

Redaktion

S. Kreuer, Homburg/Saar
B. Pannen, Düsseldorf

R. Haseneder · E. Kochs · B. Jungwirth

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München

Postoperative kognitive Dysfunktion

Mögliche neuronale Mechanismen und praktische Konsequenzen für den klinischen Alltag

Obwohl seit mehr als 50 Jahren Relevanz und Implikationen der postoperativen kognitiven Dysfunktion („postoperative cognitive dysfunction“, POCD) diskutiert werden, fehlt immer noch ein Konsens bezüglich der verwendeten Tests, der Definition pathologischer Werte und des empfohlenen Zeitpunkts der Testung. Zwar geht die POCD meist mit subtilen Veränderungen einher, doch sie ist mit relevanten Auswirkungen für die Betroffenen verbunden. Die Problematik ist umso bedeutsamer, da mit der POCD als schwerwiegende, v. a. bei älteren Patienten auftretende Komplikation aufgrund des steigenden Patientenalters immer häufiger gerechnet werden muss.

Hintergrund

Die POCD beschreibt Einschränkungen des Gedächtnisses und der intellektuellen Fähigkeiten, die nach einer Operation und/oder Anästhesie auftreten, über mehrere Wochen und Monate anhalten und nur mithilfe einer aufwendigen psychometrischen Testbatterie diagnostiziert werden können. Von der POCD abzugrenzen, sind das zentrale anticholinerge Syndrom (ZAS) und das postoperative Delir. Das ZAS tritt unmittelbar nach Beendigung der Anästhesie auf. Die Diagnose kann *ex juvantibus* durch die Gabe von Physostigmin, eines zentralen Cholin-

esteraseinhibitors, gesichert werden. Das postoperative Delir kann bettseitig diagnostiziert werden und hat seinen Häufigkeitsgipfel um den zweiten bis dritten postoperativen Tag. Die Erkennung und frühzeitige Behandlung des Delirs sind wichtig, da dieses in langfristig bestehende kognitive Dysfunktionen übergehen kann [45, 56].

Obwohl seit mehr als 50 Jahren die Relevanz und die Implikationen der POCD diskutiert werden, fehlt immer noch ein Konsens bezüglich der verwendeten Tests, der Definition pathologischer Werte sowie des empfohlenen Zeitpunkts der Testung [30, 54]. Wichtig ist, dass die POCD methodisch verlässlich nur diagnostiziert werden kann, wenn ein präoperativer Ausgangsbefund vorliegt. Obwohl die POCD meist mit subtilen Veränderungen einhergeht, ist sie doch mit relevanten Auswirkungen auf die Lebensqualität [43] und Arbeitsfähigkeit [69] der Patienten sowie mit einer erhöhten Mortalität [39] verbunden.

Epidemiologie

Die Inzidenz der POCD ist v. a. vom Alter der Patienten, vom postoperativen Untersuchungszeitpunkt und von der Art des Eingriffs abhängig. Bei älteren Patienten beträgt sie 25,8% 1 Woche und 9,9% 3 Monate nach einem nichtkardiologischen Eingriff, während 1 bis 2 Jahre danach keine erhöhte Inzidenz kog-

nitiver Defizite mehr nachweisbar ist [1, 38]. In der Altersgruppe zwischen 40 und 60 Jahren besteht zwar eine vergleichbare POCD-Häufigkeit unmittelbar nach der Klinikentlassung, bereits 3 Monate nach dem Eingriff lässt sich jedoch keine erhöhte Inzidenz kognitiver Defizite mehr feststellen [39]. Herzchirurgische Eingriffe weisen das höchste Risiko für POCD mit einer Inzidenz von bis zu 52% bei Entlassung und 42% 5 Jahre nach der Operation auf [44].

Ätiologie und Risikofaktoren

Die Ätiologie der POCD ist noch nicht vollständig erforscht und scheint am ehesten multifaktoriell zu sein. Als wichtige Risikofaktoren werden untersucht:

- patientenassoziierte Faktoren,
- operative Faktoren und
- anästhesiebezogene Faktoren.

Bei allen Studien bleiben das Alter (>60 Jahre) und ein niedriger Bildungsgrad als Risikofaktoren für die Entwicklung einer POCD bestehen; dies wird durch eine eingeschränkte kognitive Reserve dieser Patienten erklärt [36]. Neuere Untersuchungen zeigen, dass Patienten mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung im Sinne einer beginnenden Demenz und Patienten mit einem Polymorphismus des Apolipoprotein E häufiger an POCD leiden [5, 8]. Diese patientenbezogenen Risikofaktoren sind zwar

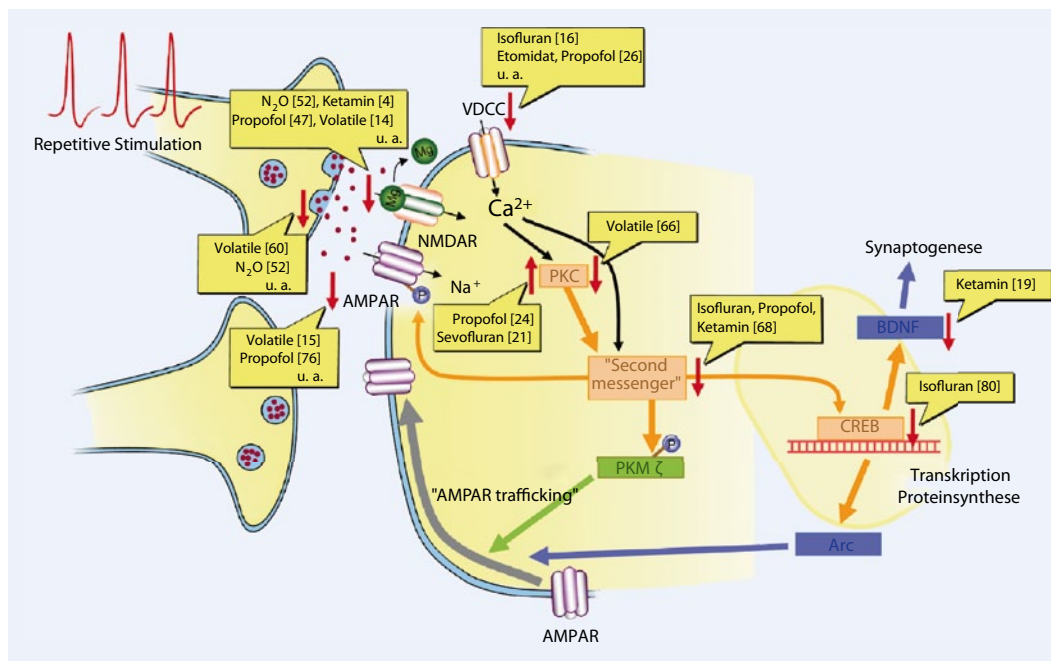


Abb. 1 Vereinfachte schematische Übersicht über die Mechanismen, die einer Langzeitpotenzierung zugrunde liegen, sowie exemplarisch deren Beeinflussung durch Anästhetika. AMPAR α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure-Rezeptor, Arc „activity-regulated, cytoskeleton-associated protein“, BDNF „brain-derived neurotrophic factor“, CREB „cAMP response element-binding protein“, N_2O Lachgas, NMDAR N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor, PKC Proteinkinase C, PKM ζ Protein kinase M ζ , VDCC „voltage-dependent calcium channel“ (spannungsabhängiger Kalziumkanal)

nicht zu ändern, jedoch ermöglicht ihre Kenntnis eine bessere Risikostratifizierung. Ferner können in diesem Hochrisikokollektiv gezielte Studien durchgeführt werden, um maßgeschneiderte neuroprotektive Strategien und Medikamente zu entwickeln.

Die Operationen mit einem hohen Risiko für POCD sind orthopädischer, gefäßchirurgischer und herzchirurgischer Art. Diese gehen mit einer erhöhten Gefahr für zerebrale Embolien, Hypoperfusion und Inflammation einher, werden allerdings auch häufig an Patienten im hohen Alter und mit zahlreichen Begleiterkrankungen durchgeführt. Eine Diskriminierung zwischen operativen und patientenbezogenen Faktoren ist schwierig und im Rahmen klinischer Studien nur mithilfe einer adäquaten Kontrollgruppe möglich. Auf diese Weise konnten Selnes et al. [63] zeigen, dass lang anhaltende kognitive Defizite in allen Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) gefunden wurden; dies war unabhängig davon, ob sie mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine operiert oder einer Angiographie unterzogen worden waren. Eine herzgesunde Kontrollgruppe wies keine kognitiven Defizite auf.

Zwar belegen einige tierexperimentelle Studien, dass Anästhetikaexposition in Nagetieren mit einer länger anhaltenden Minderung bestimmter kognitiver Leis-

tungen einhergehen kann [11, 12]. Etliche klinische Studien hingegen, die keine oder nur marginale Unterschiede in der POCD-Inzidenz nach Allgemein- vs. Regionalanästhesieverfahren zeigten, sprechen gegen die Allgemeinanästhesie als hauptsächlich auslösende Ursache [7, 34, 45, 53].

Neuronale Mechanismen

Die Veränderungen, die auf neuronaler Ebene zur Entstehung von postoperativen Kognitionseinschränkungen führen, sind nicht genau bekannt. Es existieren lediglich Hypothesen, die sich auf experimentelle Befunde stützen, nach denen Anästhetika Mechanismen der Gedächtnisbildung beeinträchtigen, die Gen- und Proteinexpression im zentralen Nervensystem (ZNS) verändern und neurodegenerative Vorgänge verstärken können. Der chirurgische Reiz führt zur sog. Neuroinflammation, die ebenfalls eine längerfristige postoperative kognitive Leistungsminde- rung hervorrufen könnte.

Anästhetikaeinfluss

Synaptische Langzeitpotenzierung

Einer der wichtigsten neuronalen Mechanismen der Gedächtnisbildung ist die synaptische Langzeitpotenzierung („long-term potentiation“, LTP; [6]). Unter die-

ser Form der synaptischen Plastizität versteht man die Fähigkeit von Neuronen, nach repetitiver oder simultaner Stimulation länger dauernd (Stunden bis Tage) mit einer verstärkten Antwort zu reagieren. Am besten untersucht ist die LTP im Hippocampus, einer im Temporalappen lokalisierten Hirnregion, die für die Bildung v. a. des expliziten Gedächtnisses notwendig ist. Für die Initiierung der LTP ist eine Verstärkung des Kalziumeinstroms, v. a. durch N-Methyl-D-Aspartat(NMDA)-Rezeptoren und spannungsabhängige Kalziumkanäle notwendig (Abb. 1). Der vermehrte Kalziumeinstrom führt über verschiedene „Second-messenger“-Systeme zur Phosphorylierung und damit zur verstärkten Antwort der α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure(AMPA)-Rezeptoren. Das inhibitorische γ -Aminobuttersäure(GABA)-erge Transmittersystem gilt als wichtiger Modulator dieser Auslösemechanismen. Eine weitere Folge des erhöhten intrazellulären Kalziumgehalts ist die Rekrutierung extrasynaptisch lokalisierter AMPA-Rezeptoren im Bereich der postsynaptischen Membran [77]. Für eine tatsächlich länger dauernde Verstärkung der synaptischen Übertragung (sog. Spätphase-LTP) sind letzten Endes eine veränderte Transkription und Proteinbiosynthese verantwortlich. Diese beinhalten u. a. eine Hochregula-

tion des Transkriptionsfaktors „cAMP response element-binding protein“ (CREB) sowie die Freisetzung des Wachstumsfaktors „brain-derived neurotrophic factor“ (BDNF) und führen damit u. a. zur Synaptogenese.

Mittlerweile konnte belegt werden, dass Anästhetika Mechanismen der LTP auf unterschiedlicher Ebene beeinflussen. Während für die Beeinflussung von sowohl exzitatorischen als auch v. a. inhibitorischen ligandengesteuerten Ionenkanälen und spannungsabhängigen Kanälen durch Anästhetika breite experimentelle Evidenz besteht, ist eine Beeinflussung von Second-messenger-Systemen und Transkriptionsfaktoren durch Anästhetika zwar beschrieben, jedoch weit weniger umfangreich untersucht. Bisher konnte in vitro eine Hemmung der LTP durch zahlreiche Anästhetika gezeigt werden, wenn diese zum Zeitpunkt der LTP-Auslösung appliziert wurden [9, 42, 65]. Als entsprechendes In-vivo-Korrelat wird i. Allg. die Hemmung der Gedächtnisbildung während der Anästhetikaapplikation, also die erwünschte Amnesie, angenommen [9, 25, 33, 65]. Demgegenüber ist es jedoch vorstellbar, dass eine Beeinflussung v. a. der Spätphasemechanismen der LTP durch Anästhetika möglicherweise durchaus zu einer Kompromittierung von Gedächtnisbildungsmechanismen führt, die über die Dauer der Anästhetikaexposition hinausgehende Auswirkungen im Sinne einer POCD haben könnte [27].

Gen- und Proteinexpression

In den letzten Jahren konnte vielfach demonstriert werden, dass nach Anästhetikaexposition die Expression von sowohl Genen [51] als auch Proteinen [18, 48] verändert wird. Die hierzu durchgeführten Untersuchungen an unterschiedlichen Modellen wiesen dabei eine Herab-, aber auch eine Hochregulation verschiedener Proteine bis zu 72 h nach Anästhetikaexposition nach [18]. Hierbei sind u. a. Proteine betroffen, die wesentlich an der synaptischen Plastizität beteiligt sind. Welche Mechanismen jedoch zu diesen längerfristigen biochemischen Veränderungen führen und v. a. auch welche Bedeutung diese Veränderungen in vivo haben, ist nicht geklärt. Dies wird u. a. auch durch zwei vor Kurzem veröffentlichte Arbeiten

Anaesthesist 2012 · 61:437–443 DOI 10.1007/s00101-012-2024-2
© Springer-Verlag 2012

R. Haseneder · E. Kochs · B. Jungwirth

Postoperative kognitive Dysfunktion. Mögliche neuronale Mechanismen und praktische Konsequenzen für den klinischen Alltag

Zusammenfassung

Die postoperative kognitive Dysfunktion („postoperative cognitive dysfunction“, POCD) ist eine nach einem chirurgischen Eingriff auftretende, länger anhaltende Minderung der kognitiven Leistungsfähigkeit, die v. a. bei älteren Patienten auftritt. Die Ursachen der POCD sind höchstwahrscheinlich multifaktoriell; die genauen Mechanismen sind nach wie vor nicht bekannt. Die Hypothesen zur Entstehung der POCD stützen sich auf experimentelle Befunde, nach denen zum einen Anästhetika auf neuronaler Ebene Mechanismen der Gedächtnisbildung beeinträchtigen oder neurodegenerative Veränderungen bewirken können, zum anderen der chirurgische Reiz eine als Neuroinflammation

bezeichnete Reaktion hervorruft, die einer kognitiven Leistungsminderung zugrunde liegen könnte. Die wichtigste Strategie zur Vermeidung der POCD umfasst v. a. die perioperative Aufrechterhaltung einer möglichst physiologischen Homöostase des Patienten. Empfehlungen, bestimmte anästhesiologische Regime zu bevorzugen oder zu vermeiden, lassen sich aus der derzeitige Datenlage nicht ableiten.

Schlüsselwörter

Anästhetika · Gedächtnis · Neuronale Plastizität · Inflammation · Alzheimer-Erkrankung

Postoperative cognitive dysfunction. Possible neuronal mechanisms and practical consequences for clinical routine

Abstract

Postoperative cognitive dysfunction (POCD) presents as a long-lasting decline in cognitive function after a surgical procedure, predominantly occurring in elderly patients. The causes are most likely multifactorial with the exact mechanisms still unknown. Hypotheses of the causes of POCD are based on experimental evidence that anesthetics can impair mechanisms of learning and memory on a neuronal level and might lead to neurodegeneration. Additionally, surgery can result in neuroinflammation which could also underlie

POCD. The most important strategy to avoid POCD is to maintain the patient's physiological homeostasis perioperatively. According to the presently available clinical studies recommendations in favor or against certain anesthesiological procedures cannot be given.

Keywords

Anesthetics · Memory · Neuronal plasticity · Inflammation · Alzheimer disease

[35, 50] verdeutlicht: In beiden methodologisch sehr unterschiedlichen Arbeiten (unterschiedliche Spezies, Narkoseart und -dauer, Untersuchungszeitpunkt und -methode der kognitiven Testung) wurde zwar einheitlich nach der Anästhesie in vitro eine Hochregulation der NR₂B-Untereinheit des NMDA-Rezeptors im Hippocampus beschrieben. In vivo ging dies jedoch bei der einen Arbeit [50] mit einer Kognitionsverbesserung der Tiere, bei der anderen [35] mit einer Verschlechterung einher.

Neurodegenerative Mechanismen

Seit Längerem schon wird eine Anästhetikainteraktion mit den Signalwegen disku-

tiert, die auch an der Entstehung der wichtigsten neurodegenerativen Erkrankung im Alter, der Alzheimer-Erkrankung, beteiligt sind. Anästhetika könnten auf diesem Weg nicht nur zur Entwicklung einer POCD beitragen, sie könnten dadurch auch zu einem früheren und/oder ausgeprägteren Verlauf der Alzheimer-Demenz führen.

Ein wesentlicher Pathomechanismus der Alzheimer-Erkrankung ist die Anreicherung von Amyloidplaques im Extrazellulärraum neuronalen Gewebes. Diese Plaques setzen sich aus A β -Oligomeren zusammen, die nach β -Sekretase-vermittelter Abbau des Amyloidpräkursors (APP) in lösliche A β -Mono-

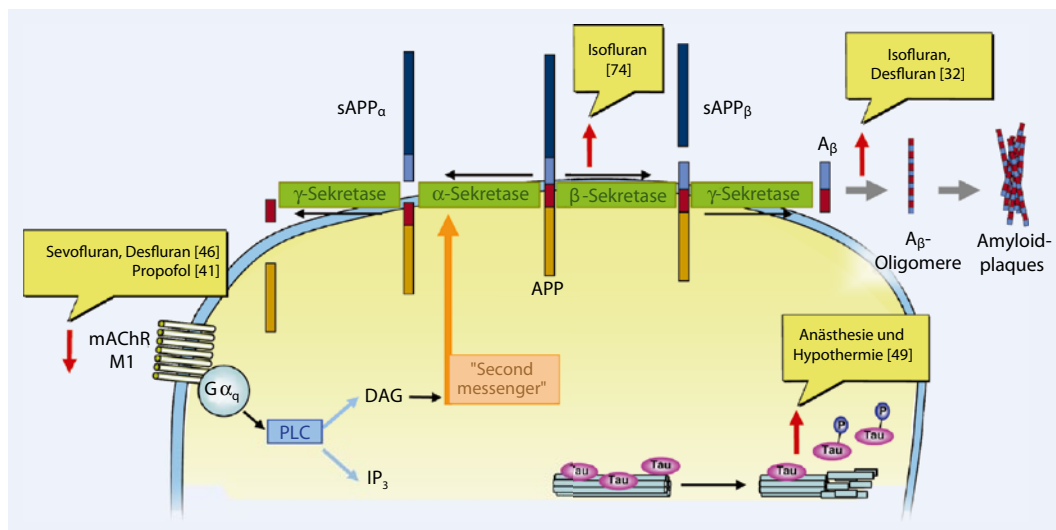


Abb. 2 Schematische Übersicht der wesentlichen Pathomechanismen der Alzheimer-Erkrankung und deren Beeinflussung durch Anästhetika. APP Amyloidpräkursorpotein, DAG Diacylglycerin, IP₃ Inositol-1,4,5-trisphosphat, mAChR M1 muskarinerges Acetylcholinrezeptor Typ M1, PLC Phospholipase C, sAPP lösliches Amyloidpräkursorpotein

mere entstehen (Abb. 2). Es konnte gezeigt werden, dass volatile Anästhetika in vitro direkt die Oligomerisierung von Aβ-Monomere in Aβ-Oligomere und damit Zytotoxizität verstärken [32]. Sowohl im In-vitro- als auch im Mausmodell [74] wurde beschrieben, dass volatile Anästhetika den Apoptose-Marker Caspase-3 erhöhen und dadurch einen verminderten Abbau der β-Sekretase mit konsekutiv vermehrter Bildung von Aβ-Oligomeren bewirken. Ein alternativer, nicht in pathogenen Spaltprodukten resultierender Abbau des APP erfolgt durch die α-Sekretase, ein Enzym, das u. a. nach Stimulation von muskarinergen Acetylcholinrezeptoren des M1-Typs und nachfolgender Aktivierung intrazellulärer Signalkaskaden vermehrt exprimiert wird. Eine Blockade dieser Rezeptoren, wie sie für verschiedene Anästhetika beschrieben ist [41, 46], könnte über eine Verminderung des apathogenen Abbaupaths zugunsten des pathogenen Abbaupaths zu einer vermehrten Anreicherung neurodegenerativer Plaques führen [59].

Ein weiterer Pathomechanismus der Alzheimer-Erkrankung besteht in der Phosphorylierung sog. τ-Proteine, die dadurch ihre physiologische Stabilisierungsfunktion für Mikrotubuli verlieren. In der Folge kommt es zu einer vermehrten intraneuralen Bildung sog. Alzheimer-Fibrillen. Planell et al. [49] konnten zeigen, dass es bei mit unterschiedlichen Substanzen narkotisierten Mäusen in Verbindung mit Hypothermie zu einer vermehrten Phosphorylierung von

τ-Proteinen kommt, wohingegen solche Effekte unter Normthermie nicht auftraten.

Die Dysregulation der intrazellulären Kalziumhomöostase stellt einen weiteren Mechanismus dar, der nicht nur im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung zu neurodegenerativen Veränderungen führt. In Zellkulturen wurde für Inhalationsanästhetika eine mit einer ausgeprägteren Apoptose einhergehende Erhöhung der zytosolischen Kalziumkonzentration beschrieben. Diese war durch eine Aktivierung des Inositol-1,4,5-trisphosphat(IP₃)-Rezeptors des endoplasmatischen Retikulums [73], des NMDA-Rezeptors und der Kalzium-ATPase des sarkoplasmatischen/endoplasmatischen Retikulums (SERCA1, [79]) verursacht.

Anästhetika interagieren also auf verschiedenen Ebenen mit neurodegenerativen Prozessen. Inwiefern diese Vorgänge jedoch von tatsächlicher klinischer Relevanz bei der Entwicklung einer POCD sind, konnte noch nicht dargelegt werden. Künftige klinische Studien, die z. B. mit funktioneller Bildgebung postoperative Veränderungen von Biomarkern, die mit neurodegenerativen Vorgängen assoziiert sind, untersuchen, könnten zur Klärung der In-vivo-Relevanz beitragen [70].

Neuroinflammation

Bei den bisher skizzierten Mechanismen ist die Anästhetikaexposition für die kognitive Beeinträchtigung verantwortlich. Wie im Abschn. „Ätiologie und Risiko-

faktoren“ erwähnt, sprechen jedoch etliche klinische Studien gegen die Allgemeinanästhesie als hauptsächlich auslösende Ursache der POCD. Aus diesem Grund wurde in den letzten Jahren zunehmend der chirurgische Reiz als (Mit-) Auslöser diskutiert. So konnte nachgewiesen werden, dass die durch den chirurgischen Reiz in Gang gesetzten Inflammationsvorgänge Veränderungen im ZNS bewirken, die an einer POCD-Entwicklung beteiligt sein könnten. Durch den chirurgischen Reiz werden zahlreiche Entzündungsmediatoren vermehrt freigesetzt. Die wichtigsten darunter sind Interleukin-1β (IL1β) und Tumornekrosefaktor-α (TNF-α). Die Transduktion dieses immunologischen Reizes von der Peripherie in das ZNS kann über verschiedene Mechanismen erfolgen: Ein direktes Eindringen der zirkulierenden Zytokine kann über das fenestrierte Endothel der zirkumventrikulären Organe oder mithilfe saturierbarer Transporter über die Blut-Hirn-Schranke erfolgen. Eine indirekte Weitergabe des Inflammationsreizes erfolgt einerseits über spezifische Zytokinrezeptoren an den Endothelzellen der neuronalen Kapillaren, andererseits über den Vagusnerv [13]. Astrozyten und Mikrogliazellen vermitteln eine Verstärkung des Entzündungsreizes. In der Folge kommt es zur Erhöhung von Entzündungsmediatoren im neuronalen Gewebe. Die neuronale Wirkung erfolgt über spezifische Rezeptoren [TNF-Rezeptor, IL1-Rezeptor und Prostaglandinrezeptor 3 (EP-R₃) u. a.], die über verschiedene Se-

cond-messenger-Systeme zu veränderter Aktivität von Transkriptionsfaktoren führen. Dies bewirkt letztlich eine kompromittierte neuronale Plastizität und neurodegenerative Vorgänge [2, 23].

In den letzten Jahren wurden einige Studien zur Interaktion von Anästhetika, chirurgischem Reiz und neuroinflammatorischen Vorgängen veröffentlicht. In einer Untersuchung von Cibelli et al. [10] im Mausmodell wiesen Tiere, die unter Narkose an einer Tibiafraktur operiert worden waren, erhöhte IL-1 β -Spiegel im Plasma und im ZNS sowie postoperative Gedächtnisdefizite auf. Tiere hingegen, die eine Narkose ohne Operation erhalten hatten, zeigten weder Gedächtnisdefizite noch erhöhte IL-1 β -Spiegel. Ebenso fanden sich keine postoperativen Gedächtnisdefizite bei Tieren, die keinen IL-Rezeptor exprimierten. Wan et al. [72] beschrieben, dass Ratten, an denen eine Splenektomie unter Neuroleptanästhesie vorgenommen worden war, im Vergleich zu Ratten, die nur eine Neuroleptanästhesie erhalten hatten, ein kognitives Defizit sowie u. a. erhöhte IL-1 β - und TNF- α -Spiegel aufwiesen. Terrando et al. [71] konnten in einem Mausmodell demonstrieren, dass durch einen chirurgischen Reiz erhöhte TNF- α -Konzentrationen eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von POCD spielen. Während bei den vorgenannten Studien jeweils der chirurgische Reiz die inflammatorischen Vorgänge triggerte und die Anästhesie darauf keinen wesentlichen Einfluss zu haben schien, führte in einer neuen Arbeit die Isoflurannarkose allein in einem Rattenmodell zu erhöhten IL-1 β -Spiegeln und verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit [31]. Die Kontroverse, inwiefern der chirurgische Reiz oder die Anästhesie bzw. eine bestimmte Kombination aus beiden die größte ursächliche Rolle für die Entwicklung einer POCD spielt, konnte also auch auf der Ebene neuroinflammatorischer Vorgänge bisher nicht abschließend geklärt werden.

Die in den vorangegangenen Abschnitten dargestellten Befunde lassen also verschiedene Theorien zu, wie sowohl Anästhetika als auch chirurgischer Reiz auf neuronaler Ebene zu einer postoperativ eingeschränkten Kognition führen können. Während initial v. a. die Anästhetika

exposition angeschuldigt wurde, Auslöser einer POCD zu sein, ergaben sich in den letzten Jahren zunehmend Hinweise darauf, dass auch der chirurgische Reiz selbst eine wichtige Rolle bei der POCD-Entwicklung spielen könnte. In diesem Zusammenhang soll auf die bestehende Evidenz dazu hingewiesen werden, dass Allgemeinanästhetika z. T. anti(neuro)-inflammatorisch [28, 75] und – zumindest im Rahmen einer zerebralen Ischämie – über verschiedene Mechanismen *neuroprotektiv* wirken können [22, 58]. Anästhetika und chirurgischer Reiz bewirken im ZNS also komplexe Veränderungen. Um die Frage definitiv beantworten zu können, welche dieser neuronalen Veränderungen nun tatsächlich schädlich für die Patienten sind, bedarf es noch umfangreicher wissenschaftlicher Anstrengungen.

Praktische Konsequenzen

Erweitertes Monitoring

Im klinischen Alltag stellt sich nun die Frage, wie das Auftreten von POCD reduziert werden kann. Wie eingangs erwähnt, ist es wichtig, die Hochrisikogruppe zu identifizieren, um bei diesen Patienten besonders auf die Aufrechterhaltung einer physiologischen Homöostase zu achten. Ferner könnte ein erweitertes Monitoring helfen, embolische Ereignisse oder hypoxische Phasen zu reduzieren. Bei kardiochirurgischen Eingriffen wird die Verwendung einer intraoperativen Echokardiographie empfohlen, um atheromatöse Abschnitte der Aorta zu identifizieren und durch ein angepasstes chirurgisches Vorgehen die postoperative Hirnleistungsfunktion zu verbessern [64]. Die Sauerstoffversorgung des Gehirns kann mithilfe der Nahinfrarotspektroskopie überwacht werden: Im Rahmen von kardiochirurgischen Eingriffen sind intraoperative Abfälle in der zerebralen Sättigung mit dem häufigeren Auftreten von POCD assoziiert [66]. Auch bei Schultereingriffen in „Beach-chair“-Position sind Abfälle der zerebralen Sättigung v. a. beim Aufsetzen beschrieben [37]. Allerdings fehlen prospektive, randomisierte Studien, die eine Verbesserung des kognitiven Outcome durch Neuromonitoring belegen, sodass zum gegenwärtigen

Zeitpunkt der routinemäßige Einsatz nicht empfohlen, in Hochrisikopatienten jedoch durchaus erwogen werden kann.

Aufrechterhaltung der Homöostase

Auch ohne erweitertes Monitoring ist bei Hochrisikopatienten besonderes Augenmerk auf die Blutdruckwerte zu richten, v. a. bei hypertensiven Patienten können niedrige Blutdruckwerte zu POCD führen [78]. Neben einer optimierten zerebralen Perfusion sind ein ideales Temperaturmanagement und eine suffiziente postoperative Schmerztherapie anzustreben. Die neuroprotektiven Effekte einer Hypothermie sind ausführlich beschrieben, jedoch auch die negativen Effekte auf das Herz-Kreislauf-System und die Gerinnung. Entscheidend ist vielmehr, v. a. hypertherme Phasen sowohl intra- [57] als auch postoperativ [20] zu vermeiden.

Schmerztherapie

Die postoperative Phase rückt nicht nur bezüglich des Temperaturmanagements, sondern auch bezüglich einer suffizienten Schmerztherapie immer mehr in den Fokus: Bisherige Studien legen nahe, dass weder die Wahl des Analgetikums noch der Administrationsweg (epidural vs. parenteral) einen Einfluss auf die postoperative kognitive Funktion haben [17]. Einzig Pethidin soll als Analgetikum gemieden werden, da es unter dessen Anwendung zum gehäuftem Auftreten von Delir kam [40]. Für darüber hinausgehende Empfehlungen zur postoperativen Schmerztherapie reicht die derzeitige Datenlage jedoch nicht aus. Vor allem fehlen Untersuchungen, inwieweit Opioide den postoperativen Schlafrhythmus und damit die kognitive Funktion verändern [29]. Nicht zuletzt sollten zerebrovaskuläre Risikofaktoren in der postoperativen Phase bestmöglich eingestellt werden: Dies umfasst Diät, Bewegung, Blutdruck- und Cholesterineinstellung [62].

Anästhesieverfahren

Bezüglich der Wahl des Anästhesieverfahrens gibt es bisher keine Empfehlungen: Der Vergleich Allgemein- vs. Regionalanästhesie erbrachte keinen Unterschied in

der Häufigkeit kognitiver Defizite, nicht einmal bei Patienten mit vorbestehenden kognitiven Dysfunktionen [3, 53]. Allerdings legen neuere Studien nahe, dass eine Allgemeinanästhesie mit volatilen Anästhetika, verglichen mit Propofol, vorteilhaft sein könnte, v. a. was die Entwicklung einer frühen POCD betrifft [55, 61].

Fazit für die Praxis

Anästhetika können über verschiedene Mechanismen Veränderungen im ZNS bewirken, die auch längerfristige negative Auswirkungen auf die Kognition der Patienten haben könnten. Ob nun diese anästhesiebedingten Mechanismen oder die durch den chirurgischen Reiz hervorgerufene Neuroinflammation vorrangig zur Entwicklung einer POCD beitragen, ist nicht geklärt. Strategien zur Vermeidung einer POCD beginnen mit der Identifizierung von Hochrisikopatienten. In diesem Kollektiv kann ein erweitertes Monitoring hilfreich sein, um eine zerebrale Minderperfusion frühzeitig zu detektieren und durch entsprechende Maßnahmen zu behandeln. Ferner ist auf eine Aufrechterhaltung der Homöostase mit Meidung von hypotensiven und hyperthermen Phasen sowie auf eine suffiziente postoperative Analgesie zu achten. Darüber hinausgehende Empfehlungen für ein spezielles Narkoseverfahren oder für ein bestimmtes Anästhetikum können, basierend auf der derzeitigen Datenlage, nicht gegeben werden. In Anbetracht der hohen Inzidenz der POCD, der möglichen langfristigen Folgen und der bisher unbefriedigenden Präventionsstrategien muss künftig diskutiert werden, ob eine präoperative Aufklärung darüber, zumindest bei Risikopatienten und Risikoeingriffen, erfolgen sollte.

Korrespondenzadresse

PD Dr. R. Haseneder

Klinik für Anaesthesiologie, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München
Ismaninger Str. 22, 81675 München
r.haseneder@lrz.tum.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Abildstrom H, Rasmussen LS, Rentow P et al (2000) Cognitive dysfunction 1–2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 44:1246–1251
2. Allan SM, Rothwell NJ (2001) Cytokines and acute neurodegeneration. *Nat Rev Neurosci* 2:734–744
3. Ancelin ML, De Roquefeuil G, Ledesert B et al (2001) Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 178:360–366
4. Anis NA, Berry SC, Burton NR et al (1983) The dissociative anaesthetics, ketamine and phencyclidine, selectively reduce excitation of central mammalian neurones by N-methyl-aspartate. *Br J Pharmacol* 79:565–575
5. Avidan MS, Searleman AC, Storandt M et al (2009) Long-term cognitive decline in older subjects was not attributable to noncardiac surgery or major illness. *Anesthesiology* 111:964–970
6. Bliss TV, Collingridge GL (1993) A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361:31–39
7. Bryson GL, Wyand A (2006) Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. *Can J Anaesth* 53:669–677
8. Cai Y, Hu H, Liu P et al (2012) Association between the apolipoprotein E4 and postoperative cognitive dysfunction in elderly patients undergoing intravenous anesthesia and inhalation anesthesia. *Anesthesiology* 116:84–93
9. Cheng VY, Martin LJ, Elliott EM et al (2006) Alpha5GABAA receptors mediate the amnestic but not sedative-hypnotic effects of the general anesthetic etomidate. *J Neurosci* 26:3713–3720
10. Cibelli M, Fidalgo AR, Terrando N et al (2010) Role of interleukin-1beta in postoperative cognitive dysfunction. *Ann Neurol* 68:360–368
11. Culley DJ, Baxter MG, Crosby CA et al (2004) Impaired acquisition of spatial memory 2 weeks after isoflurane and isoflurane-nitrous oxide anesthesia in aged rats. *Anesth Analg* 99:1393–1397
12. Culley DJ, Baxter MG, Yukhananov R et al (2004) Long-term impairment of acquisition of a spatial memory task following isoflurane-nitrous oxide anesthesia in rats. *Anesthesiology* 100:309–314
13. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG et al (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9:46–56
14. Sousa SL de, Dickinson R, Lieb WR et al (2000) Contrasting synaptic actions of the inhalational general anesthetics isoflurane and xenon. *Anesthesiology* 92:1055–1066
15. Dildy-Mayfield JE, Eger EI, Harris RA (1996) Anesthetics produce subunit-selective actions on glutamate receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 276:1058–1065
16. El Beheiry H, Ouanounou A, Carlen PL (2007) L-type calcium channel blockade modifies anesthetic actions on aged hippocampal neurons. *Neuroscience* 147:117–126
17. Fong HK, Sands LP, Leung JM (2006) The role of postoperative analgesia in delirium and cognitive decline in elderly patients: a systematic review. *Anesth Analg* 102:1255–1266
18. Futterer CD, Maurer MH, Schmitt A et al (2004) Alterations in rat brain proteins after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 100:302–308
19. Goulart BK, Lima MN de, Farias CB de et al (2010) Ketamine impairs recognition memory consolidation and prevents learning-induced increase in hippocampal brain-derived neurotrophic factor levels. *Neuroscience* 167:969–973
20. Grocott HP, Mackensen GB, Grigore AM et al (2002) Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Stroke* 33:537–541
21. Hasegawa J, Takekoshi S, Nagata H et al (2006) Sevoflurane stimulates MAP kinase signal transduction through the activation of PKC alpha and beta in fetal rat cerebral cortex cultured neuron. *Acta Histochem Cytochem* 39:163–172
22. Head BP, Patel P (2007) Anesthetics and brain protection. *Curr Opin Anaesthesiol* 20:395–399
23. Hein AM, O'Banion MK (2009) Neuroinflammation and memory: the role of prostaglandins. *Mol Neurobiol* 40:15–32
24. Hemmings HC Jr, Adamo AI (1994) Effects of halothane and propofol on purified brain protein kinase C activation. *Anesthesiology* 81:147–155
25. Ishizeki J, Nishikawa K, Kubo K et al (2008) Amnesic concentrations of sevoflurane inhibit synaptic plasticity of hippocampal CA1 neurons through gamma-aminobutyric acid-mediated mechanisms. *Anesthesiology* 108:447–456
26. Jokovic PM, Brimelow BC, Murbartian J et al (2005) Contrasting anesthetic sensitivities of T-type Ca2+ channels of reticular thalamic neurons and recombinant Ca(v)3.3 channels. *Br J Pharmacol* 144:59–70
27. Jungwirth B, Zieglerberger W, Kochs E et al (2008) Anesthesia and postoperative cognitive dysfunction (POCD). *Cent Nerv Syst Agents Med Chem* 8:37–47
28. Kim JA, Li L, Zuo Z (2009) Delayed treatment with isoflurane attenuates lipopolysaccharide and interferon gamma-induced activation and injury of mouse microglial cells. *Anesthesiology* 111:566–573
29. Krenk L, Rasmussen LS, Kehlet H (2010) New insights into the pathophysiology of postoperative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 54:951–956
30. Lewis MS, Maruff P, Silbert BS et al (2006) The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 50:50–57
31. Lin D, Zuo Z (2011) Isoflurane induces hippocampal cell injury and cognitive impairments in adult rats. *Neuropharmacology* 61:1354–1359
32. Mandal PK, Fodale V (2009) Isoflurane and desflurane at clinically relevant concentrations induce amyloid beta-peptide oligomerization: an NMR study. *Biochem Biophys Res Commun* 379:716–720
33. Martin LJ, Oh GH, Orser BA (2009) Etomidate targets alpha5 gamma-aminobutyric acid subtype A receptors to regulate synaptic plasticity and memory blockade. *Anesthesiology* 111:1025–1035
34. Mason SE, Noel-Storr A, Ritchie CW (2010) The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 22(Suppl 3):67–79
35. Mawhinney LJ, Rivero Vaccari JP, Alonso OF et al (2012) Isoflurane/nitrous oxide anesthesia induces increases in NMDA receptor subunit NR2B protein expression in the aged rat brain. *Brain Res* 1431:23–34

36. Maze M, Cibelli M, Grocott HP (2008) Taking the lead in research into postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 108:1–2
37. Moerman AT, De Hert SG, Jacobs TF et al (2012) Cerebral oxygen desaturation during beach chair position. *Eur J Anaesthesiol* 29:82–87
38. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al (1998) Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. *International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction*. *Lancet* 351:857–861
39. Monk TG, Weldon BC, Garvan CW et al (2008) Predictors of cognitive dysfunction after major non-cardiac surgery. *Anesthesiology* 108:18–30
40. Morrison RS, Magaziner J, Gilbert M et al (2003) Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58:76–81
41. Murasaki O, Kaibara M, Nagase Y et al (2003) Site of action of the general anesthetic propofol in muscarinic M1 receptor-mediated signal transduction. *J Pharmacol Exp Ther* 307:995–1000
42. Nagashima K, Zorumski CF, Izumi Y (2005) Propofol inhibits long-term potentiation but not long-term depression in rat hippocampal slices. *Anesthesiology* 103:318–326
43. Newman MF, Grocott HP, Mathew JP et al (2001) Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 32:2874–2881
44. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B et al (2001) Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 344:395–402
45. Newman S, Stygall J, Hirani S et al (2007) Post-operative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 106:572–590
46. Nietgen GW, Honemann CW, Chan CK et al (1998) Volatile anaesthetics have differential effects on recombinant m1 and m3 muscarinic acetylcholine receptor function. *Br J Anaesth* 81:569–577
47. Orser BA, Bertlik M, Wang LY et al (1995) Inhibition by propofol (2,6 di-isopropylphenol) of the N-methyl-D-aspartate subtype of glutamate receptor in cultured hippocampal neurones. *Br J Pharmacol* 116:1761–1768
48. Pan JZ, Xi J, Eckenhoff MF et al (2008) Inhaled anesthetics elicit region-specific changes in protein expression in mammalian brain. *Proteomics* 8:2983–2992
49. Planel E, Richter KE, Nolan CE et al (2007) Anesthesia leads to tau hyperphosphorylation through inhibition of phosphatase activity by hypothermia. *J Neurosci* 27:3090–3097
50. Rammes G, Starker LK, Haseneder R et al (2008) Isoflurane anaesthesia reversibly improves cognitive function and long-term potentiation (LTP) via an up-regulation in NMDA receptor 2B subunit expression. *Neuropharmacology* 56:626–636
51. Rampil IJ, Moller DH, Bell AH (2006) Isoflurane modulates genomic expression in rat amygdala. *Anesth Analg* 102:1431–1438
52. Ranft A, Kurz J, Becker K et al (2007) Nitrous oxide (N2O) pre- and postsynaptically attenuates NMDA receptor-mediated neurotransmission in the amygdala. *Neuropharmacology* 52:716–723
53. Rasmussen LS, Johnson T, Kuipers HM et al (2003) Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 47:260–266
54. Rasmussen LS, Siersma VD (2004) Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation. *Acta Anaesthesiol Scand* 48:1137–1143
55. Royse CF, Andrews DT, Newman SN et al (2011) The influence of propofol or desflurane on postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anaesthesia* 66:455–464
56. Rudolph JL, Marcantonio ER (2011) Review articles: postoperative delirium: acute change with long-term implications. *Anesth Analg* 112:1202–1211
57. Salazar F, Donate M, Boget T et al (2011) Intraoperative warming and post-operative cognitive dysfunction after total knee replacement. *Acta Anaesthesiol Scand* 55:216–222
58. Schifilliti D, Grasso G, Conti A et al (2010) Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? *CNS Drugs* 24:893–907
59. Schifilliti D, Santamaria LB, Rosa G et al (2010) Cholinergic central system, Alzheimer's disease, and anesthetics liaison: a vicious circle? *J Alzheimers Dis* 22(Suppl 3):35–41
60. Schlame M, Hemmings HC Jr (1995) Inhibition by volatile anesthetics of endogenous glutamate release from synaptosomes by a presynaptic mechanism. *Anesthesiology* 82:1406–1416
61. Schoen J, Husemann L, Tiemeyer C et al (2011) Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anaesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Br J Anaesth* 106:840–850
62. Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA et al (2012) Cognitive and neurologic outcomes after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 366:250–257
63. Selnes OA, Grega MA, Bailey MM et al (2009) Do management strategies for coronary artery disease influence 6-year cognitive outcomes? *Ann Thorac Surg* 88:445–454
64. Shann KG, Likosky DS, Murkin JM et al (2006) An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response. *J Thorac Cardiovasc Surg* 132:283–290
65. Simon W, Hapfelmeier G, Kochs E et al (2001) Isoflurane blocks synaptic plasticity in the mouse hippocampus. *Anesthesiology* 94:1058–1065
66. Slater JP, Guarino T, Stack J et al (2009) Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 87:36–44
67. Slater SJ, Kelly MB, Larkin JD et al (1997) Interaction of alcohols and anesthetics with protein kinase Calpha. *J Biol Chem* 272:6167–6173
68. Snyder GL, Galdi S, Hendrick JP et al (2007) General anesthetics selectively modulate glutamatergic and dopaminergic signaling via site-specific phosphorylation in vivo. *Neuropharmacology* 53:619–630
69. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T et al (2009) Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology* 110:548–555
70. Tang J, Eckenhoff MF, Eckenhoff RG (2010) Anesthesia and the old brain. *Anesth Analg* 110:421–426
71. Terrando N, Monaco C, Ma D et al (2010) Tumor necrosis factor- α triggers a cytokine cascade yielding postoperative cognitive decline. *Proc Natl Acad Sci U S A* 107:20518–20522
72. Wan Y, Xu J, Ma D et al (2007) Postoperative impairment of cognitive function in rats: a possible role for cytokine-mediated inflammation in the hippocampus. *Anesthesiology* 106:436–443
73. Wei H, Liang G, Yang H et al (2008) The common inhalational anesthetic isoflurane induces apoptosis via activation of inositol 1,4,5-trisphosphate receptors. *Anesthesiology* 108:251–260
74. Xie Z, Culley DJ, Dong Y et al (2008) The common inhalation anesthetic isoflurane induces caspase activation and increases amyloid beta-protein level in vivo. *Ann Neurol* 66:620–631
75. Xu X, Kim JA, Zuo Z (2008) Isoflurane preconditioning reduces mouse microglial activation and injury induced by lipopolysaccharide and interferon-gamma. *Neuroscience* 154:1002–1008
76. Yamakura T, Sakimura K, Shimoji K et al (1995) Effects of propofol on various AMPA-, kainate- and NMDA-selective glutamate receptor channels expressed in *Xenopus* oocytes. *Neurosci Lett* 188:187–190
77. Yao Y, Kelly MT, Sajikumar S et al (2008) PKM zeta maintains late long-term potentiation by N-ethylmaleimide-sensitive factor/GluR2-dependent trafficking of postsynaptic AMPA receptors. *J Neurosci* 28:7820–7827
78. Yocum GT, Gaudet JG, Teverbaugh LA et al (2009) Neurocognitive performance in hypertensive patients after spine surgery. *Anesthesiology* 110:254–261
79. Zhang G, Dong Y, Zhang B et al (2008) Isoflurane-induced caspase-3 activation is dependent on cytosolic calcium and can be attenuated by memantine. *J Neurosci* 28:4551–4560
80. Zhang J, Sutachan JJ, Montoya-Gacharna J et al (2009) Isoflurane inhibits cyclic adenosine monophosphate response element-binding protein phosphorylation and calmodulin translocation to the nucleus of SH-SY5Y cells. *Anesth Analg* 109:1127–1134