

Aus der Klinik für Anästhesiologie
mit Schwerpunkt operative Intensivmedizin
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Beschreibung des präoperativen kognitiven Status als Risikofaktor
für die postoperative kognitive Dysfunktion
in einer geriatrischen chirurgischen Kohorte

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Petra Kemény-Kozma

aus Pécs

Datum der Promotion: 04.03.2022

Vorwort

Die dieser Monographie zugrundeliegenden Daten und Analysen sind aktuell (Stand 26.04.2021) bei dem Journal BMC Geriatrics unter der Identifikationsnummer BGTC-D-20-01006R2 mit dem Titel

„Contribution of IQ in young adulthood to the associations of education and occupation with cognitive ability in older age“

weiter beim Redakteur im Reviewprozess.

Autoren: Insa Feinkohl, PhD; Petra Kozma*; Friedrich Borchers; Simone Montfort; Jochen Kruppa; Georg Winterer; Claudia Spies; Tobias Pischon.*

**: Petra Kozma hat in gleicher Weise wie Insa Feinkohl zur Entstehung des oben genannten Manuskriptes und sämtlicher damit verbundenen Daten (s. alle Tabellen im Manuskript) beigetragen. Petra Kozma hat sich maßgeblich an der Datenerhebung und Plausibilisierung der klinischen Daten sowie der neuropsychologischen Testungen beteiligt (s. alle Tabellen im Manuskript). Sie brachte in die Interpretation der Ergebnisse und deren Darstellung ihre ärztliche Kompetenz ein. Frau Feinkohl brachte ihre epidemiologische Expertise mit den verwendeten statistischen Modellen ein und leitete die Berechnungen und Ergebnisdarstellung an.*

Inhaltsverzeichnis

1. Tabellenverzeichnis.....	5
2. Abbildungsverzeichnis	5
3. Abkürzungsverzeichnis	6
4. Zusammenfassung/Abstract	7
5. Einleitung	11
5.1. Das Konzept der kognitiven Reserve	11
5.1.1. Die Erhebung des kognitiven Status	11
5.2. Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)	12
5.2.1. Hintergrund und klinische Relevanz.....	12
6. Fragestellung	14
7. Methodik	15
7.1. Studienkonzept	15
7.2. Studienpopulation und Patienteneinschluss.....	15
7.2.1. Patienteneinschluss.....	15
7.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	16
7.3. Ablauf der Studie.....	17
7.4. Datenerhebung.....	17
7.4.1. Bildung und beruflicher Werdegang.....	17
7.4.2. Präorbider Intelligenzquotient (IQ).....	18
7.4.3. Kognitive Fähigkeit.....	19
7.4.4. Psychisches Wohlbefinden.....	21
7.4.5. Endpunkte.....	22
7.5. Analyse und Statistik	22
8. Ergebnisse	24
8.1. Allgemeine Beschreibung der ausgewählten Patientenkohorte.....	24

8.2.	Die Grundcharakteristika der Patientenkohorte	25
8.3.	Endpunkte und Hauptergebnisse	27
8.3.1.	Die Verbindung von Bildung und kognitiver Fähigkeit	27
8.3.2.	Die Verbindung von Beruf und kognitiver Fähigkeit	28
9.	Diskussion	33
9.1.	Deutung der Ergebnisse	33
9.2.	Limitationen.....	35
9.3.	Schlussfolgerung und Ausblick	36
10.	Literaturverzeichnis.....	37
11.	Eidesstattliche Versicherung	43
12.	Lebenslauf	45
13.	Komplette Publikationsliste	47
14.	Danksagung	48

1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie	16
Tabelle 2: Teile der neuropsychologischen Testbatterie im Rahmen der BioCog-Studie	19
Tabelle 3: Die verkürzte Version des Geriatric Depression Scales (GDS).....	21
Tabelle 4: Grundcharakteristika des untersuchten Patientenkollektivs gruppiert nach Bildungsniveau.....	26
Tabelle 5: Assoziationen von Bildungsniveau und beruflicher Klassifikation mit dem allgemeinen Faktor der Intelligenz ,g‘ – Modell 1	29
Tabelle 6: Assoziationen von Bildungsniveau und beruflicher Klassifikation mit dem allgemeinen Faktor der Intelligenz ,g‘ – Modell 2	30
Tabelle 7: Assoziationen von Bildungsniveau und beruflicher Klassifikation mit dem allgemeinen Faktor der Intelligenz ,g‘ – Modell 3	31
Tabelle 8: Die Assoziationen von Bildung und Beruf mit den erzielten Ergebnissen bei den individuellen kognitiven Tests	32

2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patienteneinschlussbaum der vorliegenden Querschnittsanalyse	24
---	----

3. Abkürzungsverzeichnis

ANCOVA	Analysis of covariance
BioCog	Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly
CANTAB	Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery
DART	Dutch Adult Reading Test
<i>g</i>	global ability factor
GDS	Geriatric Depression Scale
IQ	Intelligenzquotient
ISCED	International Standard Classification of Education
MCI	Mild Cognitive Impairment
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
MVHS	Mill-Hill Vocabulary Scale
MWT-A	Mehrfachwahlwortschatztest-A
n bzw. N	Anzahl
PAL	Paired Associates Learning
POCD	postoperative kognitive Dysfunktion
PCA	Principal Component Analysis
POD	postoperatives Delir
SD	standard deviation
SRT	Simple Reaction Time
SSP	Spatial Span
TMT-A	Trail-Making-Test A
TMT-B	Trail-Making-Test B
VRM	Verbal Recognition Memory
WMH	White Matter Hyperintensities

4. Zusammenfassung/Abstract

Zusammenfassung

Hintergrund: Frühere Studien haben bereits den Zusammenhang zwischen Bildung, beruflichem Status und prämorbidem IQ mit kognitiven Fähigkeiten im höheren Alter beschrieben. In der vorliegenden Arbeit wird der Zusammenhang zwischen dem präoperativen kognitiven Status und der kognitiven Reserve (gemessen an Bildung und Beruf) in einer Kohorte geriatrischer Patienten vor einer geplanten Operation untersucht. Die Studienendpunkte Bildung, beruflicher Status und präoperative kognitive Fähigkeiten sollen definiert und ihre Assoziation beschreiben werden. Ausgehend von den Ergebnissen dieser Analyse sollen in einer nachfolgenden Publikation Bildungsstand, berufliche Tätigkeit und präoperative kognitive Leistungsfähigkeit als Prädiktoren für eine postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) untersucht werden.

Methoden: Die vorliegende Querschnittsanalyse basiert auf den Baseline Daten der Studie „Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly“ (BioCog). Für 623 Patienten ≥ 65 Jahre wurden das Bildungsniveau gemäß dem Klassifikationssystem „International Standard Classification of Education“ (ISCED; von 1 bis 6) erhoben, der berufliche Status als kategoriale Variable (‘angelernt/nicht-ausgebildet’, ‘ausgebildeter manueller Arbeiter’, ‘ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter’, ‘Berufstätiger in leitender Position’, ‘Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung’) sowie der prämorbid IQ anhand von standardisierten Wortschatztestungen. Als primärer Endpunkt diente der allgemeine Faktor der Intelligenz ‚g‘, welcher mit einer neuropsychologischen Testbatterie aus sechs kognitiven Test ermittelt wurde. Um den Einfluss der Prädiktoren (Bildung, Beruf) auf ‚g‘ zu untersuchen wurden Kovarianzanalysen (ANCOVAs) durchgeführt. Dabei wurde in mehreren Schritten für potenzielle Einflussfaktoren adjustiert (Alter, Geschlecht, präorbider IQ, und Depression).

Ergebnisse: Ein höheres Bildungsniveau (partielles Eta^2 0.076; $p < 0.001$) und höherer beruflicher Status (partielles $\text{Eta}^2 = 0.037$; $p < 0.001$) waren mit einer signifikant höheren kognitiven Leistungsfähigkeit (‚g‘) assoziiert. Bezogen auf das Bildungsniveau zeigte sich nach Adjustierung für den präorbiden IQ zwar ein schwächer ausgeprägter, jedoch weiterhin signifikanter Zusammenhang zu g (partielles Eta^2 0.036; $p < 0.001$), welche sich nicht weiter veränderte, wenn zusätzlich für depressive Symptome kontrolliert wurde (partielles Eta^2 0.037; $p < 0.001$). Für die Berufsgruppen bestand im Vergleich bereits nach Adjustierung für den präorbiden IQ kein signifikanter Unterschied mehr (partielles Eta^2 0.015; $p = 0.058$), der sich nach dem Einfügen von depressiven Symptomen in das Modell ebenfalls nicht veränderte (partielles Eta^2 0.011; $p = 0.180$).

In einem Modell, das sowohl Bildung als auch beruflichen Status berücksichtigte zeigte sich ausschließlich eine Assoziation von Bildung und kognitiver Leistungsfähigkeit (partielles η^2 0.030; $p < 0.001$; Beruf $p = 0.930$).

Zusammenfassung: In einer Kohorte geriatrischer Patienten vor elektiver Chirurgie waren geringere Bildung und weniger verantwortliche berufliche Tätigkeit mit einer niedrigeren kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert. Dieser Effekt zeigte sich nach Adjustierung für IQ und depressive Symptome nur noch für das Bildungsniveau, nicht jedoch für die berufliche Tätigkeit.

Abstract

Background: Previous studies have shown associations between education, occupation and pre-morbid cognitive ability with late-life cognitive ability. This analysis describes the relationship between preoperative cognitive status and cognitive ability in a cohort of geriatric patients prior to elective surgery. Aim of this evaluation is to define education, occupation and preoperative cognitive ability as study outcomes and to describe their associations. Based on the results and definitions, education, occupation and preoperative cognitive ability will be evaluated as predictors of postoperative cognitive dysfunction (POCD) in a separate publication.

Methods: The present cross-sectional analysis is based on data from the „Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly“ (BioCog) study. For this purpose, the preoperative data of 623 participants aged ≥ 65 were analyzed. Education was classified based on the “International Standard Classification of Education” (ISCED; von 1 to 6), occupation as categorical variable (‘semi/unskilled’, ‘skilled manual’, ‘skilled non-manual’, ‘managerial’, ‘professional’), and pre-morbid IQ based on standardized vocabulary tests. Global ability ,g‘ was defined as primary endpoint, which was calculated based on six individual cognitive tests of an applied neuropsychological test battery. To investigate the impact of the predictors (education, occupation) on ,g‘, analyses of covariance (ANCOVAs) were performed. Results were adjusted in multiple steps for different covariates (age, sex, pre-morbid IQ, depression).

Results: Higher education (partial η^2 0.076; $p < 0.001$), as well as a higher occupational status (partial $\eta^2 = 0.037$; $p < 0.001$) were associated with a significantly higher cognitive ability (,g‘). After adjusting for pre-morbid IQ, education showed an attenuated, however still significant association to g (partial η^2 0.036; $p < 0.001$), which did not change even after adjusting additionally for depression (partial η^2 0.037; $p < 0.001$). For occupational groups, even after adjusting for pre-morbid IQ only, association with g was not significant (partial η^2 0.015; $p = 0.058$). Further adjustment for depression did not change these results (partial η^2 0.011; $p = 0.180$). In a third model including both education and occupation, only education had a small, independent effect on g (partial η^2 0.030 ; $p < 0.001$; occupation $p = 0.930$).

Conclusion: In a cohort of geriatric patients prior to elective surgery lower education and an occupation with less responsibility were associated with lower cognitive ability. This effect - after further adjustment for IQ and depressive symptoms – was only shown for level of education, but not for occupation.

5. Einleitung

5.1. Das Konzept der kognitiven Reserve

Die kognitive Reservetheorie untersucht die Verbindung zwischen strukturellen Veränderungen des Gehirns im Rahmen von Alterungsprozessen, der damit verbundenen klinischen Präsentation, sowie einem damit miteinhergehenden kognitiven Funktionsverlust (1, 2). Frühere Studien haben angedeutet, dass es zwei Arten von Reserven geben könnte, eine sog. „Gehirnreserve“, welche eher mit einem passiven Modell assoziiert ist, sowie eine „kognitive Reserve“, welche mit einem aktiven Modell assoziiert ist. (1, 3). Als strukturelle Korrelate der „Gehirnreserve“ wurden mehrere Indikatoren beschrieben, wie z.B. Kopf- und Gehirnvolumen, Kopfumfang, die Anzahl der Synapsen, Neuronen und dendritischen Äste, sowie die Densität der Neuronen. (1). Als Äquivalent zur Quantifizierung der „kognitiven Reserve“ wurden Faktoren wie die prämorbid Intelligenz, der Bildungsstatus und die Art der beruflichen Tätigkeit vorgeschlagen (1). Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass diese Messparameter mit der neuronalen Effizienz und mit der Fähigkeit zur Rekrutierung alternativer Leitungsbahnen im Gehirn im Sinne einer Kompensation im Fall von pathologischen Veränderungen assoziiert sind und mit Alter sowie Erkrankungen wie Demenz korrelieren (1, 4). Die Verbindung zwischen Demenz als ein Beispiel für altersassoziierte kognitive Beeinträchtigung und die Reservekapazität wurde in zahlreichen Studien untersucht (5, 6). Diese haben starke Zusammenhänge zwischen relativ gesehen niedrigeren Bildungsniveaus und der Entwicklung von Demenz gezeigt. Für weitere Reserveindikatoren wie den beruflichen Status und die prämorbid Intelligenz wurden ebenfalls entsprechende Ergebnisse beschrieben (7).

5.1.1. Die Erhebung des kognitiven Status

Individuelle Unterschiede des Intelligenzniveaus werden in den meisten Fällen mit psychometrischen Tests gemessen (8). Diese Tests untersuchen und beinhalten verschiedene Domänen der Kognition wie Argumentation, ausführende Funktionen und Gedächtnis, und es konnte gezeigt werden, dass diejenigen, die in einer spezifischen Domäne tendenziell bessere Ergebnisse erzielen, auch in anderen Teilen der Testung mit höherer Wahrscheinlichkeit eine bessere Leistung zeigen (8). Dieser Zusammenhang wird als allgemeine Intelligenz oder ‘g’ bezeichnet. Frühere Studien haben für die Existenz, sowie für die Genauigkeit von ‘g’ eine entsprechende Evidenz geliefert (9, 10).

5.2. Die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)

5.2.1. Hintergrund und klinische Relevanz

Kognitive Veränderungen, vor allem bei älteren Patienten, die im Zusammenhang mit chirurgischen Eingriffen und mit einer damit assoziierten Anästhesie auftreten, wurden schon zu Beginn des XX. Jahrhunderts beschrieben (11). Aber nicht nur das eher bekannte postoperative Delir (POD) gehört hierzu, sondern auch der Folgezustand eines postoperativen Delirs, welcher auch mehrere Monate nach der Operation in Form einer kognitiven Einschränkung manifestieren kann (12). Letzterer wird in der Literatur als POCD definiert. Wie mehrere Studien gezeigt haben, besteht in der Methodik von Publikationen zur POCD eine große Heterogenität, welche die Interpretation von vorhandenen Forschungsergebnissen erschwert (13-15). POCD wird aufgrund ihrer Verbindung mit einer daraus folgenden Demenz, sowie höherer frühzeitiger Mortalität als eine drohende globale Belastung der Gesundheitssysteme angesehen (16-18). Aus diesem Grund ist es wichtig, POCD und die der Entstehung zugrunde liegenden Mechanismen sowohl aus der klinischen als auch aus der individuellen, patienten-fokussierten Perspektive in der Zukunft noch besser zu verstehen.

5.2.2. Verbindung von POCD und der kognitiven Reservetheorie

Die Reservekapazität von Patienten könnte ein Risikofaktor für die Entstehung von POCD sein, die bisher nicht erforscht ist. Weiterer Forschungsbedarf erklärt sich insbesondere vor dem Hintergrund, dass die Rolle der Reservekapazität als Prädiktor für altersassoziierte kognitive Einschränkung gut bekannt ist. Niedrigere Bildungsniveaus waren mit einem 59% bis zu 88% erhöhten Risiko für die Entwicklung einer Demenz verbunden (5, 6). Ähnliche Beobachtungen konnten auch für weitere Reserveindikatoren wie Beruf oder prämorbid Fähigkeiten gemacht werden (7, 19, 20). Diese könnten einerseits durch das Modell der „kognitiven Reserve“, welches einen funktionellen Vorteil von Individuen mit hoher Reserve bedeutet, beispielsweise durch die Rekrutierung von neuen Gehirnetzwerken, die vorher nicht an der Ausführung einer bestimmten Aufgabe beteiligt waren, erklärt werden (4). Andererseits kann auch das Modell der „Gehirnreserve“ eine entsprechende Erklärung liefern. Hierunter werden anatomischen Vorteile von Individuen mit einer hohen Reserve zusammengefasst. Diese können u. a. durch Indizes wie eine höhere Neuronenzahl, ein höheres Gehirnvolumen und ein größerer Kopfumfang charakterisiert werden (4). Jedoch spielen hierbei ebenfalls auch verschiedene weitere vermittelnde Faktoren eine Rolle, wie z. B. eine gesunde Lebensweise. Selbstverständlich können auch mehrere Faktoren gleichzeitig dazu beitragen.

Die epidemiologische Evidenz zur Assoziation der Reservekapazität mit kognitiver Leistungsminderung, welche noch keiner Demenz entspricht, ist bislang unklar (21-23). In ähnlicher Weise kann auch eine mögliche Assoziation mit POCD vermutet werden. Einige Vorarbeiten haben zwar das niedrige Bildungsniveau mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung von POCD in Verbindung gebracht (24, 25), die Evidenz dafür ist aber noch nicht hinreichend geklärt (26).

Die Reservekapazität hat darüber hinaus wahrscheinlich einen engen Bezug zu klinischen Biomarkern. Darunter sind Marker der neuropathologischen Schädigung wie Lakunen und White-Matter-Hyperintensities (WMH) vaskulären Ursprungs, wie diese sich im Rahmen neuroradiologischer Bildgebung bemerkbar machen (27). Die Prävalenz von Erkrankungen der weißen Substanz nimmt mit zunehmendem Alter zu (28). WMHs können auch bei älteren Patienten ohne Demenz vorhanden sein (29, 30). Wenn solche vorliegen, können diese auf ein erhöhtes Risiko von Schlaganfall und Demenz hindeuten, und ihre Verbindung zur schlechten kognitiven Funktion wurde ebenfalls beschrieben (31-33). Aus diesem Grund ist eine weitere Untersuchung der Verbindung von WMHs, Lakunen und POCD bzw. kognitiver Funktionen mittels Neurobildgebung ebenfalls erwünscht (34).

Ergänzend zur kognitiven Reservetheorie ist auch die sog. milde kognitive Einschränkung (MCI) zu erwähnen, welche sich im Verlauf des Alterungsprozesses entwickeln kann. MCI ist eine kognitive Einschränkung, die die Kriterien zur Stellung der Diagnose einer Demenz noch nicht erfüllt (35). Aus einem MCI geht im späteren Verlauf mit hoher Wahrscheinlichkeit eine Demenz hervor (36, 37).

6. Fragestellung

Die vorliegende Analyse ist im Rahmen einer klinischen, multi-zentrischen, prospektiven Kohortenstudie entstanden (BIOCOG – www.biocog.eu). Perspektivisch soll der in der literarischen Zusammenschau beschriebene Forschungsbedarf zur Assoziation der kognitiven Reservetheorie und POCD weiterbearbeitet werden.

In einem ersten Schritt wurden für diese Dissertationsschrift die Daten der Studienteilnehmer zum Studieneinschluss in Form einer Querschnittsanalyse genutzt. Es wurde ein vorselektiertes, chirurgisch-geriatrisches Patientenkollektiv höheren Alters untersucht, um mögliche Assoziationen von Bildung und Beruf mit der globalen kognitiven Fähigkeit vor einer geplanten Operation darzustellen.

Dabei wurde die Hypothese untersucht, ob Patienten mit einem relativ gesehen niedrigeren Bildungs- und/oder beruflichen Niveau im Vergleich zu anderen Patienten im höheren Lebensalter niedrigere kognitive Fähigkeiten besitzen.

7. Methodik

7.1. Studienkonzept

Die Daten für die vorliegende Querschnittsanalyse stammen aus der Studie „Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly“ (BioCog) (38). Primäres Ziel der Studie war es, bei chirurgischen Patienten ≥ 65 Jahre klinische Biomarker und Neurobildung für die Risikoabschätzung und klinische Vorhersagbarkeit von POD und POCD zu etablieren. Das Studienprotokoll wurde von den lokalen Ethikkommissionen (Ethikkommission Charité Universitätsmedizin Berlin, Reference No. EA2/092/14 und Medisch Ethische Toetsingscommissie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Reference No. 14-469) genehmigt. Die Datenerhebung entsprach der Deklaration von Helsinki. Alle Patienten gaben beim Studieneinschluss ihre vollständige schriftliche Einwilligung zur Teilnahme an der Studie. Die Forschungsarbeit, welche als Grundlage für diese Ergebnisse dient, wurde von der „Seventh Framework Program [FP7/2007–2013]“ der Europäischen Union finanziell unter der Förderungsnummer HEALTH-F2–2014–60246, BioCog (Biomarker Development for Postoperative Cognitive Impairment in the Elderly, www.biocog.eu) unterstützt. Die Studie ist bei clinicaltrials.gov unter der Identifikationsnummer NCT02265263 registriert.

7.2. Studienpopulation und Patienteneinschluss

7.2.1. Patienteneinschluss

In dem dieser Analyse zugrundeliegenden Datensatz waren Datensätze von 1033 in die Studie eingeschlossenen Patienten mit Baselineassessment an drei Kliniken (zwei Standorte der Charité – Universitätsmedizin in Berlin (Campus Mitte, Campus Virchow Klinikum), Deutschland, sowie ein Standort in Utrecht, Niederlande) verfügbar. Die Rekrutierung erfolgte zwischen 2014 und 2017.

7.2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie sind gemäß des Studienprotokolls in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Ein- und Ausschlusskriterien der BioCog-Studie

<u>Einschlusskriterien</u>	<u>Ausschlusskriterien</u>
Männliche und weibliche Patienten im Alter von ≥ 65 Jahre	Mini-Mental-State-Examination (MMSE) ≤ 23 Punkte beim Einschluss
elektiver operativer Eingriff mit einer voraussichtlichen Dauer ≥ 60 Minuten	Neuropsychiatrische Krankheitsbilder (z. B. Addiktion) die die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitieren
Fähigkeit zur Einwilligung nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung	Anakusis oder Hypakusis, die die Durchführung der neurokognitiven Testungen limitiert
europäischer Abstammung (Kaukasier)	Teilnahme an einer anderen prospektiven Interventionsstudie während des Krankenhausaufenthaltes
	Personen ohne festen Wohnsitz oder weitere Faktoren, die die Kontaktaufnahme zur postoperativen Follow-Up Untersuchungen gefährden
	Unterbringung in einer Anstalt auf gerichtliche oder behördliche Anordnung
	zentral agierende Medikation (z. B. Antidepressiva)
	fehlende Einwilligungsfähigkeit/Einwilligungserklärung

In der folgenden Analyse konnten zusätzlich zu den in Tabelle 1 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien nur die Daten von Patienten verwendet, die über die Muttersprache Deutsch bzw. Niederländisch verfügten.

7.3. Ablauf der Studie

Für diejenigen Patienten, bei denen im Rahmen eines entsprechenden elektiven operativen Eingriffes eine stationäre Aufnahme geplant war, erfolgte eine unverbindliche, umfassende Anfrage bzw. Aufklärung über die Studie in der Anästhesieambulanz. Nach erfolgter Einwilligung wurde eine ausführliche präoperative Visite durchgeführt. Im ursprünglichen Studiendesign waren weitere postoperative Visiten vorgesehen. Zusätzlich zur klinischen Beurteilung der Patienten wurden Fragebögen erhoben, erfolgten Blutentnahmen und, sofern hierzu eine Zustimmung vorlag, eine Neurobildgebung mittels Magnetresonanztomographie (MRT). Ein detailliertes Studienprotokoll ist publiziert (38).

7.4. Datenerhebung

Für die vorliegende Subanalyse spielten die klinische Datenerhebung sowie die neuropsychologische Testung eine entscheidende Rolle. Ergänzend zu den Basischarakteristika der Patienten wie u. a. Alter und Geschlecht wurden die im Nachfolgenden beschriebenen spezifischen Prädiktoren im Rahmen dieser Querschnittsanalyse evaluiert.

7.4.1. Bildung und beruflicher Werdegang

Die Angaben zur schulischen Vorbildung sowie erworbenen Qualifikationen wurden im Rahmen des Einschlussgesprächs von den Patienten selber angegeben und gemäß des Klassifikationssystem International Standard Classification of Education (ISCED) erfasst. Im Testzentrum Utrecht wurde hierzu ISCED 2011 verwendet (39), im Berliner Testzentrum ISCED 1997 (40). Die Ergebnisse der beiden unterschiedlichen Versionen wurden gemäß einer Konversionstabelle ISCED 1997-2011 in die Version ISCED 1997 umgerechnet (39). Hierbei werden insgesamt sechs Kategorien von 0 bis 6 unterschieden, von der Vorschulbildung (ISCED 0) über jeweils zwei Etappen in der Primär- (ISCED 1 bzw. 2), Sekundär- (ISCED 3 bzw. 4) und Tertiärbildung (ISCED 5 bzw. 6). In der beschriebenen Stichprobe gehörte kein Patient zur Kategorie 0, und die Kategorien ISCED 1/2, ISCED 3/4, sowie ISCED 5/6 wurden für die Analyse jeweils (Primär-, Sekundär-, Tertiärbildung) zusammengefasst.

Ebenfalls auf diesem Wege wurden die Angaben zum beruflichen Werdegang der Patienten erhoben. Hierzu zählte, insofern der Patient bereits in Rente war, der letzte ausgeübte Beruf, war das nicht der Fall, der aktuell ausgeübte Beruf. Diese wurden im Anschluss in fünf Kategorien, wie folgt, eingeteilt: ‘angelern/nicht-ausgebildet’, ‘ausgebildeter manueller Arbeiter’, ‘ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter’, ‘Berufstätiger in leitender Position’, ‘Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung’ (41).

7.4.2. Präorbider Intelligenzquotient (IQ)

Die Bestimmung des präorbiden IQs basiert auf dem Vokabular der Patienten (42-44). Die Erhebung der Daten war in dem vorliegenden multi-zentrischen Setting mit Hilfe von zwei spezifischen auf die jeweilige Sprache bezogenen Tests möglich. Daher wurde in Berlin der sog. Mehrfachwahlwortschatztest A (MWT-A), die deutsche Version des Mill-Hill Vocabulary Scales (MVHS) verwendet (45, 46). Hierbei wurden in 37 Reihen, mit steigender Schwierigkeit, jeweils fünf Wörter hintereinander aufgeführt, wobei vier Wörter als Störfaktoren dienten, und immer ein Wort das Zielwort war. Die Aufgabe der Patienten war es, jeweils das korrekte bekannte Wort aus den fünf zu identifizieren, für welches sie jeweils bei richtiger Lösung einen Punkt erhalten haben. In Utrecht wurde der sog. Dutch Adult Reading Test (DART) zum selben Zweck benutzt (47). Hierbei haben die Teilnehmer 100 Wörter mit atypischer phonetischer Aussprache von einer Liste laut vorgelesen. Für jedes korrekt ausgesprochene Wort haben sie einen Punkt erhalten. So ergab sich bei dem MWT-A eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 35, beim DART eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 100. Um die Testergebnisse miteinander vergleichen zu können wurden diese im Anschluss gemäß publizierten Normwerten in IQ-Ranks umgerechnet (47, 48). Da sich die Testergebnisse vollständig vergleichen lassen, wurde im Anschluss an die Konversion eine einzelne Variable benutzt, welche dem präorbiden IQ entsprach. Die Spannbreite der erzielten Ergebnisse für den präorbiden IQ erstreckte sich in der untersuchten Gruppe hierbei zwischen 69 und 143.

7.4.3. Kognitive Fähigkeit

Vor der geplanten Operation wurden die Patienten einer umfassenden neuropsychologischen Testung zugeführt. Ein Teil der Testung wurde computergestützt mittels der Testbatterie „Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery“ (CANTAB®, Cambridge Cognition Ltd., UK) durchgeführt, und ergänzend dazu wurden sog. Paper-Pencil-Testverfahren eingesetzt. Diese Einteilung, sowie die mit dem jeweiligen Test untersuchten kognitiven Domänen, sind in Tabelle 2 zusammengefasst. Die Testung erfolgte nach standardisierten Regeln durch entsprechend geschultes Personal.

Tabelle 2: Teile der neuropsychologischen Testbatterie im Rahmen der BioCog-Studie

Testtyp	Test	Kognitive Domäne
CANTAB Computer-basierte Evaluation	Paired Associates Learning (PAL)	Visuelles Gedächtnis
	Verbal Recognition Memory (VRM)	Verbales Gedächtnis
	Simple Reaction Time (SRT)	Verarbeitungsgeschwindigkeit
	Spatial Span (SSP)	Arbeitsgedächtnis
Paper-Pencil-Testverfahren	Grooved Pegboard	Feinmotorische Fähigkeiten
	Trail-Making-Test A und B (TMT-A; TMT-B)	Kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, exekutive Funktion, geteilte Aufmerksamkeit, kognitive Flexibilität

Im Folgenden werden die einzelnen Tests der Testbatterie beschrieben:

PAL: der Testperson werden zufällig unterschiedliche Muster an bestimmten Stellen auf dem verwendeten Touchscreen gezeigt. Nachdem alle Muster unkenntlich gemacht worden sind, wird der Proband gebeten sich zu erinnern, wo sich das wiederaufgezeigte Muster befunden hat. Die Testperson hat mehrere Möglichkeiten eine Aufgabe richtig zu lösen. Der Test wird im Anschluss in mehreren Stufen durchgelaufen, wobei der Schweregrad allmählich zunimmt. Anschließend wurde die Gesamtzahl der im ersten Versuch korrekt aufgefundenen Muster gewertet.

Verbal Recognition Memory Test (VRM): dieser Test besteht aus zwei Teilen, die mit 20 Minuten Abstand durchgeführt werden. Im ersten Durchgang werden 12 Wörter gezeigt, und der Teilnehmer gebeten, sich an so viele Wörter wie möglich frei zu erinnern. Im zweiten Durchgang werden zu den 12 erstgenannten noch weitere Wörter als Störfaktoren mit hinzugezogen und die Testperson gebeten diejenigen zu nennen, die bekannt vorkommen. Dieser Durchgang wird nach 20 Minuten wiederholt, wobei die Anzahl der korrekt erkannten Wörter nach der Verzögerung quantifiziert wird.

Simple Reaction Time Test (SRT): auf dem Testmonitor erscheint ein Quadrat und der Proband wird gebeten, nach dem Erscheinen schnellstmöglich den Knopf einer Button-Box zu drücken. Hierbei wird die Verzögerungszeit zwischen dem Erkennen des Musters und dem Drücken des Knopfes gemessen.

Spatial Span Test (SSP): hierbei erscheinen auf dem Monitor Quadrate, von denen in einer bestimmten Reihenfolge Quadrate farblich aufleuchten. Die Testperson wird gebeten, sich die Reihenfolge der Farbveränderung zu merken und diese dann durch Berührung der Quadrate mit dem Fing in der präsentierten Reihenfolge möglichst korrekt wiederzugeben. Die längste korrekte Folge, welche sich der Teilnehmer merken konnte, wird bewertet.

Grooved Pegboard Test: 25 schlüsselförmige Stifte müssen hierbei von der Testperson gemäß Anweisung und so schnell wie möglich in entsprechend vorgeformte Löcher (Schlüssel-Loch-Prinzip) platziert werden, wobei sich die Ausrichtung der Löcher ändert. Koordination und Geschicklichkeit mit der dominanten und der nicht-dominanten Hand werden geprüft. Für die weitere Auswertung wird Zeit zum Lösen der Aufgabe mit der dominanten Hand verwendet.

Trail-Making-Test A und B (TMT-A und -B): beim TMT-A wird der Proband gebeten, aufeinander folgende steigende Zahlen miteinander zu verbinden, ohne hierbei den Stift vom Papier zu heben. Beim TMT-B müssen im Anschluss aufeinander folgende Zahlen und Buchstaben in alphabetischer Reihenfolge im Wechsel (jeweils eine Zahl, dann ein Buchstabe: Beispiel: 1-A, 2-B usw.) nach demselben Prinzip miteinander verbunden werden. Bei beiden Tests wird die Zeit bis zum korrekten Lösen der Aufgabe gemessen. Macht die Testperson in Folge jedoch einen Fehler, wird sie sofort gebeten einen Schritt zurückzugehen und diesen zu korrigieren. Nach 180 Sekunden für den TMT-A bzw. 300 Sekunden für den TMT-B wurde der Test abgebrochen.

7.4.4. Psychisches Wohlbefinden

Zur Evaluierung und Screening von Depressions-bezogenen Symptomen, welche einen potenziellen Einfluss auf die kognitive Leistung der Patienten haben könnten, wurde die 15 Fragen umfassende verkürzte Version der Geriatric Depression Scale (GDS) verwendet (49). Die Fragen dazu sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Die Kreuze in der Tabelle markieren die Antwort, für die der Patient jeweils einen Punkt erhält. Es ergibt sich eine Punktzahl von 0 bis maximal 15, wobei eine höhere Gesamtpunktzahl auf eine ausgeprägtere depressive Symptomatik hinweist. Bei der Auswertung gelten 0 bis 5 Punkte als der Normalbefund, 5 bis 10 Punkte weisen auf eine mögliche leichte oder mäßige Depression und 11 bis 15 Punkte auf eine schwere Depression hin.

Tabelle 3: Die verkürzte Version des Geriatric Depression Scales (GDS)

	Ja	Nein
1. Sind Sie grundsätzlich mit Ihrem Leben zufrieden?		X
2. Haben Sie viele von Ihren Tätigkeiten und Interessen aufgegeben?	X	
3. Haben Sie das Gefühl, Ihr Leben sei leer?	X	
4. Ist Ihnen oft langweilig?	X	
5. Sind Sie meistens guter Laune?		X
6. Befürchten Sie, dass Ihnen etwas Schlechtes zustoßen wird?	X	
7. Sind Sie meistens zufrieden?		X
8. Fühlen Sie sich oft hilflos?	X	
9. Sind Sie lieber zu Hause, statt auszugehen und etwas zu unternehmen?	X	
10. Glauben Sie, dass Sie mit dem Gedächtnis mehr Schwierigkeiten haben als andere Leute?	X	
11. Finden Sie, es sei wunderbar, jetzt zu leben?		X
12. Fühlen Sie sich so, wie Sie jetzt sind, eher wertlos?	X	
13. Fühlen Sie sich energiegeladener?		X
14. Finden Sie, Ihre Lage sei hoffnungslos?	X	
15. Glauben Sie, die meisten anderen Leute haben es besser als Sie?	X	

Das dargestellte Antwortmuster zeigt die maximal erreichbaren 15 Punkte im Rahmen des Tests (insg. 0-15 Punkte). Dieser Score würde auf eine schwere Depression hindeuten.

7.4.5. Endpunkte

Als primärer Endpunkt dieser Analyse diente der allgemeine Faktor der Intelligenz g (50). Der Faktor g hat den Vorteil, dass dieser jeglichen Messfehler abdeckt, welcher zwangsläufig jeden einzelnen kognitiven Test, wie weiter oben bereits beschrieben, beeinflusst (sog. latente Variable) (51). g wurde für die gesamte BioCog-Kohorte aus den beschriebenen sechs alters-sensitiven kognitiven Tests (von TMT-A und -B wurde nur der TMT-B hierzu miteinbezogen) im Rahmen einer Hauptkomponentenanalyse (PCA) berechnet, wobei Faktoren mit einem Eigenvalue >1 extrahiert wurden. g hat einen Durchschnittswert von 0 mit einer Standardabweichung von 1 und dadurch lassen sich 39.5% der Varianz der erzielten Ergebnisse bei den sechs kognitiven Tests erklären (52, 53).

7.5. Analyse und Statistik

Um Alter, prämorbid Intelligenz und Depression unter den Bildungs- und Berufsgruppen zu vergleichen wurden Kovarianzanalysen (ANCOVA) durchgeführt. Pearsons's Chi²-Test wurde verwendet um die Zusammenhänge zwischen Bildung und Beruf bzw. Geschlecht zu untersuchen. Für die Analyse des primären Endpunkts wurden ebenfalls ANCOVAs benutzt. Damit konnten die durchschnittlichen g Werte unter den Bildungs- und Berufsgruppen verglichen werden. Insgesamt wurden jeweils drei Modelle benutzt. Im ersten Modell wurde für Alter und Geschlecht, im zweiten Modell zusätzlich für prämorbid IQ, im dritten Modell zusätzlich dazu noch für Depression kontrolliert. Die Auswahl dieser Kovariaten erfolgte auf der Basis der in der Literatur des wissenschaftlichen Hintergrunds beschriebenen Assoziationen, wie sie in der Einleitung beschrieben sind.

Für jedes Modell wurde ebenfalls das partielle Eta² berechnet, um die Varianz, die sich durch eine bestimmte Variable erklären lässt, abschätzen zu können. Für jedes Modell erfolgte im Anschluss ein Paarvergleich. Dabei wurde das statistische Signifikanzniveau auf $p < 0.05$ gesetzt.

Ergänzend wurden die Analysen von Modell 3 jeweils einzeln für die sechs kognitiven Tests als Endpunkte wiederholt. Um das multiple Testen zu berücksichtigen, wurde das Signifikanzniveau nach Bonferroni korrigiert und auf $p < 0.004$ gesetzt.

Alle Analysen wurden mit SPSS (Version 22) durchgeführt.

Eine umfassende Beratung und Konsultation bzgl. der verwendeten statistischen Verfahren, sowie die Deutung der Ergebnisse erfolgte von dem Ko-Autor des eingereichten Manuskriptes Herrn Dr. rer. hum. biol. Jochen Kruppa aus dem Institut für medizinische Informatik der Charité-Universitätsmedizin Berlin.

8. Ergebnisse

8.1. Allgemeine Beschreibung der ausgewählten Patientenkohorte

In der beschriebenen Subanalyse wurden die Daten der Basisvisite aller in die BioCog Studie eingeschlossenen Patienten in beiden Studienzentren (Berlin, Utrecht), sowie bezogen auf die Berliner Daten, an beiden Standorten (Charité Campus Mitte, Charité Campus Virchow Klinikum) ausgewertet.

Hierbei konnten, da es sich um eine Querschnittsanalyse handelt, auch die Datensätze von Patienten verwendet werden, die zu einem späteren Zeitpunkt aufgrund des Nicht-Erreichens der primären Studienendpunkte postoperatives Delir und/oder POCD aus der Studie ausgeschieden sind (Drop-Outs).

Es konnten nur Datensätze von Patienten ausgewertet werden, die zum Studieneinschluss eine kognitive Testung erhalten hatten. Bei der statistischen Analyse wurden, im Sinne der Qualität und Kongruenz, nur die anonymisierten Daten von denjenigen Patienten berücksichtigt, deren Muttersprache Deutsch bzw. Niederländisch war, sowie bei denen die vordefinierten, zu analysierenden Variablen vollständig vorlagen. Daraus ergab sich eine Patientenkohorte bei dieser Subanalyse von insgesamt 623 Patienten. Der Einschlussbaum ist in Abbildung 1 dargestellt.

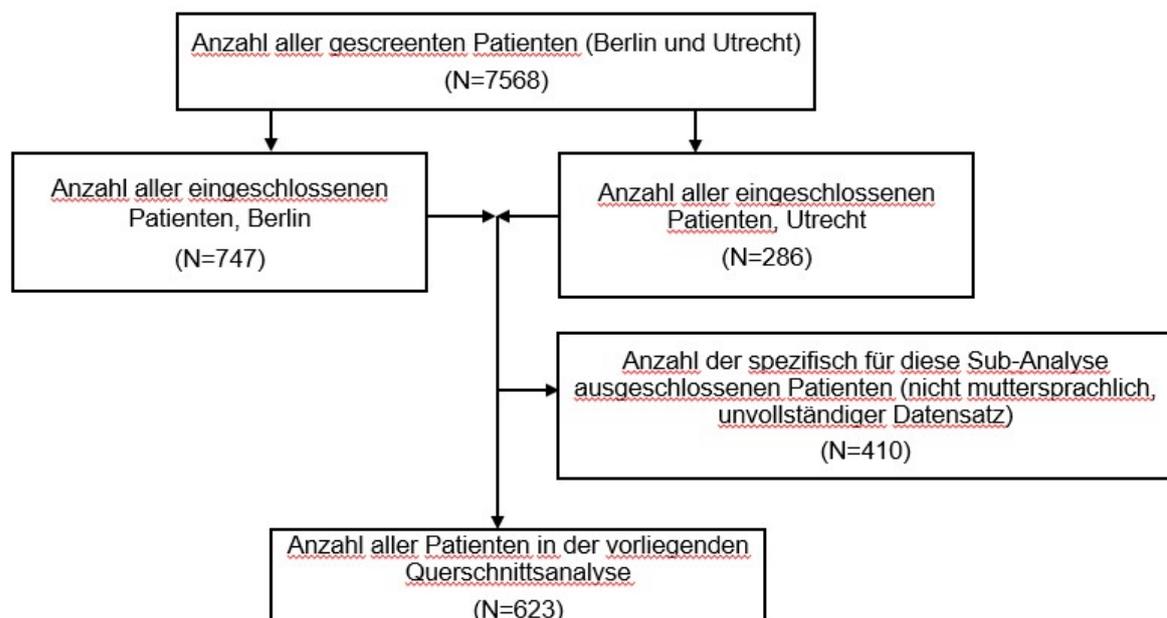


Abbildung 1: Patienteneinschlussbaum der vorliegenden Querschnittsanalyse. In den n=410 ausgeschlossenen Datensätzen sind n=206 Patienten ohne kognitive Testung enthalten.

8.2. Die Grundcharakteristika der Patientenkohorte

Die demographischen Grundcharakteristika der Patienten, sowie ein Überblick der kognitiven Fähigkeiten bezogen auf den Bildungsstand ist in Tabelle 4 zusammengefasst. Pearsons's Chi²-Test wurde verwendet um die Zusammenhänge zwischen Bildung und Beruf bzw. Geschlecht zu untersuchen.

Das Lebensalter der untersuchten Probanden (N=623) erstreckte sich von 65 bis 90 Jahren. Die Probanden hatten eher einen höheren Bildungsgrad, 42.9% gehörten zu den beiden Gruppen der Tertiärbildung (ISCED 5/6), und verfügten über einen eher höheren prämorbid IQ (Durchschnitt 112). Die erzielten Punkte im Rahmen des Screenings für Depression waren niedrig (median GDS lag bei 1). Leichte depressive Symptome (GDS 5 bis 9) waren bei 77 (13.2%) der Probanden zu finden, mäßige/schwere depressive Symptome (GDS>9) bei 7 (1.2%). Geschlechtsspezifische Unterschiede zeigten sich bei dem prämorbid IQ ($p=0.743$) und bei g ($p=0.868$) nicht. Ein solcher war jedoch im Rahmen des Depressionsscreenings aufzufinden. Hierbei hatten Frauen eine signifikant höhere Punktzahl als Männer ($p=0.002$).

Bezogen auf die Daten zur Bildung zeigte sich kein altersspezifischer Unterschied (partielle Varianz hat 0.6% erklärt; $p=0.170$; für alle Paarvergleiche $p>0.05$), jedoch zeigten sich signifikante Zusammenhänge mit Geschlecht ($p<0.001$), mit dem prämorbid IQ (partielle Varianz hat 18.0% erklärt; $p<0.001$; für alle Paarvergleiche $p<0.001$), sowie mit Depression (partielle Varianz hat 1.2% erklärt; $p=0.030$). Interessant zu bemerken ist, dass in der Gruppe von Probanden, die einen Abschluss in der Tertiärbildung erworben haben, der Anteil von Männern 52.3%, der Frauenanteil nur 29.6% betrug.

Es zeigten sich ebenfalls keine altersspezifischen Unterschiede für Beruf (partielle Varianz erklärt durch Beruf, 0.2%; $p=0.835$; für alle Paarvergleiche $p>0.05$), jedoch wieder signifikante Zusammenhänge zwischen dem ausgeübten Beruf mit dem Geschlecht ($p<0.001$), mit dem prämorbid IQ (partielle Varianz hat 13.0%; $p<0.001$; für alle Paarvergleiche $p<0.001$), und mit Depression. Der männliche Anteil in der Gruppe der ‚Berufstätigen mit qualifizierter Ausbildung‘ betrug 32.5%, der von Frauen 18.8%. ‚Angelernte/nicht-ausgebildete Arbeiter‘ hatten eine signifikant höhere Punktzahl (geometrisches Mittelwert 1.61) bei dem Depressionsscreening erzielt als ‚Berufstätige in leitender Position‘ (geometrisches Mittelwert 0.70; $p<0.001$), sowie ‚ausgebildete manuelle Arbeiter‘ (geometrisches Mittelwert 1.46) im Vergleich zu ‚Berufstätigen

in leitender Position' ($p=0.001$). Zwischen Bildung und Beruf bestand ein signifikanter Zusammenhang ($p<0.001$).

Tabelle 4: Grundcharakteristika des untersuchten Patientenkollektivs gruppiert nach Bildungsniveau

	Gesamtstichprobe	ISCED 1/2	ISCED 3/4	ISCED 5/6
N (% der Gesamtstichprobe)	623	94 (15.1%)	262 (42.1%)	267 (42.9%)
Alter (Jahre), Durchschnittswert \pm SD	72.1 \pm 4.9	72.5 \pm 5.3	72.4 \pm 4.7	71.7 \pm 4.9
Male, n (%)	363 (58.3%)	49 (52.1%)	124 (47.3%)	190 (71.2%)
Beruf				
angelernnt/nicht-ausgebildet, n (%)	57 (9.1%)	21 (22.3%)	27 (10.3%)	9 (3.4%)
ausgebildeter, manueller Arbeiter, n (%)	114 (18.3%)	28 (29.8%)	68 (26.0%)	18 (6.7%)
ausgebildeter, nicht-manueller Arbeiter, n (%)	224 (36.0%)	35 (37.2%)	125 (47.7%)	64 (24.0%)
Berufstätiger in leitender Position, n (%)	61 (9.8%)	8 (8.5%)	20 (7.6%)	33 (12.4%)
Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung n (%)	167 (26.8%)	2 (2.1%)	22 (8.4%)	143 (53.6%)
Prämorbide IQ, Durchschnittswert \pm SD	112.0 \pm 14.3	101.6 \pm 14.1	109.3 \pm 13.6	118.4 \pm 11.9
g, Durchschnittswert \pm SD	0.06 \pm 1.00	-0.27 \pm 1.03	-0.14 \pm 0.98	0.38 \pm 0.93
Geriatric Depression Scale*, median (Interquartalsbereich)	1 (0 – 3)	1 (1 – 2)	1 (0 - 3)	1 (0 – 2)

ISCED: International Standard Classification of Education; SD: Standardabweichung; IQ: Intelligenzquotient; g: allgemeiner Faktor der Intelligenz. *: N=581. Pearsons's Chi²-Test wurde verwendet um die Zusammenhänge zwischen Bildung und Beruf bzw. Geschlecht zu untersuchen. Für p-Werte s. Text. (modifiziert nach Feinkohl/Kozma et al. 2021, *BMC Geriatrics*, under review)

8.3. Endpunkte und Hauptergebnisse

Die Hauptergebnisse sind in den Tabellen 5 bis 8, jeweils spezifisch für die Modelle 1 bis 3 dargestellt. Tabelle 8 zeigt die Ergebnisse für die wiederholten Analysen mit Modell 3 jeweils einzeln für die individuellen kognitiven Tests.

8.3.1. Die Verbindung von Bildung und kognitiver Fähigkeit

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen Bildung und g (partielle Varianz 7.6%; $p < 0.001$) in dem ersten Modell kontrolliert für Alter und Geschlecht (Tabelle 5). g war bei Probanden in der Gruppe ISCED 5/6 signifikant höher als bei Probanden aus der Gruppe ISCED 1/2 ($p < 0.001$), und war höher in der Gruppe ISCED 5/6 im Vergleich zu der Gruppe ISCED 3/4 ($p < 0.001$).

Die Stärke dieses Zusammenhangs zwischen Bildung und kognitiver Fähigkeit hat abgenommen, wenn das Modell zusätzlich für den prämorbid IQ adjustiert wurde, blieb jedoch statistisch weiterhin signifikant (Tabelle 6). Bildung erklärte 7.6% der partiellen Varianz in g in Modell 1, und 3.6% in Modell 2. Eine weitere Adjustierung für Depression zeigte keinen zusätzlichen Effekt (Tabelle 7). Probanden der Gruppe ISCED 5/6 hatten einen signifikant höheren g in diesem Modell als Probanden aus der Gruppe ISCED 1/2 ($p = 0.001$), sowie Probanden aus der Gruppe ISCED 3/4 ($p < 0.001$). Ein zusätzlicher Post-hoc Test zeigte nur für Bildung einen geringen unabhängigen Eigenbeitrag zu g (partielle Varianz erklärte 3.0%; $p < 0.001$, für Beruf $p = 0.930$).

Für die sechs in der Methodik detailliert vorgestellten individuellen kognitiven Tests wurde Modell 3 wiederholt. Hierbei zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Bildung und PAL, SSP und TMT-B ($p < 0.004$ für alle, nach Bonferroni korrigiert, s. Tabelle 8). Es bestand jedoch keine Verbindung für die Tests VRM, SRT und Grooved Pegboard ($p > 0.004$ für alle, nach Bonferroni korrigiert, s. Tabelle 8).

8.3.2. Die Verbindung von Beruf und kognitiver Fähigkeit

Es bestand auch Bildung ein signifikanter Zusammenhang zu g (partielle Varianz 3.7%; $p < 0.001$) in dem ersten Modell kontrolliert für Alter und Geschlecht (Tabelle 5). Die Gruppe der ‚Berufstätigen mit qualifizierter Ausbildung‘ ($p = 0.002$), sowie die der ‚Berufstätigen in leitender Position‘ ($p = 0.010$) besaßen ein höheres g als die Gruppe der ‚angelerten/nicht-ausgebildeten‘ Arbeiter und die Gruppe der ‚ausgebildeten, nicht-manuellen Arbeiter‘ ($p = 0.018$ bzw. $p = 0.002$).

Für Beruf war der Zusammenhang mit g , nach dem zusätzlich für den prä-morbiden IQ in Modell 2 kontrolliert wurde (Tabelle 6), allerdings nicht mehr signifikant. Dieser hat mit der weiteren Einbeziehung von Depression als Kovariate im Anschluss in Modell 3 (Tabelle 7) dann noch weiter abgenommen.

In der wiederholten Analyse mit Modell 3 für die individuellen kognitiven Tests (Tabelle 8) bestand nur zwischen Beruf und TMT-B ein signifikanter Zusammenhang ($p = 0.002$), nicht jedoch für die weiteren kognitiven Tests ($p < 0.004$ für alle, nach Bonferroni korrigiert).

Tabelle 5: Assoziationen von Bildungsniveau und beruflicher Klassifikation mit dem allgemeinen Faktor der Intelligenz ‚g‘ – Modell 1

	Modell 1: korrigiert für Alter, Geschlecht		
N=623	Durchschnittswert von g (95% CI)	p-Wert	partielles eta ²
Bildung			
ISCED 1/2	-0.26 (-0.44, -0.07)	<0.001	0.076
ISCED 3/4	-0.13 (-0.24, -0.02)		
ISCED 5/6	0.37 (0.26, 0.48)		
Beruf			
angelern/nicht ausgebildet, n (%)	-0.18 (-0.42, 0.07)	<0.001	0.037
ausgebildeter manueller Arbeiter, n (%)	-0.19 (-0.36, -0.02)		
ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter, n (%)	0.04 (-0.09, 0.16)		
Berufstätiger in leitender Position, n (%)	0.28 (0.04, 0.51)		
Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung n (%)	0.27 (0.13, 0.41)		

Die zwei Zeilen stellen ein unabhängiges ANCOVA-Modell jeweils für Bildung und Beruf dar mit dem allgemeinen Faktor der Intelligenz *g* als Outcome-Parameter. Der Durchschnittswert von *g* zeigt den geschätzten Randmittelwert (95% CI). IQ: Intelligenzquotient, ISCED: International Standard Classification of Education, *g*: allgemeiner Faktor der Intelligenz.

Modell 1: ISCED 1/2 versus 3/4, 0.13 SD Differenz in *g*; ISCED 1/2 versus 5/6, 0.60 SD Differenz in *g*; ISCED 3/4 versus ISCED 5/6, 0.50 SD Differenz in *g*. Model 1: angelern/nicht-ausgebildet versus ausgebildeter manueller Arbeiter, 0.01 SD Differenz in *g*; versus ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter, 0.22 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger in leitender Position, 0.46 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.45 SD Differenz in *g*. ausgebildeter manueller Arbeiter versus ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter, 0.22 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger in leitender Position, 0.47 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.46 SD Differenz in *g*. ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter versus Berufstätiger in leitender Position, 0.24 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.23 Differenz in *g*. Berufstätiger in leitender Position versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.01 SD Differenz in *g*. Für p-Werte im Rahmen des paarweisen Vergleichs s. Text. (modifiziert nach Feinkohl/Kozma et al. 2021, *BMC Geriatrics*, under review)

Tabelle 6: Assoziationen von Bildungsniveau und beruflicher Klassifikation mit dem allgemeinen Faktor der Intelligenz ‚g‘ – Modell 2

	Modell 2: korrigiert für Alter, Geschlecht, prämobiler IQ		
N=623	Durchschnittswert von g (95% CI)	p-Wert	partielles eta ²
Bildung			
ISCED 1/2	-0.13 (-0.32, 0.06)	<0.001	0.036
ISCED 3/4	-0.10 (-0.21, 0.02)		
ISCED 5/6	0.28 (0.17, 0.40)		
Beruf			
angelern/nicht-ausgebildet, n (%)	-0.07 (-0.31, 0.17)	0.058	0.015
ausgebildeter manueller Arbeiter, n (%)	-0.08 (-0.25, 0.09)		
ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter, n (%)	0.03 (-0.10, 0.15)		
Berufstätiger in leitender Position, n (%)	0.28 (0.05, 0.51)		
Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung n (%)	0.17 (0.03, 0.31)		

Die zwei Zeilen stellen ein unabhängiges ANCOVA-Modell jeweils für Bildung und Beruf dar mit dem allgemeinen Faktor der Intelligenz g als Outcome-Parameter. Der Durchschnittswert von g zeigt den geschätzten Randmittelwert (95% CI). IQ: Intelligenzquotient, ISCED: International Standard Classification of Education, g: allgemeiner Faktor der Intelligenz.

Modell 2: ISCED 1/2 versus 3/4, 0.03 SD Differenz in g; ISCED 1/2 versus 5/6, 0.41 SD Differenz in g; ISCED 3/4 versus ISCED 5/6, 0.38 SD Differenz in g Modell 3: ISCED 1/2 versus 3/4, 0.00 SD Differenz in g; ISCED 1/2 versus 5/6, 0.39 SD Differenz in g; ISCED 3/4 versus ISCED 5/6, 0.39 SD Differenz in g

Modell 2: angelern/nicht-ausgebildet versus ausgebildeter manueller Arbeiter, 0.01 SD Differenz in g; versus ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter, 0.10 SD Differenz in g; versus Berufstätiger in leitender Position, 0.35 SD Differenz in g; versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.24 SD Differenz in g. ausgebildeter manueller Arbeiter versus ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter, 0.11 SD Differenz in g; versus Berufstätiger in leitender Position, 0.36 SD Differenz in g; versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.25 SD Differenz in g. ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter versus Berufstätiger in leitender Position, 0.25 SD Differenz in g; versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.25 Differenz in g. Berufstätiger in leitender Position versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.11 SD Differenz in g. Für p-Werte im Rahmen des paarweisen Vergleichs s. Text. (modifiziert nach Feinkohl/Kozma et al. 2021, *BMC Geriatrics*, under review)

Tabelle 7: Assoziationen von Bildungsniveau und beruflicher Klassifikation mit dem allgemeinen Faktor der Intelligenz ‚g‘ – Modell 3

	Modell 3: korrigiert für Alter, Geschlecht, präorbiter IQ, Depression		
N=581	Durchschnittswert von g (95% CI)	p-Wert	partielles eta ²
Bildung			
ISCED 1/2	-0.09 (-0.29, 0.10)	<0.001	0.037
ISCED 3/4	-0.09 (-0.20, 0.03)		
ISCED 5/6	0.30 (0.18, 0.41)		
Beruf			
angelern/nicht-ausgebildet, n (%)	0.06 (-0.19, 0.31)	0.180	0.011
ausgebildeter manueller Arbeiter, n (%)	0.08 (-0.26, 0.10)		
ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter, n (%)	0.05 (-0.07, 0.18)		
Berufstätiger in leitender Position, n (%)	0.20 (-0.03, 0.44)		
Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung n (%)	0.18 (0.04, 0.33)		

Depression-Scores wurden log-transformiert. Die zwei Zeilen stellen ein unabhängiges ANCOVA-Modell jeweils für Bildung und Beruf dar mit dem allgemeinen Faktor der Intelligenz *g* als Outcome-Parameter. Der Durchschnittswert von *g* zeigt den geschätzten Randmittelwert (95% CI). IQ: Intelligenzquotient, ISCED: International Standard Classification of Education, *g*: allgemeiner Faktor der Intelligenz.

Modell 3: angelern/nicht-ausgebildet versus ausgebildeter manueller Arbeiter, 0.02 SD Differenz in *g*; ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter, 0.01 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger in leitender Position, 0.14 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.12 SD Differenz in *g*. ausgebildeter manueller Arbeiter versus ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter, 0.03 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger in leitender Position, 0.12 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.10 SD Differenz in *g*. ausgebildeter nicht-manueller Arbeiter versus Berufstätiger in leitender Position, 0.15 SD Differenz in *g*; versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.13 Differenz in *g*. Berufstätiger in leitender Position versus Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung, 0.02 SD Differenz in *g*. Für p-Werte im Rahmen des paarweisen Vergleichs s. Text. (modifiziert nach Feinkohl/Kozma et al. 2021, *BMC Geriatrics*, under review)

Tabelle 8: Die Assoziationen von Bildung und Beruf mit den erzielten Ergebnissen bei den individuellen kognitiven Tests

Modell 3: korrigiert für Alter, Geschlecht, prämorbid IQ, Depression																		
	Paired Associates Learning Möglicher Bereich 0 bis 26			Verbal Recognition – free recall Möglicher Bereich 0 bis 12			Simple Reaction Time* (Millisekunden)			Spatial Span Möglicher Bereich 0 bis 9			Trail-Making Test-B* (Sekunden) Maximum 300 Sekunden			Grooved Pegboard* (Sekunden) Maximum 300 Sekunden		
N=581	Durchschnittswert (95% CI)	p-Wert	partiell eta ²	Durchschnittswert (95% CI)	p-Wert	partiell eta ²	Durchschnittswert (95% CI)	p-Wert	partiell eta ²	Durchschnittswert (95% CI)	p-Wert	partiell eta ²	Durchschnittswert (95% CI)	p-Wert	partiell eta ²	Durchschnittswert (95% CI)	p-Wert	partiell eta ²
Bildung																		
ISCED 1/2	12.5 (11.6, 13.5)			5.8 (5.4, 6.2)			323 (304, 342)			4.6 (4.1, 4.9)			109 (98, 116)			91 (85, 97)		
ISCED 3/4	13.3 (12.8, 14.0)	0.001	0.023	5.6 (5.4, 6.4)	0.009	0.016	310 (299, 321)	0.415	0.003	4.7 (4.6, 4.8)	0.001	0.024	111 (106, 116)	<0.001**	0.030	94 (90, 98)	0.475	0.003
ISCED 5/6	14.6 (14.0, 15.2)			6.1 (5.9, 6.4)			308 (298, 319)			5.0 (4.9, 5.2)			96 (91, 100)			91 (87, 95)		
Beruf																		
angelern/ nicht- ausgebildet, n (%)	13.8 (12.6, 15.1)			5.9 (5.5, 6.4)			306 (285, 330)			4.9 (4.6, 5.2)			109 (99, 121)			94 (86, 102)		
ausgebildeter manueller Arbeiter, n (%)	12.8 (11.9, 13.7)			5.5 (5.1, 5.8)			304 (288, 321)			4.8 (4.5, 5.0)			116 (108, 125)			86 (81, 92)		
ausgebildeter nicht- manueller Arbeiter, n (%)	13.8 (13.2, 14.4)	0.134	0.012	5.9 (5.6, 6.1)	0.067	0.015	313 (301, 325)	0.872	0.002	4.8 (4.6, 4.9)	0.807	0.003	102 (97, 108)	0.002**	0.029	95 (92, 100)	0.131	0.012
Berufstätiger in leitender Position, n (%)	14.2 (12.9, 15.2)			5.8 (5.3, 6.2)			313 (292, 335)			4.9 (4.6, 5.1)			93 (85, 102)			89 (82, 97)		
Berufstätiger mit qualifizierter Ausbildung n (%)	14.3 (13.6, 15.1)			6.1 (5.9, 6.4)			314 (301, 329)			4.9 (4.7, 5.1)			99 (94, 106)			93 (88, 98)		

Jede der beiden Zeilen, sowie der sechs Spalten zeigen separate ANCOVA-Modelle welche den Bezug zwischen Bildung bzw. Beruf mit den einzelnen kognitiven Tests darstellen. Der Durchschnittswert von g zeigt den geschätzten Randmittelwert (95% CI). Depression Score, Simple Reaction Time, Trail-Making Test-B and Grooved Pegboard wurden log-transformed. ISCED, International Standard Classification of Education. *Die gezeigten Mittelwerte sind geometrische Mittelwerte; höhere Werte zeigen eine schlechtere Leistung bei den Tests. **Wenn Bildung und Beruf gleichzeitig in das Modell mit einbezogen wurden, waren ihre Assoziationen mit TMT-B nicht weiter signifikant auf dem, nach Bonferroni-korrigierten Niveau $p < 0.004$ (Bildung, partielles η^2 0.008, $p = 0.033$; Beruf, partielles η^2 0.020, $p = 0.019$). Fett gedruckt sind die statistisch signifikanten Ergebnisse nach Bonferroni-Korrektur ($p < 0.004$). (modifiziert nach Feinkohl/Kozma et al. 2021, *BMC Geriatrics*, under review)

9. Diskussion

9.1. Deutung der Ergebnisse

Die vorliegende Querschnittstudie konnte zeigen, dass in der untersuchten geriatrischen chirurgischen Patientenkohorte die Probanden, die einen höheren Bildungsstand sowie einen höheren beruflichen Status hatten, über bessere kognitive Fähigkeiten verfügt haben als Gleichaltrige mit anderen Voraussetzungen. Alter und Geschlecht hatten auf diesen Zusammenhang keinen relevanten Einfluss. Nach erfolgter Adjustierung der Assoziation von Bildung und Beruf mit der kognitiven Fähigkeit für den prämorbidem IQ konnte nur noch für Bildung ein signifikanter Zusammenhang beschrieben werden. Hieraus lässt sich ableiten, dass der beschriebene Zusammenhang zwischen Bildung und kognitiver Reserve in dieser Kohorte sich nicht nur durch den prämorbidem IQ erklären lässt.

Die klinische und sozio-ökonomische Relevanz (54-56) vom kognitiven Funktionsverlust kann, vor allem bezogen auf unsere Gesellschaft mit einem stetig zunehmenden Durchschnittsalter und mit einer rapiden weiterhin zunehmenden Population, nicht häufig genug betont werden. Aus dieser Perspektive wird sehr schnell klar, dass es unser gemeinsames Ziel sein müsste, kognitive Leistungen für die längst mögliche Zeit in einer möglichst guten Funktion erhalten zu können. Dazu müsste man aus gesellschaftlicher Sicht eine bestimmte Balance erhalten können. Hierzu wäre es wichtig, dass jeder einzelne einen individuellen Beitrag zu seiner Gesundheit leistet. Wie frühere Arbeiten bereits impliziert haben, können manche Faktoren wie Bildung und Beruf einen protektiven Einfluss auf einen möglichen kognitiven Funktionsverlust im höheren Lebensalter haben. Aus diesem Grund scheint es sinnvoll zu sein, bereits bestehende Konzepte zur längerfristigen Erhaltung der kognitiven Fähigkeiten zu analysieren bzw. diese auf unsere heutigen gesellschaftlichen Verhältnisse und Möglichkeiten anzupassen. Könnte spezifisch für Bildung und Beruf dieser protektiver Einfluss eindeutig nachgewiesen werden, wären diese sogar Faktoren, welche auch im Rahmen von größeren gesellschaftlichen Interventionen beeinflussbar wären. Diese könnten im Umkehrschluss zu langfristigen positiven und protektiven Ergebnissen führen.

Insbesondere vor diesem Hintergrund ist es wichtig die Ergebnisse der vorliegenden Observationsstudie näher zu betrachten und diese in einen entsprechenden Kontext zu setzen.

Dabei stellt sich in erster Linie die Frage, ob es sich bei Bildung und Beruf um Faktoren handelt, die einen Eigenbeitrag dazu leisten können, dass es im höheren Lebensalter zu einem weniger

ausgeprägten kognitiven Funktionsverlust kommen kann, oder ob dieser bereits durch andere Umstände zu einem früheren Zeitpunkt im Leben vordefiniert wird. Zu den letzteren zählt die prämorbid Intelligenz, welche sich spezifisch auf die beste kognitive Leistungsfähigkeit im früheren Erwachsenenalter bezieht, und welche sogar tatsächlich dazu beitragen kann, dass man durch entsprechende Schulung und Förderung im späteren Leben bessere oder weniger gute kognitive Fähigkeiten ausbilden kann, bzw. ob diese sich dann im Verlauf noch ändern lassen.

Die vorliegenden Analysen haben gezeigt, dass der Einfluss von Bildung und Beruf auf die kognitive Leistung der Probanden nach erfolgter Adjustierung für den prämorbid IQ weniger deutlich ausgeprägt war als davor, und nur für Bildung signifikant blieb. Daraus lässt sich herleiten, dass es sich im Fall von Beruf um einen Faktor handelt, welcher sich durch den prämorbid IQ erklären lässt. Im Fall von Bildung scheint zwar der prämorbid IQ ebenfalls einen bestimmten Einfluss zu haben, der Zusammenhang ist aber weniger ausgeprägt, und Bildung scheint zusätzlich einen relevanten, unabhängigen Eigenbeitrag zur kognitiven Fähigkeit im höheren Alter zu besitzen. Ähnliche Ergebnisse haben bereits frühere Studien geliefert (54, 57-59). In allen ergänzenden Analysen der hier untersuchten Stichprobe zeigten, dass Bildung sogar nicht nur vom prämorbid IQ, sondern auch vom Beruf und Depression unabhängig war.

Wodurch sich dieser Eigenbeitrag von Bildung erklären lässt, kann nur vorsichtig angenommen werden: Einerseits könnte das bereits vorgestellte Konzept der „Gehirnreserve“ eine Rolle spielen (1, 3). Hierbei könnte man vermuten, dass durch eine höhere Bildung bessere Kompensationsmechanismen im Laufe ausgebaut werden können, welche im späteren Lebensalter von Nutzen sind bei der Ausbildung von alternativen Hirnnetzwerken im Fall von einem kognitiven Funktionsverlust. Auch bereits eingeführte Interventionen in Norwegen, bei welchen die schulische Bildungszeit verlängert wurde, haben gezeigt, dass es durch solche Maßnahmen tatsächlich zu einer stabilen Zunahme des prämorbid IQs kommen kann (60, 61). Diese sind allerdings nur einige Hypothesen um diesen scheinbar unabhängigen Beitrag von Bildung auf die kognitive Leistungsfähigkeit im höheren Lebensalter in einer ausgesuchten Patientenkohorte zu erklären.

Es ist wichtig zu erwähnen, dass es sich in der hier vorliegenden Analyse um eine Querschnittserhebung handelt, die kognitive Leistungsfähigkeit bei Studieneinschluss in eine prospektive Observationsstudie untersucht. In diesem Rahmen konnte gezeigt werden, dass Teilnehmer in der vorliegenden Kohorte, die über eine höhere Bildung bzw. über einen höheren beruflichen Status verfügt haben bessere kognitive Fähigkeiten besaßen. Ob Bildung und Beruf

im Rahmen von operativen Eingriffen und im postoperativen Verlauf tatsächlich einen protektiven Einfluss auf die Entstehung von POCD haben können ist noch weiterhin unklar. Sollte sich eine solche Assoziation bestätigen, stellen sich noch zahlreiche weitere Fragen, wie zum Beispiel wie stark ggf. der Zusammenhang gegeben ist, ob dieser auf spezifische Personengruppen bezogen, oder kollektiv gültig ist, bzw. welche weiteren Faktoren hierbei noch eine zusätzliche Rolle spielen können. All diese Punkte bedürfen in der Zukunft noch weiterführende Untersuchungen.

9.2. Limitationen

Als Stärke dieser Sub-Analyse der BioCog Studie ist hervorzuheben, dass durch die vordefinierte, zusammengesetzte neuropsychologische Testbatterie mehrere Domänen gleichzeitig untersucht werden können, die spezifisch im Rahmen von kognitiven Störungen vorzeitig betroffen sein können. Darüber hinaus erfolgte die Klassifikation von Bildung und Beruf von einem Auswerter, um mögliche Fehler zu minimalisieren.

Allerdings müssen auch einige Limitation der Studie ebenfalls erwähnt werden. Erstens, dass die Analysen im Rahmen einer Querschnittsstudie erfolgten. Die Quantifizierung des prämorbid IQs basiert in unserem Fall ausschließlich auf dem Vokabular der Probanden. Zwar haben epidemiologische Studien (42) die Aussagekraft eines solchen Vorgehens im Vergleich zur direkten Messung des prämorbid IQs validiert, allerdings erlaubt eine solche Quantifizierung nur eine Schätzung des prämorbid IQs. Um mögliche weitere Einflussfaktoren bei allen Probanden noch vollständiger abdecken zu können bedürfte es einer direkte Messung des prämorbid IQs zu einem Zeitpunkt im Leben, zu dem sich Bildungswege noch nicht voneinander unterscheiden (4).

Trotz der gegebenen Anzahl der einbezogenen Patienten, scheint es anhand der Daten zu einer Vorselektion von Patienten mit höheren kognitiven Fähigkeiten, einem höheren Bildungsniveau und einem höheren beruflichen Status gekommen zu sein. Dieser Selektionsbias macht sich durch den höheren Durchschnittswert des prämorbid IQs, sowie durch eine verhältnismäßig hohe Anzahl von Probanden in den höheren Bildungs- und beruflichen Gruppen bemerkbar. Diese Problematik ist allerdings keine Einzelheit im Forschungsbereich der kognitiven Alterung (62).

Weiterhin erfolgte die Klassifikation des Berufes durch Angaben der Patienten (aktueller oder zuletzt ausgeübter Beruf), welche nicht zwangsläufig mit der tatsächlich höchsten Position einer Person im Verlauf ihrer Karriere direkt gleichgesetzt werden kann. Ebenfalls zu erwähnen ist die Test-Reliabilität. Durch die hohe Anzahl der verwendeten Tests könnte es sein, dass manche Tests

mit einer höheren Genauigkeit durchgeführt wurden als andere. Bedingt dadurch, dass drei Variablen, Bildung, Beruf und präorbider IQ, die sich stark gegenseitig beeinflussen, gleichzeitig untersucht wurden, müssen die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert werden,

9.3. Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorgestellte Analyse konnte die Arbeitshypothese bestätigen und zeigen, dass Probanden mit einem relativ gesehen niedrigeren Bildungs- und/oder beruflichen Niveau im Vergleich zu anderen im höheren Lebensalter niedrigere kognitive Fähigkeiten besitzen. Wir konnten in der ausgewählten Kohorte von Patienten höheren Alters nachweisen, dass Bildung und Beruf mit dem präorbiden IQ einen Zusammenhang zeigen. Ein höherer Bildungsgrad und ein höherer beruflicher Status waren mit besseren kognitiven Fähigkeiten assoziiert, wobei der Einfluss vom präorbiden IQ auf die beiden Parameter jeweils unterschiedlich stark ausgeprägt war. Hierbei leistete Bildung einen relevanten unabhängigen Eigenbeitrag zur Erhaltung der kognitiven Fähigkeiten im höheren Lebensalter. Dadurch liefert die vorliegende Arbeit die gewünschte Basis für mögliche weitere Untersuchungen bezüglich protektiver Faktoren einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD). Die gewonnenen Erkenntnisse verstärken in der globalen Perspektive den Wunsch zur weiteren und umfassenderen Untersuchung des Einflusses von Bildung - sowohl bezogen auf Verfügbarkeit, Zugänglichkeit als auch auf Dauer und Qualität – auf die Minimierung des gesundheitlichen und finanziellen Risikos, das mit einem kognitiven Funktionsverlust im höheren Lebensalter in unserer alternden Population einhergeht.

10. Literaturverzeichnis

1. Staff RT. Reserve, brain changes, and decline. *Neuroimaging Clin N Am.* 2012;22(1):99-105, viii-iv.
2. Stern Y, Arenaza-Urquijo EM, Bartres-Faz D, Belleville S, Cantilon M, Chetelat G, Ewers M, Franzmeier N, Kempermann G, Kremen WS, Okonkwo O, Scarmeas N, Soldan A, Udeh-Momoh C, Valenzuela M, Vemuri P, Vuoksimaa E, the Reserve R, Protective Factors PIAED, Conceptual Frameworks W. Whitepaper: Defining and investigating cognitive reserve, brain reserve, and brain maintenance. *Alzheimers Dement.* 2020;16(9):1305-11.
3. Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS.* 2002;8(3):448-60.
4. Richards M, Deary IJ. A life course approach to cognitive reserve: a model for cognitive aging and development? *Ann Neurol.* 2005;58(4):617-22.
5. Caamano-Isorna F, Corral M, Montes-Martinez A, Takkouche B. Education and dementia: a meta-analytic study. *Neuroepidemiology.* 2006;26(4):226-32.
6. Meng X, D'Arcy C. Education and dementia in the context of the cognitive reserve hypothesis: a systematic review with meta-analyses and qualitative analyses. *PLoS One.* 2012;7(6):e38268.
7. Valenzuela MJ, Sachdev P. Brain reserve and dementia: a systematic review. *Psychol Med.* 2006;36(4):441-54.
8. Deary IJ, Penke L, Johnson W. The neuroscience of human intelligence differences. *Nat Rev Neurosci.* 2010;11(3):201-11.
9. Carroll J. *Human Cognitive Abilities: A Survey of Factor Analytic Studies.* Cambridge University Press, Cambridge, UK. 1993.
10. Johnson W. Still just 1 g: Consistent results from five test batteries. *Intelligence.* 2008(36):81-95.
11. Evered L, Silbert B, Knopman DS, Scott DA, DeKosky ST, Rasmussen LS, Oh ES, Crosby G, Berger M, Eckenhoff RG, Nomenclature Consensus Working G. Recommendations for the Nomenclature of Cognitive Change Associated with Anaesthesia and Surgery-20181. *J Alzheimers Dis.* 2018;66(1):1-10.
12. Rudolph JL, Marcantonio ER, Culley DJ, Silverstein JH, Rasmussen LS, Crosby GJ, Inouye SK. Delirium is associated with early postoperative cognitive dysfunction. *Anaesthesia.* 2008;63(9):941-7.

13. Hovaguimian F, Tschopp C, Beck-Schimmer B, Puhan M. Intraoperative ketamine administration to prevent delirium or postoperative cognitive dysfunction: A systematic review and meta-analysis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2018;62(9):1182-93.
14. Miller D, Lewis SR, Pritchard MW, Schofield-Robinson OJ, Shelton CL, Alderson P, Smith AF. Intravenous versus inhalational maintenance of anaesthesia for postoperative cognitive outcomes in elderly people undergoing non-cardiac surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;8:CD012317.
15. Borchers F, Spies CD, Feinkohl I, Brockhaus WR, Kraft A, Kozma P, Fislage M, Kuhn S, Ionescu C, Speidel S, Hadzidiakos D, Veldhuijzen DS, Yurek F, Evered LA, Ottens TH. Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2021.
16. Heyer EJ, Mergeche JL, Wang S, Gaudet JG, Connolly ES. Impact of cognitive dysfunction on survival in patients with and without statin use following carotid endarterectomy. *Neurosurgery*. 2015.
17. Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS, the ISPOCD group. Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*. 2009;110:548-55.
18. Monk TG, Weldon C, Garvan CW, Dede DE, van der Aa MT, Heilman KM, Gravenstein JS. Predictors of cognitive dysfunction after major noncardiac surgery. *Anesthesiology* 2008;108:18-30.
19. Pavlik VN, Doody RS, Massman PJ, Chan W. Influence of premorbid IQ and education on progression of Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006;22(4):367-77.
20. Kremen WS, Beck A, Elman JA, Gustavson DE, Reynolds CA, Tu XM, Sanderson-Cimino ME, Panizzon MS, Vuoksima E, Toomey R, Fennema-Notestine C, Hagler DJ, Jr., Fang B, Dale AM, Lyons MJ, Franz CE. Influence of young adult cognitive ability and additional education on later-life cognition. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019;116(6):2021-6.
21. Bourne VJ, Fox HC, Deary IJ, Whalley LJ. Does childhood intelligence predict variation in cognitive change in later life? *Personality and Individual Differences*. 2007;42(8):1551-9.
22. Gow AJ, Johnson W, Mishra G, Richards M, Kuh D, Deary IJ. Is age kinder to the initially more able?: Yes, and no. *Intelligence*. 2012;40(1):49-59.
23. Gross AL, Mungas DM, Crane PK, Gibbons LE, MacKay-Brandt A, Manly JJ, Mukherjee S, Romero H, Sachs B, Thomas M, Potter GG, Jones RN. Effects of education and race on cognitive decline: An integrative study of generalizability versus study-specific results. *Psychol Aging*. 2015;30(4):863-80.

24. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int.* 2014;111(8):119-25.
25. Terrando N, Brzezinski M, Degos V, Eriksson LI, Kramer JH, Leung JM, Miller BL, Seeley WW, Vacas S, Weiner MW, Yaffe K, Young WL, Xie Z, Maze M. Perioperative cognitive decline in the aging population. *Mayo Clin Proc.* 2011;86(9):885-93.
26. Feinkohl I, Winterer G, Pischon T. Obesity and post-operative cognitive dysfunction: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016;32(6):643-51.
27. Wardlaw JM, Smith EE, Biessels GJ, Cordonnier C, Fazekas F, Frayne R, Lindley RI, O'Brien JT, Barkhof F, Benavente OR, Black SE, Brayne C, Breteler M, Chabriat H, Decarli C, de Leeuw FE, Doubal F, Duering M, Fox NC, Greenberg S, Hachinski V, Kilimann I, Mok V, Oostenbrugge R, Pantoni L, Speck O, Stephan BC, Teipel S, Viswanathan A, Werring D, Chen C, Smith C, van Buchem M, Norrving B, Gorelick PB, Dichgans M, nEuroimaging STfRVco. Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration. *Lancet Neurol.* 2013;12(8):822-38.
28. Salat DH, Greve DN, Pacheco JL, Quinn BT, Helmer KG, Buckner RL, Fischl B. Regional white matter volume differences in nondemented aging and Alzheimer's disease. *Neuroimage.* 2009;44(4):1247-58.
29. Soderlund H, Nyberg L, Adolfsson R, Nilsson LG, Launer LJ. High prevalence of white matter hyperintensities in normal aging: relation to blood pressure and cognition. *Cortex.* 2003;39(4-5):1093-105.
30. de Leeuw FE, de Groot JC, Achten E, Oudkerk M, Ramos LM, Heijboer R, Hofman A, Jolles J, van Gijn J, Breteler MM. Prevalence of cerebral white matter lesions in elderly people: a population based magnetic resonance imaging study. The Rotterdam Scan Study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2001;70(1):9-14.
31. Verdelho A, Madureira S, Ferro JM, Basile AM, Chabriat H, Erkinjuntti T, Fazekas F, Hennerici M, O'Brien J, Pantoni L, Salvadori E, Scheltens P, Visser MC, Wahlund LO, Waldemar G, Wallin A, Inzitari D, Study L. Differential impact of cerebral white matter changes, diabetes, hypertension and stroke on cognitive performance among non-disabled elderly. The LADIS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007;78(12):1325-30.
32. de Groot JC, de Leeuw FE, Oudkerk M, van Gijn J, Hofman A, Jolles J, Breteler MM. Cerebral white matter lesions and cognitive function: the Rotterdam Scan Study. *Ann Neurol.* 2000;47(2):145-51.

33. DeBette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2010;341:c3666.
34. Lammers F, Borchers F, Feinkohl I, Hendrikse J, Kant IMJ, Kozma P, Pischon T, Slioter AJC, Spies C, van Montfort SJT, Zacharias N, Zaborszky L, Winterer G, BioCog c. Basal forebrain cholinergic system volume is associated with general cognitive ability in the elderly. *Neuropsychologia*. 2018;119:145-56.
35. Armstrong MJ, Naglie G, Duff-Canning S, Meaney C, Gill D, Eslinger PJ, Zadikoff C, Mapstone M, Chou KL, Persad C, Litvan I, Mast BT, Fox S, Tang-Wai DF, Marras C. Roles of Education and IQ in Cognitive Reserve in Parkinson's Disease-Mild Cognitive Impairment. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra*. 2012;2(1):343-52.
36. Marioni RE, van den Hout A, Valenzuela MJ, Brayne C, Matthews FE, Function MRCC, Ageing S. Active cognitive lifestyle associates with cognitive recovery and a reduced risk of cognitive decline. *J Alzheimers Dis*. 2012;28(1):223-30.
37. Petersen RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of internal medicine*. 2004;256(3):183-94.
38. Winterer G, Androsova G, Bender O, Boraschi D, Borchers F, Dschietzig TB, Feinkohl I, Fletcher P, Gallinat J, Hadzidiakos D, Haynes JD, Heppner F, Hetzer S, Hendrikse J, Ittermann B, Kant IMJ, Kraft A, Krannich A, Krause R, Kuhn S, Lachmann G, van Montfort SJT, Muller A, Nurnberg P, Oforu K, Pietsch M, Pischon T, Preller J, Renzulli E, Scheurer K, Schneider R, Slioter AJC, Spies C, Stamatakis E, Volk HD, Weber S, Wolf A, Yurek F, Zacharias N, BioCog c. Personalized risk prediction of postoperative cognitive impairment - rationale for the EU-funded BioCog project. *Eur Psychiatry*. 2018;50:34-9.
39. Statistics Uif. International Standard Classification of Education. 2011.
40. Statistics Uif. International Standard Classification of Education. 1997.
41. Gale CR, Booth T, Starr JM, Deary IJ. Intelligence and socioeconomic position in childhood in relation to frailty and cumulative allostatic load in later life: the Lothian Birth Cohort 1936. *Journal of epidemiology and community health*. 2016;70(6):576-82.
42. Deary IJ, Whalley LJ, Crawford JR. An 'instantaneous' estimate of a lifetime's cognitive change. *Intelligence*. 2004;32:113-9.
43. Franzen MD, Burgess EJ, Smith-Seemiller L. Methods of estimating premorbid functioning. *Arch Clin Neuropsychol*. 1997;12(8):711-38.

44. Dykiert D, Der G, Starr JM, Deary IJ. Why is Mini-Mental state examination performance correlated with estimated premorbid cognitive ability? *Psychol Med*. 2016;46(12):2647-54.
45. Raven J, J.C. Raven, and J.H. Court. *Manual for Raven's Progressive Matrices and Vocabulary Scales*. Oxford, UK: Oxford Psychologists Press Ltd. 1998.
46. Lehrl S, Triebig G, Fischer B. Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta Neurol Scand*. 1995;91(5):335-45.
47. Schmand B, Bakker D, Saan R, Louman J. [The Dutch Reading Test for Adults: a measure of premorbid intelligence level]. *Tijdschr Gerontol Geriatr*. 1991;22(1):15-9.
48. Fischer Xea. *MWT-A-Test-Mappe*. Balingen: Spitta GmbH. 2001.
49. Marc LG, Raue PJ, Bruce ML. Screening performance of the 15-item geriatric depression scale in a diverse elderly home care population. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2008;16(11):914-21.
50. Feinkohl I, Borchers F, Burkhardt S, Krampe H, Kraft A, Speidel S, Kant IMJ, van Montfort SJT, Aarts E, Kruppa J, Slooter A, Winterer G, Pischon T, Spies C. Stability of neuropsychological test performance in older adults serving as normative controls for a study on postoperative cognitive dysfunction. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):55.
51. Penke L, Deary IJ. Some guidelines for structural equation modelling in cognitive neuroscience: the case of Charlton et al.'s study on white matter integrity and cognitive ageing. *Neurobiol Aging*. 2010;31(9):1656-60; discussion 561-6.
52. Deary IJ. Intelligence. *Annu Rev Psychol*. 2012;63:453-82.
53. Feinkohl I, Janke J, Hadzidiakos D, Slooter A, Winterer G, Spies C, Pischon T. Associations of the metabolic syndrome and its components with cognitive impairment in older adults. *BMC Geriatr*. 2019;19(1):77.
54. Deary IJ, Brett CE. Predicting and retrodicting intelligence between childhood and old age in the 6-Day Sample of the Scottish Mental Survey 1947. *Intelligence*. 2015;50:1-9.
55. Opdebeeck C, Martyr A, Clare L. Cognitive reserve and cognitive function in healthy older people: a meta-analysis. *Neuropsychol Dev Cogn B Aging Neuropsychol Cogn*. 2016;23(1):40-60.
56. Rusmaully J, Dugravot A, Moatti JP, Marmot MG, Elbaz A, Kivimaki M, Sabia S, Singh-Manoux A. Contribution of cognitive performance and cognitive decline to associations between socioeconomic factors and dementia: A cohort study. *PLoS Med*. 2017;14(6):e1002334.
57. Ritchie SJ, Bates TC, Der G, Starr JM, Deary IJ. Education is associated with higher later life IQ scores, but not with faster cognitive processing speed. *Psychol Aging*. 2013;28(2):515-21.

58. Ritchie SJ, Tucker-Drob EM. How Much Does Education Improve Intelligence? A Meta-Analysis. *Psychol Sci*. 2018;29(8):1358-69.
59. Lavrencic LM, Richardson C, Harrison SL, Muniz-Terrera G, Keage HAD, Brittain K, Kirkwood TBL, Jagger C, Robinson L, Stephan BCM. Is There a Link Between Cognitive Reserve and Cognitive Function in the Oldest-Old? *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(4):499-505.
60. Brinch CN, Galloway TA. Schooling in adolescence raises IQ scores. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(2):425-30.
61. Hiscock M. The Flynn effect and its relevance to neuropsychology. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. 2007;29:514-29.
62. Starr JM, Whalley LJ, Inch S, Shering A. The quantification of the relative effects of age and NART-predicted IQ on cognitive function in healthy old people. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 1992;7:153-7.

11. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Petra Kemény-Kozma, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „*Beschreibung des präoperativen kognitiven Status als Risikofaktor für die postoperative kognitive Dysfunktion in einer geriatrischen chirurgischen Kohorte*“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift Petra Kemény-Kozma

12. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

13. Komplette Publikationsliste

Lammers F, Borchers F, Feinkohl I, Hendrikse J, Kant IMJ, Kozma P, Pischon T, Slooter AJC, Spies C, van Montfort SJT, Zacharias N, Zaborszky L, Winterer G; BioCog consortium. Basal forebrain cholinergic system volume is associated with general cognitive ability in the elderly. *Neuropsychologia*. 2018 Oct;119:145-156.

doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2018.08.005.

Details

Name des Journals: *Neuropsychologia*

Impact Factor: 2.889

Zugehöriger Rang in der Kategorie „Neurosciences“ (Gesamtzahl aller Journals):

135 (261)

Eigenfactor Score: 0.028000

Borchers F, Spies CD, Feinkohl I, Brockhaus WR, Kraft A, Kozma P, Fislage M, Kühn S, Ionescu C, Speidel S, Hadzidiakos D, Veldhuijzen DS, Yürek F, Evered LA, Ottens TH. Methodology of measuring postoperative cognitive dysfunction: a systematic review. *Br J Anaesth*. 2021 Apr 2:S0007-0912(21)00142-2. doi: 10.1016/j.bja.2021.01.035. Epub ahead of print. PMID: 33820655.

Details

Name des Journals: *British Journal of Anaesthesia*

Impact Factor: 6.880

Eigenfactor Score: 0.02843

14. Danksagung

Ich danke Univ.-Prof. Dr. med. Claudia D. Spies für die Überlassung des vorliegenden Themas und die Möglichkeit, die Promotion an der Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin absolvieren zu können.

Ich danke Dr. med. Friedrich Borchers und Insa Feinkohl, PhD für die Betreuung, Anleitung, Flexibilität und die stetig konstruktive Unterstützung während der gesamten Zusammenarbeit.

Ich danke dem gesamten BioCog-Team, sowohl in Berlin, als auch in Utrecht, den Studienärzten, Doktoranden und allen weiteren Mitarbeitern, die die Durchführung der Studie ermöglicht haben, und ohne deren Unterstützung die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ebenso danke ich schließlich meiner Familie und all diejenigen, die mich auf dem Weg unterstützt haben und mir zur Seite standen.