

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Klinik und Poliklinik für Anästhesiologie

Prof. Dr. med. Christian Zöllner

Risiko einer postoperativen kognitiven Dysfunktion in Abhängigkeit von der kognitiven Reserve

Dissertation

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

vorgelegt von:

Neelke C. Juilfs
aus Aurich

Hamburg 2023

**Angenommen von der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 23.05.2025**

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

Prüfungsausschuss, der Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas Oertner

Prüfungsausschuss, zweite Gutachterin: PD Dr. Marlene Fischer

Inhaltsverzeichnis

I. Einleitung.....	5
1.1 Postoperative kognitive Dysfunktion	5
1.1.1 Definition.....	5
1.1.2 Epidemiologie.....	6
1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren.....	8
1.1.4 Pathogenese	9
1.1.5 Diagnostik.....	10
1.1.6 Prävention und Therapie	11
1.1.7 Klinische Bedeutung	12
1.2 Kognitive Reserve.....	14
1.2.1 Theorie der kognitiven Reserve.....	14
1.2.2 Erfassung der kognitiven Reserve	16
1.3 Fragestellung.....	18
II. Patienten und Methoden.....	19
2.1 Studiendesign	19
2.2 Ethikvotum.....	19
2.3 Studienpopulation.....	19
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	19
2.4 Methodik.....	20
2.4.1 Patientencharakteristika	20
2.4.2 Ermittlung der kognitiven Reserve mittels Cognitive Reserve Index questionnaire	21
2.4.3 Neuropsychologische Testung	22
2.4.4 Anästhesiologisches Management	25
2.4.5 Statistische Analyse	26
III. Ergebnisse.....	28
3.1 Prävalenz der POCD	28
3.2 Patientencharakteristika	28
3.3 Operationsspezifische Risikofaktoren	30
3.4 Anästhesiespezifische Risikofaktoren	31
3.5 Kognitive Reserve.....	32
3.5.1 Bildungsstatus.....	32
3.5.2 CRI-Score.....	33

3.5.3 Regressionsanalyse CRIq-Gesamtscore und POCD	34
IV. Diskussion	38
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse	38
4.2 Interpretation und Vergleich mit Literatur	38
4.2.1 Kognitive Reserve als protektiver Faktor für die POCD	38
4.2.2 Häufigkeit der postoperativen kognitiven Dysfunktion.....	40
4.2.3 Patientenspezifische Risikofaktoren der POCD	41
4.2.4 Anästhesiespezifische Risikofaktoren der POCD	42
4.2.5 Operationsspezifische Risikofaktoren der POCD	43
4.3 Klinische Relevanz.....	43
4.4 Verteidigung des eigenen Vorgehens und Limitationen.....	44
4.5 Schlussfolgerung.....	46
V. Zusammenfassung / Summary	47
VI. Literaturverzeichnis.....	49
VII. Abkürzungsverzeichnis.....	59
VIII. Abbildungsverzeichnis.....	60
IX. Tabellenverzeichnis.....	60
X. Danksagung	62
XI. Lebenslauf.....	63
XII. Eidesstattliche Erklärung	65

I. Einleitung

1.1 Postoperative kognitive Dysfunktion

1.1.1 Definition

Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) beschreibt eine vorübergehende Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einer Operation und der damit einhergehenden Narkose. Die Funktionseinschränkungen können sich dabei auf verschiedenste Teilbereiche der Kognition erstrecken und Aufmerksamkeit, Gedächtnisleistung und Merkfähigkeit sowie exekutive und motorische Funktionen betreffen (Deiner und Silverstein 2009). Des Weiteren sind Einbußen hinsichtlich der sprachlichen Fertigkeiten (Trafidlo et al. 2015) sowie der sozialen Interaktionen möglich (Androsova et al. 2015). Von einer vollständigen Rückläufigkeit der Symptomatik ist auszugehen, es werden aber auch protrahierte Verläufe mit einer Persistenz der Symptome über Jahre beschrieben (Abildstrom et al. 2000; Newman et al. 2001a). Die POCD muss von anderen kognitiven Störungen abgegrenzt werden und geht im Gegensatz zum postoperativen Delir nicht mit einer Veränderung der Bewusstseinslage einher (Olotu 2022).

Erste Beschreibungen zu kognitiven Funktionsstörungen nach operativen Eingriffen unter Narkose lassen sich bereits in einer Untersuchung von Bedford aus dem Jahre 1955 finden (Bedford 1955). Anschließend wissenschaftliche Untersuchungen nutzten neuropsychologische Testungen zur Erfassung kognitiver Störungen, einheitliche Vorgaben zu Testbatterie, Testzeitpunkt, Grenzwerten und weiteren Diagnosekriterien fehlten (Rasmussen et al. 2001). Zur Förderung der Forschung sowie Vereinfachung der Translation in die klinische Praxis forderten Evered et al. (2018) in einem Expertenkonsens daher die Vereinheitlichung der Definition einer POCD in Anlehnung an das Diagnostische und Statistische Manual Psychischer Störungen. Unter Annahme ähnlicher pathogenetischer Mechanismen werden hier alle kognitiven Dysfunktionen, die nach Operation und Narkose auftreten, als neurokognitive Störungen zusammengefasst (Evered et al. 2018). Zur Diagnose einer postoperativen neurokognitiven Störung bzw. POCD wird die subjektive Wahrnehmung einer Beeinträchtigung durch den Patienten oder das Umfeld (Angehörige, medizinisches Personal) gefordert (Olotu 2022). Zusätzlich muss in einer postoperativen neuropsychologischen Testung eine objektive Verschlechterung um ein bis zwei Standardabweichungen im Vergleich zur präoperativen Testung (Alternative Referenz: Normstichprobe) vorliegen. Sind darüber hinaus Einschränkungen der Funktionalität (z.B. reduzierter Barthel-Index) zu beobachten, liegt definitionsgemäß eine schwere POCD vor (Olotu 2022).

1.1.2 Epidemiologie

Angaben zur Häufigkeit einer POCD in der wissenschaftlichen Literatur reichen von 17,2% bis 54,3% (Konishi et al. 2018; McDonagh et al. 2010) (**Tabelle 1**). In der internationalen, groß angelegten ISPOCD1-Studie von Moller et al. (1998) wurden 1218 Patienten, die sich einem nicht-kardiochirurgischen Eingriff unterziehen mussten, untersucht. In dieser Studie konnte eine POCD-Rate von 25,8% eine Woche nach Operation festgestellt werden. Die untersuchte Population war über 60 Jahre alt. In einer Studie von McDonagh et al. (2010) wurden 394 Patienten eingeschlossen, welche sich einer größeren Operation im Bereich der Orthopädie, Gefäß- oder Thoraxchirurgie unterziehen mussten und ein Mindestalter von 55 Jahren aufwiesen. Nach 6 Wochen konnte bei 54,3% der Studienteilnehmer eine POCD diagnostiziert werden. Besonders hohe Raten werden vor allem nach kardiochirurgischen Eingriffen beobachtet (**Tabelle 2**). So konnten Newman et al. (2001b) bei 53% der Patienten nach koronarer Bypass-Operation eine POCD detektieren. Die große Variabilität der berichteten Inzidenzen liegt zum einen in der Heterogenität der angewandten Testverfahren und dem Fehlen einer einheitlichen Definition der POCD begründet (Rasmussen 2006). Zum anderen divergieren der Testzeitpunkt und die untersuchte Studienpopulationen deutlich (Haseneder et al. 2012). Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels ist darüber hinaus mit einer Zunahme von alten und betagten Patienten im operativen Bereich zu rechnen (Bechstein und Schnitzbauer 2019). Unter Berücksichtigung des Alters als Hauptrisikofaktor für das Auftreten einer POCD (Monk et al. 2008) erscheint ein Anstieg der POCD-Rate in Zukunft sehr wahrscheinlich.

Tabelle 1: Studienlage zur Häufigkeit einer POCD nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen

Studie	POCD-Rate	Teilnehmerzahl	Alter
Moller et al. (1998)	25,8% nach 1 Woche (9,9% nach 3 Monaten)	1218	> 60 Jahre
Abildstrom et al. (2000)	10,4% nach 1-2 Jahren	336	60-86 Jahre
Monk et al. (2008)	41,4% bei Entlassung (12,7% nach 3 Monaten)	355 (insgesamt 1064)	> 60 Jahre
Monk et al. (2008)	30,4% nach 1 Woche (5,6% nach 3 Monaten)	378	40-59 Jahre
Monk et al. (2008)	36,6% nach 1 Woche (5,7% nach 3 Monaten)	331	18-39 Jahre
McDonagh et al. (2010)	54,3% nach 6 Wochen (46,1% nach einem Jahr)	350	> 55 Jahre
Konishi et al. (2018)	17,2% (9,8% nach 3 Monaten) (2,6% nach einem Jahr)	292	> 60 Jahre

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion

Tabelle 2: Studienlage zur Häufigkeit einer POCD nach kardiochirurgischen Eingriffen

Studie	POCD-Rate	Teilnehmerzahl	Alter
Newman et al. (2001b)	53% bei Entlassung (36% nach 6 Wochen) (42% nach 5 Jahren)	261	60,9 Jahre
Soenarto et al. (2018)	40,7% (keine Angabe zum Messzeitpunkt)	54	< 65 Jahre (81%) > 65 Jahre (19%)

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion

1.1.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Trotz zahlreicher wissenschaftlicher Bemühungen ist die Ätiologie der POCD nicht ausreichend geklärt. Durch verschiedene Studien konnten allerdings einige mögliche Risikofaktoren ausfindig gemacht werden. Diese lassen sich in patientenspezifische, operationsspezifische und anästhesiespezifische Risikofaktoren unterteilen:

Patientenspezifische Risikofaktoren:

- Alter (Monk et al. 2008; Moller et al. 1998; McDonagh et al. 2010; Slater et al. 2009; Travica et al. 2023)
- Höhere Risikoeinschätzung anhand der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) (Monk et al. 2008)
- Kardiovaskuläre Vorerkrankungen (Yang et al. 2022)
- Zerebrovaskuläre Ereignisse in der Vorgeschichte (Moller et al. 1998; Monk et al. 2008)
- Vorbestehende Karotisstenose (Norkienė et al. 2010)
- Metabolisches Syndrom (Hudetz et al. 2011)
- Insulinresistenz und Diabetes mellitus (McDonagh et al. 2010; Zhang et al. 2019; Travica et al. 2023)
- Vorbestehende kognitive Einschränkung (Moller et al. 1998; Silbert et al. 2015)
- Niedriger Bildungsstatus (Moller et al. 1998; Monk et al. 2008; Yang et al. 2022)
- Depressionen (Paredes et al. 2016; Yang et al. 2022)
- Alkoholabusus (Hudetz et al. 2009)

Operationsspezifische Risikofaktoren:

- Art und Größe des operativen Eingriffs (Rasmussen 2006; Monk et al. 2008; Olotu 2022)
- Kardiochirurgische Eingriffe (Newman et al. 2001b; Yang et al. 2022)
- Notwendigkeit von Revisionseingriffen (Moller et al. 1998)
- Operationsdauer (Moller et al. 1998; Greaves et al. 2020)
- Blutverlust mit Notwendigkeit zur Transfusion von mehr als drei Erythrozytenkonzentraten (Zhu et al. 2014)

Anästhesiespezifische Risikofaktoren:

- Einnahme von Benzodiazepinen (Moller et al. 1998; Li et al. 2019)
- Narkosetiefe (Chan et al. 2013; Mei et al. 2017; Hou et al. 2018)
- Postoperative Schmerzen / insuffiziente Schmerztherapie (Zywił et al. 2014; Yang et al. 2022)

1.1.4 Pathogenese

Die zugrundeliegenden Pathomechanismen, welche zum klinischen Erscheinungsbild einer POCD führen, sind zurzeit nicht vollends geklärt. Eine Schädigung und/oder Störung des zentralen Nervensystems (ZNS) ist anzunehmen. Als potenzielle Auslöser werden insbesondere inflammatorische Prozesse, Neurotoxizität und anticholinerge Wirkung der Anästhetika sowie intraoperative zerebrale Minderperfusion diskutiert (Lin et al. 2020). Am ehesten ist von einer multifaktoriellen Genese auszugehen (Casella und Bimonte 2017).

Die mit der Operation einhergehende inflammatorische Reaktion scheint eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer POCD zu spielen (Subramanian und Terrando 2019). Alam et al. (2018) nahmen an, dass proinflammatorische Botenstoffe, die im Rahmen des operativen Reizes ausgeschüttet werden, über die Blutbahn in das Gehirn gelangen und dort immunmodulatorische Zellen (Mikroglia) aktivieren, wodurch es zu einer weiteren Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren mit konsekutiver Neuroinflammation kommt. Die entzündlich bedingte Störung der Blut-Hirn-Schranke führt zusätzlich zur Einwanderung von Makrophagen in das ZNS (Terrando et al. 2011). So konnten Terrando et al. (2011) einen Zusammenhang zwischen erhöhten Tumornekrosefaktor-alpha-Spiegeln und einer Störung der Blut-Hirn-Schranke im Mausmodell nachweisen. Daraus resultierte eine Entzündungsreaktion im Hippocampus, der eine wichtige Funktion bei der Gedächtnisbildung und dem Lernen (Verarbeitung kognitiver Prozesse) einnimmt. Auch Cibelli et al. (2010) fanden im Mausmodell einen Zusammenhang zwischen der inflammatorischen Reaktion nach Operation mit Anstieg von Zytokinen wie Interleukin-1-beta und Entzündungsprozessen im Bereich des Hippocampus und einer Beeinträchtigung kognitiver Prozesse. Darüber hinaus konnten Chi et al. (2017) bei Patienten mit einer POCD erhöhte Serumwerte neuronenspezifischer Proteine (S100beta und neuronenspezifische Enolase) als Hinweis für einen entzündlich bedingten Nervenzellschaden bestimmen.

Ferner werden Nebenwirkungen der Anästhetika bis hin zur Neurotoxizität als potenzielle Faktoren der Pathogenese der POCD diskutiert (Li et al. 2022). Analog zu den Entstehungsmechanismen des zentral-anticholinergen Syndroms kann die anticholinerge Wirkung von perioperativ zugeführten Medikamenten zu Störungen der Neurotransmission in Acetylcholin-abhängigen Hirnarealen und kognitiven Beeinträchtigungen führen (Rossi et al. 2014). Darüber hinaus gab es in Tiermodellen zahlreiche Hinweise für einen vermehrten neuronalen Zelluntergang im Zusammenhang mit der Nutzung intravenöser oder inhalativer Hypnotika. Xu und Qian (2020) konnten zeigen, dass die Verwendung von Sevofluran neuronale Apoptose induziert und zu kognitiver Beeinträchtigung führt. Die Übertragbarkeit auf den Menschen ist kritisch zu hinterfragen, da keine verringerten POCD-Raten bei Regionalanästhesie mit vollständigem Verzicht auf Hypnotika im Vergleich zu einer Allgemeinanästhesie beobachtet werden konnten (Silbert et al. 2014).

Als weiterer möglicher Pathomechanismus wird eine perioperative Störung der zerebralen Durchblutung diskutiert. Diese kann in Form einer generalisierten Hypoperfusion des ZNS bei systemischer Hypotension oder einer lokalen Minderdurchblutung durch Mikroembolien im Rahmen der Operation auftreten. Eine direkte Verbindung zwischen intraoperativer Hypotension und einer höheren POCD-Rate konnte bis jetzt allerdings nicht nachgewiesen werden (Nowak et al. 2016; Larsen et al. 2020; van Zuylen et al. 2021). Ein möglicher Zusammenhang zeigte sich aber in der nicht-invasiven Messung der zerebralen Oxygenierung, welche von einer ausreichenden Perfusion abhängig ist. So konnten Slater et al. (2009) zeigen, dass intraoperative Abfälle der zerebralen Sauerstoffsättigung zu erhöhten Raten an kognitiven Beeinträchtigungen führen. Im Umkehrschluss senkte die intraoperative Überwachung der zerebralen Oxygenierung das Risiko für eine POCD (Trafidlo et al. 2015; Ding et al. 2023). Das Auftreten von Mikroembolien wird vor allem im Rahmen kardi-chirurgischer Eingriffe mit Einsatz von Herz-Lungen-Maschinen vermutet und war bei Diegeler et al. (2000) mit einer Verschlechterung der postoperativen kognitiven Funktion assoziiert. Diese Hypothese würde die hohen Inzidenz- und Prävalenzraten der POCD bei kardi-chirurgischen Eingriffen erklären. Allerdings war in vielen anderen Studien kein direkter Zusammenhang zwischen Embolielast und POCD nachzuweisen (Halkos et al. 2017; Wiberg et al. 2020).

Unter Annahme einer multifaktoriellen Entstehung der POCD scheint bei Patienten mit dem Auftreten von postoperativen kognitiven Beeinträchtigungen ein Ungleichgewicht zwischen einwirkenden Schädigungen und protektiven Faktoren vorzuliegen (Casella und Bimonte 2017).

1.1.5 Diagnostik

Zur Erfassung einer POCD wird präoperativ mittels einer neuropsychologischen Testung ein kognitiver Ausgangsstatus erhoben. Diese Testung wird postoperativ wiederholt. Fällt im Vergleich der Ergebnisse eine Verschlechterung der Testperformance auf, wird die Diagnose einer POCD gestellt (Rasmussen et al. 2001).

Da verschiedene Domänen der kognitiven Funktion zu prüfen sind, ist die Verwendung einzelner Tests unzureichend (Wang et al. 2014). Neben Gedächtnisleistungen, wie Merkfähigkeit und Erinnerungsvermögen, werden auch weitere Funktionen, wie die motorische Geschicklichkeit sowie die Geschwindigkeit zur Verarbeitung einfacher und komplexer Aufgaben, geprüft (Rasmussen et al. 2001). Nur durch Kombination verschiedener Testformen ist eine entsprechende Sensitivität und Spezifität zu erzielen (Wang et al. 2014). Auch der Vergleich mit einer geeigneten Kontrollgruppe wird gefordert, um einen Lerneffekt als möglichen Einflussfaktor berücksichtigen zu können (Rasmussen et al. 2001). Im wissenschaftlichen Setting besteht allerdings eine große Heterogenität bezüglich der angewandten

Tests, des Testzeitpunktes (van Sinderen et al. 2020) und auch der Grenzwerte, die das Vorliegen einer POCD definieren (Borchers et al. 2021). In einer Konsensusempfehlung von Murkin et al. (1995) wurde eine Auswahl geeigneter Tests getroffen und in einer Testbatterie verankert, um eine einheitlichere Testung und damit die Qualität der Testergebnisse zu fördern. Diese Testbatterie dient als Orientierung und Vorlage für das Design in zahlreichen Studien sowie der vorliegenden Arbeit.

1.1.6 Prävention und Therapie

Die Möglichkeiten zur Behandlung einer bestehenden POCD sind begrenzt, sodass der Prävention eine besondere Bedeutung zukommt. Insbesondere die Identifikation prädisponierter Patienten ist von großer Relevanz. Mögliche Risikofaktoren für die POCD sollten in der präoperativen anästhesiologischen sowie chirurgischen Anamneseerhebung und Untersuchung detektiert werden. Im Anschluss ist eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit notwendig. In diesem Zusammenhang kommt der kritischen Indikationsstellung für operative Maßnahmen vor allem bei alten und betagten Patienten ein besonderer Stellenwert zu. Insofern eine Operation nicht abwendbar ist, sollte ein geeignetes perioperatives Konzept zur Durchführung der anstehenden Operation entworfen werden.

Bei der präoperativen Vorbereitung ist eine Optimierung des körperlichen Ausgangsstatus zu erwägen. Förderlich sind unter anderem eine Verbesserung der alimentären Situation und der Ausgleich einer vorbestehenden Anämie (Kotekar et al. 2018). Die Hausmedikation des Patienten sollte sorgfältig begutachtet werden, um Medikamente mit potenziell nachteiligem Effekt auf die kognitive Funktion zu identifizieren. Diesbezüglich scheinen vor allem anticholinerge Medikamente einen negativen Einfluss zu haben (Pieper et al. 2020). Die Notwendigkeit des Einsatzes von Benzodiazepinen, welche im klinischen Alltag zur Sedierung und Anxiolyse vor einer anstehenden Operation zum Einsatz kommen, sollte nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung erfolgen (Dressler et al. 2007). Längere Nüchternheitsperioden sollten möglichst vermieden werden (Kotekar et al. 2018).

Die Auswahl des Operationsverfahrens zu Gunsten minimaler Invasivität mit möglichst kurzer Operations- und Anästhesiedauer erscheint als Präventionsmaßnahme sinnvoll (Kotekar et al. 2018). Hinsichtlich der Auswahl des anästhesiologischen Verfahrens konnte bisher kein Benefit für die Nutzung einer Regionalanästhesie beobachtet werden (Mason et al. 2010). Mögliche neuroprotektive Effekte einiger Anästhetika sind Gegenstand aktueller Untersuchungen. Vor dem Hintergrund der vermuteten Neuroinflammation werden antiinflammatorische Wirkungen von Propofol und Ketamin diskutiert (Zhang und Yin 2023). Vorteile für die postoperative kognitive Funktion könnte die intraoperative Infusion von Lidocain bieten (Xiao et al. 2020). Eine weitere wichtige Strategie zur Prävention liegt in der Erwei-

terung des intraoperativen Monitorings. Zum einen kann durch Messung elektroenzephalographischer Potenziale (z.B. Überwachung mittels Bispektralindex) ein Rückschluss auf die Narkosetiefe gezogen werden und eine Optimierung der Allgemeinanästhesie erfolgen (Chan et al. 2013). Zum anderen scheint eine intraoperative Überwachung und Kontrolle der zerebralen Oxygenierung zur Verringerung kognitiver Einbußen und reduzierter Krankenhausverweildauer zu führen (Ding et al. 2023).

Auch in der postoperativen Phase finden sich Stellschrauben, die zur Prävention genutzt werden können. Von besonderer Wichtigkeit ist eine Optimierung der Schmerztherapie zur Reduktion der POCD-Rate (Zywił et al. 2014). Weitere Strategien, welche in der Prävention des postoperativen Delirs bereits Anwendung finden, umfassen Orientierungshilfen, zügige Mobilisation sowie Stabilisierung des Tag-Nacht-Rhythmus. Aktuell scheinen diese Hilfen jedoch das Auftreten einer POCD nicht zu reduzieren (Olotu et al. 2022).

Ein potenzieller Therapieansatz besteht in der Anwendung von (computergestützten) kognitiven Trainingsmodulen. Hill et al. (2017) konnten eine Verbesserung der kognitiven Leistung nach Absolvierung von mentalen Trainingseinheiten bei Patienten mit milder kognitiver Funktionsstörung feststellen. Ein weiterer Therapieansatz beschäftigt sich mit der Abmilderung der inflammatorischen Reaktion und somit der Eindämmung der Neuroinflammation. Der Einsatz antiphlogistischer Medikamente, welche zur Reduktion der Ausschüttung proinflammatorischer Mediatoren führen, ist in diesem Zusammenhang Gegenstand zahlreicher Untersuchungen (Li et al. 2022). Unter Verwendung von Cyclooxygenase-2-Inhibitoren (Parecoxib) konnte in einigen Studien bereits eine Reduktion der Serum-Interleukin-6-Spiegel und eine Verringerung der POCD-Rate gezeigt werden (Huang et al. 2020).

1.1.7 Klinische Bedeutung

Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der Zunahme alter und betagter Patienten im operativen Bereich (Bechstein und Schnitzbauer 2019) ist zukünftig mit einem Anstieg neurokognitiver Störungen im klinischen Alltag zu rechnen. Dabei ist die POCD nicht nur eine biopsychosoziale Herausforderung für die betroffene Person, sie stellt auch ein sozioökonomisches Problem dar.

Unmittelbar postoperativ geht das Auftreten einer POCD mit einer erhöhten Rate an Komplikationen einher (Moller et al. 1998). So ist die POCD mit einer längeren Beatmungspflichtigkeit sowie einer Abhängigkeit von der Versorgung auf einer Intensivstation assoziiert (Suraarunsumrit et al. 2022). Auch die 1-Jahres-Mortalität ist bei Patienten mit einer POCD erhöht (Monk et al. 2008; McDonagh et al. 2010). Darüber hinaus berichten Patienten von einer Einschränkung bei der Verrichtung von alltäglichen Aktivitäten (Borges et al. 2017) und einer Verschlechterung der Lebensqualität (Newman et al. 2001a). Das Risiko einer

Erwerbsunfähigkeit mit Abhängigkeit von Sozialhilfeleistungen ist bei Patienten mit einer POCD erhöht (Steinmetz et al. 2009).

Zudem entsteht durch die längeren Intensivaufenthalte, die eingeschränkte Selbstständigkeit mit vermehrter Pflegebedürftigkeit und die verlängerte Krankenhausverweildauer ein beträchtlicher Kostenfaktor für die Kliniken und das Gesundheitssystem (Suraarunsumrit et al. 2022). Boone et al. (2020) konnten zeigen, dass es ein Jahr nach Diagnosestellung einer postoperativen neurokognitiven Störung zu einem erheblichen Anstieg der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen und der Gesundheitskosten kommt.

1.2 Kognitive Reserve

1.2.1 Theorie der kognitiven Reserve

Das Ausmaß einer Hirnschädigung korreliert nicht direkt mit der Ausprägung eines kognitiven Defizits (Stern et al. 2019). Diese Beobachtung wurde vor allem in Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen beschrieben. So fanden Katzman et al. (1988) bei zehn verstorbenen Frauen pathologische Hirnveränderungen im Sinne eines Morbus Alzheimer, obwohl diese zu Lebzeiten keinerlei dementielle Symptomatik präsentierten. Die Diskrepanz zwischen erwarteter und beobachteter Klinik bei gegebener Hirnschädigung lässt sich durch die Existenz einer individuellen kognitiven Reserve theoretisch erklären (Stern et al. 2023). Die kognitive Reserve wird dabei als struktureller und funktioneller Vorrat an Hirnkapazität angesehen, der zur Kompensation kognitiver Defizite bei Hirnpathologien rekrutiert werden kann. Eine Nutzung dieser Reserve ist auch bei erhöhter Hirnbelastung zur Steigerung der kognitiven Leistung denkbar (Stern 2002). Bei der Suche nach einem Korrelat der kognitiven Reserve diskutiert Stern (2002) die Existenz einer passiven sowie einer aktiven Komponente, wobei am ehesten von einer Kombination beider Elemente auszugehen ist.

Das passive Modell beschreibt die Reservekapazität als strukturell-anatomischen Vorrat an Hirngewebe (Brain Reserve Capacity). Dabei wird angenommen, dass es eine bestimmte Schwelle (engl. Threshold) gibt, bis zu der eine Hirnschädigung nicht klinisch apparent wird. Übersteigt das Ausmaß der Hirnschädigung diese Grenze, werden klinische Ausfälle manifest (Stern 2002) (**Abbildung 1**). Passend zum passiven Modell der Reserve stellten Katzman et al. (1988) in der oben erwähnten Studie fest, dass Patientinnen mit asymptomatischer Alzheimer-Erkrankung ein größeres Hirnvolumen sowie eine höhere Neuronenanzahl im Vergleich zur symptomatischen Kontrollgruppe aufwiesen. Unberücksichtigt bleibt hierbei jedoch die Tatsache, dass strukturelle Eigenschaften des Gehirns (z.B. Hirnvolumen, Hirnmasse) keinen direkten Rückschluss auf die Funktionalität erlauben. Neben dem passiven Modell der kognitiven Reserve wird daher auch ein aktives Konzept diskutiert (**Abbildung 2**). Hierbei wird die Existenz einer qualitativen Leistungsreserve vermutet. Die Kompensation einer Hirnschädigung erfolgt durch effiziente Nutzung verbleibender neuronaler Strukturen (= kognitive Reserve im engeren Sinne) und Rekrutierung neuer neuronaler Verbindungen und Prozesse (= Kompensation im engeren Sinne) (Stern 2002).

Das Ausmaß der kognitiven Reserve ist interindividuell unterschiedlich und wird von zahlreichen Einflussfaktoren bestimmt. So spielen genetische Faktoren (z.B. Intelligenz) und Umwelteinflüsse (z.B. körperliche und mentale Betätigung) eine Rolle bei der Ausbildung der kognitiven Reserve (Stern et al. 2020). Dabei geht die Gesamtheit aller intellektuellen

Erfahrungen, welche über die Lebenszeit akkumulieren, in die kognitive Reserve ein (Nucci et al. 2012).

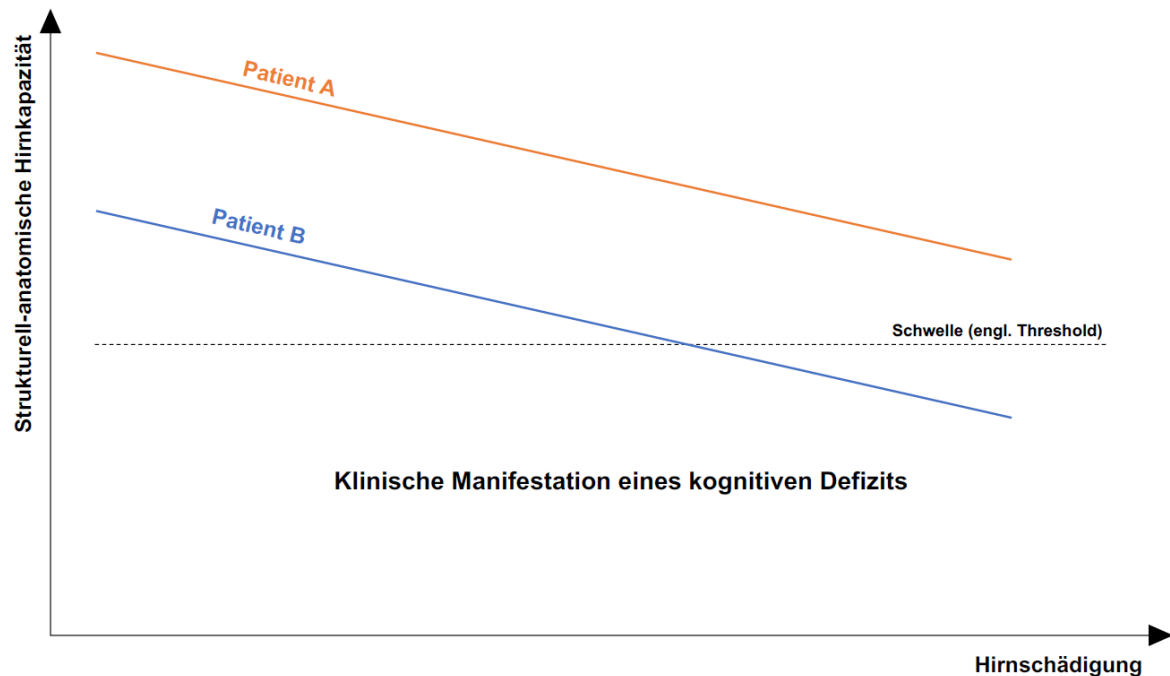


Abbildung 1: Passives Modell der Reserve - Eine Hirnschädigung führt nach Überschreiten einer kritischen Schwelle zur Ausbildung eines kognitiven Defizits bei Patient B, die höhere anatomische Hirnkapazität (= Reservekapazität) schützt Patient A vor der Ausbildung eines kognitiven Defizits trotz vergleichbarer Hirnschädigung (modifiziert nach Stern 2002)

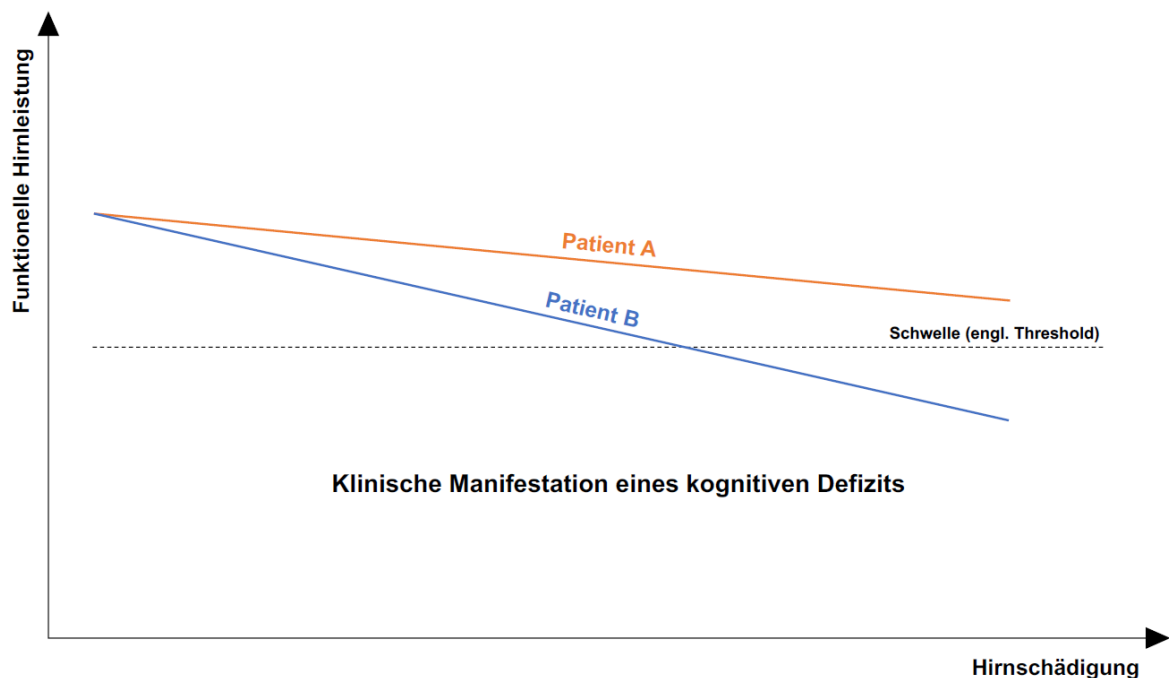


Abbildung 2: Aktives Modell der kognitiven Reserve - Eine Hirnschädigung führt nach Überschreiten einer kritischen Schwelle zur Ausbildung eines kognitiven Defizits bei Patient B, die effiziente Nutzung verbliebener und Rekrutierung neuer neuronaler Verbindungen (= kognitive Reserve) schützt Patient A vor der Ausbildung eines kognitiven Defizits trotz vergleichbarer Hirnschädigung (modifiziert nach Stern 2002)

1.2.2 Erfassung der kognitiven Reserve

Bei Untersuchungen zur kognitiven Reserve wird die Erfassung einer Hirnschädigung sowie der klinischen Manifestation in der Regel durch Messung anatomischer Veränderungen (hierzu eignen sich beispielsweise bildgebende Verfahren zur Messung des Hirnvolumens oder auch Biomarker mit Aussagekraft über den Fortschritt einer neurodegenerativen Erkrankung) und neuropsychologische Testungen realisiert (Stern et al. 2023). Im Gegensatz dazu stellt die Operationalisierung der kognitiven Reserve aufgrund ihres theoretischen Charakters eine Herausforderung dar. Bei noch unzureichendem Wissen um die zugrundeliegenden Hirnstrukturen und neuronalen Kompensationsmechanismen ist die Nutzung von Surrogatparametern, welche zur Bildung der kognitiven Reserve beitragen, notwendig (Stern et al. 2019).

Unter Berücksichtigung des passiven Modells der Reserve werden häufig anatomisch-strukturelle Messgrößen (z.B. Hirnvolumen, Hirnmasse, Kopfumfang) zur Quantifizierung der Gehirnreservekapazität verwendet (Stern 2002). So konnten Perneckzy et al. (2010) zeigen, dass ein größerer Kopfumfang mit einem geringeren Ausmaß kognitiver Beeinträchtigung bei Patienten mit einer Alzheimer-Erkrankung assoziiert ist.

Alternative Ersatzgrößen, die sich nicht auf anatomische Eigenschaften beschränken, sind Bildung, Intelligenz, berufliche Tätigkeit, Freizeitgestaltung und sozioökonomischer Status (Pettigrew und Soldan 2019). Für diese Parameter wurde in Studien häufig ein protektiver Einfluss auf die Erhaltung von kognitiven Fähigkeiten bei neurologischen Erkrankungen nachgewiesen, sodass man von einem Zusammenhang zur kognitiven Reserve ausgeht. Roe et al. (2011) zeigten, dass Personen mit höherem Bildungsgrad kognitive Funktionen trotz erhöhter Biomarker für eine Demenz länger aufrechterhalten können. Als weiterer Ersatzparameter zur Beurteilung der kognitiven Reserve gilt die Komplexität der ausgeübten beruflichen Tätigkeit. Auch hier konnte gezeigt werden, dass ein höheres berufliches Leistungsniveau mit einem geringeren Risiko für das Auftreten dementieller Symptome assoziiert ist (Ko et al. 2022). Auch die Freizeitgestaltung hat Auswirkungen auf die Fähigkeit zur Kompensation zerebraler Veränderungen. In einem Review von Song et al. (2022) wurden unterschiedliche Freizeitaktivitäten hinsichtlich ihres Einflusses auf die intellektuelle Performance und damit auf die kognitive Reserve untersucht und zusammengefasst. Das Lesen von Büchern, soziales Engagement in Vereinen, Treffen mit Freunden, sportliche und künstlerische Aktivitäten, Besuchen von kulturellen Einrichtungen wie Museen, Theater oder Kino waren hier mit einem positiven Effekt auf die Formung der kognitiven Reserve assoziiert.

Einzelne Surrogatparameter haben den Vorteil der leichten Erfassbarkeit, müssen jedoch kritisch hinsichtlich ihres Risikos für Ergebnisverzerrungen durch Confounding betrachtet

werden. Proxy-Variablen können vielfältigen Einfluss auf die gemessene kognitive Funktionsfähigkeit haben, nicht allein über den Weg der kognitiven Reserve (Jones et al. 2011). Durch Zusammenfassung multipler Parameter versucht man diese Problematik zu umgehen und ein genaueres Abbild der kognitiven Reserve zu erschaffen. So untersuchten Xu et al. (2019) den gemeinsamen Einfluss von Bildung sowie kognitiven und sozialen Aktivitäten – zusammengefasst als Cognitive Reserve-Score – auf die Ausbildung kognitiver Beeinträchtigungen bei Demenzpatienten. Ein höherer Score war hier, trotz Existenz typischer zerebropathologischer Veränderungen, mit einem niedrigeren Risiko für ein dementielles Syndrom vergesellschaftet. Auch Nucci et al. (2012) fassten gängige Surrogatparameter (Bildung, Beruf, Freizeit) unter Nutzung eines Fragebogens (Cognitive Reserve Index questionnaire [CRIq]) zu einem Score zusammen, der eine Quantifizierung der kognitiven Reserve erlaubt. Eine positive Korrelation von CRIq-Score und kognitiver Performance bei Schlaganfall-Patienten konnten Abdullah et al. (2021) bestätigen.

1.3 Fragestellung

Die Relevanz der POCD ergibt sich zum einen aus der hohen Inzidenz. Zum anderen ist die POCD mit vermehrter Morbidität, Mortalität sowie reduzierter Lebensqualität assoziiert (Vu und Smith 2022) und stellt vor dem Hintergrund der alternden Bevölkerung auch eine zunehmende sozioökonomische Herausforderung dar (Suraarunsumrit et al. 2022). Der Mangel an therapeutischen Angriffspunkten erhöht den Stellenwert der präventiven Maßnahmen. Diese erfordern wiederum Kenntnis über mögliche Einfluss- und Risikofaktoren. Die Bedeutung der kognitiven Reserve hinsichtlich der klinischen Manifestation eines kognitiven Defizits bei neurodegenerativen Erkrankungen (z.B. Morbus Alzheimer) wurde bereits vielfach untersucht (Pettigrew und Soldan 2019). So stellt sich nun auch die Frage nach dem Stellenwert der kognitiven Reserve bei der Manifestation einer POCD. Anhand des CRIq wird die über die Lebenszeit erworbene kognitive Reserve quantifiziert (Nucci et al. 2012). Die Aussagekraft des CRIq-Scores in Bezug auf das Risiko der Manifestation einer POCD wird im Folgenden untersucht.

Hypothese:

Eine niedrige kognitive Reserve, gemessen anhand des CRIq-Scores, geht mit einem höheren Risiko für das Auftreten einer POCD einher. Eine hohe kognitive Reserve verringert das Risiko eine POCD zu erleiden und kann als protektiver Faktor angenommen werden.

II. Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf eine monozentrische Beobachtungsstudie in Form einer prospektiven Kohortenanalyse durchgeführt. Die Datenerfassung erfolgte im Studienzeitraum vom 14.04.2016 bis zum 03.06.2018.

2.2 Ethikvotum

Die Voraussetzung zur Durchführung der vorliegenden Studie war ein positives Ethikvotum durch eine unabhängige Ethikkommission der Ärztekammer Hamburg (PV4771 und PV4782). Jeder Patient erhielt vor Einschluss in die Studie eine ausführliche Aufklärung über den Studienablauf und den Umgang mit den erhobenen Daten. Die Aushändigung eines Aufklärungsbogens sowie das schriftliche Einverständnis waren für die Teilnahme an der Studie obligatorisch. Anamnestische Daten sowie Testergebnisse wurden nach Erhebung anonymisiert. Ein Ausscheiden aus der Studie war zu jedem Zeitpunkt möglich.

2.3 Studienpopulation

Patienten, die sich im Studienzeitraum vom 14.04.2016 bis zum 03.06.2018 einer urologischen, viszeralchirurgischen, unfallchirurgischen, gynäkologischen oder thoraxchirurgischen Operation unterziehen mussten, bildeten unsere Studienpopulation.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Voraussetzung für die Teilnahme an der Studie war die Einwilligung des Patienten nach Aufklärung über den Studienablauf.

Zusätzlich wurden folgende Einschlusskriterien festgelegt:

- Patientenalter > 60 Jahre
- ASA I-IV
- fließende Deutschkenntnisse
- Nicht-kardiochirurgische Operation (elektiv)
- Operationsdauer von mindestens 120 Minuten
- Operation in Allgemeinanästhesie

Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Zerebrovaskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle oder transitorische ischämische Attacken in der Vorgeschichte
- Dementielles Syndrom
- Unzureichende Deutschkenntnisse
- Lebensbedrohliche Erkrankungen, die zur Einschätzung ASA V führten
- Notfalleingriffe

2.4 Methodik

Potenzielle Studienteilnehmer wurden nach Durchsicht des Operationsplans für den nächsten Tag detektiert. Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien sowie sorgfältiger Aufklärung und Einverständniserklärung des Patienten fand am Tag vor der geplanten Operation ein strukturiertes Patientengespräch zur Ermittlung von Basisdaten sowie eine Einschätzung der kognitiven Reserve anhand des CRIq statt. Zusätzlich erfolgte zu diesem Zeitpunkt eine neuropsychologische Testung zur Erhebung des präoperativen kognitiven Status. Weitere relevante perioperative Daten konnten den Narkoseprotokollen entnommen werden. Eine postoperative Testung führten wir vor Entlassung aus dem Krankenhaus (3. - 5. postoperativer Tag) durch. Für bestmögliche und vergleichbare Testbedingungen wurde ein möglichst ruhiger Raum aufgesucht, um Störungen während der Testung zu minimieren. Beide Testungen wurden von geschultem Personal durchgeführt. Durch die Testungen selbst entstand kein erhöhtes Risiko für die Patienten. Die Diagnose einer POCD stellten wir durch Vergleich der jeweiligen Testperformances.

2.4.1 Patientencharakteristika

Studienrelevante Basisdaten zur Charakterisierung der Studienteilnehmer (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, Body-Mass-Index [BMI]), Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, Risikofaktoren, ASA-Klassifikation) wurden präoperativ im Rahmen eines strukturierten Patientengesprächs erfasst. Der höchste Schulabschluss sowie der Bildungsgrad wurden zur weiteren Einschätzung der kognitiven Reserve notiert und mögliche Störfaktoren (vorbestehende Hypakusis, Nutzung von Hörgeräten) festgehalten. Weitere relevante perioperative Daten wurden postoperativ den Narkoseprotokollen entnommen (Operationsdauer, kumulative Sufentanildosis, Periduralanästhesie [PDA]).

2.4.2 Ermittlung der kognitiven Reserve mittels Cognitive Reserve Index questionnaire

Entworfen und etabliert von Nucci et al. (2012) ermittelt der CRIq anhand von Fragen zu den Unterkategorien Bildungsstatus (CRI-Schule), Arbeitstätigkeit (CRI-Arbeit) und Freizeitaktivität (CRI-Freizeit) einen CRI-Score, der die akkumulierte kognitive Reserve des Probanden abbilden soll und in fünf Kategorien untergliedert werden kann:

Tabelle 3: Kategorische Einteilung der kognitiven Reserve anhand des CRI-Scores (Nucci et al. 2012)

Kognitive Reserve	CRI-Score
Hoch	≥ 130
Mittelmäßig – hoch	115-130
Mittelmäßig	85-114
Niedrig – mittelmäßig	70-84
Niedrig	≤ 70

CRI: Cognitive Reserve Index

Der CRI-Schule setzt sich aus der Dauer der Schullaufbahn (für jedes erfolgreich abgeschlossene Schuljahr wird 1 Punkt vergeben, Wiederholungsjahre werden mit 0,5 Punkten gewertet) sowie der Anzahl an absolvierten Bildungskursen (z.B. Sprachkurs, Kursteilnahme mit Minstdauer von einem halben Jahr wird mit 0,5 Punkten gewertet) zusammen. Der CRI-Arbeit erfasst die Dauer der Arbeitstätigkeit, wobei fünf Berufsebenen (Kategorisierung aufsteigend nach Maß an Eigenverantwortung sowie geleisteter Denkarbeit) unterschieden werden (**Tabelle 4**). Angegeben werden die Arbeitsjahre, die man in einer jeweiligen Berufsgruppe abgeleistet hat.

Die Häufigkeit und Dauer von Freizeitaktivitäten (ab dem 18. Lebensjahr), die mit einem kognitiven Anspruch assoziiert sind (z.B. Zeitunglesen, Theaterbesuche, Pflege Angehöriger etc.), werden im CRI-Freizeit erfragt und mit Punkten berücksichtigt (Nucci et al. 2012).

Tabelle 4: Berufskategorien des CRIq nach Nucci et al. (2012)

1	Hilfsarbeiter/in, Landarbeiter/in, Gärtner/in, Kellner/in, Angestellte/r bei einer Anrufzentrale, Elektriker/in, Babysitter, Haushaltshilfe, usw.
2	Handwerker/in oder Facharbeiter/in, einfache/r Angestellte/r, Koch/Köchin, Verkäufer/in, Schneider/in, Krankenpfleger/in, Angehörige/r der Streitkräfte, Friseur/in, Vertreter/in, usw.
3	Händler/in, leitende/r Angestellte/r, Handelsvertreter/in, Musiker/in, Immobilienmakler/in, Kindergärtner/in, usw.
4	Leiter/in einer kleinen Firma, in qualifizierter selbstständiger Arbeit, Lehrer/in, Arzt/Ärztin, Anwalt/Anwältin, Psychologe/in, Ingenieur/in, usw.
5	Leiter/in einer großen Firma, Tätigkeit mit hoher Verantwortung, Politiker/in, Universitätsdozent/in, Richter/in, Chirurg/in, Forscher/in, usw.

CRIq: Cognitive Reserve Index questionnaire

2.4.3 Neuropsychologische Testung

Zur Feststellung einer POCD ist eine dezidierte neuropsychologische Testung mit Vergleich der präoperativen Ausgangsperformance sowie der postoperativen Leistung notwendig. Dabei kommen verschiedene Tests zur Beurteilung unterschiedlicher kognitiver Domänen (z.B. Merkfähigkeit, abstraktes Denken, feinmotorische Geschicklichkeit etc.) zum Einsatz (Rasmussen et al. 2001). Bei der Auswahl der Testbatterie orientierten wir uns an einer Konsensusempfehlung zur Beurteilung postoperativer kognitiver Funktionsstörungen von Murkin et al. aus dem Jahre 1995, welche den Trail Making Test A (TMT-A) und den Trail Making Test B (TMT-B), den Grooved Pegboard Test (GPT) und den Rey Auditory Verbal Learning Test (RAVLT) beinhaltet. Da eine deutschsprachige Version des RAVLT nicht verfügbar ist, wurde hier der California Verbal Learning Test (CVLT) in deutscher Sprache verwendet (**Tabelle 5**). Eine Orientierung an den aktuellen Empfehlungen zur Definition einer POCD von Evered et al. (2018) war unter Berücksichtigung des Studienbeginns (2016) nicht möglich und erschien nicht sinnvoll, da die Vergleichbarkeit mit dem bestehenden Forschungskorpus gewährleistet werden sollte.

Tabelle 5: Auflistung der neuropsychologischen Testverfahren und Zeitpunkt der Testung

Testverfahren	Präoperative Testung	Postoperative Testung
MMST	X	
CFQ	X	
PHQ-9	X	
CRIq	X	
CVLT	X	X
DGS	X	X
GPT	X	X
TMT	X	X

MMST: Mini-Mental Status Test, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, PHQ-9: Patient Health Questionnaire-9, CRIq: Cognitive Reserve Index questionnaire, CVLT: California Verbal Learning Test, DGS: Digit Span, GPT: Grooved Pegboard Test, TMT: Trail Making Test

Mini-Mental Status Test

Folstein et al. (1975) entwickelten den Mini-Mental Status Test (MMST) zur Erfassung kognitiver Störungen. Der Test beinhaltet eine Beurteilung der zeitlichen und örtlichen Orientierung, der Merkfähigkeit (direkte Wiederholung dreier genannter Begriffe), der Aufmerksamkeit (Subtraktionsrechnung, Rückwärtsbuchstabieren), der Erinnerung (Wiederholung zuvor genannter Begriffe), der Sprache und des Verständnisses (Benennen von Gegenständen, Nachsprechen eines Satzes, Anweisungen Verstehen und Befolgen, Schreiben eines Satzes) sowie des räumlichen Denkens (Abzeichnen einer geometrischen Figur) (Cameron et al. 2013). Ein Mini-Mental-Score errechnet sich aus der Summe der erreichten Punktzahlen und ermöglicht eine kategorische Einordnung der Schwere des kognitiven Defizits. Vor allem in der Demenzdiagnostik (Diagnose, Quantifizierung, Verlaufskontrolle) wird der MMST häufig genutzt.

Cognitive Failures Questionnaire

Der Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) ist ein Fragebogen zur Selbsteinschätzung hinsichtlich kleiner Fehler, die im Alltag bei Merkfähigkeit, Geschicklichkeit und der motorischen Funktion auffallen. Entwickelt wurde der Fragebogen von Broadbent et al. (1982). Die in dieser Studie verwendete deutsche Version wurde 1995 von Klumb validiert. Anhand von 25 Fragen wird die Häufigkeit von Alltagsmissgeschicken beurteilt (sehr oft: 4 Pkt.; ziemlich oft: 3 Pkt.; gelegentlich: 2 Pkt.; ziemlich selten: 1 Pkt.; fast nie: 0 Pkt.). Die Summe der Punktzahlen ergibt den CFQ-Score (Max. 100 Pkt.). Ein CFQ-Score >47 gilt als Hinweis für eine objektive kognitive Beeinträchtigung im frühen Stadium (Papaliagkas et al. 2017).

Patient Health Questionnaire-9

Der Patient Health Questionnaire (PHQ-9) ist ein Fragebogen, der neun Fragen zur Häufigkeit von depressiver Symptomatik in Anlehnung an die Kriterien des Diagnostischen und Statistischen Manual Psychischer Störungen zur Diagnosestellung einer Depression beinhaltet. Durch Angaben zur Frequenz dieser Symptome innerhalb der letzten zwei Wochen (beinahe jeden Tag: 3 Pkt.; an mehr als der Hälfte der Tage: 2 Pkt.; an einzelnen Tagen: 1 Pkt.; überhaupt nicht: 0 Pkt.) und Addition der Punktzahlen ergibt sich ein Score, der zum Screening sowie zur Schweregradbeurteilung einer Depression genutzt wird. Entwickelt wurde der Fragebogen von Spitzer et al. (1999).

California Verbal Learning Test

Wiederholtes Vortragen von Substantiven durch den Prüfer und Wiederholung durch den Probanden unter Nutzung von Hilfestellungen und Interferenzaufgaben im Rahmen des California Verbal Learning Test dient der Einschätzung der verbalen Gedächtnisleistung. Dieser wurde von Delis et al. (1988) entwickelt. In unserer Untersuchung wurde die Version in deutscher Sprache (Testzentrale Göttingen) verwendet, welche 2005 von Bachetzky und Jahn validiert wurde. Der CVLT liefert Informationen über die Lernstrategie, die Aufmerksamkeit sowie das Unterscheidungsvermögen des Probanden (Delis et al. 1988). Durch Nutzung zweier verschiedener Versionen in der präoperativen und postoperativen Testung sollen Lerneffekte vermieden werden. Die Auswertung erfolgt über die Eingabe in das Online-Auswertungsformular.

Trail Making Test

Im Rahmen des Trail Making Tests (TMT) wird durch Erhebung der Zeit, die ein Proband zur Verbindung von zufällig angeordneten Zahlen und Buchstaben in aufsteigender Reihenfolge benötigt, die Aufmerksamkeit sowie exekutive Funktion und die kognitive Flexibilität des Probanden geprüft (Llinàs-Reglà et al. 2017). Der TMT besteht aus zwei Teilen. Im TMT-A sind Zahlen (1-25) zufällig auf einem Blatt angeordnet. Der Proband wird aufgefordert, so schnell wie möglich und ohne Absetzen des Stiftes, diese Zahlen in aufsteigender Reihenfolge zu verbinden. Im TMT-B werden sowohl Zahlen (1-13) als auch Buchstaben (A-L) abgebildet. Nun besteht die Aufgabe darin, Zahlen und Buchstaben abwechselnd und aufsteigend miteinander zu verknüpfen (Lezak 2004). Ursprünglich wurde der TMT von Partington und Leiter (1949) als Teil einer Testung für das amerikanische Militär entwickelt.

Digit Span Determination Test

Beim Digit Span Determination Test (DGS) wird dem Probanden eine Reihe von Zahlen vorgelesen, welche direkt im Anschluss wiedergegeben werden sollen. Der Untersucher liest jede Zahl einzeln möglichst ohne Intonation und mit einem Zeitabstand von einer Sekunde vor. Die kleinste Zahlenreihe beinhaltet zwei Zahlen (z.B. 8-3). Werden mindestens 5 von 6 vorgelesenen Zahlenreihen richtig wiedergegeben, wird die Zahlenreihe erweitert (max. 10 Zahlen). Der Test wird beendet, wenn dem Probanden in einer Zahlenreihe zwei Fehler unterlaufen oder alle Zahlenreihen korrekt reproduziert werden konnten. Die erreichte Punktzahl entspricht dann der Länge der zuletzt korrekt wiedergegebenen Zahlenreihe. Der DGS liefert Information über das Lernvermögen (Lezak 1979) und das Kurzzeitgedächtnis (Hampshire et al. 2012). Zusätzlich werden die Aufmerksamkeit und das Arbeitsgedächtnis geprüft (Egeland 2015).

Grooved Pegboard Test

Der GPT ist ein Steckbretttest, bei dem der Proband Metallstifte nach dem Nut-Feder-Prinzip korrekt in vorgefertigten Steckplätzen platzieren muss (Lafayette Instrument Company, Lafayette, IN). Der Test wird zweimal durchgeführt. Der erste Durchgang erfolgt mit der dominanten Hand, gefolgt von der nicht-dominanten Hand im zweiten Durchlauf. Durch Ermittlung der benötigten Zeit sowie der unterlaufenen Fehler (z.B. Auslassen eines Steckplatzes, Verwendung beider Hände) kann eine Einschätzung hinsichtlich exekutiver Funktionen (Tolle et al. 2020), des feinmotorischen Geschicks und der Hand-Auge-Koordination erfolgen (Merker und Podell 2011).

2.4.4 Anästhesiologisches Management

Nach standardgemäßer Präoxygenierung (Zufuhr von Sauerstoff über eine dicht sitzende Maske mit Sauerstofffraktion $F_{iO_2} = 100\%$ für mindestens 2 Minuten) erfolgte die Narkoseinduktion durch ein Opioid (Sufentanil 0,3-0,5 $\mu\text{g/kg}$ Körpergewicht [KG]) sowie ein Hypnotikum (Propofol 2-3 mg/kg KG). Zur Muskelrelaxation wurde Rocuronium in einer Dosierung von 0,6 mg/kg KG verwendet. Nach kurzer Maskenbeatmung wurde anschließend eine endotracheale Intubation durchgeführt.

Zur Narkoseaufrechterhaltung wurde eine kontinuierliche Infusion von Propofol (Lauftrate 5-7 mg/kg/h) im Sinne einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) oder eine balancierte Narkose mit Sevofluran (Ziel-MAC: 0,8-1,2) etabliert und durch intermittierende Gabe von Sufentanil (0,1-0,2 $\mu\text{g/kg}$ KG) ergänzt. Bei gegebener Indikation und Abwesenheit von

Kontraindikationen (Ablehnung durch den Patienten, lokale Infektion im Bereich der Einstichstelle, Störung der Blutgerinnung) wurde die Allgemeinanästhesie durch eine rückenmarksnahe Regionalanästhesie (Periduralkatheter) ergänzt.

Nach Operationsende erfolgte die Narkoseausleitung durch Beendigung der Zufuhr von Narkosemitteln und Extubation unter Berücksichtigung der Extubationskriterien.

Postoperativ fand eine Überwachung im Aufwachraum oder auf der Intensivstation statt. Sowohl nicht-opioid Analgetika (z.B. Metamizol, nicht-steroidale Antirheumatika) als auch Opioide (z.B. Piritramid) kamen in der frühpostoperativen analgetischen Therapie zum Einsatz.

2.4.5 Statistische Analyse

Die POCD-Rate wurde als primärer Studienendpunkt festgelegt. Das Vorliegen einer signifikanten Verschlechterung der kognitiven Leistung im Vergleich zur Voruntersuchung wurde dabei als Z-Score > 1.96 in zwei oder mehr Subtests (CVLT / GPT / TMT-B/ DGS) definiert (Moller et al. 1998; Rasmussen et al. 2001).

$$Z - Score = \frac{\text{Testergebnis präoperativ} - \text{Testergebnis postoperativ}}{\text{Standardabweichung Testergebnisse präoperativ}}$$

Formel: Für jeden Studienteilnehmer wird in den einzelnen kognitiven Subtests ein individueller Z-Score ermittelt. Die Differenz zwischen dem prä- und postoperativen Testergebnis wird dabei durch die Standardabweichung aller Ergebnisse der präoperativen Tests geteilt

Eine Stratifizierung der Studienpopulation in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD war damit möglich. Die Berechnung von Häufigkeiten und Mittelwerten relevanter Basisdaten erlaubte eine Charakterisierung des Patientenkollektivs im Rahmen einer deskriptiven Statistik. Die Verteilung patienten-, anästhesie- und operationsspezifischer Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD wurde mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test (kategorische Variablen) geprüft. Statistische Unterschiede hinsichtlich der Medianverteilung metrisch skalierten, stetiger Merkmale wurden mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% ($\alpha = 0,05$) angesetzt.

Die präoperative Erfassung des Bildungsstatus (Schultyp, Hochschulabschluss) als Surrogatparameter für die kognitive Reserve erlaubte eine Analyse der Verteilung in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD mittels Pearson-Chi-Quadrat-Test. Statistische Unterschiede hinsichtlich der Medianverteilung der CRI-Scores wurden mittels Mann-Whitney-U-Test untersucht. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% ($\alpha = 0,05$) angesetzt.

Durch eine multivariable logistische Regressionsanalyse wurde die POCD-Rate in Abhängigkeit vom CRI-Score untersucht. Es wurden zwei Regressionsmodelle angefertigt, wobei der CRI-Gesamtscore als metrische und kategoriale Variable analysiert wurde. Co-Variablen (Alter, ASA-Einstufung, Vorhandensein einer PDA, Sufentanil-Dosis, Operationsdauer) wurden zuvor auf Normalverteilung geprüft und gegebenenfalls logarithmiert. Das Signifikanzniveau wurde bei 5% ($\alpha = 0,05$) angesetzt.

III. Ergebnisse

98 Patienten, die im Zeitraum zwischen 2016 und 2018 in der Universitätsklinik Hamburg-Eppendorf eine nicht-kardiochirurgische Operation in Allgemeinanästhesie erfahren haben, erfüllten die Ein- und Ausschlusskriterien. 28 Patienten konnten aufgrund unvollständiger Daten nicht in die statistische Analyse einbezogen werden, sodass 70 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden.

3.1 Prävalenz der POCD

Eine signifikante Verschlechterung (Z-Score > 1.96 in zwei oder mehr Subtests) der kognitiven Leistung im Sinne einer POCD konnte bei 15 Patienten nachgewiesen werden. Die POCD-Rate in unserer Studie lag somit bei 21,4%.

3.2 Patientencharakteristika

Unser Patientenkollektiv setzte sich überwiegend aus männlichen Probanden (68,6% männlich vs. 31,4% weiblich) zusammen, das mittlere Alter betrug 67 Jahre. Hinsichtlich der Alters- und Geschlechtsverteilung konnten keine signifikanten Unterschiede in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD nachgewiesen werden (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Alters- und Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD

	Keine POCD (n=55)	POCD (n=15)	p-Wert
Alter (Jahre)			
Median (IQR)	67 (63-73)	67 (63-74)	0.771
Geschlecht			
Weiblich	16 (29,1%)	6 (40,0%)	0.420
Männlich	39 (70,9%)	9 (60,0%)	

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, IQR: Interquartile range

Über 90% unserer Studienteilnehmer waren den ASA-Klassen II und III zuzuordnen und leicht übergewichtig (BMI-Median: 25,5 kg/m²). Die Hälfte unserer Patienten litt an einem arteriellen Hypertonus, weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren (Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Obstruktives Schlafapnoesyndrom [OSAS]) waren seltener zu finden. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der Komorbiditäten in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD konnten nicht ermittelt werden. In unserer Studie fiel eine höhere POCD-Rate in der Gruppe der ASA-III-Patienten im Vergleich zur

ASA-II-Gruppe auf (27,3% POCD in der ASA-III-Gruppe vs. 19,4% POCD in der ASA-II-Gruppe). Eine statistische Signifikanz lag nicht vor (**Tabelle 7**).

Tabelle 7: Komorbidität in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD

	Keine POCD (n=55)	POCD (n=15)	p-Wert
BMI (kg/m²)			
Median (IQR)	25,5 (23-28)	25,1 (23-28)	0.568
Adipositas (BMI ≥ 30 kg/m²)			
Nein	47 (85,5%)	13 (86,7%)	0.905
Ja	8 (14,5%)	2 (13,3%)	
Arterielle Hypertonie			
Nein	29 (52,7%)	6 (40,0%)	0.382
Ja	26 (47,3%)	9 (60,0%)	
Dyslipoproteinämie			
Nein	42 (76,4%)	11 (73,3%)	0.808
Ja	13 (23,6%)	4 (26,7%)	
Nikotin			
Nein	44 (80,0%)	10 (66,7%)	0.276
Ja	11 (20,0%)	5 (33,3%)	
Diabetes mellitus			
Nein	48 (87,3%)	14 (93,3%)	0.513
Ja	7 (12,7%)	1 (6,7%)	
OSAS			
Nein	52 (94,5%)	15 (100,0%)	0.355
Ja	3 (5,5%)	0 (0,0%)	
ASA-Status			
I	4 (7,3%)	0 (0,0%)	0.496
II	25 (45,5%)	6 (40,0%)	
III	24 (43,6%)	9 (60,0%)	
IV	2 (3,6%)	0 (0,0%)	

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, BMI: Body Mass Index, IQR: Interquartile range, OSAS: Obstruktives Schlafapnoe Syndrom, ASA: American Society of Anesthesiologists

3.3 Operationsspezifische Risikofaktoren

Die Patienten mussten sich überwiegend urologischen (Prostatektomie 29%, Zyst-/Nephrektomie 17%) und allgemeinchirurgischen Eingriffen unterziehen. Die mediane Operationsdauer betrug 206,5 Minuten. Der mediane Blutverlust lag bei 300 ml. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der operationsspezifischen Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD konnten nicht ermittelt werden. Tendenzen höherer POCD-Raten bei Eingriffen, die mit einem hohen operativen Trauma assoziiert sind (38,5% POCD nach Pankreaseingriffen vs. 14,3% POCD nach Darmeingriffen), sind in unserer Studie erkennbar. Eine statistische Signifikanz lag jedoch nicht vor (**Tabelle 8**).

Tabelle 8: Operationsspezifische Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD

	Keine POCD (n=55)	POCD (n=15)	p-Wert
Operation (Fachrichtung)			
Allgemeinchirurgie	21 (38,2%)	9 (60,0%)	0.223
Urologie	28 (50,9%)	4 (26,7%)	
Gynäkologie	5 (9,1%)	2 (13,3%)	
Unfallchirurgie	1 (1,8%)	0 (0,0%)	
Operation (Eingriff)			
Thoraxchirurgie	3 (5,5%)	2 (13,3%)	0.486
Pankreaschirurgie	8 (14,5%)	5 (33,3%)	
Onkologische Gynäkologie	5 (9,1%)	2 (13,3%)	
Zyst-/Nephrektomie	10 (18,2%)	2 (13,3%)	
Prostatektomie	18 (32,7%)	2 (13,3%)	
Ösophaguschirurgie	2 (3,6%)	1 (6,7%)	
Darmchirurgie	6 (10,9%)	1 (6,7%)	
Sonstiges	3 (5,5%)	0 (0,0%)	
Operationsdauer (min)			
Median (IQR)	214 (153-305)	190 (141-283)	0.909
Blutverlust (ml)			
Median (IQR)	350 (100-650)	150 (0-700)	0.204

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, IQR: Interquartile range

3.4 Anästhesiespezifische Risikofaktoren

Die Allgemeinanästhesie wurde hauptsächlich als balancierte Narkose geführt (91,4%), eine totale intravenöse Anästhesie kam bei sechs Patienten (8,6%) zur Anwendung. 45 Patienten (64,3%) erhielten zusätzlich eine Regionalanästhesie in Form einer PDA. Die mediane, kumulative Sufentanildosis betrug 80 µg bei Patienten ohne POCD und 70 µg bei Patienten mit POCD. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich der Verteilung der anästhesiespezifischen Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD konnten nicht ermittelt werden (**Tabelle 9**).

Tabelle 9: Anästhesiespezifische Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD

	Keine POCD (n=55)	POCD (n=15)	p-Wert
Anästhesieverfahren			
Balanciert	51 (92,7%)	13 (86,7%)	0.457
TIVA	4 (7,3%)	2 (13,3%)	
PDA			
Nein	22 (40,0%)	3 (20,0%)	0.152
Ja	33 (60,0%)	12 (80,0%)	
Sufentanildosis (µg)			
Median (IQR)	80 (55-100)	70 (50-95)	0.318

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, TIVA: Total intravenöse Anästhesie, PDA: Periduralanästhesie, IQR: Interquartile range

3.5 Kognitive Reserve

3.5.1 Bildungsstatus

Die Hauptschule wurde von 26 der 70 Patienten (37,1%) besucht. 21 Studienteilnehmer (30,0%) besaßen einen Realschulabschluss, etwa ein Drittel der Probanden (32,9%) wurde an einem Gymnasium unterrichtet. Einen Universitäts-/Hochschulabschluss konnten 34,3% unserer Kohorte vorweisen. Statistisch signifikante Unterschiede hinsichtlich des Bildungsstatus in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD konnten nicht ermittelt werden. Tendenziell höhere POCD-Raten bei Patienten mit niedrigem Schulabschluss (Hauptschulabschluss POCD-Rate 23,1% vs. Gymnasialabschluss POCD-Rate 17,4%; POCD-Rate ohne Hochschulabschluss 24,0% vs. POCD-Rate mit Hochschulabschluss 16,7%) waren zu erkennen, eine statistische Signifikanz wurde allerdings verfehlt (**Tabelle 10**).

Tabelle 10: Bildungsstatus in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD

		Keine POCD (n=55)	POCD (n=15)	p-Wert
Schultyp				
	Hauptschule	20 (36,4%)	6 (40,0%)	0.846
	Realschule	16 (29,1%)	5 (33,3%)	
	Gymnasium	19 (34,5%)	4 (26,7%)	
Hochschulabschluss				
	Nein	35 (63,6%)	11 (73,3%)	0.483
	Ja	20 (36,4%)	4 (26,7%)	
CFQ				
	Median (IQR)	23 (15-30)	23 (19-30)	0.771
MMST				
	Median (IQR)	28 (28-29)	28 (28-28)	0.450

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, CFQ: Cognitive Failures Questionnaire, MMST: Mini-Mental Status Test, IQR: Interquartile range

3.5.2 CRI-Score

Studienteilnehmer ohne postoperatives kognitives Defizit zeigten in der präoperativen Testung einen höheren CRI-Total als Patienten mit POCD (p-Wert 0.018). Auch in den Subkategorien CRI-Schule / CRI-Arbeit / CRI-Freizeit beobachteten wir signifikant niedrigere Indices bei Probanden der POCD-Gruppe (Ausnahme: CRI-Schule, p-Wert 0.342; **Tabelle 11**).

Tabelle 11: Kognitive Reserve (CRI-Scores) in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD

	Keine POCD	POCD	p-Wert
CRI-Total			
Median (IQR)	125 (111-134)	112 (109-119)	0.018
CRI-Schule			
Median (IQR)	112 (103-126)	110 (103-115)	0.342
CRI-Arbeit			
Median (IQR)	117 (105-131)	108 (98-116)	0.020
CRI-Freizeit			
Median (IQR)	122 (111-131)	111 (105-121)	0.031

CRI: Cognitive Reserve Index, POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, CRI-Total: Kognitive Reserve als Gesamtscore gemessen anhand des Cognitive Reserve Index Questionnaire, IQR: Interquartile range

Der mediane CRI-Gesamtscore lag in der statistisch analysierten Studienpopulation sowie in der Gruppe der Studienabbrecher (n=28) bei 119 Punkten und unterschied sich damit nicht (**Tabelle 12**).

Tabelle 12: Kognitive Reserve (CRI-Scores) in der Gruppe der Studienabbrecher (n=28)

CRI-Total	
Median (IQR)	119 (107-125)
CRI-Schule	
Median (IQR)	108 (106-113)
CRI-Arbeit	
Median (IQR)	106 (100-120)
CRI-Freizeit	
Median (IQR)	124 (113-128)

CRI: Cognitive Reserve Index, CRI-Total: Kognitive Reserve als Gesamtscore gemessen anhand des Cognitive Reserve Index Questionnaire, IQR: Interquartile range

3.5.3 Regressionsanalyse CRIq-Gesamtscore und POCD

Zur Darstellung eines Zusammenhangs einzelner Faktoren mit dem Auftreten einer POCD wurde eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Das Auftreten einer POCD galt dabei als abhängige Variable. Ein möglicher Zusammenhang wurde für folgende Variablen untersucht: Alter, ASA-Status, Vorhandensein einer PDA, kumulative Sufentanildosis, Operationsdauer und CRI-Gesamtscore. Bei den Parametern Sufentanildosis und Operationsdauer lag keine Normalverteilung vor. Das Logarithmieren dieser Parameter war notwendig. Mittels Rückwärts-Selektion wurde in jedem Schritt die Variable mit dem geringsten Zusammenhang aus der Analyse ausgeschlossen. Zur Veranschaulichung werden im Folgenden der erste (**Tabelle 13**) und letzte Schritt (**Tabelle 14**) der Regressionsanalyse dargestellt.

Tabelle 13: Erster Schritt der binären logistischen Regressionsanalyse – Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD und den untersuchten Einflussvariablen (CRI als Gesamtscore)

	Odds ratio	95% Konfidenzintervall für OR		p-Wert
Alter	0.980	0.885	1.085	0.695
ASA-Status	0.924	0.229	3.724	0.912
PDA	0.567	0.108	2.976	0.503
Sufentanildosis	0.099	0.002	4.990	0.248
Operationsdauer	0.436	0.020	9.303	0.595
CRI-Total	0.933	0.881	0.988	0.018

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, CRI: Cognitive Reserve Index, OR: Odds ratio, ASA: American Society of Anesthesiologists, PDA: Periduralanästhesie, CRI-Total: Kognitive Reserve als Gesamtscore gemessen anhand des Cognitive Reserve Index Questionnaire

Tabelle 14: Letzter Schritt der binären logistischen Regressionsanalyse – Einflussvariable auf das Auftreten einer POCD nach schrittweiser Rückwärtselimination mittels multivariabler logistischer Regressionsanalyse (CRI als Gesamtscore)

	Odds ratio	95% Konfidenzintervall für OR		p-Wert
CRI- Total	0.938	0.891	0.988	0.015

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, CRI: Cognitive Reserve Index, OR: Odds ratio, CRI-Total: Kognitive Reserve als Gesamtscore gemessen anhand des Cognitive Reserve Index Questionnaire, OR: Odds ratio

Für die potenziellen Einflussfaktoren Alter, ASA-Status, PDA, Sufentanildosis und Operationsdauer konnte kein signifikanter Zusammenhang mit dem Auftreten einer POCD festgestellt werden. Nach Ausschluss dieser Variablen zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang (p-Wert 0.015) zwischen dem Gesamt-CRI-Score und dem Auftreten einer POCD. Mit einer Zunahme des CRI-Scores um eine Einheit sinkt die relative Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer POCD um den Faktor 0.938 (Odds ratio). Dieser Zusammenhang erlangte statistische Signifikanz (p-Wert 0.015).

Zur genaueren Untersuchung des Zusammenhangs zwischen CRI-Score und dem Auftreten einer POCD wurden in einer weiteren Regressionsanalyse eine Unterteilung des CRI-Scores in drei Unterkategorien vorgenommen. Es wurde zwischen einem hohen, einem mittelmäßig – hohen und einem mittelmäßigen CRI-Score unterschieden. Die Ergebnisse dieser Regressionsanalyse werden im Folgenden als Sensitivitätsanalyse dargestellt. Zur Übersichtlichkeit werden erneut der erste (**Tabelle 15**) und letzte Schritt (**Tabelle 16**) der logistischen Regression dargestellt.

Tabelle 15: Erster Schritt der binären logistischen Regressionsanalyse – Einflussvariablen auf das Auftreten einer POCD (CRI als kategoriale Variable)

	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall für OR		p-Wert
Alter	0.973	0.875	1.082	0.619
ASA-Status	1.365	0.312	5.982	0.680
PDA	0.392	0.068	2.271	0.296
Sufentanildosis	0.144	0.003	6.969	0.328
Operationsdauer	0.234	0.010	5.681	0.372
CRI-hoch				0.062
CRI-mittelmäßig	16.485	1.544	176.004	0.020
CRI-mittelmäßig – hoch	16.153	1.282	203.606	0.031

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, CRI: Cognitive Reserve Index, OR: Odds ratio, ASA: American Society of Anesthesiologists, PDA: Periduralanästhesie, CRI-hoch, CRI-mittelmäßig und CRI mittelmäßig – hoch: kategoriale Unterteilung der kognitiven Reserve gemessen anhand des Cognitive Reserve Index Questionnaire

Tabelle 16: Letzter Schritt der binären logistischen Regressionsanalyse – Einflussvariablen auf das Auftreten einer POCD nach schrittweiser Rückwärtselimination mittels multivariabler logistischer Regressionsanalyse (CRI als kategoriale Variable)

	Odds ratio	95% Konfidenzintervall für OR		p-Wert
CRI-hoch				0.067
CRI-mittelmäßig				
ßig	12.937	1.489	112.437	0.020
CRI-mittelmäßig – hoch				
ßig – hoch	9.583	1.002	91.621	0.050

POCD: Postoperative kognitive Dysfunktion, CRI: Cognitive Reserve Index, OR: Odds ratio, CRI-hoch, CRI-mittelmäßig und CRI-mittelmäßig – hoch: kategoriale Unterteilung der kognitiven Reserve gemessen anhand des Cognitive Reserve Index Questionnaire

Nach Ausschluss der Variablen, welche einen geringen Zusammenhang mit dem Auftreten der POCD aufwiesen, konnte erneut ein signifikanter Zusammenhang zwischen den verschiedenen Untergruppierungen des CRI-Scores und dem Auftreten einer POCD gezeigt werden. Patienten mit einem mittelmäßigen CRI-Score zeigten eine 12.937-fach höhere relative Chance (Odds ratio) gegenüber Patienten mit einem hohen CRI, eine POCD zu erleiden. Dieses Chancenverhältnis erreichte statistische Signifikanz (p-Wert 0.02). Patienten, welche einen mittelmäßig – hohen CRI-Score erreichten, hatten im Vergleich zu Patienten mit einem hohen CRI-Score eine 9,5-fach höhere Odds ratio für das Auftreten einer POCD. Hier wurde die Signifikanz bei einem p-Wert von 0.05 nur knapp verfehlt.

IV. Diskussion

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Im Studienzeitraum 2016 bis 2018 konnten 98 Patienten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden, die Daten von 70 Patienten gingen in die statistische Analyse ein. Bei den überwiegend männlichen Patienten mit mittelmäßig – hoher kognitiver Reserve fand sich eine POCD in 21,4% der Fälle. Eine geringe kognitive Reserve stellte sich dabei als statistisch signifikanter Risikofaktor für eine POCD heraus.

4.2 Interpretation und Vergleich mit Literatur

4.2.1 Kognitive Reserve als protektiver Faktor für die POCD

Ein niedriger Bildungsstatus (Schultyp, Hochschulabschluss) war in unserer Studie nicht signifikant mit einem vermehrten Auftreten einer POCD assoziiert. Unter der Annahme, dass perioperative Hirnschädigungen durch strukturelle und funktionelle Reservekapazitäten des ZNS kompensiert werden können (Theorie der kognitiven Reserve), wäre hier die Beobachtung eines Zusammenhangs denkbar. Tendenziell höhere POCD-Raten bei Patienten mit niedrigem Schulabschluss (Hauptschulabschluss POCD-Rate 23,1% vs. Gymnasialabschluss POCD-Rate 17,4%; POCD-Rate ohne Hochschulabschluss 24,0% vs. POCD-Rate mit Hochschulabschluss 16,7%) waren zu erkennen, eine statistische Signifikanz wurde allerdings verfehlt.

Als Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen kognitiven Funktionsstörung kommt dem Bildungsstand in der wissenschaftlichen Literatur ein hoher Stellenwert zu (Yang et al. 2022; Brown und Deiner 2016). Monk et al. (2008) beschrieben die protektive Bedeutung eines höheren Bildungsstandes in Hinblick auf die POCD. Dieses Ergebnis ist auch mit dem Fazit einer Metaanalyse von Feinkohl et al. (2017) vereinbar, in welcher die Studienlage bezüglich des Zusammenhangs zwischen kognitiver Reserve und dem Risiko einer POCD näher beleuchtet wurde. In den analysierten Studien wurde überwiegend der Bildungsstatus als Surrogatparameter für die kognitive Reserve eingesetzt (Feinkohl et al. 2017). Im Kontrast dazu konnte eine weitere Metaanalyse keinen signifikanten Zusammenhang zwischen Bildungsstand und dem Auftreten postoperativer kognitiver Einschränkungen detektieren (Greaves et al. 2020), insgesamt ist der Evidenzgrad niedrig (Travica et al. 2023).

Die Frage, ob der Bildungsstatus einen umfassenden Proxy für die kognitive Reserve darstellt, sollte hier beachtet werden. Als ein möglicher Faktor, der zur Bildung und Formung der kognitiven Reserve beiträgt, ist der Bildungsstatus sicherlich wichtig. Unter Berücksich-

tigung der Vielzahl an weiteren intrinsischen (z.B. Genetik) und extrinsischen (z.B. Umwelteinflüsse) Einflüssen auf die kognitive Reserve, erscheint der Bildungsstatus allein nicht ausreichend, um die kognitive Reserve darzustellen. Ob andere Surrogatparameter, wie der CRI-Score, ein umfassenderes Bild der kognitiven Reserve abgeben und einen Zusammenhang zum Auftreten einer POCD zeigen, wurde in unserer Studie untersucht.

In unserer Studie lag der mediane CRI-Score bei 119 Punkten (CRI-Total). Dementsprechend ist von einer mittelmäßig – hohen kognitiven Reserve in unserer Studienpopulation auszugehen. In der Evaluationsstudie des CRIq von Nucci et al. (2012) wurde ein mittlerer CRI-Score von 101,53 Punkten erhoben. Im Vergleich dazu war der durchschnittliche CRI-Score unserer Kohorte (Mittelwert: 121,07) deutlich höher. Differenzen konnten vor allem im Bereich des CRI-Freizeit detektiert werden. Vergleichbare mediane CRI-Scores lassen sich in einer Kohorte von Arcara et al. (2017) finden (Median 119,5 Punkte). In einer weiteren Studie von Khachatryan et al. (2021) konnten sogar deutlich höhere mediane CRI-Scores ermittelt werden (Median CRI-Total 129,6 Punkte). Diese Varianz ist am ehesten auf Unterschiede hinsichtlich der analysierten Stichprobe zurückzuführen. Während Nucci et al. (2012) eine Normstichprobe durch zufällige Probandenauswahl aus der italienischen Allgemeinbevölkerung anstrebten, betrieben Arcara et al. (2017) eine Selektion anhand des MMSE. Auch Khachatryan et al. (2021) definierten schwerwiegende neurologische und psychiatrische Diagnosen als Ausschlusskriterien.

In unserer Studie bestand eine inverse Assoziation zwischen dem CRI-Score (CRI-Total) und dem Auftreten einer POCD. Patienten mit einem höheren CRI-Score zeigten ein niedrigeres Risiko für eine postoperative kognitive Funktionsstörung. Sofern der CRI-Score als Maß für die kognitive Reserve angesehen wird, kann die Kompensation perioperativer Hirnschädigungen mit konsekutiver Reduktion der POCD-Rate bei diesen Patienten auf strukturelle und funktionelle Reservekapazitäten des ZNS (Theorie der kognitiven Reserve) zurückzuführen sein.

Das Konzept der kognitiven Reserve wurde insbesondere im Zusammenhang mit neurodegenerativen Erkrankungen bereits wissenschaftlich untersucht und als wichtiger Mechanismus zur Erklärung der interindividuell unterschiedlichen Manifestation von zerebralen Schädigungen diskutiert. So beobachteten Lavrenic et al. (2018) eine reduzierte Prävalenz der Demenz bei Patienten mit hoher kognitiver Reserve gemessen anhand eines multidimensionalen Fragebogens. Auch Xu et al. (2019) zeigten, dass eine höhere kognitive Reserve (gemessen anhand von Aktivitäten über die Lebenszeit) mit einem reduzierten Risiko für das Auftreten einer Demenz assoziiert ist, obgleich schwerwiegende pathologische Veränderungen der Hirnstruktur vorliegen. Almeida-Meza et al. (2021) konnten ebenfalls ein niedrigeres Demenzrisiko bei Vorliegen einer höheren kognitiven Reserve (gemessen anhand

des CRIq) feststellen. Auch beim Morbus Parkinson fiel in einer Untersuchung von Guzzetti et al. (2019) ein Zusammenhang zwischen höheren CRI-Scores und einer geringeren Symptomschwere auf. Patienten mit höherer kognitiver Reserve (gemessen anhand des CRI-q) wiesen weniger motorische Beeinträchtigungen und eine höhere kognitive Leistungsfähigkeit auf (vor allem bezüglich des Kurzzeitgedächtnisses). Der protektive Effekt der kognitiven Reserve scheint somit nicht nur für die Kognition zu gelten, sondern auch für die motorische Funktion (Guzzetti et al. 2019). Ähnliche Ergebnisse konnten auch bei Untersuchungen des Stellenwerts der kognitiven Reserve bei multipler Sklerose (Alexandra et al. 2023) und Erhalt der kognitiven Fertigkeiten im Alter beobachtet werden (Zahodne et al. 2015). Doch nicht nur Patienten mit chronisch-neurodegenerativen Erkrankungen scheinen von einer höheren kognitiven Reserve zu profitieren. Auch akute neurologische Krankheitsbilder werden in ihrer klinischen Ausprägung durch die kognitive Reserve modifiziert. So konnten Abdullah et al. (2021) bei Patienten mit Schlaganfall zeigen, dass ein hoher CRI-Score mit einer besseren kognitiven Funktion assoziiert ist.

Ein Einfluss der kognitiven Reserve auf die Ausbildung postoperativer neurokognitiver Störungen ist ebenfalls anzunehmen (Monk und Price 2011). Scott et al. (2017) untersuchten den Zusammenhang zwischen kognitiver Reserve, gemessen anhand des CRIq, und dem Auftreten einer POCD. Sechs Monate nach einer orthopädischen Operation konnte, bei sehr niedriger POCD-Rate, kein Effekt mehr nachgewiesen werden. Allerdings zeigte sich eine bessere postoperative Testperformance bei Patienten mit einer höheren kognitiven Reserve (Scott et al. 2017). Auch im Rahmen der Ausbildung eines postoperativen Delirs stellt eine höhere kognitive Reserve einen protektiven Faktor dar. Die Teilnahme an kognitiv fordernden Aktivitäten (Lesen, kreative Tätigkeiten, Gesellschaftsspiele, Gruppenaktivitäten) in der Woche vor elektiver orthopädischer Operation war in einer Studie von Tow et al. (2016) mit einer geringeren Delirrate und -ausprägung assoziiert. Jeder Teilnahmetag reduzierte hier das Risiko eines postoperativen Delirs um 8%.

Insbesondere die Erforschung zugrundeliegender Strukturen und Mechanismen der kognitiven Reserve könnte in Zukunft neue Angriffspunkte zur Prävention und Therapie neurodegenerativer sowie akuter neurologischer Krankheitsbilder fördern. Auch randomisiert-kontrollierte Studien zur Erfassung des Stellenwertes perioperativer kognitiver Übungen zur Prävention und Abmilderung postoperativer kognitiver Funktionsstörungen sind von Interesse.

4.2.2 Häufigkeit der postoperativen kognitiven Dysfunktion

Literaturangaben zur Häufigkeit einer POCD reichen von 17,2% bis 54,3% (Konishi et al. 2018; McDonagh et al. 2010). Diese Varianz ist auf eine Heterogenität bezüglich der verwendeten Testmodule, des Testzeitpunktes, der zugrundeliegenden Grenzwerte, welche

eine POCD definieren (Rudolph et al. 2010), sowie des Vorhandenseins einer geeigneten Kontrollgruppe (Borchers et al. 2021) zurückzuführen. Die große ISPOCD1-Studie von Moller et al. (1998) mit 1218 Teilnehmern konnte eine Rate von 25,8% detektieren. Die POCD-Häufigkeit nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen in unserer Studie lag mit 21,4% nur knapp unter dieser Rate. Unter Berücksichtigung des Alters als Hauptrisikofaktor für das Auftreten der POCD, könnte ein Unterschied der Altersstruktur der Studienpopulationen eine mögliche Erklärung bieten (Monk et al. 2008). So war der Anteil der über 70-jährigen Patienten bei Moller et al. (1998) etwas höher als in unserer Studie (42% vs. 34%). Zusätzlich wurden einige bei Moller et al. (1998) als Risikofaktor beschriebene Einflussfaktoren im Vorfeld als Ausschlusskriterien definiert. Hierzu zählte beispielsweise ein stattgehabter Schlaganfall in der Anamnese (Moller et al. 1998).

4.2.3 Patientenspezifische Risikofaktoren der POCD

Die Annahme einer erhöhten Vulnerabilität gegenüber perioperativen Hirnschädigungen mit zunehmendem Alter liegt nahe. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen höherem Alter und dem Auftreten einer POCD konnte in dieser Studie jedoch nicht festgestellt werden. Dieses Resultat ist nicht deckungsgleich mit den Ergebnissen aus der Literatur, die das Alter als wichtigen Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD beschreiben (Moller et al. 1998; Monk et al. 2008). Diesbezüglich sollte jedoch die mögliche Diskrepanz zwischen numerischem und biologischem Alter beachtet werden. Der Effekt des numerischen Alters auf die POCD-Rate könnte in unserer kleinen Studienpopulation, die möglicherweise eher gesund gealtert ist, weniger Komorbiditäten aufweist und durch weitere protektive Faktoren (z.B. hohe kognitive Reserve) geschützt ist, unterschätzt sein.

Auch in der Verteilung weiterer patientenspezifischer Risikofaktoren (z.B. Komorbidität) in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD konnten keine signifikanten Unterschiede aufgezeigt werden. Pathophysiologisch bedeutsame Mechanismen für die Entstehung einer POCD (Neuroinflammation, Störungen der Blut-Hirn-Schranke, zerebrale Minderperfusion) könnten durch das Vorliegen bestimmter Vorerkrankungen begünstigt sein. Auch in unserer Studie fiel eine höhere POCD-Rate in der Gruppe der ASA-III-Patienten im Vergleich zur ASA-II-Gruppe auf (27,3% POCD in der ASA-III-Gruppe vs. 19,4% POCD in der ASA-II-Gruppe). Eine statistische Signifikanz lag nicht vor. Mögliche Effekte einer Überadjustierung durch Ausschluss zerebrovaskulärer Erkrankungen sollten hier bedacht werden. Zudem war die Beurteilung patientenspezifischer Risikofaktoren nicht als primäre Hauptfragestellung definiert und das Studiendesign dementsprechend nicht zur Untersuchung dieser Thematik ausgelegt.

Auch in der wissenschaftlichen Literatur wird der Stellenwert von Komorbiditäten hinsichtlich des Risikos einer POCD kontrovers diskutiert. Monk et al. (2008) beschrieben die Zugehörigkeit zu einer höheren ASA-Risikogruppe als Risikofaktor für eine postoperative kognitive Funktionsstörung. Diese Assoziation konnte von Moller et al. (1998) beispielsweise nicht beobachtet werden. Zhang et al. (2019) und McDonagh et al. (2010) zeigten höhere POCD-Raten bei Patienten mit Diabetes mellitus. Diese Ergebnisse konnten bei Beck et al. (2020) ebenfalls nicht reproduziert werden. Auch das Vorliegen eines adipösen Ernährungszustandes (Lachmann et al. 2018) oder einer arteriellen Hypertonie (Lachmann et al. 2018; Moller et al. 1998; Monk et al. 2008) waren nicht signifikant mit einer erhöhten POCD-Rate assoziiert.

Insgesamt ist der Effekt der Komorbidität auf die Entwicklung einer POCD in der wissenschaftlichen Literatur nicht eindeutig. Das breite Spektrum an Krankheitsbildern erschwert die differenzierte Analyse. So kann der Schweregrad der Komorbidität im Rahmen einer ASA-Risikostratifizierung unterschiedlich ausgeprägt sein und statistische Zusammenhänge verzerren. Allerdings erlaubt der ASA-Status eine valide Aussage über das Auftreten perioperativer Komplikationen (Hackett et al. 2015), welche wiederum mit einer erhöhten POCD-Rate assoziiert sind (Moller et al. 1998). Dieser stellt deswegen ein nützliches Instrument zur Identifizierung von Risikopatienten dar. Weitere Forschungsvorhaben sollten das Erkrankungsspektrum, das zur Entwicklung einer POCD prädisponiert, spezifizieren.

4.2.4 Anästhesiespezifische Risikofaktoren der POCD

Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer kognitiven Störung und der kumulativen Sufentanildosis oder der supportiven Nutzung einer PDA konnte in unserer Studie nicht beobachtet werden. Auch die Art der Narkoseaufrechterhaltung (TIVA vs. balancierte Narkose) schien keinen Einfluss auf die POCD-Rate zu haben, wobei die geringe Anzahl an TIVA (TIVA 8,6% vs. balancierte Narkose 91,4%) in unserer Untersuchung sichere Rückschlüsse nicht erlaubt. Möglicherweise spielen Nebenwirkungen der Anästhetika bei der Genese einer POCD – im Gegensatz zu anderen Pathomechanismen (z.B. Neuroinflammation) – eine eher untergeordnete Rolle.

Die Datenlage zu anästhesiespezifischen Risikofaktoren in der wissenschaftlichen Literatur ist uneindeutig. In einer Studie mit deutlich größeren Fallzahlen konnte keine Überlegenheit einer Narkoseform zur Prävention einer POCD festgestellt werden (Konishi et al. 2018). Im Gegensatz dazu wurde in einem Review von Miller et al. (2018) ein Benefit bei Aufrechterhaltung der Narkose mit Propofol diskutiert. Die kumulative Sufentanildosis sowie die Verwendung einer PDA hatten keinen Einfluss auf die POCD-Rate. Hou et al. (2018) beobachteten jedoch, dass unter Verwendung von Regionalanästhesie ein Einsparen von Narkosemedikamenten mit einer niedrigeren Narkosetiefe möglich ist und dadurch die Prävention

einer POCD begünstigt wird. Auch der protektive Effekt einer suffizienten Analgesie scheint in Studien belegt (Wang et al. 2007).

Insgesamt sollte in weiteren Studien mit größerer Fallzahl die mögliche Überlegenheit einer Narkoseform oder einer PDA als probates analgetisches Mittel näher untersucht werden.

4.2.5 Operationsspezifische Risikofaktoren der POCD

Ein signifikanter Unterschied in der Verteilung operationsspezifischer Risikofaktoren (Art des Eingriffs, Operationsdauer, Blutverlust) zwischen Patienten mit POCD und Patienten ohne postoperative kognitive Funktionsstörung konnte in unserer Studie nicht detektiert werden. Unter Berücksichtigung des operativen Traumas als ursächlichen Faktor bei der Genese der Neuroinflammation wäre hier jedoch die Beobachtung eines Zusammenhangs zu erwarten. Tendenzen höherer POCD-Raten bei Eingriffen, die mit einem hohen operativen Trauma assoziiert sind (38,5% POCD nach Pankreaseingriffen vs. 14,3% POCD nach Darmeingriffen), sind in unserer Studie erkennbar. Eine statistische Signifikanz wurde möglicherweise aufgrund der niedrigen Fallzahl verfehlt. Zusätzlich wurde das hier vorliegende Studiendesign nicht primär zur Untersuchung operationsspezifischer Risikofaktoren entworfen.

Auch in der wissenschaftlichen Literatur sind die Angaben zu diesem Thema uneindeutig. Moller et al. (1998) stellten die Operationsdauer als möglichen Risikofaktor dar. Ein Zusammenhang zwischen der Länge der Operation und dem Auftreten einer POCD konnte bei Zhang et al. (2019) jedoch nicht nachgewiesen werden.

Weitere Forschung ist auch auf diesem Gebiet notwendig. Insbesondere die Detektion aussagekräftiger Surrogatparameter für das operative Trauma ist von Interesse, zumal die Operationsdauer möglicherweise nicht immer auch das operative Trauma korrekt widerspiegelt. Alternative Parameter (z.B. laborchemische Parameter, wie C-reaktives Protein) und ihre Vorhersagekraft in Bezug auf postoperative kognitive Funktionsstörungen sollten in zukünftigen Arbeiten berücksichtigt werden.

4.3 Klinische Relevanz

Da ein vollumfängliches Verständnis der für die Entwicklung von postoperativen kognitiven Funktionsstörungen zugrunde liegenden pathogenetischen Mechanismen zum aktuellen Zeitpunkt noch fehlt, ist die Identifikation von Risikofaktoren umso relevanter. In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass eine niedrige kognitive Reserve mit einem höheren Risiko für eine POCD vergesellschaftet ist. Der CRIq stellt dabei ein nützliches Tool zur Einschät-

zung der kognitiven Reserve eines Patienten dar. Die Wichtigkeit der Reserve im Zusammenhang mit dem Auftreten von postoperativen kognitiven Funktionsstörungen (z.B. postoperatives Delir) insbesondere bei Patienten höheren Alters wurde bereits in einer Leitlinie der Europäischen Gesellschaft für Anästhesie festgehalten (Aldecoa et al. 2017). Der präoperative Nachweis einer geringen kognitiven Reserve mittels CRlq sollte somit zu Gunsten einer kritischen Indikationsstellung zur Operation und Narkose berücksichtigt werden.

Ist ein chirurgischer Eingriff mit Anästhesie unumgänglich, erscheint die Kommunikation des Risikos einer POCD im Rahmen der Aufklärung sinnvoll. Des Weiteren sollte die Modifizierbarkeit der kognitiven Reserve zur Prävention einer postoperativen kognitiven Funktionsstörung beachtet werden. Einige Studien untersuchten bereits den protektiven Effekt kognitiver Übungen auf die Resilienz gegenüber perioperativen schädlichen Einflüssen (O'Gara et al. 2020). Butz et al. (2022) konnten durch den Einsatz von perioperativen mentalen Übungen bei Patienten mit elektiven orthopädischen Operationen eine signifikante Reduktion der POCD-Rate erzielen. Ähnliche Ergebnisse konnten auch Humeidan et al. (2021) vorweisen. Hier wurden computerbasierte kognitive Trainings zur präoperativen Übung genutzt und eine Reduktion des Delir-Risikos beobachtet. Somit scheinen kognitive Trainings eine effektive präventive Maßnahme zur Steigerung der kognitiven Reserve und Reduktion von postoperativen kognitiven Störungen darzustellen.

Auch die Nutzung der kognitiven Reserve als Angriffspunkt für die Therapie der POCD sollte bedacht und in weiteren Studien näher beleuchtet werden. Eine Modulation der Ausprägung und Symptomschwere einer manifesten POCD durch kognitive Übungen wäre denkbar.

Kognitive Trainingseinheiten stellen eine wenig invasive Maßnahme dar. Die Anwendung zur Prävention und Therapie einer POCD wäre bei eigenverantwortlicher Durchführung mit geringem Personalaufwand möglich. Eine Vereinbarkeit mit dem klinischen Alltag (z.B. Einbindung in Konzepte zur Rehabilitation nach größerer Operation) wäre vorstellbar. Durch Reduktion der POCD-Rate sowie des Schweregrades bleibt die Selbstständigkeit der Patienten erhalten und die Beanspruchung von Hilfe durch Pflegepersonal nimmt ab. Positive Auswirkungen auf Lebenserwartung und -qualität sowie sozioökonomische Effekte wären denkbar.

4.4 Verteidigung des eigenen Vorgehens und Limitationen

Eine retrospektive Analyse zur Beantwortung unserer Fragestellung war mangels erforderlicher Daten nicht möglich. Auch zur Erfassung qualitativ hochwertiger Informationen wurde daher ein prospektiver Studienansatz gewählt. Der Ausschluss kardiochirurgischer Patienten erfolgte unter Berücksichtigung möglicher Abweichungen hinsichtlich der Pathogenese

postoperativer kognitiver Störungen zu Gunsten der Homogenität der Studienpopulation. Um die Variabilität bezüglich des operativen Traumas sowie des anästhesiologischen Managements gering zu halten, wurden lediglich Eingriffe mit einer Dauer > 120min in Allgemeinanästhesie berücksichtigt. Die Voraussetzung ausreichender Deutschkenntnisse sollte die Auswertbarkeit der neuropsychologischen Testung sicherstellen. Die Nutzung des CRlq erschien uns ein besseres Abbild der kognitiven Reserve zu geben als monoparametrische Surrogatparameter (z.B. Bildungsstatus), die neuropsychologischen Untersuchungen wurden zur Gewährleistung einer besseren Vergleichbarkeit an die Testbatterie von Murkin et al. (1995) angelehnt. Verzerrungen des Zusammenhangs zwischen kognitiver Reserve und POCD-Rate durch Confounding sollten durch multivariable logistische Regressionsanalysen mit Adjustierung für weitere bekannte Risikofaktoren (Alter, ASA-Einstufung, Vorhandensein einer PDA, Sufentanildosis, Operationsdauer) minimiert werden.

Limitationen hinsichtlich der internen Validität sind denkbar. Das breite Spektrum an operativen Eingriffen (Viszeral- und Thoraxchirurgie, Urologie, Gynäkologie, Unfallchirurgie) geht mit einer großen Variabilität bezüglich des untersuchten Patientenkontexts sowie des operativen Traumas einher. Insbesondere Letzteres ist als ein zugrundeliegender Pathomechanismus wiederum ein Risikofaktor für eine postoperative kognitive Störung und kann bei Inhomogenität zu Verzerrung des Zusammenhangs zwischen kognitiver Reserve und POCD-Rate führen. Auch Unterschiede im anästhesiologischen Management (TIVA vs. balancierte Narkose, zusätzliche Regionalanästhesie etc.) können im Sinne eines Confoundings die Qualität unserer Ergebnisse beeinträchtigen. Aufgrund des hohen Aufwandes zur Datengewinnung für Patienten und Untersucher sowie des monozentrischen Studiendesigns waren die Analysen lediglich an einer kleinen Studienpopulation möglich. Die Detektion möglicher Effekte der untersuchten Risikofaktoren auf die gemessene POCD-Rate ist dadurch erschwert. Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunktes der neuropsychologischen Testung können – unter Berücksichtigung von Angst und Unruhe vor dem Eingriff sowie Variabilität hinsichtlich der POCD-Prävalenz in Abhängigkeit vom postoperativen Testzeitpunkt – Einfluss auf die gemessene POCD-Rate nehmen. Untersuchervariabilität im Rahmen der neuropsychologischen Testung kann nicht ausgeschlossen werden. Das Fehlen einer Kontrollgruppe (keine Operation, keine Narkose) erschwert das Herausrechnen von Lerneffekten bei der neuropsychologischen Testung. Eine Kontrolle über postoperative Einflussfaktoren auf die POCD war erschwert (z.B. individuelle Schmerztherapie, postoperative Überwachung auf einer Intensivstation usw.). Limitationen hinsichtlich der Generalisierbarkeit (externe Validität) unserer Ergebnisse sind vor allem in der kleinen Studienpopulation bei monozentrischem Studiendesign sowie hoher Drop-Out-Rate (28,6%) begründet. Letzteres war teilweise durch komplizierte Erkrankungsverläufe postoperativ bedingt. Das

vorzeitige Ausscheiden aus Studien führt zu fehlenden Follow-up-Daten und stellt ein häufiges Problem in der Erforschung der POCD dar (Rasmussen et al. 2001). Eine mögliche Stichprobenverzerrung (Selection Bias) kann zusätzlich auch durch den Einschluss von Patienten der Martiniklinik des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (Prostatektomie 28,6%) entstehen. Die kurative, operative Therapie des Prostatakarzinoms bringt unter Berücksichtigung der leitlinien-basierten Indikationskriterien (niedriges numerisches Alter und geringe Komorbidität mit tumorunabhängiger Lebenserwartung >10 Jahre) (Leitlinienprogramm Onkologie, S-3-Leitlinie-Prostatakarzinom, 2021) eine Vorselektion mit sich, sodass möglicherweise ältere Männer (<70 Jahre) mit geringer Komorbidität und hohem sozioökonomischem Status in unserer Studie überrepräsentiert sind.

4.5 Schlussfolgerung

Zusammenfassend konnte diese Untersuchung zeigen, dass eine niedrige kognitive Reserve, gemessen anhand des CRIq, mit einem höheren Risiko für eine POCD vergesellschaftet ist. Die Hypothese unserer Studie konnte somit bestätigt werden. Unter Berücksichtigung der zunehmenden Herausforderung, die eine POCD für die betroffene Person und unsere Gesellschaft darstellt, sollte dieses Ergebnis bei der Risiko-Nutzen-Abwägung im Rahmen der Indikationsstellung einer Operation und Narkose beachtet werden. Auch die Nutzung der kognitiven Reserve als Angriffspunkt für Prävention (präoperative Optimierung durch Übungen) und Therapie (Modulation der Ausprägung einer POCD durch kognitive Übungen) sollte bedacht und in weiteren Studien näher beleuchtet werden.

V. Zusammenfassung / Summary

Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) beschreibt eine vorübergehende Beeinträchtigung der kognitiven Leistungsfähigkeit nach einer Operation und der damit einhergehenden Narkose. Die klinische Relevanz ergibt sich zum einen aus der Häufigkeit. Zum anderen ist die POCD mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität sowie reduzierter Lebensqualität assoziiert (Vu und Smith 2022). Unter Berücksichtigung der Zunahme alter und betagter Patienten im operativen Bereich stellt die POCD eine zunehmende Herausforderung sowohl für Betroffene als auch für das Gesundheitssystem dar. Die zugrundeliegenden Pathomechanismen sind derzeit nicht vollends geklärt. Zusätzlich fehlen therapeutische Angriffspunkte, wodurch präventive Maßnahmen sowie die Kenntnis möglicher Einfluss- und Risikofaktoren einen hohen Stellenwert einnehmen. Die Bedeutung der kognitiven Reserve als Einflussfaktor auf die klinische Ausprägung eines kognitiven Defizits bei neurodegenerativen Erkrankungen wurde bereits vielfach untersucht (Pettigrew und Soldan 2019). So stellt sich nun auch die Frage nach dem Stellenwert der kognitiven Reserve bei der Manifestation einer POCD.

Zur Beantwortung der Fragestellung wurde am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf zwischen 2016 und 2018 eine monozentrische Beobachtungsstudie in Form einer prospektiven Kohortenanalyse durchgeführt. Durch den Vergleich von prä- und postoperativen neuropsychologischen Testungen wurden Patienten mit einer POCD detektiert. Der Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) wurde zur multidimensionalen Einschätzung der kognitiven Reserve genutzt. Durch eine multivariable logistische Regressionsanalyse wurde die POCD-Rate in Abhängigkeit vom CRI-Score untersucht.

Im Studienzeitraum konnten 98 Patienten entsprechend der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie aufgenommen werden, die Daten von 70 Patienten gingen in die statistische Analyse ein. In dieser Studie ergab sich eine POCD-Rate von 21,4%. Die Patienten waren überwiegend männlich (68,6%), wiesen ein medianes Alter von 67 Jahren auf und erreichten eine mittelmäßig – hohe kognitive Reserve. Eine geringe kognitive Reserve stellte sich dabei als statistisch signifikanter Risikofaktor für eine POCD heraus (p-Wert 0.015, OR: 0.938 [KI 0.891; 0.988]).

Dieses Ergebnis sollte bei der präoperativen Risikoeinschätzung sowie der sorgfältigen Indikationsstellung von Operationen und Narkose beachtet werden. Zusätzlich kann die kognitive Reserve als modifizierbare Größe einen möglichen Ansatzpunkt in der Prävention und Therapie der POCD bieten. Weitere Studien sollten einen Vorteil von kognitiven Trainings als präventive Maßnahme für das Auftreten einer POCD näher beleuchten.

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) describes a temporary impairment of cognitive function following a surgery and the associated anesthesia. On the one hand, the clinical relevance of POCD comes from its frequency. On the other hand, POCD is also associated with increased morbidity, mortality, and reduced quality of life (Vu und Smith 2022). Considering the increase of old and elderly patients needing surgery, POCD poses an additional challenge for the patients as well as the healthcare system. The underlying pathomechanisms are currently not fully understood. Additionally, the absence of therapeutic targets makes it even more important to look at preventive measures and to identify possible influencing factors and risks. The influence of cognitive reserve on the manifestation of cognitive deficits in connection with neurodegenerative diseases has been studied numerous times (Pettigrew und Soldan 2019). Hence it is important to understand the significance of cognitive reserve for the manifestation of POCD.

To answer this question, the university hospital Hamburg-Eppendorf conducted a monocentric observational study in the form of a prospective cohort analysis between 2016 and 2018. In this study, the comparison of pre- and postoperative neuropsychological test performance was used to detect POCD in patients. Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq) was used for multidimensional assessment of cognitive reserve. The dependency between POCD frequency and CRI score was then examined with a multivariable logistic regression analysis. The study included 98 patients meeting the criteria for in- and exclusion, the data of 70 of them was used for the statistical analysis. The study showed a POCD rate of 21.4%. The patients were predominantly male (68.6%), had a median age of 67 years and showed medium to high cognitive reserve. A low cognitive reserve turned out to be a statistically significant risk factor for POCD (p value 0.015, OR: 0.938 [KI 0.891; 0.988]).

These findings should be considered during preoperative risk assessment and indication for surgery and anesthesia. Furthermore, cognitive reserve as a modifiable factor could be a possible tool in the prevention and therapy of POCD. Other studies should investigate cognitive training as a preventative measure against POCD.

VI. Literaturverzeichnis

- Abdullah, Ahmad H.; Sharip, Shalisah; Rahman, Abdul H. A.; Bakar, Lazli (2021): Cognitive reserve in stroke patients. In: *PsyCh journal* 10 (3), S. 444–452. DOI: 10.1002/pchj.423.
- Abildstrom, H.; Rasmussen, L. S.; Rentowl, P.; Hanning, C. D.; Rasmussen, H.; Kristensen, P. A.; Moller, J. T. (2000): Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 44 (10), S. 1246–1251. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2000.441010.x.
- Alam, Azeem; Hana, Zac; Jin, Zhaosheng; Suen, Ka Chun; Ma, Daqing (2018): Surgery, neuroinflammation and cognitive impairment. In: *EBioMedicine* 37, S. 547–556. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.10.021.
- Aldecoa, César; Bettelli, Gabriella; Bilotta, Federico; Sanders, Robert D.; Audisio, Riccardo; Borozdina, 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.
- Alexandra, Tremblay; Kim, Charest; Estefania, Brando; Elaine, Roger; Pierre, Duquette; Isabelle, Rouleau (2023): Cognitive reserve as a moderating factor between EDSS and cognition in multiple sclerosis. In: *Multiple sclerosis and related disorders* 70, S. 104482. DOI: 10.1016/j.msard.2022.104482.
- Almeida-Meza, Pamela; Steptoe, Andrew; Cadar, Dorina (2021): Markers of cognitive reserve and dementia incidence in the English Longitudinal Study of Ageing. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 218 (5), S. 243–251. DOI: 10.1192/bjp.2020.54.
- Androsova, Ganna; Krause, Roland; Winterer, Georg; Schneider, Reinhard (2015): Biomarkers of postoperative delirium and cognitive dysfunction. In: *Frontiers in aging neuroscience* 7, S. 112. DOI: 10.3389/fnagi.2015.00112.
- Arcara, Giorgio; Mondini, Sara; Bisso, Alice; Palmer, Katie; Meneghello, Francesca; Semenza, Carlo (2017): The Relationship between Cognitive Reserve and Math Abilities. In: *Frontiers in aging neuroscience* 9, S. 429. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00429.
- Bachetzky, Nadine; Jahn, Thomas (2005): Faktorielle Validität des deutschsprachigen CVLT in der neuropsychologischen Diagnostik von Gedächtnisstörungen. In: *Zeitschrift für Neuropsychologie* 16 (2), S. 63–75. DOI: 10.1024/1016-264X.16.2.63.
- Bechstein, Wolf O.; Schnitzbauer, Andreas A. (2019): Operative Procedures: New Ways of Managing Frailty. In: *Deutsches Arzteblatt international* 116 (5), S. 61–62. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0061.
- Beck, Stefanie; Zins, Linnea; Holthusen, Clara; Rademacher, Cornelius; Breunig, Franziska von; Tennstedt, Pierre et al. (2020): Comparison of Cognitive Function After Robot-Assisted Prostatectomy and Open Retropubic Radical Prostatectomy: A Prospective Observational Single-Center Study. In: *Urology* 139, S. 110–117. DOI: 10.1016/j.urology.2019.12.045.
- Bedford, P. D. (1955): Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. In: *Lancet (London, England)* 269 (6884), S. 259–263. DOI: 10.1016/s0140-6736(55)92689-1.
- Boone, M. Dustin; Sites, Brian; Recklinghausen, Friedrich M. von; Mueller, Ariel; Taenzer, Andreas H.; Shaefi, Shahzad (2020): Economic Burden of Postoperative Neurocognitive Disorders Among US Medicare Patients. In: *JAMA Network Open* 3 (7). DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.8931.

- Borchers, Friedrich; Spies, Claudia D.; Feinkohl, Insa; Brockhaus, Wolf-Rüdiger; Kraft, Antje; Kozma, Petra et al. (2021): Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. In: *British journal of anaesthesia* 126 (6), S. 1119–1127. DOI: 10.1016/j.bja.2021.01.035.
- Borges, Joana; Moreira, Joana; Moreira, Adriano; Santos, Alice; Abelha, Fernando J. (2017): Impact of postoperative cognitive decline in quality of life: a prospective study. In: *Brazilian Journal of Anesthesiology (English Edition)* 67 (4), S. 362–369. DOI: 10.1016/j.bjane.2016.07.012.
- Broadbent, D. E.; Cooper, P. F.; FitzGerald, P.; Parkes, K. R. (1982): The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates. In: *The British journal of clinical psychology* 21 (1), S. 1–16. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x.
- Brown, C.; Deiner, S. (2016): Perioperative cognitive protection. In: *British journal of anaesthesia* 117 (suppl 3), iii52–iii61. DOI: 10.1093/bja/aew361.
- Butz, Marius; Gerriets, Tibo; Sammer, Gebhard; El-Shazly, Jasmin; Tschernatsch, Marlene; Huttner, Hagen B. et al. (2022): Effects of postoperative cognitive training on neuro-cognitive decline after heart surgery: a randomized clinical trial. In: *European journal of cardio-thoracic surgery : official journal of the European Association for Cardio-thoracic Surgery* 62 (5). DOI: 10.1093/ejcts/ezac251.
- Cameron, Jan; Worrall-Carter, Linda; Page, Karen; Stewart, Simon; Ski, Chantal F. (2013): Screening for mild cognitive impairment in patients with heart failure: Montreal cognitive assessment versus mini mental state exam. In: *European journal of cardiovascular nursing* 12 (3), S. 252–260. DOI: 10.1177/1474515111435606.
- Cascella, Marco; Bimonte, Sabrina (2017): The role of general anesthetics and the mechanisms of hippocampal and extra-hippocampal dysfunctions in the genesis of postoperative cognitive dysfunction. In: *Neural regeneration research* 12 (11), S. 1780–1785. DOI: 10.4103/1673-5374.219032.
- Chan, Matthew T. V.; Cheng, Benny C. P.; Lee, Tatia M. C.; Gin, Tony (2013): BIS-guided anesthesia decreases postoperative delirium and cognitive decline. In: *Journal of neurosurgical anesthesiology* 25 (1), S. 33–42. DOI: 10.1097/ANA.0b013e3182712fba.
- Chi, Y-L; Li, Z-S; Lin, C-S; Wang, Q.; Zhou, Y-K (2017): Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 21 (6), S. 1346–1354.
- Cibelli, Mario; Fidalgo, Antonio Rei; Terrando, Niccolò; Ma, Daqing; Monaco, Claudia; Feldmann, Marc et al. (2010): Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. In: *Annals of neurology* 68 (3), S. 360–368. DOI: 10.1002/ana.22082.
- Deiner, S.; Silverstein, J. H. (2009): Postoperative delirium and cognitive dysfunction. In: *British journal of anaesthesia* 103 Suppl 1 (Suppl 1), i41–46. DOI: 10.1093/bja/aep291.
- Delis, D. C.; Freeland, J.; Kramer, J. H.; Kaplan, E. (1988): Integrating clinical assessment with cognitive neuroscience: construct validation of the California Verbal Learning Test. In: *Journal of consulting and clinical psychology* 56 (1), S. 123–130. DOI: 10.1037//0022-006x.56.1.123.
- Diegeler, A.; Hirsch, R.; Schneider, F.; Schilling, L. O.; Falk, V.; Rauch, T.; Mohr, F. W. (2000): Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. In: *The Annals of thoracic surgery* 69 (4), S. 1162–1166. DOI: 10.1016/s0003-4975(99)01574-x.
- Ding, Xiahao; Zha, Tianming; Abudurousuli, Gulibositan; Zhao, Cuimei; Chen, Zixuan; Zhang, Yang; Gui, Bo (2023): Effects of regional cerebral oxygen saturation monitoring on postoperative cognitive dysfunction in older patients: a systematic review

- and meta-analysis. In: *BMC geriatrics* 23 (1), S. 123. DOI: 10.1186/s12877-023-03804-6.
- Dressler, I.; Fritzsche, T.; Cortina, K.; Pragst, F.; Spies, C.; Rundshagen, I. (2007): Psycho-motor dysfunction after remifentanyl/propofol anaesthesia. In: *European journal of anaesthesiology* 24 (4), S. 347–354. DOI: 10.1017/S0265021506001530.
- Egeland, Jens (2015): Measuring Working Memory With Digit Span and the Letter-Number Sequencing Subtests From the WAIS-IV: Too Low Manipulation Load and Risk for Underestimating Modality Effects. In: *Applied neuropsychology. Adult* 22 (6), S. 445–451. DOI: 10.1080/23279095.2014.992069.
- Evered, L.; Silbert, B.; Knopman, D. S.; Scott, D. A.; DeKosky, S. T.; Rasmussen, L. S. et al. (2018): 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.
- Feinkohl, Insa; Winterer, Georg; Spies, Claudia D.; Pischon, Tobias (2017): Cognitive Reserve and the Risk of Postoperative Cognitive Dysfunction. In: *Deutsches Arzteblatt international* 114 (7), S. 110–117. DOI: 10.3238/arztebl.2017.0110.
- Folstein, M. F.; Folstein, S. E.; McHugh, P. R. (1975): "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. In: *Journal of psychiatric research* 12 (3), S. 189–198. DOI: 10.1016/0022-3956(75)90026-6.
- Greaves, Danielle; Psaltis, Peter J.; Davis, Daniel H. J.; Ross, Tyler J.; Ghezzi, Erica S.; Lampit, Amit et al. (2020): Risk Factors for Delirium and Cognitive Decline Following Coronary Artery Bypass Grafting Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *Journal of the American Heart Association* 9 (22), e017275. DOI: 10.1161/JAHA.120.017275.
- Guzzetti, Sabrina; Mancini, Francesca; Caporali, Alessandra; Manfredi, Luigi; Daini, Roberta (2019): The association of cognitive reserve with motor and cognitive functions for different stages of Parkinson's disease. In: *Experimental gerontology* 115, S. 79–87. DOI: 10.1016/j.exger.2018.11.020.
- Hackett, Nicholas J.; Oliveira, Gildasio S. de; Jain, Umang K.; Kim, John Y. S. (2015): ASA class is a reliable independent predictor of medical complications and mortality following surgery. In: *International journal of surgery (London, England)* 18, S. 184–190. DOI: 10.1016/j.ijssu.2015.04.079.
- Halkos, Michael E.; Anderson, Aaron; Binongo, Jose Nilo G.; Stringer, Anthony; Lasanajak, Yi; Thourani, Vinod H. et al. (2017): Operative strategies to reduce cerebral embolic events during on- and off-pump coronary artery bypass surgery: A stratified, prospective randomized trial. In: *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery* 154 (4), 1278–1285.e1. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2017.04.089.
- Hampshire, Adam; Highfield, Roger R.; Parkin, Beth L.; Owen, Adrian M. (2012): Fractionating human intelligence. In: *Neuron* 76 (6), S. 1225–1237. DOI: 10.1016/j.neuron.2012.06.022.
- Haseneder, R.; Kochs, E.; Jungwirth, B. (2012): Postoperative kognitive Dysfunktion. Mögliche neuronale Mechanismen und praktische Konsequenzen für den klinischen Alltag. In: *Der Anaesthetist* 61 (5), S. 437–443. DOI: 10.1007/s00101-012-2024-2.
- Hill, Nicole T. M.; Mowszowski, Loren; Naismith, Sharon L.; Chadwick, Verity L.; Valenzuela, Michael; Lampit, Amit (2017): Computerized Cognitive Training in Older Adults With Mild Cognitive Impairment or Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: *The American journal of psychiatry* 174 (4), S. 329–340. DOI: 10.1176/appi.ajp.2016.16030360.

- Hou, Ruixue; Wang, Hong; Chen, Lianhua; Qiu, Yimin; Li, Shitong (2018): POCD in patients receiving total knee replacement under deep vs light anesthesia: A randomized controlled trial. In: *Brain and behavior* 8 (2), e00910. DOI: 10.1002/brb3.910.
- Huang, Jun-Ming; Lv, Zheng-Tao; Zhang, Bin; Jiang, Wen-Xiu; Nie, Ming-Bo (2020): Intravenous parecoxib for early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: evidence from a meta-analysis. In: *Expert review of clinical pharmacology* 13 (4), S. 451–460. DOI: 10.1080/17512433.2020.1732815.
- 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.
- Hudetz, Judith A.; Patterson, Kathleen M.; Byrne, Alison J.; Iqbal, Zafar; Gandhi, Sweeta D.; Warltier, David C.; Pagel, Paul S. (2009): A history of alcohol dependence increases the incidence and severity of postoperative cognitive dysfunction in cardiac surgical patients. In: *International journal of environmental research and public health* 6 (11), S. 2725–2739. DOI: 10.3390/ijerph6112725.
- Humeidan, Michelle L.; Reyes, Joshua-Paolo C.; Mavarez-Martinez, Ana; Roeth, Cory; Nguyen, Christopher M.; Sheridan, Elizabeth et al. (2021): Effect of Cognitive Prehabilitation on the Incidence of Postoperative Delirium Among Older Adults Undergoing Major Noncardiac Surgery: The Neurobics Randomized Clinical Trial. In: *JAMA surgery* 156 (2), S. 148–156. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4371.
- Jones, Richard N.; Manly, Jennifer; Glymour, M. Maria; Rentz, Dorene M.; Jefferson, Angela L.; Stern, Yaakov (2011): Conceptual and measurement challenges in research on cognitive reserve. In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 17 (4), S. 593–601. DOI: 10.1017/S1355617710001748.
- Katzman, R.; Terry, R.; DeTeresa, R.; Brown, T.; Davies, P.; Fuld, P. et al. (1988): Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. In: *Annals of neurology* 23 (2), S. 138–144. DOI: 10.1002/ana.410230206.
- Khachatryan, Elvira; Wittevrongel, Benjamin; Perovnik, Matej; Tournoy, Jos; Schoenmakers, Birgitte; van Hulle, Marc M. (2021): Electrophysiological Proxy of Cognitive Reserve Index. In: *Frontiers in human neuroscience* 15, S. 690856. DOI: 10.3389/fnhum.2021.690856.
- Klumb, P. L. (1995): Cognitive failures and performance differences: validation studies of a German version of the cognitive failures questionnaire. In: *Ergonomics* 38 (7), S. 1456–1467. DOI: 10.1080/00140139508925202.
- Ko, Kang; Yi, Dahyun; Byun, Min Soo; Lee, Jun Ho; Jeon, So Yeon; Kim, Woo Jin et al. (2022): Cognitive reserve proxies, Alzheimer pathologies, and cognition. In: *Neurobiology of aging* 110, S. 88–95. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2021.10.005.
- Konishi, Y.; Evered, L. A.; Scott, D. A.; Silbert, B. S. (2018): Postoperative cognitive dysfunction after sevoflurane or propofol general anaesthesia in combination with spinal anaesthesia for hip arthroplasty. In: *Anaesthesia and intensive care* 46 (6), S. 596–600. DOI: 10.1177/0310057X1804600610.
- 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.
- 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.

- Larsen, Mo H.; Draegert, Christina; Vedel, Anne G.; Holmgaard, Frederik; Siersma, Volkert; Nilsson, Jens C.; Rasmussen, Lars S. (2020): Long-term survival and cognitive function according to blood pressure management during cardiac surgery. A follow-up. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 64 (7), S. 936–944. DOI: 10.1111/aas.13595.
- Lavrencic, Louise M.; Richardson, Connor; Harrison, Stephanie L.; Muniz-Terrera, Graciela; Keage, Hannah A. D.; Brittain, Katie et al. (2018): Is There a Link Between Cognitive Reserve and Cognitive Function in the Oldest-Old? In: *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 73 (4), S. 499–505. DOI: 10.1093/gerona/glx140.
- Leitlinienprogramm Onkologie (2021): S3-Leitlinie Prostatakarzinom. Hg. v. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe (AWMF Registernummer: 043/022OL). Online verfügbar unter <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/prostatakarzinom/>, zuletzt aktualisiert am 12.05.2021, zuletzt geprüft am 31.03.2023.
- Lezak, M. D. (1979): Recovery of memory and learning functions following traumatic brain injury. In: *Cortex; a journal devoted to the study of the nervous system and behavior* 15 (1), S. 63–72. DOI: 10.1016/s0010-9452(79)80007-6.
- Lezak, Muriel Deutsch (2004): Neuropsychological assessment. 4th ed. Oxford, New York: Oxford University Press.
- Li, Wei-Xia; Luo, Ru-Yi; Chen, Chao; Li, Xiang; Ao, Jing-Sheng; Liu, Yue; Yin, Yi-Qing (2019): Effects of propofol, dexmedetomidine, and midazolam on postoperative cognitive dysfunction in elderly patients: a randomized controlled preliminary trial. In: *Chinese medical journal* 132 (4), S. 437–445. DOI: 10.1097/CM9.000000000000098.
- Li, Zhichao; Zhu, Youzhuang; Kang, Yihan; Qin, Shangyuan; Chai, Jun (2022): Neuroinflammation as the Underlying Mechanism of Postoperative Cognitive Dysfunction and Therapeutic Strategies. In: *Frontiers in cellular neuroscience* 16, S. 843069. DOI: 10.3389/fncel.2022.843069.
- Lin, Xianyi; Chen, Yeru; Zhang, Piao; Chen, Gang; Zhou, Youfa; Yu, Xin (2020): The potential mechanism of postoperative cognitive dysfunction in older people. In: *Experimental gerontology* 130, S. 110791. DOI: 10.1016/j.exger.2019.110791.
- Llinàs-Reglà, Jordi; Vilalta-Franch, Joan; López-Pousa, Secundino; Calvó-Perxas, Laia; Torrents Rodas, David; Garre-Olmo, Josep (2017): The Trail Making Test. In: *Assessment* 24 (2), S. 183–196. DOI: 10.1177/1073191115602552.
- Mason, Sam Ewan; Noel-Storr, Anna; Ritchie, Craig William (2010): The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. In: *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 22 Suppl 3, S. 67–79. DOI: 10.3233/JAD-2010-101086.
- McDonagh, David L.; Mathew, Joseph P.; White, Willam D.; Phillips-Bute, Barbara; Laskowitz, Daniel T.; Podgoreanu, Mihai V.; Newman, Mark F. (2010): Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. In: *Anesthesiology* 112 (4), S. 852–859. DOI: 10.1097/ALN.0b013e3181d31fd7.
- Mei, Bin; Zha, Hanning; Lu, Xiaolong; Cheng, Xinqi; Chen, Shishou; Liu, Xuesheng et al. (2017): Peripheral Nerve Block as a Supplement to Light or Deep General Anesthesia in Elderly Patients Receiving Total Hip Arthroplasty: A Prospective Randomized Study. In: *The Clinical journal of pain* 33 (12), S. 1053–1059. DOI: 10.1097/AJP.0000000000000502.

- Merker, Brad; Podell, Kenneth (2011): Grooved Pegboard Test. In: Jeffrey S. Kreutzer, John DeLuca und Bruce Caplan (Hg.): *Encyclopedia of Clinical Neuropsychology*, Bd. 41. New York, NY: Springer New York, S. 1176–1178.
- Miller, David; Lewis, Sharon R.; Pritchard, Michael W.; Schofield-Robinson, Oliver J.; Shelton, Cliff L.; Alderson, Phil; Smith, Andrew F. (2018): Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 8 (8), CD012317. DOI: 10.1002/14651858.CD012317.pub2.
- 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. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. In: *Lancet (London, England)* 351 (9106), S. 857–861. DOI: 10.1016/s0140-6736(97)07382-0.
- Monk, Terri G.; Price, Catherine C. (2011): Postoperative cognitive disorders. In: *Current opinion in critical care* 17 (4), S. 376–381. DOI: 10.1097/MCC.0b013e328348bece.
- Monk, Terri G.; Weldon, B. Craig; Garvan, Cyndi W.; Dede, Duane E.; van der Aa, Maria T.; Heilman, Kenneth M.; Gravenstein, Joachim S. (2008): Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. In: *Anesthesiology* 108 (1), S. 18–30. DOI: 10.1097/01.anes.0000296071.19434.1e.
- Murkin, J. M.; Newman, S. P.; Stump, D. A.; Blumenthal, J. A. (1995): Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. In: *The Annals of thoracic surgery* 59 (5), S. 1289–1295. DOI: 10.1016/0003-4975(95)00106-u.
- Newman, M. F.; Grocott, H. P.; Mathew, J. P.; White, W. D.; Landolfo, K.; Reves, J. G. et al. (2001a): Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. In: *Stroke* 32 (12), S. 2874–2881. DOI: 10.1161/hs1201.099803.
- Newman, M. F.; Kirchner, J. L.; Phillips-Bute, B.; Gaver, V.; Grocott, H.; Jones, R. H. et al. (2001b): Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. In: *The New England journal of medicine* 344 (6), S. 395–402. DOI: 10.1056/NEJM200102083440601.
- Norkienė, Ieva; Samalavičius, Robertas; Misiūrienė, Irina; Paulauskienė, Kotryna; Budrys, Valmantas; Ivaškevičius, Juozas (2010): Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting. In: *Medicina (Kaunas, Lithuania)* 46 (7), S. 460–464.
- Nowak, Stanislaw; Ołdak, Anna; Kluzik, Anna; Drobniak, Leon (2016): Impact of Controlled Induced Hypotension on Cognitive Functions of Patients Undergoing Functional Endoscopic Sinus Surgery. In: *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 22, S. 898–907. DOI: 10.12659/msm.895964.
- Nucci, Massimo; Mapelli, Daniela; Mondini, Sara (2012): Cognitive Reserve Index questionnaire (CRIq): a new instrument for measuring cognitive reserve. In: *Aging clinical and experimental research* 24 (3), S. 218–226. DOI: 10.3275/7800.
- O'Gara, Brian P.; Mueller, Ariel; Gasangwa, Doris Vanessa I.; Patxot, Melissa; Shaefi, Shahzad; Khabbaz, Kamal et al. (2020): Prevention of Early Postoperative Decline: A Randomized, Controlled Feasibility Trial of Perioperative Cognitive Training. In: *Anesthesia and analgesia* 130 (3), S. 586–595. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004469.
- Olotu, C. (2022): Perioperative Veränderung der kognitiven Leistung. In: *Anästhesiologie und Intensivmedizin* 63. Jahrgang, S. 155–166.

- Olotu, C.; Ascone, L.; Wiede, J.; Manthey, J.; Kuehn, S.; Scherwath, A.; Kiefmann, R. (2022): The effect of delirium preventive measures on the occurrence of postoperative cognitive dysfunction in older adults undergoing cardiovascular surgery. The DelPOCD randomised controlled trial. In: *Journal of clinical anesthesia* 78, S. 110686. DOI: 10.1016/j.jclinane.2022.110686.
- Papaliagkas, Vasileios; Papantoniou, G.; Tsolaki, Magda; Moraitou, Despina (2017): Self-report instruments of cognitive failures as screening tools for Subjective Cognitive Impairment in older adults. In: *Hellenic journal of nuclear medicine* 20 Suppl, S. 58–70.
- Paredes, S.; Cortínez, L.; Contreras, V.; Silbert, B. (2016): Post-operative cognitive dysfunction at 3 months in adults after non-cardiac surgery: a qualitative systematic review. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 60 (8), S. 1043–1058. DOI: 10.1111/aas.12724.
- Partington, John E.; Leiter, Russell Graydon (1949): Partington's Pathways Test. In: *Psychological Service Center Journal* 1, S. 11–20.
- Pernecky, R.; Wagenpfeil, S.; Lunetta, K. L.; Cupples, L. A.; Green, R. C.; Decarli, C. et al. (2010): Head circumference, atrophy, and cognition: implications for brain reserve in Alzheimer disease. In: *Neurology* 75 (2), S. 137–142. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181e7ca97.
- Pettigrew, Corinne; Soldan, Anja (2019): Defining Cognitive Reserve and Implications for Cognitive Aging. In: *Current neurology and neuroscience reports* 19 (1), S. 1–12. DOI: 10.1007/s11910-019-0917-z.
- Pieper, Nina T.; Grossi, Carlota M.; Chan, Wei-Yee; Loke, Yoon K.; Savva, George M.; Haroulis, Clara et al. (2020): Anticholinergic drugs and incident dementia, mild cognitive impairment and cognitive decline: a meta-analysis. In: *Age and ageing* 49 (6), S. 939–947. DOI: 10.1093/ageing/afaa090.
- 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 (3), S. 275–289. DOI: 10.1034/j.1399-6576.2001.045003275.x.
- Rasmussen, Lars S. (2006): Postoperative cognitive dysfunction: incidence and prevention. In: *Best practice & research. Clinical anaesthesiology* 20 (2), S. 315–330. DOI: 10.1016/j.bpa.2005.10.011.
- Roe, Catherine M.; Fagan, Anne M.; Grant, Elizabeth A.; Marcus, Daniel S.; Benzinger, Tammie L. S.; Mintun, Mark A. et al. (2011): Cerebrospinal fluid biomarkers, education, brain volume, and future cognition. In: *Archives of neurology* 68 (9), S. 1145–1151. DOI: 10.1001/archneurol.2011.192.
- Rossi, Ariane; Burkhart, Christoph; Dell-Kuster, Salome; Pollock, Bruce G.; Strebel, Stephan P.; Monsch, Andreas U. et al. (2014): Serum anticholinergic activity and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients. In: *Anesthesia and analgesia* 119 (4), S. 947–955. DOI: 10.1213/ANE.0000000000000390.
- Rudolph, J. L.; Schreiber, K. A.; Culley, D. J.; McGlinchey, R. E.; Crosby, G.; Levitsky, S.; Marcantonio, E. R. (2010): Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. In: *Acta anaesthesiologica Scandinavica* 54 (6), S. 663–677. DOI: 10.1111/j.1399-6576.2010.02236.x.
- Scott, J. E.; Mathias, J. L.; Kneebone, A. C.; Krishnan, J. (2017): Postoperative cognitive dysfunction and its relationship to cognitive reserve in elderly total joint replacement patients. In: *Journal of clinical and experimental neuropsychology* 39 (5), S. 459–472. DOI: 10.1080/13803395.2016.1233940.

- Silbert, B. S.; Evered, L. A.; Scott, D. A. (2014): Incidence of postoperative cognitive dysfunction after general or spinal anaesthesia for extracorporeal shock wave lithotripsy. In: *British journal of anaesthesia* 113 (5), S. 784–791. DOI: 10.1093/bja/aeu163.
- Silbert, Brendan; Evered, Lisbeth; Scott, David A.; McMahon, Stephen; Choong, Peter; Ames, David et al. (2015): Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. In: *Anesthesiology* 122 (6), S. 1224–1234. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000671.
- Slater, James P.; Guarino, Theresa; Stack, Jessica; Vinod, Kateki; Bustami, Rami T.; Brown, John M. et al. (2009): Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. In: *The Annals of thoracic surgery* 87 (1), 36-44; discussion 44-5. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2008.08.070.
- Soenarto, Ratna Farida; Mansjoer, Arif; Amir, Nurmiati; Aprianti, Maibe; Perdana, Aries (2018): Cardiopulmonary Bypass Alone Does Not Cause Postoperative Cognitive Dysfunction Following Open Heart Surgery. In: *Anesthesiology and pain medicine* 8 (6), e83610. DOI: 10.5812/aapm.83610.
- Song, Suhang; Stern, Yaakov; Gu, Yian (2022): Modifiable lifestyle factors and cognitive reserve: A systematic review of current evidence. In: *Ageing research reviews* 74, S. 101551. DOI: 10.1016/j.arr.2021.101551.
- Spitzer, R. L.; Kroenke, K.; Williams, J. B. (1999): Validation and utility of a self-report version of PRIME-MD: the PHQ primary care study. Primary Care Evaluation of Mental Disorders. Patient Health Questionnaire. In: *JAMA* 282 (18), S. 1737–1744. DOI: 10.1001/jama.282.18.1737.
- Steinmetz, Jacob; Christensen, Karl Bang; Lund, Thomas; Lohse, Nicolai; Rasmussen, Lars S. (2009): Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. In: *Anesthesiology* 110 (3), S. 548–555. DOI: 10.1097/ALN.0b013e318195b569.
- Stern, Yaakov (2002): What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. In: *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS* 8 (3), S. 448–460.
- Stern, Yaakov; Albert, Marilyn; Barnes, Carol A.; Cabeza, Roberto; Pascual-Leone, Alvaro; Rapp, Peter R. (2023): A framework for concepts of reserve and resilience in aging. In: *Neurobiology of aging* 124, S. 100–103. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2022.10.015.
- Stern, Yaakov; Arenaza-Urquijo, Eider M.; Bartrés-Faz, David; Belleville, Sylvie; Cantilon, Marc; Chetelat, Gael et al. (2020): Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. In: *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 16 (9), S. 1305–1311. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.07.219.
- Stern, Yaakov; Barnes, Carol A.; Grady, Cheryl; Jones, Richard N.; Raz, Naftali (2019): Brain reserve, cognitive reserve, compensation, and maintenance: operationalization, validity, and mechanisms of cognitive resilience. In: *Neurobiology of aging* 83, S. 124–129. DOI: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.03.022.
- Subramaniyan, Saraswathi; Terrando, Niccolò (2019): Neuroinflammation and Perioperative Neurocognitive Disorders. In: *Anesthesia and analgesia* 128 (4), S. 781–788. DOI: 10.1213/ANE.00000000000004053.
- Suraarunsumrit, Patumporn; Pathonsmith, Chadawan; Srinonprasert, Varalak; Sangarunakul, Nipaporn; Jiraphorncharas, Chalita; Siriussawakul, Arunotai (2022): Postoperative cognitive dysfunction in older surgical patients associated with increased healthcare utilization: a prospective study from an upper-middle-income country. In: *BMC geriatrics* 22 (1), S. 213. DOI: 10.1186/s12877-022-02873-3.

- Terrando, Niccolò; Eriksson, Lars I.; Ryu, Jae Kyu; Yang, Ting; Monaco, Claudia; Feldmann, Marc et al. (2011): Resolving postoperative neuroinflammation and cognitive decline. In: *Annals of neurology* 70 (6), S. 986–995. DOI: 10.1002/ana.22664.
- 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.
- Tow, Amanda; Holtzer, Roee; Wang, Cuiling; Sharan, Alok; Kim, Sun Jin; Gladstein, Aharon et al. (2016): Cognitive Reserve and Postoperative Delirium in Older Adults. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 64 (6), S. 1341–1346. DOI: 10.1111/jgs.14130.
- Trafidło, Tamara; Gaszyński, Tomasz; Gaszyński, Wojciech; Nowakowska-Domagala, Katarzyna (2015): Intraoperative monitoring of cerebral NIRS oximetry leads to better postoperative cognitive performance: a pilot study. In: *International journal of surgery (London, England)* 16 (Pt A), S. 23–30. DOI: 10.1016/j.ijso.2015.02.009.
- Travica, Nikolaj; Lotfaliany, Mojtaba; Marriott, Andrew; Safavynia, Seyed A.; Lane, Melissa M.; Gray, Laura et al. (2023): Peri-Operative Risk Factors Associated with Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD): An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies. In: *Journal of clinical medicine* 12 (4). DOI: 10.3390/jcm12041610.
- van Sinderen, Kim; Schwarte, Lothar A.; Schober, Patrick (2020): Diagnostic Criteria of Postoperative Cognitive Dysfunction: A Focused Systematic Review. In: *Anesthesiology research and practice* 2020, S. 7384394. DOI: 10.1155/2020/7384394.
- van Zuylen, Mark L.; Gribnau, Annerixt; Admiraal, Manouk; Hoop, Werner ten; Veelo, Denise P.; Hollmann, Markus W. et al. (2021): The role of intraoperative hypotension on the development of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. In: *Journal of clinical anesthesia* 72, S. 110310. DOI: 10.1016/j.jclinane.2021.110310.
- Vu, Tony; Smith, Julian A. (2022): An Update on Postoperative Cognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery. In: *Frontiers in psychiatry* 13, S. 884907. DOI: 10.3389/fpsy.2022.884907.
- Wang, Wei; Wang, Yan; Wu, Haibo; Lei, Liming; Xu, Shiqin; Shen, Xiaofeng et al. (2014): Postoperative cognitive dysfunction: current developments in mechanism and prevention. In: *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 20, S. 1908–1912. DOI: 10.12659/MSM.892485.
- Wang, Yun; Sands, Laura P.; Vaurio, Linnea; Mullen, E. Ann; Leung, Jacqueline M. (2007): The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. In: *The American journal of geriatric psychiatry : official journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 15 (1), S. 50–59. DOI: 10.1097/01.JGP.0000229792.31009.da.
- Wiberg, Sebastian; Vedel, Anne Grønberg; Holmgaard, Frederik; Kjaergaard, Jesper; Langkilde, Annika R.; Hassager, Christian et al. (2020): Lack of Association Between Gaseous Microembolisms Assessed by a Single Detection Device and Cerebral Complications in Cardiac Surgery Patients. In: *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 34 (6), S. 1496–1503. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.12.020.
- Xiao, Qiu-Xia; Liu, Qing; Deng, Rui; Gao, Zhi-Wei; Zhang, Ying (2020): Postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing hip arthroplasty. In: *Psychogeriatrics : the official journal of the Japanese Psychogeriatric Society* 20 (4), S. 501–509. DOI: 10.1111/psy.12516.
- Xu, Hui; Yang, Rongrong; Qi, Xiuying; Dintica, Christina; Song, Ruixue; Bennett, David A.; Xu, Weili (2019): Association of Lifespan Cognitive Reserve Indicator With Dementia

- Risk in the Presence of Brain Pathologies. In: *JAMA neurology* 76 (10), S. 1184–1191. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2455.
- Xu, Zhe; Qian, Bin (2020): Sevoflurane anesthesia-mediated oxidative stress and cognitive impairment in hippocampal neurons of old rats can be ameliorated by expression of brain derived neurotrophic factor. In: *Neuroscience letters* 721, S. 134785. DOI: 10.1016/j.neulet.2020.134785.
- Yang, Xiao; Huang, Xinwei; Li, Min; Jiang, Yuan; Zhang, Hong (2022): Identification of individuals at risk for postoperative cognitive dysfunction (POCD). In: *Therapeutic advances in neurological disorders* 15, 17562864221114356. DOI: 10.1177/17562864221114356.
- Zahodne, Laura B.; Stern, Yaakov; Manly, Jennifer J. (2015): Differing effects of education on cognitive decline in diverse elders with low versus high educational attainment. In: *Neuropsychology* 29 (4), S. 649–657. DOI: 10.1037/neu0000141.
- Zhang, Mengxue; Yin, Yiqing (2023): Dual roles of anesthetics in postoperative cognitive dysfunction: Regulation of microglial activation through inflammatory signaling pathways. In: *Frontiers in immunology* 14, S. 1102312. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1102312.
- 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.
- Zhu, Si-Hai; Ji, Mu-Huo; Gao, Da-Peng; Li, Wei-Yan; Yang, Jian-Jun (2014): Association between perioperative blood transfusion and early postoperative cognitive dysfunction in aged patients following total hip replacement surgery. In: *Upsala journal of medical sciences* 119 (3), S. 262–267. DOI: 10.3109/03009734.2013.873502.
- Zywiell, Michael G.; Prabhu, Atul; Perruccio, Anthony V.; Gandhi, Rajiv (2014): The influence of anesthesia and pain management on cognitive dysfunction after joint arthroplasty: a systematic review. In: *Clinical orthopaedics and related research* 472 (5), S. 1453–1466. DOI: 10.1007/s11999-013-3363-2.

VII. Abkürzungsverzeichnis

ASA-Klassifikation	Klassifikation der American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispektralindex
BMI	Body-Mass-Index
CFQ	Cognitive Failures Questionnaire
CRI-q	Cognitive Reserve Index questionnaire
CR-Score	Cognitive Reserve-Score
CVLT	California Verbal Learning Test
FiO2	Sauerstofffraktion
GPT	Grooved Pegboard Test
IQR	Interquartile Range/ Interquartilsabstand
KG	Körpergewicht
MMST	Mini-Mental Status Test
OR	Odds ratio
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PDA	Periduralanästhesie
PHQ-9	Patient Health Questionnaire
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
TIVA	Total intravenöse Anästhesie
TMT	Trail Making Test
TMT-A	Trail Making Test Teil A
TMT-B	Trail Making Test Teil B
ZNS	Zentrales Nervensystem

VIII. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Passives Modell der Reserve	15
Abbildung 2: Aktives Modell der kognitiven Reserve.....	15

IX. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studienlage zur Häufigkeit einer POCD nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen.....	7
Tabelle 2: Studienlage zur Häufigkeit einer POCD nach kardiochirurgischen Eingriffen ...	7
Tabelle 3: Kategorische Einteilung der kognitiven Reserve anhand des CRI-Scores (Nucci et al. 2012)	21
Tabelle 4: Berufskategorien des CRIq nach Nucci et al. (2012)	22
Tabelle 5: Auflistung der neuropsychologischen Testverfahren und Zeitpunkt der Testung	23
Tabelle 6: Alters- und Geschlechtsverteilung in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD.....	28
Tabelle 7: Komorbidität in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD.....	29
Tabelle 8: Operationsspezifische Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD.....	30
Tabelle 9: Anästhesiespezifische Risikofaktoren in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD.....	31
Tabelle 10: Bildungsstatus in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD	32
Tabelle 11: Kognitive Reserve (CRI-Scores) in Abhängigkeit von der Existenz einer POCD.....	33
Tabelle 12: Kognitive Reserve (CRI-Scores) in der Gruppe der Studienabbrecher (n=28)	33
Tabelle 13: Erster Schritt der binären logistischen Regressionsanalyse – Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD und den untersuchten Einflussvariablen (CRI als Gesamtscore)	34
Tabelle 14: Letzter Schritt der binären logistischen Regressionsanalyse – Einflussvariable auf das Auftreten einer POCD nach schrittweiser Rückwärtselimination mittels multivariabler logistischer Regressionsanalyse (CRI als Gesamtscore).....	35
Tabelle 15: Erster Schritt der binären logistischen Regressionsanalyse – Einflussvariablen auf das Auftreten einer POCD (CRI als kategoriale Variable).....	36
Tabelle 16: Letzter Schritt der binären logistischen Regressionsanalyse – Einflussvariablen auf das Auftreten einer POCD nach schrittweiser	

Rückwärtselimination mittels multivariabler logistischer Regressionsanalyse (CRI als kategoriale Variable).....	37
---	----

X. Danksagung

Mein Dank richtet sich an die Patientinnen und Patienten, welche mit viel Geduld und Engagement an dieser Studie teilgenommen und somit eine Durchführung dieser wissenschaftlichen Arbeit überhaupt ermöglicht haben.

Ein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. Marlene Fischer für die gemeinsame Ausarbeitung dieser spannenden Thematik sowie ihre unermüdliche Unterstützung zu jedem Zeitpunkt dieser Arbeit. Der stetige Austausch, die konstruktive Kritik sowie die immerwährende Bereitschaft mein Promotionsvorhaben voranzutreiben waren mir eine große Hilfe.

Ein herzlicher Dank richtet sich an meinen Partner und Freund, Peter Klippenstein, welcher mich in allen Lebenslagen und insbesondere bei der Erstellung dieser Arbeit stets unterstützt und durch viele Ideen und Ermutigungen maßgeblich zur Fertigstellung beigetragen hat.

Mein größter Dank richtet sich an meine Familie, meine Eltern Gertrud Buß-Juilfs und Hermann Juilfs sowie meine Geschwister Anne und Renke Juilfs, welche mir das Studium sowie den Weg der Promotion ermöglicht haben und mir immer zur Seite stehen. Auf Euch ist immer Verlass!

XI. Lebenslauf

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

Lebenslauf aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht enthalten.

XII. 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: