Neurokognitive Störungen nach Operationen bei Erwachsenen und Kindern

Postoperative cognitive dysfunction in adults und children

L. Bergmann

Zusammenfassung

Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) ist ein unterschätztes Phänomen im klinischen Alltag. In der Literatur finden sich bei älteren Patienten Inzidenzraten um 25% für die ersten Wochen nach einem operativen Eingriff. Obwohl eine POCD zumeist reversibel ist, zeigen Langzeitstudien, dass neben einer erhöhten Mortalität auch die Lebensqualität der Patienten entschieden beeinflusst werden kann. Durch längere Rehabilitation und früherer Berentung ist POCD ein hoher Kostentreiber für die Sozialkassen. Leider existiert bis heute keine einheitlich definierten Diagnoseverfahren, was eine Auswertung der vorhandenen Literatur zu POCD erschwert. Die Pathogenese ist nicht eindeutig geklärt. In diesem Beitrag werden neben verschiedenen Aspekten zur vermuteten Ätiologie, auch die bislang publizieren Studien hinsichtlich einer Prävention einer POCD diskutiert.

Schlüsselwörter: Postoperative kognitive Dysfunktion – Kognitive Einschränkung – Neuroinflammation – Neuropsychometrische Testverfahren

Summary

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) is an underappreciated phenomenon in clinical practice. In the literature, incidence rates in elderly patients are around 25% for the first few weeks after surgery. Although POCD is mostly reversible, long-term studies show that in addition to increased mortality, the quality of life can be decisively influenced. Through longer rehabilitation and earlier retirement POCD is a high cost driver for the social funds. Unfortunately, there are no uniformly defined diagnostic methods, which makes it difficult to evaluate the existing literature on POCD. The pathogenesis remains still unclear. In addition to various aspects of the suspected etiology, this article also discusses the previously published studies regarding the prevention of POCD.

Keywords: Postoperative cognitive dysfunction – Neuroinflammation – Neuropsychometric testing

Einleitung

Kognitive Störungen bei Patienten nach Anästhesien und operativen Eingriffen sind ein altbekanntes Phänomen und wurden bereits vor über 100 Jahren in der Literatur erstmalig beschrieben [1]. Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) ist definiert als neu aufgetretene kognitive Funktionsstörung nach einem operativen Eingriff und ist von anderen kognitiven Störungen, wie Delir oder zentralem anticholinergen Syndrom abzugrenzen (Tab. 1). Die POCD kann hierbei ein äußerst heterogenes klinisches Erscheinungsbild abgeben. Die Symptome sind mitunter subtil und mannigfaltig, sowie abhängig von den betroffenen kognitiven Domänen.

Die Diagnosestellung erfolgt unter Zuhilfenahme neuropsychometrischer Testverfahren, welche prä- und postoperativ durchgeführt werden müssen. Das bedeutet, dass man die Diagnose POCD nur stellen kann, wenn bei dem betreffenden Patienten bereits präoperativ kognitive Testbatterien zum Einsatz kamen. Ein Umstand, der im klinischen Alltag nur schwierig umzusetzen ist. Es kommen diverse Testverfahren zum Einsatz, um unterschiedliche kognitive Leistungen zu adressieren. Leider werden diese Testverfahren in den verfügbaren Untersuchungen in der Literatur nicht einheitlich eingesetzt. Manche Studien testen nur bestimmte kognitive Leistungen, andere wiederum nutzen den Mini-Mental-State-Examination Test (MMSE); ein Testsystem, das ausschließlich für die Demenzfrüherkennung entwickelt wurde. Der MMSE besitzt aufgrund fehlender Parallelversionen einen ausgeprägten Lerneffekt und

Tabelle 1
Differenzialdiagnose delirantes Syndrom, postoperative kognitive Dysfunktion (POCD), zentrales anticholinerges Syndrom (ZAS).

	Delir	POCD	ZAS
Beginn	Akut oder innerhalb von Stunden	Innerhalb von Tagen	Akut auftretend
Verlauf	fluktuierend	stabil	stabil
Symptome	Bewusstseins- und Aufmerksamkeitsstörung, Halluzinationen	Kognitive Defizite unterschiedlicher Domänen (Geschicklichkeit, Gedächtnis, etc.) eher diskrete Symptome	Agitiert, Halluzinationen oder komatöse Form
Diagnose	Validierte Screeningverfahren (CAM-ICU)	Vergleich prä- und postoperativer Psychometrische Testsysteme	Besserung nach Physostigmin-Test

ist somit für ein Studiendesign, in dem Messwiederholungen zum Einsatz kommen, vollkommen ungeeignet. Allerdings nimmt die Durchführung des MMSE lediglich fünf Minuten in Anspruch und erfreut sich daher leider bei vielen Studien in der Literatur zum Thema POCD großer Beliebtheit. Somit empfiehlt es sich bei den Studien zu POCD genau darauf zu achten, welche Testsysteme zum Einsatz kamen und welche kognitiven Domänen überhaupt überprüft wurden. Eine ältere Empfehlung zur Diagnose einer POCD bei kardiochirurgischen Patienten schlägt vor, mindestens folgende kognitiven Leistungen mittels neuropsychometrischer Testverfahren abzubilden [2]; verbale Lern- und Merkfähigkeit (Rey Auditory Verbal Learning Test), Geschicklichkeit (Grooved Pegboard Test), Kombinationsvermögen (Trail Making Test; Abb. 1) und das Erinnerungsvermögen (Digit Spam Test; Abb. 2). Diese Testsysteme sind in vielen Sprachversionen erhältlich und somit auch bei Patienten mit vermeintlicher Sprachbarriere anwendbar [3].

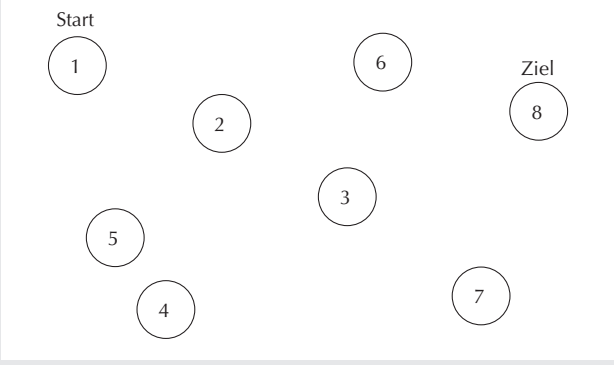
Eine exakte klinisch neuropsychologische Untersuchung kann allerdings bis zu zweieinhalb Stunden in Anspruch nehmen und ist somit extrem zeitaufwendig. Ein weiteres wichtiges Detail bei der Bewertung von Studien ist, dass die Untersuchung frühestens am siebten postoperativen Tag stattfindet, um den Einfluss von Störfaktoren wie postoperativer Wundschmerz/Opiate, Übelkeit/Erbrechen, Müdigkeit etc. auf die Testergebnisse möglichst gering zu halten [3].

Auch die Frage, wann eigentlich ein neuropsychometrisches Testverfahren pathologisch ist, ist nicht genau definiert. In der Literatur existiert eine Vielzahl an unterschiedlicher Signifikanzniveaus, was die Interpretation und Vergleichbarkeit von Studien zusätzlich erschwert [4].

Beispiele von Definitionen neuropsychologischer Defizite in Testsystemen unterschiedlicher Studien zur Diagnosesicherung einer POCD [4]:

- Verschlechterung um eine Standardabweichung (SD) in mindestens einem Test
- Verschlechterung um eine SD in mindestens zwei Tests
- Verschlechterung um eine SD in mindestens drei Tests
- Verschlechterung um 20% in mindestens zwei Tests
- Verschlechterung um 25% in mindestens einem Test
- Z Score über zwei in mindestens zwei Tests

Abbildung 1



Trail Making Test. Verbinden der Zahlen in auf- oder absteigender Reihenfolge. Gemessen wird jeweils die benötigte Zeit.

Die Diagnosestellung der POCD ist sehr zeitaufwendig; zur Diagnosesicherung sind eigentlich präoperative neuropsychologische Tests zum Vergleich erforderlich. Die POCD bietet ein heterogenes klinisches Erscheinungsbild. Studien zur POCD sind mit Vorsicht zu interpretieren, da Testzeitpunkte, Testsysteme, sowie die Definition, wann ein Test pathologisch ist, erheblich variieren können. Häufig wird der MMSE zur Diagnosestellung verwendet, der für die Demenzfrüherkennung entwickelt wurde und für die Diagnose einer POCD gänzlich ungeeignet ist.

Epidemiologie

Bereits im Jahr 1955 zeigte Bedford in einer retrospektiven Analyse bei 1193 älteren Patienten nach Operationen unter Allgemeinanästhesie, dass 10% eine temporäre kognitive Beeinträchtigung aufwiesen [5]. In der ISPOCD1 Studie aus dem Jahr 1998 wurden bei Patienten mit elektiven Eingriffen neuropsychometrische Tests eine Woche und drei Monate postoperativ durchgeführt und mit einer gesunden Kontrollgruppe verglichen. Von den 1218 eingeschlossenen Patienten wurde bei 266 (25,8%) nach einer Woche und bei 94 (9,9%) nach drei Monaten eine POCD diagnostiziert, verglichen mit 3% zu beiden Zeitpunkten in der Kontrollgruppe [6]. Aktuellere Studien kamen zu ähnlichen Ergebnissen. So konnte bei 300 Patienten >60 Jahre mit totalem Hüftgelenkersatz nach einer Woche in 17,1% und nach drei Monaten in 9.5% der Fälle eine POCD nachgewiesen werden [7]. Unter Berücksichtigung weiterer Untersuchungen beträgt die durchschnittliche Inzidenz 17,1–41,4% nach einer Woche und 9,4–12,7% nach drei Monaten [7–9]. Patienten mit koronarer Herzerkrankung wiesen nach kardiochirurgischen Eingriffen, unabhängig davon, ob eine Herzlungenmaschine zum Einsatz kam, vergleichbare

Abbildung 2

Digit Span Test – Der Test erfasst das Erinnerungsvermögen von Zahlen, die vorwärts und rückwärts widergegeben werden müssen.

	Forward Digit Span	Backward digit span task
(1)	4-3-7	3-6
(2)	5-3-8-9	5-3-1
(3)	1-0-3-4-7	9-0-4-5
(4)	2-4-5-8-9-7	2-5-3-4-7
(5)	0-3-2-7-9-4-3	7-6-7-3-2-9
(6)	8-4-6-2-0-2-9-1	1-6-8-3-4-5-6
(7)	2-1-7-0-3-4-6-5-8	1-4-3-7-8-4-3-9

kognitive Defizite auf [10,11]. Des Weiteren ergab sich auch kein Unterschied zu Patienten mit perkutaner transluminaler coronarer Angioplastie. Alle drei Patientengruppen wiesen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe über sechs Jahre kognitive Einschränkungen auf [12]. Somit muss auch der Einfluss der koronaren Herzerkrankung auf die kognitive Funktion berücksichtigt werden [13].

Obwohl Langzeitstudien zeigen, dass POCD zumeist einen transienten Charakter hat, kann die Lebensqualität und Prognose der Patienten entschieden beeinflusst werden. So wiesen Monk et al. eine erhöhte 1-Jahres-Mortalität hin, wenn die POCD zum Zeitpunkt der Entlassung weiterhin bestand. Insgesamt ist eine persistierende POCD neben einer erhöhten Mortalität mit verlängerter Rehabilitation und einer früheren Berentung assoziiert [14,15].

Die Inzidenz einer POCD liegt im Bereich von 17,1–41,4% nach 1 Woche und 9,4–12,7% nach drei Monaten. Trotz des vorwiegend transienten Charakters kann die POCD Lebensqualität und Mortalität negativ beeinflussen.

Risikofaktoren

Patienten im fortgeschrittenen Alter weisen aufgrund eingeschränkter kognitiver Fähigkeiten, Komorbiditäten und körperlicher Gebrechlichkeit ein hohes Risiko für eine POCD auf. Zudem kommt es zu einer veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik mit reduzierter Medikamenten-Clearance, sowie verlängerten Halbwertszeiten [16].

Geringe Schulbildung und niedrige Ergebnisse in den präoperativen psychometrischen Tests stellen Risikofaktoren dar, um vermehrt eine POCD zu entwickeln. Ein starker Prädiktor stellt eine präexistierende kognitive Einschränkung oder ein dementielles Syndrom dar [7,17]. Leider definieren viele Studien eine präexistierende kognitive Einschränkung als Ausschlusskriterium, obwohl gerade diese Patientenklientel sehr häufig von dieser Komplikation betroffen ist. Nach Meinung des Autors sind somit Untersuchungen zur POCD, die die kognitive Einschränkung als Ausschlusskriterium bestimmt hatten, nur mit Vorsicht interpretierbar.

Daiello et al. konnten kürzlich nachweisen, dass ein postoperatives Delir die Inzidenz einer POCD signifikant erhöht, allerdings war dieser Effekt nur in den ersten 30 Tagen nachweisbar [18].

Bei den Komorbiditäten sind neben Alkohol- und Nikotinabusus auch Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Schlaganfall in der Anamnese und das metabolische Syndrom mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer POCD assoziiert [19–21]. Für Adipositas per magna oder Hypercholesterinämie konnten Feinkohl et al. in zwei Metaanalysen keinen Einfluss auf die Entwicklung einer POCD nachweisen [22,23]. Eine kleinere Studie von Zhang et al. bei Patienten mit kolorektalen Eingriffen konnte neben Diabetes mellitus, Nüchternheit über 72h und einen SIRS Score >3 am zweiten postoperativen Tag als Risikofaktoren identifizieren [24]. He et al. konnten bei Patienten nach abominalchirurgischen Eingriffen nachweisen, dass eine präoperative Insulinresistenz ein effektiver Prädiktor für das Auftreten einer POCD ist [25].

Die Dauer und der Umfang der chirurgischen Eingriffe scheint ebenfalls großen Einfluss auf die Entstehung einer POCD zu haben. Leider existieren bislang keine systematischen Untersuchungen, ob minimal-invasive Techniken, die aufgrund des geringeren Gewebetraumas mit einer schwächeren postinflammatorischen Reaktion einhergehen, weniger POCD zur Folge haben. Eine entscheidende Rolle scheint die Vermeidung von intra- und postoperativen Komplikationen zu spielen [3,14,26] (Tab. 2).

Ätiologie/Pathogenese

Die genauen Mechanismen der Entwicklung einer POCD sind trotz einer Vielzahl von Veröffentlichungen zu diesem Thema noch nicht abschließend geklärt.

Ältere Studien zeigen, dass durch Hyperventilation verursachte Hypokapnie und zerebrale Vasokonstriktion keinen Einfluss auf die Entwicklung einer POCD haben [27,28]. Ebenso wenig konnte bislang ein Zusammenhang einer intraoperativen Hypotension mit dem Auftreten einer POCD hergestellt werden [6]. Diese Ergebnisse konnten in einer Übersichtsarbeit von Sun et al., die sich mit diffusionsgewichteter Magnetresonanztomographie und perioperativen Ischämien beschäftigten, bestätigt werden. Die Autoren fanden keine Korrelation zwischen „stummen“ Infarkten und dem Auftreten einer POCD [29].

Genetische Faktoren sind auch Gegenstand vieler Untersuchungen. So scheinen Träger des PI^{A2} Allel des Glykoproteins IIIa Rezeptors ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer POCD nach kardiochirurgischen Eingriffen aufzuweisen [30]. Obwohl der Genotyp Apoliprotein e4 ein Risikofaktor für ein schlechtes Outcome nach Schädelhirntrauma, Hirnblutung

Tabelle 2
Risikofaktoren für die Entwicklung einer POCD.

Patient	Prozedur
Fortgeschrittenes Alter	Ausgedehnter operativer Eingriff
Schlechte Schulbildung	Anästhesie- / Operationsdauer
Präexistierende kognitive Einschränkung	Revisionseingriffe
Alkohol- und/oder Nikotinabusus	Intra- / postoperative Komplikationen
Diabetes mellitus	Inhalationsanästhetika (?)
Metabolisches Syndrom	
Schlaganfall in der Anamnese	
Niereninsuffizienz	
Delir	

oder ischämischer Insult darstellt, konnte ein vermehrtes Auftreten von POCD bei Trägern dieser Genvariante nicht nachgewiesen werden [30,31]. Studien, die den Einfluss epigenetischer Mechanismen auf die Entwicklung einer POCD untersuchen, sind in Planung. (ClinicalTrials.gov NCT02965235).

Tierexperimentelle Untersuchungen legen nahe, dass die immunologische Antwort nach Operationen eine wichtige Rolle spielen könnte. So konnte in verschiedenen Arbeiten bei Ratten gezeigt werden, dass ein chirurgisches Trauma eine Hochregulation proinflammatorischer Zytokine und Mediatoren in der Peripherie und im zentralen Nervensystem (ZNS) induziert [32–34]. Der Umstand, dass POCD häufiger nach postoperativen Komplikationen und Revisionseingriffen auftritt, unterstreicht diese Hypothese [3,6]. So wird postuliert, dass das chirurgische Trauma neben einer peripheren Inflammation auch zu einer Inflammation des ZNS führen kann. Nach einem chirurgischen Trauma kommt es so zu einer Freisetzung von High-Mobility-Group-Protein1, (HMGP1). Nach Bindung an Toll-like Rezeptoren und Rezeptoren for Advanced Glycation Endproducts (RAGE) wird NF-κB aktiviert, welches die Expression von proinflammatorischen Zytokinen wie Interleukin(IL)-1ß, IL-6 und Tumornekrosefaktor alpha (TNFa) reguliert. Diese Zytokine sorgen ihrerseits für eine weitere Freisetzung von HMGP1 im Sinne einer positiven Rückkopplungsschleife.

Sowohl tierexperimentell als auch beim Menschen gibt es eine starke Assoziation zwischen der Serumkonzentration von Zytokinen und einer POCD. Im Ratenmodell war die Hemmung von NF-κB mit einer reduzierten Inzidenz von POCD assoziiert [35].

Proinflammatorische Zytokine induzieren eine lokale Produktion von Prostaglandinen im Neuroendothel. Dies führt über eine gestörte Permeabilität der Blut-Hirnschranke zu einer Neuroinflammation. Gestützt wird diese Hypothese dadurch, dass nach peripherem chirurgischen Trauma TNFa, IL-1ß und IL6 im Liquor beim Menschen nachweisbar waren [36,37].

Mikroglia sind funktionelle Gliazellen im Parenchym des ZNS und werden zu den Makrophagen gezählt. Normalerweise befindet sich die Mikroglia in einem inaktiven Zustand. Wie in einer neueren Untersuchung gezeigt werden konnte, kommt es möglicherweise über ein peripheres chirurgisches Trauma zu einer Mastzelldegeneration im ZNS [38]. Dies führt zu einer Aktivierung von Mikroglia, welche die Ausschüttung von Zytokinen induziert und somit die Neuroinflammation verstärkt [33]. Dies hat eine Dysregulation von Neurotransmittern und Signalkaskaden im Hippocampusbereich zur Folge, was letztendlich über eine Überaktivierung von Glutamatrezeptoren zur Exitotoxizität und somit kognitiven Störungen führen kann [34].

Im Laufe des Lebens findet zudem ein „Priming" der Mikroglia statt. So reagiert geprimte aktivierte Mikroglia älterer Patienten auf einen Stimulus mit einer viel ausgeprägteren Ausschüttung von Zytokinen [39]. Dies könnte ein Erklärungsansatz sein, wieso ein höheres Alter ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer POCD darstellt.

Neben der Neuroinflammation kann das chirurgische Trauma über den vermehrten Anfall freier Radikale oxidativen Stress induzieren. Neurone im Hippocampus sind aufgrund ihrer hohen metabolischen Aktivität besonders anfällig. Bei Beschädigungen dieser Neurone im Rahmen erhöhten oxidativen Stresses kann es somit zu tiefgreifenden Störungen von kognitiven Funktionen kommen. Eine Studie bei kardiochirurgischen Patienten zeigte eine Assoziation zwischen reaktiven Sauerstoffspezies im Plasma und POCD [40].

Der „cholinerge antiinflammatorische Signalweg" beschreibt einen vagalen, neuroimmunologischen Reflexmechanismus, der einen hemmenden Einfluss auf Immunzellen des Retikuloendothelialen Systems in lokalen und generalisierten Entzündungsgeschehen ausübt. Vermittelt wird dieser Reflexmechanismus über den α7-Subtyp des nikotinischen Acetylcholinrezeptors auf Makrophagen. Dieser führt über eine Inaktivierung von NF-κB zur verminderten Ausschüttung von Zytokinen. Zudem kann es nach einer vagalen Stimulation zu einer Induktion von regulatorischen T-Zellen, sowie einer vermehrten Freisetzung von anitinflammatorischen Zytokinen wie IL-4 und IL-10 kommen [41]. Schließlich kann eine vagale Stimulation über Netrin-1, ein Protein, welches unter anderem für die zielgerichtete Wanderung der Axone während der embryonalen Entwicklung zuständig ist, die Integrität der Blut-Hirn-Schranke wiederherstellen [34,42].

Entscheidend für das Auftreten einer POCD scheint das chirurgische Trauma zu sein, wobei der genaue Pathomechanismus weiterhin unklar bleibt. Neben genetischen Faktoren wird der Neuroinflammation eine wichtige Rolle zugeschrieben. Allerdings scheinen auch oxidativer Stress und der cholinerge antiinflammatorische Signalweg die Entwicklung einer POCD zu beeinflussen.

Prävention/Therapie

Ob POCD bei Patienten unter Regionalanästhesieverfahren seltener auftritt als nach Allgemeinanästhesien, konnte bis heute nicht abschließend gezeigt werden [43]. Die wenigen Studien, die einen Vorteil hinsichtlich Regionalverfahren zeigten, hatten allesamt erhebliche methodische Mängel [44–46]. Somit bleibt die Beschreibung, dass für die Entwicklung einer POCD das chirurgische Trauma entscheidend ist [43].

Es gibt eine Vielzahl von zum Teil widersprüchlichen Publikationen, ob Inhalationsanästhetika oder Injektionsanästhetika die Entwicklung einer POCD positiv beeinflussen können. Eine kürzlich veröffentliche Cochrane-Analyse, die 28 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 4507 Patienten eingeschlossen hatte, kam zu dem Schluss, dass bei einer Aufrechterhaltung einer Anästhesie mit Propofol im Vergleich zu Inhalationsanästhetika eine POCD weniger häufig auftreten könnte. Die vorsichtige Formulierung der Autoren verdeutlicht, dass die Evidenz als eher schwach definiert wurde [47].

Neben der bereits erwähnten schwachen Favorisierung einer Allgemeinanästhesie mit Propofol könnte intraoperatives zerebrales Monitoring ein vielversprechender Ansatz sein, die Inzidenz einer POCD zu reduzieren. Eine ebenfalls durchgeführte Cochrane-Analyse von sechs randomisierten kontrollierten Studien an insgesamt 2929 nicht-kardiochirurgischen Patienten konnte eine moderate Risikoreduktion für POCD nach drei Monaten zeigen, wenn ein prozessiertes EEG mit einem Bispektralen Index (BIS) zwischen 40–60 während einer Allgemeinanästhesie abgeleitet wurde. Die schwache Evidenz spiegelt die Tatsache wider, dass 38 Patienten mit einem prozessierten EEG überwacht werden müssen, um eine POCD zu verhindern [48]. Ob Nahinfrarotspektrometrie (NIRS) eine POCD verhindern kann, wurde in einer weiteren Cochrane-Analyse überprüft. Insgesamt wurden 15 randomisierte kontrollierte Studien mit insgesamt 1822 Patienten untersucht. Die Autoren gaben aufgrund der schwachen Evidenzlage eine eingeschränkte Empfehlung für den Einsatz von NIRS bei kardiochirurgischen Patienten [49]. Allerdings zeigten Holmgaard et al. in einer kürzlich publizierten Studie, dass keine Assoziation zwischen einem intraoperativen Abfall der zerebralen Sauerstoffsättigung und der Entwicklung einer POCD bestand [50]. Über den Einsatz von NIRS bei nicht-kardiochirurgischen Patienten gibt es derzeit keine validen Daten.

Bislang konnte für die Regionalanästhesie kein überzeugender Vorteil demonstriert werden. Bei der Narkoseführung gibt es eine schwache Empfehlung für Propofol im Vergleich mit Inhalationsanästhetika, sowie für eine Narkosesteuerung mit prozessiertem EEG (BIS 40–60).

Es existiert eine Vielzahl an pharmakologischen Studien bezüglich der Prävention, bzw. Therapie einer POCD [34,51] Gerade die antiinflammatorische Pharmokotherapie erscheint aufgrund der vermuteten Pathogenese vielversprechend.

Antiinflammatorischer Therapieansatz

Cyclooxygenase 2 (COX-2) ist verantwortlich für die Katalyse von Arachnidonsäure zu proinflammatorischen Prostaglandinen und ist in der Lage, die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke zu erhöhen. Patienten unter der perioperativen Einnahme von COX-2 Inhibitoren hatten in zwei kontrollierten randomisierten Studien nach einer Woche eine signifikant niedrige Inzidenz an POCD verglichen mit Placebo. Die Effekte waren allerdings nach drei Monaten nicht mehr nachweisbar [52,53]. Eine Metanalyse von Huang et al. schloss nach Literaturrecherche vier randomisierte kontrollierte Studien mit 904 Patienten ein und kam zu der Schlussfolgerung, dass die perioperative Anwendung von Parecoxib eine POCD nach sieben Tagen reduzieren kann. Betrachtet man die Studienprotokolle genauer, fällt allerdings auf, dass nur in einer Studie aufwendige neuropsychometrische Testbatterien zur Anwendung kamen. In den übrigen wurde der MMSE verwendet [54].

Die perioperative Gabe von Glukokortikoiden war aufgrund der neuroinflammatorischen Hypothese auch Gegenstand vieler Untersuchungen. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von drei randomisiert kontrollierten Studien mit insgesamt 1393 Patienten zeigte allerdings, dass eine prophylaktische Gabe des langwirksamen Glukokortikoids Dexamethason die Inzidenz einer POCD nicht reduzieren konnte [55].

Minocyclin ist ein Zweitgenerationsantibiotikum aus der Klasse der Tetracycline, welches auch antiinflammatorische und neuroprotektive Eigenschaften besitzt. Tierexperimentell gab es in jüngster Vergangenheit vielversprechende Ergebnisse zur Reduktion einer POCD nach chirurgischem Trauma [56].

Das cholinerge System scheint ebenfalls Einfluss auf die Neuroinflammation zu haben. So konnte tierexperimentell nachgewiesen werden, dass die Gabe von Acetylcholinesterase-Inhibitoren nach operativen Eingriffen bei Ratten sowohl die proinflammatorische Reaktion, als auch die Neurodegeneration reduzieren kann [65]. Eine kürzlich publizierte Studie von Batistaki et al. konnte zwar keine unterschiedliche Inzidenz von POCD nach geplanter Antagonisierung von neuromuskulären Blockaden mit Sugammadex versus Neostigmin zeigen, allerdings sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, da die Studie erhebliche methodische Mängel aufweist [66]. Zudem ist Neostigmin als quartäre Ammoniumverbindung nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Eine Phase-3-Studie untersucht derzeit 500 Patienten mit dem Cholinesterashemmer Donezepil versus Placebo. Primärer Endpunkt ist die Inzidenz einer POCD nach 1 Woche. Die Ergebnisse sind noch nicht veröffentlicht (ClinicalTrials.gov NCT02927522).

Antioxidativer Therapieansatz

Aufgrund der vermuteten Pathogenese könnten auch Antioxidantien eine wichtige Rolle bei der Prävention einer POCD spielen. So konnte in einer kleinen randomisierten Studie bei kardiochirurgischen Patienten ein Vorteil für die Gruppe unter Statin-Medikation versus Placebo gezeigt werden [57].

Laut einer kürzlich publizierten Metaanalyse von Skvarc et al. hatte die Einnahme von N-Acetylcystein Vorteile bei Patienten mit unterschiedlichsten neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen, wie Morbus Alzheimer, Morbus Parkinson und Patienten mit akutem Schädelhirntrauma [58] In Australien wird derzeit eine Placebo kontrollierte randomisierte Single-Center Studie durchgeführt, um zu untersuchen, ob die präventive Einnahme von N-Actylcystein den Schweregrad einer POCD nach sieben Tagen beeinflussen kann. Die Ergebnisse stehen derzeit noch aus [59].

Melatonin hat modulierenden Einfluss auf die pro- und antiinflammatorische Zytokinproduktion und besitzt zudem antioxidative Eigenschaften. Hansen et al. untersuchten den Einfluss einer präoperativen Substitution mit Melatonin auf eine POCD bei 54 Patienten mit elektiver Chirurgie bei Mammakarzinom. Leider gab es neben einer subjektiven Verbesserung der Schlafqualität keinen Unterschied in Hinblick auf eine POCD nach zwei oder zwölf Wochen [60].

„Pro-neuraler“ Therapieansatz

In Tierversuchen bei Mäusen konnte gezeigt werden, dass der zentrale Alpha-2-Rezeptoragonist Dexmedetomidin den Abbau von HMGB1 steigern kann und somit eventuell downregulatorische Effekte auf die Neuroinflammation haben könnte [61]. Mehrere Studien an Menschen konnten unter Dexmedetomidin eine Reduktion der Serumkonzentrationen von Zytokinen nachweisen, allerdings wurden keine neuropsychometrischen Testsysteme, sondern der MMSE am ersten postoperativen Tag durchgeführt [62,63]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse von 26 randomisiert-kontrollierten Studien wies zwar einen positiven Effekt für Dexmedetomidin nach 7 Tagen auf, ist allerdings hinsichtlich POCD nicht verwertbar, da die Studien, die eingeschlossen wurden, ebenfalls den MMSE Test verwendet haben [64]. Zwei randomisiert-kontrollierte Studien, welche den Einfluss von Dexmedetomidin auf die Inzidenz von POCD untersuchen, sind zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen (Clinicaltrials.gov NCT02275182, NCT03480061).

Amantadin wurde früher zur Therapie bei Influenza A eingesetzt, heute ist es aufgrund seiner dopaminergen Wirkung aus der Parkinson Therapie bekannt. Amantadin scheint über eine erhöhte Produktion des Wachstumsfaktors „glial cell line-derived neutrophic factor“ (GDNF) auch einen neuroprotektiven Charakter zu haben. Im Tiermodell reduziert GDNF die durch ein chirurgisches Trauma ausgelöste Neuroinflammation.

Therapieansätze mit unterschiedlichen Zielorten

Lidocain blockiert spannungsgeladene Natriumkanäle in den Zellmembranen der Nervenzellen und führt zu einer Analgesie über eine verminderte Erregbarkeit von Schmerzfasern. Eine Metaanalyse von Habibi et al. schloss insgesamt fünf randomisierte kontrollierte Studien mit 688 kardiochirurgischen Patienten ein und konnte eine signifikante Reduktion von POCD unter Dauerinfusion von Lidocain zeigen. Bei der Interpretation der Daten muss berücksichtigt werden, dass die Diagnosestellungen unter Verwendung des MMSE erfolgten [67]. Eine ältere Studie an 158 kardiochirurgischen Patienten konnte keinen Effekt für Lidocain nachweisen. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass die neuropsychometrischen Tests erst nach zehn und 20 Wochen durchgeführt wurden. Ob eine POCD eventuell zu einem früheren Zeitpunkt auftrat, bleibt somit unbeantwortet [68]. Untersuchungen mit Lidocain bei nicht-kardiochirurgischen sind in Planung. (Clincialtrial.gov NCT 00975910; 02848599).

Ketamin wirkt als Antagonist am Glutamat-NMDA-Rezeptorkomplex. Neben analgetischen Eigenschaften scheint Ketamin über die Reduktion von Inflammation auch einen neuroprotektiven Charakter zu besitzen [69]. Zwei Studien mit geringer Fallzahl bei kardiochirurgischen Patienten zeigten jedoch widersprüchliche Ergebnisse [70,71].

Wie zuvor berichtet, scheint die Mastzelldegranulation bei der Aktivierung von Mikroglia nach einem peripheren chirurgischen Trauma eine wichtige Funktion zu haben. Dies könnte ein weiterer vielversprechender therapeutischer Ansatz für zukünftige Forschungen mit Mastzellstabilisatoren sein.

Da eine bestehende präoperative kognitive Leistungseinschränkung ein potentieller Risikofaktor für POCD ist, besteht Konsens darüber, dass „pro-kognitive“ Aktivitäten wie ausreichender Schlaf, körperliche Bewegung und geistige Betätigung im Sinne einer „Prähabilitation“ einen protektiven Effekt auf die Entwicklung einer POCD haben könnten [3,16,72]. In einer randomisierten kontrollierten Studie an 141 viszeral-chirurgisch versorgten Patienten konnte durch ein präoperatives Training die Inzidenz einer POCD gegenüber der Kontrollgruppe signifikant reduziert werden [73]. O’Gara et al. konnten diesen Effekt bei kardiochirurgischen Patienten nicht nachweisen, allerdings war die Fallzahl mit n=45 eher gering [74]. Neben der präoperativen Identifizierung von Risikopatienten stellt die Prähabilitation einen sinnvollen präventiven Charakter dar. Allerdings sind weitere Studien notwendig, um dieses Verfahren in den klinischen Alltag zu etablieren.

Besonderheiten bei Kindern

Obwohl die POCD bei Erwachsenen ein bekanntes Problem darstellt, fokussieren sich die meisten pädiatrischen Untersuchungen auf Entwicklungsstörungen nach Allgemeinanästhesien bei Kindern <4 Jahre. So mangelt es an Studien, die sich mit POCD bei Kindern im Schulalter auseinandersetzen. So findet man auf der Webseite „www.clinicaltrials.gov“ unter dem Stichwort „POCD“ 50 gelistete, nicht publizierte Studien, die allerdings nur erwachsene Patienten rekrutieren. Die wenigen verfügbaren Studien bei Schulkindern werden nachfolgend kurz vorgestellt.

Eine randomisierte kontrollierte Studie von Morgan et al. konnte bei 36 Kindern zwischen fünf und acht Jahren, die eine Anästhesie mit einem Halothan/Lachgasgemisch für eine elektive Parazentese erhielten, keinen Unterschied einer POCD im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ohne Operation zeigen [75]. Millar et al. konnten keinen Unterschied bezüglich POCD bei 58 Kindern zwischen fünf und vierzehn Jahre zeigen, die sich einem zahnchirurgischen Eingriff unterzogen und wahlweise Propofol oder Isofluran erhielten [76]. Allerdings fanden in beiden Studien die neuropsychologische Testung bereits 24h postoperativ statt [76]. In einer weiteren Studie mit 60 Kindern zwischen sieben und dreizehn Jahren, bei denen elektive Hernien-Operationen durchgeführt wurden, verglichen Yin et al. Anästhesieverfahren mit Propofol und Sevofluran. Hier zeigten sich signifikant weniger Störungen des Kurzzeitgedächtnisses nach einer Woche in der Sevoflurangruppe. Die Effekte waren allerdings nach sechs Wochen nicht mehr nachweisbar [77]. In einer kürzlich randomisiert-kontrollierten Studie aus Hongkong wurden insgesamt 118 Kinder zwischen fünf und zwölf Jahren eingeschlossen, die sich elektiven chirurgischen Eingriffen mit einer Länge von mindestens 60 Minuten Dauer unterzogen. Verglichen mit einer gesunden nicht-interventionellen Kontrollgruppe ergaben sich hinsichtlich des Auftretens einer POCD keine signifikanten Unterschiede. Allerdings waren die Allgemeinanästhesieverfahren nicht standardisiert und die eingeschlossenen Kinder hatten zum Teil einen relativ hohen

Intelligenzquotienten [78]. Obwohl die präsentierten Studien zum Teil methodische Mängel aufweisen, scheint die POCD laut vorhandener Studienlage bei Kindern im Schulalter ein vernachlässigbares Problem zu sein. Um eine endgültige Aussage zu treffen, sind größere randomisiert-kontrollierte Studien mit standardisierten Anästhesieverfahren und neuropsychometrischen Testverfahren frühestens am siebten postoperativen Tag durchzuführen.

- **Das chirurgische Trauma scheint der auslösende Faktor für eine POCD zu sein**
- **Die POCD ist zumeist selbstlimitierend, kann aber trotzdem Lebensqualität und Mortalität negativ beeinflussen**
- **validierte Screeningverfahren können helfen, Risikopatienten zu identifizieren**
- **die Ursachen sind multifaktoriell, allerdings scheint Neuroinflammation ein wichtiger Faktor für die Entwicklung einer POCD zu sein**
- **aus der vermuteten Pathogenese ergeben sich eine Reihe von vielversprechenden therapeutischen oder präventiven Ansätzen**
- **standardisierte neuropsychometrische Testverfahren, Untersuchungszeitpunkte, sowie definierte Signifikanzniveaus wären notwendig, um eine Vergleichbarkeit von Studien zu ermöglichen**
- **Prärehabilitationsmaßnahmen sollten bei Risikopatienten zum Einsatz kommen**
- **bei der Narkoseführung und -steuerung gibt es schwache Evidenz für die Verwendung von Propofol und Überwachung mit prozessiertem EEG (BIS 40–60)**
- **Regionalanästhesieverfahren bieten keinen Vorteil gegenüber Allgemeinanästhesien**
- **Behutsames anästhesiologisches und chirurgisches Vorgehen sind essentiell um perioperative Komplikationen zu vermeiden und somit das Risiko der Entstehung einer POCD zu reduzieren**
- **Bei Kindern im Schulalter scheint die POCD nach derzeitiger Studienlage keine wichtige Rolle zu spielen**

Literatur

1. Edwards ML, Bause GS: From Dental to Mental Institutions: An American Dentist and a British Psychiatrist Highlight Insanity Following Nitrous-Oxide Administration. J Anesth Hist 2018;4(2):p.133–134
2. Murkin JM, et al: Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1995;59(5):p.1289–1295
3. Rundshagen I: Postoperative cognitive dysfunction. Dtsch Arztebl Int 2014;111(8):p.119–125
4. Rasmussen LS, et al: The assessment of postoperative cognitive function. Acta Anaesthesiol Scand 2001;45(3):275–289
5. Bedford PD: Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. Lancet 1955;269(6884):259–263
6. Moller JT, et al: Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. Lancet 1998;351(9106):857–861
7. Silbert B, et al: Preexisting cognitive impairment is associated with postoperative cognitive dysfunction after hip joint replacement surgery. Anesthesiology, 2015;122(6):1224–34
8. Deiner S, et al: Can Intraoperative Processed EEG Predict Postoperative Cognitive Dysfunction in the Elderly? Clin Ther 2015;37(12):2700–2705
9. Franck M, et al: No convincing association between post-operative delirium and post-operative cognitive dysfunction: a secondary analysis. Acta Anaesthesiol Scand 2016;60(10):1404–1414
10. Lamy A, et al: Effects of off-pump and on-pump coronary-artery bypass grafting at 1 year. N Engl J Med 2013;368(13):1179–188
11. Glumac S, Kardum G, Karanovic N: Postoperative Cognitive Decline After Cardiac Surgery: A Narrative Review of Current Knowledge in 2019. Med Sci Monit 2019;25:3262–3270
12. Selnes OA, et al: Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. Ann Neurol 2008;63(5):581–590
13. Lowenstern A , Wang TY: Rethinking Cognitive Impairment in the Management of Older Patients With Cardiovascular Disease. J Am Heart Assoc 2019;8(4):e011968
14. Monk TG, et al: Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. Anesthesiology 2008;108(1):18–30
15. Steinmetz J, et al: Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. Anesthesiology 2009;110(3):548–555
16. Green CM, Schaffer SD: Postoperative cognitive dysfunction in noncardiac surgery: A review. Trends in Anaesthesia and Critical Care 2019;24:40–48
17. Plas M, et al: Cognitive decline after major oncological surgery in the elderly. Eur J Cancer 2017;86:394–402
18. Daiello LA, et al: Postoperative Delirium and Postoperative Cognitive Dysfunction: Overlap and Divergence. Anesthesiology 2019;131(3):477–491
19. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T: Hypertension and Risk of Post-Operative Cognitive Dysfunction (POCD): A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pract Epidemiol Ment Health 2017;13:27–42
20. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T: Diabetes is associated with risk of postoperative cognitive dysfunction: A meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2017.33(5)
21. Hudetz JA, et al: Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: effects of metabolic syndrome. J Anesth 2011;25(3):337–344
22. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T: Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. Diabetes Metab Res Rev 2016;32(6):643–651
23. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T: Associations of dyslipidaemia and lipid-lowering treatment with risk of postoperative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. J Epidemiol Community Health 2018;72(6):499–506
24. Zhang Y, et al: Risk factors for early postoperative cognitive dysfunction after colorectal surgery. BMC Anesthesiol 2019;19(1):6
25. He X, et al: Insulin Resistance Predicts Postoperative Cognitive Dysfunction in Elderly Gastrointestinal Patients. Front Aging Neurosci 2019;11:197
26. Gameiro M, et al: Patient mood and neuropsychological outcome after laparoscopic and conventional colectomy. Surg Innov 2008;15(3):171–178

27. Blenkarn GD, et al: Cognitive function after hypocapnic hyperventilation. Anesthesiology 1972;37(4):381–386
28. Murrin KR, Nagarajan TM: Hyperventilation and psychometric testing. A preliminary study. Anaesthesia 1974;29(1):50–58
29. Sun X, et al: Silent brain injury after cardiac surgery: a review: cognitive dysfunction and magnetic resonance imaging diffusion-weighted imaging findings. J Am Coll Cardiol 2012;60(9):791–797
30. Stewart A, et al: Genetic variation and cognitive dysfunction one year after cardiac surgery. Anaesthesia 2013;68(6):571–575
31. McDonagh DL, et al: Cognitive function after major noncardiac surgery, apolipoprotein E4 genotype, and biomarkers of brain injury. Anesthesiology 2010;112(4):852–859
32. Fidalgo AR, et al: Systemic inflammation enhances surgery-induced cognitive dysfunction in mice. Neurosci Lett 2011;498(1): 63–66
33. Terrando N, et al: Tumor necrosis factor-alpha triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. Proc Natl Acad Sci U S A 2010;107(47):20518–20522
34. Safavynia SA, Goldstein PA: The Role of Neuroinflammation in Postoperative Cognitive Dysfunction: Moving From Hypothesis to Treatment. Front Psychiatry 2018;9:752
35. Zhang J, Jiang W, Zuo Z: Pyrrolidine dithiocarbamate attenuates surgery-induced neuroinflammation and cognitive dysfunction possibly via inhibition of nuclear factor kappaB. Neuroscience, 2014;261:1–10
36. Zhang S, et al: Cerebral mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by promoting blood brain barrier disruption. Behav Brain Res 2016;298(Pt B):158–166
37. Zhang X, et al: Cerebral Mast Cells Participate In Postoperative Cognitive Dysfunction by Promoting Astrocyte Activation. Cell Physiol Biochem 2016;40(1–2):104–116
38. Zhang X, et al: Activated brain mast cells contribute to postoperative cognitive dysfunction by evoking microglia activation and neuronal apoptosis. J Neuroinflammation 2016;13(1):127
39. Dilger RN, Johnson RW: Aging, microglial cell priming, and the discordant central inflammatory response to signals from the peripheral immune system. J Leukoc Biol 2008;84(4):932–939
40. Harmon D, et al: Plasma concentrations of nitric oxide products and cognitive dysfunction following coronary artery bypass surgery. Eur J Anaesthesiol 2005;22(4):269–276
41. Ghia JE, et al: The protective effect of the vagus nerve in a murine model of chronic relapsing colitis. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2007;293(4):G711–18
42. Saxena S, Maze M: Impact on the brain of the inflammatory response to surgery. Presse Med 2018;47(4 Pt 2):e73–e81
43. Davis N, et al: Postoperative cognitive function following general versus regional anesthesia: a systematic review. J Neurosurg Anesthesiol 2014;26(4):369–376
44. Hole A, Terjesen T, Breivik H: Epidural versus general anaesthesia for total hip arthroplasty in elderly patients. Acta Anaesthesiol Scand 1980;24(4):279–287
45. Jones MJ, et al: Cognitive and functional competence after anaesthesia in patients aged over 60: controlled trial of general and regional anaesthesia for elective hip or knee replacement. Bmj 1990;300(6741):1683–1687
46. Mandal S, et al: Impact of general versus epidural anesthesia on early post-operative cognitive dysfunction following hip and knee surgery. J Emerg Trauma Shock 2011;4(1):23–28
47. Miller D, et al: Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. Cochrane Database Syst Rev 2018.8:p.CD012317
48. Punjasawadwong Y, et al: Processed electroencephalogram and evoked potential techniques for amelioration of postoperative delirium and cognitive dysfunction following non-cardiac and non-neurosurgical procedures in adults. Cochrane Database Syst Rev 2018.5:p.CD011283
49. Yu Y, et al: Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults. Cochrane Database Syst Rev 2018.1:p.Cd010947
50. Holmgaard F, et al: The association between postoperative cognitive dysfunction and cerebral oximetry during cardiac surgery: a secondary analysis of a randomised trial. Br J Anaesth 2019;123(2):196–205
51. Bilotta F, et al: Pharmacological perioperative brain neuroprotection: a qualitative review of randomized clinical trials. Br J Anaesth 2013;110 Suppl 1:i113–120
52. Zhu YZ, et al: Parecoxib prevents early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing total knee arthroplasty: A double-blind, randomized clinical consort study. Medicine (Baltimore) 2016;95(28):e4082
53. Zhu Y, et al: Protective Effect of Celecoxib on Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Geriatric Patients. Front Neurol 2018;9:633
54. Huang S, et al: Effect of parecoxib in the treatment of postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98(1):e13812
55. Li LQ, et al: Effects of dexamethasone on post-operative cognitive dysfunction and delirium in adults following general anaesthesia: a meta-analysis of randomised controlled trials. BMC Anesthesiol 2019;19(1):113
56. Maier K, et al: Multiple neuroprotective mechanisms of minocycline in autoimmune CNS inflammation. Neurobiol Dis 2007;25(3):514–525
57. Das S, et al: Effect of preoperative statin therapy on early postoperative memory impairment after off-pump coronary artery bypass surgery. Ann Card Anaesth 2016;19(1):38–44
58. Skvarc DR, et al: The effect of N-acetylcysteine (NAC) on human cognition – A systematic review. Neurosci Biobehav Rev 2017;78:44–56
59. Skvarc DR, et al: The Post-Anaesthesia N-acetylcysteine Cognitive Evaluation (PANACEA) trial: study protocol for a randomised controlled trial. Trials 2016;17:395
60. Hansen MV, et al: Effect of Melatonin on Cognitive Function and Sleep in relation to Breast Cancer Surgery: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Int J Breast Cancer 2014;2014:416531
61. Hu J, et al: Dexmedetomidine Prevents Cognitive Decline by Enhancing Resolution of High Mobility Group Box 1 Protein-induced Inflammation through a Vagomimetic Action in Mice. Anesthesiology 2018;128(5):921–931
62. Li Y, et al: Effect of dexmedetomidine on early postoperative cognitive dysfunction and peri-operative inflammation in elderly patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. Exp Ther Med 2015;10(5):1635–1642
63. Chen W, et al: The effects of dexmedetomidine on post-operative cognitive dysfunction and inflammatory factors in senile patients. Int J Clin Exp Med 2015;8(3):4601–4605

64. Yang W, et al: Effect of dexmedetomidine on postoperative cognitive dysfunction and inflammation in patients after general anaesthesia: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2019;98(18):e15383
65. Kalb A, et al: Acetylcholinesterase inhibitors reduce neuroinflammation and -degeneration in the cortex and hippocampus of a surgery stress rat model. PLoS One 2013;8(5):e62679
66. Batistaki C, et al: Effect of sugammadex versus neostigmine/atropine combination on postoperative cognitive dysfunction after elective surgery. Anaesth Intensive Care 2017;45(5):581–588
67. Habibi MR, et al: Lidocaine dose-response effect on postoperative cognitive deficit: meta-analysis and meta-regression. Expert Rev Clin Pharmacol 2018;11(4):361–371
68. Mitchell SJ, et al: Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations: a follow-up study. Ann Thorac Surg 2009;87(3):820–825
69. Bell JD, In Vogue: Ketamine for Neuroprotection in Acute Neurologic Injury. Anesth Analg 2017;124(4):1237–1243
70. Hudetz JA, et al: Ketamine attenuates post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery. Acta Anaesthesiol Scand 2009; 3(7):864–872
71. Nagels W, et al: Evaluation of the neuroprotective effects of S(+)-ketamine during open-heart surgery. Anesth Analg 2004;98(6): 1595–1603, table of contents
72. Kotekar N, Shenkar A, Nagaraj R: Postoperative cognitive dysfunction – current preventive strategies. Clin Interv Aging 2018;13:2267–2273
73. Saleh AJ, et al: Preoperative cognitive intervention reduces cognitive dysfunction in elderly patients after gastrointestinal surgery: a randomized controlled trial. Med Sci Monit 2015;21: 798–805
74. O'Gara BP, et al: Prevention of Early Postoperative Decline: A Randomized, Controlled Feasibility Trial of Perioperative Cognitive Training. Anesth Analg 2019
75. Morgan SF, Furman EB, Dikmen S: Psychological effects of general anesthesia on five- to eight-year-old children. Anesthesiology 1981;55(4):386–391
76. Millar K, et al: Children's cognitive recovery after day-case general anesthesia: a randomized trial of propofol or isoflurane for dental procedures. Paediatr Anaesth 2014;24(2):201–207
77. Yin J, Wang SL, Liu XB: The effects of general anaesthesia on memory in children: a comparison between propofol and sevoflurane. Anaesthesia 2014;69(2):118–123
78. Aun CS, et al: Short-Term Changes in Postoperative Cognitive Function in Children Aged 5 to 12 Years Undergoing General Anesthesia: A Cohort Study. Medicine (Baltimore) 2016;95(14):e3250.