

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Einfluss kardiovaskulärer Risikofaktoren auf perioperative neurokognitive Störungen nach nicht - kardiochirurgischen Eingriffen

Dissertation

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

vorgelegt von:

Vanessa Heinrichs
aus Heinsberg

Hamburg 2024

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 15.11.2024**

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

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Dr. Benedikt Schrage

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Marlene Fischer

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	5
1.1	Perioperative neurokognitive Störungen	5
1.1.1	Ausprägungsformen: Postoperative kognitive Dysfunktion und postoperatives Delir mit Aufwachraum-Delir	7
1.1.2	Kognition und kognitive Domänen	11
1.1.3	Pathogenese, Ätiologie und Risikofaktoren	12
1.1.4	Diagnostik	16
1.1.5	Folgen postoperativer kognitiver Defizite	18
1.2	Kardiovaskuläres Risikoprofil	19
1.2.1	Auswirkung von kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Kognition	19
1.3	Fragestellung	27
2.	Material und Methoden	27
2.1	Studiendesign und Studienablauf	27
2.1.1	Anästhesiologisches Management	28
2.2	Ethik	29
2.3	Patienten-Kollektiv	29
2.3.1	Einschlusskriterien	29
2.3.2	Ausschlusskriterien	30
2.4	Daten	30
2.4.1	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	30
2.5	Psychometrische Tests	31
2.5.1	Übersicht	31
2.5.2	Testverfahren	32
2.6	Statistische Analyse	39
3.	Ergebnisse	40
3.1	Studienpopulationen Postoperative kognitive Dysfunktion / Postoperatives Delir mit Aufwachraum-Delir	40
3.2	Deskriptive Analyse	43
3.2.1	Demographische und klinische Parameter	43
3.3	Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Perioperative Neurokognitive Scores	48
3.3.1	Adipositas	49
3.3.2	Arterielle Hypertonie	50
3.3.3	Dyslipoproteinämie	51
3.3.4	Diabetes Mellitus	52
3.3.5	Raucher	53
4.	Diskussion	56

5. Stärken und Schwächen der Studie	74
6. Schlussfolgerung und Ausblick	76
7. Zusammenfassung	79
8. Abkürzungsverzeichnis	81
9. Literaturverzeichnis	83
10. Abbildungsverzeichnis	91
11. Tabellenverzeichnis	91
12. Danksagung.....	92
13. Lebenslauf	93
14. Eidesstattliche Erklärung	94

1. Einleitung

Kognitive Defizite nach chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie bei älteren Patienten wurden bereits vor mehr als 65 Jahren von dem britischen Chirurgen Philip D. Bedford im Journal *The Lancet* beschrieben und als „zerebrale Nebenwirkungen einer Operation bei älteren Menschen mit Auswirkungen auf das weitere Leben“ definiert (Bedford 1955). Aufgrund des demographischen Wandels sowie des immer weiter steigenden Alters der hospitalisierten Patienten ist dieses Thema aktueller denn je (Koch und Spies 2019). Statistisch benötigt demnach etwa die Hälfte aller Älteren ab 75 Jahren mindestens einen chirurgischen Eingriff in ihrem weiteren Leben (Kotekar et al., 2018). Eine transiente Beeinträchtigung ist dabei nicht selten; sie bildet sich in den ersten postoperativen Stunden bis Tagen meist wieder vollständig zurück (Rundshagen 2014). Insbesondere bei den geriatrischen Patienten können postoperative kognitive Defizite allerdings über Monate und sogar Jahre nach einer Operation persistieren – mit erheblichen Auswirkungen auf die Lebensqualität der Betroffenen (Olotu 2022). Ungefähr ein Viertel aller betagten Patienten nach ausgedehnten nicht-kardiochirurgischen Eingriffen entwickelt eine postoperative kognitive Störung, 50% dieser Patienten sind sogar von einer permanent anhaltenden kognitiven Dysfunktion betroffen (Kotekar et al., 2018). Viele Patienten und deren Angehörige sind bei zunehmendem medialen Interesse über postoperative kognitive Einschränkungen deshalb immer häufiger in Sorge (Olotu 2022).

1.1 Perioperative neurokognitive Störungen

Im Jahr 2018 wurde durch die „Nomenclature Consensus Working Group“ der Begriff der „Perioperativen neurokognitiven Störungen“ (engl. „perioperative neurocognitive disorders“: pNCD) als Überbegriff für kognitive Defizite in der perioperativen Phase in einem Delphi-Verfahren empfohlen und in diversen internationalen Fachzeitschriften als gemeinsame interdisziplinäre Publikation veröffentlicht (Evered et al., 2018a). Die perioperative Periode umfasst dabei den Zeitraum von unmittelbar präoperativ bis postoperativ, also von der stationären Aufnahme vor der Operation bis zur Entlassung nach Hause und Wochen darüber hinaus (Janjua et al., 2020). Die Arbeitsgruppe umfasste dabei ein Expertenteam, bestehend aus internationalen Wissenschaftlern und Ärzten der Anästhesiologie, Neurologie, Geriatrie, Psychiatrie, Neuropsychologie, Chirurgie und Psychologie. Dabei wurden die „schwere neurokognitive Störung“ als Definition im DSM-V (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage), dem US-amerikanischen Standardwerk und Manual zur

Diagnose von psychischen Erkrankungen, sowie die „milde neurokognitive Störung“ (MCI: mild cognitive impairment) als Definition im National Institute for Aging and Alzheimer's Association als Nomenklaturen etabliert (Evered et al., 2018a).

Zu den schweren neurokognitiven Störungen zählt zum Beispiel die Demenz, zu den milden neurokognitiven Störungen wird ein auffällig ausgeprägtes kognitives Defizit im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses verstanden, welches dabei jedoch die Ausprägung einer schweren neurokognitiven Störung noch nicht erreicht (American Psychiatric Association 2013). Schwere und milde kognitive Störungen liegen zum Teil bereits präoperativ vor und können durchaus einer perioperativen Dynamik unterliegen (Borchers et al., 2019).

Zum Oberbegriff der pNCD werden unter anderem die beiden Krankheitsbilder „verzögerte neurokognitive Erholung“, ehemals POCD - postoperative kognitive Dysfunktion - sowie das „postoperative Delir“ (POD), zusammengefasst (Schaefer et al. 2019, Evered et al. 2018a). In dieser Arbeit wurde die spezielle Entstehungssituation des Delirs unmittelbar postoperativ im Aufwachraum (Post Anesthesia Care Unit: PACU), bezeichnet als PACU-Delir, genauer betrachtet.

Akute postoperative Ereignisse mit Häufigkeitsgipfel um den zweiten bis dritten Tag kennzeichnen das POD, postoperative kognitive Einschränkungen Tage bis Monate später bis hin zu einem Jahr werden als POCD definiert (Evered et al., 2018a). Die Genese beider Störungen ist multifaktoriell; sämtliche Risikofaktoren konnten allerdings in den vergangenen Jahren erfolgreich identifiziert werden, sodass perioperativ geriatrischen Patienten besondere Aufmerksamkeit geschenkt werden sollte (Olotu 2022). Die Physiologie des alternden Gehirns sowie dessen Effekt von applizierten Anästhetika bei zunehmendem Alter sind dabei größtenteils noch unverstanden (Brown und Purdon 2013), es fehlt außerdem noch an differenzierter Mess- und Erfassbarkeit der pNCD (Borchers et al., 2019). Das Auftreten des POD sowie einer POCD konnte laut Studien sowohl nach kardiochirurgischen als auch nach nicht-kardiochirurgischen Operationen nachgewiesen werden (Evered et al., 2018b).

Im Folgenden werden die Begriffe POCD sowie POD und PACU-Delir verwendet.

Tabelle 1: Empfehlungen zur Nomenklatur

Zeitpunkt	Bezeichnung	Testverfahren
Präoperativ	Leichte/ Schwere neurokognitive Störung (NCD, MCI)	Umfangreiche neuropsychologische Evaluation
Unmittelbar postoperativ	PACU-Delir	Delir-Screening, z.B. CAM-ICU
≤ 30 Tage postoperativ	POCD	Psychometrische Testverfahren
30 Tage bis ≤ 1 Jahr postoperativ	POCD	Psychometrische Testverfahren
≥ 1 Jahr postoperativ	Leichte/Schwere neurokognitive Störung (NCD, MCI)	Ausführliche neuropsychologische Evaluation

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht: zeitlicher Rahmen, Nomenklatur, Testmethode (nach Evered et al., 2018a), Abk.: NCD = Neurokognitive Störung, MCI = Milde neurokognitive Störung, PACU-Delir = Post Anesthesia Care Unit - Delir, CAM-ICU = Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit, POCD = Postoperative kognitive Dysfunktion.

1.1.1 Ausprägungsformen: Postoperative kognitive Dysfunktion und postoperatives Delir mit Aufwachraum-Delir

POCD

Die POCD ist definiert als neue, meist vorübergehende kognitive Beeinträchtigung nach einem chirurgischen Eingriff in Allgemein- oder Regionalanästhesie (Rundshagen 2014). Die Störung umfasst unter anderem die Gedächtnisleistung; außerdem kommt es zu Konzentrationsstörungen und schneller Ermüdung, zu Kommunikationsverlust und zu einer Einschränkung der Alltagsaktivitäten („Activities of Daily Living“, ADL) wie etwa der Selbstversorgung (Einkaufen, Haushalt), Verlust der Regelung eigener Finanzen oder einer Mobilisationsschwäche (Evered et al., 2018b).

Die POCD wird nicht explizit in der Liste der „International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision“ (ICD-10) aufgeführt, kann jedoch dem Überbegriff der „leichten kognitiven Störung“ (F06.7) zugeordnet werden (Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, DIMDI 2020). Anders als das POD wird sie im DSM-V nicht namentlich aufgeführt, dort existiert lediglich die „milde kognitive Störung“ als Diagnose (American Psychiatric Association 2013).

Da die Datenerhebung dieser Arbeit vor 2018 begonnen wurde, ist die Nomenklatur der POCD im folgenden Text weiterhin durchgehend beibehalten worden. Die neuere Bezeichnung der „verzögerten neurokognitiven Erholung“ - engl. „delayed neurocognitive recovery“ - (Evered et al., 2018a) wurde hier nicht verwendet.

Monk et al. zeigten in einer umfangreichen Forschungsarbeit mit 1064 Patienten, dass 36,6% jüngere Patienten (18-39 Jahre alt), 30,4% Patienten mittleren Alters (40-59 Jahre) und 41,4% höheren Alters (≥ 60 Jahre) bei Entlassung aus einer Klinik nach nicht-kardiochirurgischen Operationen eine POCD aufwiesen (Monk et al., 2008). In der aktuelleren Literatur wird ebenfalls eine Inzidenz von ca. 40% ohne dezidierte Altersangabe eine Woche postoperativ bei Patienten nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen angegeben (Evered und Silbert, 2018). Nach 3 Monaten liege eine POCD noch bei bis zu 10% aller postoperativen Patienten vor (Evered et al., 2018b), und sie kann nach 1,5 Jahren in bis zu 1% persistieren (Engelhard und Werner 2005). In sehr seltenen Fällen konnte sie sogar noch bis zu 7,5 Jahre postoperativ nachgewiesen werden (Evered et al., 2018b).

Häufig tritt die POCD aus einer zuvor mentalen und körperlichen Gesundheit heraus auf (Evered et al. 2018b). Tritt die POCD erst mit einer Verzögerung von Wochen oder sogar Monaten nach der Operation auf, gestaltet dies die Diagnose insgesamt sehr schwierig. Häufig wird sie dann erst erkannt, wenn der Patient selbst oder seine Angehörigen eine zunehmende Anstrengung und Ermüdung bei der Bewältigung von Alltagsaufgaben bemerken (Krenk und Rasmussen 2011). Klassisch ist aber das unmittelbare Auftreten innerhalb der ersten postoperativen Tage (Rundshagen 2014).

Grundsätzlich kann die POCD in allen Altersgruppen auftreten, tritt aber vor allem bei älteren Patienten auf (Evered et al., 2018b). Die Ursachen sind nach wie vor weitgehend unbekannt, die genauen Mechanismen über die Entstehung sowie fundiertes Wissen über relevante Risikofaktoren fehlen. Weitere Studien sind dringend erforderlich (Feinkohl et al., 2017c). Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die POCD mit einer erhöhten Mortalität, einer abnehmenden Lebensqualität sowie einem vorzeitigen Ausscheiden des Patienten aus dem Berufsleben assoziiert ist (Berger et al., 2015).

POD

Der Begriff „Delir“ wurde erstmals im 1. Jahrhundert nach Christus verwendet und stammt vom lateinischen Wort „delirare“ – „aus der Furche (Lira)/ Spur geraten“ (Gallinat et al., 1999). Es zählt zu den ältesten medizinischen Fachbegriffen; eine detaillierte Beschreibung der Symptome findet sich bereits in den Werken des Hippokrates (Lipowski 1987). Das Delir wird laut ICD-10 definiert als gleichzeitig aufgetretene Störung des Bewusstseins und mindestens zwei weiteren Beeinträchtigungen: Aufmerksamkeitsstörung, Wahrnehmungsstörung, Störung des Denkens, des Gedächtnisses, der Psychomotorik, des Schlaf-Wach-Zyklus oder der Emotionalität (Siegemund et al., 2011). Das POD wird als „sonstige Form des Delirs“ in der ICD-10-Liste (F05.8) sowie im DSM-V als „Delir“ aufgeführt (World Health Organization

2019, Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information, 2020). Die Definition im DSM-V unterscheidet sich leicht von jener im ICD-10: Störung der Aufmerksamkeit und des Bewusstseins, gestörte kognitive Funktion (Sprachstörung, Gedächtnisstörung, Desorientiertheit), rasche Entwicklung und Fluktuation im Tagesverlauf sowie Hinweise auf zerebrale oder systemische Grunderkrankung als Ursache des Störungsbildes. Diese Punkte müssen dabei zur Diagnosestellung des Delirs allesamt erfüllt sein (WHO 2019 und DIMDI 2020).

Das Delir ist gewöhnlich nach Stunden bis Tagen reversibel (Deiner und Silverstein 2009). Das POD bezeichnet weniger eine Sonderform des Delirs, sondern definiert sich durch die spezielle Entstehungssituation; Ausprägung und Klinik ähneln also anderen Formen des Delirs (Gallinat et al., 1999). Das PACU-Delir gilt dabei wiederum als Subtyp des POD: Es handelt sich um ein agitiertes Aufwachverhalten direkt nach Erwachen aus der Allgemeinanästhesie und ist auf den ersten postoperativen Tag limitiert (Beck et al., 2020). Es ist vermutlich unmittelbar auf die Hypnotika und deren Nachwirkung zurückzuführen (Olotu 2022). Bis zu 40% der elektiven Patienten zeigen ein PACU-Delir nach dem Aufwachen aus der Narkose (Beck et al., 2020). Die Inzidenz des PACU-Delirs ist in der Regel am höchsten unmittelbar nach der Extubation und nimmt während der Aufwachraum-Periode in der Regel wieder signifikant ab (Beck et al., 2020). Das POD ist eine akute Erkrankung und tritt zumeist innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage auf, wird jedoch oft erst spät diagnostiziert, da es aufgrund der häufig hypoaktiven Patienten entweder übersehen oder mit einer Demenz verwechselt wird und damit unspezifisch erscheint (Krenk und Rasmussen, 2011). Circa 15-53% der geriatrischen Patienten erleiden nach der Operation ein POD, die Inzidenz-Zahlen in der Literatur schwanken allerdings erheblich aufgrund der Art der Operation sowie weiterer Einflussparameter wie der Anästhesie, dem Patientenalter und vorliegenden Risikofaktoren (Dasgupta und Dumbrell 2006). Noimark beschreibt in seiner Arbeit, dass ein ASA-Score ≥ 3 (Patienten mit schwerer systemischer Erkrankung, Böhmer et al., 2021) mit größerer Wahrscheinlichkeit zu einem POD führt (Noimark 2009). Weitere prädisponierende Faktoren sind z.B. höheres Alter, männliches Geschlecht, Herzinsuffizienz und postoperativer Aufenthalt auf der Intensivstation (Spies et al., 2019), außerdem die Art des Eingriffs (Notfall, lange Operation, hoher Blutverlust mit Transfusionspflicht) sowie möglicherweise das Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren (Aldecoa et al., 2017). Besonders bei geriatrischen Patienten ist das POD die häufigste kognitive Störung nach Allgemeinanästhesien und Operationen (Evered et al., 2018b). Der notfallmäßige Hüftgelenkersatz nach Sturz bei betagten Patienten führt statistisch gesehen am häufigsten zu einem POD (Wang et al., 2015). Die Inzidenz kann dabei bis zu 53% betragen, bei elektiven Operationen ist sie deutlich niedriger (Rizk et al., 2016). Gründe für Stürze sind

häufig Gebrechlichkeit (Frailty), kardiale Begleiterkrankungen, sensorische Einschränkungen und Multimedikation (Noimark 2019). Eine optimale Vorbereitung auf die perioperative Phase ist bei diesen Patienten kaum möglich (Noimark 2019).

Der Aufwachraum stellt eine wichtige Schnittstelle dar. Die Delir Detektion im Aufwachraum macht eine frühe Therapie möglich und verhindert, dass delirante Patienten unerkannt auf die Normalstation verlegt werden (Sharma et al., 2005).

Bei der klinischen Ausprägung des Delirs unterscheidet man zwischen der hypoaktiven und der hyperaktiven Form, wobei das hypoaktive Delir weitaus häufiger auftritt (Janjua et al., 2020). Es zeichnet sich durch eine abnehmende Reaktionsfähigkeit, starke Lethargie und ein insgesamt niedriges Niveau an Aktivität aus. Diese Delir Form wird sehr häufig übersehen und geht deshalb mit einer ungünstigeren Prognose einher, weshalb im Aufwachraum unbedingt Delir Screenings empfohlen werden (Janjua et al., 2020). Das hyperaktive Delir kann hingegen in der Regel schneller detektiert werden, indem sich beispielsweise die Patienten Drainagen oder Katheter ziehen, sich aggressiv oder bettflüchtig zeigen. Dadurch wird meist eine schnellere Behandlung gewährleistet (Koch und Spies 2019).

Das POD kann sich zu einer Langzeitstörung mit dauerhafter Verschlechterung (milde kognitive Einschränkungen, MCI) entwickeln und bringt eine erhöhte Mortalität mit sich, vor allem dann, wenn bereits präoperative kognitive Einschränkungen vorliegen (Koch und Spies 2019). Laut Spies et al. erhöht das POD die 5-Jahres-Mortalität um das Siebenfache (Spies et al., 2019). Verlängerter stationärer Aufenthalt und Rehabilitation stellen außerdem ein gesundheits-ökonomisches Problem dar (Gallinat et al., 1999).

Tabelle 2: Terminologie nach ICD-10

	Gestörte Funktion
POCD (Kognitive Störung): F06.7	Gedächtnis Lernfähigkeit Konzentration
POD: F05.8	Bewusstsein Denken Aufmerksamkeit Wahrnehmung Gedächtnis Psychomotorik Schlaf-Wach-Rhythmus

Tabelle 2 zeigt die Terminologie n. ICD-10 mit entsprechendem Code und klinischer Ausprägung (nach ICD-10/ DIMDI 2020), Abk.: POCD = Postoperative kognitive Dysfunktion, POD = Postoperatives Delir.

1.1.2 Kognition und kognitive Domänen

Der Begriff „Kognition“ (von lateinisch cognoscere, griechisch gignoskein: zu wissen, wahrzunehmen, erkennen) ist die Bezeichnung der Basiselemente des Bewusstseins inklusive aller informationsverarbeitenden Prozesse des Gehirns (Funke und Frensch, 2006). Die Kognition lässt sich in verschiedene Domänen einteilen, welche Teilleistungsbereiche darstellen (Olotu 2022). Im DSM-V werden insgesamt 6 Schlüsseldomänen beschrieben: Aufmerksamkeit, Gedächtnis/ Lernen, Sprache, perzeptiv-motorische Fähigkeiten, Exekutivfunktionen und soziale Kognition (American Psychiatric Association 2013). „Die kognitive Leistungsfähigkeit eines Menschen ist in ihren vielfältigen Interaktionen und Adaptationen ein komplexes Gebilde und beruht auf dem Zusammenspiel verschiedener Teilleistungsbereiche, deren Erforschung vor allem im Bereich der Neuropsychologie liegt“ (Olotu 2022). Diese Teilleistungsbereiche umfassen verschiedene Aspekte wie Problemlösung, Geschwindigkeit von Informationsverarbeitung, Flexibilität und Gedächtnis (Rasmussen et al., 2001).

Es folgt ein Auszug der kognitiven Domänen, welche in dieser Arbeit untersucht und berücksichtigt wurden.

Aus „Olotu, C.: Perioperative Veränderungen der kognitiven Leistung. Anästh Intensivmed 2022“:

Aufmerksamkeit: stellt die Basis der Kognition dar und ermöglicht es dem Individuum, dargebotene Reize auf unterschiedliche Weise wahrzunehmen und zu interpretieren. Die Aufmerksamkeit selektiert demnach, welche Reize wahrgenommen und welche ignoriert werden sollen.

Gedächtnis: umfasst Arbeitsgedächtnis, Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis. Durch die Informationsverarbeitung wird der Lernvorgang ermöglicht. Die Umwandlung von Inhalten aus dem Kurzzeit- in das Langzeitgedächtnis wird Konsolidierung genannt.

Exekutivfunktionen: übergeordnete kognitive Leistungen, die das menschliche Handeln und die Selbstregulierung des Verhaltens steuern (Planung, Entscheidungen treffen, Bewertung von Feedback und Fehlern, Anpassen geplanter Handlungen an veränderte Umstände/ Umgebung, Entwicklung von Problemlösungsstrategien).

Perzeptiv-motorische Fähigkeiten: visuelle Wahrnehmung und visuell-räumliches Vorstellungsvermögen (z.B. Schätzung von Distanzen und Größen im Raum), Schätzen von räumlichen Abständen, Größenverhältnissen und Positionen im Raum.

Für jede einzelne Domäne existieren jeweils validierte neuropsychologische Testverfahren, anhand derer eine signifikante Verschlechterung der Kognitionsleistung in dem jeweiligen Bereich objektiv erfasst werden kann. Während bei einem POD die mangelnde Aufmerksamkeit und Bewusstseinsstörung im Vordergrund stehen, sind bei der POCD meistens die Domänen Gedächtnis und Exekutivfunktionen betroffen (Olotu 2022).

1.1.3 Pathogenese, Ätiologie und Risikofaktoren

Frühere Beobachtungen haben gezeigt, dass sich die Risikofaktoren einer POCD und eines POD bei den Betroffenen größtenteils überschneiden, sodass eine ähnliche zugrundeliegende Pathogenese mit zerebraler Funktionsstörung als gemeinsame Endstrecke vermutet werden kann (Daiello et al., 2019). Diskutiert werden unter anderem neurotoxische Effekte bestimmter Hirnregionen durch die anticholinerge Wirkung vieler Anästhetika sowie die zerebrale Akkumulation des Peptids Amyloid- β unter Anästhetika-Einfluss, welche eine ähnliche Auswirkung wie bei der Alzheimer-Demenz zeigt (Olotu 2022).

Als gesicherte gemeinsame Risikofaktoren für das Auftreten einer POCD und eines POD gelten ein höheres Lebensalter sowie eine umfangreiche Dauer von Operation und Anästhesie (Moller et al., 1998). Vermutet werden außerdem ausgedehnte operative Eingriffe mit hoher Invasivität

(Herzchirurgie, Gefäßchirurgie, Traumatologie) und postoperative Komplikationen mit notwendiger Folgeoperation und/ oder intensivmedizinischer Behandlung (Olotu 2022). Diverse Autoren identifizierten einen ASA-Status ≥ 3 und damit den Alltag zunehmend einschränkende Vorerkrankungen als Einfluss nehmenden Effekt (Monk et al., 2008). Perioperativ verabreichte hohe Opioid-Dosierungen werden ebenfalls als Risikofaktor angenommen (Engelhard und Werner 2005). Mehrere randomisierte, kontrollierte Studien haben bisher keinen Hinweis auf einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten von pNCD und dem Anästhesieverfahren (Allgemeinanästhesie vs. Regionalanästhesie) ergeben (Rundshagen 2014).

POD

Man geht davon aus, dass die Funktionsstörungen in verschiedenen subkortikalen Kerngebieten (Amygdala, Hippocampus, Hirnstamm, Thalamus, präfrontaler Kortex) entstehen (Siegemund et al., 2011). Maldonado stellte 2013 in einer Übersichtsarbeit gängige Erklärungsmodelle zur Pathophysiologie des Delirs vor. Er geht von einem Zusammenspiel von endokrinologischen, inflammatorischen und neurologischen Faktoren aus. Nachfolgend werden einige dieser Erklärungsansätze aufgeführt:

- 1) **Die Neurotransmitter-Hypothese** besagt, dass bei einem Delir ein Ungleichgewicht der Neurotransmitter Acetylcholin, Dopamin und Gammaaminobuttersäure (GABA) vorliegt. Speziell scheinen dabei ein Überschuss an Dopamin sowie ein Mangel an Acetylcholin eine entscheidende Rolle zu spielen (Maldonado 2013). Hier könnte die anticholinerge Potenz vieler Anästhetika ursächlich sein (Olotu 2022).
- 2) **Die inflammatorische Hypothese** beschreibt zerebrale funktionelle und strukturelle Veränderungen während einer Operation, welche durch systemische Freisetzung proinflammatorischer Marker als Reaktion auf den Operationsreiz zu endothelialer Funktionsstörung, Barriere-Verlust der Tight-Junctions und somit gesteigerter Permeabilität und folgender Schädigung der Blut-Hirn-Schranke führen (Olotu 2022). Insbesondere das Zytokin IL-6 (Interleukin-6), welches proinflammatorisch wirkt, führt zu einem akuten Auftreten von Kognitions-, Verhaltens- und emotionalen Störungen (de Rooij et al., 2007).
- 3) **Die endokrinologische Hypothese** besagt, dass chronischer Stress - in diesem Falle das Operationstrauma - über die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse eine erhöhte Cortisol-Ausschüttung verursacht, welche wiederum neurotoxisch durch ischämische Vorgänge mit folgendem Zelltod wirken kann (Maldonado 2013).

- 4) **Die Hypothese des neuronalen Alterungsprozesses** beschreibt eine erhöhte Vulnerabilität für kognitive Störungen im höheren Alter durch physiologische Veränderungen des zerebralen Blutflusses, abnehmender Neuronen-Dichte sowie reduzierter zerebraler Signalübertragungen (Maldonado 2013).

Inouye et al. entwickelten bereits im Jahr 1990 ein Konzept, das präzipitierende (=klinikbezogene) sowie prädisponierende (=patientenbezogene) Risikofaktoren für das POD erfasst. Dieses Modell findet heutzutage noch vielerorts Anwendung (Inouye et al., 1999).

Präzipitierende Risikofaktoren

Als präzipitierende Risikofaktoren gelten: Hospitalisierung per se, perioperative Verwendung eines Blasenkatheters, Mangelernährung und Dehydratation, Polypharmazie, respiratorische sowie urogenitale Infekte (Inouye 1999). Eine längere präoperative Flüssigkeitskarenz, die perioperative Verabreichung anticholinergischer Medikamente, postoperativer Schmerz sowie Schlaflosigkeit sind weitere Risikofaktoren (Luetz et al., 2012).

Prädisponierende Risikofaktoren

Als prädisponierende Risikofaktoren gelten: vorbestehende kognitive Störungen, männliches Geschlecht, vollständige oder teilweise vorhandene Immobilität sowie Verlust oder teilweiser Verlust der Hör- und Sehfähigkeit (Luetz et al., 2012). Perioperativ vorhandene Elektrolytstörungen zählen ebenfalls zu den prädisponierenden Risikofaktoren (Zakriya et al., 2002).

Patienten nach kardiochirurgischen und orthopädischen Operationen sind besonders gefährdet; hier tritt etwa bei der Hälfte aller Patienten ein POD auf (Gallinat et al., 1999).

Benzodiazepine, Barbiturate und Ketamin können als Anästhetika aufgrund ihrer psychotropen Wirkung an der Entwicklung eines POD beteiligt sein (Engelhard und Werner 2005). Die Narkosetiefe, gemessen mittels Bispectral-Index (BIS) Monitoring, konnte außerdem in diversen Studien als Prädiktor für ein POD bei BIS-Werten ≤ 20 identifiziert werden und wird heutzutage als intraoperative Überwachungsmaßnahme vielerorts empfohlen (Radtko et al., 2013).

POCD

Die Genese der POCD scheint multifaktoriell (Krenk und Rasmussen 2011). Es gibt verschiedene Erklärungsansätze, die denen des Delirs ähneln. Die Neurotransmitter-Hypothese, die inflammatorische Hypothese sowie die endokrinologische Hypothese werden ebenfalls zur Pathophysiologie einer POCD herangezogen (Rasmussen et al., 2005). Kommt es beispielsweise zu einem Defizit an Acetylcholin, kann es in der Folge zu einer Beeinträchtigung von Gedächtnisleistung und Lernverhalten kommen (Hsieh 2008). Rasmussen et al. vermuten ähnlich wie beim Delir auch hier einen Zusammenhang mit einem erhöhten endokrinen Stresslevel oder gestörter zirkadianer Rhythmik mit folgender festgestellter Cortisol-Ausschüttung bei POCD-Patienten (Rasmussen et al., 2005). Desweiteren werden eine zerebrale Ischämie sowie eine Zytokin-assoziierte Inflammation des Hippocampus als Ursache vermutet (Linstedt et al., 2002, Wan et al., 2007). Im Tiermodell mit Ratten konnten Wan et al. diesen Zusammenhang zeigen: das Erinnerungsvermögen sowie die räumliche Orientierung der Tiere war in den ersten beiden postoperativen Wochen stark beeinträchtigt, sodass diese ihre gewohnten Aufenthaltsplätze nicht mehr aufsuchten. Parallel konnte ein erhöhter Interleukin-6 Plasmaspiegel festgestellt werden (Wan et al., 2007).

Das bereits erwähnte Amyloid- β zeigt eine Assoziation mit der Alzheimer-Demenz und konnte ebenfalls in erhöhter Konzentration im Blutplasma bei POCD-Patienten nachgewiesen werden (Li et al., 2014). Bei einer balancierten Anästhesie mit Sevofluran und Desfluran konnte eine erhöhte postoperative Konzentration bei älteren Patienten ≥ 65 Jahre mit pNCD gezeigt werden. Dabei zeigte sich eine signifikante Verschlechterung der Mini Mental State Examination (MMSE, Meineke et al., 2014). Ein bisher zu wenig erforschtes Gebiet ist die genetische Prädisposition (Abildstrom et al., 2004). Abildstrom et al. gehen stark davon aus, dass aufgrund des genetischen Profils eine Veranlagung für eine POCD vorliegen könnte. Einziges bisher untersuchtes Gen ist dabei das Apolipoprotein E4 (ApoE4), ein Gen, von dem eine Assoziation mit Alzheimer-Demenz vermutet wird (Abildstrom et al., 2004). Bisherige Hypothesen zeigen Hinweise, dass das Epsilon4-Allel des ApoE4 mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung einer POCD vergesellschaftet sein könnte (Abildstrom et al., 2004). Diskutiert werden außerdem die Inzidenz und Stärke einer POCD in Zusammenhang mit der individuellen Vulnerabilität der Patienten sowie des Umfangs der anästhesiologischen sowie chirurgischen Versorgung: so können multimorbide Patienten bereits durch den reinen Vorgang der Hospitalisation ein pNCD entwickeln, während Patienten ohne entsprechende Prädisposition keine messbare Verschlechterung zeigen (Engelhard und Werner 2005).

Was den anästhesiebezogenen Einfluss betrifft, beschrieb P.D. Bedford die POCD bereits im Jahr 1955 als „Adverse cerebral Effect of Anesthesia on old People“ im Lancet (Bedford 1955). Laut einer Metaanalyse aus dem Jahr 2010 konnte bei einer Analgosedierung allerdings kein signifikanter Vorteil im Vergleich zur Allgemeinanästhesie gezeigt werden (Belrose und Noppens 2019).

Im Jahr 1998 wurde die groß angelegte Multicenter-Studie ISPOCD1 (The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) als eine der umfangreichsten und repräsentativsten Studien zum Thema POCD veröffentlicht: Bei mehr als 1000 Patienten wurde das Auftreten einer POCD nach großen nicht-kardiochirurgischen Operationen auf mögliche Risikofaktoren untersucht (Moller et al., 1998). Als gesicherte Risikofaktoren für das Auftreten einer POCD wurden zusätzlich festgelegt: niedriges Bildungsniveau, perioperative respiratorische Infekte, postoperative Sepsis (Moller et al., 1998). Zu den potenziell modifizierbaren, laut Studienlage nicht gesicherten Risikofaktoren zählen außerdem das metabolische Syndrom, Nikotinabusus, Diabetes Mellitus, ein verlängerter Klinikaufenthalt sowie vorausgegangene zerebrale vaskuläre Ereignisse ohne Residuen (Berger et al., 2015, Borchers et al., 2019). Vermutet wird, dass es sich beim POD als Frühmanifestation einer postoperativen kognitiven Störung bereits um den Beginn eines längerfristigen Prozesses handeln könnte (Borchers et al., 2019). Dieser kann unter anderem mit Entstehung einer POCD in eine fortbestehende kognitive Einschränkung münden und stellt somit einen Risikofaktor für die POCD dar (Daiello et al., 2019).

1.1.4 Diagnostik

POCD

Laut aktueller Empfehlungen von Evered et al. wird die Diagnose zum einen gestützt, indem Angehörige, Behandler sowie der Patient selbst den Verdacht auf ein pNCD äußern (Evered et al., 2018b). Anschließend werden die ADL bewertet sowie eine neuropsychologische Testbatterie eingesetzt. Ist das Ergebnis der Testbatterie gemäß Definition nach Auswertung schlechter als präoperativ, kann eine POCD nach aktueller Definition diagnostiziert werden. Liegen keine präoperativen Testwerte vor, wird von einer Normstichprobe ausgegangen (Evered et al., 2018b). Von einem schweren pNCD, bzw. POCD kann bei reduzierten ADLs ausgegangen werden, beim milden pNCD bzw. POCD sind die ADLs erhalten geblieben (Olotu 2022). Die empfohlenen objektiven Tests erfassen die kognitiven Domänen und sollten es ermöglichen, sogar leichte Nuancen an kognitiven Defiziten aufzudecken (Krenk und Rasmussen 2011). Die ISPOCD1-Forschungsgruppe hat im Jahr 1998 konkrete Empfehlungen

bezüglich der anzuwendenden Tests gegeben (Moller et al., 1998). Diese basieren auf einer charakteristischen Testbatterie, beschrieben von Moller et al.. Sie enthält 4 Tests: den Worte-Lernen Test (entspricht California Verbal Learning Test sowie Rey Auditory Learning Test), den Trail Making Test, den Stroop Colour Word Test und den Letter Digit Coding Test (Moller et al., 1998). Diese Tests korrelieren mit dem Alter und der Intelligenz und sind besonders gut zur Bewertung der kognitiven Funktion geeignet (Biedler et al., 1999). Es gibt zahlreiche weitere etablierte Testverfahren wie zum Beispiel den Grooved Pegboard Test sowie den Digit Span Forward und Backward Test (Rasmussen et al. 2001). Grundlage für die Berechnung ist die Methode des „kombinierten Z-Werts“, entwickelt und beschrieben von Rasmussen: für jeden Studienteilnehmer wird in den einzelnen kognitiven Subtests ein individueller Z-Score berechnet; eine detaillierte Erklärung folgt in Kap. 2.5.2 (Rasmussen et al., 2001). Die beschriebenen Tests sind mit 45-60 Minuten Dauer zeitaufwändig und häufig im klinischen Alltag schwer realisierbar (Borchers et al., 2019). Dementsprechend fehlt oft sowohl die Diagnose einer POCD als auch eine geeignete interdisziplinäre Weiterbehandlung (Borchers et al., 2019). Allgemeines Ziel sollte vor dem Hintergrund der aufwändigen Diagnosestellung in Zukunft sein, Risikogruppen zu definieren, um die Wahrscheinlichkeit eines Auftretens zu minimieren (Newman et al., 2007). Für alle älteren Patienten gibt es mittlerweile eine Leitlinienempfehlung für die präoperative Erfassung des kognitiven Status, um etwaige postoperative Verschlechterungen besser einordnen zu können (Olotu 2022). Unschärfen bei der Diagnosestellung bestehen teilweise bei den verwendeten Subtests der Testbatterien, den optimalen Zeitpunkten für die Wiederholung der Messungen sowie den verwendeten statistischen Methoden zur Auswertung (Newman et al., 2007).

POD

Was das POD betrifft, erfolgt die Diagnose rein klinisch (Krenk und Rasmussen, 2011). Neben dem DSM-V gelten die Kriterien des ICD-10 zur Diagnose als Goldstandard (Janjua et al., 2020, WHO 2019). Die große Bandbreite der Symptome vom nahezu unauffälligen Zustand über Zurückgezogenheit bis zu psychomotorischem unruhigen Verhalten kann die Diagnosestellung erschweren (Siegemund et al., 2011). Vor allem die häufiger (44%) vorkommende hypoaktive Form des Delirs wird durch den klinisch oft inapparenten Verlauf im Gegensatz zum hyperaktiven Delir (2%) meist übersehen (Luetz et al., 2012). Diese Bandbreite der Symptome zeigt, dass für die Erfassung und Diagnostik ein hoch sensitives Erfassungsinstrument notwendig ist (Luetz et al., 2012). Im klinischen Alltag wird eine Vielzahl diagnostischer Verfahren eingesetzt. Fest etabliert sind die „Confusion Assessment Method“ (CAM) und deren Subtest für Intensivstationen, die CAM-ICU, sowie die „Nursing

Delirium Screening Scale“ (Nu-DESC), welche als Delir-Screening-Instrument für Pflegekräfte validiert wurde (Luetz et al., 2012). Die CAM-ICU wurde als der zuverlässigste Test zum Delir Screening erfasst und ist am weitesten verbreitet (Krenk und Rasmussen, 2011). Der Test zeichnet sich in publizierten Studien mit einer guten bis sehr guten Validität der Delir Detektion aus, lässt sich optimal in klinische Routineabläufe integrieren, ist schnell erlernbar und durch ärztliches und pflegerisches Personal bettseitig einfach durchführbar (Luetz et al., 2012). Verschiedene Studien zeigten, dass auch nach einer kurzen Einführungsphase die Dauer des Tests kaum länger als drei Minuten betrug (Guenther et al., 2021). Verglichen mit der neuropsychologischen Auswertung anhand der DSM-V Kriterien zeigte sich allerdings neben einer hohen Spezifität eine reduzierte Sensitivität (Luetz et al., 2012).

1.1.5 Folgen postoperativer kognitiver Defizite

PNCD haben einen immensen Einfluss auf die Nachbehandlung: Sie können den gesamten stationären Aufenthalt verlängern und somit zusätzliches Personal binden. Zu den längerfristigen Folgen zählen unter anderem eine Einschränkung in der Bewältigung von Alltagsaktivitäten und somit nicht selten die Verlegung in eine Pflegeeinrichtung (Müller et al., 2004).

POCD

Eine POCD, die sich innerhalb einer Woche nach der Operation entwickelt, führt statistisch betrachtet zu einem erhöhten Risiko, frühzeitig aus dem Arbeitsleben auszusteigen (Steinmetz et al., 2009). Tritt die POCD 3 Monate postoperativ in Erscheinung, sind zusätzliche signifikante Behinderungen bei Aktivitäten des alltäglichen Lebens möglich (Moller et al., 1998).

POD

Das POD entsteht in der Regel innerhalb der ersten 3 postoperativen Tage, die Symptome verschwinden meist nach wenigen Stunden oder Tagen wieder (Deiner und Silverstein 2009). Es geht - wenn nicht zeitnah behandelt – mit einer erhöhten Komplikations- und Mortalitätsrate einher; der notwendige Klinik- bzw. Intensivstationsaufenthalt kann sich somit deutlich länger gestalten (Borchers et al., 2019). Vor allem beim hypoaktiven Delir haben Patienten statistisch betrachtet eine signifikant längere stationäre Aufenthaltsdauer (Krenk und Rasmussen 2011). Aus diesen Gründen ist die Vermeidung bzw. die Senkung der Inzidenz des POD für die

Patienten wichtig und kann zusätzlich die ökonomische Belastung der Kliniken reduzieren (Michels et al., 2015).

1.2 Kardiovaskuläres Risikoprofil

Angelehnt an die aktuelle Leitlinie der „European Society of Cardiology“ und der „International Atherosclerosis Society (2016)“ wurden für KVRV folgende Risikofaktoren definiert (aus Herold Innere Medizin 2022): 1. das Lebensalter (bei Männern ≥ 45 Jahre, bei Frauen ≥ 55 Jahre), 2. männliches Geschlecht, 3. Dyslipoproteinämie mit LDL-Erhöhung (Low-Density-Lipoprotein) oder niedrigem HDL-Spiegel (High Density Lipoprotein), 4. Arterielle Hypertonie, 5. Diabetes Mellitus, 6. Nikotinabusus, 7. Koronare Herzkrankheit (KHK) und 8. Myokardinfarkte bei erstgradigen Angehörigen. Weitere Risikofaktoren sind: Adipositas (mit abdomineller Fettverteilung), Bewegungsmangel sowie niedriger sozioökonomischer Status und obstruktive Schlafapnoe.

In dieser Arbeit wurden die KVRV Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Nikotinabusus, Adipositas, körperliche Aktivität und Bildung in Zusammenhang mit pNCD näher betrachtet. Durch die homogene, fast rein männliche Studienpopulation unserer Arbeit wurde außerdem erhöhte Aufmerksamkeit auf das männliche Geschlecht als weiteren Risikofaktor gelegt.

1.2.1 Auswirkung von kardiovaskulären Risikofaktoren auf die Kognition

Diabetes Mellitus, arterielle Hypertonie, Hypercholesterinämie und Nikotinabusus sind die Hauptrisikofaktoren kardiovaskulärer Akutereignisse wie Koronarsyndrom und / oder Schlaganfall sowie chronischer Manifestationen wie Atherosklerose, KHK und / oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK, Erbel et al., 2008). Hinzu kommen gesundheitsrelevante Aspekte des Lebensstils als zusätzliche Einflussfaktoren wie körperliche Inaktivität und Übergewicht (Erbel et al., 2008). Jährlich sterben schätzungsweise 11 Millionen Menschen weltweit an den Folgen des metabolischen Syndroms, definiert als metabolischer Symptomenkomplex aus viszeraler Adipositas, arterieller Hypertonie, abnormaler Nüchtern-Plasmaglukose / Insulinresistenz und Dyslipoproteinämie (Feinkohl et al., 2019). Das männliche Geschlecht ist dabei weitaus häufiger betroffen als das weibliche (Chang et al. 2018). Auch im Kontext mit einem POD gilt das männliche Geschlecht erwiesenermaßen als ein etablierter nicht-modifizierbarer Risikofaktor (Noimark 2009). Im Zusammenhang mit dem Auftreten kognitiver Funktionsverluste scheint das metabolische Syndrom ebenfalls eine Rolle

zu spielen (Feinkohl et al., 2019). Yaffe und Kollegen zeigten, dass sich bei gleichzeitigem Vorliegen mehrerer KVERF die Wahrscheinlichkeit einer negativen Auswirkung auf die Kognition sogar potenzieren kann. Dies konnte anhand von Gedächtnistests, Prüfung der Exekutivfunktionen sowie der gemessenen Übungsgeschwindigkeit an zwei unterschiedlichen Messzeitpunkten mit einer Latenz von 5 Jahren bei 5% der Probanden nachgewiesen werden (Yaffe et al., 2020). Van den Berg et al. konnten wiederum in einer Übersichtsarbeit die stärkste Assoziation kognitiver Defizite mit dem Diabetes Mellitus und der arteriellen Hypertonie feststellen. Es zeigten sich Defizite in allen Domänen, wobei die Ergebnisse von Gedächtnis und Exekutivfunktionen besonders signifikant waren (van den Berg et al., 2009). Obwohl das hohe Alter nachweislich der Hauptrisikofaktor für kognitive Defizite ist, gibt es zunehmend Erkenntnisse darüber, dass KVERF ebenfalls eine tragende Rolle zu spielen scheinen (van den Berg et al., 2009). DeBette et al. wiesen bei Probanden mit Adipositas, arterieller Hypertonie, Diabetes Mellitus sowie Nikotinabusus morphologische zerebrale Veränderungen wie Substanzverlust, Hippocampusatrophie sowie Pathologien des Marklagers nach. Außerdem lagen Jahre nach Studienende noch Verschlechterungen der Exekutivfunktionen vor, welche einen Rückschluss auf Adipositas und arterielle Hypertonie als signifikante Risikofaktoren zeigen konnten. Analysiert wurden dabei mehr als 1000 Probanden (DeBette et al. 2011). Hudetz et al. konnten die Hypothese einer Assoziation zwischen metabolischem Syndrom und kognitiver Verschlechterung anhand einer kleinen Kohorte (n=60) stützen, indem sie mithilfe einer Testbatterie die Gedächtnis- sowie Exekutivfunktionen vor und ein Monat nach nicht-kardiochirurgischen elektiven Eingriffen erhoben. Dabei war der Ausbildungsstand ausgewogen, das Alter betrug ≥ 55 Jahre. Die Art der Geschlechterverteilung ist nicht bekannt (Hudetz et al., 2011).

Im Folgenden werden Assoziationen zwischen KVERF und Kognitionsdefiziten, sowohl mit als auch ohne Beteiligung eines operativen Eingriffs und jeweiliger Evidenz bezüglich POCD und POD, gemäß aktueller Literatur, aufgelistet.

Adipositas

Übergewicht und Adipositas stellen eine fortschreitende globale Herausforderung dar: die weltweite Inzidenz für Übergewicht hat sich seit den 1970er Jahren nahezu verdreifacht, heutzutage ist jeder dritte Erwachsene übergewichtig (Chang et al., 2018). Laut der Studie „Übergewicht und Adipositas in Deutschland – Ergebnisse der Studie GEDA“ aus den Jahren 2019 und 2020 sind insgesamt 53,5% der Bevölkerung von Übergewicht einschließlich Adipositas betroffen: davon sind 60,5% männlichen und 46,6% weiblichen Geschlechts

(Schienkiewitz et al., 2022). Übergewicht wird ab einem BMI ≥ 25 kg/m², Adipositas ≥ 30 kg/m² definiert (Schienkiewitz et al., 2022). Deutschland zählt weltweit zu den zehn Ländern mit den meisten übergewichtigen Einwohnern (Mensink et al., 2013). Zahlreiche zum Teil groß angelegte Studien belegen einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer Adipositas und kognitiven Defiziten (Gunstad et al., 2007). In einer Datenrecherche mit 408 sonst gesunden erwachsenen Probanden im Alter zwischen 20-82 Jahren zeigten diejenigen mit erhöhtem BMI ≥ 25 kg/m² schlechtere Exekutivfunktionen sowie Aufmerksamkeitsdefizite in den neurokognitiven Tests (Gunstad et al., 2007). Ähnlich signifikante Ergebnisse erzielten Cournot et al. hinsichtlich Wortlistenlernens mit resultierender verzögerter Wiedergabe, welche das Gedächtnis repräsentiert. Es wurden 2223 gesunde Probanden im Rahmen einer prospektiven Studie auf Gedächtnisfunktion und Aufmerksamkeit getestet. Ein höherer BMI war auch hier mit schlechteren Testergebnissen vergesellschaftet (Cournot et al., 2006). Diverse kognitive Domänen schienen von Übergewicht beeinträchtigt, was Gunstad et al. im Jahr 2010 anhand des CVLT, Trail Making Test sowie dem Digit Span Test nachweisen konnten (Gunstad et al., 2010). Pathophysiologisch bewirkt die Adipositas einen pro-inflammatorischen Dauerzustand, welcher durch ständig zirkulierende inflammatorische Zytokine charakterisiert ist (Park et al., 2005) und somit die Entstehung von pNCD fördern könnte (Peng und Ouyang 2013). Lachmann et al. gingen deshalb vom Übergewicht als ernst zu nehmenden Risikofaktor für eine POCD aus, konnten dies in drei einzelnen randomisierten kontrollierten Studien im Jahr 2017 jedoch nicht belegen. Sie erwähnen hingegen den Verdacht auf einen „Obesity-Paradoxon“ mit einem protektiven Effekt des Übergewichts die Kognition betreffend vor allem im höheren Alter. Grundlage war die Whitehall II Study mit ≥ 1000 Probanden, welche ein höheres Demenz-Risiko für 50-Jährige mit Übergewicht als für 60-70-Jährige mit Übergewicht zeigte (Lachmann et al., 2018).

Arterielle Hypertonie

Es gibt zahlreiche großangelegte Studien, die den Zusammenhang einer arteriellen Hypertonie mit kognitiven Defiziten belegen (Knopman et al., 2001). Bereits im Jahr 1987 startete die „ARIC-Study (Atherosclerosis Risk in Communities)“, in welcher bei mehr als 10.000 Probanden zwischen 47 und 70 Jahren nachgewiesen werden konnte, dass die arterielle Hypertonie klar mit einer kognitiven Verschlechterung in Verbindung gebracht werden konnte. Es gab 2 Messzeitpunkte mit zeitlichem Abstand von 6 Jahren. Signifikant war eine Assoziation mit schlechteren Testergebnissen im Digit Symbol Subtest (DSS) bei hypertensiven Probanden im Rahmen einer Reihe standardisierter neuropsychologischer Testungen. Beim DSS werden verschiedene Symbole Zahlen innerhalb von 90 Sekunden zugeordnet; er ist ein Subtest des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE, Knopman et al., 2001).

Bei neu aufgetretener arterieller Hypertonie werden Interventionen vor dem 60. Lebensjahr empfohlen, auch um die Wahrscheinlichkeit für eine kognitive Verschlechterung im höheren Alter zu senken (Knopman et al., 2001). Reinprecht et al. konnten in einem schwedischen Follow-Up über 13 Jahre mit ausschließlich männlichen hochbetagten Probanden zeigen, dass vor allem ein erhöhter diastolischer Blutdruck mit späteren Kognitionsverlusten assoziiert ist (Reinprecht et al., 2003). Langzeit-Hypertonie kann zu zerebralen Vasospasmen, zerebraler Ischämie, Nekrose und Atrophie führen (Forette et al., 1998). In der „SPRINT MIND Studie“, einer randomisierten und kontrollierten Langzeit-Hypertonie-Studie aus dem Jahr 2015 in den USA und Puerto Rico mit 2800 Probanden, wurde berichtet, dass intensive Blutdruckkontrollen mit einem systolischen Zielwert $\leq 120\text{mmHg}$ das Risiko einer MCI sowie der Entwicklung einer Demenz signifikanter reduzierten als ein Zielwert $\leq 140\text{mmHg}$. Es fanden regelmäßige Screenings des Gedächtnisses, Lernprozesses und der Arbeitsgeschwindigkeit statt. Eine MCI wurde bei Verschlechterung mindestens einer kognitiven Domäne definiert. Die Probanden waren im Schnitt 67,9 Jahre alt (Kjeldsen et al., 2018). DeRight et al. beschrieben 2015 signifikante Defizite der Domäne Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit bei vorliegender arterieller Hypertonie sowie gesondert vorliegendem erhöhten systolischen Blutdruck, dies zeigten Untersuchungen an Patienten zwischen 2005-2008 in ihrer mittleren Lebenszeit (DeRight et al., 2015).

Dyslipoproteinämie

Bei der Dyslipoproteinämie kommt es zu Abweichungen von HDL-, LDL- sowie Triglycerid-Werten im Blutplasma. Cholesteroll hat ein atherogenes sowie proinflammatorisches Potential; es konnte nachgewiesen werden, dass niedrige HDL-Plasmaspiegel, hohe LDL-Plasmaspiegel sowie hohe Plasma-Triglyceride mit einem erhöhten Risiko, an kognitiven Defiziten im

höheren Alter zu leiden, assoziiert sind. Vor allem in Verbindung mit der Alzheimer-Demenz zählt die Dyslipoproteinämie als Risikofaktor (Feinkohl et al., 2018).

Laut Nägga et al. ist davon auszugehen, dass eine Dyslipoproteinämie mit Auftreten im mittleren Lebensalter Jahre später zu kognitiven Erkrankungen wie der Alzheimer-Demenz führen kann. Dies basiere auf der pathophysiologischen Erklärung der sich langsam über die Jahre bildenden β -Amyloid- und Tau-Proteine in neuronalem Gewebe bei den zuvor noch kognitiv unauffälligen Betroffenen (Nägga et al., 2018).

Diabetes Mellitus

Nicht nur Erkrankungen der Nieren, des kardiovaskulären Systems sowie Wundheilungsstörungen sind das Resultat permanent erhöhter Glucose-Werte: chronisch hohe Glucose-Werte sind regelhaft assoziiert mit einem erhöhten Risiko für zukünftige kognitive Defizite. Auch Bewegungsmangel und Bildungsstatus scheinen bei der Genese eine Rolle zu spielen (Feinkohl et al., 2019). Bis zu einem Alter von 85 Jahren zeigt sich außerdem eine männliche Dominanz der Erkrankung (Herold Innere Medizin 2022). Patienten mit einem vorliegenden Diabetes Mellitus haben ein 50-140% erhöhtes Risiko, an einer Demenz zu erkranken (Feinkohl et al., 2015). Ein um 1% erhöhter HbA1C-Wert bedeutet laut Feinkohl et al. bereits ein um 21% erhöhtes Risiko für eine beschleunigte kognitive Verschlechterung, sowohl bei Patienten mit vorliegendem Diabetes Mellitus als auch ohne Diabetes Mellitus (Feinkohl et al., 2015). Bei kritisch kranken Intensivpatienten, die ein Delir entwickelt haben, zeigten sich außerdem signifikant höhere Glucose-Werte als bei Nicht-Deliranten (Heymann et al., 2007). Am ehesten kommt es bei permanent erhöhter Blutglucose zu neurotoxischen Effekten mit Beeinträchtigung der neuronalen Funktion; die zusätzliche systemische Inflammation durch den Operationsreiz kann pNCD wie eine POCD begünstigen (Lachmann et al., 2018). Wu et al. konnten bei Probanden sowie im Tiermodell mit Rhesusaffen und Mäusen zeigen, dass ein vorliegender Diabetes Mellitus mit regelmäßig erhöhten Blutglucose-Werten häufiger zu zerebralen Infarkten mit Dysfunktion des Hippocampus führt als bei Probanden ohne Diabetes Mellitus (Wu et al., 2008). Der Hippocampus gilt als wichtige Gedächtniszentrale (Wu et al., 2008). Dem Diabetes Mellitus wird außerdem eine negative Korrelation mit den Domänen Gedächtnis und Exekutivfunktion nachgesagt (DeRight et al., 2015). Sowohl Hypo- als auch Hyperglykämien sollten vermieden werden und scheinen schädlich für die Glucose-sensible zerebrale Funktion (Hermanides et al., 2018). Erhöhte Aufmerksamkeit sollte auch der Wichtigkeit der Therapie potentieller zusätzlich vorliegender kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Diabetes Mellitus Typ-II Patienten gelten (Feinkohl et al., 2015): Es konnte nachgewiesen werden, dass bei zusätzlich zum Diabetes Mellitus vorliegender

arterieller Hypertonie und einer langjährigen Nikotinabhängigkeit das Auftreten kognitiver Einschränkung zusätzlich erhöht ist (Feinkohl et al., 2015). Es ist unklar, ob nur die dauerhafte Hyperglykämie oder sogar intermittierende präoperative hypoglykämie Episoden das Risiko postoperativer kognitiver Defizite erhöhen (Feinkohl et al., 2015). In der Literatur wird zum Teil ein perioperativer Glucose-Wert zwischen 80 mg/dl und 120 mg/dl als Ziel empfohlen, um einer erhöhten Mortalität vorzubeugen. Dies konnte bei intensivmedizinischen Patienten gezeigt werden (Engelhard und Werner 2005). Neuere Arbeiten belegen hingegen eine erhöhte Mortalität bei eben diesen Grenzwerten und empfehlen eine Interventionsgrenze erst ab einem Glucose-Wert ≥ 180 mg/dl (Maerz und Akhtar 2011).

Nikotinabusus

Es existieren verschiedene neurobiologische Mechanismen, die akuten und chronischen Nikotinkonsum sowie den Nikotinentzug betreffen (Singer et al., 2011).

Durch Nikotinkonsum kommt es zu einer vermehrten Freisetzung nahezu aller zerebralen Neurotransmitter (Singer et al., 2011). Sowohl die akute als auch die chronische Nikotinzufuhr sowie die Abstinenz können zu Stimmungsschwankungen, Erregungszuständen und einem negativen Einfluss auf die kognitive Funktion führen (Campos et al., 2016). Kurzzeitig soll Rauchen zu einer Verbesserung von kognitiven Funktionen, wie etwa dem Gedächtnis und der Aufmerksamkeit, führen. Raucher berichten dabei von Wohlbefinden, Angstreduktion und Erhöhung von Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnisleistung nach Nikotinkonsum (Singer et al., 2011). Diese kognitiv protektive Wirkung ist wie folgt zu erklären: Nikotin aktiviert das cholinerge System; die Expression inflammatorischer Zytokine wie IL-1 β (Interleukin-1 β), IL-2 (Interleukin-2), IFN- γ (Interferon- γ) sowie TNF- α (Tumornekrosefaktor- α) wird durch vagale Prozesse supprimiert und somit eine inflammatorische Antwort unterdrückt; dies konnte in Tierversuchen gezeigt werden (Wang et al., 2019). In der längerfristigen Beobachtung zeigt sich der Nikotinkonsum hingegen schädlich auf kognitive Funktionen: Das chronische Rauchen beeinflusst das Hippocampus gesteuerte Arbeitsgedächtnis stark (Campos et al., 2016). Es kann zu Schädigungen der weißen Substanz führen, welche mit der Entstehung von Demenz oder einem erhöhten Schlaganfall-Risiko assoziiert sind (DeRight et al., 2015). Bei einem Nikotinentzug konnte eine abnehmende Leistung der Psychomotorik und kognitiver Aufgaben beobachtet werden. Dazu gehören Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen sowie Lern- und Gedächtnisdefizite (Campos et al., 2016). Man konnte zeigen, dass starkes Rauchen zu einer Verschlechterung der kognitiven Funktion im mittleren Alter führt. Je früher der Nikotinabusus beginnt, desto stärker ist der neurotoxische Effekt (Campos et al., 2016).

Zigarettenrauchen spielt eine große Rolle bei der Entstehung von Atherosklerose und der damit verbundenen abnehmenden arteriellen Gefäßwandelastizität (Noimark 2019). Dies wirkt sich auch auf die zerebrale Funktion aus (Noimark 2019). Feinkohl et al. wiesen 2015 nach, dass bei moderatem bis starkem Nikotinabusus mit mehr als 10 Pack Years das Risiko für eine beschleunigte kognitive Verschlechterung um 64% erhöht ist. Pro zusätzlichem Pack Year nehme das prozentuale Risiko für eine kognitive Verschlechterung innerhalb der nächsten 4 Jahre um weitere 1% zu (Feinkohl et al., 2015).

Körperliche Aktivität

Viele Wissenschaftler gehen davon aus, dass ein langfristiger aktiver, gesunder Lebensstil dabei helfen kann, die Entwicklung kognitiver Defizite im hohen Alter zu verlangsamen (Blondell et al., 2014). In diversen Studien konnte nachgewiesen werden, dass regelmäßige körperliche Aktivität, gesunde Ernährung sowie kontinuierliches kognitives Training einen signifikanten protektiven Effekt gegen kognitive Erkrankungen bewirken (Brasure et al., 2018). Hauptsächlich wurde bisher eine positive Assoziation mit der Alzheimer-Demenz konstatiert, zum Delir liegen vereinzelte, ähnliche Ergebnisse vor (Lee et al., 2019). Grundsätzlich reiche laut Guure et al. eine moderate regelmäßige sportliche Betätigung zur Prophylaxe sämtlicher kognitiver Erkrankungen aus (Guure et al., 2017). Yang et al. beschreiben, dass regelmäßiges körperliches Training mit einem 28% geringeren Delir-Risiko assoziiert sei (Yang et al., 2008). Je früher mit sportlicher Aktivität im Leben begonnen werde, desto größer sei der kognitive Benefit (Brasure et al., 2018).

Die Assoziation von sportlicher Aktivität und kognitiven Defiziten ist sehr komplex; es ist bisher unklar, ob ein direkter Einfluss auf die Kognition etwa durch eine verbesserte Perfusion oder lediglich ein indirekter Effekt durch die Reduktion der Risikofaktoren besteht (Brasure et al., 2018). Bei weiblichen sportlichen Probanden konnte eine signifikant abnehmende Mortalität pro 1000 verbrannten Kilokalorien pro Woche nach sportlicher Aktivität gezeigt werden (Lee et al., 2019).

Ausbildung

Der Einfluss beruflichen Erfolgs auf die kognitiven Fähigkeiten durch eine höhere schulische Ausbildung ist allseits bekannt und vielseitig erforscht (Manly et al., 2010).

Eine längere Ausbildung ist häufig vergesellschaftet mit einer besseren kognitiven Leistungsfähigkeit im Beruf; es ist allerdings unklar, inwieweit Personen mit längerer Ausbildungsdauer vor späteren kognitiven Defiziten geschützt sind (Lenehan et al., 2013). Zu diesem Thema wurden mehrfach Studiendaten unterschiedlicher Domänen kognitiv gesunder

Probanden veröffentlicht. Größtenteils konnte dabei ein protektiver Effekt von längerer Bildungsdauer auf altersassoziierte kognitive Defizite ausgeschlossen werden. Altersassoziierte kognitive Defizite werden als physiologisch betrachtet und lassen Rückschlüsse auf die Bildungsdauer nur schwer zu (Lenehan et al., 2013). Steinmetz et al. berichten über eine unverändert hohe Mortalität bei POCD-Patienten trotz hohem Ausbildungsniveau (Steinmetz et al., 2009). Johnson et al. konnten ebenfalls keinen Zusammenhang zwischen Ausbildung und kognitiven Defiziten zeigen (Johnson et al., 2002).

1.3 Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, anhand geeigneter Testverfahren festzustellen, ob pNCD – im Speziellen eine POCD und ein PACU-Delir – bei Patienten mit vorbestehenden KVRf nach nicht-kardiochirurgischen Operationen häufiger auftreten als bei Patienten ohne diese Risikofaktoren.

Hypothese

Postoperative Einschränkungen wie die POCD und das PACU-Delir treten bei Patienten mit vorliegenden KVRf signifikant häufiger auf als bei Patienten ohne kardiovaskuläres Risikoprofil.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Studienablauf

Diese Arbeit entspricht einer Post-Hoc Analyse, wobei vorliegende Daten von Patienten nach nicht-kardiochirurgischen Operationen verwendet wurden, welche in den Jahren 2015 bis 2018 erhoben wurden.

Die Studie wurde an der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt. Bei den Operationen handelte es sich um elektive Operationen in Allgemeinanästhesie.

Es wurden Daten aus insgesamt 4 prospektiven Studienkollektiven verwendet. Dabei wurden das Auftreten einer POCD sowie eines PACU-Delirs nach jeweils elektiver Roboter-assistierter radikaler Prostatektomie (RARP) sowie offener radikaler Prostatektomie (ORP) bei Prostata-Karzinom untersucht. In den einzelnen Kollektiven wurden (1) Patienten auf ein PACU-Delir nach RARP vs. ORP gescreened (Beck et al., 2020), und aus dem gleichen Kollektiv mit leicht variierten Einschlusskriterien das Auftreten einer POCD nach RARP vs. ORP betrachtet (Beck et al., 2020), (2) die Assoziation der perioperativen zerebrovaskulären Autoregulation und einer POCD nach Prostataresektion untersucht (Kahl et al., 2022), (3) die perioperative Kognition nach RARP und ORP mittels neuropsychologischer Testungen sowie prä- und postoperativen EEG-Messungen untersucht (Lendner et al., 2022). Außerdem wurden (4) nach RARP und ORP objektive Testungen eines PACU-Delirs durchgeführt und subjektive Patienten-

Selbsteinschätzungen zu ihrem postoperativen kognitiven Status nach Klinikentlassung erhoben und ausgewertet (Kainz et al., 2022). Für diese Studienkollektive wurden jeweils Patienten eingeschlossen, welche präoperativ nicht für einen postoperativen intensivmedizinischen Aufenthalt vorgesehen waren. Die Diagnose eines PACU-Delirs wurde anhand der CAM-ICU gestellt. Das Screening erfolgte unmittelbar postoperativ in der PACU. Neuropsychologische Testungen zur Diagnose der POCD fanden in Einzeltests jeweils präoperativ bei Klinikaufnahme sowie postoperativ auf der Station statt.

Die beiden Krankheitsbilder POCD und PACU-Delir wurden anschließend auf einen Zusammenhang mit einzelnen KVERF sowie Lifestyle-Faktoren der Patienten geprüft, welche dem klinikinternen Informationssystem entnommen wurden.

2.1.1 Anästhesiologisches Management

Lagen keine Kontraindikationen vor, erhielten die Patienten als Prämedikation vorab oral Midazolam 7,5 mg zur Anxiolyse. Die Induktion der Allgemeinanästhesie erfolgte standardisiert mit 0,3-0,7 µg/kg Sufentanil, 2-3 mg/kg Propofol und 0,5-0,6 mg/kg Rocuronium als Muskelrelaxans zur endotrachealen Intubation. Die Aufrechterhaltung erfolgte entweder balanciert mit Sevofluran (MAC 0,8-1,2) oder als totale intravenöse Anästhesie (TIVA) mit einer kontinuierlichen Propofol-Applikation per Perfusor (5-7mg/kg/Std.), jeweils kombiniert mit regelmäßigen intraoperativen Sufentanil Bolusgaben von 0,1-0,2 µg/kg. Nach subjektivem Ermessen des anwesenden Anästhesiologen erfolgte entweder eine balancierte Anästhesie oder eine TIVA als Anästhesieverfahren. In Abhängigkeit vom Operationsverfahren und dem perioperativen Risiko wurde eine intraarterielle Blutdruck-Messung per Katheter (Leader-Cath VYGON GmbH & Co.KG Aachen) in der A. radialis oder femoralis etabliert. Zur Aufrechterhaltung eines arteriellen Mitteldrucks von 65 mmHg wurde eine kontinuierliche Norepinephrin-Applikation per Perfusor etabliert. Die Aufrechterhaltung des Flüssigkeits-Haushalts erfolgte mittels kristalloider Infusionen. Zum Monitoring der Narkosetiefe wurde stets eine Bispectral Index (BIS, Medtronic) Messung durchgeführt. Zielwert war 30-40. Einzelne ausgewählte Patienten erhielten zur ORP eine Spinalanästhesie mit 3ml Bupivacain 0,5%. Diese Patienten erhielten zusätzlich eine Allgemeinanästhesie. Postoperativ erhielten die Patienten zur Analgesie Piritramid, Tramadol und Metamizol nach Schmerzintensität.

2.2 Ethik

Vorab erfolgte die Genehmigung einer unabhängigen Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (Protokollnummern PV4782 und PV4771). Alle Patienten erteilten schriftlich ihre Einwilligung zur Studienteilnahme.

2.3 Patienten-Kollektiv

2.3.1 Einschlusskriterien

Der Einschluss fand in der Prämedikationsambulanz des UKE statt, wo Patienten zur elektiven Operation bei Prostata-Karzinom rekrutiert wurden. Jeder operative Patient in unserer Studie wurde nach Vorgaben der ASA-Klassifikation zur Erfassung des perioperativen Risikos eingeteilt. Der Ausschluss erfolgte ab einem ASA-Status \geq IV.

Im Einzelnen wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Elektive nicht-kardiochirurgische Operation
- Operationsdauer \geq 120 Minuten
- ASA-Status \leq III (Risiko-Klassifizierung gemäß American Society of Anesthesiologists)
- Alter \geq 18 Jahre für POCD-Studienkollektiv und \geq 60 Jahre für PACU-Delir Studienkollektiv
- Fließendes Deutsch zum einwandfreien Durchführen der neuropsychologischen Tests

2.3.2 Ausschlusskriterien

Die Ausschlusskriterien wurden wie folgt festgelegt:

- Vorbestehende neurokognitive oder zerebrovaskuläre Vorerkrankungen (Z.n. ischämischem Schlaganfall, Demenz)
- ASA-Status \geq IV
- Kardiochirurgische Eingriffe
- Intrakranielle Operationen

2.4 Daten

2.4.1 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Zusätzlich zu vorhandenen spezifischen Daten zur Operation (u.a. OP-Technik laparoskopisch oder konventionell offen, OP-Dauer) und Patientencharakteristika (u.a. Alter, Komorbiditäten) wurden die KVMRF der Patienten anhand der Anästhesie-Prämedikationsprotokolle mit anamnestischen Angaben zu relevanten Vorerkrankungen bzw. Lifestyle ergänzt. Dazu zählen:

- Diagnostizierte arterielle Hypertonie (WHO: gemessener syst. Blutdruck \geq 140mmHg, diast. Blutdruck \geq 90mmHg)
- Adipositas (BMI \geq 30)
- Diabetes Mellitus (Typ I und Typ II)
- Dyslipoproteinämie (mit Statintherapie Ja/Nein)
- Nikotinabusus
- Ausbildung
- Körperliche Aktivität

Alle vorliegenden Erkrankungen bzw. Risikofaktoren wurden anhand des Prämedikationsgesprächs in unserer Klinik erhoben. Es wurden keine körperlichen Untersuchungen oder laborchemische Kontrollen durchgeführt.

Die o.g. Parameter wurden folgendermaßen kategorisiert bzw. weiter ergänzt:

Sportliche Aktivität: Einteilung in 3 Kategorien

- Keine
- 1-2x /Woche
- $\geq 2x$ /Woche

Berufliche Tätigkeit: Einteilung in 6 Kategorien

- 1: Hilfsarbeiter, Angestellte, Kellner, Elektriker
- 2: Handwerker oder Facharbeiter, Verkäufer, Krankenpfleger, Friseure
- 3: Leitende Angestellte, Händler, Immobilienmakler, Kindergärtner
- 4: Leiter einer kleinen Firma, Lehrer, Ärzte, Anwälte, Psychologen, Ingenieure
- 5: Leiter einer großen Firma, Tätigkeit mit hoher Verantwortung, Politiker, Richter, Forscher, Universitätsdozenten
- 6: Rentner

Perioperative Glucose-Werte

- mindestens einmal bettseitig gemessen per Blutgasanalysen (BGA), sowohl intraoperativ in Narkose als auch postoperativ im Aufwachraum. Die Blutproben wurden unmittelbar im jeweiligen Operationsbereich analysiert.

2.5 Psychometrische Tests

2.5.1 Übersicht

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht der kognitiven Domänen sowie den entsprechenden Testverfahren, welche in dieser Arbeit angewendet wurden. Die Tests inklusive aller Variablen werden im Folgenden detailliert beschrieben. Im Rahmen dieser Studie wurden Gedächtnis/Lernprozess (Kurz- und Langzeitgedächtnis, Arbeitsgedächtnis, Gedächtniskonsolidierung), Exekutivfunktionen (Planung, Abwägen, Ausführen einer Aktion), Aufmerksamkeit sowie perzeptiv-motorische Fähigkeiten (Grob- und Feinmotorik) der Patienten getestet. Alle Testverfahren zeichnen sich durch eine hohe Validität und Zuverlässigkeit aus (Murkin et al., 1995).

Tabelle 3: Neuropsychologische Tests und zugehörige Domänen

Domäne	Testverfahren	Bedeutung
Gedächtnis/ Lernen	CVLT Digit Span	Freier/ Verzögerter Abruf, Wiedererkennen, Erlernen neuer Inhalte
Exekutivfunktionen	TMT-A/B	Planen/ Entscheiden/ Ausführen einer Handlung, Arbeitsgedächtnis, Inhibition
Perzeptiv-motorische Fähigkeiten	Grooved Pegboard Test	Geschicklichkeit, visuelle Wahrnehmung, viso-motorische Koordination, Grob- und Feinmotorik
Komplexe Aufmerksamkeit	CAM-ICU TMT-A/B	Selektiv/ Geteilt/ Anhaltend, Verarbeitungsgeschwindigkeit

Tabelle 3 zeigt eine Übersicht über die verwendeten Testverfahren mit entsprechenden kognitiven Domänen dieser Arbeit

(nach Niemann et al., 2008, DSM-V, Luck et al., 2022, Aschenbrenner et al., 2000), Abk.: CVLT = California Verbal Learning Test, TMT = Trail Making Test, CAM-ICU = Confusion Assessment Method for Intensive Care Unit.

2.5.2 Testverfahren

POCD

Die Diagnose einer POCD ergibt sich durch den Vergleich der Testleistung mittels neuropsychologischer Testung vor der Operation (Baseline) mit der Testleistung nach der Operation (Borchers et al., 2019).

Entsprechend einer Konsensempfehlung, die im Jahr 1995 von einer interdisziplinären Arbeitsgruppe unter der Leitung des kanadischen Kardioanästhesisten John M. Murkin veröffentlicht wurde, werden die unten aufgeführten Testreihen zur Diagnose und Evaluierung einer POCD eingesetzt. Diese Tests verfügen über eine hohe Zuverlässigkeit und Validität und prüfen unter anderem Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration (Murkin et al., 1995).

In dieser Arbeit wurde der Fokus inklusive statistischer Analyse auf den CVLT gelegt, welcher mit zahlreichen Parametern Störungen des verbalen Gedächtnisses detektiert. Er wurde mit deutscher Übersetzung ab dem Jahr 2008 anstelle des international angewandten Rey Auditory Verbal Learning Test eingesetzt, welcher ähnlich strukturiert ist (Deutsche Fassung CVLT: Niemann et al., 2008).

Die Tests wurden insgesamt zweimal durchgeführt: am Tag der stationären Aufnahme vor der Operation sowie zwischen dem 3. und 5. postoperativen Tag vor Klinik-Entlassung zwischen

10 und 17 Uhr, um tageszeitliche Schwankungen der Leistungskurven bei beiden Terminen zu minimieren. Alle psychometrischen Testverfahren wurden standardisiert durch speziell geschultes Personal unter einheitlichen Anleitungen durchgeführt. Die Patienten wurden jeweils in beiden Tests von der gleichen Person in einem ruhigen Ambiente untersucht. Zur Vermeidung eines Lerneffekts zum 2. Testzeitpunkt lagen Parallelversionen des CVLT vor, für alle weiteren eingesetzten Tests wurden potentielle Lerneffekte mit einkalkuliert, bzw. mit einberechnet.

California Verbal Learning Test (CVLT)

(R W Elwood 1995, Deutsche Fassung von Niemann et al., 2017)

Dieser Test ist ein spezialisiertes Messverfahren zur differenzierten Bewertung verbaler Lern- und Gedächtnisstörungen. Die Beurteilung gelingt über eine Vielzahl an Parametern. Die Fähigkeit beim Erlernen und Behalten verbaler Informationen stellt bei neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen oftmals eine Schwierigkeit dar, wie z.B. nach Trauma, Schlaganfall, bei zerebralen Tumoren sowie bei dementiellen Abbauprozessen (Niemann et al., 2017). Der Test ist im englischsprachigen Raum seit 1987 verfügbar. Mittlerweile ist der Test in mehreren Sprachen verfügbar. In der deutschen Adaptation wird die Test-Form S1 empfohlen, welche auch in den Testverfahren dieser Arbeit eingesetzt wurde (Niemann et al., 2017). Präoperativ und postoperativ wurden alternierend unterschiedliche Parallelversionen (S1 und S2) eingesetzt. Die beiden Versionen unterscheiden sich lediglich in den Wortlisten. Es wird den Patienten in fünf Durchgängen (DG1-5) eine Liste A von 16 Begriffen bestehend aus vier Kategorien fünfmal vorgelesen, die dann jeweils unmittelbar aus dem Gedächtnis wiederzugeben sind. Die korrekt genannten Wörter sowie Wiederholungen und nicht in der Liste enthaltene Wörter (Intrusionen) aus den einzelnen Durchgängen werden notiert. Es wird dann eine neue Liste B, ebenfalls aus 16 Wörtern und vier Kategorien bestehend, vorgelesen und erneut darum gebeten, sich möglichst viele Begriffe zu merken und anschließend aus dem Gedächtnis aufzuzählen. 2 Kategorien überlappen sich mit der Liste A. Nun erfolgt die (kurz) verzögerte freie Wiedergabe bzw. Abruf der Liste A (VFW I). Daraufhin sollen diese Begriffe den vier verschiedenen Kategorien, welche vom Untersucher genannt werden, zugeordnet werden. Während einer Pause von mind. 20 Minuten werden die restlichen Testverfahren (nicht sprachliche Tests) durchgeführt. Anschließend erfolgt dann die (lang) verzögerte freie Wiedergabe aus der ersten Wortliste (VFW II). Danach sollen die Begriffe erneut mit Hilfestellung durch den Untersucher denselben Kategorien zugeordnet werden (Wiedergabe mit Abrufhilfe: WA II, Niemann et al., 2017).

Zum Abschluss findet eine Ja-/ Nein-Wiedererkennung bzw. Rekognition statt, in welcher den Probanden 44 Wörter vorgelesen werden. Diese sollen daraufhin entscheiden, ob das jeweilige Wort in Liste A vorkommt oder nicht. Dabei stammen nicht alle genannten Substantive von den jeweiligen Wortelisten (Wenz 1998). Mithilfe einer computergestützten Software kann dann eine Reihe zentraler Kennwerte ausgewertet werden (Niemann et al., 2017).

Folgende CVLT-Parameter wurden in unserer Analyse berücksichtigt: Lernsumme, PI (Proaktive Interferenz), RI (Retroaktive Interferenz), Wiederholungsfehler, Ja-/ Nein-Wiedererkennung, Diskriminabilitätswert als Maß für die Wiedererkennens-Leistung und KB III (Behaltensrate III, s.u.).

In der folgenden Übersicht werden zum besseren Verständnis die zur Auswertung ausgewählten Variablen des CVLT aufgelistet.

Variablen des CVLT (nach Niemann et al. 2017):

- **DG 1-5:** Anzahl der Lerndurchgänge (unmittelbare Wiedergabe der Wörter)
- **VFW I:** Kurz verzögerte Freie Wiedergabe (Abruf) der Liste A
- **WA I:** Verzögerte Wiedergabe mit Abrufhilfe (durch den Untersucher) der Liste A
- **VFW II:** Lang verzögerte Freie Wiedergabe Teil II der Liste A
- **WA II:** Verzögerte Wiedergabe mit Abrufhilfe Teil II der Liste A
- **JA-/ NEIN-Wiedererkennung:** Rekognition, Wiedererkennung von Wörtern der Liste A (maximal 16 Wörter)
- **Lernsumme:** Summe erinnerter Wörter aus DG 1-5 (=Maß für die Lernfähigkeit, maximal 80 Punkte)
- **PI:** Proaktive Interferenz (z-Wert Liste B vs. Liste A DG 1: zuvor Erlerntes stört neues Lernen)
- **RI:** Retroaktive Interferenz (z-Wert VFW I vs. Liste A DG 5: störende Wirkung neuen Lernens auf zuvor Erlerntes)
- **KB III:** Kontrastmaß Behaltensleistung III (z-Wert zwischen VFW II und VFW I: Vergleich zwischen kurz verzögerter und lang verzögerter freier Wiedergabe)
- **Wiederholungsfehler:** (ggfs. mehrfache) Wiederholung eines bereits aufgezählten Wortes, Gesamtzahl
- **Disk:** Diskriminabilitätswert (Differenz zwischen Trefferquote und Falsch-Positiv-Quote, Berechnung: z-Wert der Trefferquote minus z-Wert der Falsch-Positiv-Quote)

Grooved Pegboard Test

(Tolle et al., 2020)

Beim Grooved Pegboard Test handelt es sich um einen Geschicklichkeitstest auf einem Steckbrett (Pegboard). Er wurde 1964 von Matthews und Klove entwickelt. Untersucht wird hauptsächlich die Feinmotorik, indem der Proband 25 Metallpins in ein Steckbrett mit unterschiedlich angeordneten passenden Schlitzten (Grooves) nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip stecken muss. Dazu benutzt der Proband zuerst seine dominante Hand, die Stecker werden dabei von links nach rechts in einer Reihe platziert (beim Rechtshänder). Im Anschluss wird der Test mit der nicht-dominanten Hand wiederholt, die Stecker werden in umgekehrter Richtung platziert (beim Rechtshänder von rechts nach links). Es darf jeweils nur eine Hand für die Übung benutzt werden. Der Untersucher bittet den Probanden, die Übung schnellstmöglich durchzuführen (Tolle et al., 2020). Beim Benutzen der dominanten Hand ist die praktische Durchführung in der Regel etwas schneller (Hamilton et al., 2017). Bei dem Test wird die Geschwindigkeit bis zum Lösen der Aufgabe sowie die Anzahl der Fehler als Beurteilungskriterium herangezogen. Zur Auswertung existieren Normwerte (Tolle et al., 2020). Die zu untersuchende Domäne bildet perzeptiv-motorische Fähigkeiten ab. Es wird die Zeit in Sekunden als Parameter genutzt (Olotu 2022).

Trail Making Test

(Reitan und Wolfson 1993)

Dieser Test detektiert exekutive Dysfunktionen durch Überprüfen von kognitiver Flexibilität, psychomotorischen Fähigkeiten sowie der Konzentration und Planungsfähigkeit (Tombaugh 2004). Der Test ist heutzutage regelmäßig in neuropsychologische Testbatterien integriert. Er besteht aus zwei Teilen: Trail Making Test A (TMT-A) und Trail Making Test B (TMT-B). Sie erfordern die Verbindung von steigenden Zahlen- und Buchstabenreihen mit einer Linie, wobei die dafür benötigte Zeit in Sekunden bewertet wird. Beim TMT-A soll der Proband mit einem Stift Ziffern von 1-25 in aufsteigender Reihenfolge miteinander verbinden. Beim TMT-B sollen aufsteigende Ziffern jeweils mit in der richtigen Reihenfolge zugehörigen Buchstaben kombiniert werden, also z.B. 1-A, 2-B usw. Gemessen wird die Bearbeitungszeit (Tombaugh 2004). Die untersuchte Domäne stellt Exekutivfunktionen und die Aufmerksamkeit dar. Messparameter ist die Zeit in Sekunden (Olotu 2022).

Digit Span (Zahlenspanne)

Mit dem Digit Span Test können Kurzzeitgedächtnis und Konzentration beurteilt werden. Der Test ist seit jeher Bestandteil des Wechsler-Intelligenztests (WAIS) für Erwachsene und Kinder. Der Wechsler-Test wurde 1997 entwickelt und beschreibt, dass eine gewisse Anzahl von Informationen für eine kurze Zeitperiode im Gedächtnis behalten werden kann. Sowohl der Digit Span Forward als auch der Digit Span Backward Test stellen Einzeltests des WAIS IV dar (Wambach et al., 2010).

Hauptbestandteil des Tests sind Zahlenreihen. Der Proband ist dazu angehalten, eine Zahlenreihe in aufsteigender Länge der Reihenfolge nach zu wiederholen, in welcher sie aufgetreten ist. Dabei werden die Zahlen bei jedem Durchlauf anders zusammengesetzt. Kann der Proband die Reihenfolge korrekt wiedergeben, wird die Zahlenreihe weiter ergänzt. Dies geschieht, bis die erste Zahlenreihe nicht korrekt wiedergegeben wird. Begonnen wird mit 3 Zahlen, 8 Punkte können insgesamt erzielt werden. Die Kapazität der Merkspanne liegt bei der längsten wiederholbaren Zahlenreihe (Lehrl et al, 1992). Für unsere Arbeit wurde ausschließlich der Digit Span Forward Test verwendet. Die untersuchte Domäne gibt Informationen über das Gedächtnis (Olotu 2022).

Definition der POCD

Eine POCD wurde nach durchgeführten Tests gemäß der Kriterien des Reliable Change Index definiert, einem etablierten Verfahren, das bereits von der ISPOCD-Gruppe im Jahr 1998 zur Diagnose der POCD angewandt wurde (Moller et al., 1998): für jeden Studienteilnehmer wird in den einzelnen kognitiven Subtests ein individueller Z-Score berechnet, der sich aus der Differenz zwischen dem prä- und postoperativen Testergebnis, das wiederum durch die Standardabweichung aller präoperativen Ergebnisse dividiert wird, ergibt (Rasmussen et al., 2001).

$$Z = \Delta X / SD X_1$$

ΔX	Differenz aus präoperativen (X_1) und postoperativen (X_2) Messwerten (Zeit, Anzahl Fehler)
$SD X_1$	Standardabweichung der Baseline präoperativ

Ein kombinierter Z-Score für alle einzeln durchgeführten Tests kann mithilfe der folgenden Formel berechnet werden:

$$Z_{\text{Kombiniert}} = \sum Z_{\text{Einzeltests}} / \sum SD (Z_{\text{Kontrollgruppe}})$$

Definiert wurde eine POCD bei einem Z-Score $> 1,96$ oder $< -1,96$ in mindestens zwei Einzeltests des CVLT plus einen anderen Test oder einem kombinierten Z-Score $> 1,96$ (Kahl et al., 2022).

CAM-ICU (Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit)

(n. Ely et al., 2001)

Im Rahmen dieser Studie wurde ein unmittelbares postoperatives Delir-Screening mittels CAM-ICU durchgeführt. Dieses erfolgte 15, 30, 45 und 60 Minuten nach Extubation in der PACU. Die CAM-ICU ist ein valides Messinstrument für das Delir, das bettseitig schnell durch geschultes Pflegepersonal durchführbar ist. Die Ergebnisse sind entweder positiv, negativ oder nicht erhebbar, zum Beispiel bei Patienten mit reduzierter Vigilanz. Grundlage ist das DSM-V. Die CAM-ICU von Ely et al. ist das von allen gängigen Testverfahren auf der Intensivstation das am besten validierte (Ely et al., 2001). Es gibt mehrere große Studien, in welchen über gute Ergebnisse hinsichtlich der Testgüteeigenschaften sowie der Reliabilität berichtet wird (Vasilevskis et al., 2011). Die Spezifität des Tests beträgt 94%, die Sensitivität 89% (Ma et al., 2021). Die erste Stufe des Tests besteht aus der Richmond Agitation Sedation Scale (RASS). Besteht ein ausreichender Wachheitsgrad (RASS -3 bis +4), erfolgt die CAM-ICU. Dieses diagnostische Verfahren ist auch für die Anwendung an sedierten Patienten geeignet. Dazu wurden Tests entwickelt, bei deren Durchführung nicht verbal kommuniziert werden muss. Die Untersuchung kann allerdings nach dem RASS nur dann fortgesetzt werden, wenn der Patient ausreichend wach ist. In einem 2. Schritt werden zur Diagnose des Delirs 4 Kriterien berücksichtigt: 1. Psychische Veränderung, 2. Aufmerksamkeitsstörung, 3. Bewusstseinsveränderung und 4. Desorientierung. Die Kriterien 2, 3 und 4 werden durch eine standardisierte Testbatterie in Form eines Fragebogens erfasst. Das Delir gilt als wahrscheinlich bis sicher, wenn die Kriterien 1 **und** 2 **sowie** die Kriterien 3 **oder** 4 erfüllt sind. Der Zeitaufwand beträgt weniger als 5 Minuten und erscheint daher praktikabel für den klinischen Alltag (Ely et al., 2001).

2.6 Statistische Analyse

Die Auswertung der neuropsychologischen Testverfahren erfolgte mit Hilfe einer Software (Wiener Testsystem, ehemals Pearson Assessment) bzw. gemäß der vorgeschlagenen Auswertungsanleitungen in den jeweiligen Testmanualen.

Die Daten der neuropsychologischen Testbatterie zum Erfassen einer POCD wurden allesamt mit dem Programm IBM SPSS® Version 27 für Microsoft Windows statistisch ausgewertet (Copyright SPSS, Inc., Chicago, Illinois 60606, USA).

In dieser Arbeit wurden zur Darstellung der Ergebnisse der Median mit 25. und 75. Perzentile genutzt, sofern nicht anders beschrieben. Zusammenhänge zweier kategorialer Variablen wurden mittels Chi-Quadrat Test nach Pearson gebildet. Metrische Variablen wurden anhand des Kruskal-Wallis-Tests oder des Mann-Whitney-U-Tests zwischen Gruppen (z.B. POD vs. kein POD, POCD vs. keine POCD). Es wurde das in der Literatur übliche Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ als Grenze definiert.

In einem ersten Schritt wurden deskriptive Verfahren zur Beschreibung demographischer und klinischer Charakteristika genutzt. Es wurde geprüft, ob sich beide Gruppen (POCD und PACU-Delir) hinsichtlich der von uns im Fokus stehenden Variablen (Alter, ASA-Status, vorliegende präoperative KVERF, Lifestyle) signifikant unterschieden. Die Tabellen wurden mit Microsoft Word bzw. Excel erstellt.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulationen Postoperative kognitive Dysfunktion / Postoperatives Delir mit Aufwachraum-Delir

POCD

Initial standen zur Analyse KVRf in Zusammenhang mit einer POCD insgesamt 533 Patientendatensätze nach Anwenden der vorausgesetzten Einschlusskriterien zur Verfügung. Nach Drop-Outs konnten 446 – 83,7% der initial vorliegenden Datensätze - für die Studie verwendet werden: 87 Patienten wurden im Verlauf aufgrund verschiedener Gründe wie z.B. inkomplett absolvierter Testbatterie oder Verweigerung der Teilnahme von der Studie ausgeschlossen. Es wurden 3 Studienkollektive einbezogen. Das größte Studienkollektiv mit 414 Probanden wurde sowohl für die Analyse der POCD als auch des PACU-Delirs genutzt. Dies veranschaulicht das unten aufgeführte Flussdiagramm (Abb.1). Die Ergebnisse der Testungen gingen allesamt in die statistische Auswertung ein.

PACU-Delir

Zum postoperativen Delirscreening in der PACU standen nach Aktendurchsicht insgesamt 636 Patientendatensätze zur Verfügung. Bei 12 Patienten konnte die CAM-ICU aufgrund von Agitation und ausgeprägter Hypoaktivität zur Diagnose nicht angewendet werden. Bei 5 Patienten wurde die Einwilligung zurückgezogen, bei 57 Patienten wurden die geforderten Einschlusskriterien für die Studie nicht erfüllt. Somit lag eine Gesamt-Studienpopulation von 569 Patienten – 89,5% der initialen Rekrutierung - für die finale Analyse vor. Es wurden 2 Studienkollektive betrachtet, wobei das größere Kollektiv mit 414 Probanden initial ebenfalls für die POCD-Analyse herangezogen wurde. Die Daten wurden allesamt deskriptiv ausgewertet und in Tabellen beschrieben. Das unten aufgeführte Flussdiagramm zeigt den Ablauf mit entsprechenden Patientenzahlen (Abb.2).

POCD

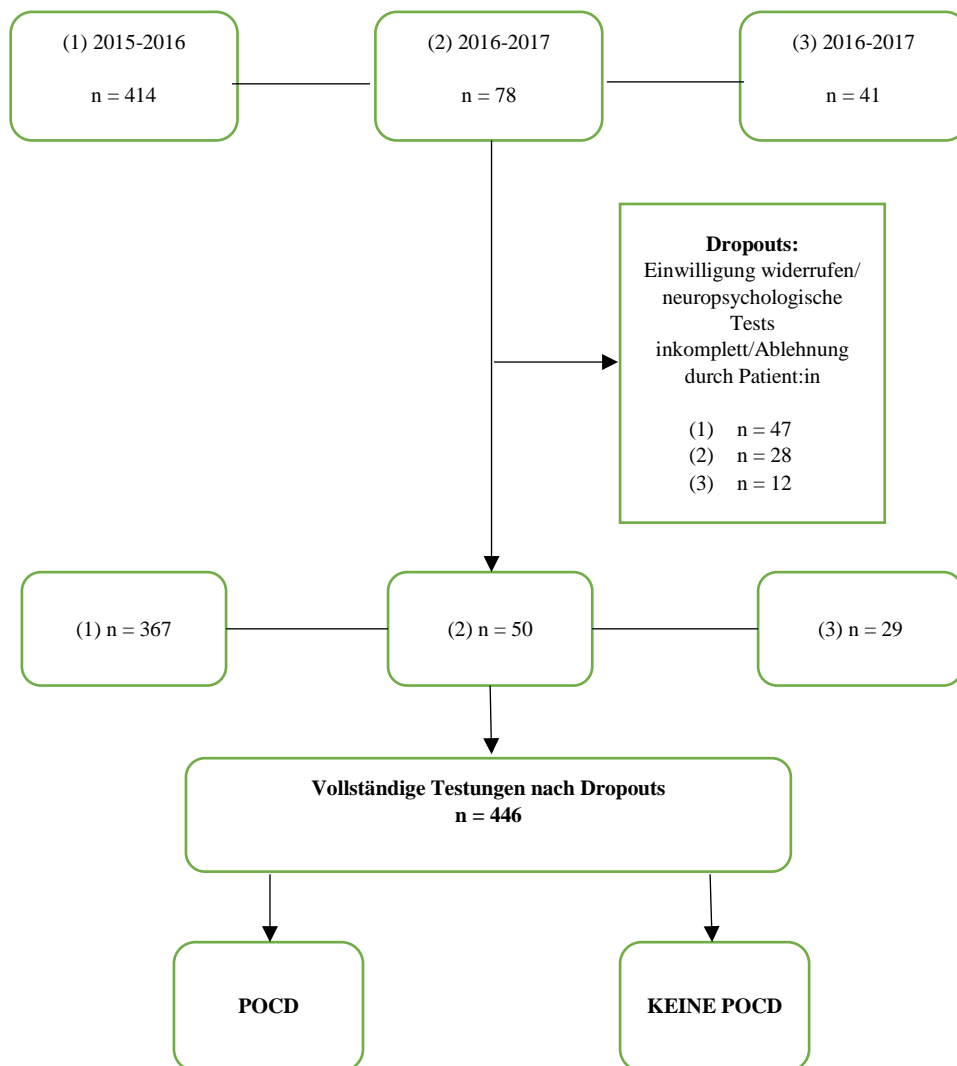


Abbildung 1: Flussdiagramm POCD (1) Beck et al.: Comparison of Cognitive Function After Robot-assisted Prostatectomy: A Prospective Single-Center Study (2) Kahl et al.: Intraoperative Impaired cerebrovascular autoregulation and delayed neurocognitive recovery after major oncologic surgery: a secondary analysis of pooled data (3) EEG, Lendner et al.: Changes of oscillatory and aperiodic neuronal Activity in working Memory following anaesthesia: a prospective observational study

PACU-DELIR

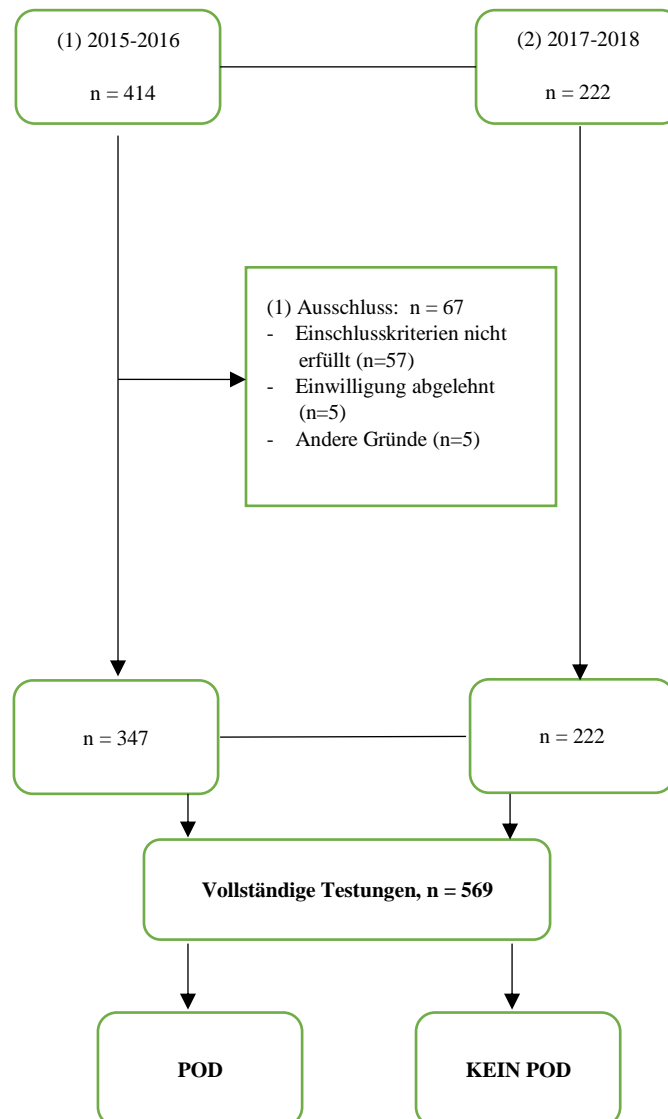


Abbildung 2: Flussdiagramm PACU-Delir (1): Beck et al.: Postanesthesia Care Unit Delirium following robot-assisted vs. Open retropubic radical prostatectomy: A prospective observational study (2): Kainz et al.: Impact of postanesthesia care unit delirium on self-reported cognitive function and perceived health status: a prospective observational cohort study

Resultierendes Patientenkollektiv

Es wurden jeweils 2 Kohorten für POCD / PACU-Delir, resultierend aus 4 einzelnen Studienpopulationen (siehe 2.1), gebildet. Nach Drop-Outs standen 446 / 569 Patienten für die psychometrischen Tests zur Verfügung.

3.2 Deskriptive Analyse

3.2.1 Demographische und klinische Parameter

Alle Studienteilnehmer mit und ohne das Auftreten postoperativer kognitiver Defizite wurden hinsichtlich potentieller Risikofaktoren miteinander verglichen.

Folgende Tabelle zeigt mögliche Risikofaktoren inklusive kardiovaskulärer Begleiterkrankungen sowie Lifestyle-Faktoren als mögliche Einflussvariablen auf eine POCD sowie ein PACU-Delir, deren Assoziation zum Teil in der vergangenen Literatur vermutet wurde. Die Variablen „Beruf/ Schulabschluss“ wurden für POCD und PACU-Delir durch die Faktoren „Beruf“ für POCD und „Abitur/ Kein Abitur“ für das PACU-Delir abgebildet. Bei den Studienpopulationen für das PACU-Delir lag größtenteils nur ein einziger perioperativ gemessener Plasmaglucoese-Wert vor.

Tabelle 4: Deskriptive Darstellung der präoperativen Risikofaktoren für POCD und PACU-Delir

Risikofaktoren	POCD JA	POCD NEIN	PACU-Delir JA	PACU-Delir NEIN
Alter in Jahren (Median, IQR)	65 (62-70)	65 (59-69)	67 (63-71)	64 (60-68)
ASA-Status (n, %)				
ASA I	9 (10,3)	68 (18,5)	34 (15,9)	59 (17,4)
ASA II	58 (66,7)	227 (61,9)	143 (66,8)	241 (71,1)
ASA III	20 (23)	70 (19,1)	37 (17,3)	39 (11,5)
Präop. Kardiovaskuläre RF (n, %)				
Adipositas	23 (26,4)	66 (18)	33 (15,4)	56 (16,4)
Arterielle Hypertonie	46 (52,9)	183 (49,9)	120 (56,3)	171 (50,1)
Dyslipoproteinämie	20 (23)	88 (24)	56 (26,3)	88 (25,9)
Diabetes Mellitus	3 (3,4)	22 (6)	16 (7,5)	18 (5,3)
Nikotinkonsum	9 (10,3)	45 (12,3)	17 (7,9)	32 (9,4)
Beruf, Schulabschluss				
Beruf (n, %)				
1	0	12 (3,4)		
2	9 (10,5)	30 (8,4)		
3	12 (14)	48 (13,5)		
4	21 (24,4)	88 (24,7)		
5	2 (2,3)	19 (5,3)		
6	42 (48,8)	159 (44,7)		
Schulabschluss (n, %)				
Abitur			111 (51,9)	192 (56,3)
Kein Abitur			101 (47,2)	139 (40,8)
Keine Angabe			2 (0,9)	10 (2,9)
Körperliche Aktivität (n, %)				
Keine	18 (45)	129 (40,3)	88 (42,3)	129 (38,3)
1-2x / Woche	18 (45)	167 (52,2)	103 (49,5)	172 (51)
>2x / Woche	4 (10)	24 (7,5)	17 (8,2)	36 (10,7)
Statintherapie (n, %)				
Ja	10 (27,8)	73 (20,2)	47 (22,3)	74 (21,7)
Nein	26 (72,2)	288 (79,8)	164 (77,7)	267 (78,3)
Glucose periop. (Median, IQR)				
Glucose 1	114 (102-133)	113 (99-130)	119 (106-140)	125 (107-143)
Glucose 2	130 (112-143)	127 (107-142)		

Tabelle 4 beschreibt vorliegende präoperativ erhobene Risikofaktoren mit jeweiligem Einfluss auf POCD/PACU-Delir, Abk.: POCD=Postoperative kognitive Dysfunktion, PACU-Delir=Aufwachraum-Delir, periop.=perioperativ, RF=Risikofaktoren, ASA= American Society of Anesthesiologists, Beruf: 1=Angestellte, 2=Facharbeiter, 3=Leitende Angestellte, 4=Lehrer, Ärzte, Anwälte, 5=Tätigkeit mit hoher Verantwortung, 6=Rentner.

POCD

Lebensalter, vorliegende KVR

Patienten mit und ohne aufgetretene POCD waren im Median 65 Jahre alt. Die Patienten mit nachgewiesener POCD wiesen präoperativ zum Großteil ein niedriges perioperatives Risiko auf und waren der Kategorie I und II der ASA-Klassifikationen zuzuordnen (n=67;77%). 23% der Probanden mit POCD (n=20) konnten der ASA-Kategorie III zugeordnet werden. Es zeigte sich, dass Probanden mit präoperativer Adipositas sowie bekannter arterieller Hypertonie häufiger von einer POCD betroffen waren als diejenigen mit schlankerem Habitus und normalen Blutdruckverhältnissen: mehr als die Hälfte der Patienten mit einer POCD wiesen eine arterielle Hypertonie (n=46; 52,9%) auf, die Patienten ohne POCD hatten prozentual etwas seltener eine arterielle Hypertonie (n=183; 49,9%). Mehr als ein Viertel der POCD-Patienten war außerdem gemäß WHO-Definition ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) adipös (n=23; 26,4%), die Patienten ohne POCD hingegen wiesen eine deutlich seltenere Assoziation zu einem adipösen Status auf (n=66; 18%). Bei den übrigen Risikofaktoren Dyslipoproteinämie, Diabetes Mellitus sowie Nikotinkonsum zeigten sich hier keine signifikanten Differenzen.

Bildung, körperliche Aktivität, Statintherapie, perioperative Glucose

Wie in Kapitel 2.4.1 beschrieben, wurden alle Probanden aus der POCD-Kohorte gemäß ihrem Beruf den Kategorien 1-6 zugeteilt. Bei der Auswertung fällt auf, dass sowohl unsere Probanden mit und ohne POCD hauptsächlich der 4. und 6. Kategorie zuzuordnen waren (Firmenleiter, Lehrer, Ärzte, Anwälte, Psychologen, Ingenieure, Rentner). Mit 48,8% waren etwas mehr Rentner unter den Patienten mit POCD als mit 44,7% in der POCD-negativen Gruppe. Die Gruppen 1-3 der Angestellten, Facharbeiter und leitenden Angestellten war gemeinsam betrachtet ebenfalls bei den Patienten mit POCD wie bei den Patienten ohne POCD ähnlich hoch. Die Gruppe 5 der Probanden mit höchstem Bildungsstand und hoher Verantwortung ihrer beruflichen Tätigkeit (z.B. Politiker, Forscher, Universitätsdozenten) war in der Gruppe der Probanden ohne POCD mit 5,3% doppelt so hoch wie in der Gruppe der Probanden mit POCD. Somit zeigte sich insgesamt ein geringfügig niedrigerer Bildungsstand bei den Patienten mit einer POCD.

Es zeigt sich außerdem, dass die meisten Probanden durchschnittlich 1-2x pro Woche Sport machten, dies galt für diejenigen mit POCD als auch ohne POCD, bei den negativ auf eine POCD getesteten Probanden waren dies mit 52,2% in der Summe etwas mehr als bei den positiv auf eine POCD getesteten Probanden. 45% der Probanden mit POCD waren sportlich komplett inaktiv, bei den Probanden ohne POCD waren es lediglich 40,3%. Eine sportliche Betätigung mehr als 2x pro Woche schien sich protektiv auf die Entstehung einer POCD auszuwirken, da

nur ein kleiner Teil der Patienten mit POCD außergewöhnlich viel Sport machte. Eine protektive Auswirkung regelmäßiger körperlicher Bewegung scheint somit wahrscheinlich.

Die meisten Probanden unserer Studie nahmen keine Statine ein. Mit 27,8% nahm etwa ein Viertel der Patienten mit POCD regelmäßig Statine ein. Bei den Patienten ohne POCD nahmen 20,2% der Patienten regelmäßig Statine ein. Hinsichtlich einer vorhandenen Statintherapie und einem möglichen protektiven Effekt auf eine POCD konnte in dieser Arbeit kein signifikantes Ergebnis gezeigt werden. Sogar das Gegenteil könnte anhand der Ergebnisse vermutet werden.

Bei allen Patienten wurden per bettseitiger BGA jeweils 2 Glucose-Werte perioperativ gemessen. Bei allen Patienten zeigte sich ein Anstieg des 2. Wertes. Der 1. Wert war bei den Patienten mit POCD mit durchschnittlich 123,6 mg/dl gegenüber den Probanden ohne POCD mit 117,7 mg/dl leicht erhöht. Bei der 2. Messung fand sich keine eindeutige Assoziation, die Werte lagen nah beieinander. In der Literatur werden zum Teil unterschiedliche Grenzwerte für Glucose angegeben. In dieser Arbeit wurde ein Nüchtern-Glukosewert von ≤ 180 mg/dl festgelegt.

PACU-Delir

Lebensalter, vorliegende KVR

Der Großteil der Patienten wies initial ein niedriges perioperatives Risiko auf und konnte wie beim POCD-Kollektiv den ASA-Kategorien I und II zugeordnet werden (n=177/214, 82,7%). 17,3% (n=37) wurden der Kategorie III zugeordnet. Das Alter der Patienten mit nachgewiesenem PACU-Delir lag im Median bei 67 Jahren, bei Patienten ohne nachgewiesenes PACU-Delir bei 64 Jahren. Auch hier zeigte sich bei den Probanden mit PACU-Delir eine Assoziation mit einer arteriellen Hypertonie: mehr als die Hälfte der POD-Patienten hatten eine arterielle Hypertonie (n=120; 56,3%), die Probanden ohne PACU-Delir wiesen zu einem etwas geringeren Anteil eine arterielle Hypertonie auf (n=171; 50,1%). Der Anteil der adipösen Patienten nahm hier einen deutlich geringeren Stellenwert als bei den POCD-Patienten ein (n=33; 15,4%). Patienten ohne PACU-Delir waren mit einer ähnlich hohen Häufigkeit adipös. Etwa doppelt so viele Patienten mit PACU-Delir wie Patienten mit POCD waren an einem Diabetes Mellitus erkrankt (n=16; 7,5%), machten aber auch hier in der Gesamtinzidenz nur einen kleinen Anteil aus. Eine positive Korrelation zwischen einer Dyslipoproteinämie sowie Nikotinabusus und einem PACU-Delir konnte auch hier wie bei der POCD nicht gezeigt werden.

Bildung, körperliche Aktivität, Statintherapie, perioperative Glucose

Auch hier zeigte sich simultan zu den Patienten der POCD-Kohorte, dass Probanden mit PACU-Delir zu einem geringfügig größeren Anteil ein niedrigeres Bildungsniveau im Rahmen eines nicht vorhandenen Abiturs hatten. 47,2% hatten kein Abitur, in der Gruppe ohne PACU-Delir hatten 40,8% kein Abitur. Das PACU-Delir war also ähnlich wie die POCD eher mit einem niedrigeren Bildungsniveau assoziiert.

Wie auch bei den POCD-Probanden war der Großteil mit 1-2x pro Woche körperlich aktiv. Es ließ sich auch hier eine protektive Assoziation vermuten, zumal bei 42,3% der Probanden mit PACU-Delir gar keine sportliche Aktivität angegeben wurde, bei den Probanden ohne PACU-Delir waren es 38,3%. Ein positiver Effekt schien wahrscheinlich, da mit 8% der sportlich außergewöhnlich Aktiven mit einer Häufigkeit mehr als 2x pro Woche nur ein kleiner Teil positiv auf ein PACU-Delir getestet wurde, der Anteil der sportlich Aktiven $\geq 2x$ / Woche war bei den Probanden ohne PACU-Delir mit 10,7% größer.

Wie bei der POCD zeigte sich auch bei den PACU-Delir-Probanden kein protektiver Effekt einer Statintherapie. Auch hier nahmen die meisten Patienten keine Statine ein. Die Personen mit einem PACU-Delir nahmen geringfügig häufiger Statine als ein als Personen ohne PACU-Delir (22,3% vs. 21,7%), sodass auch hier keine positive Assoziation gezeigt werden konnte.

Bezüglich der Blutplasma-Glucose zeigten sich in beiden Gruppen der Probanden sowohl mit als auch ohne PACU-Delir mit jeweils 123 mg/dl und 126 mg/dl in der perioperativen bettseitigen Blutgasanalyse keine signifikanten Zusammenhänge. Die Glucose-Werte der Probanden mit PACU-Delir waren sogar geringfügig niedriger. In der PACU-Delir-Kohorte wurde perioperativ nur ein einzelner Wert erhoben.

3.3 Kardiovaskuläre Risikofaktoren und Perioperative Neurokognitive Scores

Die folgenden Tabellen zeigen Korrelationen mit den zugehörigen Testdomänen nach statistischer Auswertung für eine POCD.

3.3.1 Adipositas

Tabelle 5: Adipositas und neuropsychologische Tests

	<i>Präoperativ</i>			<i>Postoperativ</i>			<i>Diff</i>		
	Adipositas n=101	Keine Adipositas n=418	P	Adipositas n=90	Keine Adipositas n=367	P	Adipositas	Keine Adipositas	P
<i>Gedächtnis/Lernen</i>									
Lernsumme	41 (34-47)	40 (34-48)	0.759	36.5 (30-44.25)	37.5 (32-44)	0.363	4 (0-9)	2 (-2-8)	0.152
PI	-0.29 (-0.78-0.29)	-0.18 (-0.71-0.5)	0.087	-0.14 (-0.39-0.36)	-0.21 (-0.78-0.47)	0.497	-0.14 (-0.89-0.59)	0.025 (-0.90-1.0)	0.227
RI	0.46 (-0.13-0.99)	0.52 (-0.08-1.07)	0.498	0.27 (-0.36-0.88)	0.41 (-0.1-1.07)	0.099	0.31 (-0.57-0.88)	0.05 (-0.68-0.8)	0.293
KB III	-0.22 (-0.61-0.24)	-0.22 (-0.68-0.22)	0.718	-0.43 (-1.04-(-0.10))	-0.39 (-0.8-0.03)	0.236	0.46 (-0.32-1.0)	0.14 (-0.33-0.78)	0.124
Wiederholungsfehler	3 (1-5)	3 (1-6)	0.475	2 (1-5)	3 (1-5)	0.906	0 (-2.0-2.25)	1 (-2-3)	0.416
Ja/Nein Wiedererkennung	15 (14-16)	15 (14-16)	0.682	14 (12-15)	14 (13-15)	0.056	1.0 (-2.0-2.25)	0.0 (-1.0-1.0)	0.008
Disk	2.95 (2.45-3.63)	2.78 (2.32-3.34)	0.272	2.22 (1.67-3.03)	2.39 (1.85-3.0)	0.208	0.63 (-0.02-1.15)	0.44 (0.0-0.96)	0.088
Digit Span	5 (4-6)	5 (4-6)	0.422	5 (4-6)	5 (4-6)	0.750	0.0 (0.0-1.0)	0.0 (-1.0-1.0)	0.693
<i>Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit</i>									
TMA (sec)	36 (30.25-46)	35 (29-43)	0.121	37 (28.5-46.5)	34 (28-42)	0.046	0.0 (-5.5-8.0)	1.0 (-5.0-7.0)	0.422
TMB (sec)	81.5 (67-106.75)	76 (60-101)	0.129	82 (62.5-112)	77 (61-94)	0.122	3.0 (-21.0-14.0)	1.0 (-14.0-13.0)	0.931
<i>Perzeptiv-Motorische Fähigkeiten</i>									
GP-dom (sec)	79 (70.5-94)	76 (69-88)	0.092	81 (70-95)	78.5 (70.25-88)	0.351	0.0 (-8.0-7.0)	-2.0 (-10.0-5.0)	0.269
GP-ndom (sec)	85 (77-99)	82 (72-95)	0.026	90 (75-104)	83 (75-98)	0.183	-2.0 (-11.0-6.0)	-2.0 (-11.0-4.0)	0.514

Tabelle 5 zeigt die prä- und postoperativen Testergebnisse der neuropsychologischen Verfahren mit dem Risikofaktor art. Adipositas, Abk.: PI=Proaktive Interferenz, RI=Retroaktive Interferenz, KB III= Kontrastmaß Behaltensleistung III, Disk= Diskriminabilitätswert, TMA=Trail Making Test-A, TMB=Trail Making Test-B, GP-dom=Grooved Pegboard Test-dominante Hand, GP-ndom=Grooved Pegboard Test-nicht dominante Hand, Diff=Differenz jeweils präoperativer Wert minus postoperativer Wert, alle Daten im Median (25.-75. Perzentile=Interquartile Range, IQR) dargestellt. Auswertung per Kruskal-Wallis Rank Sum Test, *signifikante Ergebnisse (p-Wert ≤ 0,05) wurden fett gedruckt dargestellt.*

3.3.2 Arterielle Hypertonie

Tabelle 6: Arterielle Hypertonie und neuropsychologische Tests

	<i>Präoperativ</i>			<i>Postoperativ</i>			<i>Diff</i>		
	Art. HT n=270	Keine art. HT n=248	P	Art. HT n=231	Keine art. HT n=226	P	Art. HT	Keine art. HT	P
<i>Gedächtnis/Lernen</i>									
Lernsumme	39 (34-47)	42 (34-49)	0.055	37 (31-44)	39 (32-45)	0.166	2 (-1-7.25)	2 (-3-8)	0.942
PI	-0.26 (-0.78-0.31)	-0.14 (-0.71-0.57)	0.179	-0.21 (-0.61-0.36)	-0.21 (-0.78-0.45)	0.647	-0.02 (-1.05-0.83)	-0.05 (-0.63-0.81)	0.422
RI	0.52 (-0.04-1.07)	0.43 (-0.11-1,03)	0.566	0.36 (-0.2-1.0)	0.41 (-0.13-1.07)	0.519	0.15 (-0.62-0.85)	0.05 (-0.84-0.8)	0.359
KB III	-0.26 (-0.65-0.35)	-0.19 (-0.68-0.2)	0.926	-0.39 (-0.82-0.05)	-0.39 (-0.79-(-0.04))	0.896	0.33 (-0.33-0.86)	0.13 (-0.32-0.75)	0.363
Wiederholungsfehler	3 (1-6)	3 (1-6)	0.107	2 (1-5)	3 (1-5)	0.081	1 (-2-3)	0 (-2-3)	0.883
Ja/Nein Wiedererkennung	15 (14-16)	15 (14-16)	0.369	14 (13-15)	14 (13-15)	0.409	0 (-1-2)	1 (-1-2)	0.550
Disk	2.93 (2.35-3.34)	2.93 (2.31-3.63)	0.418	2.33 (1.8-2.99)	2.43 (1.82-3)	0.431	0.5 (0-0.97)	0.45 (0-0.98)	0.692
Digit Span	5 (4-6)	5 (5-6)	0.003	5 (4-6)	5 (4-6)	0.062	0 (0-1)	0 (-1-1)	0.336
<i>Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit</i>									
TMA (sec)	37 (31-47)	34 (28-41)	<0.001	35 (28.25-43.75)	33 (27-41)	0.016	1 (-5-8)	1 (-4.5-7)	0.819
TMB (sec)	82 (66-112)	73 (58-93)	<0.001	81 (64-108)	74 (58-90.75)	<0.001	1 (-17-13)	1 (-13-13)	0.678
<i>Perzeptiv-Motorische Fähigkeiten</i>									
GP-dom (sec)	80 (71.25-95.75)	74 (68-82)	<0.001	83 (72-97.25)	77 (69-86)	<0.001	-2 (-11-7)	-1.5 (-6-4)	0.593
GP-ndom (sec)	86.5 (77.75-104)	78 (72-87)	<0.001	88 (77.75-105)	80 (73-93.5)	<0.001	-2 (-10.75-5)	-2 (-11-5)	0.845

Tabelle 6 zeigt die prä- und postoperativen Testergebnisse der neuropsychologischen Verfahren mit dem Risikofaktor art. Hypertonie, Abk.: PI=Proaktive Interferenz, RI=Retroaktive Interferenz, KB III= Kontrastmaß Behaltensleistung III, Disk= Diskriminabilitätswert, TMA=Trail Making Test-A, TMB=Trail Making Test-B, GP-dom=Grooved Pegboard Test-dominante Hand, GP-ndom=Grooved Pegboard Test-nicht dominante Hand, Diff=Differenz jeweils präoperativer Wert minus postoperativer Wert, alle Daten im Median (25.-75. Perzentile=Interquartile Range, IQR) dargestellt. Auswertung per Kruskal-Wallis Rank Sum Test, signifikante Ergebnisse (p-Wert ≤ 0,05) wurden fett gedruckt dargestellt.

3.3.3 Dyslipoproteinämie

Tabelle 7: Dyslipoproteinämie und neuropsychologische Tests

	<i>Präoperativ</i>			<i>Postoperativ</i>			<i>Diff</i>		
	Dyslipoproteinämie n=129	Keine Dyslipoproteinämie n=389	P	Dyslipoproteinämie n=110	Keine Dyslipoproteinämie n=347	P	Dyslipoproteinämie	Keine Dyslipoproteinämie	P
<i>Gedächtnis/Lernen</i>									
Lernsumme	39 (33.75-47)	41 (34-48)	0.404	37 (30.25-43)	38 (32-45)	0.193	3 (-2-8)	2 (-2-8)	0.816
PI	-0.27 (-0.78-0.29)	-0.21 (-0.71-0.52)	0.151	-0.24 (-0.71-0.29)	-0.21 (-0.76-0.72)	0.303	0 (-0.65-0.78)	-0.04 (-0.96-0.97)	0.904
RI	0.53 (-0.08-1.03)	0.47 (-0.09-1.04)	0.741	0.41 (-0.08-0.99)	0.38 (-0.22-1.03)	0.590	0.1 (-0.72-0.69)	0.12 (-0.66-0.84)	0.762
KB III	-0.31 (-0.65-0.17)	-0.15 (-0.66-0.25)	0.442	-0.43 (-0.82-0.05)	-0.38 (-0.82-0)	0.616	0.33 (-0.32-0.86)	0.18 (-0.33-0.81)	0.826
Wiederholungsfehler	3 (1-6)	3 (1-6)	0.819	2.5 (1-5)	3 (1-5)	0.941	0 (-2-2)	0 (-2-3)	0.631
Ja/Nein Wiedererkennung	15 (14-16)	15 (14-16)	0.273	14 (13-15)	14 (13-15)	0.927	1 (0-2)	0 (-1-2)	0.350
Disk	2.95 (2.22-3.34)	2.86 (2.35-3.41)	0.996	2.34 (1.68-2.95)	2.39 (1.82-3)	0.193	0.58 (0-1)	0.42 (0-0.96)	0.451
Digit Span	5 (4-6)	5 (4-6)	0.809	5 (4-6)	5 (4-6)	0.916	0 (0-1)	0 (0-1)	0.917
<i>Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit</i>									
TMA (sec)	35 (30-44)	35 (29-43)	0.713	36 (28-45)	34 (27.5-41)	0.069	0 (-7.5-7.75)	1.5 (-4-7)	0.314
TMB (sec)	79 (62-107)	76 (60.25-98.75)	0.176	85 (68-114)	75 (60-94)	<0.001	-2 (-21.5-10.5)	2 (-12-14.75)	0.043
<i>Perzeptiv-Motorische Fähigkeiten</i>									
GP-dom (sec)	81 (70.5-95.5)	76 (69-86)	0.008	82 (72-90.5)	78 (70-88)	0.034	0 (-7.75-7)	-2 (-8-4)	0.184
GP-ndom (sec)	86 (77.5-101.5)	81 (72-92.25)	<0.001	87 (77-104)	83 (74-97)	0.019	-2 (-11-7)	-2 (-11-4)	0.362

Tabelle 7 zeigt die prä- und postoperativen Testergebnisse der neuropsychologischen Verfahren mit dem Risikofaktor Dyslipoproteinämie, Abk.: PI=Proaktive Interferenz, RI=Retroaktive Interferenz, KB III= Kontrastmaß Behaltensleistung III, Disk= Diskriminabilitätswert, TMA=Trail Making Test-A, TMB=Trail Making Test-B, GP-dom=Grooved Pegboard Test-dominante Hand, GP-ndom=Grooved Pegboard Test-nicht dominante Hand, Diff=Differenz jeweils präoperativer Wert minus postoperativer Wert, alle Daten im Median (25.-75. Perzentile=Interquartile Range, IQR) dargestellt. Auswertung per Kruskal-Wallis Rank Sum Test, signifikante Ergebnisse (p-Wert ≤ 0,05) wurden fett gedruckt dargestellt.

3.3.4 Diabetes Mellitus

Tabelle 8: Diabetes Mellitus und neuropsychologische Tests

	<i>Präoperativ</i>			<i>Postoperativ</i>			<i>Diff</i>		
	D.M. n=36	Kein D.M. n=482	P	D.M. n=25	Kein D.M. n=432	P	D.M.	Kein D.M.	P
<i>Gedächtnis/Lernen</i>									
Lernsumme	37 (32-44)	40 (34-48)	0.134	32 (29.25-39.25)	38 (31.75-45)	0.019	3 (0-7)	2 (2-8)	0.444
PI	-0.71 (-0.85-0.26)	-0.21 (-0.71-0.43)	0.003	-0.3 (-0.71-0.83)	-0.21 (-0.78-0.36)	0.980	-0.28 (-1.79-0.49)	-0.02 (-0.75-0.98)	0.052
RI	0.61 (-0.04-1.26)	0.5 (-0.09-1.03)	0.546	0.58 (0.16-1.27)	0.38 (-0.2-1.02)	0.299	0.34 (-0.6-0.81)	0.1 (-0.68-0.83)	0.760
KB III	-0.15 (-0.56-0.39)	-0.22 (-0.67-0.21)	0.607	-0.56 (-1.15—0.3)	-0.39 (-0.8-0.02)	0.130	0.72 (-0.07-1.1)	0.2 (-0.33-0.81)	0.181
Wiederholungsfehler	2 (1-6)	3 (1-6)	0.401	2 (1-3)	3 (1-5)	0.085	0 (-1-3)	0 (-2-3)	0.607
Ja/Nein Wiedererkennung	15 (15-16)	15 (14-16)	0.042	14.5 (12.75-16)	14 (13-15)	0.605	1 (0-1.5)	0 (-1-2)	0.629
Disk	2.78 (2.45-3.1)	2.93 (2.33-3.34)	0.570	2.18 (1.74-2.28)	2.35 (1.81-3)	0.402	0.63 (0.09-0.79)	0.46 (0-0.99)	0.824
Digit Span	4 (4-5)	5 (4-6)	0.029	4 (4-5)	5 (4-6)	0.022	0 (0-1)	0 (0-1)	0.273
<i>Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit</i>									
TMA (sec)	38 (33.5-49.5)	35 (29-43)	0.018	38 (36-42)	34 (27-42)	0.023	4 (-6-11.5)	1 (-5-7)	0.315
TMB (sec)	89 (73-104.5)	77 (60-101)	0.012	90 (76-122)	77 (60.5-96)	0.010	-8.5 (-16.75-3.75)	2 (-14-13.5)	0.051
<i>Perzeptiv-Motorische Fähigkeiten</i>									
GP-dom (sec)	85 (76.5-105)	76 (69-89)	<0.001	84 (77-101)	78 (70-88)	0.040	-1 (-7-6)	-2 (-10-5)	0.617
GP-ndom (sec)	95 (84.5-122)	82 (73-93.25)	<0.001	92.5 (84-109.5)	83 (74-99)	0.012	3 (-4-14)	-2 (-11-4)	0.025

Tabelle 8 zeigt die prä- und postoperativen Testergebnisse der neuropsychologischen Verfahren mit dem Risikofaktor Diabetes Mellitus, Abk.: D.M.=Diabetes Mellitus, PI=Proaktive Interferenz, RI=Retroaktive Interferenz, KB III= Kontrastmaß Behaltensleistung III, Disk= Diskriminabilitätswert, TMA=Trail Making Test-A, TMB=Trail Making Test-B, GP-dom=Grooved Pegboard Test-dominante Hand, GP-ndom=Grooved Pegboard Test-nicht dominante Hand, Diff=Differenz jeweils präoperativer Wert minus postoperativer Wert, alle Daten im Median (25.-75. Perzentile=Interquartile Range, IQR) dargestellt. Auswertung per Kruskal-Wallis Rank Sum Test, signifikante Ergebnisse (p-Wert ≤ 0,05) wurden fett gedruckt dargestellt.

3.3.5 Raucher

Tabelle 9: Rauchen und neuropsychologische Tests

	<i>Präoperativ</i>			<i>Postoperativ</i>			<i>Diff</i>		
	Raucher n=67	Nichtraucher n=451	P	Raucher n=54	Nichtraucher n=403	P	Raucher	Nichtraucher	P
<i>Gedächtnis/Lernen</i>									
Lernsumme	41 (35-49)	40 (34-48)	0.722	36 (32-42)	38 (31-45)	0.486	4 (0-8.5)	2 (-2-8)	0.096
PI	-0.29 (-0.82-0.36)	-0.21 (-0.71-0.43)	0.424	0.24 (-0.33-0.86)	-0.21 (-0.78-0.36)	0.082	-0.53 (-1.37-0.85)	0.02 (0.67-0.81)	0.042
RI	0.56 (-0.04-0.99)	0.5 (-0.09-1.03)	0.836	0.36 (-0.12-0.89)	0.39 (-0.19-1.07)	0.686	0.17 (-0.57-0.76)	0.1 (-0.68-0.83)	0.770
KB III	-0.15 (-0.68-0.2)	-0.22 (-0.65-0.24)	0.762	-0.34 (-0.74-0.08)	-0.4 (-0.82-0)	0.363	0.18 (-0.29-0.82)	0.28 (-0.33-0.82)	0.975
Wiederholungsfehler	3 (1-6)	3 (1-6)	0.352	3 (1-5)	3 (1-5)	0.967	0 (-2-3)	1 (-2-3)	0.634
Ja/Nein Wiedererkennung	15 (13-16)	15 (14-16)	0.778	14 (13-15)	14 (13-15)	0.643	0 (-0.5-1)	0.5 (-1-2)	0.474
Disk	2.78 (2.23-3.63)	2.93 (2.35-3.34)	0.860	2.39 (1.91-2.78)	2.35 (1.78-3)	0.918	0.61 (0.05-1.03)	0.46 (0-0.98)	0.508
Digit Span	5 (4-6)	5 (4-6)	0.213	5 (4-6)	5 (4-6)	0.243	0 (-1-1)	0 (0-1)	0.564
<i>Exekutivfunktion, Aufmerksamkeit</i>									
TMA (sec)	34.5 (30-39.5)	35 (29-44)	0.294	38.5 (29.25-47)	34 (27.25-41)	0.039	-1.5 (-10-4)	-2 (-4-8)	0.019
TMB (sec)	80 (66.25-107)	77 (60-100)	0.289	76 (63.25-97.75)	78 (62-97.75)	0.289	3 (-5.5-16)	1 (-16-12)	0.088
<i>Perzeptiv-Motorische Fähigkeiten</i>									
GP-dom (sec)	78 (71-88)	76 (69-90)	0.626	79 (71.25-90.25)	79 (70-89)	0.644	-3.5 (-6.75-6)	-2 (-10-5)	0.969
GP-ndom (sec)	81 (73-96)	83 (73-96)	0.930	83 (75.25-99)	84 (75-99.25)	0.884	-1 (-10-4)	-2 (-11-5)	0.961

Tabelle 9 zeigt die prä- und postoperativen Testergebnisse der neuropsychologischen Verfahren mit dem Risikofaktor Rauchen, Abk.: PI=Proaktive Interferenz, RI=Retroaktive Interferenz, KB III= Kontrastmaß Behaltensleistung III, Disk= Diskriminabilitätswert, TMA=Trail Making Test-A, TMB=Trail Making Test-B, GP-dom=Grooved Pegboard Test-dominante Hand, GP-ndom=Grooved Pegboard Test-nicht dominante Hand, Diff=Differenz jeweils präoperativer Wert minus postoperativer Wert, alle Daten im Median (25.-75. Perzentile=Interquartile Range, IQR) dargestellt. Auswertung per Kruskal-Wallis Rank Sum Test, signifikante Ergebnisse (p-Wert ≤ 0,05) wurden fett gedruckt dargestellt.

Adipositas

Es zeigte sich beim postoperativen Durchführen eines Subtests für die Domänen Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit eine signifikant längere Bearbeitungszeit adipöser Probanden im Vergleich zu der nicht-adipösen Kohorte. (**Tab.5**). Adipöse Patienten waren also im direkten Vergleich zu Nicht-Adipösen postoperativ schlechter in der Domäne der Exekutivfunktion und Aufmerksamkeit.

Art. Hypertonie

Was die arterielle Hypertonie betrifft, gab es postoperativ signifikante negative Korrelationen aller Subtests bezüglich Grob- und Feinmotorik, Handlungsplanung, Aufmerksamkeit und Geschicklichkeit (Domänen: Exekutivfunktion/ Aufmerksamkeit, perzeptiv-motorische Fähigkeiten) im Vergleich zu Patienten ohne arterielle Hypertonie. Probanden mit einer vorliegenden arteriellen Hypertonie benötigten für die Durchführung der Subtests für perzeptiv motorische Fähigkeiten postoperativ signifikant länger als präoperativ. Beim Lernprozess konnten keine signifikanten Differenzen aufgezeigt werden (**Tab.6**).

Dyslipoproteinämie

Auch beim Risikofaktor Dyslipoproteinämie zeigte sich postoperativ im Vergleich zu den Probanden ohne Dyslipoproteinämie eine signifikant langsamere Ausführung der Tests für Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit sowie perzeptiv-motorischen Fähigkeiten. Die Patienten mit vorliegender Dyslipoproteinämie waren außerdem insgesamt postoperativ signifikant langsamer beim Lösen der Aufgaben der Domäne Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit als bei den präoperativen Tests in dieser Gruppe (**Tab.7**).

Diabetes Mellitus

Hier zeigten sich in allen getesteten kognitiven Domänen Gedächtnis/Lernen, Exekutivfunktionen, komplexe Aufmerksamkeit sowie perzeptiv-motorische Fähigkeiten signifikante postoperative Verschlechterungen im Vergleich zu den Patienten ohne Diabetes Mellitus. Innerhalb der Gruppe der Diabetiker gab es bei den perzeptiv-motorischen Fähigkeiten signifikante postoperative Verschlechterungen in den Subtests. Somit bestärkt der KVRFB Diabetes Mellitus die Hypothese einer Assoziation mit postoperativer kognitiver Verschlechterung am eindrucklichsten (**Tab.8**).

Rauchen

Postoperativ benötigten Raucher signifikant länger in einem Subtest der Exekutivfunktionen als die Nichtraucher, die restlichen Tests zeigten keine signifikanten Ergebnisse im Vergleich Raucher/ Nichtraucher.

Präoperativ lagen für die Raucher signifikant schnellere Bearbeitungszeiten für den TMT-A als Subtest für Exekutivfunktionen und komplexe Aufmerksamkeit vor als postoperativ. Dies zeigt eine postoperative Verschlechterung der Domänen Exekutivfunktionen und komplexe Aufmerksamkeit bei den Rauchern (**Tab.9**).

Zusammenfassung

Vergleicht man die Ergebnisse der 5 KVRF Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipoproteinämie und Nikotinabusus in den neurokognitiven Tests, zeigten sich für jeden einzelnen Risikofaktor signifikante postoperative Verschlechterungen der spezifischen Subtests folgender Domänen: Exekutivfunktionen, perzeptiv-motorische Fähigkeiten und komplexe Aufmerksamkeit. Dabei fallen jeweils postoperative Verschlechterungen innerhalb der betrachteten Kohorte, die von einem einzelnen KVRF betroffen waren, auf, als auch im direkten Vergleich mit Patienten, die nicht vom jeweiligen KVRF betroffen waren. Beim Vorliegen eines Diabetes Mellitus zeigten sich sogar in allen Domänen postoperative negative Veränderungen; bis auf die Domäne „Gedächtnis und Lernen“ waren alle Subtests der restlichen Domänen signifikant verändert. Bei Vorliegen einer arteriellen Hypertonie waren ebenfalls alle Subtests signifikant negativ verändert mit Ausnahme der Subtests für die Domäne „Gedächtnis und Lernen“.

4. Diskussion

Angesichts der aufgeführten Ergebnisse konnten mehrere Erkenntnisse bezüglich des Einflusses kardiovaskulärer Risikofaktoren auf die Entstehung postoperativer kognitiver Defizite gewonnen werden. Einzelne Annahmen zuvor gewonnener Ergebnisse aus der Literatur konnten von uns bestätigt, andere widerlegt werden. Manche Zusammenhänge scheinen nach wie vor unklar. Im Folgenden werden die erhobenen Ergebnisse diskutiert.

Adipositas

POCD

In unserer Studie wiesen geringfügig mehr Probanden in der Gruppe mit POCD eine Adipositas auf als in der Gruppe ohne POCD. Dies zeigte sich in der deskriptiven Analyse (**Tab.4**). Bei der Auswertung der neuropsychologischen Tests zeigte sich eine signifikante postoperative Verschlechterung in einem Subtest für Exekutivfunktionen/ komplexe Aufmerksamkeit gegenüber den Probanden ohne Adipositas (**Tab.6**). Die kognitive Domäne der Exekutivfunktionen/ komplexen Aufmerksamkeit ist somit bei Vorliegen einer Adipositas postoperativ signifikant negativ beeinflusst. Dies bestätigt unsere aufgestellte Hypothese.

Im Einklang zu diesem Ergebnis stehen die tierexperimentellen Ergebnisse von Ma et al.: sie zeigten im Versuchsmodell mit adipösen Mäusen eine postoperative Lern- und Gedächtnisschwäche im Vergleich zur präoperativen Ausgangssituation nach nicht-kardiologischer Operation. Normal genährte schlanke Mäuse zeigten diese Kognitionsstörungen nicht (Ma et al., 2022).

In einer Übersichtsarbeit und Metaanalyse von Feinkohl et al., in welcher zwar auf eine Assoziation zwischen Adipositas als Schlüssel-Komponente des metabolischen Syndroms und kognitiver Einschränkung hingewiesen wird, konnte jedoch eine postoperative kognitive Verschlechterung bei Probanden mit einem BMI ≥ 30 nicht signifikant nachgewiesen werden (Feinkohl et al., 2016). Über das genaue Screening-Schema der erhobenen kognitiven Tests ist dabei nichts bekannt. Dass 26% der Probanden mit POCD in unserer Studie adipös sind und nur 18% der Probanden ohne POCD von Adipositas betroffen sind, könnte durch die Zusammensetzung der Studienpopulation zustande kommen. Unsere Studienpopulation bestand aus einem fast ausschließlich männlich-urologischen Patientengut nach radikaler Prostatektomie. Feinkohl et al. inkludierten sowohl männliche als auch weibliche Probanden zu gleichen Anteilen, welche sich zum Teil Hochrisikoeingriffen wie herz- und großen

gefäßchirurgischen Operationen unterzogen. Es lässt sich vermuten, dass je höher der Anteil männlicher Patienten mit Adipositas ist, das Risiko für eine POCD anzusteigen scheint. Außerdem tragen zusätzlich vorliegende arterielle Hypertonie, Dyslipoproteinämie sowie Hyperglykämie als kausale Kofaktoren und Ergebnis einer Fettleibigkeit gegebenenfalls zur Entstehung postoperativer kognitiver Defizite bei (Feinkohl et al., 2016).

Mit dem männlichen Geschlecht als Risikofaktor für eine POCD mit einer zugrundeliegenden arteriellen Hypertonie sowie einer Adipositas sollten männliche und weibliche Probanden idealerweise komplett separat untersucht werden. Unsere Ergebnisse lassen vermuten, dass der Hauptrisikopatient für eine POCD männlich mit einem durchschnittlichen Lebensalter von 65 Jahren ist, eine arterielle Hypertonie sowie eine bauchbetonte Adipositas mitbringt sowie körperlich wenig aktiv ist. Zur Diagnosestellung einer Adipositas wird stets der BMI verwendet (Pischon et al., 2008). Studienergebnisse der letzten Jahre haben jedoch gezeigt, dass der Bauchumfang als Marker einer Fettverteilungsstörung als Risikofaktor zahlreicher chronischer Erkrankungen sowie einer erhöhten Mortalität eine wesentlich größere Rolle als der ermittelte numerische BMI zu spielen scheint (Pischon et al., 2008). Sinnvoll wäre für zukünftige Forschungen zur Rolle einer Adipositas und einem zusammenhängenden Risiko für postoperative kognitive Störungen eine zusätzliche Messung des Bauchumfangs zur endgültigen Definition des adipösen Phänotyps (Whitmer et al., 2008). Vermutungen legen außerdem nahe, dass aufgrund des Hormonhaushalts bei Frauen und Männern verschiedene Fettverteilungsmuster vorliegen (Chang et al., 2018). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass auch in unserer Arbeit bei den männlichen Probanden eine Adipositas mit am ehesten abdominaler Fettverteilung vorliegt. Auf dieses Patienten-Klientel sollte ein besonderes Augenmerk in Hinsicht auf eine POCD nach nicht-kardiochirurgischen Operationen sowie auch in zukünftigen Forschungsarbeiten gelegt werden. Im Einklang mit diesem Verdacht stehen die Ergebnisse der Framingham-Heart-Study aus dem Jahr 2003, in welcher Elias et al. eine schlechtere kognitive Leistung bei hypertensiven und adipösen Patienten feststellten (Elias et al., 2003).

PACU-Delir

Wir konnten in der deskriptiven Analyse keine signifikante Assoziation zwischen einem PACU-Delir und einer Adipositas nachweisen (**Tab.4**). Auch Dasgupta et al. konnten keinen Zusammenhang mit einem BMI ≥ 30 in ihrer Recherche nach nicht-kardiochirurgischer Operation feststellen (Dasgupta und Dumbrell, 2006). Wu et al. zeigten ähnliche Ergebnisse: in einem Review mit 44 Einzelstudien konnte sogar ein steigendes POD-Risiko bei schlankem

Habitus nach Hüftgelenkersatz detektiert werden (Wu et al., 2021). Auch Bilotta et al. beschreiben eher eine Malnutrition als Risikofaktor eines POD (Bilotta et al., 2013).

Arterielle Hypertonie

POCD

Wir konnten in der deskriptiven Analyse zeigen, dass Studienteilnehmer:innen mit POCD häufiger eine vorliegende arterielle Hypertonie aufwiesen als diejenigen ohne POCD (**Tab.4**). Bei den neurokognitiven Tests zeigte sich eine signifikante postoperative Verschlechterung der Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit sowie der perzeptiv-motorischen Fähigkeiten. Die Patienten mit arterieller Hypertonie waren in den jeweiligen Tests postoperativ signifikant langsamer als Patienten ohne arterielle Hypertonie (**Tab.6**).

Daten vorangehender Studien implizieren teilweise einen Zusammenhang postoperativer Defizite mit einer vorliegenden arteriellen Hypertonie.

In einer Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Feinkohl et al. wurden 24 Einzelstudien mit insgesamt mehr als 4000 Probanden eingeschlossen. Die Hypothese der Assoziation einer vorliegenden arteriellen Hypertonie mit einer POCD konnte bei der Mehrzahl der Einzelstudien nicht gestützt werden, allerdings konnte dennoch in 8 der 24 vorliegenden Studien mit mehr als 75% männlichen Probanden ein um 27% erhöhtes Risiko für eine POCD in Kombination mit einer arteriellen Hypertonie nachgewiesen werden. Studien mit weniger als 75% männlichen Probanden hingegen stützten diese Hypothese nicht (Feinkohl et al., 2017b). Unsere weitestgehend homogene Studienpopulation besteht aus älteren, männlichen Probanden, dementsprechend können die Ergebnisse von Feinkohl et al. hinsichtlich der positiven Korrelation mit dem männlichen Geschlecht hier gestützt werden.

Lachmann et al. konnten 2018 im Rahmen einer Sekundäranalyse in 3 Teilstudien (OCTOPUS, DECS und SuDoCo) aus Deutschland und den Niederlanden keinen signifikanten Zusammenhang einer POCD mit einer arteriellen Hypertonie als unabhängigen Risikofaktor zeigen. Auch nach zusätzlicher Adjustierung für die Faktoren Adipositas und Diabetes Mellitus konnte kein Zusammenhang gezeigt werden. In allen Einzelstudien bestand die Studienpopulation zu mindestens 50% aus Männern (Lachmann et al., 2018). Welche neuropsychologischen Testungen genau durchgeführt wurden, ist nicht bekannt. Die operativen Eingriffe bestanden aus einem Mix aus kardiochirurgischen sowie nicht-kardiochirurgischen Operationen. Möglicherweise könnten diese Ungenauigkeiten hinsichtlich Art der

Testverfahren sowie die eher ausgewogene Geschlechterverteilung der Teilstudien die unterschiedlichen Ergebnisse erklären.

Die arterielle Hypertonie ist nach aktueller Datenlage offiziell ausgewogen ausgeprägt zwischen beiden Geschlechtern (Holstiege et al., 2020). Interessant wären weitere zukünftige Forschungsarbeiten mit rein männlichen Studienpopulationen bezüglich kardiovaskulärer Risikofaktoren, um die Vermutung in unserer Arbeit bezüglich einer klaren Geschlechterverteilung in Zusammenhang speziell mit pNCD, zu stützen. Umgekehrt wären auch Studien mit rein weiblichen Populationen zur klareren Differenzierung interessant.

PACU-Delir

Auch in der Kohorte der Probanden mit PACU-Delir konnte in der deskriptiven Analyse eine Häufung mit dem Vorliegen einer arteriellen Hypertonie nachgewiesen werden (**Tab.4**).

Dieses Ergebnis konnte durch verschiedene Forschungsarbeiten gestützt werden:

Kong et al. konnten eine POD-Inzidenz von 41% in ihrer Hypertonie-Kohorte nachweisen, wohingegen die Kontrollgruppe ohne arterielle Hypertonie nur eine Inzidenz von 12% nach maxillo-chirurgischer Tumor-OP aufwies. Sowohl die arterielle Hypertonie per se als auch eine unregelmäßige antihypertensive Therapie stellten Risikofaktoren bei den inkludierten älteren Probanden für diese Operation dar (Kong et al. 2021).

Aldecoa et al. bestätigten in ihren „Evidence and Consensus based Guidelines on postoperative Delirium“ die Vermutung, dass kardiovaskuläre und metabolische Faktoren bzw. Erkrankungen häufig mit einem POD assoziiert sind (Aldecoa et al., 2017). Noimark beschrieb in seiner Arbeit, dass das Risiko für die Entstehung eines POD mit dem Vorhandensein weiterer Komorbiditäten, die ein erhöhtes vaskuläres Risiko haben oder vaskuläre Schäden verursachen, stetig steigt. Zu diesen Komorbiditäten zählen unter anderem die arterielle Hypertonie sowie der Diabetes Mellitus (Noimark 2009).

Gallinat et al. zeigten bereits im Jahr 1999 in einem Übersichtsartikel, dass generell sämtliche internistische Vorerkrankungen wie z.B. eine arterielle Hypertonie zu einer erhöhten Inzidenz eines POD führen. Aufgrund einer hohen Anzahl an multimorbiden älteren Patienten ist die Ursache durch einzelne chronische Erkrankungen jedoch schwer aus- und explizit für ein POD verantwortlich zu machen (Gallinat et al., 1999).

Konträr zu unseren Ergebnissen zeigten Wang et al. keine Assoziation zwischen einem POD und einer arteriellen Hypertonie. Dabei wurden 200 Patienten ≥ 65 Jahre mit im Durchschnitt ASA-III-Klassifikation nach Hüftgelenkersatz untersucht, männliches und weibliches Geschlecht waren ausgeglichen verteilt (Wang et al., 2015). Die unterschiedlichen Studienergebnisse in Hinsicht auf die arterielle Hypertonie könnten erneut ein Hinweis auf die Geschlechterverteilung sein. Wang und Kollegen untersuchten Frauen und Männer zu einem ausgewogenen Anteil. Unsere Studie beinhaltet fast ausschließlich männliche Probanden mit einem Altersdurchschnitt von 66 Jahren (POD) bzw. 64 Jahren (kein POD) und einem durchschnittlichen ASA-Status von II. Der Vergleich mit der Arbeit von Wang et al. zeigt erneut, dass es weiterer Forschungsarbeiten bedarf, welche gezielt die Geschlechterverteilung kombiniert mit pNCD untersuchen.

Dyslipoproteinämie

POCD

Wir konnten in unserer Studie bei den neurokognitiven Scores eine signifikante postoperative Verschlechterung in den Subtests für perzeptiv-motorische Fähigkeiten sowie für Exekutivfunktionen/ Aufmerksamkeit bei Probanden mit Dyslipoproteinämie im Vergleich zu den Probanden ohne Dyslipoproteinämie feststellen. Außerdem waren die Probanden sowohl prä- als auch postoperativ signifikant langsamer in den betreffenden Subtests als die Probanden ohne Dyslipoproteinämie (**Tab.7**).

Auch Feng und Kollegen zeigten kürzlich im Tiermodell mit Ratten, dass eine Dyslipoproteinämie die postoperative Kognition negativ beeinflusst und eine POCD verursachen kann (Feng et al., 2013). Ihle et al. bezeichneten die Dyslipoproteinämie bereits als einen etablierten Risikofaktor für kognitive Defizite im höheren Alter (Ihle et al., 2017). Erhöhte Serum-Triglyceride wurden von Hudetz et al. in ihrer Studie ebenfalls als ein Risikofaktor für eine POCD vermutet (Hudetz et al., 2018). Insgesamt liegt bisher relativ wenig Literatur über eine Dyslipoproteinämie in Zusammenhang mit einem POCD vor.

Feinkohl et al. konnten hingegen kürzlich in einer Metaanalyse keinen Zusammenhang zwischen einer Dyslipoproteinämie und einer POCD feststellen. Die Probanden bestanden ebenfalls zum Großteil aus Männern. Es wurden dabei allerdings 17 Studien inkludiert, die fast ausschließlich die Hypercholesterinämie als Einzelparameter einer Dyslipoproteinämie darstellten. Zudem gab es uneinheitliche Werte zur genauen Definition einer Hypercholesterinämie. Es wurden perioperativ Laborkontrollen durchgeführt, obwohl teilweise

vorab eine Therapie mit Statinen erfolgte und womöglich die Effekte der Dyslipoproteinämie bzw. Hypercholesterinämie auf eine POCD durch die Statine eliminiert wurden. Von 17 Teilstudien gab es nur eine einzige, welche alle Parameter einer Dyslipoproteinämie (Gesamtcholesterin, LDL, HDL und Triglyceride) untersucht hat: hier wurde kein erhöhtes POCD-Risiko erkannt. Die POCD-Diagnose erfolgte dabei nur teilweise mit neuropsychologischen Tests und größtenteils sehr uneinheitlich (Feinkohl et al., 2018). Dies könnten unter anderem Gründe für die widersprüchlichen Ergebnisse sein. Außerdem wurden unsere Probanden präoperativ nicht laborchemisch auf Blutfette hin untersucht, sondern die rein anamnestische Angabe über das Vorliegen einer Dyslipoproteinämie in jeglicher Ausprägung im Rahmen des Prämedikationsgespräches in unserer Klinik war entscheidend für die Zuordnung. Insgesamt betrachtet kann es somit durchaus zu Unschärfen gekommen sein. Mit der Tatsache einer anamnestisch vorliegenden Dyslipoproteinämie sowie der Kombination mit arterieller Hypertonie und Diabetes Mellitus als Risikofaktoren für die Entstehung einer bauchbetonten Adipositas (Klötting et al., 2007) kann der Verdacht in unserer Arbeit erhärtet werden, dass dieses (männliche) Patienten-Klientel besonders gefährdet für das Auftreten einer POCD ist.

PACU-Delir

In unserer Arbeit konnte keine Assoziation zwischen einer Dyslipoproteinämie und einem PACU-Delir gezeigt werden. Dies veranschaulicht die deskriptive Analyse (**Tab.4**).

Wang et al. untersuchten 200 Patienten ≥ 65 Jahre mit durchschnittlicher ASA-III-Klassifikation nach Hüftgelenkersatz, männliches und weibliches Geschlecht waren ausgeglichen verteilt, um Risikofaktoren für ein POD zu detektieren. In die Untersuchung sind auch die kardiovaskulären Risikofaktoren arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus und Dyslipoproteinämie mit eingeflossen. Das Resultat war, dass keine Assoziation mit einem POD nachgewiesen werden konnte (Wang et al., 2015).

Statine

POCD

In der deskriptiven Analyse konnten wir zeigen, dass geringfügig mehr Probanden mit POCD präoperativ Statine einnahmen als die Probanden ohne POCD (**Tab.4**), dabei wurden alle Statin-Sorten inkludiert. Es stellt sich also die Frage, ob Statine möglicherweise pNCD fördern. Signifikant sind diese Ergebnisse jedoch nicht, zur Beurteilung liegt nur die deskriptive Analyse vor.

Ein protektiver Stellenwert der HMG-CoA-Reduktase-Hemmer scheint also fraglich zu erscheinen, unsere Kohorte eventuell zu klein. Der Gesamt-Einnahmezeitraum vor der Operation unserer Probanden war zudem unbekannt. In der Literatur gibt es unterschiedliche Ergebnisse zu diesem Thema:

Im Jahr 2012 gab die United States Food and Drug Administration (FDA) eine Medikamentenwarnung hinsichtlich nachteiliger Auswirkungen von Statinen auf die Kognition heraus, basierend auf einem Adverse Events Medical Reporting System, in welchem Patienten über potentielle Nebenwirkungen von Medikamenten berichten können. In den Berichten wurden Gedächtnisverluste sowie Verwirrheitszustände beschrieben, welche sich nach Therapiestopp rasch wieder zurückbildeten. Die FDA empfiehlt seitdem, bei Verschreibung auf kognitive Nebenwirkungen hinzuweisen (Ott et al., 2014). Ott et al. starteten als Reaktion eine Metaanalyse und untersuchten unter anderem kognitive Domänen bei Patienten mit Statintherapie. Alle gängigen Statine wurden dabei berücksichtigt. Das Ergebnis war, dass keine signifikante negative Korrelation mit kognitiven Auffälligkeiten erkannt werden konnte. Dabei wurden unter anderem Gedächtnis- sowie Exekutivfunktionen untersucht. Die Autoren vermuteten allerdings, dass es eine negative Korrelation mit hoher Dosierung der Statine und Kognitionsdefiziten geben könnte (Ott et al., 2014). Bei unseren Probanden wurden die genauen Dosierungen der Statine nicht berücksichtigt. Im Jahr 2020 wurden erneut Ergebnisse einer randomisierten Studie veröffentlicht, in welcher 11 Einzelstudien mit Patienten, die an einer KHK oder einer Hypercholesterinämie litten, berücksichtigt wurden. Es wurde kein negativer Effekt auf die Kognition gefunden, jedoch wurden weitere Studien empfohlen (Kyriakos et al., 2020).

In einer russischen Studie aus dem Jahr 2015 zeigten Trubnikova et al. interessanterweise ebenfalls, dass männliche Patienten nach kardiochirurgischer Bypass-Operation, die präoperativ Rosuvastatin erhalten hatten, zwar prognostisch bessere laborchemische Ergebnisse postoperativ hatten in Bezug auf Entzündungsparameter wie z.B. CRP, IL-1 β , IL-6 und IL-8, jedoch entwickelte diese Kohorte im Gegensatz zur Kontrollgruppe, welche kein Statin erhalten

hatte, deutlich schlechtere kognitive Ergebnisse im Sinne einer früh auftretenden POCD (Trubnikova et al., 2015).

Feinkohl et al. konnten umgekehrt einen protektiven Effekt auf postoperative kognitive Defizite zeigen: Ein protektiver Effekt konnte in 8 von 17 Studien der oben erwähnten Metaanalyse belegt werden, insbesondere nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen; es konnte eine Risiko-Reduktion postoperativer kognitiver Defizite von 19% vermutet werden. Allerdings wurden die Statine ausschließlich bei Hypercholesterinämie als Parameter einer Dyslipoproteinämie eingesetzt, und die Teilstudien waren zum Großteil nichtadjustiert und ausschließlich deskriptiv (Feinkohl et al., 2018).

Es gibt auch Erkenntnisse, die besagen, dass eine Statintherapie kurzfristig kognitive Defizite verbessert sowie protektiv gegen Demenz einsetzbar ist, dieses Ergebnis dann zum Teil allerdings wieder reversibel ist. Hier erfordert es deutlich mehr Forschungsarbeit zum Kenntnisgewinn (Schultz et al., 2018). Empfehlenswert wäre außerdem eine zukünftige umfangreiche laborchemische Untersuchung der einzelnen Blutfette zur präoperativen Risikostratifizierung und Verlaufskontrolle, dabei ist eine gleichzeitige Statin-Einnahme von Bedeutung. Es bleibt also bei aktueller Datenlage unklar, ob Statine einen protektiven Effekt auf eine POCD haben oder die Entstehung gegebenenfalls sogar begünstigen können.

PACU-Delir

Wie auch bei der POCD zeigt die Statin-Wirkung auf die postoperative Kognition beim PACU-Delir in unserer Arbeit weder eine signifikante kognitive Verbesserung noch eine Verschlechterung (**Tab.4**).

Interessanterweise zeigten Redelmeier und Kollegen im Jahr 2008 in einer retrospektiven Kohortenanalyse mit über 200.000 Probanden ≥ 65 Jahre nach Elektiv-Operationen in den Jahren 1994-2002 in den USA, dass die POD-Rate analog zu Ergebnissen zu POCD signifikant erhöht war bei den Patienten, die regelmäßig Statine einnahmen. Es bestand sogar ein 30% höheres Risiko ein POD zu entwickeln; ein noch höheres Risiko hatten außerdem Probanden ≥ 70 Jahre. Bei Probanden nach nicht-kardiochirurgischer Operation war die POD-Inzidenz sogar höher als nach kardiochirurgischer Operation. Insgesamt nahmen zu dem damaligen Zeitpunkt ca. 7% der Gesamtkohorte Statine ein. Die initiale Geschlechterverteilung war ausgeglichen, etwa 30% der Operationen waren urogenitale Operationen bei Frauen und Männern, Männer waren signifikant häufiger von einem POD betroffen. In dieser Kohorte

nahmen ca. 20% der Patienten mit POD Statine ein (Redelmeier et al., 2008). Unsere Probanden wurden allesamt in den Jahren 2015-2018 untersucht und nahmen insgesamt zu ca. 20% Statine ein (**Tab.4**). Dementsprechend zeigen unsere Ergebnisse Ähnliches wie bei Redelmeier et al. und lassen insgesamt die Vermutung zu, dass Statine ein Risikofaktor für ein POD nach nicht-kardiochirurgischen Operationen darstellen könnten.

Diabetes Mellitus

POCD

In unserer Arbeit lag bei Patienten mit POCD gemäß deskriptiver Analyse ein Diabetes Mellitus präoperativ geringfügig seltener vor als bei Patienten ohne POCD (**Tab.4**). Die Ergebnisse der statistisch ausgewerteten neurokognitiven Tests zeigten postoperativ in sämtlichen Tests aller Domänen signifikante postoperative Verschlechterungen im Vergleich zu Nicht-Diabetikern. Außerdem sind die Diabetiker postoperativ in jeglichen Subtests für alle Domänen signifikant schlechter als präoperativ. Insgesamt bestätigt die Begleiterkrankung Diabetes Mellitus unsere Hypothese der pNCD nach nicht-kardiochirurgischen Operationen bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren bisher am stärksten (**Tab.8**).

Auch Lachmann et al. konnten in ihrer Arbeit aus 2018 zeigen, dass der Diabetes Mellitus nach neuropsychologischen Testungen ein um 84% höheres Risiko gegenüber Patienten ohne Diabetes Mellitus mitbringt, eine POCD nach kardiochirurgischen sowie nach nicht-kardiochirurgischen Operationen zu entwickeln. Die einzelnen getesteten Domänen wurden jedoch nicht explizit erläutert (Lachmann et al., 2018). Eine Metaanalyse von Feinkohl et al. zeigte ebenfalls, dass Patienten mit einem Diabetes Mellitus ein um 26% höheres Risiko für eine POCD zeigten im Vergleich zu Patienten ohne Diabetes Mellitus. Dabei wurden von insgesamt mehr als 2000 Patienten hauptsächlich männliche Probanden inkludiert, der genaue Anteil ist unbekannt (Feinkohl et al., 2017a). Zhang et al. zeigten ebenfalls in einer kleineren Studie bei Patienten nach kolorektaler Chirurgie, dass ein Diabetes Mellitus einen Risikofaktor für die Entstehung einer POCD darstellt. Hier wurden als neuropsychologische Testungen der CVLT sowie der Digit Span Test durchgeführt (Zhang et al., 2019). Diese beiden Tests bilden die kognitive Domäne „Gedächtnis“ ab und ergaben in unserer Arbeit ebenfalls eine signifikante Assoziation eines Diabetes mit einer POCD.

Fink et al. untersuchten in ihrer Arbeit Patienten nach kardiochirurgischen Eingriffen hinsichtlich kognitiver Verschlechterung und den Komorbiditäten arterielle Hypertonie und Diabetes Mellitus, 80% der Probanden waren männlich. Die neuropsychologischen Tests waren

sehr ähnlich zu unseren Testungen: Trail Making Test, Digit Span Forward sowie Grooved Pegboard Test kamen zum Einsatz. Zur Bewertung der Gedächtnisfunktion wurde der Auditory Verbal Learning Test genutzt, dieser entspricht dem CVLT, welchen wir in unserer Arbeit genutzt haben. Interessanterweise konnte hier keine Assoziation eines Diabetes Mellitus und einer schlechteren Gedächtnisleistung erkannt werden (Fink et al., 2014). Die Probanden waren bei Fink et al. ≥ 65 Jahre alt, über die ASA-Klassifikation oder weitere Einschlusskriterien der Studie ist allerdings nichts weiter bekannt, eine Diskrepanz ist hier durchaus möglich. Außerdem ist laut Literatur eine nahezu doppelt so hohe Wahrscheinlichkeit für pNCD nach kardiochirurgischen Operationen zu erwarten als nach nicht-kardiochirurgischen Operationen (Ellerkmann 2007). Die durchgeführten Operationen bei unseren Patienten waren allesamt nicht-kardiochirurgisch.

Insgesamt wird unsere Theorie der postoperativen Verschlechterung nach nicht-kardiochirurgischer Operation unter Einfluss eines vorliegenden Diabetes Mellitus also größtenteils mit bisherigen Ergebnissen aus der Literatur bestätigt.

PACU-Delir

In unserer Studie lag laut deskriptiver Analyse eine geringfügig höhere POD-Inzidenz bei den Probanden mit Diabetes Mellitus vor (**Tab.4**). Somit ist eine Assoziation auch hier bestätigt.

Auch in der Literatur scheint eine Assoziation weit verbreitet zu sein. Lin et al. zeigten 2012 bei einer systematischen Literaturrecherche den Zusammenhang eines Diabetes Mellitus als einer der signifikantesten Risikofaktoren mit der Entwicklung eines POD (Lin et al., 2012). Hermanides et al. zeigten ebenfalls in einer Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2018, dass die Inzidenz eines POD bei zugrunde liegenden Diabetes Mellitus deutlich erhöht war. Es wurde außerdem eine Assoziation zu einer Hyperglykämie ohne vorher diagnostizierten Diabetes Mellitus festgestellt (Hermanides et al., 2018). Noimark beschrieb in seiner Arbeit, dass jegliche Vorerkrankungen mit bestehendem oder erhöhtem vaskulärem Risiko mit einem hohen Risiko behaftet sind, ein POD zu entwickeln. Zu diesen Vorerkrankungen zählt zum Beispiel neben der arteriellen Hypertonie auch der Diabetes Mellitus (Noimark 2009).

Als modifizierbare Risikofaktoren sollten die Hyperglykämie als auch ein präoperativ vorliegender Diabetes Mellitus mit ausreichend Zeitabstand vorab ausreichend gescreened werden, gerade vor planbaren (elektiven, nicht kardio-chirurgischen sowie kardiochirurgischen) Operationen, um das Risiko eines postoperativen kognitiven Defizits zu erfassen und deutlich zu senken. Aufgrund unserer Ergebnisse sowie vorliegender Literatur kann dies eindeutig empfohlen werden. Screening-Tools sollten idealerweise etabliert werden

und dem Patienten-Klientel ≥ 65 Jahre unbedingt zugänglich gemacht werden. Dabei sollten einheitliche Tests eingesetzt werden, um die Validität zu erhöhen.

Perioperative Glukose

POCD

Die Probanden mit POCD in unserer Arbeit hatten einen durchschnittlichen perioperativen Glucose-Wert von 123,6 mg/dl, die Probanden ohne POCD 117,7mg/dl. Dies zeigt unsere deskriptive Analyse, siehe **Tab.4**.

Unklar war hier beim Einzelnen die Komorbidität Diabetes Mellitus, welcher eine Gesamtinzidenz von 9,4% hatte, sodass diese Diagnose für die höheren Werte verantwortlich sein könnte. Da der Diabetes Mellitus wie oben gesehen zumindest in vielen Subtests eine Assoziation zu einer POCD darstellt, könnte dies den Unterschied zu den Probanden ohne POCD erklären. Bei vorliegendem Diabetes Mellitus und antidiabetischer oraler Therapie mit Metformin oder auch kurz wirksamem Insulin werden alle Patienten unseres Klinikums dazu angehalten, am Operationstag vor der OP gemäß aktuellen Empfehlungen auf ihre antidiabetische Medikation zu verzichten. Dies könnten ebenfalls die höheren perioperativen Werte im Blut erklären.

Die perioperative Hyperglykämie ist regelmäßig während großer chirurgischer Eingriffe zu beobachten und führt häufig zu einem nachteiligen Outcome mit verlängertem Klinikaufenthalt sowie erhöhter Mortalität (Kotekar et al., 2018). Definitionsgemäß ist ein gemessener Nüchtern-Plasmaglukose-Wert ≥ 126 mg/dl als pathologisch zu werten (Herold Innere Medizin 2022), in manchen Forschungsarbeiten wurde zum Teil 180mg/dl als obere Grenze festgelegt (Maerz und Akhtar 2011). Unsere Patienten sind präoperativ alle als nüchtern anzusehen, mit durchschnittlich 123,6 mg/dl bei den Patienten mit einer POCD lagen hier also normale Werte vor.

Was die Literatur betrifft, konnten Feinkohl et al. keine Assoziation von perioperativen Hyperglykämien mit einer POCD bei Nicht-Diabetikern finden, außerdem gab es keinerlei Assoziation einer präoperativen Hypoglykämie mit einer POCD (Feinkohl et al., 2015). Hermanides et al. hingegen konnten kürzlich in einer Übersichtsarbeit zeigen, dass eine von einem Diabetes Mellitus unabhängige Hyperglykämie durchaus mit der Entstehung eines POCD assoziiert ist, es wurden hierzu 6 Einzelstudien ausgewertet. Auch die Kombination mit einem bekannten Diabetes Mellitus stellt einen Risikofaktor für eine POCD dar (Hermanides et al., 2018).

In unserer Arbeit wurden die erhobenen Glucose-Werte nicht in Verbindung mit einer eventuell vorliegenden Diabetes Mellitus-Erkrankung gebracht, sondern einzeln als Parameter betrachtet.

PACU-Delir

Die Patienten in unserer Arbeit zeigten einen durchschnittlichen perioperativen Glucose-Wert von 123mg/dl (Patienten mit PACU-Delir) sowie 126mg/dl (Patienten ohne PACU-Delir). Diese Werte waren Nüchtern-Werte. Eine Assoziation laut deskriptiver Analyse scheint hier nicht gegeben (**Tab.4**), zumal Glucose-Plasmawerte ≤ 180 mg/dl als nicht pathologisch gelten (Maerz und Akhtar 2011).

Windmann et al. stellten 2019 fest, dass es zu einem vermehrten Auftreten perioperativer Hyperglykämie und folgender POD kam; insgesamt waren 47,1% der Studienteilnehmer betroffen. Eine perioperative Hyperglykämie wurde ab einem Glucose Wert von ≥ 150 mg/dl festgelegt. Eine verlängerte Phase erhöhter perioperativer Glucose-Werte konnte bei Patienten mit POD beobachtet werden. Insbesondere Patienten mit einem zuvor nicht diagnostizierten Diabetes Mellitus schienen besonders gefährdet für ein POD zu sein. Ein vorbekannter Diabetes Mellitus mit gewohnt erhöhten Werten im Alltag war nicht signifikant mit der Entwicklung eines POD assoziiert (Windmann et al., 2019). Diese Ergebnisse stehen somit nicht im Einklang mit den Ergebnissen unserer Arbeit, die perioperativen Glucose-Plasmawerte unterschieden sich außerdem signifikant. Möglicherweise waren unsere Patienten zuvor deutlich besser gescreend bzw. fand in unserer fast ausschließlich männlichen Kohorte mittleren Alters, der Großteil tätig in gehobenen Berufsgruppen eine zuverlässigere und gezieltere Prävention statt, um etwaige modifizierbare Faktoren wie Hyperglykämie zu vermeiden. Die Ergebnisse von Windmann et al. waren außerdem im Gegensatz zu unserem Patienten-Klientel unabhängig von Alter, Geschlecht, Länge und Art der Operation. Die perioperativen Glucose-Werte per BGA wurden bei Windmann et al. präoperativ beginnend alle 20 Minuten bis zur Extubation erhoben, während in unserer Kohorte nur eine einzige Messung stattfand. Dies könnte ggfs. ebenfalls zu Unschärfen geführt haben. Außerdem wurde in unserer Arbeit ein Plasma-Glucosewert erst ab 180mg/dl als pathologisch erachtet.

Präoperativ sollten zukünftig Plasmaglucose-Werte regelhaft gemessen und beobachtet werden und ggfs. in der präoperativen Periode aggressiv therapiert werden, um postoperative kognitive Defizite zu vermeiden.

Nikotin

POCD

In unserer Arbeit liegt bei den Patienten ohne POCD laut deskriptiver Analyse geringfügig häufiger ein regelmäßiger Nikotinkonsum vor als bei den Patienten mit POCD (**Tab.4**). In den neurokognitiven Tests gibt es ein signifikant schlechteres postoperatives Ergebnis in einem Subtest der Exekutivfunktionen im direkten Vergleich mit Nichtrauchern (**Tab.9**).

Wang et al. untersuchten in einer prospektiven Kohortenstudie in China zu gleichen Anteilen Raucher und Nichtraucher nach großen nicht-kardiochirurgischen Operationen mit dem Ergebnis, dass Raucher ein signifikant geringeres Risiko als die nichtrauchenden Probanden haben, eine POCD zu entwickeln. Die Patienten waren allesamt ≥ 60 Jahre alt. Die neurokognitiven Testungen bestanden aus dem Stroop Colour Word-Interference Test, dem Concept-Shifting-Test und dem MMSE (Wang et al., 2019). Diese Tests unterscheiden sich zwar komplett von den Testungen unserer Arbeit, der Concept-Shifting-Test erfasst jedoch ebenfalls die Exekutivfunktionen (Van der Elst et al., 2006). Hier wird erneut ersichtlich, wie wichtig einheitliche Testverfahren sind.

Konträr zu diesem Ergebnis zeigten Cui et al. nach koronarer Bypass-Operation hingegen, dass Nikotinkonsum neben arterieller Hypertonie und Diabetes Mellitus einer der Hauptrisikofaktoren für eine POCD darstellt. 80% der Probanden waren dabei männlich (Cui et al., 2012). Hier wurde allerdings der MMSE als kognitiver Test eingesetzt, welcher eher Test erster Wahl bei einem Verdacht auf eine Demenz ist (Creavin et al., 2016). Dies könnte gegebenenfalls zu diagnostischer Unschärfe geführt haben. Außerdem unterschied sich die Art der Operation von den (nicht-kardiochirurgischen) Operationen unserer Arbeit.

Abschließend ist es erschwert, eine endgültige Aussage über Nikotin als Risikofaktor für eine POCD treffen zu können. Eine Rolle für die unterschiedlichen Ergebnisse könnte neben den Testverfahren und der Art der Operation auch der Mengen- sowie zeitliche Umfang des Nikotinkonsums spielen. Viele Pack Years führen laut Campos et al. nachweislich zu Kognitionsdefiziten (Campos et al., 2016). Eventuell lag zum Zeitpunkt der postoperativen Tests eine Form des Entzugs vor, welcher bezüglich der Testungen nicht einsortiert werden konnte. Dies wurde z.B. in unserer Arbeit nicht differenziert. Insgesamt bedarf es weiterer Forschungsarbeiten auf diesem Gebiet.

Man könnte anhand der deskriptiven Ergebnisse vermuten, dass der Nikotinabusus keinen wesentlichen Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD darstellt. In den neurokognitiven

Scores lag lediglich ein schlechteres postoperatives Testergebnis der Domäne Exekutivfunktion/ Aufmerksamkeit vor, welches insgesamt nicht repräsentativ bzw. signifikant für eine Assoziation von POCD und Nikotinkonsum ist. In der bisherigen vorhandenen Literatur zu diesem Thema gibt es widersprüchliche Aussagen zum Thema Nikotinkonsum und Kognition. Teilweise wird sogar eine verbesserte Gedächtnis-Funktion bei chronischem Nikotinabusus beschrieben (Wang et al., 2019). Durch Variation des Nikotinbolus kann sowohl eine antriebssteigernde als auch eine psychomotorisch hemmende Wirkung gezeigt werden. Vor allem niedrige Dosierungen sollen zu erhöhter Leistungsfähigkeit und psychomotorischer Aktivität führen, sogar psychotrop wirken (Singer et al., 2011). Campos et al. hingegen beschreiben eine Verschlechterung des Hippocampus-gesteuerten Arbeitsgedächtnis bei chronischem Nikotinkonsum (Campos et al., 2016). In unseren Ergebnissen zeigten sich keine postoperativen Verschlechterungen der Gedächtnisleistung. Interessant wären in der Zukunft weitere gezielte neuropsychologische Untersuchungen hinsichtlich der Betrachtung der verschiedenen kognitiven Domänen. Die Grundlagen zum Nikotinkonsum (Pack Years, Regelmäßigkeit des Konsums, Entzug ähnliche Situation während Tests) sollten ebenso weiter differenziert werden, um eindeutigere Ergebnisse erheben zu können.

PACU-Delir

Wie auch bei der POCD befanden sich bei den Patienten ohne PACU-Delir in der deskriptiven Analyse geringfügig mehr Raucher als bei den Patienten mit nachgewiesenem PACU-Delir (**Tab.4**). Der Nikotinkonsum scheint also auch hier keine wesentliche Rolle als Risikofaktor eines PACU-Delirs zu spielen.

Dasgupta und Dumbrell extrahierten in einer systematischen Literaturrecherche aus über 2000 Abstracts 22 Studienarbeiten zum Thema POD nach nicht-kardiochirurgischer Operation und Risikofaktoren. In lediglich einer Einzelstudie wurde eine Assoziation mit einer höheren Pack-Years-Zahl aufgezeigt, alle weiteren Studien zeigten jedoch keinen Zusammenhang mit Nikotinkonsum (Dasgupta und Dumbrell, 2006).

Spies et al. beschrieben 2019 neben multiplen internistischen Vorerkrankungen den Nikotinabusus als Risikofaktor für ein POD (Spies et al., 2019).

Durch eine abnehmende Gefäßwandelastizität bedingt durch das Nikotin wird pathophysiologisch eine Atherosklerose begünstigt. Verschiedenen Studien zufolge, die die kognitiven Outcomes nach kardiochirurgischen, vaskulären und weiteren operativen Eingriffen untersucht haben, konnte ein erhöhtes Risiko für ein POD bei Rauchern festgestellt werden (Noimark 2019). Nach elektiven gefäßchirurgischen Eingriffen an der Bauchaorta konnten

Benoit et al. als signifikanteste Risikofaktoren für ein POD unter anderem den Nikotinkonsum mit hoher Zahl an Pack Years aufzeigen (Benoit et al., 2005). Das männliche Geschlecht sowie eine Tabakexposition konnten außerdem im Jahr 2007 von Rudolph et al. als Koexistenzen von einem POD nach gefäßchirurgischen Eingriffen nachgewiesen werden (Rudolph et al., 2007).

Diese unterschiedlichen Ergebnisse könnten durch die Art der durchgeführten Operationen zustande gekommen sein. Eine auffällige Assoziation von Nikotinkonsum und einem POD konnte nach gefäß- und kardiochirurgischen Operationen gezeigt werden. Diese Patienten sind größtenteils an einer Atherosklerose erkrankt, welche die Ursache für die notwendige Operation darstellt. Eine Genese durch Nikotinexposition liegt nahe. Unsere Patienten wurden überwiegend onkologischen Operationen unterzogen. Hier müssen die ursächlichen Erkrankungen berücksichtigt werden. Dies könnte zur Diskrepanz dieser Ergebnisse führen.

Obwohl in einem neurokognitiven Subtest für POCD ein schlechteres Testergebnis hinsichtlich der Aufmerksamkeit in Kombination mit Nikotinabusus gezeigt werden konnte, zeigten sich keine signifikant höheren Inzidenzen in der PACU-Delir Kohorte hinsichtlich einer Assoziation mit Nikotinkonsum. Diese Ergebnisse sollten zukünftig noch detaillierter betrachtet werden.

Was unser Patientenkontext bei größtenteils urologisch-onkologischen Operationen betrifft, konnte keine signifikante Assoziation mit einem POD gezeigt werden.

Bildung

POCD

Die Gruppe der Probanden mit höchstem Bildungsstand und hoher Verantwortung ihrer beruflichen Tätigkeit (z.B. Politiker, Forscher, Universitätsdozenten) ist in der Gruppe der Probanden ohne POCD etwa doppelt so hoch wie in der Gruppe der Probanden mit POCD. Somit zeigt sich in unseren Ergebnissen eine protektive Wirkung bei höherem Bildungsstand (**Tab.4**).

Im Einklang dazu stehen die Ergebnisse einer Metaanalyse von Feinkohl et al. aus dem Jahr 2017: Eine längere Ausbildungszeit zeigte ein niedrigeres POCD-Risiko. Laut Autoren reduziert sich das relative POCD-Risiko pro zusätzlichem Ausbildungsjahr um 10%. Die Erfassung des Bildungsstands in der präoperativen Anamnese stellt eine einfache und nicht-invasive Möglichkeit zur Erfassung von Risikopatienten dar und könnte mit weiteren Faktoren

in eine Risikostratifikation für postoperative Kognitionsdefizite einfließen (Feinkohl et al., 2017c).

Auch Monk et al. zeigten, dass ein niedrigerer Bildungsstand mit einer POCD nach nicht-kardiochirurgischen Operationen bei Klinikentlassung assoziiert ist (Monk et al., 2008). Moller et al. zeigten in den Ergebnissen der ISPOCD1-Studie, dass ein niedrigeres Bildungsniveau einer der größten Risikofaktoren darstellt, ein frühes POCD innerhalb der ersten postoperativen Woche zu entwickeln. Verglichen wurde die einfache, mittlere und höhere Schulbildung. Dabei waren postoperativ 21% der Patienten mit höherer Schulbildung von einer POCD betroffen, während 26% bzw. 27% mit mittlerer bzw. einfacher Schulbildung betroffen waren. 3 Monate nach Operation gab es diesbezüglich hingegen keinen signifikanten Zusammenhang (Biedler et al., 1999). Untersucht wurden jeweils 50% männliche und weibliche Probanden ≥ 60 Jahre nach abdominal-chirurgischen und orthopädischen Operationen (Moller et al., 1998).

PACU-Delir

In der PACU-Delir-Studienpopulation wurde als Bildungsparameter das Abitur als Schulabschluss herangezogen. Hier zeigte sich, dass Probanden mit POD seltener das Abitur vorweisen konnten als Probanden ohne POD (**Tab.4**). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen der POCD-Kohorte.

Ein höherer Bildungsstand scheint, wie schon oben erwähnt, gemäß vorhandener Literatur vor postoperativen kognitiven Funktionsstörungen zu schützen.

Saczynski et al. konnten ebenfalls zeigen, dass diejenigen Probanden, die nicht von einem POD betroffen waren, viel häufiger über einen höheren Schulabschluss verfügten als die Probanden mit einem POD. 59% der Probanden ohne POD verfügten demnach über einen amerikanischen College-Abschluss, die Probanden mit POD nur in 43%. Die Patienten waren ≥ 70 Jahre alt (Saczynski et al., 2012).

Im Einklang dazu stehen die Ergebnisse von Lee et al.. Hier konnte gezeigt werden, dass die Probanden, die kein POD nach elektiver orthopädischer Operation entwickelten, mit 13,5 Jahren ein Jahr länger zur Schule gegangen sind als die Probanden mit POD (Lee et al., 2019). Auch Ma et al. zeigten eine Assoziation des Bildungslevels mit der Entstehung eines POD nach Hüftgelenkersatz. Das POD wurde per CAM-ICU diagnostiziert, und die Patienten gehörten der ASA-Klassifikation I-III an (Ma et al., 2021).

Feinkohl et al. erklären dieses Ergebnis pathophysiologisch folgendermaßen: Grundlage ist die Annahme, alters- und krankheitsbedingte kognitive Belastung im Gehirn je nach Ausprägung der kognitiven Reservekapazität auf unterschiedliche Art zu „puffern“. Die kognitive Reserve

steht dabei für ein theoretisches Konstrukt. Menschen mit einer höheren Reservekapazität können gemäß dieser Hypothese durch effizienteres und flexibleres Arbeiten besser mit Störungen umgehen als Menschen mit niedrigerer Reservekapazität. Zusätzlich kann eine kognitive Belastung durch das Rekrutieren neuer Hirnnetzwerke kompensiert werden (Feinkohl et al., 2017c).

Körperliche Aktivität

POCD

Betrachtet man die Daten unserer Arbeit in der deskriptiven Analyse, scheint sich regelmäßige sportliche Aktivität geringfügig positiv auf die Entstehung einer POCD auszuwirken. Bei den Probanden mit POCD machen mehr Patienten grundsätzlich gar keinen Sport als bei den Patienten ohne POCD. Mindestens 1-2x/Woche Sport wird häufiger von Probanden ohne POCD angegeben als mit POCD (**Tab.4**).

In der Literatur finden sich ebenfalls Hinweise für einen protektiven Effekt regelmäßiger körperlicher Aktivität auf die Entstehung von kognitiven Defiziten im Sinne von Gedächtnisstörungen im Alter sowie für die Alzheimer-Demenz (Guure et al., 2016). Hayashi et al. führten mit dem 6-Minute-Distance-Walk ein Experiment mit kardiochirurgischen Patienten ≥ 70 Jahre nach Klinikaufnahme präoperativ durch: alle wurden auf einen 6-minütigen Spaziergang geschickt. Die später diagnostizierten Probanden mit POCD schafften dabei im Median 400 Meter Distanz, die Gruppe ohne POCD 450 Meter. Die Geschlechterverteilung war laut Autoren ausgewogen (Hayashi et al., 2018).

Bisher gibt es kaum Studien über die Assoziation einer POCD und sportlicher Betätigung, obgleich der funktionelle Status jedoch durchaus von Relevanz zu sein scheint.

POD

In der deskriptiven Analyse zeigte sich, dass die Probanden mit einem POD insgesamt seltener körperlich aktiv sind als die Probanden ohne POD (**Tab.4**).

Lee et al. fanden Ähnliches heraus: Sie untersuchten Probanden ≥ 60 Jahre nach elektiven orthopädischen Operationen, postoperativ wurde die CAM-ICU zur Delirdetektion angewendet. Im Median wurde pro Woche an einem Tag Sport gemacht. Dazu zählten unter anderem Walking, Gewichtheben, Fahrradfahren und Tanzen. Der durchschnittliche ASA-Score betrug I-II. Insgesamt konnte eine signifikante Risikoreduktion für ein POD gezeigt

werden. Bei den Probanden, die 6-7 Tage pro Woche aktiv waren, betrug die Risikoreduktion für ein POD sogar bis zu 73% (Lee et al., 2020).

Marcantonio et al. konnten außerdem zeigen, dass körperlich inaktive Patienten ein 3-fach erhöhtes Risiko haben, nach nicht-kardiologischen Operationen ein POD zu erleiden, der Großteil der Operationen bestand aus orthopädischen Eingriffen. Zur Erhebung des körperlichen funktionellen Status wurde die Specific Activity Scale benutzt (Marcantonio et al., 1998). Goldman et al. haben die Specific Activity Scale entwickelt: sie umfasst 5 Fragen zur Bewältigung regelmäßiger Alltagsaufgaben wie Haushalt, Treppensteigen und Fensterputzen. Auch sportliche Aktivitäten werden erfasst. Daraufhin lassen sich 4 Gruppen bilden, wonach der funktionelle Status bewertet und nach metabolischen Äquivalenten eingeteilt wird (Goldman et al., 1981). Ein solches Tool könnte problemlos präoperativ in kürzester Zeit angewendet werden. Auch nicht-ärztliches Personal könnte die Patienten befragen. Somit ließe sich ein weiterer Risikofaktor mit einfachen Mitteln detektieren.

Kotekar et al. plädieren außerdem für das Concept of „Enhanced Recovery after Surgery“ (ERAS), das in den 1990er Jahren zur „stressfreien Chirurgie und Anästhesie“ entwickelt wurde. Durch evidenzbasierte Behandlungsmaßnahmen sollen allgemeine Komplikationen nach einer Operation vermieden werden. Dazu zählt unter anderem auch, präoperativ den funktionellen Status zu verbessern, sowohl nutitionsbedingt als auch durch körperliche Aktivität. Dazu gibt es 6-8 Wochen vorab ein gezieltes Trainingsprogramm, um unter anderem durch einfache körperliche Übungen ein optimales postoperatives Ergebnis zu erzielen und eine frühere Entlassung aus der Klinik zu ermöglichen (Kotekar et al., 2018).

Die Rolle der körperlichen Aktivität und des POD sind bisher noch unzureichend erforscht, obgleich der körperliche Stressfaktor durch den operativen Reiz durchaus erhöht ist, und die Operation eine gewisse Voraussetzung für die Entstehung eines POD mit sich bringt (Lee et al., 2020).

Man geht außerdem davon aus, dass ein Zusammenhang zwischen reduzierter Ausdauerleistungsfähigkeit, einer verminderten körperlichen Aktivität und dem metabolischen Syndrom und seinen Komponenten Dyslipoproteinämie, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus und erhöhter Bauchumfang besteht (Myers et al., 2019). Anhand unserer Ergebnisse konnte gezeigt werden, dass diese Risikofaktoren mit dem männlichen Geschlecht zusammen zu einem erhöhten Risiko für postoperative kognitive Defizite führen.

Was die kognitiven Domänen betrifft, konnten wir zeigen, dass die signifikantesten Assoziationen der Domänen Exekutivfunktionen und Aufmerksamkeit mit KVRFB bestehen.

In den neuropsychologischen Tests ergaben sich dort für alle KVERF Verschlechterungen. Dies bedeutet, dass KVERF die Intaktheit der Exekutivfunktionen besonders eindrücklich negativ beeinflussen. Dies wurde bereits auch in früheren Studienarbeiten festgestellt: Brady et al. beschreiben die Exekutivfunktionen als diejenige kognitive Domäne, welche am meisten von KVERF beeinflusst wird, dies konnte in einer Studie mit 235 männlichen Probanden mit durchschnittlichem Alter von 66 Jahren im Jahr 2001 gezeigt werden. Die untersuchten KVERF waren unter anderem: arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus und Nikotinkonsum. Die Exekutivfunktionen zeigten eine signifikante negative Assoziation im Vergleich zu den anderen kognitiven Domänen. Sie schlussfolgerten, dass frontal vermittelte kognitive Funktionen (wie die Exekutivfunktionen) besonders vulnerabel mit Einschränkungen auf KVERF reagieren. Zudem reagiere der Frontallappen insgesamt sensibler auf diese pathologischen Veränderungen, wurde vermutet (Brady et al., 2001). Elias et al. hingegen konnten im Jahr 2004 keine signifikante alleinige Assoziation zwischen KVERF und Verschlechterung der Exekutivfunktionen zeigen; kognitive Verschlechterungen lagen zwar vor, allerdings ausgewogen in sämtlichen kognitiven Domänen (Elias et al., 2004). Die Population bei Elias et al. war ausgeglichen männlich und weiblich. Hinsichtlich unserer Ergebnisse und derer von Brady et al. könnte sich auch hier wieder eine geschlechtsspezifische Erklärung vermuten lassen, wengleich auch in diesen beiden Studien keine initiale Operation durchgeführt wurde.

5. Stärken und Schwächen der Studie

Bei der Auswertung und Interpretation unserer Daten ist es essenziell, Stärken und Schwächen der Studie zu erläutern:

Viele Erkrankungen, die zum Formenkreis der kardiovaskulären Erkrankungen zählen, verlaufen asymptomatisch (Kong et al., 2021). Der Studieneinschluss kam durch die anamnestischen Angaben der Patienten im Prämedikationsgespräch zustande, sodass vorab keine individuellen Voruntersuchungen stattgefunden haben. Hier hätte man ggfs. die Studienkohorte noch erweitern können durch unentdeckte Diagnosen. Außerdem wurde nicht differenziert zwischen zuvor gut und schlecht eingestellten medikamentösen Therapien, eventuell hätte eine getrennte Analyse stattfinden sollen, um hier eine Optimierung zu erzielen. Die Patienten-Compliance blieb ebenfalls unberücksichtigt. Intraoperativ gemessene Blutdruckwerte bei Patienten mit bekannter arterieller Hypertonie wurden im Rahmen dieser

Studie nicht weiter analysiert. Anästhetika-bedingt kommt es intraoperativ regelhaft zu hypotonen Episoden; diverse Studien besagen, dass intraoperative Blutdruck-Fluktuationen ein POD begünstigen und zu zerebraler Ischämie führen könnten (Kong et al., 2021).

Patienten, die eine Studienteilnahme im Verlauf abgelehnt haben, wurden in der Studie nicht berücksichtigt. Man kann spekulieren, ob diese Patienten möglicherweise stärker beeinträchtigt waren von kardiovaskulären Vorerkrankungen oder vorliegenden Einschränkungen wie körperlicher Inaktivität oder schlechterer Ausbildung. Deshalb könnten Ergebnisse weniger repräsentativ ausgefallen sein, da stärker betroffene Probanden nicht an der Studie teilnehmen konnten.

Eine ausgewogene Geschlechterverteilung war aufgrund des Hauptwirkorts Martiniklinik als hochspezialisierte Klinik für Prostatachirurgie nicht möglich, dementsprechend war der Großteil der Kohorte männlich. Die Ergebnisse unserer Arbeit sind somit nur bedingt auf andere Patienten-Kollektive mit ausgewogener Geschlechterverteilung übertragbar. Dies kann man sowohl als Stärke sowie als Schwäche der Studie ansehen, zumal der Großteil vergleichbarer Studien zuvor mit einer annähernd ausgewogenen Geschlechterverteilung durchgeführt wurde. Positiv sind unsere Erkenntnisse der Assoziationen kognitiver postoperativer Defizite mit den jeweiligen Risikofaktoren, die nach Studienabschluss auf das männliche Geschlecht übertragen werden können. Zur endgültigen Definition einer (bauchbetonten) Adipositas sowie zur Risikostratifizierung des männlichen Geschlechts für pNCD wäre es empfehlenswert, in zukünftigen Forschungsarbeiten den Bauchumfang zusätzlich zum BMI zu messen, um eine Adipositas genauer definieren zu können.

Die in der PACU der Martiniklinik durchgeführte CAM-ICU zur Delirdetektion weist im Setting intensivpflichtiger Patienten eine hohe Spezifität (96%) und eine relativ hohe Sensitivität (76-80%) auf. In anderen Settings außerhalb der Intensivstation nimmt die Sensitivität deutlich ab, für die PACU als Wirkort liegen keine Angaben vor (Neufeld et al., 2013). Möglicherweise könnte dies zu einer niedrigeren Inzidenz des POD in der PACU geführt haben.

Eine Stärke der Studie ist die Durchführung einer strikt organisierten Testbatterie aller Probanden. Was die neuropsychologischen Testungen zur Detektion einer POCD betrifft, war die Untersuchungsführung hochstandardisiert, d.h. ein Patient wurde stets jeweils vom gleichen Untersucher in der gleichen Umgebung gescreened. Die verwendeten Tests zeichnen sich

durch eine hohe Validität für die verschiedenen kognitiven Domänen aus und wurden bereits in zahlreichen Studien eingesetzt. Das Zeitfenster zwischen beiden Testzeitpunkten prä- und postoperativ war relativ kurzgehalten. Dies hat wiederum zur Folge, dass sich kognitive Defizite noch nach dem postoperativen Testzeitpunkt, also ab dem 6. postoperativen Tag, hätten entwickeln können und somit nicht erfasst wurden. Umgekehrt könnte man durch die frühe postoperative Testung eine detektierte POCD überschätzen. Nachteil ist, dass Langzeiteffekte nicht beleuchtet wurden. Allerdings ist die deutlichste kognitive Verschlechterung im Durchschnitt unmittelbar postoperativ festzustellen (Olotu 2022).

Unsere Ergebnisse stellen einen wichtigen Zugewinn von Erkenntnissen bezüglich der postoperativen Kognition in Zusammenhang mit kardiovaskulären Risikofaktoren dar, dank der speziellen Testbatterie zur POCD-Diagnostik. Insgesamt sollten in Zukunft die vorliegenden Faktoren arterielle Hypertonie, Adipositas, Dyslipoproteinämie, Diabetes Mellitus, Nikotinkonsum, Bildungsniveau sowie funktioneller Status bei der Planung einer Operation hinsichtlich möglicher postoperativer Kognitionsdefizite berücksichtigt werden und zur Risikostratifikation herangezogen werden. Screening Tools sollten bereitgestellt werden, um die Patienten möglichst gut vorbereitet in eine elektive Operation zu schicken. Dazu zählen beispielsweise Tests wie der „Functional Independence Measure“, ein Test sowohl zur funktionalen als auch zur kognitiven Leistung der Probanden im Alltag. Erfasste Leistungen sind: Selbstversorgung, Fortbewegung, Kommunikation und kognitive Fähigkeiten (Granger et al., 1993). Eine präoperative ausführliche Anamnese und eine körperliche sowie laborchemische Untersuchung zur Detektion dieser Risikofaktoren sind auch in Zukunft unverzichtbar.

6. Schlussfolgerung und Ausblick

Im Jahr 2007 wiesen Monk et al. nach, dass hauptsächlich ältere Patienten ≥ 60 Jahre ein signifikantes Risiko haben, eine POCD nach nicht-kardiochirurgischen Operationen zu entwickeln (Monk et al., 2008).

Das erhöhte Interesse wird widerspiegelt in der steigenden Anzahl der erfolgten Publikationen innerhalb der letzten Jahre (Berger et al., 2015).

Bisher gibt es außer dem Alter keine eindeutig klassifizierten Risikofaktoren für pNCD, welche dabei helfen könnten, eine bessere Prävention zu betreiben und Patienten postoperativ so besser schützen zu können. Viele bisher untersuchte Vorerkrankungen scheinen unspezifisch und

betreffen einen Großteil des (älteren) Patienten-Klientels. Aus diesem Grund scheinen weitere zukünftige Forschungsarbeiten dementsprechend wichtig (Gold und Forryan 2019).

In unserer sekundären Datenanalyse konnten wir Assoziationen einer arteriellen Hypertonie, einer Adipositas, einer Dyslipoproteinämie, eines Diabetes Mellitus, eines Nikotinabusus, des Bildungsniveaus und des körperlichen funktionellen Status mit einer POCD nachweisen; mit einem POD konnten die arterielle Hypertonie, der Diabetes Mellitus, das Bildungsniveau sowie der körperliche funktionelle Status in Verbindung gebracht werden.

Präoperativ

Nach wie vor ist aus zuvor erwähnten Gründen nicht eindeutig klar, ob einzelne KVRF zu postoperativen kognitiven Defiziten führen oder aber die Anästhesie, die Operationsdauer oder -technik oder eine Kombination aus allen Faktoren. Um eine adäquate Prävention zu gewährleisten, sollte mit ausreichend zeitlichem Vorlauf ein Screening erfolgen, das Risikofaktoren wie das Alter sowie KVRF erfasst. Dabei sollten neben der Anamnese regelmäßig genaue Werte (Blutdruck-Werte, Laborwerte inkl. Glucose und Blutfetten, Körpergewicht) erhoben, erfasst und bei Bedarf behandelt werden. Optimalerweise sollte ein solches Screening mehrere Wochen präoperativ erfolgen, um bei kritischen Ergebnissen noch therapeutisch sinnvoll aktiv werden zu können (Antihypertensiva, etc.) Die Zusammenarbeit zur Prävention zwischen Anästhesiologen, Chirurgen, Internisten und Geriatern sollte unbedingt eng erfolgen: Möglichkeiten einer Prophylaxe für pNCD sowie die Vermeidung bekannter auslösender Risikofaktoren sollten in Zukunft überdacht bzw. bei elektiver OP-Planung stärker umgesetzt werden. Dabei sollte präoperativ bereits älteren Patienten mit Frailty sowie vorbestehendem kognitivem Defizit erhöhte Aufmerksamkeit geschenkt werden. Insbesondere vor elektiven Operationen sollte der Schwerpunkt auf einem Patienten-Klientel ≥ 65 Jahre und auf allen modifizierbaren Risikofaktoren liegen. Es gibt mittlerweile empfohlene nationale und internationale Leitlinien für präoperative Screenings älterer und betagter Patienten (Olotu 2022). Weitere großangelegte Studien sind desweiteren in Zukunft vonnöten, um den Zusammenhang modifizierbarer Risikofaktoren und deren jeweilige Assoziation zu pNCD weiter zu verdeutlichen und zu spezifizieren.

Postoperativ

Anhand unserer Ergebnisse wird deutlich, dass die frühe postoperative Erfassung der kognitiven Funktion mittels neuropsychologischer Testverfahren von großer Bedeutung ist, um Patienten mit erhöhter Vulnerabilität für kognitive Störungen frühzeitig zu identifizieren, selbst wenn die volle klinische Ausprägung noch nicht vorliegt. Dies bedeutet eine frühzeitige erste

Testung in der PACU (PACU-Delir) bzw. innerhalb der ersten postoperativen Tage auf Station (POCD). Die Testverfahren sollten etablierte Verfahren im Bereich der Kognition sein und möglichst standardisiert verlaufen.

Da unsere Patienten größtenteils nach Prostataresektionen bei Prostata-Karzinom betrachtet wurden, stellt diese Kohorte eine repräsentative Studie für Ergebnisse der Assoziation KVRF und postoperativer Verschlechterung nach nicht-kardiochirurgischen Operationen dar. Bisher wurde ein Großteil der Forschungsarbeiten zu diesem Thema nach kardiochirurgischen und orthopädischen Operationen durchgeführt; die Ergebnisse waren dort signifikant. Ob letzten Endes die Art der Operation, deren Länge, die kognitive Wirkung von Anästhetika, KVRF, das Alter, männliches Geschlecht im Einzelnen oder eine Kombination aller Faktoren verantwortlich für das Störungsbild der pNCD sind, sollte in zukünftigen Forschungsarbeiten noch weiter herausgearbeitet werden.

Die signifikanten negativen Testergebnisse unserer Studie lagen hauptsächlich in den kognitiven Domänen für Exekutivfunktionen, Aufmerksamkeit und perzeptiv-motorische Fähigkeiten vor. Die Gedächtnisleistung war in nahezu allen Subtests unverändert. Somit konnten wir zum einen eine gute Sensibilität der angewandten Subtests zeigen, andererseits zeigt dies, dass KVRF sowie Nikotinkonsum wenig Auswirkung auf eine POCD und ein PACU-Delir haben.

Die angewandten Testverfahren sollten zukünftig vereinheitlicht werden und so in den verschiedenen Forschungs-Einrichtungen entsprechend angewandt werden, um eine Grundlage hinsichtlich der daraus resultierenden Ergebnisse zu schaffen. Diese Tests sollten möglichst spezifisch für pNCD sein, eine hohe Sensitivität haben und einheitliche Abläufe in der Durchführung bieten.

Insgesamt betrachtet entsteht gerade durch den demographischen Wandel durch auftretende pNCD ein gesundheits-ökonomisches Problem der Kliniken, welches es zu vermeiden gilt. Aus diesem Grund besteht ein weiterhin großer Bedarf an kontrollierten Studien bezüglich pNCD und ihrer Risikofaktoren.

7. Zusammenfassung

Perioperative neurokognitive Störungen können sich vielfältig darstellen, z.B. in Form einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) oder eines Aufwachraum-Delirs (PACU-Delir). Für die Diagnose ist die Erfassung der prä- und postoperativen kognitiven Leistung anhand neuropsychologischer Testverfahren erforderlich. Ziel der vorliegenden Studie war es herauszufinden, ob gängige Vorerkrankungen aus dem kardiovaskulären Formenkreis wie arterielle Hypertonie, Adipositas, Diabetes Mellitus und Dyslipoproteinämie sowie Lifestyle-Faktoren wie z.B. sportliche Aktivität und Nikotinabusus die Entstehung einer POCD und eines PACU-Delirs begünstigen.

Studienteilnehmer und Methodik

Die Erhebung der Daten wurde an der Klinik und Poliklinik der Anästhesiologie im Rahmen elektiver Operationen in Allgemeinanästhesie am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (UKE) durchgeführt. Bei den Operationen handelte es sich hauptsächlich um Prostatektomien. Zur Analyse einer POCD lagen dazu 446, für das PACU-Delir 569 Patientendatensätze inklusive anamnestischer Angaben zu Vorerkrankungen und Lifestyle-Faktoren vor. Es erfolgten jeweils perioperative neuropsychologische Testungen sowie deskriptive Analysen.

Ergebnisse

In der deskriptiven Analyse zeigten sich signifikante Assoziationen einer POCD sowie dem PACU-Delir mit der arteriellen Hypertonie. Außerdem konnte beim Auftreten beider Ausprägungsformen ein niedrigerer Bildungsstand festgestellt sowie ein protektiver Effekt regelmäßiger sportlicher Aktivität (≥ 2 / Woche) nachgewiesen werden. Die Analyse der neurokognitiven Scores belegte ebenfalls signifikante Assoziationen sämtlicher Subtests aller KVMRF (Adipositas, arterielle Hypertonie, Diabetes Mellitus, Dyslipoproteinämie und Nikotinkonsum), am ausgeprägtesten die Risikofaktoren arterielle Hypertonie sowie Diabetes Mellitus betreffend.

Diskussion/ Ausblick

KVMRF haben sehr wohl einen negativen Einfluss auf die Entstehung perioperativer neurokognitiver Defizite. In der Zukunft wären weitere Studien hilfreich, um diese Erkenntnisse zu stützen; bei diesem Patientengut kann womöglich mittels sorgfältiger präoperativer Prophylaxe ein perioperatives neurokognitives Defizit durchaus vermieden werden. Die langfristige Lebensqualität könnte somit erhalten und steigende Kosten des Gesundheitssystems vermieden werden.

Summary

Perioperative neurocognitive disorders can be presented in a variety of ways, e.g. in the form of postoperative cognitive dysfunction (POCD) or recovery room delirium (PACU delirium). The diagnosis requires the assessment of pre- and postoperative cognitive tests using several neuropsychological subtests. The aim of the present study was to find out whether common pre-existing cardiovascular diseases such as arterial hypertension, obesity, diabetes and dyslipoproteinaemia as well as lifestyle factors such as physical activity and nicotine abuse affect the development of POCD and PACU delirium.

Participants and Methods

The data was collected at the Department of Anaesthesiology at the University Medical Center Hamburg-Eppendorf (UKE) during elective surgery under general anaesthesia. The operations were mainly prostatectomies. For the analysis of a POCD, 446 patient data sets were available, for the PACU-Delir 569 patient data sets including anamnestic information on previous diseases and lifestyle factors. Perioperative neuropsychological tests and descriptive analyses were carried out in each case.

Results

The descriptive analysis showed significant associations of POCD and PACU delirium with arterial hypertension. In addition, a lower level of education was found in the occurrence of both forms and a protective effect of regular physical activity (≥ 2 / week) was demonstrated. The analysis of the neurocognitive scores also showed significant associations in single subtests of each cardiovascular risk factor (obesity, arterial hypertension, diabetes, dyslipoproteinaemia and nicotine consumption), the most significant results in almost every subtest were shown for the risk factors arterial hypertension and diabetes.

Discussion/ Conclusion

Cardiovascular risk factors certainly have a negative influence on the development of perioperative neurocognitive deficits. In the future, further studies would be helpful to support these findings. For these patients, perioperative neurocognitive deficits can possibly be avoided by careful preoperative prophylaxis. Long-term quality of life could thus be maintained and increasing costs to the healthcare system could be avoided.

8. Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists (Englisch)
BMI	Body Mass Index (Englisch)
Bzw.	Beziehungsweise
CAM-ICU	Confused Assessment Method for the Intensive Care Unit (Englisch)
CRP	C-reaktives Protein
CVLT	California Verbal Learning Test (Englisch)
D.h.	Das heisst
DSM-V	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5. Auflage
ERAS	Enhanced Recovery after Surgery
Et al.	Und Andere (Latein)
FDA	United States Food and Drug Administration
Frailty	Gebrechlichkeit
HDL-Cholesterin	High-Density Lipoprotein (Englisch)
ISPOCD1	International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction
ICD	International Classification of Diseases
IFN- γ	Interferon- γ
IL-1 β	Interleukin-1 β
IL-2	Interleukin-2
IL-6	Interleukin-6
KHK	Koronare Herzkrankheit
KVRF	Kardiovaskuläre Risikofaktoren
LDL-Cholesterin	Low Density Lipoprotein (Englisch)
MCI	Mild Cognitive Impairment (Englisch)
MMSE	Mini-Mental State Examination
PACU	Post Anesthesia Care Unit (Aufwachraum)
PACU-Delir	Aufwachraum-Delir
PHQ-9	Patient Health Questionnaire-9
pNCD	Postoperatives neurokognitives Defizit
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction (Deutsch: Postoperative Kognitive Dysfunktion)

POD	Postoperatives Delir
RASS	Richmond Sedation and Agitation Scale
TMT-A, TMT-B	Trail Making Test A, B
TNF- α	Tumornekrosefaktor- α
s.u.	Siehe unten
u.a.	Unter anderem
WHO	World Health Organization
z.B.	Zum Beispiel

9. Literaturverzeichnis

- Abildstrom, H.; Christiansen, Michael; Siersma, V. D.; Rasmussen, L. S. (2004): Apolipoprotein E Genotype and Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery. In: *Anaesthesiology* (101), S. 855–861.
- Abildstrom, H.; Rasmussen, L. S.; Rentowl, P.; Hanning, C. D.; Rasmussen, H.; Kristensen, P. A.; Moller, J. T. and the ISPOCD group (2000): Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* (44), S. 1246–1251.
- Aldecoa, César; Bettelli, Gabriella; Bilotta, Federico; Sanders, Robert D.; Audisio, Riccardo; Borzodina, Anastasia et al. (2017): European Society of Anaesthesiology evidence-based and consensus-based guideline on postoperative delirium. In: *European journal of anaesthesiology* 34 (4), S. 192–214. DOI: 10.1097/EJA.0000000000000594.
- American Psychiatric Association (Hg.) (2013): Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM-5.
- Bedford, P. D. (1955): Adverse Cerebral Effects of Anaesthesia on Old People. In: *The Lancet*.
- Beck, Stefanie; Hoop, Dennis; Ragab, Haissam; Rademacher, Cornelius; Meßner-Schmitt, Aurelie; Breunig, Franziska von; Haese, Alexander; Graefen, Markus; Zöllner, Christian; Fischer, Marlene (2020): Postanesthesia care unit delirium following robot-assisted vs open retropubic radical prostatectomy: A prospective observational study. In: *The international journal of medical robotics + computer assisted surgery: MRCAS* 16 (3). DOI: 10.1002/rcs.2094.
- Belrose, Jillian C.; Noppens, Ruediger R. (2019): Anesthesiology and cognitive impairment: a narrative review of current clinical literature. In: *BMC anesthesiology* 19 (1), S. 241. DOI: 10.1186/s12871-019-0903-7.
- Benoit, Archie G. M.D.; Campbell, Barry I. M.D.; Tanner, John R. M.D.; Staley, J. Doug M.A.; Wallbridge, Hall R. Ph.D.; Biehl, Diane R. M.D. et al. (2005): Risk factors and prevalence of perioperative cognitive dysfunction in abdominal aneurysm patients. In: *Journal of Vascular Surgery* (42), S. 884–890.
- Berger, Miles; Nadler, Jacob W.; Browndyke, Jeffrey; Terrando, Niccolo; Ponnusamy, Vikram; Cohen, Harvey Jay et al. (2015): Postoperative Cognitive Dysfunction: Minding the Gaps in Our Knowledge of a Common Postoperative Complication in the Elderly. In: *Anesthesiology clinics* 33 (3), S. 517–550. DOI: 10.1016/j.anclin.2015.05.008.
- Biedler, A.; Juckenhöfel, S.; Larsen, R.; Radtke, Finn; Stotz, A.; Warmann, J. et al. (1999): Postoperative Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit bei älteren Patienten. Die Ergebnisse der "International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction" (ISPOCD1). In: *Anaesthesist*.
- Bilotta, F.; Lauretta, M. P.; Borzodina, A.; Mizikov, V. M.; Rosa, G. (2013): Postoperative delirium: risk factors, diagnosis and perioperative care. In: *Minerva anesthesiologica* (79), S. 1066–1076.
- Blondell, S. J.; Hammersley-Mather, R.; Veerman, N. L. (2014): Does physical activity prevent cognitive decline and dementia? A systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. In: *BMC Public Health* (14), S. 510.
- Böhmer, A.; Defosse, J.; Geldner, G.; Rossaint, R.; Zacharowski, K.; Zwißler, B.; Wappler, F. (2021): The updated ASA-Classification. In: *Hospital Management & Health Economics* (62), S.223–228.
- Borchers, Friedrich; Knaak, Cornelia; Piper, Sophie K.; Spies, Claudia (2019): Empfehlungen zur Erfassung und Beschreibung perioperativer kognitiver Störungen in Wissenschaft und Praxis. In: *Anästhesiologie Intensivmedizin Notfallmedizin Schmerztherapie* (54), S. 652–667.
- Brady, CB; Spiro III, A.; McGlinchey-Berroth, R.; Milberg, W.; Gaziano, JM (2004): Stroke risk predicts verbal fluency decline in healthy older men. Evidence in the normative aging study. In: *J Gerontol: Psychol Sci* 56B (6), S. 340–346.
- Brasure, Michelle; Desai, Priyanka; Davila, Heather; Nelson, Victoria A.; Calvert, Collin; Jutkowitz, Eric et al. (2018): Physical Activity Interventions in Preventing Cognitive Decline and Alzheimer-Type Dementia: A Systematic Review. In: *Annals of Internal Medicine* 168 (1), S. 30–38. DOI: 10.7326/M17-1528.
- Brown, Emery N.; Purdon, Patrick L. (2013): The aging brain and anesthesia. In: *Current opinion in anaesthesiology* 26 (4), S. 414–419. DOI: 10.1097/ACO.0b013e328362d183.
- Campos, Marcela Waisman; Serebrisky, Debora; Castaldelli-Maia, Joao Mauricio (2016): Smoking and Cognition. In: *Current drug abuse reviews* 9 (2), S. 76–79. DOI: 10.2174/1874473709666160803101633.
- Chang, Eric; Varghese, Mita; Singer, Kanakadurga (2018): Gender and Sex Differences in Adipose Tissue. In: *Current diabetes reports* 18 (9), S. 69. DOI: 10.1007/s11892-018-1031-3.

- Cournot, M.; Marquié, J. C.; Ansiau, D.; Martinaud, C.; Fonds, H.; Ferrières, J.; Ruidavets, J. B. (2006): Relation between body mass index and cognitive function in healthy middle-aged men and women. In: *Neurology* 67 (7), S. 1208–1214. DOI: 10.1212/01.wnl.0000238082.13860.50.
- Creavin, Sam T.; Wisniewski, Susanna; Noel-Storr, Anna H.; Trevelyan, Clare M.; Hampton, Thomas; Rayment, Dane et al. (2016): Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of dementia in clinically unevaluated people aged 65 and over in community and primary care populations. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 2016 (1), CD011145. DOI: 10.1002/14651858.CD011145.pub2.
- Cui, Qin-tao; Fu, Qing-lin; Han, Pei-li; Zhang, Jie (2012): Risk factors of cognitive impairment after pump-off coronary artery bypass grafting. In: *Zhonghua Xin Wue Guan Bing Za Zhi*.
- Daiello, Lori A; Racine, Annie M; Gou, Ray Yun; Marcantonio, Edward R; Xie, Zhongcong; Kunze, Lisa J; Inouye, Sharon (2019): Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction: Overlap and divergence. In: *Anesthesiology* 131 (3), S.477-491.
- Dasgupta, Monidipa; Dumbrell, Andrea C. (2006): Preoperative Risk Assessment for Delirium After Noncardiac Surgery: A Systematic Review. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 54 (10), S. 1578–1589. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2006.00893.x.
- DeBette, S.; Seshadri, S.; Beiser, A.; Au, R.; Himali, J. J.; Palumbo, C. et al. (2011): Midlife vascular risk factor exposure accelerates structural brain aging and cognitive decline. In: *Neurology* 77 (5), S. 461–468. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318227b227.
- Deiner, S.; Silverstein, J. H. (2009): Postoperative delirium and cognitive dysfunction. In: *British journal of anaesthesia* 103 Suppl 1, i41-46. DOI: 10.1093/bja/aep291.
- Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG), ICD-10 GM-Version 2020.
- DeRight, J.; Jorgensen, R.; Cabral, Misaell (2015): Composite Cardiovascular Risk Scores and Neuropsychological Functioning: A Meta-Analytic Review. In: *The Society of Behavioral Medicine* (49), S. 344-357. DOI: 10.1007/s12160-014-968-0.
- Elias, M. F.; Elias, P. K.; Sullivan, L. M.; Wolf, P. A.; D'Agostino, R. B. (2003): Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. In: *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity* 27 (2), S. 260–268. DOI: 10.1038/sj.ijo.802225.
- Elias, Merrill F.; Sullivan, Lisa M.; D'Agostino, Ralph B.; Elias, Penelope K.; Beiser, Alexa; Au, Rhoda; Seshadri, Sudha; DeCarli, Charles; Wolf, Philip A. (2004): Framingham stroke risk profile and lowered cognitive performance. In: *Stroke* 35 (9), S. 404-9. DOI: 10.1161/01.STR.0000103141.82869.77.
- Ellerkmann, R.K. (2007): Postoperative kognitive Dysfunktionen, Einfluss der mithilfe des Bispektral-Index gemessenen Narkosetiefe. In: *Der Anaesthesist* 56, S. 175-176.
- Elwood, R. W. (1995): The California Verbal Learning Test: Psychometric characteristics and clinical application. In: *Neuropsychology Review* (5), S. 173–201.
- Ely, E. Wesley; Inouye, Sharon K.; Bernard, Gordon R.; Gordon, Sharon; Francis, Joseph; May, Lisa et al. (2001): Delirium in Mechanically Ventilated Patients: Validity and Reliability of the Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU). In: *JAMA* (286).
- Engelhard, K.; Werner, C. (2005): Postoperatives kognitives Defizit. In: *Der Anaesthesist* 54 (6), S. 588–594. DOI: 10.1007/s00101-005-0829-y.
- Erbel, Raimund; Möhlenkamp, Stefan; Jöckel, Karl-Heinz; Lehmann, Nils; Moebus, Susanne; Hoffmann, Barbara et al. (2008): Cardiovascular risk factors and signs of subclinical atherosclerosis in the Heinz Nixdorf Recall Study. In: *Deutsches Arzteblatt international* 105 (1-2), S. 1–8. DOI: 10.3238/arztebl.2008.0001.
- Evered, L.; Silbert, B.; Knopman, D. S.; Scott, D. A.; DeKosky, S. T.; Rasmussen, L. S. et al. (2018a): Recommendations for the nomenclature of cognitive change associated with anaesthesia and surgery-2018. In: *British journal of anaesthesia* 121 (5), S. 1005–1012. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.087.
- Evered, Lisbeth A.; Silbert, Brendan S. (2018b): Postoperative Cognitive Dysfunction and Noncardiac Surgery. In: *Anesthesia and analgesia* 127 (2), S. 496–505. DOI: 10.1213/ANE.0000000000003514.
- Feinkohl, I.; Winterer, G.; Pischon, T. (2017a): Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. In: *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*.

- Feinkohl, I.; Winterer, G.; Pischon, T. (2017b): Hypertension and Risk of Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD): A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Clinical practice and epidemiology in mental health: CP & EMH* 13, S. 27–42. DOI: 10.2174/1745017901713010027.
- Feinkohl, Insa; Janke, Jürgen; Hadzidiakos, Daniel; Slooter, Arjen; Winterer, Georg; Spies, Claudia; Pischon, Tobias (2019): Associations of the metabolic syndrome and its components with cognitive impairment in older adults. In: *BMC geriatrics* 19 (1), S. 77. DOI: 10.1186/s12877-019-1073-7.
- Feinkohl, Insa; Keller, Markéta; Robertson, Christine M.; Morling, Joanne R.; McLachlan, Stela; Frier, Brian M. et al. (2015): Cardiovascular risk factors and cognitive decline in older people with type 2 diabetes. In: *Diabetologia* 58 (7), S. 1637–1645. DOI: 10.1007/s00125-015-3581-0.
- Feinkohl, Insa; Winterer, Georg; Pischon, Tobias (2016): Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. In: *Diabetes Metabolism Research and Reviews* (32), S. 643–651.
- Feinkohl, Insa; Winterer, Georg; Pischon, Tobias (2018): Associations of dyslipidaemia and lipid-lowering treatment with risk of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. In: *Journal of epidemiology and community health* 72 (6), S. 499–506. DOI: 10.1136/jech-2017-210338.
- Feinkohl, Insa; Winterer, Georg; Spies, Claudia D.; Pischon, Tobias (2017c): Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (7), S. 110–117. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0110.
- Feng, Xiaomei; Degos, Vincent; Koch, Lauren G.; Britton, Steven L.; Zhu, Yinggang; Vacas, Susana; Terrando, Niccolo; Nelson, Jeffrey; Su, Xiao; Maze, Mervyn (2013): Surgery Results in Exaggerated and Persistent Cognitive Decline in a Rat Model of the Metabolic Syndrome. In: *Anesthesiology* 118 (5), S. 1098-105.
- Fink, Howard A. M.D.; Hemmy, Laura S., Ph.D; MacDonald, Roderick M.S.; Carlyle, Maureen H., M.P.H.; Olson, Carin M., M.D., M.S.; Dysken, Maurice W., M.D. et al. (2014): Cognitive Outcomes After Cardiovascular Procedures in Older Adults: A Systematic Review. In: *Agency for Healthcare Research and Quality*.
- Forette, Françoise M.D.; Seux, Marie-Laure M.D.; Staessen, Jan A. M.D.; Thijs, Lutgarde BSc; Birkenhäger, Willem H. Prof. M.D.; Babarskiene, Marija-Ruta et al. (1998): Prevention of dementia in randomised double-blind placebo-controlled Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) trial. In: *The Lancet* (352), S. 1347–1351.
- Funke, J.; Frensch, P. A. (2006): Handbuch der Allgemeinen Psychologie: Kognition, Band 5, Hogrefe.
- Gallinat, J.; Möller, H. J.; Moser, R. L.; Hegerl, U. (1999): Das postoperative Delir. Risikofaktoren, Prophylaxe und Therapie. In: *Anaesthesist* (48), S. 507–518.
- Gold, Stephen; Forryan, Samuel (2019): Postoperative cognitive decline: A current problem with a difficult future. In: *Trends in Anaesthesia and Critical Care* (24), S. 49-58. DOI: 10.1016/j.tacc.2018.04.002.
- Goldman, L.; Hashimoto, B.; Cook, E. F.; Loscalzo, A. (1981): Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. In: *Circulation*.
- Granger, CV; Hamilton, BB; Linacre, JM; Heinemann, AW; Wright, BD (1993): Performance profiles of the functional independence measure. In: *Am J Phys Med Rehabil* 72, S. 84-9.
- Guenther, Ulf; Wolke, Mirko; Hansen, Hans-Christian; Feldmann, Nicole; Diers, Anja; Dewald, Oliver et al. (2021): Bedeutung der Desorientierung bei der Delireinschätzung: Sekundäranalyse einer prospektiven, observationellen Studie. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin*. DOI: 10.1007/s00063-021-00850-z.
- Gunstad, John; Lhotsky, April; Wendell, Carrington Rice; Ferrucci, Luigi; Zonderman, Alan B. (2010): Longitudinal examination of obesity and cognitive function: results from the Baltimore longitudinal study of aging. In: *Neuroepidemiology* 34 (4), S. 222–229. DOI: 10.1159/000297742.
- Gunstad, John; Paul, Robert H.; Cohen, Ronald A.; Tate, David F.; Spitznagel, Mary Beth; Gordon, Evian (2007): Elevated body mass index is associated with executive dysfunction in otherwise healthy adults. In: *Comprehensive psychiatry* 48 (1), S. 57–61. DOI: 10.1016/j.comppsy.2006.05.001.
- Guure, Chris B.; Ibrahim, Noor A.; Adam, Mohd B.; Said, Salmiah Md (2017): Impact of Physical Activity on Cognitive Decline, Dementia, and Its Subtypes: Meta-Analysis of Prospective Studies. In: *BioMed research international* 2017, S. 9016924. DOI: 10.1155/2017/9016924.
- Hamilton, Landon D.; Thomas, Ewan; Almklass, Awad M.; Enoka, Roger M. (2017): A framework for identifying the adaptations responsible for differences in pegboard times between middle-aged and older adults. In: *Experimental Gerontology* (97), S. 9–16.

- Hayashi, Kazuhiro; Oshima, Hideki; Shimizu, Miho; Kobayashi, Kiyonori; Matsui, Shigeyuki; Nishida, Yoshihiro; Usui, Akihiko (2018): Preoperative 6-Minute Walk Distance Is Associated With Postoperative Cognitive Dysfunction. In: *The Annals of thoracic surgery* 106 (2), S. 505–512. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.03.010.
- Hermanides, Jeroen; Qeva, Ega; Preckel, Benedikt; Bilotta, Federico (2018): Perioperative hyperglycemia and neurocognitive outcome after surgery: a systematic review. In: *Minerva anesthesiologica* 84 (10), S. 1178–1188. DOI: 10.23736/S0375-9393.18.12400-X.
- Herold, Gerd (Hg.) (2022): Innere Medizin 2022, Endokrinologie: Diabetes mellitus (DM).
- Heymann, A.; Sander, M.; Krahne, D.; Deja, M.; Weber-Carstens, S.; MacGuill, M. et al. (2007): Hyperactive Delirium and Blood Glucose Control in Critically Ill Patients. In: *The Journal of International Medical Research*.
- Holstiege, Jakob; Akmatov, Manas K.; Steffen, Annika; Bätzing, Jörg (2020): Diagnoseprävalenz der Hypertonie in der vertragsärztlichen Versorgung – aktuelle deutschlandweite Kennzahlen.
- Hsieh, Tammy T; Fong, Tamara G; Marcantonio, Edward R; Inouye, Sharon K (2008): Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence. In: *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 63 (7), S.764-72.
- Hudetz, Judith A.; Patterson, Kathleen M.; Amole, Oludara; Riley, Aaron V.; Pagel, Paul S. (2011): Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome. In: *Journal of anesthesia* 25 (3), S. 337–344. DOI: 10.1007/s00540-011-1137-0.
- Ihle, A.; Gouveia, B. R.; Gouveia, E. R.; Freitas, D. L.; Jurema, J.; Tinoco, M. A.; Kliegel, M. (2017): High-Density Lipoprotein Cholesterol Level Relates to Working Memory, Immediate and Delayed Cued Recall in Brazilian Older Adults: The role of Cognitive Reserve. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* (44), S. 84–91.
- Inouye, Sharon K. (1999): Predisposing and Precipitating Factors for Delirium in Hospitalized Older Patients. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* (10), S. 393–400.
- Inouye, Sharon K.; van Dyck, Christopher H.; Alessi, Cathy A.; Balkin, Sharyl; Siegal, Alan P.; Horwitz, Ralph I. (1990): Clarifying Confusion: The Confusion Assessment Method. A New Method for Detection of Delirium. In: *Annals of Internal Medicine*.
- Janjua, Muhammad Salman; Spurling, Benjamin C.; Arthur, Mary E. (2020): Postoperative Delirium. Review.
- Johnson, T.; Monk, Terri; Rasmussen, L. S.; Abildstrom, H.; Houx, P.; Korttila, K. et al. (2002): Postoperative Cognitive Dysfunction in Middle-aged Patients. In: *Anesthesiology* (96), S. 1351–1357.
- Kahl, Ursula; Rademacher, Cornelius; Harler, Ulrich; Juilfs, Neelke; Pinn Schmidt, Hans O.; Beck, Stefanie; Dohrmann, Thorsten; Zöllner, Christian; Fischer, Marlene (2022): Intraoperative impaired cerebrovascular autoregulation and delayed neurocognitive recovery after major oncologic surgery: a secondary analysis of pooled data. In: *Journal of Clinical Monitoring and Computing* 36, S. 765-773.
- Kainz, Elena; Stuff, Karin; Kahl, Ursula; Wiessner, Christian; Yu, Yuanyuan; von Breunig, Franziska; Nitzschke, Rainer; Haese, Alexander; Graefen, Markus; Fischer, Marlene (2022): Impact of postanesthesia care unit delirium on self-reported cognitive function and perceived health status: a prospective observational cohort study. In: *Quality of Life Research* (31), S.2397-2410. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11136-022-03087-1>.
- Kjeldsen, Sverre E.; Narkiewicz, Krzysztof; Burnier, Michel; Oparil, Suzanne (2018): Intensive blood pressure lowering prevents mild cognitive impairment and possible dementia and slows development of white matter lesions in brain: the SPRINT Memory and Cognition IN Decreased Hypertension (SPRINT MIND) study. In: *Blood pressure* 27 (5), S. 247–248. DOI: 10.1080/08037051.2018.1507621.
- Klötting, N.; Stumvoll, M.; Blüher, M. (2007): Biologie des viszeralen Fetts. In: *Der Internist* 48 (2), S. 126–133. DOI: 10.1007/s00108-006-1781-x.
- Knopman, D. S.; Boland, L. L.; Mosley, Thomas S.; Howard, G.; Liao, D.; Szklo, M. et al. (2001): Cardiovascular risk factors and cognitive decline in middle-aged adults. In: *Neurology* (56), S. 42–48.
- Koch, Susanne; Spies, Claudia (2019): Neuromonitoring in the elderly. In: *Current opinion in anaesthesiology* 32 (1), S. 101–107. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000677.
- Kong, Shuyi; Wang, Jing; Xu, Hui; Wang, Kaiqiang (2021): Effect of hypertension and medication use regularity on postoperative delirium after maxillofacial tumors radical surgery. In: *Oncotarget* (12), S. 1811–1820.
- Kotekar, Nalini; Shenkar, Anshul; Nagaraj, Ravishankar (2018): Postoperative cognitive dysfunction - current preventive strategies. In: *Clinical interventions in aging* 13, S. 2267–2273. DOI: 10.2147/CIA.S133896.

- Krenk L., Rasmussen L.S. (2011): Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? In: *Minerva anesthesiologica*.
- Kyriakos, Georgios; Quiles-Sánchez, Lourdes Victoria; Diamantis, Evangelos; Farmaki, Paraskevi; Garmpis, Nikolaos; Damaskos, Christos et al. (2020): Lipid-lowering Drugs and Neurocognitive Function: A Systematic Review. In: *In vivo (Athens, Greece)* 34 (6), S. 3109–3114. DOI: 10.21873/invivo.12144.
- Lachmann, Gunnar; Feinkohl, Insa; Borchers, Friedrich; Ottens, Thomas H.; Nathoe, Hendrik M.; Sauer, Anne-Mette et al. (2018): Diabetes, but Not Hypertension and Obesity, Is Associated with Postoperative Cognitive Dysfunction. In: *Dementia and geriatric cognitive disorders* 46 (3-4), S. 193–206. DOI: 10.1159/000492962.
- Lee, Susie S.; Lo, Yungtai; Verghese, Joe (2019): Physical Activity and Risk of Postoperative Delirium. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 67 (11), S. 2260–2266. DOI: 10.1111/jgs.16083.
- Lehrl, S.; Gallwitz, A.; Blaha, L.; Fischer, B. (1992): Geistige Leistungsfähigkeit. Theorie und Messung der biologischen Intelligenz mit dem Kurztest KAI. 3. Auflage. Ebersberg: Vless.
- Lendner, Janna D.; Harler, Ulrich; Daume, Jonathan; Engel, Andreas K.; Zöllner, Christian; Schneider, Till R.; Fischer, Marlene (2022): Changes of oscillatory and aperiodic neuronal activity in working memory following anaesthesia: a prospective observational study, DOI: <https://doi.org/10.1101/2022.05.13.491765>.
- Lenahan, Megan Elizabeth; Summers, Mathew James; Saunders, Nichole Louise; Summers, Jeffery Joseph; Vickers, James C. (2015): Relationship between education and age-related cognitive decline: a review of recent research. In: *Psychogeriatrics* (15), S. 154–162.
- Li, Xi-ming; Shao, Ming-tao; Wang, Jian-juan; Wang, Yue-lan (2014): Relationship between post-operative cognitive dysfunction and regional cerebral oxygen saturation and β -amyloid protein. In: *J Zhejiang Univ Sci B* 15 (10), S. 870–878. DOI: 10.1631/jzus.B1400130.
- Lin, Yiyun; Chen, Jian; Wang, Zhinong (2012): Meta-analysis of factors which influence delirium following cardiac surgery. In: *Journal of cardiac surgery*.
- Linstedt, U.; Meyer, O.; Kropp, P.; Berkau, A.; Tapp, E.; Zenz, M. (2002): Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anaesthesia in different types of surgery. In: *Acta Anaesthesiol Scand* (46), S. 384–9.
- Lipowski, Z. J. (1987): Delirium (Acute Confusional States). In: *JAMA*.
- Luetz, A.; Weiss, B.; Held, H.; Spies, C. D. (2012): Das Delir auf Intensivstationen: Ein Überblick für Pflegekräfte und Ärzte. In: *Medizinische Klinik, Intensivmedizin und Notfallmedizin* 107 (4), 289–97; quiz 298–9. DOI: 10.1007/s00063-012-0106-1.
- Ma, Jun; Li, Chuanyao; Zhang, Wei; Zhou, Ling; Shu, Shuhua; Wang, Sheng et al. (2021): Preoperative anxiety predicted the incidence of postoperative delirium in patients undergoing total hip arthroplasty: a prospective cohort study. In: *BMC anesthesiology* 21 (1), S. 48. DOI: 10.1186/s12871-021-01271-3.
- Ma, Yuanyuan; Ji, Yelong; Xu, Li; Li, Zheng; Ge, Shengjin (2022): Obesity aggravated hippocampal-dependent cognitive impairment after sleeve gastrectomy in C57/BL6J mice via SIRT1/CREB/BDNF pathway. In: *Experimental brain research* 240 (11), S. 2897–2906. DOI: 10.1007/s00221-022-06465-w.
- Maerz, LL; Akhtar, S. (2011): Perioperative glycemic management in 2011: paradigm shifts. In *Current Opinion in Critical Care* 17 (4), S. 370–5.
- Manly, Jennifer J; Byrd, Desiree; Touradji, Pegah; Sanchez, Danurys; Stern, Yaakov (2010): Literacy and cognitive change among ethnically diverse elders. In: *International Journal of Psychology*, DOI: 10.1080/00207590344000286.
- Maldonado, José R. (2013): Neuropathogenesis of delirium: review of current etiologic theories and common pathways. In: *The American journal of geriatric psychiatry: official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 21 (12), S. 1190–1222. DOI: 10.1016/j.jagp.2013.09.005.
- Marcantonio, Edward R.; Goldman, Lee; Orav, John; Cook, E. Francis; Lee, Thomas H. (1998): The association of Intraoperative Factors with the Development of Postoperative Delirium. In: *The American Journal of Medicine* (105).
- Mensink, G. B. M.; Schienkiewitz, A.; Haftenberger, M.; Lampert, T.; Ziese, T.; Scheidt-Nave, C. (2013): Übergewicht und Adipositas in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). In: *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 56 (5–6), S. 786–794. DOI: 10.1007/s00103-012-1656-3.

- Meineke, Minhthy; Applegate, Richard L; Rasmussen, Thomas; Anderson, Donald; Azer, Sherif; Mehdizadeh, Ali; Kim, Amy; Allard, Martin (2014): Cognitive dysfunction following desflurane versus sevoflurane general anesthesia in elderly patients: a randomized controlled trial. In: *Medical Gas Research* 4:6
- Michels, P.; Schneider, G.; Crozier, T. A. (2015): "Hot topics" der Neuroanästhesiologie: Drei wichtige Publikationen der Jahre 2013 und 2014. In: *Der Anaesthesist* 64 (2), S. 152–158. DOI: 10.1007/s00101-014-2411-y.
- Moller, J. T.; Cluitmans, P.; Rasmussen, L. S.; Houx, P.; Rasmussen, H.; Canet, J. et al. (1998): Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. In: *The Lancet* 351 (9106), S. 857–861. DOI: 10.1016/S0140-6736(97)07382-0.
- Monk, Terri; Weldon, B. Craig; Garvan, Cyndi W.; Dede, Duane E.; van der Aa, Maria T.; Heilman, Kenneth M.; Gravenstein, J. S. (2008): Predictors of Cognitive Dysfunction after Major Noncardiac Surgery. In: *Anesthesiology* (108), S. 18–30.
- Müller, S. V.; Krause, N.; Schmidt, M.; Münte, T. F.; Münte, S. (2004): Kognitive Dysfunktionen nach abdominal-chirurgischen Operationen bei älteren Patienten. In: *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 37 (6), S. 475–485. DOI: 10.1007/s00391-004-0212-7.
- Murkin, John M.; Newman, Stanton P.; Stump, David A.; Blumenthal, James A. (1995): Statement of Consensus on Assessment of Neurobehavioral Outcomes After Cardiac Surgery. In: *Ann Thorac Surg* (59), S. 1289–1295.
- Myers, Jonathan; Kokkinos, Peter; Nyelin, Eric (2019): Physical Activity, Cardiorespiratory Fitness, and the Metabolic Syndrome. In: *Nutrients* 11 (7). DOI: 10.3390/nu11071652.
- Nägga, Katarina; Gustavsson, Anna-Märta; Stomrud, Erik; Lindqvist, Daniel; van Westen, Danielle; Blennow, Kaj et al. (2018): Increased midlife triglycerides predict brain β -amyloid and tau pathology 20 years later. In: *Neurology* 90 (1), e73–e81. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004749.
- Neufeld, K. J.; Leoutsakos, J. S.; Sieber, F. E.; Joshi, D.; Wanamaker, B. L.; Rios-Robles, J.; Needham, D. M. (2013): Evaluation of two delirium screening tools for detecting post-operative delirium in the elderly. In: *British journal of anaesthesia* 111 (4), S. 612–618. DOI: 10.1093/bja/aet167.
- Newman, Stanton P.; Stygall, Jan; Hirani, Shashivadan; Shaefi, Shahzad; Maze, Mervyn (2007): Postoperative Cognitive Dysfunction after Noncardiac Surgery. In: *Anesthesiology*.
- Niemann, Hendrik; Sturm, Walter; Thöne-Otto, Angelika I. T.; Willmes, Klaus (2017): CVLT California Verbal Learning Test. Deutsche Adaptation: Hogrefe.
- Noimark, Dean (2009): Predicting the onset of delirium in the post-operative patient. In: *Age and ageing* 38 (4), S. 368–373. DOI: 10.1093/ageing/afp024.
- Olotu, Cynthia (2022): Perioperative Veränderungen der kognitiven Leistung. In: *Anästhesie und Intensivmedizin* (63), S. 155–166.
- Ott, Brian R.; Daiello, Lori A.; Dahabreh, Issa J.; Springate, Beth A.; Bixby, Kimberly; Murali, Manjari; Trikalinos, Thomas A. (2015): Do statins impair cognition? A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. In: *Journal of general internal medicine* 30 (3), S. 348–358. DOI: 10.1007/s11606-014-3115-3.
- Park, Hye Soon; Park, Jung Yul; Yu, Rina (2005): Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-alpha and IL-6. In: *Diabetes Research and Clinical Practice* (69), S. 29–35.
- Peng, Linying; Xu, Liwei; Ouyang, Wen (2013): Role of peripheral inflammatory markers in postoperative cognitive dysfunction (POCD): a meta-analysis. In: *PloS one* 8 (11), e79624. DOI: 10.1371/journal.pone.0079624.
- Perry, E. (1998): Cholinergic mechanisms and cognitive decline. In: *European Journal of Anaesthesiology* 15 (6), S.768-773.
- Pischon T.; Boeing H.; Hoffmann K.; Bergmann M.; Schulze M.B.; Overvad K. et al. (2008): General and Abdominal Adiposity and Risk of Death in Europe. In: *The New England journal of medicine* (359), S. 2105–2120.
- Radtke, F. M.; Franck, M.; Lendner, J.; Krüger, S.; Wernecke, K. D.; Spies, C. D. (2013): Monitoring depth of anaesthesia in a randomized trial decreases the rate of postoperative delirium but not postoperative cognitive dysfunction. In: *British journal of anaesthesia* 110 Suppl 1, i98-105. DOI: 10.1093/bja/aet055.
- Rasmussen, L. S.; Larsen, K.; Houx, P.; Skovgaard, L. T.; Hanning, C. D.; Moller, J. T. (2001): The assessment of postoperative cognitive function. In: *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* (45), S. 275–289.

- Rasmussen, L. S.; O'Brien, J. T.; Silverstein, J. H.; Johnson, T. W.; Siersma, V. D.; Canet, J.; Jolles, J.; Hanning, C. D.; Kuipers, H. M.; Abildstrom, H.; Papaioannou, A.; Raeder, J.; Yli-Hankala, A.; Sneyd, J. R.; Munoz, L.; Moller, J. T. (2005): Is peri-operative cortisol secretion related to post-operative cognitive dysfunction? In: *Acta Anaesthesiol Scand* (49), S. 1225-31
- Redelmeier, Donald A.; Thiruchelvam, Deva; Daneman, Nick (2008): Delirium after elective surgery among elderly patients taking statins. In: *CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 179 (7), S. 645–652. DOI: 10.1503/cmaj.080443.
- Reinprecht, Faina; Elmstahl, Sölve; Janzon, Lars; André-Petersson, Lena (2003): Hypertension and changes of cognitive function in 81-year-old men: a 13-year follow-up of the population study "Men born in 1914", Sweden. In: *Journal of hypertension* (21), S. 57–66.
- Reitan, Ralph M.; Wolfson, Deborah (2004): The Trail Making Test as an initial screening procedure for neuropsychological impairment in older children. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* (19), S. 281–288.
- Rizk, Paul; Morris, William; Oladeji, Philip; Huo, Michael (2016): Review of Postoperative Delirium in Geriatric Patients Undergoing Hip Surgery. In: *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation* (2), S.100-105.
- Robert Koch-Institut (RKI): Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2010".
- Rooij de, SE; Munster van, BC; Korevaar, JC; Levi, M: Cytokines and acute phase response in delirium (2007): *J Psychosom Res*, 62 (5): 521-525
- Rudolph, James L. M.D.; Jones, Richard N. ScD; Rasmussen, L. S. M.D.; Silverstein, J. H. M.D.; Inouye, Sharon K. M.D.; Marcantonio, Edward R. M.D. (2007): Independent Vascular and Cognitive Risk Factors for Postoperative Delirium. In: *The American Journal of Medicine* (120), S. 807–813.
- Rundshagen, Ingrid (2014): Postoperative cognitive dysfunction. In: *Deutsches Arzteblatt international* 111 (8), S. 119–125. DOI: 10.3238/arztebl.2014.0119.
- Saczynski, Jane S.; Marcantonio, Edward R.; Quach, Lien; Fong, Tamara G.; Gross, Alden; Inouye, Sharon K.; Jones, Richard N. (2012): Cognitive trajectories after postoperative delirium. In: *The New England journal of medicine* 367 (1), S. 30–39. DOI: 10.1056/NEJMoa1112923.
- Schaefer, Simon T.; Koenigsperger, Stephan; Olotu, Cynthia; Saller, Thomas (2019): Biomarkers and postoperative cognitive function: could it be that easy? In: *Current opinion in anaesthesiology* 32 (1), S. 92–100. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000676.
- Schienkiewitz, A.; Kuhnert, Ronny; Blume, Miriam.; Mensink, Gerd B.M. (2022): Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (GEDA). In: *Journal of Health Monitoring* 7 (3), DOI: 10.25646/10292.
- Schultz, Bob G.; Patten, Denise K.; Berlau, Daniel J. (2018): The role of statins in both cognitive impairment and protection against dementia: a tale of two mechanisms. In: *Translational neurodegeneration* 7, S. 5. DOI: 10.1186/s40035-018-0110-3.
- Sharma, Punita T.; Sieber, Frederick E.; Zakriya, Khwaja J.; Pauldine, Ronald W.; Gerold, Kevin B.; Hang, Jian; Smith, Timothy H. (2005): Recovery room delirium predicts postoperative delirium after hip-fracture repair. In: *Anesthesia and analgesia* 101 (4), 1215-20, table of contents. DOI: 10.1213/01.ane.0000167383.44984.e5.
- Siegemund M, Massarotto P, Reuthebuch O, Pargger H (2011): Postoperatives Delirium: Pathophysiologie und Diagnose. Teil 1. In: *Schweiz Med Forum* (11(20)), S. 354–357.
- Singer, Manfred V.; Batra, Anil; Mann, Karl (2011): Pharmakologische Aspekte des Nikotins. In: *Alkohol und Tabak, Thieme*, S. 132-134. DOI: 10.1055/b-0034-40718.
- Spies, Marie; Frey, Richard; Friedrich, Michaela-Elena; Kasper, Siegfried; Baldinger-Melich, Pia (2019): Delir – ein evidenzbasierter Überblick. In: *Wien. Klin. Wochenschr. Educ* 14 (1-4), S. 1–17. DOI: 10.1007/s11812-019-00093-1.
- Steinmetz, Jacob; Christensen, Karl Bang; Lund, Thomas; Lohse, Nicolai; Rasmussen, L. S. (2009): Long-term Consequences of Postoperative Cognitive Dysfunction. In: *Anaesthesiology* (110), S. 548–555.
- Tolle, Kathryn Ann; Rahman-Filipiak, Annalise M.; Hale, Andrew C.; Kitchen Andren, Katherine A.; Spencer, Robert J. (2020): Grooved Pegboard Test as a measure of executive functioning. In: *Applied neuropsychology. Adult* 27 (5), S. 414–420. DOI: 10.1080/23279095.2018.1559165.
- Tombaugh, T. (2004): Trail Making Test A and B: Normative data stratified by age and education. In: *Archives of Clinical Neuropsychology* 19 (2), S. 203–214. DOI: 10.1016/S0887-6177(03)00039-8.

- Trubnikova, O. A.; Maleva, O. V.; Tarasova I V; Mamontova A S; Uchasova E G; Barbarash O L (2015): Effect of Statins on Development of Early Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Grafting. In: *Kardiologija* (55), S. 49–56.
- van den Berg, Esther; Kloppenborg, Raoul P.; Kessels, Roy P. C.; Kappelle, L. Jaap; Biessels, Geert Jan (2009): Type 2 diabetes mellitus, hypertension, dyslipidemia and obesity: A systematic comparison of their impact on cognition. In: *Biochimica et biophysica acta* 1792 (5), S. 470–481. DOI: 10.1016/j.bbadis.2008.09.004.
- van der Elst, W.; van Boxtel, M. P.; van Breukelen, G. J.; Jolles, J. (2006): The Concept Shifting Test: adult normative data. In: *Psychological Assessment*.
- Vasilevskis, Eduard E.; Morandi, Alessandro; Boehm, Leanne; Pandharipande, Pratik P.; Girard, Timothy D.; Jackson, James C. et al. (2011): Delirium and sedation recognition using validated instruments: reliability of bedside intensive care unit nursing assessments from 2007 to 2010. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 59 Suppl 2, S249–55. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2011.03673.x.
- Wambach, Denene; Lamar, Melissa; Swenson, Rod; Penney, Dana L.; Kaplan, Edith; Libon, David J. (2010): Digit Span, S. 1–7. DOI: 10.1007/978-3-319-56782-2_1288-2.
- Wan, Y.; Xu, J.; Ma, D.; Zeng, Y.; Cibelli, M.; Maze, M. (2007): Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. In: *Anesthesiology* (106), S. 436–43
- Wang, Juan; Li, Zhiwei; Yu, Yu; Li, Bo; Shao, Gaohai; Wang, Qunbo (2015): Risk factors contributing to postoperative delirium in geriatric patients postorthopedic surgery. In: *Asia Pacific Psychiatry*.
- Wang, Runjia; Wang, Gongming; Liu, Yang; Zhang, Mengyuan (2019): Preoperative smoking history is associated with decreased risk of early postoperative cognitive dysfunction in patients of advanced age after noncardiac surgery: a prospective observational cohort study. In: *The Journal of International Medical Research* 47 (2), S. 689–701. DOI: 10.1177/0300060518808162.
- Wenz, Michael (1998): Der California Verbal Learning Test (CVLT), deutsche Fassung, bei Alzheimer-Krankheit. Diplomarbeit. Universität Konstanz, Konstanz.
- Whitmer, R. A.; Gustafson, D. R.; Barrett-Connor, E.; Haan, M. N.; Gunderson, E. P.; Yaffe, K. (2008): Central obesity and increased risk of dementia more than three decades later. In: *Neurology*.
- Windmann, Victoria; Spies, Claudia; Knaak, Cornelia; Wollersheim, Tobias; Piper, Sophie K.; Vorderwülbecke, Gerald et al. (2019): Intraoperative hyperglycemia increases the incidence of postoperative delirium. In: *Minerva anesthesiologica* 85 (11), S. 1201–1210. DOI: 10.23736/S0375-9393.19.13748-0.
- World Health Organization (WHO) (Hg.) (2019): The ICD-10 Chapter V Mental and Behavioral Disorders.
- Wu, Juan; Yin, Yushuang; Jin, Man; Li, Bixi (2021): The risk factors for postoperative delirium in adult patients after hip fracture surgery: a systematic review and meta-analysis. In: *Int J of Geriatric Psychiatry* (36), S. 3–14.
- Wu, William; Brickman, Adam M.; Luchsinger, Jose; Ferrazzano, Peter; Pichiule, Paola; Yoshita, Mitsuhiro et al. (2008): The brain in the age of old: the hippocampal formation is targeted differentially by diseases of late life. In: *Annals of neurology* 64 (6), S. 698–706. DOI: 10.1002/ana.21557.
- Yaffe, Kristine; Bahorik, Amber L.; Hoang, Tina D.; Forrester, Sarah; Jacobs, David R.; Lewis, Cora E. et al. (2020): Cardiovascular risk factors and accelerated cognitive decline in midlife: The CARDIA Study. In: *Neurology* 95 (7), e839–e846. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010078.
- Yang, Frances M.; Inouye, Sharon K.; Fearing, Michael A.; Kiely, Dan K.; Marcantonio, Edward R.; Jones, Richard N. (2008): Participation in activity and risk for incident delirium. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 56 (8), S. 1479–1484. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01792.x.
- Zakriya, Khwaja J.; Christmas, Colleen; Wenz SR, James F.; Franckowiak, Shawn; Anderson, Ross; Sieber, Frederick E. (2002): Preoperative factors associated with postoperative change in confusion assessment method score in hip fracture patients. In: *Anesthesia and analgesia* (94), S. 1628–1632.
- Zhang, Yuan; Bao, Hong-Guang; Lv, Yun-Luo; Si, Yan-Na; Han, Liu; Wang, Hong-Yu et al. (2019): Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after colorectal surgery. In: *BMC anesthesiology* 19 (1), S. 6. DOI: 10.1186/s12871-018-0676-4.

10. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flussdiagramm POCD 41

Abbildung 2: Flussdiagramm PACU-Delir..... 32

11. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Empfehlungen zur Nomenklatur 7

Tabelle 2: Terminologie n. ICD-10 11

Tabelle 3: Neuropsychologische Tests und zugehörige Domänen..... 32

Tabelle 4: Deskriptive Analyse d. präoperativen Risikofaktoren für POCD und PACU-Delir44

Tabelle 5: Adipositas und neuropsychologische Tests 48

Tabelle 6: Art. Hypertonie und neuropsychologische Tests..... 49

Tabelle 7: Dyslipoproteinämie und neuropsychologische Tests 50

Tabelle 8: Diabetes Mellitus und neuropsychologische Tests..... 51

Tabelle 9: Rauchen und neuropsychologische Tests 52

12. Danksagung

Ich möchte mich außerordentlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Christian Zöllner, Direktor der Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, für seine investierte Zeit und die Möglichkeit bedanken, diese Promotion in der Arbeitsgruppe Neuroanästhesie durchführen zu können.

Ganz besonders gilt mein Dank Frau PD Dr. med. Marlene Fischer für die Betreuung und konstante Unterstützung in Form von ständiger Ansprechbarkeit und Hilfsbereitschaft während der Erstellung meiner Dissertation.

Ein herzlicher Dank gilt außerdem Frau Franziska Heinrichs, B. Sc., sowie Frau Dr. med. Bettina Wenzl für ihre formalen, inhaltlichen und grammatikalischen Hilfestellungen und Korrekturen. Danke für Eure ständige Präsenz, wann immer sie vonnöten war.

Der wichtigste Dank gilt meiner Familie, die mich in allen Phasen des Studiums und der Facharztausbildung begleitet und immer an mich geglaubt hat. Ebenso möchte ich mich bei meinem Partner Sven Kremers für seine motivierenden und liebevollen Worte während der Fertigstellung der Dissertation bedanken. Danke für Deine Loyalität.

13. Lebenslauf

Lebenslauf wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen entfernt.

14. Eidesstattliche Erklärung

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: