechteres klinisches Outcome nach SHT stärker signifikant assoziiert ist mit der

Dauer der längsten Phase einer Autoregulationsstörung als mit dem durchschnittlichen PRx oder der Durchschnittsdauer der Episoden einer gestörten CVA (Preiksaitis et al., 2016). Die hier festgelegte Definition für Störungen der CVA, der kumulativen Zeit mit $COx > 0,3$ in Prozent der Zeit, entspricht diesen Ergebnissen und lässt sich auch bei anderen Autoren wie z.B. bei Kumpaitiene et al. finden (Kumpaitiene et al., 2019). Der dafür verwendete, eher hoch gewählte, Cut-off für CVA-Störungen von $COx > 0,3$, beruht auf den Empfehlungen von Brady et al. (Brady et al., 2007) und wird in vielen anderen Studien ebenfalls verwendet (Brady et al., 2007, Czosnyka et al., 2009, Zheng et al., 2012, Moerman und De Hert, 2017).

Die vorliegenden Studienergebnisse könnten dazu beitragen die Relevanz von CVA-Störungen bei der Entwicklung einer POCD zu klären.

Die in dieser Analyse festgestellte Inzidenz der POCD von 20,02% ist geringer als in einzelnen anderen Studien.

In ihrem Review geben Borchers et al. bspw. eine gepoolte POCD-Inzidenz innerhalb der ersten drei postoperativen Monate von 29 % an (Borchers et al., 2021). Wie bereits in Abschnitt 1.2.2 beschrieben, lassen sich in der Literatur jedoch sehr unterschiedliche Angaben zu Inzidenzen der POCD finden. Krzych et al. beispielsweise stellten in einem neueren systematischen Review Inzidenzen von 9-47% fest. Als Ursache dafür werden insbesondere unterschiedliche Studiendesigns angesehen. So wurden unterschiedlich große Studienpopulation (20-218 Patienten) oder verschiedene Operationen untersucht, unterschiedliche Anästhesieverfahren und neuropsychologische Tests angewendet und ungleiche Testzeitpunkte zur Diagnosestellung festgelegt (Krzych et al., 2020). Auch Li et al. fanden in ihrer Metaanalyse eine hohe Heterogenität mit einer Vielzahl unterschiedlicher neuropsychologischer Tests sowie einer großen zeitlichen Spanne der postoperativen Messungen (Li und Zhang, 2020). In einem weiteren systematischen Review von Borchers et al. wurden bei insgesamt 274 eingeschlossenen Studien 259 verschiedene neurokognitive Tests verwendet, wobei 140 davon ausschließlich bei einer Studie genutzt wurden. Diese Studien wiesen darüber hinaus eine enorme Heterogenität bzgl. Testzeitpunkt, Länge des Follow-Ups, Größe der Studienpopulation, POCD-Definition und die Verwendung einer Kontrollgruppe auf (Borchers et al., 2021).

Eine aktuelle Metaanalyse zeigt, dass die neuropsychologische Testung in einigen Studien sogar nur auf einem einzigen Test beruhen (z.B. MOCA oder MMSE), die meisten jedoch eine Testbatterie heranziehen, wenn auch in unterschiedlichster Zusammensetzung (van Sinderen et al., 2020). Manche Autoren verwenden hierbei nur die absolute Abweichung

eines Testscores, einige eine Abweichung von einer Standardabweichung, wieder andere Z-Scores oder den sogenannten Reliable Change Index (RCI) (van Sinderen et al., 2020). Es gibt jedoch auch Studien (33 %), die keine dichotome POCD-Definition verwenden, sondern ein kontinuierliches Outcome angeben (Borchers et al., 2021).

Zusammenfassend finden sich höhere Angaben zur Inzidenz in Studien mit weniger strengen statistischen POCD-Definition als in Studien mit höher angesetzter statistischer Schwelle (Daiello et al., 2019). Vergleicht man die vorliegende POCD-Definition mit den Ergebnissen von Borchers et al., wurde in dieser Arbeit eine restriktive POCD-Definition verwendet, welche die geringere Inzidenz teilweise erklärt (Borchers et al., 2021).

Ghoneim und Block stellten in Studien je nach untersuchter Patientengruppe, angewendeter Testbatterie, gewählten Testzeitpunkten, statistischer Auswertung, Wahl einer Kontrollgruppe und schließlich auch Definition der POCD unterschiedliche Prävalenzen zum Auftreten der POCD fest (Ghoneim und Block, 2012).

Um bei einer derart großen Vielzahl von möglichen POCD Definitionen eine adäquate Vergleichbarkeit der Studienergebnisse zu gewährleisten, wurden für die vorliegende Arbeit sowohl die POCD-Definition als auch die neuropsychologische Testbatterie streng nach Konsensus-Empfehlung und in Anlehnung an die ISPOCD-Studie ausgewählt. Daher ist auch die festgestellte Inzidenz von 20,02% vergleichbar mit einer der größten und wichtigsten Studien zu POCD, der ISPOCD1 Study, bei der 25% der Patienten eine POCD aufwiesen (Moller et al., 1998).

In dieser Arbeit wurden bestimmte Risikopatienten (vorbestehende Demenz, MCI oder zerebrovaskuläre Erkrankungen) ausgeschlossen, welches ein in der Forschung weit verbreitetes Vorgehen darstellt (32 % der Studien) (Borchers et al., 2021). Dadurch wurde die Inzidenz der POCD jedoch möglicherweise unterschätzt, da die so untersuchte Studienpopulation ein geringeres Risiko für einen kognitiven Abbau aufweist (Evered et al., 2017, Borchers et al., 2021). Patienten, bei denen vor Studieneinschluss keine entsprechende Diagnose vorlag, jedoch einen geringeren Score im präoperativen Screening mittels MMSE hatten, wurden in die Auswertung miteingeschlossen. Ferner wurden ausschließlich Patienten in die Auswertung eingeschlossen, bei denen sowohl Autoregulationsdaten als auch prä- und postoperative neuropsychologische Tests vollständig vorlagen. Viele der unvollständigen Datensätze sind Patienten zuzuordnen, die sich keiner postoperativen

Testung unterzogen haben. 16 % der Patienten lehnten eine postoperative neurokognitive Testung ab. Dies ist vergleichbar mit ähnlichen Studien zur POCD, wie z.B. bei Monk et al. und Plas et al. (Monk et al., 2008, Plas et al., 2017). Möglicherweise sind diese Patienten jedoch besonders schwer betroffen, sodass auch hier die Inzidenz beeinflusst worden sein könnte (Plas et al., 2017). Dieser Effekt ist ein bekanntes Problem und wurde so bspw. bereits von Rasmussen et al. in ihrem Review thematisiert (Rasmussen et al., 2001). So könnte bspw. bei einer festgestellten POCD-Inzidenz von 15 % und einer Drop-Out-Rate von 15 % die wahre POCD-Inzidenz bis zu 30 % betragen (Rasmussen et al., 2001).

In der durchgeführten Analyse ist die Eingriffsart signifikant mit der Entstehung einer POCD assoziiert (Kahl und Rademacher et al., 2021). Die Patienten, die sich einer Prostatektomie unterzogen, hatten in dieser Analyse ein geringeres Risiko von einer POCD betroffen zu sein als die Probanden mit anderen nicht-kardiochirurgischen Eingriffen. Auch in anderen Studien konnte bereits gezeigt werden, dass unterschiedliche Inzidenzen für POCD je nach Art, Dauer und Invasivität des Eingriffs auftreten (Canet et al., 2003, Plas et al., 2017). In anderen Studien wiederum, wie bspw. von Goettel et al., konnte kein Unterschied bzgl. der POCD-Inzidenz in Abhängigkeit von der Operationsart festgestellt werden (Goettel et al., 2017). Diese Studie war jedoch auch nicht zur Beantwortung dieser Frage ausgelegt. Ursachen für den hier vorliegenden Unterschied bei der Entstehung einer POCD zwischen Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterzogen und den anderen untersuchten Operationen, könnten ein jüngeres Alter, niedriger ASA-Status und ein höheres Bildungsniveau bei Patienten mit radikaler Prostatektomie sein. So beschreiben bspw. Klein et al. in ihrer Studie ein höheres Bildungsniveau bei Patienten, die sich einer radikalen Prostatektomie unterziehen im Vergleich zur Grundpopulation (Klein et al., 2016).

Auch eine Prämedikation mit Midazolam ist in der vorliegenden Analyse mit der Entstehung einer POCD assoziiert (Kahl und Rademacher et al., 2021). Midazolam ist ein Benzodiazepin, welches seit langem im klinischen Alltag eingesetzt wird, um Angst vor einer Operation zu verringern (Sheen et al., 2014, Bucx et al., 2016). Präoperative Angst ist dabei nicht nur ein subjektives, unangenehmes Gefühl, sondern aktiviert auch das sympathische Nervensystem inklusive Erhöhung der Katecholaminfreisetzung, der Glukokortikoidlevel, der Herzfrequenz und des Blutdrucks (Sriramka et al., 2021). Eine Verhinderung der präoperativen Angst des Patienten wäre aus den genannten Gründen daher sicher erstrebenswert. Es gibt jedoch Studien, die zeigen, dass Midazolam präoperative

Angst nicht signifikant verringert (Bucx et al., 2016, Jeon et al., 2018). Zudem bringt die Verwendung u.a. ein erhöhtes Risiko für ein Delir (Serafim et al., 2012) und kognitiven Abbau (Li et al., 2019b) mit sich.

Aus diesem Grund wurde die Verwendung von Midazolam als anxiolytisches Medikament in der Vergangenheit immer wieder zurückgedrängt. Seit 2015 ist Midazolam auch auf der sogenannten Beers list zu finden, welche Medikamente aufführt, die nach Möglichkeit bei geriatrischen Patienten vermieden werden sollten (By the American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert, 2015). Auch die DGAI und ESA empfehlen bereits einen restriktiveren Gebrauch von Midazolam im klinischen Alltag (Aldecoa et al., 2017, Rossaint et al., 2017). Die Ergebnisse dieser Arbeit liefern weitere Hinweise, dass eine Prämedikation mit Midazolam möglicherweise das Risiko für eine kognitiven Abbau nach Operation erhöhen könnte. In Zukunft sind jedoch weitere Studien erforderlich, die genau diesen Aspekt untersuchen, da die durchgeführten Studien nicht für die Fragestellung konzipiert wurden.

4.2 Limitationen und Stärken

In dieser gepoolten Analyse handelt es sich um eine sekundäre Auswertung von prospektiv erhobenen Daten unterschiedlicher Studien, welche primär nicht für diese Fragestellung konzipiert worden sind. Auf der anderen Seite liegt, obwohl es sich in dieser Arbeit um eine gepoolte Analyse dreier Studien handelt, ein überwiegend einheitliches Studiendesign vor. Es wurden die gleichen neuropsychologischen Testverfahren, dieselben POCD-Definition und Messmethoden der Autoregulation verwendet. Außerdem wurden alle drei Studien durch dieselbe Forschungsgruppe durchgeführt. Des Weiteren liegt studienübergreifend eine hohe Homogenität der klinischen und soziodemographischen Merkmale vor. Weiterhin beruht diese Arbeit im Vergleich mit anderen klinischen Studien auf einer großen Studienpopulation mit 195 Probanden. In einer vergleichbaren Studie von Goettel et al. lagen lediglich Daten zu 82 Probanden vor (Goettel et al., 2017). Insgesamt weisen die durchgeführten Studien somit eine hohe interne Validität auf. Jedoch bei geringer externer Validität. Aufgrund des hier vorliegenden speziellen Patientenkollektives sind die Ergebnisse eventuell nicht auf alle nicht-kardiochirurgischen Eingriffe übertragbar. Hier ist insbesondere die Geschlechterverteilung der Studienteilnehmer hervorzuheben. So sind in die vorliegenden Studien vorwiegend Männer eingeschlossen worden. Bisher gibt es allerdings keine Hinweise darauf, dass die POCD-Inzidenz bei Männern und Frauen unterschiedlich ist.

Darüber hinaus wurden Patienten mit vorbestehenden kognitiven Defiziten aus der Studie ausgeschlossen. Die Ergebnisse dieser Studie sind daher nur auf zuvor kognitiv unauffällige Patienten übertragbar. Jedoch werden natürlich auch bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen Operationen durchgeführt. Brisant ist dies, da insbesondere diese Patientengruppe ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer POCD hat. So beschreiben bspw. Knaak et al. für über 60-Jährige mit vorbestehenden kognitiven Beeinträchtigungen ein dreifach erhöhtes Risiko für POCD (Knaak et al., 2020).

Die eingeschlossenen Patienten weisen insgesamt ein sehr hohes Bildungsniveau auf. Dies liegt, wie zuvor beschrieben, u.a. an der überwiegenden Anzahl an radikalen Prostatektomien, die in der Martini-Klinik durchgeführt wurden.

Auch die Verteilung der Operationsart ist nicht repräsentativ aufgrund der hohen Anzahl an radikalen Prostatektomien. In Zukunft sind daher prospektive Studien mit einer repräsentativeren Studienpopulation anzustreben.

In der vorliegenden Arbeit wurde noch nicht die neue Definition einer POCD verwendet, wie sie aktuell von „The Nomenclature Consensus Working Group“ empfohlen wird, da diese zum Zeitpunkt des Studiendesigns noch nicht vorlag.

Evered et al. empfehlen „perioperative neurocognitive disorders“ als Überbegriff für alle kognitiven Einschränkungen oder Veränderungen in der prä- und postoperativen Periode in Anlehnung an die DSM-5 Kriterien für „neurocognitive disorders“ zu verwenden (Evered et al., 2018).

Bereits präoperativ diagnostizierte Einschränkungen werden dabei als „neurocognitive disorder“, postoperatives Delir und andere Formen des kognitiven Abbaus bis 30 Tage nach Operation als „delayed neurocognitive recovery“ und kognitiver Abbau bis 12 Monate nach Operation als „postoperative mild or major neurocognitive disorder“ bezeichnet (Evered et al., 2018). POCD soll in Zukunft also abhängig vom Diagnosezeitpunkt dem „delayed neurocognitive recovery“ oder der „postoperative neurocognitive disorder (POCD)“ zugeordnet werden (Evered et al., 2018).

Borchers et. al haben eine Übersetzung der neuen Nomenklatur ins Deutsche vorgenommen. Ein POCD soll folglich in Zukunft beschrieben werden als „Neurokognitive Störung (=NCD)“, leicht und schwer, mit Zusatz postoperativ (Borchers et al., 2019). Durch die Anlehnung an das DSM-5 wird die POCD letztlich zu einer klinischen Diagnose (Borchers et al., 2019). In zukünftigen Studien sollte die neue Nomenklatur umgesetzt werden.

In den vorliegenden Studien erfolgte kein standardisiertes Screening auf ein mögliches Delir. Dies könnte möglicherweise Einfluss auf die postoperativen neurokognitiven Testungen gehabt haben, da eine formale Denkstörung, als Teil eines möglichen Delirs, einen unmittelbaren Effekt auf die kognitive Testung zur Beurteilung des POCD hat (Borchers et al., 2019). Daher sollte in zukünftigen Studien ein Delirscreening, bspw. in Form des CAM-ICU erfolgen.

In den durchgeführten Studien wurde zusätzlich der MAPopt der Probanden bestimmt. Dies gelang jedoch nur bei ca. 62% der Patienten, was vergleichbar mit anderen Studienergebnissen ist. Bspw. konnten Steiner et al. bei 2/3 ihrer Probanden einen CPPopt bestimmen (Steiner et al., 2002). Ebenfalls erfasst wurde die Zeit unterhalb des MAPopt. Aufgrund der geringen Anzahl an Studienteilnehmern mit berechnetem MAPopt wurde auf eine entsprechende Analyse verzichtet. Die Studien wurden für diesen Zweck jedoch auch nicht gepowert.

In den vorliegenden Studien wurde, wie von Berger et al. empfohlen, zur Dosierung der volatilen Anästhetika die altersadjustierte MAC herangezogen (Berger et al., 2018). Diese wurde jedoch in der vorliegenden Auswertung nicht mit in die Analyse eingeschlossen. Da die aktuelle Studienlage keine klare Aussage bezüglich der Narkosetiefe zulässt (Berger et al., 2018), sollte die MAC in zukünftigen Auswertungen integriert werden.

Bezüglich der Testzeitpunkte sind die hier vorliegenden Studien mit den meisten Studien vergleichbar. In ihrer Metaanalyse zeigten van Sinderen et al., dass die meisten präoperativen Tests am Tag vor der Operation stattfinden und die meisten postoperativen Testungen bis Tag 7 erfolgen (van Sinderen et al., 2020).

In diesen Studien wurde kein Langzeit-Follow-Up durchgeführt. In einer aktuellen Review lagen lediglich bei 5,9 % der untersuchten Studien Follow-Ups nach einem Jahr vor (Borchers et al., 2021). Eine weitere aktuelle Metaanalyse von van Sinderen et al. fand nur bei 1/3 der Studien Langzeit-Daten vor, und diese meist auch nur bis zu einem Jahr postoperativ (van Sinderen et al., 2020). In zukünftigen Studien sollte eine Follow-Up etabliert werden.

4.3 Implikationen für die Zukunft

Die Ergebnisse dieser post-hoc Analyse können den Grundstein für zukünftige randomisiert-kontrollierte Studien legen, die den Einfluss der CVA auf POCD untersuchen.

Vorstellbar ist bspw. ein individuelles Blutdruck-Management basierend auf intraoperativem kontinuierlichem Monitoring der CVA mit Ziel diese aufrechtzuerhalten. Dies erscheint insbesondere für Patienten sinnvoll, welche ein erhöhtes Risiko für eine POCD haben oder sich einem Eingriff unterziehen, der ein hohes Risiko für CVA-Störungen oder POCD aufweist. Gerade bei älteren Patienten wäre es in Zukunft erstrebenswert nicht wie häufig in der modernen Chirurgie eine reaktive Herangehensweise zu wählen und erst zu handeln, wenn Komplikationen bereits bestehen, sondern proaktiv der Entstehung einer POCD vorzubeugen (O' Brien et al., 2017).

O'Brien empfiehlt dazu u.a. das Screening von Risikopatienten (O' Brien et al., 2017). Bereits seit 2016 wird in den USA von chirurgischen und geriatrischen Fachkreisen empfohlen unter geriatrischen Patienten diejenigen zu identifizieren, die ein hohes Risiko für POCD aufweisen (Mohanty et al., 2016). 2018 hat schließlich auch die der ASA zugehörige „Fifth international perioperative neurotoxicity group“ klar die Empfehlung zu einem kognitiven Screening ausgesprochen (Berger et al., 2018). Auch in einem aktuellen Artikel unterstreichen Knaak et al. die Wichtigkeit eines präoperativen Screenings, da über 60-Jährige mit vorbestehender kognitiver Beeinträchtigung ein dreifach erhöhtes Risiko für POCD aufweisen, insbesondere dann, wenn sie ein Delir entwickeln (Knaak et al., 2020). Auch in einer neuen Konsensus-Empfehlung spricht sich eine Expertengruppe der ASA-zugehörigen „perioperative brain health initiative“ für ein präoperatives Screening aus (Peden et al., 2021). Bisher haben jedoch nur wenige Kliniken ein solches Screening bei älteren Patienten als Routine in die präoperative Risikoevaluation integriert (Mahanna-Gabrielli et al., 2019, Deiner et al., 2020). Eine Lösung für die häufig beschriebene zeitliche Problematik im klinischen Alltag könnten kurze kognitive Screeningtests bei über 65-Jährigen sein (z.B. Minicog, MoCA, MMSE, Clock-drawing-test, Verbal-Fluency Test oder CODEX), die maximal 15 Minuten Zeit in Anspruch nehmen und bei auffälligem Ergebnis evtl. ein umfassenderes kognitives Assessment nach sich ziehen könnten (Berger et al., 2018). Auch Berger et al. unterstützen diese Empfehlung und schlagen vor ein präoperatives kognitives Screening aller Patienten ab 70 Jahren (Minicog oder MoCA) im Rahmen der präoperativen Risikoevaluation durchzuführen (Borchers et al., 2019).

Bei Vorliegen einer leichten oder schweren präoperativen kognitiven Störung sollten dann weiterführende Diagnostik, eine fachärztliche Aufklärung über ein erhöhtes Risiko für

Delir/POCD sowie eine Fallbesprechung mit den Chirurgen erfolgen (Borchers et al., 2019). Auch Söhle stellt die Wichtigkeit einer präoperativen Aufklärung über die typischen postoperativen Komplikationen Delir und kognitive Defizite heraus (Söhle und Coburn, 2021).

Um den neuen Diagnosekriterien gerecht zu werden, empfehlen Borchers et al. präoperativ und ab drei Monaten postoperativ die Erfassung des „Cognitive Concern“ (Borchers et al., 2019). Dies kann im deutschsprachigen Raum mit dem Fragebogen erlebter Defizite der Aufmerksamkeit (FEDA) und im internationalen Kontext dem Metamemory Questionnaire (MMQ) sowie dem Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly (IQCODE) erfolgen (Borchers et al., 2019).

Zur Risikoidentifizierung könnte in Zukunft auch die Zuhilfenahme von Biomarkern im Plasma beitragen. So wiesen Patienten, die postoperativ eine POCD entwickelten, in einer Studie von Hirsch et. al. ein anderes Biomarker-Profil auf als Patienten ohne POCD (Hirsch et al., 2016).

Ist ein Risikopatient präoperativ identifiziert, könnte es hilfreich sein diesen bspw. durch eine Verbesserung seiner kognitiven Reserve auf die Operation vorzubereiten. In einer Studie stellten O'Gara et al. fest, dass präoperatives kognitives Training im Sinne einer kognitiven Prähabilitation durchführbar ist. Eine signifikante Verbesserung der Kognition im Vergleich zur Kontrollgruppe konnte aber bei zu kleiner Studienpopulation nicht festgestellt werden (O'Gara et al., 2020).

In zukünftigen Studien sollte eine standardisierte Erfassung eines Delirs etabliert werden, da eine formale Denkstörung (als Teil eines möglichen Delirs) einen unmittelbaren Effekt auf die kognitive Testung hat, welche eigentlich zur Beurteilung der POCD durchgeführt wird. Borchers et al. schlagen vor mithilfe von validierten Screening-Instrumenten, wie Nu-DESC und CAM-ICU, ein aktives Screening zweimal täglich bis zum fünften postoperativen Tag, sowie vor jeder Durchführung der neuropsychologischen Testbatterie, durchzuführen (Borchers et al., 2019). Auch sollte die Entstehung eines Delirs möglichst verhindert werden. Dazu kann sich an den aktuellen Leitlinien der ESA zur Delirprävention orientiert werden (Aldecoa et al., 2017).

In zukünftigen Studien sollte gemäß den Empfehlungen von Evered et al. die Messung der ADLs erfolgen (Rasmussen et al., 2001, Evered et al., 2018, Borchers et al., 2019). Dies kann bspw. mithilfe des Barthel-Index geschehen (Borchers et al., 2019). Dadurch wird die Einteilung in leichte oder schwere kognitive Störung ermöglicht, und ist u.a. für die Festlegung von Rehabilitationszielen wichtig (Borchers et al., 2019). Darüber hinaus fordern Evered et al. ebenso wie bereits Rasmussen et al. den Einbezug subjektiver Beschwerden durch den Patienten, einen Informanten oder den Behandler (Rasmussen et al., 2001, Evered et al., 2018). Borchers et al. bezeichnen diese subjektive oder fremdanamnestic Besorgtheit bezüglich des Vorliegens einer kognitiven Einschränkung als sogenanntes „Cognitive Concern“ (Borchers et al., 2019).

Borchers et al. empfehlen außerdem folgende Langzeit-Studienendpunkte: leichte/schwere NCD drei Monate und ein Jahr nach der Operation und ergänzende validierte psychometrische Fragebögen zur Lebensqualität sowie sozioökonomische Marker wie z. B. soziale Transferleistungen oder die Notwendigkeit der Anpassung des Pflegegrades ein Jahr nach der Operation (Borchers et al., 2019).

Ferner sollte ein postoperatives Screening 30 Tage nach Operation entweder bei chirurgischer Wiedervorstellung im Krankenhaus mit ambulanter anästhesiologischer Postvisite oder beim Hausarzt erfolgen. Bei positivem Ergebnis sollte dann eine Überweisung in eine Gedächtnissprechstunde erwogen werden (Borchers et al., 2019)

Insgesamt lässt bezüglich der weiteren Erforschung der POCD die erst kürzlich verfasste neue Definition der international nomenclature group hoffen, dass zukünftige Studienergebnisse mit der neuen Nomenklatur besser vergleichbar sein werden.

Als problematisch werten Borchers et al. jedoch den weiterhin ausstehenden Konsens in Bezug auf die Test- und Auswertungsmethodik zur Definition der „Perioperativen (neuro-) kognitiven Störungen (PND)“ (Borchers et al., 2019). Für eine Vereinheitlichung von zukünftigen Studien sollte eine klare Empfehlung hierzu gegeben werden.

In der hier durchgeführten Analyse war auch eine Prämedikation mit Midazolam mit der Entstehung einer POCD assoziiert. Aufgrund der zuvor beschriebenen internationalen Empfehlungen, aber auch der Ergebnisse dieser Arbeit, sollte in Zukunft bzgl. der Prämedikation mit Midazolam eine restriktive Handhabung nach adäquater Risiko-Nutzen-Abwägung, erfolgen, insbesondere bei älteren Patienten. Zumal in einer größeren Studie eine Anxiolyse, also der eigentliche Zweck der Benzodiazepine, nicht durch eine entsprechende Prämedikation erreicht werden konnte (Maurice-Szamburski et al., 2015).

Ggf. könnte eine präoperative standardisierte Erfassung von präoperativer Angst mittels etablierter Scorer hilfreich sein, um festzustellen, welche Patienten von einer Prämedikation profitieren. Hier könnte bspw. die Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) Verwendung finden, der bereits in einer deutschen Version vorliegt (Berth et al., 2007). Aktuell wird eine große multizentrische, randomisiert, kontrollierte Studie durchgeführt, welche den Einfluss von einer Prämedikation mit Midazolam auf das Outcome bei Patienten über 65 Jahren untersucht (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03052660) (Kowark et al., 2019). Diese Studie könnte letztlich Daten liefern, die eine Entscheidung bzgl. der Prämedikation bei älteren Patienten unterstützen könnten.

Zusammenfassend konnten sowohl bei kardiochirurgischen als auch bei nichtkardiochirurgischen Eingriffen Störungen der CVA nachgewiesen werden. Aktuell ist aber nicht abschließend geklärt, ob intraoperative Störungen der CVA das Risiko für eine POCD erhöhen (Mahanna-Gabrielli et al., 2019, Yu et al., 2020).

Um das kognitive Outcome nach Operationen zu verbessern, wird von Berger et al. die Wichtigkeit der weiteren Erforschung der CVA betont (Berger et al., 2018). Insbesondere ist hier die hohe Variabilität der LLA zu nennen, da diese ohne Autoregulationsmessung schwer vorherzusagen ist (Joshi et al., 2012, Laflam et al., 2015, Berger et al., 2018, Mahanna-Gabrielli et al., 2019).

Auch Moermann und de Heert stellen heraus, dass feste intraoperative Blutdruckziele ein hohes Risiko bergen. Sie stellen in Aussicht, dass die Bestimmung eines individuellen MAP_{opt}, auf Grundlage eines Autoregulationsindex wie dem CO_x, zu einem Paradigmenwechsel von „One size fits it all“ zu einem individuellen, patientenspezifischen, Physiologie-basierten Blutdruckmanagement führen wird (Moerman und De Hert, 2017). Die technischen Voraussetzungen dafür gibt es bereits.

In Zukunft sollten daher randomisiert, kontrollierte, klinische Interventionsstudien durchgeführt werden, die untersuchen, ob ein individuelles Blutdruckmanagement unter Einbezug der Autoregulation zu einer Verringerung der POCD-Inzidenz führt.

Ein Beispiel für eine solche Studie ist die Interventionsstudie von Brown et al., in der durch Regulierung des Blutdrucks innerhalb der Autoregulationsgrenzen das Risiko für ein Delir um 45% gesenkt werden konnte, im Vergleich zu Patienten, die ein empirisches Blutdruckmanagement erhielten (Brown et al., 2019). Eine ähnliche Studie wäre auch für nicht-kardiochirurgische Patienten in Bezug auf POCD erstrebenswert.

Ferner bleibt zu überprüfen, ob sich ein solches Blutdruckmanagement auch außerhalb von Studien in den klinischen Alltag integrieren lässt.

Interessant wäre außerdem eine Messung der CVA über den Zeitraum der Operation hinaus, insbesondere bei großen Operationen, die mit einem postoperativen Intensivaufenthalt einhergehen. Nakano et al. bspw. führten eine Autoregulationsmessung bis zum nächsten Tag fort und konnten auch hier Störungen der CVA feststellen (Nakano et al., 2021). Welche klinische Relevanz diese haben, ist jedoch unklar und könnte Gegenstand zukünftiger Studien sein.

5. Zusammenfassung

Die POCD stellt eine häufige Komplikation eines operativen Eingriffs dar, über deren Ursache bisher nur wenig bekannt ist. Daher war es Ziel dieser Arbeit zu untersuchen, ob intraoperativ auftretende Störungen der CVA einen Risikofaktor für die Entstehung einer POCD darstellen. Dazu wurden drei am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf durchgeführte prospektive Studien einer gepoolten Post-hoc-Analyse unterzogen.

Studienteilnehmer und Methodik

In die Analyse eingeschlossen wurden die Patienten bei denen sowohl eine POCD-Definition als auch Autoregulationsdaten vorlagen. Dafür hatten diese prä- und postoperativen neuropsychologischen Testungen sowie eine intraoperative Messung der CVA bei großen nicht-kardiochirurgischen Operation erhalten. Die Erfassung der CVA erfolgte durch die NIRS-basierte dynamische Zeit-Korrelations-Methode. Die neuropsychologische Testbatterie umfasste den CVLT, TM A&B, Grooved Pegboard Test und Digit Span Forward Test. Eine POCD wurde definiert als kognitiver Abbau bei Krankenhausentlassung im Vergleich zu präoperativen Baseline-Werten.

Ergebnisse

Insgesamt konnten 195 Patienten in die Analyse eingeschlossen werden. Von diesen zeigten 41 eine POCD, die Inzidenz lag somit bei 20,2%. Die festgelegte Grenze für Autoregulationsstörungen $COx > 0,3$ wurde im Median in 38,2 % (IQR 31,9-46,3) der Messzeitpunkte überschritten. In der multivariaten Analyse konnte eine signifikante Assoziation zwischen gestörter CVA und POCD gezeigt werden (OR: 1,04 (95% KI: 1,00-1,08; $p=0,03$). Außerdem waren die Art der Operation (OR: 0,27, 95% KI: 0,27-0,73; $p=0,01$) und eine Prämedikation mit Midazolam (OR: 3,36, 95% KI: 1,04-10,87; $p=0,04$) signifikant mit einer POCD assoziiert.

Schlussfolgerung und Implikationen für die Zukunft

Störungen der CVA während nicht-kardiochirurgischen Eingriffen sind mit der Entwicklung einer POCD vor Krankenhausentlassung assoziiert. Intraoperative Interventionen zur individuellen Optimierung der CVA könnten in zukünftigen Studien einen möglichen Ansatz zur Reduktion des Auftretens einer POCD darstellen.

6. Summary

Background

POCD is a common complication after surgery, while its underlying pathomechanism is not entirely understood. Therefore, the aim of this study was to investigate whether intraoperative impairment of CVA represents a risk factor for the development of POCD. For this purpose, three studies carried out at the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf were subjected to a pooled post-hoc analysis.

Participants and methods

A post-hoc analysis of prospectively collected data was performed. Patients who completed pre- and post-operative neuropsychological testing and received continuous intraoperative measurement of CVA during major non-cardiac surgery were included in the analysis. CVA measurement was performed using the NIRS-based time correlation method. POCD was assessed with a neuropsychological test battery comprising the CVLT, TM-Test, Grooved Pegboard Test and Digit Span Forward test. POCD was defined as a decline in cognitive function before hospital discharge compared to the preoperative baseline test result.

Results

A total of 195 patients with existing POCD definition and autoregulation data were included in the analysis. Of the 195 patients, 41 showed POCD, the incidence was 20.2%. The set limit for autoregulatory disorders ($COx > 0,3$) was exceeded at the median in 38,2% (IQR 31,9-46,3) of the time. The multivariate analysis showed a significant association between impaired CVA and POCD (OR: 1,04 (95% KI: 1,00-1,08; $p=0,03$)). In addition, the type of surgery (prostatectomy vs. other non-cardiac-surgery (OR: 0,27, 95% KI: 0,27-0,73; $p=0,01$)) and premedication with midazolam (OR: 3,36, 95% CI: 1,04-10,87; $p=0,04$) were significantly associated with POCD.

Conclusions and future implications

Intraoperative impairment of CVA is associated with early POCD after major non-cardiac surgery. Intraoperative interventions aiming for an individualized optimal CVA might be a target for reducing the occurrence of POCD in future trials.

7. Abkürzungsverzeichnis

[H ⁺]	Wasserstoffionenkonzentration
ΔP	Druckdifferenz
5-mC	5-Methyl-Cytosin
ABP	Arterieller Blutdruck
ASA	American Society of Anesthesiologists
CBF	Zerebraler Blutfluss
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CO _x	zerebraler Oxygenierungsindex
CPP	Zerebraler Perfusionsdruck
CVA	Zerebrovaskuläre Autoregulation
CVLT	California Verbal Learning Test
CVR	Zerebraler Gefäßwiderstand
DID	Delayed ischemic deficits
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5. Auflage
ELV	Einlungenventilation
ESA	European Society of Anesthesiologists
F	Blutfluss
FiO ₂	inspiratorische Sauerstofffraktion
IADL	Instrumentelle Aktivitäten des täglichen Lebens
ICP	Intrakranieller Druck
IQR	Interquartilsabstand
ISPOCD	International Studies of Postoperative Cognitive Dysfunction
KI	Konfidenzintervall
l	Gefäßlänge
LED	Light-Emitting Diode
LLA	engl. lower limit of autoregulation, dt. untere Autoregulationsgrenze
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MAP _{opt}	optimaler MAP
MIC	Minimal-Invasive Chirurgie
MMSE	Mini Mental State Examination
n	Anzahl

NF-kB	nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
OR	Odds Ratio
p	Signifikanzwert
PaCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PaO ₂	arterieller Sauerstoffpartialdruck
PDK	Periduralkatheter
PEEP	positiver endexpiratorischer Druck
PHQ-9	Patient Health questionnaire 9
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
POD	Postoperatives Delir
PONV	postoperative Übelkeit und Erbrechen
PR _x	cerebrovascular pressure reactivity index
r	radius
R	Resistance
RARP	Roboter-assistierte radikale Prostatektomie
rSO ₂	regionale zerebrale Sauerstoffsättigung
SD	Standardabweichung
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SpO ₂	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
TCD	Transkranieller Doppler
TIVA	Totalintravenöse Anästhesie
ULA	engl. upper limit of autoregulation, dt. obere Autoregulationsgrenze
ZAS	Zentrales Anticholinerges Syndrom
ZVK	Zentralvenöser Katheter
η	Viskosität des Blutes

8. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Ablauf für Probanden	33
Abbildung 2	Flowchart Probandenausschluss (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021)	45
Abbildung 3	Boxplot POCD und Alter	47
Abbildung 4	Histogramm Alter	47
Abbildung 5	Balkendiagramm POCD Inzidenz je nach Operationsart	48
Abbildung 6	Balkendiagramm Chirurgische Disziplinen	48
Abbildung 7	Balkendiagramm ASA-Klassifikation	49
Abbildung 8	Balkendiagramm Summe kardiovaskulärer Risikofaktoren	49
Abbildung 9	Balkendiagramm kardiovaskuläre Risikofaktoren	49
Abbildung 10	Balkendiagramm POCD Inzidenz je nach Prämedikation mit Midazolam	51
Abbildung 11	Boxplot POCD (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021)	53
Abbildung 12	Boxplot POCD und Mittelwert COx kumulativ (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021)	53

9. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Ein- und Ausschlusskriterien	34
Tabelle 2	Soziodemografische Merkmale (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021)	46
Tabelle 3	Chirurgische Disziplinen und Operationen (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021)	48
Tabelle 4	Klinische Merkmale (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021)	50
Tabelle 5	Anästhesie und Operation (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021)	52
Tabelle 6	Logistische Regressionsanalyse (modifiziert nach Kahl und Rademacher et al., 2021)	54

10. Literaturverzeichnis

- AASLID, R., LINDEGAARD, K. F., SORTEBERG, W., NORNES, H. (1989) Cerebral autoregulation dynamics in humans. *Stroke*, 20: 45-52.
- ALDECOA, C., BETTELLI, G., BILOTTA, F., SANDERS, R. D., AUDISIO, R., BOROZDINA, A., CHERUBINI, A., JONES, C., KEHLET, H., MACLULLICH, A., RADTKE, F., RIESE, F., SLOOTER, A. J., VEYCKEMANS, F., KRAMER, S., NEUNER, B., WEISS, B., SPIES, C. D. (2017) European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol*, 34: 192-214.
- AMELOOT, K., GENBRUGGE, C., MEEUX, I., JANS, F., BOER, W., VANDER LAENEN, M., FERDINANDE, B., MULLENS, W., DUPONT, M., DENS, J., DEDEYNE, C. (2015) An observational near-infrared spectroscopy study on cerebral autoregulation in post-cardiac arrest patients: time to drop 'one-size-fits-all' hemodynamic targets? *Resuscitation*, 90: 121-6.
- ARIES, M. J., ELTING, J. W., DE KEYSER, J., KREMER, B. P., VROOMEN, P. C. (2010) Cerebral autoregulation in stroke: a review of transcranial Doppler studies. *Stroke*, 41: 2697-704.
- ARMSTEAD, W. M. (2016) Cerebral Blood Flow Autoregulation and Dysautoregulation. *Anesthesiol Clin*, 34: 465-77.
- ATTWELL, D., BUCHAN, A. M., CHARPAK, S., LAURITZEN, M., MACVICAR, B. A., NEWMAN, E. A. (2010) Glial and neuronal control of brain blood flow. *Nature*, 468: 232-43.
- BARTER, J. D., FOSTER, T. C. (2018) Aging in the Brain: New Roles of Epigenetics in Cognitive Decline. *Neuroscientist*, 24: 516-525.
- BAYLISS, W. M. (1902) On the local reactions of the arterial wall to changes of internal pressure. *J Physiol*, 28: 220-31.
- BECK, S., RAGAB, H., HOOP, D., MESSNER-SCHMITT, A., RADEMACHER, C., KAHL, U., VON BREUNIG, F., HAESE, A., GRAEFEN, M., ZOLLNER, C., FISCHER, M. (2020) Comparing the effect of positioning on cerebral autoregulation during radical prostatectomy: a prospective observational study. *J Clin Monit Comput*.
- BEDFORD, P. D. (1955) Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*.
- BEDFORTH, N. M., GIRLING, K. J., SKINNER, H. J., MAHAJAN, R. P. (2001) Effects of desflurane on cerebral autoregulation. *Br J Anaesth*, 87: 193-7.
- BERGER, M., MURDOCH, D. M., STAATS, J. S., CHAN, C., THOMAS, J. P., GARRIGUES, G. E., BROWNDYKE, J. N., COOTER, M., QUINONES, Q. J., MATHEW, J. P., WEINHOLD, K. J., TEAM, M.-P. S. (2019) Flow Cytometry Characterization of Cerebrospinal Fluid Monocytes in Patients With Postoperative Cognitive Dysfunction: A Pilot Study. *Anesth Analg*, 129: e150-e154.
- BERGER, M., NADLER, J. W., BROWNDYKE, J., TERRANDO, N., PONNUSAMY, V., COHEN, H. J., WHITSON, H. E., MATHEW, J. P. (2015) Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. *Anesthesiol Clin*, 33: 517-50.
- BERGER, M., SCHENNING, K. J., BROWN, C. H. T., DEINER, S. G., WHITTINGTON, R. A., ECKENHOFF, R. G., ANGST, M. S., AVRAMESCU, S., BEKKER, A., BRZEZINSKI, M., CROSBY, G., CULLEY, D. J., ECKENHOFF, M., ERIKSSON, L. I., EVERED, L., IBINSON, J., KLINE, R. P., KOFKE, A., MA, D., MATHEW, J. P., MAZE, M., ORSER, B. A., PRICE, C. C., SCOTT, D. A., SILBERT, B., SU, D., TERRANDO, N., WANG, D. S., WEI, H., XIE, Z., ZUO, Z., PERIOPERATIVE

- NEUROTOXICITY WORKING, G. (2018) Best Practices for Postoperative Brain Health: Recommendations From the Fifth International Perioperative Neurotoxicity Working Group. *Anesth Analg*, 127: 1406-1413.
- BERTH, H., PETROWSKI, K., BALCK, F. (2007) The Amsterdam Preoperative Anxiety and Information Scale (APAIS) - the first trial of a German version. *Psychosoc Med*, 4: Doc01.
- BILOTTA, F., EVERED, L. A., GRUENBAUM, S. E. (2017) Neurotoxicity of anesthetic drugs: an update. *Curr Opin Anaesthesiol*, 30: 452-457.
- BILOTTA, F., GELB, A. W., STAZI, E., TITI, L., PAOLONI, F. P., ROSA, G. (2013) Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. *Br J Anaesth*, 110 Suppl 1: i113-20.
- BOCSKAI, T., KOVACS, M., SZAKACS, Z., GEDE, N., HEGYI, P., VARGA, G., PAP, I., TOTH, I., REVESZ, P., SZANYI, I., NEMETH, A., GERLINGER, I., KARADI, K., LUJBER, L. (2020) Is the bispectral index monitoring protective against postoperative cognitive decline? A systematic review with meta-analysis. *PLoS One*, 15: e0229018.
- BORCHERS, F., KNAACK, C., PIPER, S. K., SPIES, C. (2019) Empfehlungen zur Erfassung und Beschreibung perioperativer kognitiver Störungen in Wissenschaft und Praxis. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 54: 652-667.
- BORCHERS, F., SPIES, C. D., FEINKOHL, I., BROCKHAUS, W. R., KRAFT, A., KOZMA, P., FISLAGE, M., KUHN, S., IONESCU, C., SPEIDEL, S., HADZIDIAKOS, D., VELDHUIJZEN, D. S., YUREK, F., EVERED, L. A., OTTENS, T. H. (2021) Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. *Br J Anaesth*, 126: 1119-1127.
- BRADY, K., JOSHI, B., ZWEIFEL, C., SMIELEWSKI, P., CZOSNYKA, M., EASLEY, R. B., HOGUE, C. W., JR. (2010) Real-time continuous monitoring of cerebral blood flow autoregulation using near-infrared spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Stroke*, 41: 1951-6.
- BRADY, K. M., LEE, J. K., KIBLER, K. K., SMIELEWSKI, P., CZOSNYKA, M., EASLEY, R. B., KOEHLER, R. C., SHAFFNER, D. H. (2007) Continuous time-domain analysis of cerebrovascular autoregulation using near-infrared spectroscopy. *Stroke*, 38: 2818-25.
- BROWN, C. H. T., NEUFELD, K. J., TIAN, J., PROBERT, J., LAFLAM, A., MAX, L., HORI, D., NOMURA, Y., MANDAL, K., BRADY, K., HOGUE, C. W., CEREBRAL AUTOREGULATION STUDY, G., SHAH, A., ZEHR, K., CAMERON, D., CONTE, J., BIENVENU, O. J., GOTTESMAN, R., YAMAGUCHI, A., KRAUT, M. (2019) Effect of Targeting Mean Arterial Pressure During Cardiopulmonary Bypass by Monitoring Cerebral Autoregulation on Postsurgical Delirium Among Older Patients: A Nested Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*, 154: 819-826.
- BUCH, M. J., KRIJTENBURG, P., KOX, M. (2016) Preoperative use of anxiolytic-sedative agents; are we on the right track? *J Clin Anesth*, 33: 135-40.
- BUDOHOSKI, K. P., CZOSNYKA, M., SMIELEWSKI, P., VARSOS, G. V., KASPROWICZ, M., BRADY, K. M., PICKARD, J. D., KIRKPATRICK, P. J. (2013) Cerebral autoregulation after subarachnoid hemorrhage: comparison of three methods. *J Cereb Blood Flow Metab*, 33: 449-56.
- BURKHART, C. S., ROSSI, A., DELL-KUSTER, S., GAMBERINI, M., MOCKLI, A., SIEGEMUND, M., CZOSNYKA, M., STREBEL, S. P., STEINER, L. A. (2011) Effect of age on intraoperative cerebrovascular autoregulation and near-infrared spectroscopy-derived cerebral oxygenation. *Br J Anaesth*, 107: 742-8.

- BURKHART, C. S., SIEGEMUND, M., STEINER, L. A. (2010) Cerebral perfusion in sepsis. *Crit Care*, 14: 215.
- BY THE AMERICAN GERIATRICS SOCIETY BEERS CRITERIA UPDATE EXPERT, P. (2015) American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*, 63: 2227-46.
- CAI, Y., HU, H., LIU, P., FENG, G., DONG, W., YU, B., ZHU, Y., SONG, J., ZHAO, M. (2012) Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia. *Anesthesiology*, 116: 84-93.
- CALDAS, J. R., PANERAI, R. B., BOR-SENG-SHU, E., FERREIRA, G. S. R., CAMARA, L., PASSOS, R. H., DE-LIMA-OLIVEIRA, M., GALAS, F., ALMEIDA, J. P., NOGUEIRA, R. C., MIAN, N., GAIOTTO, F. A., ROBINSON, T. G., HAJJAR, L. A. (2019) Dynamic cerebral autoregulation: A marker of post-operative delirium? *Clin Neurophysiol*, 130: 101-108.
- CANET, J., RAEDER, J., RASMUSSEN, L. S., ENLUND, M., KUIPERS, H. M., HANNING, C. D., JOLLES, J., KORTTILA, K., SIERSMA, V. D., DODDS, C., ABILDSTROM, H., SNEYD, J. R., VILA, P., JOHNSON, T., MUNOZ CORSINI, L., SILVERSTEIN, J. H., NIELSEN, I. K., MOLLER, J. T., INVESTIGATORS, I. (2003) Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47: 1204-10.
- CAO, L., WANG, K., GU, T., DU, B., SONG, J. (2014) Association between APOE epsilon 4 allele and postoperative cognitive dysfunction: a meta-analysis. *Int J Neurosci*, 124: 478-85.
- CARNEY, N., TOTTEN, A. M., O'REILLY, C., ULLMAN, J. S., HAWRYLUK, G. W., BELL, M. J., BRATTON, S. L., CHESNUT, R., HARRIS, O. A., KISSOON, N., RUBIANO, A. M., SHUTTER, L., TASKER, R. C., VAVILALA, M. S., WILBERGER, J., WRIGHT, D. W., GHAJAR, J. (2017) Guidelines for the Management of Severe Traumatic Brain Injury, Fourth Edition. *Neurosurgery*, 80: 6-15.
- CARR, Z. J., CIOS, T. J., POTTER, K. F., SWICK, J. T. (2018) Does Dexmedetomidine Ameliorate Postoperative Cognitive Dysfunction? A Brief Review of the Recent Literature. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 18: 64.
- CASTRO, P., AZEVEDO, E., SOROND, F. (2018) Cerebral Autoregulation in Stroke. *Curr Atheroscler Rep*, 20: 37.
- CHAN, M. T., CHENG, B. C., LEE, T. M., GIN, T., GROUP, C. T. (2013) BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. *J Neurosurg Anesthesiol*, 25: 33-42.
- CHUAN, A., SHORT, T. G., PENG, A. Z. Y., WEN, S. Y. B., SUN, A. X., TING, T. H., WAN, A. S., POPE, L., JAEGER, M., ANEMAN, A. (2019) Is cerebrovascular autoregulation associated with outcomes after major noncardiac surgery? A prospective observational pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand*, 63: 8-17.
- CLAASSEN, J. A., MEEL-VAN DEN ABELEN, A. S., SIMPSON, D. M., PANERAI, R. B., INTERNATIONAL CEREBRAL AUTOREGULATION RESEARCH, N. (2016) Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation: A white paper from the International Cerebral Autoregulation Research Network. *J Cereb Blood Flow Metab*, 36: 665-80.
- CONTI, A., IACOPINO, D. G., FODALE, V., MICALIZZI, S., PENNA, O., SANTAMARIA, L. B. (2006) Cerebral haemodynamic changes during propofol-remifentanyl or sevoflurane anaesthesia: transcranial Doppler study under bispectral index monitoring. *Br J Anaesth*, 97: 333-9.

- COSTELLO, D. A., KEENAN, K., MCMANUS, R. M., FALVEY, A., LYNCH, M. A. (2016) The age-related neuroinflammatory environment promotes macrophage activation, which negatively impacts synaptic function. *Neurobiol Aging*, 43: 140-8.
- CZOSNYKA, M., BALESTRERI, M., STEINER, L., SMIELEWSKI, P., HUTCHINSON, P. J., MATTA, B., PICKARD, J. D. (2005) Age, intracranial pressure, autoregulation, and outcome after brain trauma. *J Neurosurg*, 102: 450-4.
- CZOSNYKA, M., BRADY, K., REINHARD, M., SMIELEWSKI, P., STEINER, L. A. (2009) Monitoring of cerebrovascular autoregulation: facts, myths, and missing links. *Neurocrit Care*, 10: 373-86.
- CZOSNYKA, M., HUTCHINSON, P., SMIELEWSKI, P. (2020) Treatment targets based on autoregulation parameters in neurocritical care patients. *Curr Opin Crit Care*, 26: 109-114.
- CZOSNYKA, M., SMIELEWSKI, P., KIRKPATRICK, P., LAING, R. J., MENON, D., PICKARD, J. D. (1997) Continuous assessment of the cerebral vasomotor reactivity in head injury. *Neurosurgery*, 41: 11-7; discussion 17-9.
- CZOSNYKA, M., SMIELEWSKI, P., KIRKPATRICK, P., MENON, D. K., PICKARD, J. D. (1996) Monitoring of cerebral autoregulation in head-injured patients. *Stroke*, 27: 1829-34.
- DAGAL, A., LAM, A. M. (2009) Cerebral autoregulation and anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*, 22: 547-52.
- DAIELLO, L. A., RACINE, A. M., YUN GOU, R., MARCANTONIO, E. R., XIE, Z., KUNZE, L. J., VLASSAKOV, K. V., INOUE, S. K., JONES, R. N., ALSOP, D., TRAVISON, T., ARNOLD, S., COOPER, Z., DICKERSON, B., FONG, T., METZGER, E., PASCUAL-LEONE, A., SCHMITT, E. M., SHAFI, M., CAVALLARI, M., DAI, W., DILLON, S. T., MCELHANEY, J., GUTTMANN, C., HSHIEH, T., KUCHEL, G., LIBERMANN, T., NGO, L., PRESS, D., SACZYNSKI, J., VASUNILASHORN, S., O'CONNOR, M., KIMCHI, E., STRAUSS, J., WONG, B., BELKIN, M., AYRES, D., CALLERY, M., POMPOSELLI, F., WRIGHT, J., SCHERMERHORN, M., ABRANTES, T., ALBUQUERQUE, A., BERTRAND, S., BROWN, A., CALLAHAN, A., D'AQUILA, M., DOWAL, S., FOX, M., GALLAGHER, J., ANNA GERSTEN, R., HODARA, A., HELFAND, B., INLOES, J., KETTELL, J., KUCZMARSKA, A., NEE, J., NEMETH, E., OCHSNER, L., PALIHNICH, K., PARISI, K., PUELLE, M., RASTEGAR, S., VELLA, M., XU, G., BRYAN, M., GUESS, J., ENGHORN, D., GROSS, A., GOU, Y., HABTEMARIAM, D., ISAZA, I., KOSAR, C., ROCKETT, C., TOMMET, D., GRUEN, T., ROSS, M., TASKER, K., GEE, J., KOLANOWSKI, A., PISANI, M., DE ROOIJ, S., ROGERS, S., STUDENSKI, S., STERN, Y., WHITTEMORE, A., GOTTLIEB, G., ORAV, J., SPERLING, R. (2019) Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. *Anesthesiology*, 131: 477-491.
- DEEGAN, B. M., SOROND, F. A., GALICA, A., LIPSITZ, L. A., O'LAIGHIN, G., SERRADOR, J. M. (2011) Elderly women regulate brain blood flow better than men do. *Stroke*, 42: 1988-93.
- DEINER, S., LIU, X., LIN, H. M., JACOBY, R., KIM, J., BAXTER, M. G., SIEBER, F., BOOCKVAR, K., SANO, M. (2020) Does Postoperative Cognitive Decline Result in New Disability After Surgery? *Ann Surg*.
- DEINER, S., SILVERSTEIN, J. H. (2009) Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth*, 103 Suppl 1: i41-46.
- DEN ABEELEN, A. S., LAGRO, J., VAN BEEK, A. H., CLAASSEN, J. A. (2014) Impaired Cerebral Autoregulation and Vasomotor Reactivity in Sporadic Alzheimer's Disease. *Current Alzheimer Research*, 11: 11-17.

- DEPREITERE, B., GUIZA, F., VAN DEN BERGHE, G., SCHUHMANN, M. U., MAIER, G., PIPER, I., MEYFROIDT, G. (2016) Can Optimal Cerebral Perfusion Pressure in Patients with Severe Traumatic Brain Injury Be Calculated Based on Minute-by-Minute Data Monitoring? *Acta Neurochir Suppl*, 122: 245-8.
- DIAS, C., SILVA, M. J., PEREIRA, E., MONTEIRO, E., MAIA, I., BARBOSA, S., SILVA, S., HONRADO, T., CEREJO, A., ARIES, M. J., SMIELEWSKI, P., PAIVA, J. A., CZOSNYKA, M. (2015) Optimal Cerebral Perfusion Pressure Management at Bedside: A Single-Center Pilot Study. *Neurocrit Care*, 23: 92-102.
- DONNELLY, J., BUDOHOSKI, K. P., SMIELEWSKI, P., CZOSNYKA, M. (2016) Regulation of the cerebral circulation: bedside assessment and clinical implications. *Crit Care*, 20: 129.
- DONNELLY, J., CZOSNYKA, M., ADAMS, H., ROBBA, C., STEINER, L. A., CARDIM, D., CABELLA, B., LIU, X., ERCOLE, A., HUTCHINSON, P. J., MENON, D. K., ARIES, M. J. H., SMIELEWSKI, P. (2017) Individualizing Thresholds of Cerebral Perfusion Pressure Using Estimated Limits of Autoregulation. *Crit Care Med*, 45: 1464-1471.
- DRUMMOND, J. C. (1997) The lower limit of autoregulation: Time to revise our thinking? *Anesthesiology*, 86: 1431-3.
- DULLENKOPF, A., FREY, B., BAENZIGER, O., GERBER, A., WEISS, M. (2003) Measurement of cerebral oxygenation state in anaesthetized children using the INVOS 5100 cerebral oximeter. *Paediatric Anaesthesia*, 13: 384-391.
- ECKENHOFF, R. G., MAZE, M., XIE, Z., CULLEY, D. J., GOODLIN, S. J., ZUO, Z., WEI, H., WHITTINGTON, R. A., TERRANDO, N., ORSER, B. A., ECKENHOFF, M. F. (2020) Perioperative Neurocognitive Disorder: State of the Preclinical Science. *Anesthesiology*, 132: 55-68.
- EVERED, L., SCOTT, D. A., SILBERT, B. (2017) Cognitive decline associated with anesthesia and surgery in the elderly: does this contribute to dementia prevalence? *Curr Opin Psychiatry*, 30: 220-226.
- EVERED, L., SILBERT, B., KNOPMAN, D. S., SCOTT, D. A., DEKOSKY, S. T., RASMUSSEN, L. S., OH, E. S., CROSBY, G., BERGER, M., ECKENHOFF, R. G., NOMENCLATURE CONSENSUS WORKING, G. (2018) Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-2018. *Anesthesiology*, 129: 872-879.
- EVERED, L. A., SILBERT, B. S. (2018) Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*, 127: 496-505.
- EVERED, L. A., SILBERT, B. S., SCOTT, D. A., MARUFF, P., AMES, D. (2016) Prevalence of Dementia 7.5 Years after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesiology*, 125: 62-71.
- FEINKOHL, I., WINTERER, G., SPIES, C. D., PISCHON, T. (2017) Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 114: 110-117.
- FOG, M. (1938) The relationship between the blood pressure and the tonic regulation of the pial arteries. *J Neurol Psychiatry*, 187-97.
- FOLSTEIN, M. F., FOLSTEIN, S. E., MCHUGH, P. R. (1975) "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.*, 12: 189-98.
- GHONEIM, M. M., BLOCK, R. I. (2012) Clinical, methodological and theoretical issues in the assessment of cognition after anaesthesia and surgery: a review. *Eur J Anaesthesiol*, 29: 409-22.
- GOETTEL, N., BURKHART, C. S., ROSSI, A., CABELLA, B. C., BERRES, M., MONSCH, A. U., CZOSNYKA, M., STEINER, L. A. (2017) Associations Between Impaired Cerebral Blood Flow Autoregulation, Cerebral Oxygenation, and

- Biomarkers of Brain Injury and Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Patients After Major Noncardiac Surgery. *Anesth Analg*, 124: 934-942.
- GOETTEL, N., PATET, C., ROSSI, A., BURKHART, C. S., CZOSNYKA, M., STREBEL, S. P., STEINER, L. A. (2016) Monitoring of cerebral blood flow autoregulation in adults undergoing sevoflurane anesthesia: a prospective cohort study of two age groups. *J Clin Monit Comput*, 30: 255-64.
- GOMEZ, A., DIAN, J., ZEILER, F. A. (2020) Continuous and entirely non-invasive method for cerebrovascular reactivity assessment: technique and implications. *J Clin Monit Comput*,
- GRÄFE, K., ZIPFEL, S., HERZOG, W., LÖWE, B. (2004) Screening psychischer Störungen mit dem "Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D)". *Diagnostica*, 50: 171-181.
- GUPTA, A. K., MENON, D. K., CZOSNYKA, M., SMIELEWSKI, P., JONES, J. G. (1997a) Thresholds for hypoxic cerebral vasodilation in volunteers. *Anesth Analg*, 85: 817-20.
- GUPTA, S., HEATH, K., MATTA, B. F. (1997b) Effect of incremental doses of sevoflurane on cerebral pressure autoregulation in humans. *Br J Anaesth*, 79: 469-72.
- HAFKENSCHIEL, J. H., CRUMPTON, C. W., MOYER, J. H. (1950) The effect of intramuscular dihydroergocornine on the cerebral circulation in normotensive patients. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 98: 144-146.
- HALL, J. E. 2016. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*, Philadelphia, Elsevier.
- HAMNER, J. W., TAN, C. O., TZENG, Y. C., TAYLOR, J. A. (2012) Cholinergic control of the cerebral vasculature in humans. *J Physiol*, 590: 6343-52.
- HARPER, A. M. (1966) Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 29: 398-403.
- HASENEDER, R., KOCHS, E., JUNGWIRTH, B. (2012) [Postoperative cognitive dysfunction. Possible neuronal mechanisms and practical consequences for clinical routine]. *Anaesthesist*, 61: 437-43.
- HECK, M., FRESSENIUS, M., BUSCH, C. 2017. *Repetitorium Anästhesiologie*, Heidelberg, Springer-Verlag.
- HERINGLAKE, M., PAARMANN, H. (2021) Klinischer Stellenwert der Zerebraloxymentrie mithilfe der NIRS 2.0. *Anaesthesist*, 70: 187-189.
- HILL, L. 1896. *The Physiology and Pathology of the Cerebral Circulation: An Experimental Research*, London, J. & A. Churchill.
- HIRSCH, J., DEPALMA, G., TSAI, T. T., SANDS, L. P., LEUNG, J. M. (2015) Impact of intraoperative hypotension and blood pressure fluctuations on early postoperative delirium after non-cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 115: 418-26.
- HIRSCH, J., VACAS, S., TERRANDO, N., YUAN, M., SANDS, L. P., KRAMER, J., BOZIC, K., MAZE, M. M., LEUNG, J. M. (2016) Perioperative cerebrospinal fluid and plasma inflammatory markers after orthopedic surgery. *J Neuroinflammation*, 13: 211.
- HOGUE, C. W., BROWN, C. H. T., HORI, D., ONO, M., NOMURA, Y., BALMERT, L. C., SRDANOVIC, N., GRAFMAN, J., BRADY, K., CEREBRAL AUTOREGULATION STUDY, G. (2021) Personalized Blood Pressure Management During Cardiac Surgery With Cerebral Autoregulation Monitoring: A Randomized Trial. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 33: 429-438.
- HORI, D., BROWN, C., ONO, M., RAPPOLD, T., SIEBER, F., GOTTSCHALK, A., NEUFELD, K. J., GOTTESMAN, R., ADACHI, H., HOGUE, C. W. (2014) Arterial pressure above the upper cerebral autoregulation limit during cardiopulmonary bypass is associated with postoperative delirium. *Br J Anaesth*, 113: 1009-17.

- HORI, D., MAX, L., LAFLAM, A., BROWN, C., NEUFELD, K. J., ADACHI, H., SCIORTINO, C., CONTE, J. V., CAMERON, D. E., HOGUE, C. W., JR.,MANDAL, K. (2016) Blood Pressure Deviations From Optimal Mean Arterial Pressure During Cardiac Surgery Measured With a Novel Monitor of Cerebral Blood Flow and Risk for Perioperative Delirium: A Pilot Study. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 30: 606-12.
- IADECOLA, C. (2017) The Neurovascular Unit Coming of Age: A Journey through Neurovascular Coupling in Health and Disease. *Neuron*, 96: 17-42.
- JAEGER, M., SOEHLE, M., SCHUHMANN, M. U.,MEIXENSBERGER, J. (2012) Clinical significance of impaired cerebrovascular autoregulation after severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 43: 2097-101.
- JEON, S., LEE, H. J., DO, W., KIM, H. K., KWON, J. Y., HWANG, B. Y.,YUN, J. (2018) Randomized controlled trial assessing the effectiveness of midazolam premedication as an anxiolytic, analgesic, sedative, and hemodynamic stabilizer. *Medicine (Baltimore)*, 97: e12187.
- JOHNSON, U., NILSSON, P., RONNE-ENGSTROM, E., HOWELLS, T.,ENBLAD, P. (2011) Favorable outcome in traumatic brain injury patients with impaired cerebral pressure autoregulation when treated at low cerebral perfusion pressure levels. *Neurosurgery*, 68: 714-21; discussion 721-2.
- JONES, G.,MACKEN, B. (2015) Questioning short-term memory and its measurement: Why digit span measures long-term associative learning. *Cognition*, 144: 1-13.
- JOSHI, B., ONO, M., BROWN, C., BRADY, K., EASLEY, R. B., YENOKYAN, G., GOTTESMAN, R. F.,HOGUE, C. W. (2012) Predicting the limits of cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg*, 114: 503-10.
- KAHL, U., RADEMACHER, C., HARLER, U., JUILFS, N., PINNSCHMIDT, H. O., BECK, S., DOHRMANN, T., ZOLLNER, C.,FISCHER, M. (2021) Intraoperative impaired cerebrovascular autoregulation and delayed neurocognitive recovery after major oncologic surgery: a secondary analysis of pooled data. *J Clin Monit Comput*.
- KAINERSTORFER, J. M., SASSAROLI, A., TGAVALEKOS, K. T.,FANTINI, S. (2015) Cerebral autoregulation in the microvasculature measured with near-infrared spectroscopy. *J Cereb Blood Flow Metab*, 35: 959-66.
- KAMPF, S., SCHRAMM, P.,KLEIN, K. U. (2013) Transcranial doppler and near infrared spectroscopy in the perioperative period. *Curr Opin Anaesthesiol*, 26: 543-8.
- KETY, S. S.,SCHMIDT, C. F. (1946) The Effects of Active and Passive Hyperventilation on Cerebral Blood Flow, Cerebral Oxygen Consumption, Cardiac Output, and Blood Pressure of Normal Young Men. *J Clin Invest*, 25: 107-19.
- KETY, S. S.,SCHMIDT, C. F. (1948a) The Effects of Altered Arterial Tensions of Carbon Dioxide and Oxygen on Cerebral Blood Flow and Cerebral Oxygen Consumption of Normal Young Men. *J Clin Invest*, 27: 484-92.
- KETY, S. S.,SCHMIDT, C. F. (1948b) The Nitrous Oxide Method for the Quantitative Determination of Cerebral Blood Flow in Man: Theory, Procedure and Normal Values. *J Clin Invest*, 27: 476-83.
- KLEIN, J., HOFREUTER-GATGENS, K., LUDECKE, D., FISCH, M., GRAEFEN, M.,VON DEM KNESEBECK, O. (2016) Socioeconomic status and health-related quality of life among patients with prostate cancer 6 months after radical prostatectomy: a longitudinal analysis. *BMJ Open*, 6: e010968.
- KNAAK, C., BROCKHAUS, W. R., SPIES, C., BORCHERS, F., PIPER, S. K., RADTKE, F. M.,LACHMANN, G. (2020) Presurgical cognitive impairment is associated with postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Minerva Anesthesiol*, 86: 394-403.

- KONISHI, Y., EVERED, L. A., SCOTT, D. A., SILBERT, B. S. (2018) Postoperative cognitive dysfunction after sevoflurane or propofol general anaesthesia in combination with spinal anaesthesia for hip arthroplasty. *Anaesth Intensive Care*, 46: 596-600.
- KOWARK, A., ROSSAINT, R., KESZEL, A. P., BISCHOFF, P., CZAPLIK, M., DREXLER, B., KIENBAUM, P., KRETZSCHMAR, M., REX, C., SALLER, T., SCHNEIDER, G., SOEHLE, M., COBURN, M., GROUP, I. P. S. (2019) Impact of PReOperative Midazolam on OuTcome of Elderly patients (I-PROMOTE): study protocol for a multicentre randomised controlled trial. *Trials*, 20: 430.
- KRENK, L., RASMUSSEN, L. S. (2011) Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anesthesiol*, 77: 742-9.
- KRENK, L., RASMUSSEN, L. S., KEHLET, H. (2010) New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand*, 54: 951-6.
- KROENKE, K., SPITZER, R. L., WILLIAMS, J. B. (2001) The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J Gen Intern Med*, 16: 606-13.
- KRZYCH, L. J., PLUTA, M. P., PUTOWSKI, Z., CZOK, M. (2020) Investigating Association between Intraoperative Hypotension and Postoperative Neurocognitive Disorders in Non-Cardiac Surgery: A Comprehensive Review. *J Clin Med*, 9:
- KUMPAITIENE, B., SVAGZDIENE, M., SIRVINSKAS, E., ADOMAITIENE, V., PETKUS, V., ZAKELIS, R., KRAKAUSKAITE, S., CHOMSKIS, R., RAGAUSKAS, A., BENETIS, R. (2019) Cerebrovascular autoregulation impairments during cardiac surgery with cardiopulmonary bypass are related to postoperative cognitive deterioration: prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*, 85: 594-603.
- LAFLAM, A., JOSHI, B., BRADY, K., YENOKYAN, G., BROWN, C., EVERETT, A., SELNES, O., MCFARLAND, E., HOGUE, C. W. (2015) Shoulder surgery in the beach chair position is associated with diminished cerebral autoregulation but no differences in postoperative cognition or brain injury biomarker levels compared with supine positioning: the anesthesia patient safety foundation beach chair study. *Anesth Analg*, 120: 176-85.
- LAM, J. M., SMIELEWSKI, P., CZOSNYKA, M., PICKARD, J. D., KIRKPATRICK, P. J. (2000) Predicting delayed ischemic deficits after aneurysmal subarachnoid hemorrhage using a transient hyperemic response test of cerebral autoregulation. *Neurosurgery*, 47: 819-25; discussions 825-6.
- LARSEN, F. S., OLSEN, K. S., HANSEN, B. A., PAULSON, O. B., KNUDSEN, G. M. (1994) Transcranial Doppler Is Valid for Determination of the Lower Limit of Cerebral Blood-Flow Autoregulation. *Stroke*, 25: 1985-1988.
- LASSEN, N. A. (1959) Cerebral Blood Flow and Oxygen Consumption in Man. *Physiological Reviews*, 39: 183-238.
- LENDNER, J. D., HARLER, U., DAUME, J., ENGEL, A. K., ZÖLLNER, C., SCHNEIDER, T. R., FISCHER, M. Oscillatory and aperiodic neuronal activity in working memory following anaesthesia: a prospective observational study.
- LEVINE, B. D., GILLER, C. A., LANE, L. D., BUCKEY, J. C., BLOMQVIST, C. G. (1994) Cerebral versus systemic hemodynamics during graded orthostatic stress in humans. *Circulation*, 90: 298-306.
- LEZAK, M. D., HOWIESON, D. B., LORING, D. W., HANNAY, H. J. 2004. *Neuropsychological Assessment*, New York, Oxford University Press.
- LI, H., WU, T. T., TANG, L., LIU, Q., MAO, X. Z., XU, J. M., DAI, R. P. (2020) Association of global DNA hypomethylation with post-operative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hip surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 64: 354-360.

- LI, L. Q., WANG, C., FANG, M. D., XU, H. Y., LU, H. L., ZHANG, H. Z. (2019a) Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *BMC Anesthesiol*, 19: 113.
- LI, W. X., LUO, R. Y., CHEN, C., LI, X., AO, J. S., LIU, Y., YIN, Y. Q. (2019b) Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. *Chin Med J (Engl)*, 132: 437-445.
- LI, Y., ZHANG, B. (2020) Effects of anesthesia depth on postoperative cognitive function and inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Minerva Anesthesiol*, 86: 965-973.
- LIDINGTON, D., WAN, H., BOLZ, S. S. (2021) Cerebral Autoregulation in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*, 12: 688362.
- LÖWE, B., SPITZER, R. L., GRÄFE, K., KROENKE, K., QUENTER, A., ZIPFEL, S., BUCHHOLZ, C., WITTE, S., HERZOG, W. (2004) Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses. *Journal of Affective Disorders*, 78: 131-140.
- LÖWE, B., SPITZER, R. L., ZIPFEL, S., HERZOG, W. (2002) Gesundheitsfragebogen für Patienten (PHQ-D). Manual und Testunterlagen. Karlsruhe.
- MAHANNA-GABRIELLI, E., SCHENNING, K. J., ERIKSSON, L. I., BROWNDYKE, J. N., WRIGHT, C. B., CULLEY, D. J., EVERED, L., SCOTT, D. A., WANG, N. Y., BROWN, C. H. T., OH, E., PURDON, P., INOUE, S., BERGER, M., WHITTINGTON, R. A., PRICE, C. C., DEINER, S. (2019) State of the clinical science of perioperative brain health: report from the American Society of Anesthesiologists Brain Health Initiative Summit 2018. *Br J Anaesth*, 123: 464-478.
- MARDIMAE, A., BALABAN, D. Y., MACHINA, M. A., BATTISTI-CHARBONNEY, A., HAN, J. S., KATZNELSON, R., MINKOVICH, L. L., FEDORKO, L., MURPHY, P. M., WASOWICZ, M., NAUGHTON, F., MEINER, M., FISHER, J. A., DUFFIN, J. (2012) Erratum to: The interaction of carbon dioxide and hypoxia in the control of cerebral blood flow. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*, 465: 343-343.
- MATHEW, J. P., PODGOREANU, M. V., GROCOTT, H. P., WHITE, W. D., MORRIS, R. W., STAFFORD-SMITH, M., MACKENSEN, G. B., RINDER, C. S., BLUMENTHAL, J. A., SCHWINN, D. A., NEWMAN, M. F., TEAM, P. I. (2007) Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*, 49: 1934-42.
- MATHEW, J. P., SHERMAN, S. K., WHITE, W. D., FITCH, J. C., CHEN, J. C., BELL, L., NEWMAN, M. F. (2004) Preliminary report of the effects of complement suppression with pexelizumab on neurocognitive decline after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*, 35: 2335-9.
- MATTHEWS, C., KLOVE, H. (1964) Instruction manual for the adult neuropsychology test battery. Madison, WI: University of Wisconsin Medical School, 36.
- MAURICE-SZAMBURSKI, A., AUQUIER, P., VIARRE-OREAL, V., CUVILLON, P., CARLES, M., RIPART, J., HONORE, S., TRIGLIA, T., LOUNDOU, A., LEONE, M., BRUDER, N., PREMEDI, X. S. I. (2015) Effect of sedative premedication on patient experience after general anesthesia: a randomized clinical trial. *JAMA*, 313: 916-25.
- MCCULLOCH, T. J., VISCO, E., LAM, A. M. (2000) Graded hypercapnia and cerebral autoregulation during sevoflurane or propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 93: 1205-9.

- MENG, L., GELB, A. W. (2015) Regulation of cerebral autoregulation by carbon dioxide. *Anesthesiology*, 122: 196-205.
- MENG, L., GELB, A. W., MCDONAGH, D. L. (2013) Changes in cerebral tissue oxygen saturation during anaesthetic-induced hypotension: an interpretation based on neurovascular coupling and cerebral autoregulation. *Anaesthesia*, 68: 736-41.
- MENG, L., HOU, W., CHUI, J., HAN, R., GELB, A. W. (2015) Cardiac Output and Cerebral Blood Flow: The Integrated Regulation of Brain Perfusion in Adult Humans. *Anesthesiology*, 123: 1198-208.
- MENG, L., WANG, Y., ZHANG, L., MCDONAGH, D. L. (2019) Heterogeneity and Variability in Pressure Autoregulation of Organ Blood Flow: Lessons Learned Over 100+ Years. *Crit Care Med*, 47: 436-448.
- MILLER, D., LEWIS, S. R., PRITCHARD, M. W., SCHOFIELD-ROBINSON, O. J., SHELTON, C. L., ALDERSON, P., SMITH, A. F. (2018) Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 8: CD012317.
- MITRUSHINA, M. N., BOONE, K. B., RAZANI, L. J., D'ELIA, L. F. 2005. *Handbook of Normative Data for Neuropsychological Assessment*, New York, Oxford University Press.
- MOERMAN, A., DE HERT, S. (2017) Recent advances in cerebral oximetry. Assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy: myth or reality? *F1000Res*, 6: 1615.
- MOHANTY, S., ROSENTHAL, R. A., RUSSELL, M. M., NEUMAN, M. D., KO, C. Y., ESNAOLA, N. F. (2016) Optimal Perioperative Management of the Geriatric Patient: A Best Practices Guideline from the American College of Surgeons NSQIP and the American Geriatrics Society. *J Am Coll Surg*, 222: 930-47.
- MOLLER, J. T., CLUITMANS, P., RASMUSSEN, L. S., HOUX, P., RASMUSSEN, H., CANET, J., RABBITT, P., JOLLES, J., LARSEN, K., HANNING, C. D., LANGERON, O., JOHNSON, T., LAUVEN, P. M., KRISTENSEN, P. A., BIEDLER, A., VAN BEEM, H., FRAIDAKIS, O., SILVERSTEIN, J. H., BENEKEN, J. E., GRAVENSTEIN, J. S. (1998) Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351: 857-61.
- MONK, T. G., PRICE, C. C. (2011) Postoperative cognitive disorders. *Curr Opin Crit Care*, 17: 376-81.
- MONK, T. G., WELDON, B. C., GARVAN, C. W., DEDE, D. E., VAN DER AA, M. T., HEILMAN, K. M., GRAVENSTEIN, J. S. (2008) Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology*, 108: 18-30.
- MONTGOMERY, D., BROWN, C., HOGUE, C. W., BRADY, K., NAKANO, M., NOMURA, Y., ANTUNES, A., ADDISON, P. S. (2019) Real-Time Intraoperative Determination and Reporting of Cerebral Autoregulation State Using Near-Infrared Spectroscopy. *Anesth Analg*.
- MURKIN, J. M. (2006) Neurologic complications in noncardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 10: 125-7.
- MURKIN, J. M., NEWMAN, S. P., STUMP, D. A., BLUMENTHAL, J. A. (1995) Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 59: 1289-95.
- MURPHY, G. S., GREENBERG, S. B., SZOKOL, J. W. (2019) Safety of Beach Chair Position Shoulder Surgery: A Review of the Current Literature. *Anesth Analg*, 129: 101-118.

- NAKANO, M., NOMURA, Y., WHITMAN, G., SUSSMAN, M., SCHENA, S., KILIC, A., CHOI, C. W., AKIYOSHI, K., NEUFELD, K. J., LAWTON, J., COLANTUONI, E., YAMAGUCHI, A., WEN, M., SMIELEWSKI, P., BRADY, K., BUSH, B., HOGUE, C. W., BROWN, C. H. T. (2021) Cerebral autoregulation in the operating room and intensive care unit after cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 126: 967-974.
- NEWMAN, M. F., CROUGHWELL, N. D., BLUMENTHAL, J. A., WHITE, W. D., LEWIS, J. B., SMITH, L. R., FRASCO, P., TOWNER, E. A., SCHELL, R. M., HURWITZ, B. J., ET AL. (1994) Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation*, 90: II243-9.
- NEWMAN, S., STYGALL, J., HIRANI, S., SHAEFI, S., MAZE, M. (2007) Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*, 106: 572-90.
- NIEMANN, H., STURM, W., THÖNE-OTTO, A. I., WILLMES, K. 2008. *CVLT California verbal learning test. Deutsche Adaptation.*, Frankfurt, Pearson Assessment.
- NIWA, K., KAZAMA, K., YOUNKIN, L., YOUNKIN, S. G., CARLSON, G. A., IADECOLA, C. (2002) Cerebrovascular autoregulation is profoundly impaired in mice overexpressing amyloid precursor protein. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 283: H315-23.
- O' BRIEN, H., MOHAN, H., HARE, C. O., REYNOLDS, J. V., KENNY, R. A. (2017) Mind Over Matter? The Hidden Epidemic of Cognitive Dysfunction in the Older Surgical Patient. *Ann Surg*, 265: 677-691.
- O'BRYANT, S. E., HUMPHREYS, J. D., SMITH, G. E., IVNIK, R. J., GRAFF-RADFORD, N. R., PETERSEN, R. C., LUCAS, J. A. (2008) Detecting dementia with the mini-mental state examination in highly educated individuals. *Arch Neurol*, 65: 963-7.
- O'GARA, B. P., MUELLER, A., GASANGWA, D. V. I., PATXOT, M., SHAEFI, S., KHABBAZ, K., BANNER-GOODSPEED, V., PASCAL-LEONE, A., MARCANTONIO, E. R., SUBRAMANIAM, B. (2020) Prevention of Early Postoperative Decline: A Randomized, Controlled Feasibility Trial of Perioperative Cognitive Training. *Anesth Analg*, 130: 586-595.
- OBRIST, W. D., THOMPSON, H. K., JR., WANG, H. S., WILKINSON, W. E. (1975) Regional cerebral blood flow estimated by 133-xenon inhalation. *Stroke*, 6: 245-56.
- ONO, M., ARNAOUTAKIS, G. J., FINE, D. M., BRADY, K., EASLEY, R. B., ZHENG, Y., BROWN, C., KATZ, N. M., GRAMS, M. E., HOGUE, C. W. (2013a) Blood pressure excursions below the cerebral autoregulation threshold during cardiac surgery are associated with acute kidney injury. *Crit Care Med*, 41: 464-71.
- ONO, M., BRADY, K., EASLEY, R. B., BROWN, C., KRAUT, M., GOTTESMAN, R. F., HOGUE, C. W., JR. (2014) Duration and magnitude of blood pressure below cerebral autoregulation threshold during cardiopulmonary bypass is associated with major morbidity and operative mortality. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 147: 483-9.
- ONO, M., ZHENG, Y., JOSHI, B., SIGL, J. C., HOGUE, C. W. (2013b) Validation of a stand-alone near-infrared spectroscopy system for monitoring cerebral autoregulation during cardiac surgery. *Anesth Analg*, 116: 198-204.
- OZTURK, E. D., TAN, C. O. (2018) Human cerebrovascular function in health and disease: insights from integrative approaches. *J Physiol Anthropol*, 37: 4.
- PANERAI, R. B. (1998) Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans--a review of measurement methods. *Physiol Meas*, 19: 305-38.
- PARATI, G., CASTIGLIONI, P., DI RIENZO, M., OMBONI, S., PEDOTTI, A., MANCIA, G. (1990) Sequential spectral analysis of 24-hour blood pressure and pulse interval in humans. *Hypertension*, 16: 414-21.

- PAREDES, S., CORTÍNEZ, L., CONTRERAS, V., SILBERT, B. (2016) Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 60: 1043-1058.
- PAULSON, O. B., STRANDGAARD, S., EDVINSSON, L. (1990) Cerebral autoregulation. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 2: 161-92.
- PEDEN, C. J., MILLER, T. R., DEINER, S. G., ECKENHOFF, R. G., FLEISHER, L. A., MEMBERS OF THE PERIOPERATIVE BRAIN HEALTH EXPERT, P. (2021) Improving perioperative brain health: an expert consensus review of key actions for the perioperative care team. *Br J Anaesth*, 126: 423-432.
- PETKUS, V., KRAKAUSKAITE, S., PREIKSAITIS, A., ROCKA, S., CHOMSKIS, R., RAGAUSKAS, A. (2016) Association between the outcome of traumatic brain injury patients and cerebrovascular autoregulation, cerebral perfusion pressure, age, and injury grades. *Medicina (Kaunas)*, 52: 46-53.
- PFISTER, D., SIEGEMUND, M., DELL-KUSTER, S., SMIELEWSKI, P., RUEGG, S., STREBEL, S. P., MARSCH, S. C., PARGGER, H., STEINER, L. A. (2008) Cerebral perfusion in sepsis-associated delirium. *Crit Care*, 12: R63.
- PFITZNER, J. (1976) Poiseuille and his law. *Anaesthesia*, 31: 273-5.
- PLAS, M., ROTTEVEEL, E., IZAKS, G. J., SPIKMAN, J. M., VAN DER WAL-HUISMAN, H., VAN ETEN, B., ABSALOM, A. R., MOURITS, M. J. E., DE BOCK, G. H., VAN LEEUWEN, B. L. (2017) Cognitive decline after major oncological surgery in the elderly. *Eur J Cancer*, 86: 394-402.
- PREIKSAITIS, A., KRAKAUSKAITE, S., PETKUS, V., ROCKA, S., CHOMSKIS, R., DAGI, T. F., RAGAUSKAS, A. (2016) Association of Severe Traumatic Brain Injury Patient Outcomes With Duration of Cerebrovascular Autoregulation Impairment Events. *Neurosurgery*, 79: 75-82.
- RANGEL-CASTILLA, L., GASCO, J., NAUTA, H. J., OKONKWO, D. O., ROBERTSON, C. S. (2008) Cerebral pressure autoregulation in traumatic brain injury. *Neurosurg Focus*, 25: E7.
- RASMUSSEN, L. S., JOHNSON, T., KUIPERS, H. M., KRISTENSEN, D., SIERSMA, V. D., VILA, P., JOLLES, J., PAPAIOANNOU, A., ABILDSTROM, H., SILVERSTEIN, J. H., BONAL, J. A., RAEDER, J., NIELSEN, I. K., KORTTILA, K., MUNOZ, L., DODDS, C., HANNING, C. D., MOLLER, J. T., INVESTIGATORS, I. (2003) Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand*, 47: 260-6.
- RASMUSSEN, L. S., LARSEN, K., HOUS, P., SKOVGAARD, L. T., HANNING, C. D., MOLLER, J. T., DYSFUNCTION, I. G. T. I. S. O. P. C. (2001) The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand*, 45: 275-89.
- REITAN, R. M. (1958) Validity of the Trail Making Test as an Indicator of Organic Brain Damage. *Perceptual and Motor Skills*, 8: 271-276.
- RIAZI, K., GALIC, M. A., KENTNER, A. C., REID, A. Y., SHARKEY, K. A., PITTMAN, Q. J. (2015) Microglia-dependent alteration of glutamatergic synaptic transmission and plasticity in the hippocampus during peripheral inflammation. *J Neurosci*, 35: 4942-52.
- ROSA, I. M., HENRIQUES, A. G., WILTFANG, J., DA CRUZ, E. S. O. A. B. (2018) Putative Dementia Cases Fluctuate as a Function of Mini-Mental State Examination Cut-Off Points. *J Alzheimers Dis*, 61: 157-167.
- ROSSAINT, R., COBURN, M., ZWISSLER, B. (2017) Klug entscheiden: ... in der Anästhesiologie. *Dtsch Arztebl International*, 114: A-1120.

- RUDOLPH, J. L., MARCANTONIO, E. R., CULLEY, D. J., SILVERSTEIN, J. H., RASMUSSEN, L. S., CROSBY, G. J., INOUE, S. K. (2008) Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia*, 63: 941-7.
- RUFF, R. M., PARKER, S. B. (1993) Gender- and age-specific changes in motor speed and eye-hand coordination in adults: normative values for the Finger Tapping and Grooved Pegboard Tests. *Percept Mot Skills*, 76: 1219-30.
- RUNDSHAGEN, I. (2014) Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int*, 111: 119-25.
- SALEH, A. J., TANG, G. X., HADI, S. M., YAN, L., CHEN, M. H., DUAN, K. M., TONG, J., OUYANG, W. (2015) Preoperative cognitive intervention reduces cognitive dysfunction in elderly patients after gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial. *Med Sci Monit*, 21: 798-805.
- SAXENA, S., LAI, I. K., LI, R., MAZE, M. (2019) Neuroinflammation is a putative target for the prevention and treatment of perioperative neurocognitive disorders. *British Medical Bulletin*, 130: 125-135.
- SCHÄFER, R., SÖDING, P. 2017. *Klinikleitfaden Anästhesie*, München, Elsevier.
- SCHÖN, J., PAARMANN, H., HERINGLAKE, M. (2012) Zerebrale Oxymetrie. *Klinischer Stellenwert bei kardiochirurgischen Patienten. Anaesthesist*, 61: 934-40.
- SCHRAMM, P., KLEIN, K. U., FALKENBERG, L., BERRES, M., CLOSHEN, D., WERHAHN, K. J., DAVID, M., WERNER, C., ENGELHARD, K. (2012) Impaired cerebrovascular autoregulation in patients with severe sepsis and sepsis-associated delirium. *Crit Care*, 16: R181.
- SERAFIM, R. B., DUTRA, M. F., SADDY, F., TURA, B., DE CASTRO, J. E., VILLARINHO, L. C., DA GLORIA SANTOS, M., BOZZA, F. A., ROCCO, J. R. (2012) Delirium in postoperative nonventilated intensive care patients: risk factors and outcomes. *Ann Intensive Care*, 2: 51.
- SHAW, P. J., BATES, D., CARTLIDGE, N. E., FRENCH, J. M., HEAVISIDE, D., JULIAN, D. G., SHAW, D. A. (1987) Long-term intellectual dysfunction following coronary artery bypass graft surgery: a six month follow-up study. *Q J Med*, 62: 259-68.
- SHEEN, M. J., CHANG, F. L., HO, S. T. (2014) Anesthetic premedication: new horizons of an old practice. *Acta Anaesthesiol Taiwan*, 52: 134-42.
- SILBERT, B., EVERED, L., SCOTT, D. A., 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: 1224-34.
- SKOGAN, A. H., OERBECK, B., CHRISTIANSEN, C., LANDE, H. L., EGELAND, J. (2018) Updated developmental norms for fine motor functions as measured by finger tapping speed and the Grooved Pegboard Test. *Dev Neuropsychol*, 43: 551-565.
- SLATER, J. P., GUARINO, T., STACK, J., VINOD, K., BUSTAMI, R. T., BROWN, J. M., 3RD, RODRIGUEZ, A. L., MAGOVERN, C. J., ZAUBLER, T., FREUNDLICH, K., PARR, G. V. (2009) Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 87: 36-44; discussion 44-5.
- SLUPE, A. M., KIRSCH, J. R. (2018) Effects of anesthesia on cerebral blood flow, metabolism, and neuroprotection. *J Cereb Blood Flow Metab*, 38: 2192-2208.
- SOEHLE, M., CZOSNYKA, M., PICKARD, J. D., KIRKPATRICK, P. J. (2004) Continuous assessment of cerebral autoregulation in subarachnoid hemorrhage. *Anesth Analg*, 98: 1133-9, table of contents.

- SÖHLE, M., COBURN, M. (2021) [Perioperative Medicine in Visceral Surgery in the Elderly Patient from an Anaesthesiological Perspective]. *Zentralbl Chir*, 146: 296-305.
- SORRENTINO, E., DIEDLER, J., KASPROWICZ, M., BUDOHOSKI, K. P., HAUBRICH, C., SMIELEWSKI, P., OUTTRIM, J. G., MANKTELOW, A., HUTCHINSON, P. J., PICKARD, J. D., MENON, D. K., CZOSNYKA, M. (2012) Critical thresholds for cerebrovascular reactivity after traumatic brain injury. *Neurocrit Care*, 16: 258-66.
- SRIRAMKA, B., MALLIK, D., SINGH, J., KHETAN, M. (2021) Effect of hand-holding and conversation alone or with midazolam premedication on preoperative anxiety in adult patients-A randomised controlled trial. *Indian J Anaesth*, 65: 128-132.
- STALLINGS, G., BOAKE, C., SHERER, M. (1995) Comparison of the California Verbal Learning Test and the Rey Auditory Verbal Learning Test in head-injured patients. *J Clin Exp Neuropsychol*, 17: 706-12.
- STEINER, L. A., CZOSNYKA, M., PIECHNIK, S. K., SMIELEWSKI, P., CHATFIELD, D., MENON, D. K., PICKARD, J. D. (2002) Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity allows determination of optimal cerebral perfusion pressure in patients with traumatic brain injury. *Crit Care Med*, 30: 733-8.
- STEINER, L. A., PFISTER, D., STREBEL, S. P., RADOLOVICH, D., SMIELEWSKI, P., CZOSNYKA, M. (2009) Near-infrared spectroscopy can monitor dynamic cerebral autoregulation in adults. *Neurocrit Care*, 10: 122-8.
- STEINMETZ, J., CHRISTENSEN, K. B., LUND, T., LOHSE, N., RASMUSSEN, L. S., GROUP, I. (2009) Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*, 110: 548-55.
- STRAUSS, E., SHERMAN, E. M. S., SPREEN, O. 2006. *A Compendium of Neuropsychological Tests: Administration, Norms, and Commentary*, New York, Oxford University Press.
- STREBEL, S., LAM, A. M., MATTA, B., MAYBERG, T. S., AASLID, R., NEWELL, D. W. (1995) Dynamic and static cerebral autoregulation during isoflurane, desflurane, and propofol anesthesia. *Anesthesiology*, 83: 66-76.
- SUBRAMANIYAN, S., TERRANDO, N. (2019) Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. *Anesth Analg*, 128: 781-788.
- TERRANDO, N., ERIKSSON, L. I., RYU, J. K., YANG, T., MONACO, C., FELDMANN, M., JONSSON FAGERLUND, M., CHARO, I. F., AKASSOGLOU, K., MAZE, M. (2011) Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. *Ann Neurol*, 70: 986-995.
- TERRANDO, N., MONACO, C., MA, D., FOXWELL, B. M., FELDMANN, M., MAZE, M. (2010) Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 107: 20518-22.
- THAVASOTHY, M., BROADHEAD, M., ELWELL, C., PETERS, M., SMITH, M. (2002) A comparison of cerebral oxygenation as measured by the NIRO 300 and the INVOS 5100 Near-Infrared Spectrophotometers. *Anaesthesia*, 57: 999-1006.
- TIECKES, F. P., LAM, A. M., AASLID, R., NEWELL, D. W. (1995a) Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements. *Stroke*, 26: 1014-9.
- TIECKES, F. P., LAM, A. M., MATTA, B. F., STREBEL, S., DOUVILLE, C., NEWELL, D. W. (1995b) Effects of the valsalva maneuver on cerebral circulation in healthy adults. A transcranial Doppler Study. *Stroke*, 26: 1386-92.
- TISCHLER, L., PETERMANN, F. (2010) Trail Making Test (TMT). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 58: 79-81.
- TOLLE, K. A., RAHMAN-FILIPIAK, A. M., HALE, A. C., KITCHEN ANDREN, K. A., SPENCER, R. J. (2019) Grooved Pegboard Test as a measure of executive functioning. *Appl Neuropsychol Adult*, 1-7.

- TOMBAUGH, T. N. (2004) Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 19: 203-214.
- VACAS, S., DEGOS, V., FENG, X., MAZE, M. (2013) The neuroinflammatory response of postoperative cognitive decline. *Br Med Bull*, 106: 161-78.
- VAN BEEK, A. H., CLAASSEN, J. A., RIKKERT, M. G., JANSEN, R. W. (2008) Cerebral autoregulation: an overview of current concepts and methodology with special focus on the elderly. *J Cereb Blood Flow Metab*, 28: 1071-85.
- VAN DEN BRULE, J. M. D., VAN DER HOEVEN, J. G., HOEDEMAEKERS, C. W. E. (2018) Cerebral Perfusion and Cerebral Autoregulation after Cardiac Arrest. *Biomed Res Int*, 2018: 4143636.
- VAN LIESHOUT, J. J., WIELING, W., KAREMAKER, J. M., SECHER, N. H. (2003) Syncope, cerebral perfusion, and oxygenation. *J Appl Physiol* (1985), 94: 833-48.
- VAN SINDEREN, K., SCHWARTE, L. A., SCHOBER, P. (2020) Diagnostic Criteria of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Focused Systematic Review. *Anesthesiol Res Pract*, 2020: 7384394.
- VASUNILASHORN, S. M., FONG, T. G., ALBUQUERQUE, A., MARCANTONIO, E. R., SCHMITT, E. M., TOMMET, D., GOU, Y., TRAVISON, T. G., JONES, R. N., INOUE, S. K. (2018) Delirium Severity Post-Surgery and its Relationship with Long-Term Cognitive Decline in a Cohort of Patients without Dementia. *J Alzheimers Dis*, 61: 347-358.
- VOKATCH, N., GROTZSCH, H., MERMILLOD, B., BURKHARD, P. R., SZTAJZEL, R. (2007) Is cerebral autoregulation impaired in Parkinson's disease? A transcranial Doppler study. *J Neurol Sci*, 254: 49-53.
- VOLDBY, B., ENEVOLDSEN, E. M., JENSEN, F. T. (1985) Cerebrovascular reactivity in patients with ruptured intracranial aneurysms. *J Neurosurg*, 62: 59-67.
- WAHR, J. A., TREMPER, K. K., SAMRA, S., DELPY, D. T. (1996) Near-infrared spectroscopy: theory and applications. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 10: 406-18.
- WEERAKKODY, R. A., CZOSNYKA, M., ZWEIFEL, C., CASTELLANI, G., SMIELEWSKI, P., KEONG, N., HAUBRICH, C., PICKARD, J., CZOSNYKA, Z. (2010) Slow vasogenic fluctuations of intracranial pressure and cerebral near infrared spectroscopy--an observational study. *Acta Neurochir (Wien)*, 152: 1763-9.
- WILLIE, C. K., TZENG, Y. C., FISHER, J. A., AINSLIE, P. N. (2014) Integrative regulation of human brain blood flow. *J Physiol*, 592: 841-59.
- WOLFRAM, W. 2018. *Praxis Der Anästhesiologie*, Berlin, Springer.
- WU, C. L., HSU, W., RICHMAN, J. M., RAJA, S. N. (2004) Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med*, 29: 257-68.
- XIONG, L., LIU, X., SHANG, T., SMIELEWSKI, P., DONNELLY, J., GUO, Z. N., YANG, Y., LEUNG, T., CZOSNYKA, M., ZHANG, R., LIU, J., WONG, K. S. (2017) Impaired cerebral autoregulation: measurement and application to stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88: 520-531.
- YU, Q., QI, J., WANG, Y. (2020) Intraoperative hypotension and neurological outcomes. *Curr Opin Anaesthesiol*, 33: 646-650.
- YUREK, F., OLBERT, M., MULLER-WERDAN, U., HELD, H., KNAAK, C., HERMES, C., DUBB, R., KALTWASSER, A., MONKE, S., SPIES, C. (2019) [Perioperative Neurocognitive Disorders - Postoperative Prevention Strategies]. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 54: 669-683.
- ZHANG, R., ZUCKERMAN, J. H., IWASAKI, K., WILSON, T. E., CRANDALL, C. G., LEVINE, B. D. (2002) Autonomic neural control of dynamic cerebral autoregulation in humans. *Circulation*, 106: 1814-20.

- ZHANG, Y., LIU, X., STEINER, L., SMIELEWSKI, P., FEEN, E., PICKARD, J. D., CZOSNYKA, M. (2016) Correlation Between Cerebral Autoregulation and Carbon Dioxide Reactivity in Patients with Traumatic Brain Injury. *Acta Neurochir Suppl*, 122: 205-9.
- ZHENG, Y., VILLAMAYOR, A. J., MERRITT, W., PUSTAVOITAU, A., LATIF, A., BHAMBHANI, R., FRANK, S., GURAKAR, A., SINGER, A., CAMERON, A., STEVENS, R. D., HOGUE, C. W. (2012) Continuous cerebral blood flow autoregulation monitoring in patients undergoing liver transplantation. *Neurocritical care*, 17: 77-84.
- ZHU, Y., WANG, Y., YAO, R., HAO, T., CAO, J., HUANG, H., WANG, L., WU, Y. (2017) Enhanced neuroinflammation mediated by DNA methylation of the glucocorticoid receptor triggers cognitive dysfunction after sevoflurane anesthesia in adult rats subjected to maternal separation during the neonatal period. *J Neuroinflammation*, 14: 6.
- ZORRILLA-VACA, A., HEALY, R., GRANT, M. C., JOSHI, B., RIVERA-LARA, L., BROWN, C., MIRSKI, M. A. (2018) Intraoperative cerebral oximetry-based management for optimizing perioperative outcomes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Anaesth*, 65: 529-542.
- ZWEIFEL, C., CASTELLANI, G., CZOSNYKA, M., CARRERA, E., BRADY, K. M., KIRKPATRICK, P. J., PICKARD, J. D., SMIELEWSKI, P. (2010a) Continuous assessment of cerebral autoregulation with near-infrared spectroscopy in adults after subarachnoid hemorrhage. *Stroke*, 41: 1963-8.
- ZWEIFEL, C., CASTELLANI, G., CZOSNYKA, M., HELMY, A., MANKTELOW, A., CARRERA, E., BRADY, K. M., HUTCHINSON, P. J., MENON, D. K., PICKARD, J. D., SMIELEWSKI, P. (2010b) Noninvasive monitoring of cerebrovascular reactivity with near infrared spectroscopy in head-injured patients. *J Neurotrauma*, 27: 1951-8.
- ZWEIFEL, C., LAVINIO, A., STEINER, L. A., RADOLOVICH, D., SMIELEWSKI, P., TIMOFEEV, I., HILER, M., BALESTRERI, M., KIRKPATRICK, P. J., PICKARD, J. D., HUTCHINSON, P., CZOSNYKA, M. (2008) Continuous monitoring of cerebrovascular pressure reactivity in patients with head injury. *Neurosurg Focus*, 25: E2.

11. Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Christian Zöllner, Ärztlicher Leiter des Zentrums für Anästhesiologie und Intensivmedizin für die Möglichkeit bedanken, diese Promotion durchzuführen. Für seine Präsenz während der Studien und seinen Bemühungen zur Unterstützung dieser bin ich sehr dankbar. Ohne diese Hilfen wären die klinischen Studien so nicht möglich gewesen.

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Marlene Fischer, die als meine Betreuerin studienübergreifend immer erste Ansprechpartnerin war und viel Zeit in die Durchführung dieser Studien investiert hat. Die gemeinsame Arbeit hat viel Freude bereitet. Danke auch für das Durchhaltevermögen über den langen Zeitraum und die vielen konstruktiven Vorschläge sowie Deine inspirierende Begeisterung für die Forschung.

Ein weiterer Dank geht an Stefanie Beck, die insbesondere zu Beginn der Studien maßgeblich an Planung und Durchführung beteiligt war.

Danke auch an Herrn Pinnschmidt aus dem Institut für Medizinische Biometrie und Epidemiologie für die statistische Beratung.

An dieser Stelle möchte ich auch allen Patienten, die viel Zeit und Mühen auf sich genommen haben, für die Teilnahme an den Studien bedanken.

Ein besonderer Dank gilt außerdem meiner Familie und speziell meinen Eltern. Trotz des nicht immer geradlinigen Weges habt ihr mich auf diesem begleitet und fortwährend unterstützt. Danke, dass ihr immer an mich geglaubt, mich unterstützt und mir den Weg gezeigt habt.

Auch meiner Partnerin Julia möchte ich vom Herzen danken. Gerade in den Endzügen der Arbeit hast du mich nicht nur durch das Lektorat enorm unterstützt. Gemeinsam werden wir so auch unsere nächsten Ziele erreichen!

12. Lebenslauf

Entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen

13. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: