Postoperative kognitive Dysfunktion*

Postoperative cognitive dysfunction

I. Rundshagen
Universitätsklinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, Charité - Universitätsmedizin Berlin, Campus Virchow-Klinikum und Campus Charité Mitte (Direktorin: Prof. Dr. C. Spies)

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG CME CONTINUING MEDICAL EDUCATION
PIN-Nr.: 110833

Zusammenfassung: Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) ist definiert als neu aufgetretene kognitive Funktionsstörung nach einem operativen Eingriff in Narkose. Mit einer Vielzahl neuropsychologischer Messverfahren werden verschiedene Aspekte der Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit, visuell-konstruktiver Fähigkeiten sowie psychomotorischer Reaktionszeiten erfasst. Dabei sind Lerneffekte bei Messwiederholungen zu berücksichtigen. Die Inzidenz von POCD wird in kontrollierten Studien von 0-31% bei Patienten mit nicht-kardiochirurgischen Eingriffen innerhalb der 1. Woche postoperativ angegeben. Nach kardiochirurgischen Eingriffen liegt die Inzidenz wesentlich höher. Im Langzeitverlauf zeigt sich POCD als reversible Störung, so dass nach 6 Monaten bis 5 Jahren keine Defizite im Vergleich zu altersentsprechenden Kollektiven mit vergleichbaren Begleiterkrankungen nachgewiesen wurden. Als wesentliche patientenbezogene Risikofaktoren wurden Lebensalter und Co-Morbidität identifiziert. Umfangreiche operative Eingriffe sowie eine lange Anästhesiedauer erhöhen ebenfalls das Risiko für POCD. Pathogenetisch sind pro-inflammatorische Zytokine auf ZNS-Ebene für die Entstehung von POCD wahrscheinlich. Bisher fehlen umfangreiche Studien zu präventiven Maßnamen. Bei einer Allgemeinanästhesie für Patienten >60 Jahre sollte möglichst kurzwirksamen Anästhetika der Vorrang gegeben werden.

Schlüsselwörter: Postoperative Kognitive Dysfunktion – Anästhesieverfahren – Mini-Mental-State-Examination – Syndrom-Kurztest.

Summary: Postoperative cognitive deficiency (POCD) is defined as a subtle dysfunction affecting one or more cognitive domains occurring after surgery involving general (or regional?) anaesthesia. Numerous neuropsychological tests are employed to detect changes in memory, attention, visual-spatial and visual-constructive abilities and psychomotor reaction times. Learning effects must, however, be borne in mind when repeating such measurements. In controlled studies the incidence of POCD in patients undergoing non-cardiac surgery is 0-31 % within the first postoperative week. Following cardiac surgery the incidence is considerably higher. Over the long term POCD has proved to be reversible, so that 6 months to 5 years after surgery there is virtually no difference in comparison with control groups of patients of similar age and with similar co-morbidities. Age and co-morbidity have been identified as important patient-related risk factors. Major surgery involving long-term anaesthesia increases the POCD risk. Evidence suggests that pro-inflammatory cytokines play a major role in the pathogenesis of POCD. To date there have been no controlled studies investigating preventive strategies. In the case of patients older than 60 requiring general anaesthesia, preference should be given to short-acting anaesthetics.

Keywords: Postoperative Cognitive Dysfunction – Anaesthesia Type – Mini-Mental State Examination - Short Performance Test.

Bereits 1955 beschrieb Bedford in Lancet in einem Beitrag „Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people“ seine Beobachtungen, die er als Konsiliararzt auf einer geriatrischen Station machte [1]. Anlass seiner umfassenden Beobachtungen und Beschreibungen waren die immer wiederkehrenden Bemerkungen Angehöriger von Patienten im Sinne von „He has never been the same since his operation“.

Seit Jahren gilt der postoperativen kognitiven Funktionsstörung (POCD = postoperative cognitive deficiency) ein zunehmendes interdisziplinäres Interesse. Wie wird POCD definiert? Welche Patienten haben ein Risiko für POCD? Was sind die Ursachen für POCD? Welche Rolle spielt die Anästhesie? Was können wir aus tierexperimentellen Untersuchungen lernen? Dieser Artikel versucht, auf diese Fragen Antworten zu geben.

Definition

Die postoperative kognitive Dysfunktion ist definiert als neu aufgetretene kognitive Funktionsstörung nach einem operativen Eingriff. Unabdingbare

* Rechte vorbehalten

Voraussetzung für die Diagnose ist daher der Kenntnisstand des präoperativen kognitiven Funktionsstatus. Es werden Störungen in der frühen postoperativen Phase (bis zu 1 Woche postoperativ) von länger anhaltenden Einschränkungen unterschieden. Abzugrenzen von der postoperativen kognitiven Funktionsstörung ist das postoperative Delirium, das durch eine wechselnde Bewusstseinslage, veränderte psychomotorische Aktivität und gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus geprägt ist. Störungen der Wahrnehmung, des Denkens und des Gedächtnisses resultieren in illusionärer Verkennung und Halluzinationen. Das postoperative Delirium tritt vorwiegend in den ersten Tagen nach einer Operation auf [2]. Synonym wird der Begriff des postoperativen Durchgangssyndroms verwandt.
Differentialdiagnostisch abzugrenzen ist das zentral anticholinerge Syndrom (ZAS). Hierbei handelt es sich um eine medikamentös induzierte Psychose, welche durch die Blockade zentraler cholinerger Neurone bzw. durch Acetylcholinmangel im synaptischen Spalt entsteht [3]. Man unterscheidet eine schläfrig/komatöse Form des ZAS (psychomotorische Dämpfung, Vigilanzminderung, Koma) und eine agitierte Form (motorische Unruhe, Desorientierung, unkoordinierte Bewegungen). Das ZAS hat eine Inzidenz von 2-10 % nach Allgemeinanästhesie; bei Regionalanästhesie mit und ohne Sedierung beträgt die Inzidenz 3,3-4 %. Die Verifizierung der Diagnose erfolgt nach erfolgreicher Therapie mit Physostigmin.

Merke: Die postoperative kognitive Dysfunktion ist definiert als neu aufgetretene kognitive Funktionsstörung nach einem operativen Eingriff.

Messverfahren

Zu unterscheiden sind Messverfahren, die eine Selbst- oder Fremdbeobachtung des Patienten erfassen, von neurospychologischen Messverfahren, anhand derer eine Objektivierung und Quantifizierung des kognitiven Defizites erfolgt. Neuropsychologische Tests messen verschiedene Aspekte der Gedächtnisleistung, Aufmerksamkeit, visuell-konstruktive Fähigkeiten sowie psychomotorische Reaktionszeiten.
Es gibt derzeit kein einzelnes neurospychologisches Messverfahren, welches als Goldstandard für die Diagnose des postoperativen kognitiven Defizits betrachtet wird. Mehr als 350 verschiedene Verfahren stehen zur Verfügung, um psychomotorische Defizite zu erfassen, woraus sich die unterschiedlichen und sich zum Teil widersprechenden Studienergebnisse erklären lassen [4]. Bei der Auswahl einer geeigneten Testbatterie ist zu berücksichtigen, dass eine ausreichende Sensitivität für die Fragestellung besteht, eine Robustheit bei wiederholter Testung und eine Unabhängigkeit von kulturellen und sprachlichen Einflüssen (bei internationalen Multicenterstudien).

Selbst-, Fremdbeobachtung

Der Cognitive-Failure-Questionaire (CFQ) wurde ursprünglich als Fragebogen zur Selbstbeobachtung entwickelt, um kognitive Fehlleistungen im Auffassungsvermögen, Gedächtnis und motorische Fehlhandlungen im täglichen Leben retrospektiv zu erfassen [5]. Anhand von 25 Items wird die Frequenz an täglichen Fehlhandlungen vom Patienten auf einer verbalen Skala (nie = 0, sehr häufig = 5) klassifiziert. Wagle et al. konnten in ihren Untersuchungen an Patienten, die an einer organischen oder funktionellen Erkrankung litten, aufzeigen, dass die Angaben der Patienten möglicherweise durch andere Faktoren beeinflusst werden [6]. Umfassende Untersuchungen zur Langzeitreliabilität, aber auch an gesunden Kollektiven stehen bisher aus, so dass die Interpretation der Ergebnisse des zunächst viel versprechenden Testinstruments bisher nur eingeschränkt möglich ist.

Neuropsychologische Messverfahren

Bereits 1995 wurde ein Consensus Statement veröffentlicht, das Empfehlungen zur Erfassung von zerebralen Dysfunktionen nach kardiochirurgischen Eingriffen zusammenfasste [7]. Als sog. Kerntests wurden der Rey Auditory Verbal Learning Test (Worte-Lern-Test), der Trail Making A und B Test (Kombinationsvermögen) und der Grooved Pegboard Test (Geschicklichkeitstest auf einem Steckbrett) benannt. Dennoch wurde seither eine Vielzahl neuropsychologischer Messverfahren herangezogen, von denen exemplarisch einige aufgeführt werden. Für den interessierten Leser sei auf die Übersichtsarbeit von Newman und Mitarbeitern hingewiesen, die eine exzellente Zusammenfassung über Untersuchungen von POCD bei nicht-kardiochirurgischen Patienten verfasst haben [8].

Mini-Mental-State-Examination (MMSE):

Der MMSE wurde ursprünglich als Screeningtest zur Diagnosestellung einer Demenz entwickelt [9]. Für die Durchführung des Tests werden ca. 5 Minuten benötigt. Der MMSE basiert auf Fragen zur zeitlichen und räumlichen Orientierung, kurzen Aufgaben zur Merk- und Erinnerungsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Richtigkeit, der Beurteilung der Sprache und der Fähigkeit, zu schreiben bzw. zu zeichnen. Es ist bekannt, dass der MMSE bei leichter dementieller

Veränderung nicht sensitiv ist und ein ausgeprägter Lerneffekt existiert, da keine Parallelversionen existieren [10]. Daher ist er für ein Messwiederholungsdesign nicht geeignet, sondern eher als Screeninginstrument, um eine mögliche dementielle Veränderung zu erfassen.

Syndrom-Kurztest (Short-Performance-Test (SKT)):
Der Syndrom-Kurztest wurde von Erzigkeit zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen entwickelt und hat sich im Gegensatz zum MMSE auch als sensitiv bei diskreten kognitiven Funktionsstörungen erwiesen [11,12]. Der SKT besteht aus 9 Untertests, für die jeweils eine maximale Zeit von 60 Sekunden vorgesehen ist, so dass der gesamte Test in ungefähr 15 Minuten durchzuführen ist. Der SKT eignet sich sowohl zur Einzelfalluntersuchung als auch zur Verlaufskontrolle. Mit den insgesamt fünf Parallelversionen (A-E) lassen sich auch kurzfristige Wiederholungen ohne relevanten Lerneffekt durchführen. Bei der Entwicklung des SKT wurde Wert auf eine patientengerechte Testgestaltung gelegt, um die Akzeptanz und Motivation zu erhöhen.

ISPOCD-Testbatterie:
Exemplarisch für umfassende Testbatterien, die in Langzeitstudien zur Erfassung von POCD verwendet werden, wird die Kombination der neuropsychologischen Tests, die in den ISPOCD-Studien (International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction) zur Anwendung kam, vorgestellt [13]. Zur Durchführung der Testbatterie werden ca. 45 Minuten veranschlagt. Es wurden **1)** ein Worte-Lernen-Test (Lern- und Gedächtnistest), **2)** Konzept-Wechsel-Aufgaben (wie leicht kann ein Patient zwischen ähnlichen Konzepten kontinuierlich wechseln - basierend auf einem Trail-Making-Test), **3)** Stroop-Farb-Wort-Test (korrekte Zuordnung von farbkodierten Farbnamen; Erfassung von Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit unter dem Einfluss von Störfaktoren), **4)** Papier-und-Bleistift-Gedächtnistest (Merken und Wiedererkennen von Zeichen und Buchstaben; Erfassung der sensomotorischen Geschwindigkeit und Geschwindigkeit der Gedächtnisleistung), **5)** Buchstaben-Ziffern-Ersetzen-Test (Erfassung der Geschwindigkeit von allgemeiner Informationsverarbeitung; basierend auf dem Symbol-Buchstaben-Ersetzen-Test aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest) und **6)** Vier-Felder-Test (Erfassung von psychomotorischer Reaktionszeit) kombiniert.

Merke: Wichtig bei der Auswahl der geeigneten neuropsychologischen Testbatterie: Die Ausgewogenheit in Bezug auf unterschiedliche kognitive Domänen, die Sensitivität und Reliabilität, die Zeit zur Durchführung des Tests, ein möglicher Lerneffekt und die Verfügbarkeit von Parallelversionen sowie der personelle Aufwand bei der Durchführung.

Methodische Herausforderungen

Ausgangserhebung: Für die Diagnosestellung der POCD ist eine Testerhebung vor der Operation bzw. Narkose erforderlich, um die kognitive Ausgangsleistung zu quantifizieren. Dabei wird kontrovers diskutiert, wann der optimale Zeitpunkt der Erhebung ist. Hospitalisation, Krankheitsdiagnose und Angst vor dem bevorstehenden Eingriff vermögen per se die kognitive Leistung am Tag oder direkt vor dem operativen Eingriff stark beeinträchtigen, so dass ein negativer Bias in der Ausgangsmessung wahrscheinlich wird. Aus praktischen Gründen ist es jedoch oft nicht möglich, eine Ausgangsmessung vor der stationären Aufnahme durchzuführen.

Kontrollgruppe: Wenn Langzeiterhebungen oder Interventionsstudien geplant sind, besteht eine Herausforderung darin, geeignete Kontrollgruppen zu definieren. Die Gruppen sollten vom Alter, von der Intelligenz, dem Ausbildungsniveau und bezüglich der Morbidität vergleichbar sein. Der Einfluss des sozialen Umfeldes auf POCD ist ungeklärt. Es wird empfohlen, Scores zur Erfassung von Depressivität und Angst zu erheben, da bekannt ist, dass die kognitiven Funktionen dadurch beeinflusst werden können.

Praxiseffekte / Lerneffekte: Es wird empfohlen, dass Patienten zunächst ausreichend Zeit haben, sich in der praktischen Handhabung eines neuropsychologischen Tests zu üben, um einen Praxiseffekt, der zur Verbesserung der Ergebnisse bei Testwiederholung beiträgt, zu vermeiden. Lerneffekte sollen durch die Verwendung von Parallelversionen bei gleicher Aufgabenstellung minimiert werden (Abb. 1).

Untersucher: Es ist bekannt, dass neuropsychologische Testergebnisse in Abhängigkeit vom Untersucher variieren können. Um eine gleichbleibende Motivation des Patienten zu erreichen, sollten die Tests beim gleichen Patienten möglichst nur von einem Untersucher durchgeführt werden. Bei Langzeituntersuchungen über mehrere Jahre ist dieses nahezu nicht zu gewährleisten. Es ist nicht möglich, bei solchen Erhebungen den Einfluss des Untersuchers auf die Motivation und damit auf die Testergebnisse zu quantifizieren.

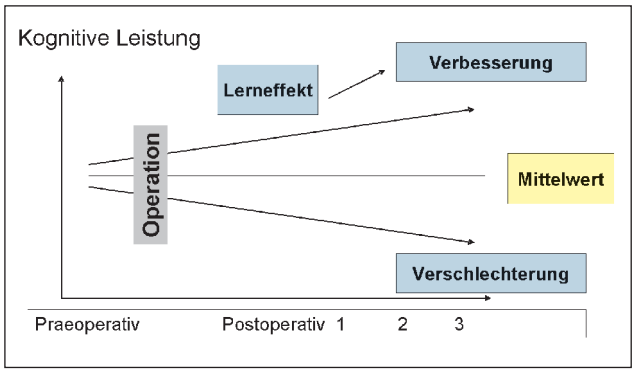

Abb. 1: Sowohl bei der individuellen Verlaufsbeoachtung als auch beim Gruppenvergleich ist der Lerneffekt bei wiederholten Messungen zu berücksichtigen. Es ist möglich, dass eine reale Verschlechterung der kognitiven Leistung aufgrund eines großen Lerneffektes über die Zeit demaskiert wird.

Statistische Signifikanz: Um bei der Vielzahl der durchgeführten kognitiven Tests einen wesentlichen Effekt zu definieren, sind verschiedene statistische Kriterien vorgeschlagen worden. Zum einen werden Summenscores berechnet, zum anderen Grenzwerte als Kriterien definiert, z. B. eine Abweichung von 1 oder 2 Standardabweichung oder von mehr als 20 % in einem oder mehreren Tests. Exemplarisch konnte Mahanna und Mitarbeiter zeigen, dass in Abhängigkeit von unterschiedlichen statistischen Kriterien die Inzidenz von POCD in einer kardiochirurgischen Population erheblich variierte [14]. So ergab sich eine Spannbreite von 15,3 % - 66 % nach einer Woche und von 3,4 % - 19,4 % nach 6 Monaten. Ungeklärt ist zudem, inwieweit statistisch signifikante Unterschiede in psychometrischen Tests eine klinische, sprich funktionelle Relevanz für einen Patienten haben.

Merke: Für die Diagnosestellung von POCD ist die Kenntnis der präoperativen kognitiven Leistung wesentlich. Die Inzidenz von POCD variiert in Abhängigkeit von den gewählten statistischen Kriterien stark.

Inzidenz / klinische Relevanz

POCD in der Frühphase <3 Tage: Es besteht Übereinstimmung darüber, dass die kognitiven Dysfunktionen in der unmittelbaren Phase nach einer Operation maßgeblich von der zerebralen Pharmakodynamik der verwendeten Anästhetika abhängen. Je kürzer die Wirksamkeiten, desto kürzer die zerebrale Funktionsstörung. In Abhängigkeit von der Sensitivität der gewählten psychomotorischen Tests variieren die Angaben von der Dauer der Störungen erheblich. So beschreiben manche Autoren eine vollständige Erholung 2 bis 4 Stunden nach dem operativen Eingriff. Andere hingegen können spezifische Effekte auch nach 24 bis 48 Stunden nachweisen. So fand sich exemplarisch in einer Untersuchung mit dem Syndrom-Kurztest eine Erholung aller psychomotorischen Funktionen mit Ausnahme des Erinnerungsvermögens 24 Stunden nach einem Anästhesieregime mit Propofol/Remifentanil [15]. Überraschende Ergebnisse erbrachte eine Untersuchung am Fahrsimulator vor und nach einer balancierten Anästhesie mit Sevofluran oder Desfluran [16]. Die Patienten zeigten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe präoperativ und 2 h postoperativ eine schlechtere Leistung als 24 h nach der Operation. Neben der eigentlichen Leistung am Fahrsimulator wurde die Aufmerksamkeit erfasst, die ebenfalls präoperativ und 2 h postoperativ reduziert war.
In der Selbsteinschätzung der Patienten, gemessen mit dem CFQ, bestehen psychomotorische Störungen nach Allgemeinanästhesie durchaus länger als teilweise mit neuropsychologischen Testinstrumentarien erfasst wird. So gaben auch 3 Tage nach ambulanten Eingriffen Patienten mit Allgemeinanästhesie vermehrt psychomotorische Fehlleistung im Alltag an als Patienten, die eine Lokalanästhesie erhalten hatten [16]. In der ISPOCD-1-Studie konnte nach drei Monaten keine Übereinstimmung zwischen den psychometrisch gemessenen Defiziten und der Selbsteinschätzung der Patienten aufgezeigt werden [13].

POCD in der Spätphase >1 Woche: Es liegt eine Vielzahl an Untersuchungen vor, die sich mit persistierender POCD nach kardiochirurgischen oder sonstigen, zumeist umfangreichen operativen Eingriffen beschäftigt hat. Die Angabe der Inzidenz schwankt dabei erheblich.

POCD nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen: Newman et al. erfassten in ihrer systematischen Übersichtsarbeit die Inzidenz von POCD nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen. In Studien, die eine Kontrollgruppe beinhalteten, wurde eine Inzidenz von 0 bis 31 % innerhalb von 7 Tagen postoperativ beschrieben [8]. Im Vergleich lag die Inzidenz mit 41 - 71 % wesentlich höher bei Studien ohne Kontrollgruppe. In Verlaufsstudien zeigten sich mehrheitlich nur geringe Einschränkungen nach 6 Monaten (6,2 - 9,4 % POCD in den Studiengruppen im Vergleich zu 3,4 - 6 % zu den Kontrollgruppen). Eine Ausnahme bildete die Untersuchung von Iohom mit einer Inzidenz von 53 % nach 6 Wochen [18]. Iohom untersuchte 42 Patienten mit laparoskopischen Ein-

griffen. Auffällig war die hohe Inzidenz von 23 % POCD in der Kontrollgruppe (Angehörige; n = 12). Kontrollierte Langzeitstudien mit einem Beobachtungszeitraum länger als 6 Monate konnten keine langanhaltende POCD dokumentieren. Exemplarisch sei hier die Untersuchung von Abildström et al. genannt, in der bei einem Subkollektiv der Patienten aus der ISPOCD-Studie eine Inzidenz von 1 % nach einer Beobachtungszeit von 1-2 Jahren aufgezeigt wurde [19].

Merke: In kontrollierten Studien wird eine Inzidenz von 0-31 % von POCD innerhalb von 7 Tagen postoperativ bei nicht-kardiochirurgischen Eingriffen beschrieben.

POCD bei kardiochirurgischen Patienten: Caza et al. wiesen in einer Übersichtsarbeit darauf hin, dass in älteren Studien eine sehr hohe Inzidenz an POCD bei kardiochirurgischen Patientenkollektiven beschrieben wurde [20]. Sie variierte zwischen 24 und 79 % in den ersten 2 Wochen und sank dann innerhalb von drei Monaten auf 10 - 60 %. Problematisch in der Interpretation war bei diesen Studien neben anderen methodischen Unzulänglichkeiten insbesondere der Mangel an geeigneten Kontrollgruppen [21]. Kontrollierte Studien aus den letzten Jahren zeigen ein anderes Bild [22]. Patienten mit niedrigem Risikoprofil, die sich einer koronarchirurgischen Intervention (CABG: coronary artery bypass graft surgery) unterzogen, zeigten eine deutliche Reduktion der neuropsychologischen Leistung in den ersten Tagen postoperativ [23]. Am 9. postoperativen Tag war kein Defizit mehr nachweisbar im Vergleich zur Kontrollgruppe, die zur Behandlung von peripherer Neuropathie im Krankenhaus war. Selnes et al. zeigten auf, dass Patienten, die sich entweder einer on-pump-/off-pump-koronarchirurgischen Intervention unterzogen oder eine koronare Herzerkrankung (ohne chirurgische Intervention) hatten, nach 3 Jahren keine wesentliche Verschlechterung in ihrer psychomotorischen Leistung aufwiesen [24]. Es bestand eine signifikant schlechtere kognitive Ausgangsleistung aller drei Gruppen im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe. In einer Zwillingsstudie zeigten Patienten der Altersgruppe 60-70 Jahre nach 1-2 Jahren eine bessere kognitive Leistung, sofern sie eine CABG erhielten, als ihre Zwillinge, die keine Operation hatten [25].

Merke: Bei Patienten mit kardiochirurgischen Eingriffen findet sich eine hohe Inzidenz an POCD in der Frühphase. Nach 3 Monaten bestehen im Vergleich zu Patienten mit ähnlichem kardiovaskulärem Risikoprofil ohne Operation keine ausgeprägten kognitiven Defizite.

Zusammenfassend zeichnet sich anhand der bisherigen Studien ab, dass die Inzidenz von POCD im zeitlichen Verlauf deutlich abnimmt, so dass man von einer reversiblen Störung sprechen kann. Einschränkend muss allerdings erwähnt werden, dass in den kontrollierten Studien zuvor kognitiv eingeschränkte Patienten ausgeschlossen wurden. In Langzeitstudien gab es eine zunehmende Anzahl von Patienten, die aus der Studie herausfielen, weil sie ihre Teilnahme verweigerten. Inwieweit es sich hier bevorzugt um Patienten mit schlechterer kognitiver Leistung handelte, konnte nicht sicher ausgeschlossen werden. Auch fehlen bisher Studien an kardiochirurgischen Hochrisikopatienten, die sich einer Mehrfachklappenoperation unterziehen oder ein hohes kardiologisches und/oder neurologisches Risikoprofil aufweisen. Insofern ist es möglich, dass die tatsächliche Inzidenz von POCD bei Patienten mit hohem Risikoprofil höher ist als bisher nachgewiesen bzw. ein transienter Charakter für diese Patientenkollektive weder bewiesen noch ausgeschlossen ist.

Merke: Nach bisheriger Studienlage zeichnet sich ab, dass POCD einen reversiblen Charakter hat mit der maximalen Ausprägung innerhalb der ersten postoperativen Wochen.

Risikofaktoren

Die frühe kognitive Funktionsstörung innerhalb von bis zu 24 Stunden postoperativ ist auch von der zerebralen Verfügbarkeit der Anästhetika geprägt. Alle ZNS-wirksamen Medikamente können grundsätzlich die kognitiven Funktionen einschränken (Tab. 1). Insbesondere bei älteren Patienten ist die Gabe von kurzwirksamen Substanzen sinnvoll, um die Phase der kognitiven Einschränkung möglichst gering zu halten.

Tab. 1: ZNS-wirksame Substanzen, welche die kognitive Leistung modifizieren können [46].

• Opioide	• Neuroleptika
• Sedativa, Hypnotika	• Trizyklische Antidepressiva
• Antihistaminika	• Klasse-1-Antiarrhythmika
• Nichtsteroidale Antiphlogistika	• Sonstige kardiovaskulär wirksame Substanzen
• Anticholinergika	• H2-Antagonisten
• Antiparkinson-Medikamente	

Es wird eine multifaktorielle Genese für die persistierende POCD vermutet. Es lassen sich patienten- und eingriffsbezogene Faktoren unterscheiden (Tab. 2 und 3).

Tab. 2: Patientenbezogene Risikofaktoren für POCD.

• Höheres Lebensalter
• Co-Morbidität (zerebrovaskuläre / periphervaskuläre Vorerkrankungen; chronisch neurologisches Defizit)
• Kognitive Leistungseinschränkung
• Niedriges Ausbildungsniveau
• Depression / Ängstlichkeit (?)
• Alkoholabusus

Tab. 3: Eingriffsbezogene Risikofaktoren für POCD.

• Eingriffsbezogene Faktoren	• Umfangreicher operativer Eingriff
	• Lange Anästhesiedauer
	• Hyperglykämie
• Postoperativ	• ZNS-Medikation
	• Schmerz (?)
	• Infektion
	• Re-Eingriff

Patientenbezogene Faktoren

Lebensalter: In vielen Studien wird das Alter als wesentlicher Faktor für die Entwicklung der POCD beschrieben. So zeigte sich in den ISPOCD-Studien, dass bei Patienten >60 Jahre eine deutlich höhere Inzidenz an POCD im Vergleich zu Patienten im Alter von 40-59 Jahren vorlag [13,26]. In einer Untersuchung an orthopädischen Patienten, die keine Ausschlusskriterien bezüglich der präoperativen kognitven Leistung beinhaltete, fand sich bei Patienten >75 Jahren ein deutlich verminderter Lerneffekt in den kognitiven Domänen Sprachflüssigkeit und visuell räumliche Diskriminierung [27]. Einschränkend muss dazu erwähnt werden, dass in zahlreichen Studien nur ältere Patienten eingeschlossen wurden. Es gibt keine Untersuchung, die alle Altersklassen umfasst. Ebenso fehlen Untersuchungen zur Relevanz von POCD im Kindesalter.
Es ist bekannt, dass aufgrund der altersbedingten Veränderungen des Gehirns eine verminderte funktionelle Reserve besteht. Die Hirnmasse nimmt mit zunehmendem Lebensalter ab, die Rezeptor- und Neurotransmitterdichte ist verändert. Dieses kann möglicherweise zu einer verminderten Fähigkeit zur Kompensation des physiologischen Stresses während der perioperativen Phase und einer höheren Inzidenz an POCD führen.

Co-Morbidität: Es zeichnet sich zunehmend ab, dass die Co-Morbidität von Patienten der maßgebliche Faktor für die Entwicklung der POCD ist. Ho und Mitarbeiter identifizierten die zerebro- oder periphervaskuläre Erkrankung und die anamnestisch bestehende chronisch neurologische Einschränkung als Prädiktoren von POCD [28]. In einer MRT-Untersuchung an 720 Patienten mit CABG fanden sich bei mehr als 40 % der Patienten Hinweise für Hirnischämien, aber nur bei 10 % präoperative kognitive Einschränkungen [29]. In einer Untersuchung an Patienten mit koronarer Herzerkrankung wurde aufgezeigt, dass die kognitive Ausgangsleistung deutlich unter der altersentsprechenden Norm lag [24]. Von manchen Autoren wird vermutet, dass es nach einer Operation zu einer Demaskierung einer Demenz kommt, die zuvor im Sinne einer minimalen zerebralen Insuffizienz (MIC) subklinisch verlief [20]. Bisher fehlen umfassende Untersuchungen an diesen Patienten.
Einschränkend muss erwähnt werden, dass neu nachgewiesene Hirnpathologien nicht zwingend mit POCD korrelieren, wie sich in einer Untersuchung an Patienten, die sich einer Karotis-Thrombendarteriektomie unterzogen, zeigte [30]. Es mag damit zusammenhängen, dass ein neuropsychologischer Test nicht spezifisch sensitiv für die Funktion des geschädigten Hirnareals sein muss.

Alkoholabusus: Hudetz et al. konnten in einer kleinen randomisierten Studie zeigen, dass Patienten mit einer Alkoholanamnese, auch nach einer Alkoholkarenz von 5 Wochen, bereits präoperativ eine schlechtere Leistung in einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie aufwiesen [31]. Zwei Wochen postoperativ zeigte sich bei diesen Patienten ein deutlicheres Defizit im Vergleich zu einer operierten Gruppe ohne Alkoholanamnese als auch zu nicht operierten Patienten mit und ohne Alkoholkonsum.

Ausbildungsniveau: Sowohl in der ISPOCD-1-Studie als auch der Untersuchung von Ancelin et al. zeigte sich, dass Patienten mit einer einfachen Schulausbildung ein höheres Risiko für die Entwicklung von POCD hatten [13,27]. Es wird diskutiert, ob ein höheres Bildungsniveau die kognitive Reservekapazität vergrößert.

Ängstlichkeit/Depression: Es gibt Hinweise, dass Ängstlichkeit oder Depression die Leistung in Aufmerksamkeitstests negativ beeinflussen kann [20]. Ancelin et al. fanden in ihrer Untersuchung keinen direkten Hinweis, dass bei älteren Patienten die Scores für Depression nach dem Eingriff anstiegen, allerdings fand sich mit 21 % eine erheblich höhere Rate depressiver Patienten als in der altersentsprechenden Normalpopulation [27].

Merke: Als eindeutige patientenbezogene Risikofaktoren für die Entwicklung von POCD wurden bisher in Beobachtungsstudien identifiziert: Alter; Co-Morbidität; Ausbildungsniveau; Alkoholabusus.

Eingriffsbezogene Faktoren

Operation: Größere Operationen gelten als Risikofaktor, POCD zu erleiden [13,32]. Der chirurgische Eingriff induziert eine Stressantwort des Körpers mit einer erhöhten Sekretion von Katecholaminen und Kortisol. Es ist bekannt, dass ein erhöhter endogener Stresslevel selektiv zur Einschränkung kognitiver Leistung führt [33]. Als Reaktion auf die Operation wird als Immunantwort eine inflammatorische Kaskade mit Freisetzung zahlreicher Mediatoren induziert. Postoperative Infektionen und Revisionsoperationen sind ebenfalls als Risikofaktoren für POCD identifiziert worden [13].
Es wird kontrovers diskutiert, inwieweit die intraoperative Embolisation, sei es gasförmig oder durch artheromatöses Material, zur Entwicklung von POCD bei Patienten mit kardio- oder gefäßchirurgischen Eingriffen beiträgt. Während einige Autoren eine Korrelation zwischen früher kognitiver Funktionsstörung und der Anzahl von Mikroembolien nachweisen konnten, zeigten sich in anderen Studien keine Zusammenhänge [22]. Eine mögliche Erklärung besteht darin, dass Patienten mit zerebrovaskulärer Erkrankung vulnerabler für eine Schädigung durch Mikroembolien sind, so dass sich hier eine Kombination von patienten- und operationsbedingten Risikofaktoren findet.

Hypotension/Hypoxämie: Auch wenn es wahrscheinlich ist, dass ausgeprägte Phasen mit Hypotension und/oder Hypoxämie zur Entwicklung von POCD beitragen, ist der wissenschaftliche Beweis für einen eindeutigen Zusammenhang bisher nicht gelungen [8]. Allerdings ist zu ergänzen, dass methodische Unzulänglichkeiten (in mehreren Studien wurde der wenig sensitive MMSE verwandt) und ethische Gründe eine abschließende Antwort bisher nicht zulassen.

Extrakorporale Zirkulation: Nachdem in älteren Beobachtungsstudien POCD als Langzeitkomplikation nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine identifiziert worden war, galt der Einsatz extrakorporaler Zirkulation als ein Risikofaktor. Aktuelle Untersuchungen widerlegen diese Schlussfolgerung. In einer randomisierten Studie konnte ca. 3 Monaten nach On- oder Off-pump-Koronarintervention kein Unterschied in der kognitiven Leistung bei älteren Hochrisikopatienten nachgewiesen werden [34]. Selnes konnte in einer prospektiven kontrollierten Studie zeigen, dass sich die Inzidenz von POCD im Langzeitverlauf nach 3 Jahren bei Patienten, die eine On-pump-, eine Off-pump- oder eine angiologische Koronarintervention hatten, nicht unterschied [24]. Im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe hatten alle Patientengruppen eine signifikant schlechtere kognitive Ausgangsleistung. Die Autoren folgerten, dass die Morbidität der Patienten wesentlicher für die Ausprägung des POCD war als die koronarchirurgische Intervention. In einer aktuellen Studie derselben Arbeitsgruppe konnten im Langzeitverlauf von 6 Jahren ebenfalls keine Unterschiede zwischen CABG-Patienten und Patienten mit koronarer Herzerkrankung ohne Operation aufgezeigt werden [35]. Auch Sweet und Mitarbeiter kommen zur Schlussfolgerung, dass eine koronarchirurgische Intervention nicht mit einem erhöhten Risiko für POCD nach 1 Jahr verbunden ist [36]. Patienten mit CABG sowie nicht operierte Koronarpatienten zeigten im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe zwar in 4 kognitiven Tests schlechtere Ergebnisse nach 3 Wochen. Nach 4 Monaten fand sich im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe ein unterschiedliches Muster mit teilweise verbesserter als auch teilweise verschlechterter Leistung. Nach 1 Jahr waren die CABG-Patienten sogar in einem Test den nicht operierten Koronarpatienten überlegen.

Merke: Patienten, die sich einer koronarchirurgischen Intervention unter Benutzung der Herz-Lungen-Maschine unterziehen, haben kein erhöhtes Risiko für kognitive Dysfunktionen im Vergleich zu anderen koronarkranken Patienten im Langzeitverlauf.

Anästhesie: Der Einfluss der Anästhesie auf die Entwicklung von POCD beim Menschen ist nicht direkt untersucht worden. Zum einen ist in den großen kontrollierten Inzidenzstudien das Anästhesieregime nicht standardisiert worden, zum anderen lassen sich der Einfluss der Anästhesie, der Krankheit, der Hospitalisation und des operativen Eingriffes nicht eindeutig differenzieren. Es gibt allerdings tierexperimentelle Untersuchungen an Ratten, die einen verminderten Lerneffekt bei der räumliche Orientierung auch noch nach 2 Monaten bei anästhesierten Tieren im Vergleich zu nicht anästhesierte Tieren nachweisen [37]. Diese Effekte gehen weit über die pharmakologisch zu erwartende Dauer hinaus und waren altersabhängig.
Es ist bekannt, dass mit zunehmender Anästhesiedauer die Inzidenz von POCD in der Frühphase

steigt [13]. Zahlreiche Studien sind durchgeführt worden, um zu klären, ob eine Regionalanästhesie im Vergleich zu einer Allgemeinanästhesie Vorteile in Hinsicht auf die Entwicklung von POCD bietet. Während ein regionalanästhesiologisches Verfahren in der frühen postoperativen Phase Vorteile bieten mag, zeichnet sich in der Langzeitbeobachtung kein Unterschied zur Allgemeinanästhesie ab [8]. In einer kontrollierten Studie konnte zwar nach 7 Tagen weniger POCD nach Regionalanästhesie nachgewiesen werden [38]. Nach drei Monaten bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Autoren wiesen darauf hin, dass es aufgrund der Randomisierung Schwierigkeiten bei der Rekrutierung der Patienten gab, und schätzten, dass aufgrund der ablehnenden Haltung der Patienten ca. nur die Hälfte der geplanten Stichprobe eingeschlossen werden konnte. Heyer und Mitarbeiter fanden bei Patienten, die sich einer Karotis-Thrombendarteriektomie in zervikaler Plexusanästhesie unterzogen, eine vergleichbare Inzidenz an POCD, wie sie für Patienten in Allgemeinanästhesie beschrieben war [39]. Ergänzend muss erwähnt werden, dass die Patienten intraoperativ Fentanyl und Dexmedetomidine zur Sedierung erhielten.
Enlund und Mitarbeiter untersuchten, ob sich die kognitive Leistung nach intravenöser oder balancierter Anästhesie unterschied. Sie konnten 4-8 Wochen nach dem chirurgischen Eingriff keine Unterschiede zwischen den Gruppen nachweisen [40].

Merke: Nach bisherigen Erkenntnissen zeigen Patienten mit regionalanästhesiologischen Verfahren eine niedrige POCD-Inzidenz innerhalb der 1. postoperativen Woche. Kurwirksame Substanzen sollten bei der Durchführung von Allgemeinanästhesien bei Patienten >60 Jahre bevorzugt werden.

Hypothermie: Im Gegensatz zu einigen älteren Studien, die einen protektiven Effekt einer Hypothermie während der HLM beschrieben, konnte kein Vorteil einer mäßigen Hypothermie nachgewiesen werden im Vergleich zur normothermen Kontrollgruppe, sofern auf eine Phase des aktiven Wiedererwärmens verzichtet wurde [41].

Postoperativer Schmerz: In einer prospektiven Studie an geriatrischen Patienten konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit vom Verfahren zur postoperativen Analgesie das Risiko für POCD variierte [42]. So fand sich bei der intravenösen Patienten-kontrollierten Opioid-Analgesie ein höheres Risiko als unter oraler Opioidapplikation oder einem neuraxialen Verfahren. Einschränkend zur Interpretation der Ergebnisse muss erwähnt werden, dass es sich nicht um ein randomisiertes Studiendesign handelte. In der Untersuchung von Johnson et al. wiesen Patienten mit postoperativer Opioidtherapie, wobei nicht zwischen oraler oder intravenöser Gabe unterschieden wurde, oder mit postoperativer Epiduralanalgesie, ebenfalls vermehrt POCD auf [26]. Da es sich um eine prospektive Kohortenanalyse handelte, in der Anästhesieverfahren und operativer Eingriff nicht randomisiert waren, vermuteten die Autoren, dass Patienten mit ausgedehnten Eingriffen eher Opiate und/oder ein rückenmarksnahes Verfahren erhielten.

Hospitalisation: In der ISPOCD-2-Studie konnte nachgewiesen werden, dass die Inzidenz von POCD nach kleinen chirurgischen Eingriffen bei Patienten, die hospitalisiert wurden, höher war als bei Patienten, die sich einem ambulanten Eingriff unterzogen [43]. Die Autoren hoben hervor, dass hierbei die neue Umgebung im Krankhaus ein möglicher Stressor sei. Sie gaben aber zu bedenken, dass gerade bei älteren Patienten eine verlängerte perioperative Beobachtungsphase von Vorteil sein könnte. Ihre Studie erlaube nur eingeschränkt eine Verallgemeinerung, da es sich nicht um einen randomisierten Studieneinschluss handle. So zeigten die ambulanten Patienten auch bessere Ausgangsscores für ihre selbstständigen Aktivitäten im Alltagsleben; die mittlere Anästhesiedauer war bei diesem Kollektiv ebenfalls kürzer.

Sonstiges: In den beiden umfangreichen internationalen Multicenterstudien der ISPOCD-Gruppe (13 Krankenhäuser aus 8 europäischen Ländern) wurde ein hochsignifikanter Zentrumseffekt gefunden [13,43]. Die Autoren schlussfolgerten, dass sich darin trotz standardisierter Einschlusskriterien die Vielzahl kleiner Einflussfaktoren, wie Charakteristika von Patienten und behandelndem Personal, unterschiedliche Ressourcen und Praktiken, die sich der exakten Kontrolle entzogen, summierte, die einen deutlichen, aber nicht quantifizierbaren Einfluss auf die Entwicklung bzw. Ausprägung von POCD innerhalb von 7 Tagen haben.
Zusammenfassend zeichnet sich in den bisherigen Untersuchungen ab, dass es patienten- und eingriffsbezogene Risikofaktoren für die Entwicklung von POCD gibt. Diese Faktoren wurden vorwiegend in prospektiven Beobachtungsstudien identifiziert. Da Anästhesieregime und operative Eingriffe nicht standardisiert waren, kann eine Gewichtung und ein klarer Kausalitätsbezug nicht vorgenommen werden. Bisher zeichnet sich ab, dass Unterschiede im anästhesiologischen Management für die Ausprägung

von POCD, welche länger als 7 Tage besteht, nur eine untergeordnete Rolle zu spielen scheinen.

Merke: Patienten mit umfangreichen chirurgischen Eingriffen zeigen eine höhere Rate an POCD als Patienten nach kleinen, ggf. ambulanten Eingriffen.

Pathogenese

Für POCD in der Frühphase nach einer Anästhesie bis zu 24 h sind die Effekte von Hypnotika, die u.a. zur Amnesie führen, ursächlich mitverantwortlich.
Die eindeutige Pathogenese von länger persistierender POCD ist bisher nicht geklärt. Es gibt Hinweise, dass inflammatorische Faktoren eine entscheidende Rolle spielen könnten [20]. Unter physiologischen Bedingungen sind Zytokine im ZNS nahezu nicht nachweisbar. Unter pathologischen Konditionen, z.B. als Folge von Ischämien infolge von zerebralen Perfusionsdefiziten, werden sie rasch hochreguliert. Zerebrale Endothelzellen sind hierbei maßgeblich beteiligt. So kommt es in Abhängigkeit von der Größe des operativen Eingriffs zur Freisetzung von peripheren Zytokinen, wie dem Interleukin-6 (IL-6). Periphere Zytokine können einen vielfältigen Einfluss auf das zentrale Nervensystem haben und u.a. Befindlichkeit, Schlaf und kognitive Funktionen modifizieren. Interleukin-1β (IL-1β), Tumor-Nekrose-Faktor-α (TNF-α) und IL-6 entfalten ihre Wirkung direkt am zerebralen Endothel. Die Cyclooxygenase-2 (COX2) und Matrixmetalloproteinasen (MMPs) scheinen ebenfalls eine Rolle im inflammatorischen Geschehen im ZNS zu spielen.
Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien untermauern die inflammatorische Hypothese. Bei Nagetieren konnte nach Splenektomie eine gestörte Gedächtnisleistung und eine Aktivierung von Gliazellen und Expression von pro-inflammatorischen Zytokinen im Hippocampus nachgewiesen werden [44]. Die Expression von IL-6 nach Ligatur des Coecums oder Injektion von Lipopolysacchariden stieg mit zunehmendem Alter an [45]. Eine periphere Injektion von Escherichia coli führte bei 2 Jahre alten Ratten zu Gedächtnisstörungen; bei 3 Monate alten Tieren jedoch nicht. Es fand sich ein Anstieg von IL-1β im Hippocampus [46]. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass das Alter ein potenzierender Faktor ist, welcher die Wahrscheinlichkeit von kognitiven Störungen im Rahmen von immunologischen Reaktionen erhöht.
Als biochemische Marker für die Ausprägung von POCD wurden stabile Nitrite und Nitrate im Rahmen des NO-Stoffwechsels als auch das hirnspezifische Protein S100 untersucht [18]. Eine Erhöhung von NO-Produkten korrelierte bei Patienten nach Cholezystektomie mit der Ausprägung von POCD nach 4 Tagen.

Merke: Es zeichnet sich an tierexperimentellen Untersuchungen ab, dass die Freisetzung von pro-inflammatorisch aktiven Mediatoren im ZNS zu kognitiven Dysfunktionen postoperativ beiträgt.

Therapeutische Optionen/Interventionen

Trotz der Vielzahl von Beobachtungsstudien zu postoperativen kognitiven Störungen gibt es nur wenige Untersuchungen in Bezug auf mögliche Therapieoptionen. In einer systematischen Literaturrecherche über den Einfluss der postoperativen Schmerztherapie auf die Ausprägung von POCD kommen Fong und Mitarbeiter zur Schlussfolgerung, dass bisher kein Verfahren, ob regional oder systemisch oder in Bezug auf verschiedene Opioide, seine Überlegenheit demonstrieren konnte [47].
An Patienten mit koronarchirurgischen Eingriffen konnte in einer kontrolliert randomisierten Studie aufgezeigt werden, dass eine Off-pump-Intervention nach 3 Monaten zu geringerer Einschränkung der kognitiven Funktion führte. In der Langzeitbeobachtung konnte weder 1 Jahr noch bis zu 5 Jahren postoperativ ein Unterschied zwischen den Gruppen gefunden werden [48]. Als präventive Strategie konnte Rubens die Normothermie während der extrakorporalen Zirkulation im Vergleich zu einer mäßigen Hypothermie identifizieren [41]. Das exakte intraoperative Glukosemanagement führte bei Nichtdiabetikern zu einer Verringerung von POCD [49]. Hingegen hatten hyperglykäme Episoden keinen Einfluss bei Diabetikern mit Koronarchirurgie. In einer kleinen randomisierten Studie erwies sich die kontinuierliche Lidocain-Infusion als protektiv in Bezug auf die Ausprägung von POCD innerhalb von 9 Tagen nach CABG [50].
Bei älteren Patienten mit Allgemeinanästhesie sollte kurzwirksamen Substanzen der Vorrang gegeben werden. Regionalanästhesiologische Verfahren, insbesondere ohne Sedativa, können dazu führen, die Inzidenz von POCD innerhalb der 1. Woche postoperativ zu senken. Es ist unwahrscheinlich, dass die Wahl des Anästhesieverfahrens den Langzeitverlauf von POCD beeinflusst. Farag et al. untersuchten, ob eine Steuerung der Hypnosetiefe mittels bispektralen Indexes die psychomotorischen Funktionen beeinflusst [51]. Sie zeigten auf, dass die Gruppe mit der tieferen Hypnose, deren bispektrale Indexwerte unter dem vom Hersteller empfohlenen Grenzwert lagen, die besseren Ergebnisse in der psychomotorischen und mentalen Informationsverarbeitung nach 4-6 Wochen zeigte. Es sind weitere Studien erforder-

lich, um zu klären, ob diese Ergebnisse zu verallgemeinern sind.

Merke: Es fehlen umfangreiche kontrollierte Studien, die eine Verallgemeinerung von Empfehlungen zu Therapieoptionen bisher erlauben. Ein sorgfältiges anästhesiologisches Management unter Berücksichtigung des Glukosebedarfs hat sich als günstig erwiesen. Eine adäquate zerebrale Perfusion und Oxygenierung ist wesentlich, auch wenn der strenge wissenschaftliche Beweis für einen positiven Effekt bisher fehlt.

Schlussfolgerungen

Aus den bisherigen Untersuchungen zeichnet sich ab, dass das postoperative kognitive Defizit eine ernstzunehmende Komplikation der chirurgischen Intervention mit Anästhesie ist. Sie tritt vorwiegend nach umfangreichen Eingriffen auf. Patienten mit hohem Lebensalter und Co-Morbidität sind besonders gefährdet. POCD ist innerhalb der 1. Woche nach der Operation am stärksten ausgeprägt und zeigt einen transienten Charakter mit möglicher Restitutio ad integrum.

Wesentlich ist, dass dieses Forschungsgebiet mit einer Vielzahl an methodischen, bisher ungelösten Herausforderungen verbunden ist. Das umfasst den Einfluss der verschiedenen operativen Verfahren sowie der unterschiedlichen Teilnehmer als auch der Wahl einer geeigneten Kontrollgruppe; die Vielfalt, Anzahl und Spannbreite der zur Verfügung stehenden neuropsychologischen Tests mit einer unterschiedlichen Empfindlichkeit gegenüber Lerneffekten; und last but not least die unterschiedlichen Definitionen von POCD. Es liegen nur wenige kontrollierte Studien vor. Ein direkter Studienvergleich ist meist nicht möglich. Eine klare Abgrenzung von POCD zur postoperativen deliranten Störung ist in vielen Studien nicht eindeutig berücksichtigt worden. Perspektivisch sind prospektiv kontrollierte, randomisierte Untersuchungen mit ausreichender Teilnehmerzahl unter Einschluss einer geeigneten Kontrollgruppe unabdingbar, um dezidiert den Einfluss des operativen Vorgehens, des Anästhesieverfahrens und insbesondere auch therapeutischer Möglichkeiten zu untersuchen. Inwieweit die Information des Patienten über POCD als auch ein mentales Training in der postoperativen Phase einen positiven Effekt haben, ist bei derzeitigem Kenntnisstand nicht zu beantworten.

Literatur

1. **Bedford PD.** Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. Lancet 1955;259-263.
2. **Parikh SS,Chung F.** Postoperative delirium in the elderly. Anesth Analg 1995;80:1223-1232.
3. **Haase U, Rundshagen I.** Pharmacotherapy-physostigmine administered post-operatively. Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther 2007;42: 188-189.
4. **Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM.** Neuropsychologic change after cardiac surgery: A critical review. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996;10:105-112.
5. **Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P, Parkes KR.** Cognitive failure questionnaire and its correlates. Br J Clin Psychol 1982;21:1-16.
6. **Wagle AC, Berrios GE, Ho L.** The cognitive failures questionnaire in psychiatry. Compr Psychiatry 1999;40:478-484.
7. **Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA.** Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 1995;59:1289-1295.
8. **Newman S, Stygall J, Hirani S, Shaefi S, Maze M.** Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery. Anesthesiology 2007;106:572-590.
9. **Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.** „Mini-Mental State“: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J. Psychiatr Res 1975;12:189-198.
10. **Helkala E-L, Hallikainen M, Alhainen K, Heinonen H, Tuomilchto J, Soininen H, et al.** Usefulness of repeated presentation of Mini-Mental State Examination as a diagnostic procedure – a population based study. Acta Neurol Scand 2002;106:341-346.
11. **Erzigkeit H. SKT** Manual. Weinheim, Germany: Beltz Test GmbH; 1989.
12. **Kim YS, Nibbelink DW, Overall JE.** Factor structure and scoring of the SKT test battery. J Clin Psychol 1993;49:61-71.
13. **Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, et al.** Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. Lancet 1998;251:857-861.
14. **Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD, Croughwell ND, Clancy CP, Smith RL, et al.** Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. Ann Thorac Surg 1996;61:1342-1347.
15. **Dressler I, Fritzsche I, Spies C, Cortina K, Rundshagen I.** Psychomotor dysfunction after remifentanil/propofol anaesthesia. Eur J Anaesthesiol 2007;24:347-354.
16. **Chung F, Kayumov L, Sinclair DR, Edward R, Moller HJ, Shapiro CM.** What is the driving performance of ambulatory surgical patients after general anesthesia? Anesthesiology 2005;103:951-956.
17. **Ward B, Imarengiaye C, Peirovy J, Chung F.** Cognitive function is minimally impaired after ambulatory surgery. Can J Anaesth 2005;52:1017-1021.
18. **Iohom G, Szarvas S, Larney V, O'Brien J, Buckley E, Butler M, et al.** Perioperative plasma concentrations of stable nitric oxide products are predictive of cognitive dysfunction after laparoscopic cholecystectomy. Anesth Analg 2004;99:1245-1252.
19. **Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentowl P, Hanning CD, Rasmussen H, Kristensen PA, et al.** Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. Acta Anaesthesiol Scand 2000;44:1246-1251.
20. **Caza N, Taha R. Qi Y, Blaise G.** The effects of surgery and anesthesia on memory and cognition. In: Sossin WS, Lacaille JC, Castellucci VF, Belleville S (eds.). Progress in Brain Research, Vol. 169. Elsevier B.V.; 2008:409-422.
21. **Rubens FD, Boodhwani M, Nathan H.** Interpreting studies of cognitive function following cardiac surgery: a guide for surgical teams. Perfusion 2007;22:185-192.
22. **Selnes OA, McKhann GM, Borowicz LM, Grega MA.** Cognitive and neurobehavioral dysfunction after cardiac bypass procedures. Neurol Clin 2006;24:133-145.
23. **Müllges W, Berg D, Schmidtke A, Weinacker B, Toyka KV.** Early natural course of transient encephalopathy after coronary artery bypass grafting. Crit Care Med 2000;28:1808-1811.
24. **Selnes OA, Grega MA, Bayley MM, Pham L, Zeger S, Baumgartner WA, et al.** Neurocognitive outcomes 3 years after coronary artery bypass surgery: A controlled study. Ann Thorac Surg 2007;84:1885-1896.

25. Potter GG, Plassman BL, Helms MJ, Steffens DC, Welsh-Bohmer KA. Age effects of coronary artery bypass graft on cognitive status change among elderly male twins. Neurology 2004;63:2245-2249.
26. Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, Houx P, Kortilla K, et al. Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. Anesthesiology 2002;96:1351-1357.
27. Ancelin M-L, De Roquefeuil G, Ledesert B, Bonnel F, Cheminal J-C, Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. Br. J Psychiatry 2001;178:360-366.
28. Ho PM, Arciniegas DB, Grigsby J. McCarthy M, McDonald GO, Moritz TE, et al. Predictors of cognitive decline following artery bypass graft surgery. Ann Thorac Surg 2004;77:597-603.
29. Goto T, Baba T, Ito A, Maekawa K, Koshiji T. Gender differences in stroke risk among the elderly after coronary artery surgery. Anesth Analg 2007;104:1026-1022.
30. Heyer EJ, DeLaPaz R, Halazun HJ, Rampersad A, Sciacca R, Zurika J, Benvenisty AI. Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. Neurosurgery 2006;58:474-480.
31. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, et al. Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. Anesthesiology 2007;106:423-430.
32. Rasmussen LS, Siersma VD, ISPOCD Group. Postoperative cognitive dysfunction: True deterioration versus random variation. Acta Anesthesiol Scand 2004;48:1137-1143.
33. Wolf OT. The influence of stress hormones on emotional memory: Relevance for psychopathology. Acta Psychologica 2008;127:513-531.
34. Ostergaard Jensen B, Hughes P, Rasmussen LS, Pedersen PU, Steinbrüchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: A randomized trial. Circulation 2006;113:2790-2795.
35. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Luu DP, Zeger SL, Baumgartner WA, et al. Cognition 6 years after surgical or medical therapy for coronary artery disease. Ann Neurol 2008;63:581-590.
36. Sweet JJ, Finnin E, Wolfe PL, Beaumont JL, Hahn E, Marymont J, et al. Absence of cognitive decline one year after coronary bypass surgery: Comparison to nonsurgical and healthy controls. Ann Thorac Surg 2008;85:1571-1578.
37. Culley DJ, Baxter M, Yukhanov R, Crosby G. The memory effects of general anesthesia persist for weeks in young and aged rats. Anesth Analg 2003;96:1004-1009.
38. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersma VD, Vila P. et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study on regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:260-266.
39. Heyer EJ, Gold MI, Kirby EW, Zurica J, Mitchell E, Halazun HJ, et al. A study of cognitive dysfunction in patients having carotid endarterectomy performed with regional anesthesia. Anesth Analg 2008;107:636-642.
40. Enlund M, Mentell O, Flenninger A, Hornemann G, Ronquist G. Evidence of cerebral dysfunction associated with isoflurane or propofol based anaesthesia for orthognatic surgery, as assessed by biochemical and neuropsychological methods. Ups J Med Sci 1998;103:43-59.
41. Rubens FD, Nathan H. Lessons learned on the path to a healthier brain. Dispelling the myths and challenging the hypotheses. Perfusion 2007;22:153-160.
42. Wang Y, Sands LP, Vaurio L, Mullen EA, Leung JM. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. Am J Geriatr Psychiatry 2007;15:50-59.
43. Canet J, Raeder J, Rasmussen LS, Enlung M, Kuipers HM, Hanning CD, et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. Acta Anaesthesiol Scand 2003;47:1204-1210.
44. Wan Y, Xu J, Ma D, Zeng Y, Cibelli M, Maze M. Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. Anesthesiology 2007;106:436-443.
45. Saito H, Scherwood ER, Varma TK, Evers BM. Effects of aging on mortality, hypothermia, and cytokine induction in mice with endotoxemia or sepsis. Mech Ageing Dev 2003;124:1047-1058.
46. Barrientos RM, Higgins EA, Biedenkapp JC, Sprunger DB, Wright-Hardesty KJ, Watkins LR, et al. Peripheral infection and aging interact to impair hippocampal memory consolidation. Neurobiol Aging 2006;27:723-732.
47. Fong HK, Sands LP, Leung JM. The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: A systemic review. Anesth Analg 2006;102:1255-1266.
48. Van Dijk D, Spoor M, Hijman R, Nathoe HM, Borst C, Jansen EWL, et al. Cognitive and cardiac outcomes 5 years after off-pump vs. on-pump coronary artery bypass graft surgery. JAMA 2007;297:701-708.
49. Puskas F, Grocott HP, White WD, Mathew JP, Newman MF, Bar-Yosef S. Intraoperative hyperglycemia and cognitive decline after CABG. Ann Thorac Surg 2007;84:1467-1473.
50. Wang D, Wu X, Li J, Xiao F, Liu X, Meng M. The effect of lidocain on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. Anesth Analg 2002;95:1134-1341.
51. Farag E, Chelune GJ, Schubert A, Mascha EJ. Is depth of anesthesia, as assessed by the bispectral index, related to postoperative cognitive dysfunction and recovery? Anesth Analg 2006;103:633-640.

ZERTIFIZIERTE FORTBILDUNG CME CONTINUING MEDICAL EDUCATION

ANTWORTEN CME

6 | 08 HEFT 6/2008

Frage 1: b	Frage 6: a
Frage 2: c	Frage 7: a
Frage 3: b	Frage 8: a
Frage 4: e	Frage 9: a
Frage 5: a	Frage 10: e

Korrespondenzadresse:
Priv.-Doz. Dr. med. Ingrid Rundshagen
Universitätsklinik für Anästhesiologie
und operative Intensivmedizin
Charité - Universitätsmedizin Berlin
Campus Virchow-Klinikum und
Campus Charité Mitte
Augustenburger Platz 1
13353 Berlin
Deutschland
Tel.: 0049 (0)30 450631217
Fax: 0049 (0)30 450551909
E-Mail: ingrid.rundshagen@charite.de

MULTIPLE-CHOICE-FRAGEN (CME 11/2008)

1. Ein Patient stellt sich 4 Wochen nach einer Allgemeinanästhesie für einen intrakraniellen Eingriff in der Anästhesiesprechstunde bei Ihnen vor und klagt über zunehmende Gedächtnisstörungen. Welche Antwort trifft nicht zu?

a) Der Patient wird zu einem Neurologen oder Neurochirurgen überwiesen
b) Der Patient wird ohne weitere Maßnahmen in 3 Monaten zur Verlaufskontrolle wieder einbestellt
c) Es wird die Diagnose einer postoperativen kognitiven Dysfunktion differentialdiagnostisch erwogen
d) Es wird Einsicht in die Krankenakte genommen
e) Der Patient wird über mögliche verschiedene Ursachen der Gedächtnisstörung aufgeklärt.

2. Welche Aussage zur postoperativen kognitiven Dysfunktion ist richtig?

a) Die Inzidenz für POCD ist nach kleinen chirurgischen Eingriffen hoch
b) Neuropsychologische Testverfahren ermöglichen eine eindeutige Definition von POCD
c) Es handelt sich um eine Diagnose, die häufiger für ältere Patienten gestellt wird
d) POCD tritt bei Kindern nicht auf
e) Unter der Diagnose einer postoperativen kognitiven Funktionsstörung werden alle kognitiven Funktionsstörungen nach Operationen erfasst.

3. Welche Aussage zur Inzidenz von POCD ist richtig?

a) Die Inzidenz von POCD wird in kontrollierten randomisierten Studien falsch niedrig angegeben
b) Patienten mit „Off-pump"-Koronarchirurgie haben eine niedrigere Inzidenz von POCD im Langzeitverlauf als Patienten, die unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine an den Koronarien operiert wurden
c) Kontrollierte Untersuchungen an Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen zeigen die Relevanz von POCD als Langzeitkomplikation als Folge einer Allgemeinanästhesie
d) Bei Patienten mit Demenz ist die Inzidenz von POCD hoch
e) Als patientenbezogener Risikofaktor wurde Alkoholkonsum identifiziert.

4. Ein 75jähriger Patient hat in der Mini-Mental-State Examination (MMSE) präoperativ einen altersentsprechenden Normwert. Nach einer Hüftoperation in Regionalanästhesie und zusätzlicher Sedierung mit Midazolam zeigt sich zwei Wochen nach der Operation ein identisches Ergebnis im MMSE. Welche Aussage trifft zu?

a) Aufgrund des Lerneffektes kann ein kognitives Defizit nicht sicher ausgeschlossen werden
b) POCD kann bei diesem Patienten sicher ausgeschlossen werden
c) Der Patient gehört aufgrund seiner Begleiterkrankungen nicht zur Risikogruppe für POCD
d) Der Patient hat kein Motivationsproblem, weil die Ergebnisse in beiden MMSE identisch sind
e) Das Risiko für POCD nach Hüftoperationen ist sehr gering.

5. Es gibt eine Vielzahl an neuropsychologischen Testbatterien zur Quantifizierung von POCD. Welche Aussage ist richtig?

a) Die Testbatterie der ISPOCD-Studiengruppe ist den neuropsychologischen Tests, die in der Konsensusempfehlung von 1996 aufgeführt wurden, überlegen
b) Der Critical-Failure-Questionaire ist hochspezifisch für die Erfassung von POCD
c) Nach Konsensusempfehlungen aus dem Jahre 1996 wurden diese in nachfolgenden Studien einheitlich umgesetzt
d) Die Angaben über die Inzidenz von POCD variiert in Abhängigkeit von den verwendeten statistischen Kriterien
e) Es gibt eine deutliche Übereinstimmung zwischen den neuropsychologischen Testergebnissen und den Patientenangaben im Critical-Failure-Questionaire.

6. Ein 82jähriger rüstiger Patient stellt sich in der Prämedikationsambulanz vor. Er möchte seine Entscheidung für das Narkoseverfahren zur Karotis-Thrombendarteriektomie (zervikale Plexusanästhesie plus Sedierung versus Allgemeinanästhesie) von dem Risiko für POCD abhängig machen. Anamnestisch wird von zwei transitorischen ischämischen Attacken berichtet. Welche Aussage trifft zu?

a) Sie raten dem Patienten davon ab, die Operation durchführen zu lassen
b) Wenn der Patient altersentsprechende Normwerte im Mini-Mental-State-Test zeigt, ist das Risiko für POCD vernachlässigbar gering
c) Das Risiko für POCD beträgt bei Eingriffen in Allgemeinanästhesie ca. 15 % in der 1. postoperativen Woche
d) Ein Risiko für POCD besteht bei Eingriffen in Regionalanästhesie nicht
e) Der Patient hat ein erhöhtes Risiko für POCD.

7. Sie werden während des Bereitschaftsdienstes am Wochenende zu einem Patienten gebeten, der nach einem kardiochirurgischen Eingriff agitiert und nicht zur Situation orientiert ist. Die Ehefrau des Patienten ist überzeugt, dass dieses eine Folge der Allgemeinanästhesie ist und ihr Mann sie deshalb nun nicht erkennt. Welche Aussage ist richtig?

a) Da der Patient seine Ehefrau nicht erkennt, liegt eine Störung des Langzeitgedächtnisses im Rahmen von POCD vor
b) Sie empfehlen dem kardiochirurgischen Kollegen, eine umfangreiche neuropsychologische Testbatterie entsprechend der Konsensusempfehlung zu benutzen, um das Ausmaß der kognitiven Funktionsstörung zu quantifizieren
c) Sie weisen die Ehefrau darauf hin, dass POCD in der 1. Woche postoperativ nicht durch die Allgemeinanästhesie bedingt sein kann
d) Delirante Zustandsbilder nach kardiochirurgischen Eingriffen bedürfen einer differentialdiagnostischen Abklärung
e) Sie empfehlen, den mittleren arteriellen Druck des Patienten zu erhöhen.

8. Welche therapeutische Strategien haben zur Verminderung des postoperativen kognitiven Defizits beigetragen? Welche Aussage ist richtig?

a) Mentales Training vor dem Eingriff vermindert die Inzidenz von POCD
b) Mentales Training nach dem Eingriff vermindert die Inzidenz von POCD
c) Ein Glukoseregime im Normbereich während der Operation vermindert bei Diabetikern das Risiko von POCD
d) Ein Glukoseregime im Normbereich während der Operation vermindert bei Nicht-Diabetikern das Risiko von POCD
e) Keine der Antworten ist richtig.

9. Im Rahmen eines Gutachterprozesses sollen sie zu folgendem Sachverhalt Stellung nehmen. Eine 22jährige Patientin beklagt ausgeprägte Gedächtnisstörungen, in deren Folge sie ihren Arbeitsplatz verloren hat, nachdem bei ihr ein Kaiserschnitt in Vollnarkose durchgeführt worden war. Welche Aussage ist richtig?

a) Da die Patientin jünger als 60 Jahre ist, besteht kein Risiko für eine postoperative kognitive Funktionsstörung
b) Das kognitive Defizit ist Folge der Operation
c) Es ist nicht ausgeschlossen, dass bei einer 22jährigen eine Gedächtnisstörung nach Allgemeinanästhesie auftritt
d) Die Patientin leidet unter einer psychosomatischen Störung
e) Sie lehnen das Gutachten ab und schlagen einen Neurologen als Gutachter vor.

10. Der postoperative Verlauf kann durch das Auftreten einer postoperativen kognitiven Dysfunktion gestört sein. Differentialdiagnostisch ist das Delir abzugrenzen. Welche Aussage trifft zu?

a) Patienten mit POCD zeigen einen gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus
b) Patienten mit Delir zeigen eine wechselnde Bewusstseinslage
c) Das Delir ist im Gegensatz zu POCD eine transiente Störung
d) Der Symptomkomplex der POCD umfasst auch Halluzinationen
e) Patienten mit POCD haben ein Alkoholproblem.

Für den **September CME-Kurs** „Wann ist eine HIT eine HIT?“ verwenden Sie bitte die **PIN-Nummer: 090877**

Teilnahmebedingungen an der zertifizierten Fortbildung (CME)

Zur kostenfreien Teilnahme müssen Sie den o.a. Kurs mit der folgenden **PIN-Nummer** buchen: **110833**

Je Fortbildungsbeitrag ist ein Satz von Multiple-choice-Fragen zu beantworten. Entsprechend den Bewertungskriterien der Bayerischen Landesärztekammer erhalten Sie zwei Fortbildungspunkte, wenn Sie mindestens 70% der Fragen zutreffend beantwortet haben. Bei 100% richtiger Antworten erhalten Sie drei Fortbildungspunkte. Die richtigen Antworten werden unmittelbar nach Einsendeschluss in dieser Zeitschrift bekanntgegeben. Die Fortbildungspunkte werden auch von den anderen Ärztekammern, gemäß den jeweiligen Bestimmungen, anerkannt. **Einsendeschluss: 31.01.2009**

Weitere Informationen: Stephanie Peinlich,

Tel.: 0911 9337823, E-Mail: speinlich@dgai-ev.de

www.my-bda.com