

**AUS DER ABTEILUNG FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. BERNHARD M. GRAF, MSc.
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG**

**KOGNITIVE FUNKTIONSTÖRUNGEN
NACH AORTOKORONARER BYPASS
OPERATION: VERGLEICH OFF-PUMP VS.
MECC**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Simone Katharina Hautmann

2009

AUS DER ABTEILUNG FÜR ANÄSTHESIOLOGIE
PROF. DR. BERNHARD M. GRAF, MSc.
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

KOGNITIVE FUNKTIONSTÖRUNGEN
NACH AORTOKORONARER BYPASS
OPERATION: VERGLEICH OFF-PUMP VS.
MECC

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Medizinischen Fakultät
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Simone Katharina Hautmann

2009

Dekan: Prof. Dr. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Bucher

2. Berichterstatter: PD Dr. Michael Hilker

Tag der Disputation: 17. Mai. 2010

Einleitung

Laut statistischem Bundesamt Deutschland lag im Jahr 2007 die chronisch ischämische Herzkrankheit in der Todesursachenstatistik auf Platz 1 mit 9,3 % aller Todesfälle, gefolgt vom akuten Myokardinfarkt, der gravierendsten Folge der koronaren Herzerkrankung (KHK), mit 7% aller Todesfälle (Abb.1).¹ Eine Therapieoption bei Patienten mit KHK ist die Versorgung des stenosierten Gefäßes mittels aortokoronarer Bypass-Operation. Im Jahr 2005 lag die Zahl der operativen Myokardrevaskularisationen in Deutschland bei 54.000.² In der Bundesrepublik werden etwa 94% aller aortokoronaren Bypass-Operationen am kardioplegiertem Herzen unter Zuhilfenahme der konventionellen extrakorporalen Zirkulation (ECC = extracorporeal circulation) durchgeführt. Diese etablierte Methode gilt nach wie vor als der Goldstandard, an dem sich alle neuen Techniken messen müssen.³ Das hohe medizintechnische Niveau und die Fortschritte sowohl in der Operationstechnik der Kardiochirurgie als auch in der Anästhesie verbesserten das postoperative Outcome der Patienten in den letzten Jahren zunehmend. Laut den Ergebnissen der bundesweiten jährlichen Qualitätssicherung, welche alle Herzzentren in Deutschland erfasst, sank die Mortalität nach Bypass-Operationen innerhalb der letzten 10 Jahre von 3,7% auf 2,8%.⁴

Dennoch, „nur“ 65% dieser Operationen verlaufen völlig komplikationslos. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Morbidität größtenteils der Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) zugesprochen wird.³ Neben den zahlreich genannten postoperativen Komplikationen wie Nieren-, Leber- oder Lungenversagen sind neurologische und neurokognitive Komplikationen trotz ihrer Häufigkeit eine oft vernachlässigte Erscheinung in der Kardio-Chirurgie.⁵ Komplikationen, die das Zentralnervensystem (ZNS) betreffen, waren in den 70er Jahren für 7,2 % aller Todesfälle nach aortokoronarer Bypass Operation verantwortlich; in den 80er Jahren für bis zu 20% mit steigender Tendenz in den Folgejahren.⁶ Die neurologischen und neurokognitiven Folgen sind vielfältig und erhöhen Morbidität und Mortalität der Betroffenen erheblich; von Schlaganfall und intrazerebralen Blutungen bis hin zu Koma und Enzephalopathie, Delir sowie massiven Einschränkungen der kognitiven Funktion.⁶ Zu den kognitiven Beeinträchtigungen zählen Störungen der Feinmotorik, der Konzentration, der Aufmerksamkeit und des Gedächtnisses, wobei sowohl das Kurzzeit- als auch das Langzeitgedächtnis betroffen sein kann.⁷ Generell wird zwischen Kurzzeit- und Langzeitdefiziten unterschieden.⁸

Während sich die Kurzzeitdefizite in der Regel innerhalb von 1-3 Monaten zurückbilden und in jedem Fall abgegrenzt werden müssen vom so genannten Durchgangssyndrom oder Delir, sind die Langzeitdefizite meist schwerwiegender und weit weniger geklärt.⁹

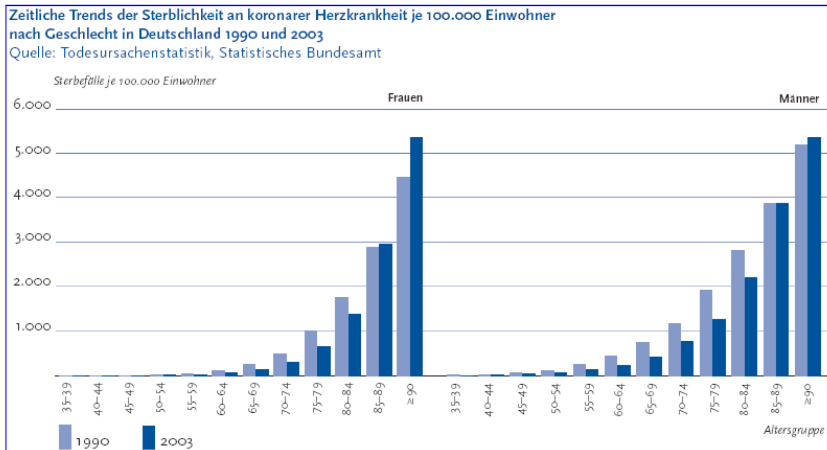


Abbildung 1

Postoperatives Delir

Das postoperative Delir (PD), das in naher Verwandtschaft zur postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD = postoperative cognitive dysfunction) steht und laut *Silverstein*¹⁰ sogar ein Vorbote einer später einsetzenden POCD oder Demenz sein könnte, ist gekennzeichnet durch eine vielseitige Veränderung des mentalen Status und kann nach jeder Art von Operation auftreten.¹⁰ Die Inzidenz des PD beträgt bei älteren Patienten nach Allgemeinanästhesie 5%-15%.¹¹ Nach Hüft-Operationen (Totalendoprothesen (TEP)-Wechsel u.a.) ist sogar mit einer Inzidenz von 16%-62% zu rechnen.¹² Je nach Art der Operation schwanken die Werte für die Inzidenz des PD zwischen 3% und 72%. Dabei vermutet man, dass die Inzidenz des sogenannten Post-Kardiotomie-Delirs (PCD = postcardiotomy delirium) im Laufe der letzten Jahre nicht zuletzt durch den verbesserten CPB gesunken ist und nummehr bei 32% liegt.¹³ Sowohl affektive Störungen (Stimmungslabilität, Wut, Traurigkeit, Euphorie) als auch Störungen des Denkens und Handelns werden beobachtet.

Diese Veränderungen zeigen ein akutes Auftreten binnen weniger Stunden und Tage postoperativ und fluktuieren im Tagesverlauf. Sie beinhalten eine Fülle von Störungen, unter

anderem Desorientiertheit, episodische Gedächtnisdefizite bis hin zu Missinterpretationen, Illusionen und Halluzinationen mit starken interindividuellen Variationen.¹⁰

Das akute Substanz-induzierte Delir tritt unmittelbar nach der Operation auf, verschwindet innerhalb von Minuten und Stunden wieder und ist vor allem bei Kindern zu beobachten.

Das PD, auch Intervall-Delir genannt, kann nicht eindeutig auf eingesetzte Anästhetika zurückgeführt werden. Es tritt innerhalb von 24-72h postoperativ in Erscheinung, wobei sich die Symptome in Einzelfällen auch über Wochen und Monate halten können und gerade dann nicht mit der postoperativen kognitiven Dysfunktion verwechselt werden dürfen.¹⁰

Als Risikofaktoren für die Entwicklung des PD sind beschrieben: Alter über 70 Jahre, eine Anamnese von Delir, Depression oder Alkoholabusus in der Vergangenheit, die präoperative Einnahme narkotisierender Analgetika, hoher intraoperativer Blutverlust, Transfusionen, ein postoperativer Hämatokrit unter 30% und starke postoperative Schmerzen.¹⁴ Die Anästhesie betreffend sind vor allem Sedativa, Narkotika und Anticholinergika mit dem PD assoziiert. Pathophysiologisch liegt dem Delir eine diffuse kortikale Dysfunktion mit einer Reduktion der Hintergrundaktivität im Elektroenzephalogramm zu Grunde, sowie eine Vielzahl an Störungen im Neurotransmittersystem, vor allem der cholinergen Transmission.¹⁰

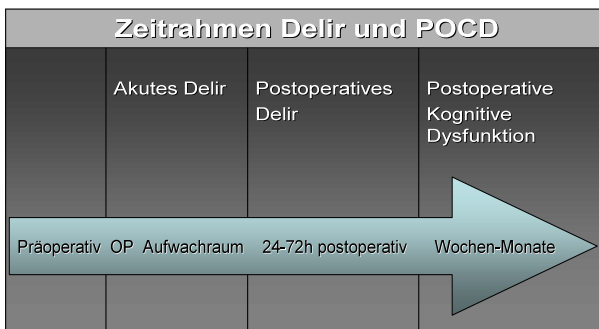


Abbildung 2

Das Akute Delir tritt noch im Operationssaal oder unmittelbar danach im Aufwachraum in Erscheinung. Das postoperative Delir zeigt sich 24-72h nach der Operation. Die POCD tritt Wochen bis Monate nach einer Operation und Anästhesie auf.

Von: Silverstein: Anesthesiology, Volume 106(3).March 2007.622-628

Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD = postoperative cognitive dysfunction)

Eines der vorrangigen Unterscheidungskriterien zwischen postoperativem Delir (PD) und postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD) ist dennoch der Zeitrahmen (*Abb.2*), in dem sie auftreten. Die POCD stellt sich in der Regel erst nach Wochen bis Monaten ein und kann Monate, Jahre und sogar lebenslang persistieren, während sich hingegen das postoperative Delir meist folgenlos zurückbildet.

Die POCD ist beschrieben als ein Konzept, das charakterisiert ist durch eine anhaltende Störung der kognitiven Performance nach einer Operation und Anästhesie, welche über prä- und postoperative Tests definiert wird.¹⁵ In der *Consensus Conference (1994)* kam man überein, dass sich alle Definitionen der POCD „auf nicht-demente Personen mit messbaren kognitiven Defiziten beziehen, die ein klinisches Syndrom widerspiegeln, welches benutzt werden kann um Personen zu klassifizieren, die die Diagnose einer Demenz nicht erfüllen, aber ein hohes Risiko für die Entwicklung einer dementiellen Störung haben.“¹⁶ Vor allem Patienten mit diskreten Symptomen einer POCD werden aus der Klinik entlassen und nicht weiter betreut. Was bleibt ist ein Verlust an Lebensqualität und Leistung, der Verlust von täglichen Aktivitäten, der die Betroffenen in ihrem Alltag und der Interaktion mit Familie und Freunden zum Teil erheblich beeinträchtigt.⁶

Bei kardiochirurgischen Eingriffen ist von einer Inzidenz neurokognitiver Störungen von 50% bis 70% in der frühen postoperativen Periode (erste postoperative Woche) die Rede, die sich im Laufe von 6 Wochen auf ca. 30% bis 50% verringert und nach 6 Monaten bis zu einem Jahr bei 20% bis 40% liegt.¹⁷ Nach den Erkenntnissen von *Newman et al.* ist eine deutliche Verschlechterung der kognitiven Leistung bei 40% der Patienten auch noch 5 Jahre nach dem Eingriff festzustellen, was sich unter anderem in einem Verlust der Erwerbsfähigkeit (*Abb.3*) widerspiegelt. Weiterhin fand man heraus, dass der Verlust kognitiver Fähigkeiten in direktem Zusammenhang mit dem physischen und psychischen Gesundheitszustand des Patienten steht und mit einer deutlichen Reduktion der Lebensqualität einhergeht.¹⁸

Das Auftreten mittlerer bis schwerer depressiver Episoden bis hin zur manifesten Angststörung zählt zu den längerfristigen und schwerwiegenden neuropsychologischen Folgen. Mit einem durchschnittlichen Verlust von 10 Lebensjahren zählt die Depression heute zu den psychischen Erkrankungen mit den gravierendsten Folgen auf Alltag und Leben der Betroffenen und ihrer Angehörigen. Nicht selten führt sie letztendlich zu Arbeitsunfähigkeit bei zuvor erwerbsfähigen Patienten. Die verbesserte Lebensqualität, die der Patient durch die aortokoronare Bypass-Operation erwartet, kann folglich nicht immer gewährleistet werden. Bisweilen verlässt er die Klinik zwar mit einem hervorragenden kardiochirurgischen Outcome, wird jedoch aufgrund seiner neurologischen und kognitiven Folgeschäden weitgehend

unselbstständig oder gar zum Pflegefall. Abgesehen von persönlichem Leid und immensen Einbußen der Lebensqualität werden Betroffene auch zur psychischen Belastung für die Angehörigen und zur finanziellen Herausforderung für das Gesundheitssystem.

Erwerbsfähigkeit und 5 Jahres - Index für Kognitive Funktion

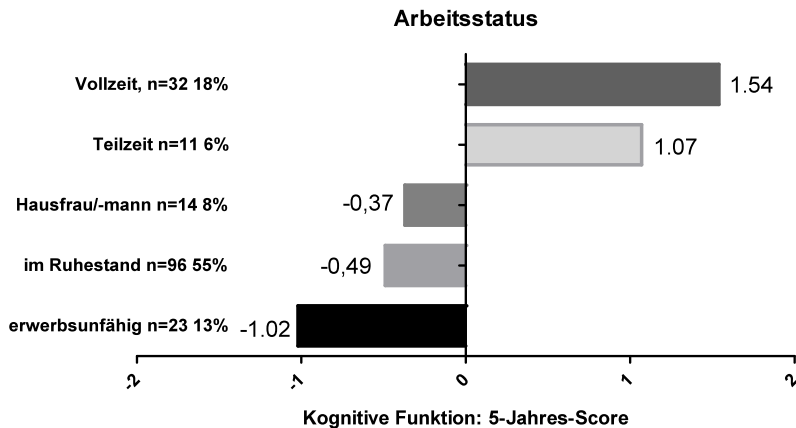


Abbildung 3

5 Jahre nach einem kardiochirurgischen Eingriff arbeiten nur noch 24% der untersuchten Patienten, während 76% keiner Tätigkeit mehr nachgehen. Insgesamt gelten 13% des untersuchten Kollektivs als erwerbsunfähig.

Von: Newman, Mark F., *Central nervous system injury associated with cardiac surgery*, Lancet 2006, Vol 368: 694-703

In einer großen prospektiven Studie an 2108 Patienten, durchgeführt in 24 Institutionen in den USA, untersuchte Roach *et al.* die Inzidenz von Schlaganfällen und Enzephalopathie nach aortokoronarer Bypass Operation (CABG = Coronary Artery Bypass Graft). Die Patienten wurden in zwei Typen bezüglich ihres neurologischen Outcomes unterteilt: Typ 1 schloss Stupor, Schlaganfall und Koma ein und trat mit einer Inzidenz von 3.1% auf, Typ 2 intellektuelle Fähigkeiten, Gedächtnisdefizite und Krämpfe und trat mit einer Inzidenz von 3% auf.¹⁹ In den letzten Jahren sind neurologische Störungen nach aortokoronarem Bypass durch zahlreiche klinische Studien, wissenschaftliche Arbeiten und nicht zuletzt durch volkswirtschaftliche Analysen ins Zentrum des allgemeinen Interesses gerückt.²⁰ Fest steht, sie beeinträchtigen letztendlich nicht nur die soziale Integration des Patienten durch u. a. eine

Minderung des Sprachverständnisses, sie haben auch Einfluss auf die Krankenhausverweildauer, sowie die Pflegebedürftigkeit und verursachen somit erhebliche Kosten im Gesundheitssystem.⁵ Immer deutlicher zeichnet sich ab, dass nicht nur die Grunderkrankung KHK immense Kosten verursacht; so wurden im Jahr 2006 35,2 Milliarden Euro laut statistischem Bundesamt Deutschland alleine für die Therapie von Herz-Kreislauf-erkrankungen ausgegeben.²¹ Hinzu kommen nun auch noch die immensen Kosten für die Behandlung der Komplikationen und Folgen dieser Erkrankungen, die neurologischen und neurokognitiven Störungen. Neben „milderer“ Beeinträchtigungen ist gerade der Schlaganfall mit nachfolgender Pflegebedürftigkeit nach aortokoronarer Bypass-Operation einer der größten Kostenverursacher. In den USA steht der Schlaganfall an dritter Stelle der Todessuraschenstatistik. Mit einer Inzidenz von 2 %-4% beanspruchen die iatrogenen Schlaganfälle nach aortokoronarem Bypass 25% der Ressourcen, die jährlich für die Behandlung des Schlaganfalls in den USA ausgegeben werden.⁹ In den frühen 90er Jahren befasste sich *Tuman et al.*²² mit den steigenden Kosten und der erhöhten Mortalität verursacht durch neurologische Komplikationen. So verlängerte sich die Liegedauer auf den Intensivstationen bei Patienten mit zentralnervösen Störungen von 3 auf 9 Tage, während die Mortalität auf das 9-fache anstieg (von 4% auf 36%) im Vergleich zu Patienten ohne neurologische Komplikationen.²² Auch *Wan* stellt fest, dass gerade bei den Älteren die Mortalität der Patienten mit POCD (10%-65%) vergleichbar sei mit der Mortalität eines perioperativen Myokardinfarkts.²³

Off-Pump-Technik

Um die Komplikationsrate zu senken und das neurologische und neurokognitive Outcome der Patienten zu verbessern, treten nun seit einigen Jahren alternative Operationsverfahren immer mehr in den Vordergrund. Die Off-Pump-Technik (OPCAB = Off Pump Coronary Artery Bypass), bei der am schlagenden Herzen und ohne extrakorporale Zirkulation (ECC) operiert wird, gewann in den letzten Jahren zunehmend an Popularität. Während im Jahre 1998 in Deutschland „nur“ 854 Eingriffe mittels OPCAB vorgenommen wurden, stieg diese Zahl bis zum Jahr 2004 bereits auf 4047 (6,1%).²⁴ In Großbritannien erhöhte sich der Anteil an Off-Pump-Operationen bereits im Jahr 2003 auf 17%; in den Vereinigten Staaten sogar auf 21% aller operativen Myokardrevaskularisierungen.²⁵ In verschiedenen kontrollierten, randomisierten Studien betonte man die positiven Nebeneffekte der Off-Pump-Technik und lobte vor allem die sehr sichere Methode, die die funktionale Integrität der großen Organsysteme besser wahren sollte.³ Auch wurde eine Reduktion neurologischer Komplikationen, vor allem im Vergleich zur konventionellen Methode (On Pump) dokumentiert.²⁶ Zu den postulierten

Vorteilen der Befürworter der Off-Pump-Technik zählen neben einer verminderten Morbidität auch geringere Kosten - resultierend aus einer kürzeren Krankenhausverweildauer sowie eine kürzere Rekonvaleszenzzeit bei gleichwertiger Qualität der Bypässe und höheren Comfort für den Patienten.³ In einer retrospektiven, multivariablen Analyse von 16.184 kardio-chirurgischen Patienten stellten *Bucerius et al.*²⁶ eine niedrigere Schlaganfall-Inzidenz bei Patienten fest, die mittels Off-Pump-Technik operiert wurden, im Vergleich zu anderen herzchirurgischen Operationen. Die höchste Schlaganfall-Inzidenz zeigte sich in dieser Studie bei Herzklappenoperationen mit 4.8% (Aortenklappe) bis 9.7% (Operationen an zwei und drei Herzklappen). Die niedrigste Inzidenz zeigte sich bei der Off-Pump-Technik mit 1.9% im Vergleich zur konventionellen Bypass Operation (On-Pump) mit 3.8%. Laut den Ergebnissen von *Al-Rhuzzeh et al.*²⁷ brauchten Patienten, die mittels Off-Pump-Technik operiert wurden insgesamt weniger Blutkonseven, hatten eine kürzere Beatmungsdauer und konnten die Klinik schneller wieder verlassen, als Patienten, die mittels konventioneller HLM operiert wurden. Auch in den neurokognitiven Tests, insbesondere für die Gedächtnisleistung, erzielte die Off-Pump-Gruppe in seiner Studie bessere Werte als die Vergleichsgruppe mit HLM. In einer Metaanalyse von 37 randomisierten Studien fand *Cheng DC* bei Off-Pump-Operationen zwar eine signifikante Reduktion bzgl. Vorhofflimmern, Transfusionen, inotropen Medikamenten, Atemwegsinfekten, Ventilationszeit, Aufenthaltsdauer auf Intensivstation und Krankenhausverweildauer, jedoch konnte in dieser Metaanalyse kein signifikanter Rückgang in Bezug auf Mortalität, Schlaganfall, Myokardinfarkt und Nierenfunktionsstörungen durch Off-Pump-Technik gezeigt werden.²⁸

Die Überlegenheit der Off-Pump-Technik gegenüber konventioneller HLM wird mittlerweile sehr kontrovers diskutiert. Skeptiker bemängeln die Ergebnisse der zum Teil nicht randomisierten Studien, die unter anderem von einer Reduktion des Auftretens von Herzinfarkt und Schlaganfall berichten und werfen ihren Verfassern einen blinden Enthusiasmus vor. Viele Metaanalysen seien statistisch underpowered, weder doppel-blind noch randomisiert und verlieren ihre Signifikanz bei Ausschluss der nicht-randomisierten Studien.²⁵ Es existieren einige Studien und Metaanalysen mit Fällen unvollständiger Revaskularisation und einer höheren frühen Re-Operationsrate wegen vorzeitigen Verschluss des Bypasses bei Patienten, die mittels OPCAB operiert wurden.²⁹ So soll die Gesamt-Mortalität nach OPCAB im Krankenhaus bei 2% liegen und hauptsächlich aus ischämischen und mechanischen Komplikationen resultieren.³ Auch in einem systematischen Review randomisierter Studien von 2006 erzielte die Off-Pump-Technik im Hinblick auf vollständige Revaskularisierung und Durchgängigkeit der Bypässe deutlich schlechtere Ergebnisse als die konventionelle

Methode.²⁵ Laut Kritikern birgt die Off-Pump-Technik ein mindestens so großes Risikopotential für die Entstehung neurologischer bzw. neurokognitiver Schäden wie die konventionelle Methode. Beispielsweise wird vorgebracht, dass auch während der Off-Pump-Technik Manipulationen an der Aorta ascendens vorgenommen werden, die bekanntermaßen ursächlich sind für die Entstehung von Embolien.

„*Off-Pump-Operation verhindert kognitive Probleme nicht*“ - lautet die Schlagzeile im deutschen Ärzteblatt, März 2007. Zu diesem Ergebnis kam die Octopus Studie, eine kontrollierte, randomisierte Studie aus den Niederlanden, erschienen im New England Journal of Medicine. Bei jedem zweiten Patienten wurde zwar ein kognitiver Leistungsabfall festgestellt, dabei spielte es aber keine Rolle, ob der Patient mit konventioneller HLM oder Off-Pump operiert wurde. In der Octopus Studie kam man zu dem Schluss, dass die Patienten, die ohne HLM operiert wurden zwar ein vergleichsweise besseres kognitives Outcome nach 3 Monaten hatten, diese Verbesserung sich jedoch nach 12 Monaten aufhob.²⁰ Kritiker der Octopus Studie jedoch bemängeln die Vernachlässigung einiger relevanter Faktoren, die großen Einfluss auf die zerebrale Morbidität haben.³⁰ So etwa die Flussrate, der mittlere Perfusionsdruck, das Vorhandensein eines Blutfilters auf der arteriellen Linie oder ein angemessener Hämatokrit. Ein präoperativ niedriger Hämatokrit erhöht vor allem bei Patienten mit Arteriosklerose das Risiko einer Ischämie und damit das Risiko für kognitive Funktionsstörungen.³¹ Eine weitere Limitation der Octopus Studie sei das inadequate Patientenmanagement während des CPB. So könne die Effizienz der Off-Pump Technik nicht hinreichend gemessen werden ohne standardisierte CPB Verfahren und Qualitätskontrollen.³⁰ Sogar der Autor der Octopus Studie selbst fordert generell größere randomisierte Studien, extra-Kontroll Gruppen und mehr statistische Power.³²

Das Gros der vorhandenen Metaanalysen kommt letztendlich zu dem Schluss, dass Off-Pump-Technik im Vergleich mit der konventionellen Methode weder das Schlaganfallrisiko nach der Operation signifikant senkt³³, noch langfristig bessere Ergebnisse bzgl. kognitiver Funktion erzielt.³⁴ In einer im März 2009 veröffentlichten Meta-Analyse von Zheng-Zhe Feng³⁵ et al. fand man dementsprechend weder eine signifikante Reduktion der ein-Jahres-Mortalität nach OBCAB noch eine signifikant niedrigere Inzidenz des Auftretens von Schlaganfällen oder Myokardinfarkten. Zu dem Ergebnis, dass HLM und Off-Pump-Technik als gleichwertig anzusehen sind hinsichtlich klinischer Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten-Effektivität, kam eine Studie des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI).³⁶

Minimale extrakorporale Zirkulation (MECC = Minimal Extracorporeal Circulation)

Eine weitere Alternative und weniger invasive Annäherung zur konventionellen Herz-Lungen-Maschine (HLM) und zur Off-Pump-Technik stellen die, erst seit einigen Jahren etablierten, miniaturisierten extrakorporalen Kreislaufsysteme dar.

Das MECC-System sollte vor allem unerwünschte Effekte wie systemische inflammatorische Reaktionen, Hämolyse, Hämodilution, Störungen im Gerinnungssystem und weitere postoperative Komplikationen im Vergleich zur konventionellen Methode reduzieren.³ So verminderte man bei den MECC-Systemen die Fremdoberfläche um 60%. Heute weiß man, dass ein Zusammenhang zwischen der Größe der Fremdoberfläche und dem Ausmaß der Aktivierung von Komplementsystem und der physiologischen Gerinnungsabläufe besteht, in Folge dessen man die Fremdoberfläche so gering wie möglich halten will.²⁴ Desweiteren versuchte man die Hämodilution möglichst zu verhindern, welche postoperativ bei den Patienten zu Lungenfunktionsstörungen, eingeschränkter Sauerstofftransportkapazität, Abfall des kolloid-osmotischen Druckes und zu Elektrolytverschiebungen führen kann. Durch das ebenfalls verminderte Primingvolumen sollte der Transfusionsbedarf und damit auch die Letalität gesenkt werden. In einer retrospektiven Analyse am Universitätsklinikum Regensburg wurden über den Zeitraum 9/2000 bis 11/2005 konventionelle EKZ (n=1710) mit miniaturisierter EKZ (n=856) hinsichtlich verschiedener Parameter verglichen und es ergaben sich folgende signifikante Ergebnisse: durch die um 63% verminderte Heparin-gabe bei den beschichteten miniaturisierten Systemen erreichte man eine signifikante Reduktion der Activated Clotting Time (ACT). Durch die geringere Hämodilution in der MECC-Gruppe ergaben sich nach der Operation höhere Hb-Werte (12,8+/-2,1 vs. 10,2+/- 1,5 mg/dl) und infolge dessen ein deutlich verminderter Transfusionsbedarf. Auch erzielte die MECC-Gruppe im postoperativen Verlauf einen deutlich geringeren Laktat-Wert als Indikator für die Qualität der Gewebeperfusion. Ebenso war die Gabe von vasoaktiven Medikamenten signifikant geringer. Dazu gegenläufig verhielt sich der MAP (mittlerer arterieller Blutdruck). Der postoperative Krankenhausaufenthalt war bei der MECC-Gruppe um einen Tag kürzer (11 Tage) als bei der konventionellen EKZ-Gruppe (12 Tage).²⁴

In einer im Februar 2006 erschienenen Studie kamen A. Liebold et al.³⁷ zu dem Schluss, dass ein minimalisiertes geschlossenes System (MECC) die zerebrale Sauerstoffversorgung besser gewährleisten kann und das Vorkommen von Mikroembolien drastisch reduziert im Vergleich zur konventionellen HLM. Auch konnte eine geringere inflammatorische Reaktion festgestellt werden, welche als eine der Haupt-Ursachen in der Entstehung kognitiver Defizite diskutiert wird. In einer prospektiven, randomisierten Studie verglich Mazzei V. et al.³⁸ die beiden Operationstechniken MECC und Off-Pump miteinander hinsichtlich zirkulierender

Entzündungsmarker und Marker, die einen Organschaden anzeigen, hinsichtlich dem operativen Ergebnis und dem Outcome nach einem Jahr postoperativ. Die operative Morbidität und Mortalität waren vergleichbar in beiden Gruppen, ebenso verhielt es sich mit den Entzündungsmarkern, der Länge des Krankenhausaufenthalts und dem Bedarf von Blutprodukten. Ein Defekt der myokardialen Perfusion war weniger häufig in der MECC-Gruppe festzustellen (3 vs. 9 Fälle). In der MECC-Gruppe waren bei 3 Patienten Bypässe nach einem Jahr verschlossen oder stark stenosiert im Vergleich zu 9 Fällen in der Off-Pump-Gruppe. Man kam zu dem Schluss, dass die klinischen Ergebnisse bezüglich der Revaskularisation mittels MECC optimal sind, solange der Eingriff von einem erfahrenen, kompetenten Team durchgeführt wird. Das MECC-System könnte die Vorteile, die der Off-Pump-Technik zugeschrieben werden (geringere Morbidität bei Hochrisiko-Patienten) erreichen und zusätzlich eine komplette Revaskularisation bei komplizierten Fällen erzielen, die für die Off-Pump-Technik nicht zugänglich sind.³⁸ Trotz der mittlerweile zahlreichen Befürworter dieser Methode wurde bisher in keiner der Studien ein Beweis erbracht für eine reduzierte Mortalität und Morbidität.

Neben der lange etablierten konventionellen Methode mit HLM sind heute sowohl das MECC-System als auch die Off-Pump-Technik weltweit akzeptiert und anerkannt. Uneinigkeit besteht vor allem hinsichtlich des Auftretens von Komplikationen und in der Wahl der günstigsten Technik für den individuellen Patienten. Zunehmend in den Vordergrund gerät das Ziel das bestmögliche Outcome für den Patienten zu erreichen und vor allem seine kognitive Leistungsfähigkeit zu erhalten. Bisher existieren nur wenige vergleichende Daten bezüglich des kognitiven Outcomes mit den beiden neueren Verfahren.

Ziel der nachfolgenden Untersuchung ist es, Patienten, die mit minimaler extrakorporaler Zirkulation (MECC) und ohne extrakorporale Zirkulation (Off-Pump) operiert wurden, hinsichtlich kognitiven und neurologischen Kurzzeit- und Langzeitdefiziten zu vergleichen.

Material und Methoden:

Patienten

Nach Prüfung und Genehmigung durch die Ethikkommission der Universität Regensburg wurden von Oktober 2005 bis März 2007 81 Personen in die Studie aufgenommen, davon wurden 39 mittels MECC und 42 mittels Off-Pump Technik operiert. Es nahmen 18 Frauen und 63 Männer an der Studie teil. Eingeschlossen wurden Patienten zwischen 18 und 80 Jahren. Alle Patienten wurden umfangreich über die Inhalte und Risiken der Studie informiert und aufgeklärt. Sie dokumentierten ihre Einwilligung schriftlich. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind *Tabelle 1* zu entnehmen.

Einschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none">- Stabile/Instabile Angina Pectoris- Operationswürdige KHK- Elektiver Eingriff	
Ausschlusskriterien	
<ul style="list-style-type: none">- Hämodynamische Instabilität- Akuter Myokardinfarkt- Reoperation- Apoplektischer Insult- Zerebrale Ischämie- Intrakranielle Tumore- Extra-/intrakranielle Stenose der Hirnarterien- Hämorrhagischen Diathesen- Hyperkoagulabilität	<ul style="list-style-type: none">- Notwendigkeit zusätzlicher chirurgischer Maßnahmen (z.B. Klappenersatz, -rekonstruktion, Resektion ventrikulärer und aortaler Aneurysmen, kongenitale Herzerkrankungen, Carotischirurgie...)- Störungen, die die Einwilligungsfähigkeit und das Verständnis von Risiken und Komplikationen der Studie beeinträchtigen (z.B. Psychiatrische Erkrankungen, Demenz...)

Tabelle 1

Ein- und Ausschlusskriterien der Studie.

Anästhesie

Im Rahmen der präoperativen Vorbereitung wurden Thrombozytenaggregationshemmer spätestens 7 Tage präoperativ abgesetzt. Weitergeführt wurde im Allgemeinen die antihypertensive Medikation mit Ausnahme von ACE-Hemmern wegen der Gefahr

ausgeprägter intraoperativer Hypotonien. Alle Patienten erhielten am Abend vor der Operation 10-20mg und morgens 20-40mg Tranxilium (Dikaliumclorazepat) zur Anxiolyse, sowie abends und morgens je 300mg Ranitidin p.os. Zur kontinuierlichen intraarteriellen Druckmessung wurde die A. radialis in Lokalanästhesie kanüliert. Für alle Patienten wurde ein standardisiertes OP-Protokoll verwendet. Nach mehrminütiger Präoxygenierung mittels Sauerstoffmaske wurde die Anästhesie mit der intravenösen Bolusgabe von 4µg/kg/KG Fentanyl (*Janssen-Cilag GmbH, Neuss, Deutschland*) und 2 mg/kg Etomidate (*B.Braun Melsungen AG, Melsungen, Deutschland*) eingeleitet. Für die neuromuskuläre Blockade wurde 0.1mg/kg Pancuronium (*Curamed Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland*) verwendet. Die Beatmung erfolgte unter Normoventilation mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion von 0.6. Die Aufrechterhaltung der Anästhesie erfolgte mit Sevofluran (0,6 MAC) und Fentanyl in Bolusdosen nach Notwendigkeit. Zur hämodynamischen Überwachung der Patienten wurde ein Pulmonalarterienkatheter (PAK) gelegt. In regelmässigen Abständen wurden Serumelektrolyte, Glucose, Hämoglobin und die aktivierte Clotting-Time (ACT) bestimmt. In beiden Gruppen erhielten die Patienten 180IE/ kg Heparin. Die Antagonisierung mit Protamin erfolgte im Verhältnis 1:1.

Datenerfassung

Kardiovaskuläres Monitoring

Das kardiovaskuläre Monitoring bestand aus einem 5 Kanal EKG (*SC 9000 der Firma Siemens AG*) inkl. ST-Strecken Analyse (Ableitungen II und V5), Pulsoxymetrie, Kapnometrie, der invasiven arteriellen Blutdruckmessung über die A. radialis, ZVD Messung, sowie dem Pulmonalarterienkatheter. Mittels intermittierender Blutgasanalyse wurden der arterielle CO₂-Partialdruck (PaCO₂), die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) und die Hämoglobinkonzentration (Hb) bestimmt.

MECC (minimal extracorporeal circulation)

Das MECC-System ist ein minimales extrakorporales Zirkulationssystem (*MECC System, Jostra AG, Hirrlingen, Deutschland*). Es zeichnet sich durch ein vermindertes Füllvolumen, einen geschlossenen Systemkreislauf ohne Blut-Luft-Kontakt sowie eine komplette Oberflächenbeschichtung (*Bioline-Coating, Jostra AG*) und damit durch einen hohen Grad an Biokompatibilität aus.³ Am Universitätsklinikum Regensburg werden diese Geräte, insbesondere das MECC-Set von *Maquet Cardiopulmonary AG (Hirrlingen)*²⁴ seit 1998 eingesetzt. Das MECC-Set besitzt ein sehr kurzes Schlauchsystem bestehend aus einer 2-phasigen venösen Kanüle (40-32Fr), einer Aorten-Kanüle (7mm) und einem PVC Schlauch

(180cm) mit nur wenigen Konnektionsstellen und damit optimierten Flow-Bedingungen. Falls erforderlich, kann ein Blutgas- und Sättigungsmonitoring in die venöse oder arterielle Linie eingebracht werden.³⁷ Wie die konventionelle Herz-Lungen-Maschine besitzt auch das MECC-System eine Hauptpumpe; in diesem Fall eine Zentrifugalpumpe (*RotaFlow® Jostra AG*) mit einem nicht-pulsatilen Fluss von bis zu 2,6 l/min/m² und einen Membranoxygenator (*Quadrox D, Jostra AG*), jedoch keine venöse Blasenfalle und insbesondere kein Kardiotomiereservoir und keinen Kardiotomiesauger. Die Systemfüllung beträgt 500ml. Die Antikoagulation ist innerhalb des MECC-Systems reduziert. Im Gegensatz zur konventionellen HLM, bei der ein ACT-Wert von über 450 sec angestrebt wird und die Patienten präoperativ mit ca. 400 IE/kg KG Heparin antikoaguliert werden, wird beim MECC-System wegen der vollständigen Heparin-Beschichtung nur noch ein ACT-Wert zwischen 250 und 280 sec angestrebt und die intraoperative Dosis auf 180 IE/kg KG Heparin herabgesetzt. Auch der Priming-Lösung wird kein Heparin zugesetzt wie es bei der konventionellen HLM der Fall ist.³⁷ Zur Stilllegung des Herzens kam die anterograde intermittierende Blutcardioplegie nach Calafiore (*30ml KCl 14.9%, 6ml MgSo4 50 Vol%*) zum Einsatz. Mit Hilfe eines Wärmeaustauschers als Teil des Oxygenators konnten die Patienten in milder Hypothermie (rektale Temperatur: 33-34°C) operiert werden und anschließend eine Wiedererwärmung stattfinden. Als Auffangreservoir für Blut aus dem Operationsgebiet diente der Cell-Saver, dessen Inhalt am Ende der Operation zentrifugiert, gewaschen und retransfundierte wurde.

Off-Pump-Technik

Das zweite operative Verfahren, das ganz ohne extrakorporale Zirkulation auskommt, ist die Off-Pump-Technik. Sie basiert auf der Verwendung mechanischer Hilfsmittel, durch die das schlagende Herz, möglichst ohne Beeinträchtigung der Hämodynamik, luxiert und in Teilbereichen stabilisiert wird. Die sogenannten Octopus-Stabilisatoren stabilisieren durch einen niedrigen Unterdruck den Anastomosenbereich, so dass das Gebiet der betroffenen Herzkranzarterie lokal stillgelegt werden kann und gleichzeitig die Pumpfunktion des Herzens nur in geringem Maß beeinträchtigt wird. Auch die Seiten- und Hinterwand des Herzens können über eine Vakuum-Glocke, die die Herzspitze anhebt, zugänglich gemacht werden. Über einen kurzfristig eingebrachten Mikrohunt wird die Koronardurchblutung auch während der Anastomose sichergestellt. Allein aus technischen, sowie patienten-spezifischen Gründen ist die Off-Pump-Technik nicht für jeden Patienten geeignet und erfordert ein erfahrenes Operationsteam. Kontraindikationen sind stark hypertrophierte Herzen, kleine oder diffus befallene bzw. intramyokardial verlaufende Koronararterien, Rhythmusstörungen und hämodynamische Instabilität.

Intensivmedizinische Behandlung

Postoperativ wurden die Patienten auf die Intensivstation verlegt. Eine routinemässig orientierende, neurologische Untersuchung wurde von den Intensivärzten durchgeführt. Bei leichter Sedierung, adäquater Körpertemperatur und unter hämodynamisch stabilen Verhältnissen wurde eine frühe Extubation angestrebt und bei komplikationslosem Verlauf, nach einer Nacht zur Überwachung auf der Intensivstation, erfolgte die Verlegung auf Normalstation am ersten postoperativen Tag.

Neurokognitives Testverfahren

Das kognitive Testverfahren wurde bei allen Patienten mit einem Protokollbogen in einer speziellen Fassung durchgeführt, die auf den Empfehlungen der *Consensus Conference*³⁹ (Fort Lauderdale 1994) beruht. Die Testbatterie enthält Teile der Wechsler-Memory-Scale-Revised (WMS-R) und beinhaltet drei der vier durch die *Consensus Conference* vorgeschlagenen „core-tests“ (TMTA, TMTB und Grooved Pegboard). Die WMS-R findet ihren Einsatz unter anderem in der klinischen Neuropsychologie und in der neuro-psychologischen Gedächtnisforschung und erfasst klinisch relevante Störungen des deklarativen/expliciten Gedächtnisses bezüglich Schweregrad und Modalitätsspezifität.⁴⁰ Der Test besteht aus mnestischen Aufgaben unterschiedlicher Komplexität und Abrufmodalität. Es werden folgende Leistungsaspekte bewertet: die Allgemeine Gedächtnisleistung, die sich aus der visuellen und der verbalen Gedächtnisleistung zusammensetzt, die verzögerte Gedächtnisleistung und die Aufmerksamkeits – und Konzentrationsleistung, die hauptsächlich aus Kurzzeitgedächtnisaufgaben besteht. Die Durchführung des kompletten Tests dauert ca. 30 min.

Der Test ist ausschließlich als Einzeluntersuchung durchführbar und beinhaltet folgende acht kognitive Domänen (Tab.2).

Domäne	Funktion	Max. Punktzahl/Zeit
Information und Orientierung	Untertest der WMS-R (wurde in der Datenauswertung nicht berücksichtigt) Pro richtige Antwort wurde ein Punkt vergeben, um in die Studie eingeschlossen zu werden, mussten mindestens 12 Punkte erreicht werden.	14
Mentale Kontrolle (WMS-R)	Aufmerksamkeit und Konzentration Von 20-1 zählen; Zeit messen (max 30s) Alphabet aufsagen; Zeit messen (max 30s) +3 rechnen 1-40; Zeit messen (max 45s)	6
Logisches Gedächtnis I (WMS-R)	Verbales Gedächtnis, Textreproduktion Geschichte A und B	50
Figurales Gedächtnis (WMS-R)	Visuelles Gedächtnis (Dauer ca. 6min) Aufgabe 1 Aufgabe 2-4	10
Zahlenspanne (WMS-R)	Aufmerksamkeit und Konzentration	24
Trail Making Test (TMT) A und B	Aufmerksamkeit, psychomotorische Geschwindigkeit und Koordination	Zeit (sec), Fehler
Grooved Pegboard Test	Feinmotorik Visuell-motorische Koordination	Zeit (sec), Fehler
Logisches Gedächtnis II	Verbales Gedächtnis, Textreproduktion	50

Tabelle 2

Kognitive Domänen der Testbatterie mit Funktion und zugehörigem/r Punktwert/ Zeit

Im Folgenden wird die praktische Durchführung der einzelnen Tests genauer betrachtet:

1. Information und Orientierung: Im ersten Untertest wurden Fragen zur persönlichen, zeitlichen und örtlichen Orientierung sowie allgemeine Informationsfragen gestellt. (Bsp: Name, Alter, Name des Bundeskanzlers, Datum, Uhrzeit...) Die Antworten dieses Tests gingen nicht in die Beurteilung der Gedächtnisleistung mit ein und dienten lediglich der Einschätzung der Durchführbarkeit des Tests und der Interpretierbarkeit der Ergebnisse.

2. Mentale Kontrolle: Die Patienten wurden gebeten erlernte Reihen von Zahlen und Buchstaben aufzusagen: Rückwärtszählen von 20 bis 1, Aufsagen des Alphabets, Zählen in 3er Schritten. Dieser Test misst Aufmerksamkeit und Konzentration.

3. Logisches Gedächtnis I (Textreproduktion I): Die Patienten wurden aufgefordert im direkten Anschluss an das Vorlesen einer Geschichte diese möglichst wortwörtlich wiederzugeben. Dieser Untertest besteht aus Geschichte A und Geschichte B und erfasst das unmittelbare verbale Gedächtnis.

4. Figurales Gedächtnis: Die Patienten sollten zuvor dargebotene Muster aus einer Anzahl von Mustern wiedererkennen: Aufgabe 1(1 aus 3) Aufgabe 2-4(3 aus 9). Diese Aufgabe testet das visuelle Gedächtnis für Figuren mit steigendem Schwierigkeitsgrad.

5. Zahlenspanne: Die Patienten sollten die vorgelesenen Zahlenfolgen mit wachsender Länge unmittelbar verbal wiederholen. Es kamen 2 Aufgabentypen (Zahlenspanne vorwärts, Zahlenspanne rückwärts) zum Einsatz. Hier wurde ebenfalls Aufmerksamkeit und Konzentration gemessen.

6. Trail Making Test (TMT): Teil A: Die Patienten sollten so schnell wie möglich auf dem Papier Zahlen in der richtigen Reihenfolge miteinander verbinden. (1 2 3 ...) Dieser Test misst Geschwindigkeit und Aufmerksamkeit. Teil B: die Patienten sollten so schnell wie möglich abwechselnd Zahlen und Buchstaben in der richtigen Reihenfolge miteinander verbinden. (1 A 2 B 3 C...) Dieser Test gibt Auskunft über Geschwindigkeit, geteilte Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen.

7. Grooved Pegboard Test: Der Pegboard Test besteht aus einem Steckbrett, das 25 Löcher hat und den zugehörigen Pins. Alle Pins sehen gleich aus und besitzen eine runde und eine angeschrägte (rechtwinklige) Seite; die Form gleicht der eines Schlüssellocks. Die Pins, die vor Startbeginn in einer Sammelmulde liegen, sollen auf Geschwindigkeit ihre Steckvertiefungen finden. Wichtig ist dabei die Pins in der richtigen Rotation in die entsprechende Vertiefung zu bringen. Nach einem Startsignal wurde die Zeit (sec) gemessen, die die Patienten bis zur Beendigung der Aufgabe benötigten. Ebenfalls vermerkt wurden die „drops“, also das unabsichtliche Fallenlassen eines Pins während der Aufgabe. Der Grooved Pegboard Test ist ein Geschicklichkeitstest für die Finger- und Handmotorik, der vor allem die Feinmotorik und die visuell-motorische Koordination testet.

8. Logisches Gedächtnis II (verzögerte Textreproduktion): Die Patienten wurden am Ende des Tests dazu aufgefordert sich an die beiden zuvor vorgelesenen Geschichten zu erinnern und diese erneut wiederzugeben. Dabei wurde vermerkt, ob die Patienten eine Abrufhilfe benötigten. Diese Aufgabe erfasst das verzögerte, verbale Gedächtnis.

Statistische Datenauswertung

Die statistische Datenauswertung erfolgte mittels *SPSS 15.0* für Windows (*Statistical Package for the Social Sciences*). Mittels Q-Q-Diagrammen wurde auf Normalverteilung der zu untersuchenden Bereiche der kognitiven Funktion zu den drei Test-Zeitpunkten „präoperativ“, „postoperativ“ und „9Monate“ getestet. Mit Hilfe des Levene-Tests wurde auf Varianzhomogenität geprüft. Zunächst wurden aus der Gesamtheit der Variablen mit Hilfe einer Faktorenanalyse drei Teilbereiche extrahiert, wobei eine rotierte Lösung mit Varimax-Methode durchgeführt wurde. Die Werte der Faktoren wurden als Z-Werte dargestellt. Die drei extrahierten Bereiche erklären 80% der Gesamtvarianz. Die beiden Untertests Logisches Gedächtnis I und Logisches Gedächtnis II laden positiv mit großem Einfluss auf den Bereich 1, die Untertests TMT A und Grooved Pegboard auf Bereich 2 und die Untertests Mentale Kontrolle und Zahlenspanne auf Bereich 3. Bereich 1 beschreibt das verbale Gedächtnis (LM_I und LM_II), Bereich 2 die psychomotorische Koordination (TMT A und GrPeg) und Bereich 3 Aufmerksamkeit und Konzentration (MK und ZS). Aus den Ergebnissen der Patienten beider Gruppen (Off-Pump und MECC) wurden für alle drei Testzeitpunkte (*präoperativ, postoperativ, 9 Monate*) je die Mittelwerte, die Standardfehler (+/-) der Mittelwerte und die Standardabweichungen ermittelt. Die Untersuchungsergebnisse wurden durch parametrische Tests wie Mittelwertsvergleiche im T-Test für unabhängige Stichproben auf signifikante Unterschiede geprüft. Dabei wurde geklärt, ob sich Mittelwertsunterschiede durch zufällige Schwankungen erklären lassen oder ein signifikanter Unterschied besteht. Solche Mittelwertsvergleiche setzen eine Normalverteilung der Stichprobe voraus. Durch den Levene-Test wurde das Signifikanzniveau p (Irrtumswahrscheinlichkeit) ermittelt. Liegt $p > 0,05$ unterscheiden sich die Fallgruppen nicht signifikant in ihrer Varianz und werden als homogen betrachtet. Bei allen Tests wurde das Signifikanzniveau bei $p < 0,05$ gesetzt.

Kognitiver Score

Um die neurokognitive Gesamtleistung beider Gruppen besser darzustellen wurde ein Kognitiver Score erstellt. Dieser setzt sich aus der Summe der Leistung aller drei Teilbereiche zusammen (verbales Gedächtnis + psychomotorische Koordination + Aufmerksamkeit und Konzentration = Kognitiver Score) und ist in *Abb. 7* als „Verlauf Kognitive Gesamtleistung“ in Bezug zum präoperativen Ausgangsergebnis dargestellt. Dieser Verlauf spiegelt die Veränderung der Gesamtleistung der Patienten in den drei Bereichen verbales Gedächtnis, psychomotorische Koordination und Aufmerksamkeit und Konzentration wider.

Kognitives Defizit

Von einem kognitiven Defizit wurde bei denjenigen Patienten gesprochen, die im Vergleich zu ihrem präoperativen Ergebnis in der kognitiven Gesamtleistung (= Kognitiver Score) oder in einem Teilbereich postoperativ bzw. nach 9 Monaten um mindestens eine Standardabweichung abgefallen waren. Desweiteren wurde der prozentuale Anteil derer Patienten analysiert, welche entweder in mindestens einem der drei Teilbereiche oder im kognitiven Score (in der Gesamtleistung) einen Abfall um mindestens eine Standardabweichung zeigten.

ERGEBNISSE

Insgesamt wurden 81 Patienten mit der Indikation zur elektiven Bypassoperation eingeschlossen, davon wurden 39 mittels MECC und 42 mittels Off-Pump Technik operiert. Es nahmen 18 Frauen und 63 Männer an der Studie teil. Weitere demographische Daten sind *Tabelle 3* zu entnehmen.

Demografische Daten

	MECC	OFF-Pump
Patienten (n)	39	42
%	48,1	51,9
Geschlecht (n)		
weiblich	10	8
männlich	29	34
Alter (in Jahren)	66,03	65,38
Ejektionsfraktion (Mittelwert)	57,36	62,48
Arterielle Hypertonie (n)	34	32
COPD (n)	1	3
Diabetes Mellitus (n)		
Nicht-insulinpflichtig	11	9
insulinpflichtig	4	3
Niereninsuffizienz (n)		
Keine	28	25
Kompensierte Retention	11	17
PAVK (n)	4	2

Tabelle 3

Daten sind als Prozentzahlen (%) oder absolute Zahlen (n) dargestellt. COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease. pAVK = periphere Arterielle Verschlusskrankheit.

Mittelwertsvergleich: Verlauf der Leistung innerhalb MECC- und Off-Pump-Gruppe

In allen drei Bereichen fand sich bezüglich der Mittelwerte zu keinem Zeitpunkt ein signifikanter Unterschied zwischen MECC und OFF-Pump-Gruppe.

Verbales Gedächtnis (Abb.4)

In der MECC-Gruppe sinkt die verbale Gedächtnisleistung tendenziell von präoperativ bis zu 9 Monaten ab (MECC: postoperativ: $p=0,725$; 9 Monate: $p=0,634$). Die Off-Pump-Gruppe ist nach 9 Monaten wieder ungefähr bei ihrem präoperativen Ausgangswert angelangt (Off-Pump: postoperativ: $p=0,082$; 9 Monate $p=0,948$).

Psychomotorische Koordination (Abb.5)

Patienten mit einem guten Ergebnis in diesem Bereich brauchten durchschnittlich weniger Zeit zum Lösen der betreffenden Aufgaben. Sowohl in der MECC – als auch in der Off-Pump-Gruppe sind die Ergebnisse kurz nach der Operation am schwächsten.

Nach 9 Monaten zeigen sich ebenfalls in beiden Gruppen wieder Verbesserungen in ihrer Leistung. Auch innerhalb beider Gruppen gibt es keine signifikanten Veränderungen. Es ist jedoch ein tendenziell stärkerer Abfall in der MECC-Gruppe zum Zeitpunkt postoperativ zu beobachten. (MECC: postoperativ $p=0,254$; 9 Monate $p=0,528$; Off-Pump: postoperativ $p=0,689$; 9 Monate $p=0,661$).

Aufmerksamkeit und Konzentration (Abb.6)

Im Verlauf fällt hier die Off-Pump-Gruppe von präoperativ zu postoperativ in ihrer Leistung signifikant ab, erholt sich jedoch nach 9 Monaten wieder (Off-Pump: postoperativ $p=0,005$; 9 Monate $p=0,302$). Die MECC-Gruppe verändert sich nur wenig im gesamten Untersuchungszeitraum (MECC: postoperativ: $p=0,427$ und 9 Monate: $p=0,376$).

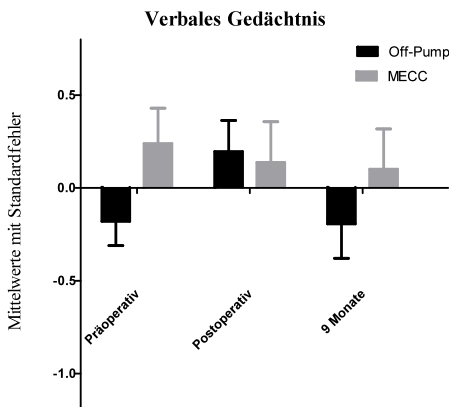


Abbildung 4

Verlauf der Leistung im Bereich „verbales Gedächtnis“ zu drei definierten Zeitpunkten in beiden Gruppen an Hand von Mittelwerten. Keine signifikanten Unterschiede oder Veränderungen

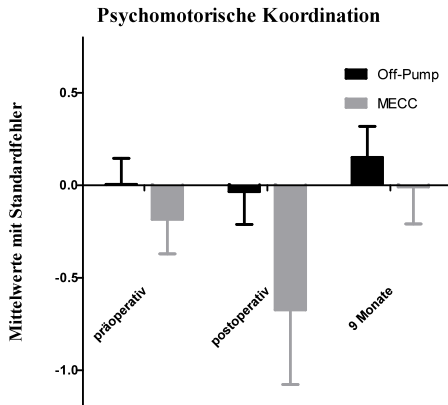


Abbildung 5

Verlauf der Leistung beider Gruppen im Bereich „psychomotorische Koordination“ zu drei definierten Zeitpunkten an Hand der Mittelwerte. Keine signifikanten Unterschiede oder Veränderungen.

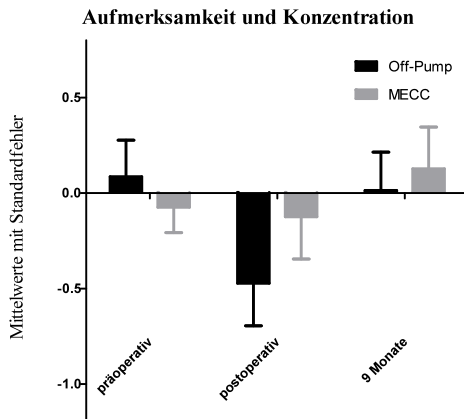


Abbildung 6

Verlauf der Leistung beider Gruppen im Bereich „Aufmerksamkeit und Konzentration“ zu drei definierten Zeitpunkten an Hand der Mittelwerte. Signifikanter Leistungsabfall ($p=0,005$) der Off-Pump-Gruppe von prä- zu postoperativ in diesem Bereich, jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Mittelwertsvergleich: Verlauf der kognitiven Gesamtleistung (Score) (Abb. 7) aus den drei Bereichen verbales Gedächtnis, psychomotorische Koordination und Aufmerksamkeit und Konzentration

Innerhalb der MECC-Gruppe ist die postoperative kognitive Gesamtleistung signifikant niedriger als präoperativ ($p=0,025$). In der Off-Pump-Gruppe findet sich keine signifikante Veränderung. Nach 9 Monaten bestehen in beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede zu den präoperativen Werten mehr. Zwischen den Gruppen finden sich weder postoperativ, noch nach 9 Monaten signifikante Unterschiede (postoperativ $p=0,306$, 9 Monate $p=0,629$).

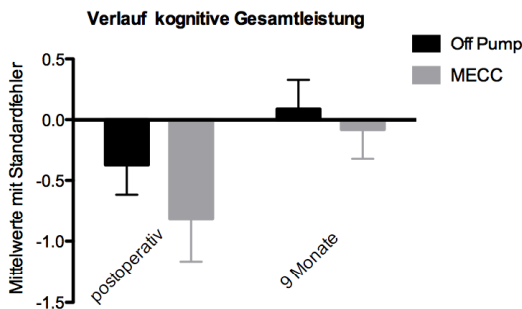


Abbildung 7

Veränderungen beider Gruppen in der Gesamtleistung zu den Zeitpunkten „postoperativ“ und „9 Monate“ im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. Signifikanter Abfall ($p=0,025$) der MECC-Gruppe von prä-zu postoperativ, aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Patienten mit kognitivem Defizit (Abb. 8)

Sowohl im Kurzzeit- als auch im Langzeitergebnis haben tendenziell mehr Patienten aus der Off-Pump-Gruppe neurokognitive Funktionsstörungen, es zeigen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede. Postoperativ hatten 35 % in der MECC-Gruppe und 42 % in der Off-Pump-Gruppe ($p=0,620$) ein kognitives Defizit. Nach 9 Monaten stieg dieser Anteil in beiden Gruppen nochmals stark an auf 48 % in der MECC-Gruppe und 53 % in der Off-Pump-Gruppe ($p=0,796$).

Patienten mit kognitivem Defizit jeglicher Art

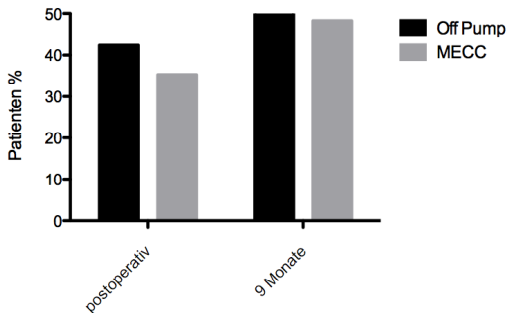


Abbildung 8

Gesamtheit aller Patienten, die in irgendeiner Weise einen kognitiven Funktionsverlust zum Zeitpunkt „postoperativ“ und „9 Monate“ boten. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Patienten mit kognitivem Defizit ausschliesslich in der Gesamtleistung (Abb.9)

Es finden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (postoperativ $p=1,0$, 9 Monate $p=1,0$). In beiden Gruppen haben „postoperativ“ mehr Patienten ein Defizit als nach 9 Monaten. In der MECC-Gruppe zeigen postoperativ 32% eine Verschlechterung, in der Off-Pump-Gruppe 31% ($p=1,0$). Nach 9 Monaten haben noch 24% der MECC-Patienten einen Abfall in der Gesamtleistung im Vergleich zu 20% der Off-Pump-Patienten.

Patienten mit kognitivem Defizit in der Gesamtleistung

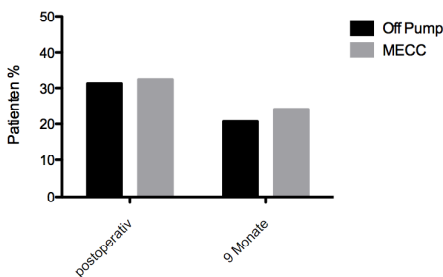


Abbildung 9

Prozentualer Anteil der Patienten mit Defizit in der kognitiven Gesamtleistung zu den Zeitpunkten „Postoperativ“ und „9 Monate“ in beiden Gruppen. Keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen.

Patienten mit kognitivem Defizit ausschliesslich in den drei Teilbereichen (Abb.10)

Verbales Gedächtnis und psychomotorische Koordination: In beiden Bereichen gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen (verbales Gedächtnis: postoperativ: $p=1,0$, 9 Monate: $p=1,0$ / psychomotorische Koordination: postoperativ: $p=0,1981$, 9 Monate: $p=1,0$). Im Bereich „verbales Gedächtnis“ zeigen postoperativ ungefähr gleich viele Patienten beider Gruppen ein Defizit (Off-Pump=9%, MECC= 9%). Nach 9 Monaten erhöht sich die Anzahl an Patienten mit Defizit in beiden Gruppen, jedoch stärker in der MECC-Gruppe (Off-Pump=10 %, MECC=14%). Im Bereich „psychomotorische Koordination“ lässt sich bei den Gruppen ein inverser Verlauf feststellen. In der Off-Pump-Gruppe haben zunächst relativ wenig Patienten postoperativ ein Defizit (3%). Nach 9 Monaten steigt der Anteil auf 10%. In der MECC-Gruppe sinkt der Anteil an Patienten mit Defizit von postoperativen hohen 15% auf 7% nach 9 Monaten.

Aufmerksamkeit und Konzentration: Es zeigen fast dreimal so viele (34 %) und damit signifikant (postoperativ $p=0,04$) mehr Patienten aus der Off-Pump Gruppe postoperativ ein Defizit als aus der MECC-Gruppe (12 %). Damit ist zu diesem Zeitpunkt auch die stärkste Diskrepanz zwischen Off-Pump und MECC-Gruppe festzustellen. Nach 9 Monaten sinkt der Anteil defizitärer Outcome's in beiden Gruppen - auf 17 % in der Off-Pump-Gruppe und auf 7 % in der MECC-Gruppe. Dieser Unterschied zeigt keine Signifikanz mehr. (9 Monate $p=0,4227$)

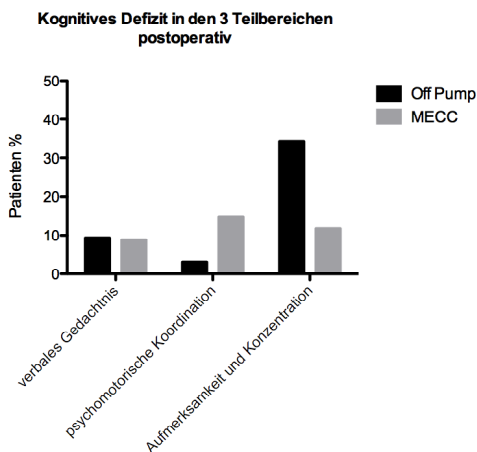


Abbildung 10

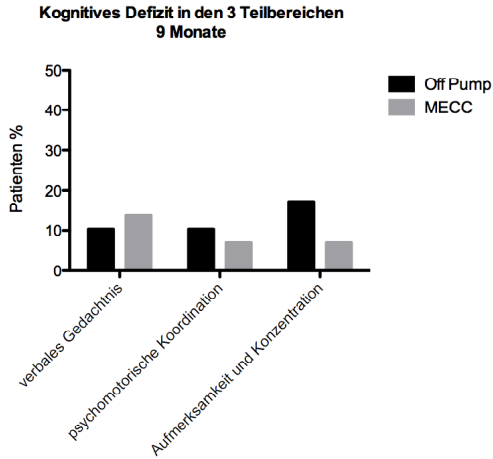


Abbildung 11

Abb.10/11: Prozentualer Anteil der Patienten beider Gruppen, die sich in den drei Teilbereichen zu den Zeitpunkten „postoperativ“ und „9 Monate“ in Bezug zum Ausgangswert um mindestens eine Standardabweichung verschlechterten. Es zeigen signifikant($p=0,04$) mehr Patienten aus der Off-Pump-Gruppe zum Zeitpunkt „postoperativ“ im Bereich Aufmerksamkeit und Konzentration ein kognitives Defizit.

Diskussion

Zusammenfassend kommen wir in unserer Studie zu dem Ergebnis, dass sich die beiden Operationsmethoden MECC und Off-Pump hinsichtlich des Erhalts der kognitiven Funktion kaum bzw. nicht unterscheiden. Es zeigte sich lediglich im Teilbereich „Aufmerksamkeit und Konzentration“ ein signifikanter Unterschied zu Gunsten der MECC-Gruppe.

Diskussion der Ergebnisse in den Bereichen „verbales Gedächtnis“, „psychomotorische Koordination“ und „Aufmerksamkeit und Konzentration“

Die einzelnen Domänen unserer Testbatterie haben wir in die drei obengenannten Bereiche der kognitiven Funktion aufgeteilt und wollen diese nun näher betrachten. Im Bereich *verbales Gedächtnis* zeigt weder die MECC- noch die Off-Pump-Gruppe signifikante Veränderungen oder Unterschiede. In der MECC-Gruppe zeichnet sich lediglich ein leichter Trend zum Abfall der Leistung auf diesem Gebiet ab. In der Off-Pump Gruppe wurden kurz nach der Operation im Schnitt sogar etwas mehr Punkte erreicht als präoperativ, was man jedoch nicht als Verbesserung deuten sollte. Solche Effekte können entweder zufällig entstehen oder aber durch „Lernen“ (Die Patienten hören die beiden Geschichten A und B bereits zum zweiten Mal.) bzw. den relativ großen Standardfehler zu Stande kommen. Insgesamt zeigt sich in unserer Studie für den Bereich *verbales Gedächtnis* kein Vorteil für eines der beiden Operationsverfahren.

Ähnlich verhält es sich im Bereich *psychomotorische Koordination*; hier bleiben die dezenten Veränderungen ebenfalls in beiden Gruppen ohne Signifikanz. Auffällig sind jedoch in beiden Gruppen zum einen der tendenzielle Abfall der Leistung kurz nach der Operation sowie zum anderen die Tendenz zur Erholung nach 9 Monaten. Hier zeigt sich eine gewisse Schwäche in den Bereichen Geschwindigkeit, visuell-motorische Koordination und Feinmotorik. Dies lässt Schlüsse ziehen auf eine wohl vorübergehende Dysfunktion motorischer Areale, welche jedoch in gewissem Maße reversibel ist bzw. durch Kompensationsmechanismen ausgeglichen werden kann.

Im dritten Bereich *Aufmerksamkeit und Konzentration* zeigt sich innerhalb der Off-Pump-Gruppe ein signifikanter Leistungsabfall kurz nach der Operation. Aus diesem Ergebnis lässt sich zum einen schließen, dass dieser Bereich einer der empfindlichsten ist, zum anderen scheint der Einsatz der minimalisierten extrakorporalen Zirkulation (MECC) hier im direkten Vergleich den Erhalt dieser Funktion besser zu gewährleisten. Die MECC-Gruppe zeigt im gesamten Verlauf keine signifikanten Veränderungen. Offen bleibt die Frage, was genau die

Ursache für den signifikanten Leistungsverlust in der Off-Pump Gruppe ist. An diesem Ergebnis zeigt sich schließlich auch in unserer Studie, dass der Einsatz einer Technik ohne extrakorporale Zirkulation den Erhalt der kognitiven Funktion nicht unbedingt besser gewährleisten kann und dass es folglich weitere Ursachen - als nur die Herz-Lungen-Maschine - für den kognitiven Funktionsverlust geben muss.

Kognitive Gesamtleistung (Score)

Nachdem wir nun die drei einzelnen Teilbereiche separat betrachtet haben, können wir durch den *Kognitiven Score* jedes Einzelnen eine Aussage über die Gesamtleistung in den beiden Gruppen treffen. Die MECC-Gruppe, die in den drei Teilbereichen keinerlei signifikante Veränderungen zeigt, weist im kognitiven Score einen signifikanten Leistungsabfall postoperativ im Vergleich zum präoperativen Gesamtscore auf. Diese Unterschiede verlieren sich jedoch nach 9 Monaten. Offensichtlich entstehen relevante Kurzzeitdefizite auch nach dieser Operationsmethode, die jedoch nach 9 Monaten eine fast vollständige Regression zeigen. Da in den einzelnen Teilbereichen lediglich Tendenzen zu erkennen sind, können nur vage Vermutungen darüber aufgestellt werden, dass es nach einer Operation mittels MECC-System vor allem in den Bereichen *verbales Gedächtnis* und *psychomotorische Koordination* zu Defiziten kommt, die in der Summe zum signifikanten Abfall im postoperativen kognitiven Score führen. Dies müsste jedoch in randomisierten Studien mit größerer statistischer Power genauer untersucht und bewiesen werden. Interessant ist, dass hier erst durch die Gesamtleistung über alle drei Bereiche ein signifikantes Defizit feststellbar ist - ganz im Gegenteil zur Off-Pump-Gruppe, die im Teilbereich *Aufmerksamkeit und Konzentration* eine signifikante Verschlechterung postoperativ zeigt, in der Gesamtleistung aber nicht signifikant abfällt. Immerhin zeigen in beiden Gruppen fast ein Drittel der Patienten ein Defizit in der kognitiven Gesamtleistung kurz nach der Operation, was sich jedoch ebenfalls in beiden Gruppen im Laufe von 9 Monaten tendenziell zurückbildet. Aus diesem Ergebnis schließen wir, dass beide Operationsmethoden vor allem kognitive Kurzzeitdefizite verursachen.

Prozentualer Anteil an Patienten mit Kognitivem Defizit postoperativ und nach 9 Monaten

Ein deutlicherer Unterschied zwischen den beiden Operationsmethoden zeigt sich im Folgenden: Sieht man sich nun wieder die einzelnen Bereiche der kognitiven Funktion an – stellt man fest, dass postoperativ fast doppelt so viele Patienten - nämlich über 40% aus der Off-Pump-Gruppe im Vergleich zur MECC-Gruppe - ein kognitives Defizit haben (in mindestens einem der Bereiche um mindestens eine Standardabweichung abgefallen sind). Diese Tendenz setzt sich auch im Langzeitergebnis fort, bleibt jedoch zu allen Zeitpunkten

ohne Signifikanz. Während sich der prozentuale Anteil an Patienten beider Gruppen, die im Bereich *verbales Gedächtnis* postoperativ und nach 9 Monaten ein Defizit aufweisen, kaum unterscheidet, fällt im Bereich *psychomotorische Koordination* auf, dass in der Off-Pump Gruppe die Anzahl an Patienten mit Defizit von postoperativ zu 9 Monaten steigt, während sie in der MECC-Gruppe abfällt. Hier wäre ein weiterer Langzeitverlauf dieser Patienten über ein bis zwei Jahre interessant, um festzustellen, ob die Anzahl in der Off-Pump Gruppe erhöht bleibt oder sogar noch weiter steigt.

Ein signifikanter Unterschied zwischen MECC und Off-Pump besteht schließlich nur im Bereich *Aufmerksamkeit und Konzentration* postoperativ. Hier haben mehr als ein Drittel der Patienten der Off-Pump-Gruppe einen Leistungsabfall; ausserdem auch dreimal so viele wie in der MECC-Gruppe. Es zeigt sich gerade in einem Bereich, der für das tägliche Leben der Betroffenen sehr relevant ist, ein erheblicher Funktionsverlust.

Exkurs Aufmerksamkeit und Konzentration

Um das Ausmaß von Defiziten in diesem Bereich besser zu verstehen und um die Begriffe „Aufmerksamkeit“ und „Konzentration“ besser zu definieren, hier ein kurzer Exkurs zu diesem Thema: Auf neurobiologischer Ebene ist der Prozeß der Aufmerksamkeit durch Zuwendung (Orientierung) und Auswahl (Selektivität) charakterisiert. Das Gehirn hat eine beschränkte Verarbeitungskapazität und kann nicht unendlich viele Reize gleichzeitig bewußt verarbeiten. Wird einer Information nicht innerhalb von 5 Sekunden Aufmerksamkeit geschenkt geht sie verloren. Die Zuwendung erfordert eine gesteigerte Wachheit und Aktivierung, während hingegen die Selektivität als eine Filterfunktion zu verstehen ist, die Wichtiges von Unwichtigem trennt. Von unserem Gehirn werden auf der einen Seite zunächst Gefahrensignale, Unbekanntes und generell neuartige Reize (Orientierungsreaktion, Neugier) mit Aufmerksamkeit bedacht; auf der anderen Seite richtet sich unsere Aufmerksamkeit auch zum großen Teil auf emotional belegte Informationen. Je emotionsgeladener eine Information ist, desto leichter fällt es uns unsere Aufmerksamkeit darauf zu richten. Bedürfnisse, Interessen, Einstellungen und Motive spielen dabei eine große Rolle. Als praktisches Beispiel dienen die beiden zu erinnernden Geschichten A und B unseres Testprotokolls. Geschichte A handelt von einem LKW-Fahrer, der bei einem Unfall seine Ladung verliert, Geschichte B handelt von einer Putzfrau, die ausgeraubt wird und Probleme hat ihre Kinder zu ernähren und die Miete zu zahlen. Hier war es auffällig zu beobachten, dass sich die Männer unseres Patientenkollektivs meist mehr Details zur Geschichte A merken konnten, während hingegen die Frauen sich mehr Details zu Geschichte B merken konnten.

Aufmerksamkeit ist eng mit unserem Bewusstsein verbunden und läuft auf der einen Seite völlig automatisch ab, auf der anderen Seite können wir auch bewussten Einfluss nehmen im Sinne der konzentrierten Aufmerksamkeit, die in Dauer, Intensität und Breite starke interindividuelle Schwankungen zeigt. Aufmerksamkeit kann unterschieden werden in motorische, visuelle und auditive Typen – es ist ein komplexer Prozess, der nicht an einem bestimmtem Ort unseres Gehirns lokalisiert ist, sondern vielmehr auf der Basis eines neuronalen Netzwerkes funktioniert und mit vielen anderen Prozessen in Wechselwirkung tritt. Auf dem Gebiet der Informationsverarbeitungstheorien wird derzeit sehr viel Forschung betrieben, dennoch sind die genauen Prozesse bei der Entstehung von Aufmerksamkeit und Konzentration noch lange nicht bekannt. Solange dies der Fall ist, wird es auch im Bereich der Ursachenforschung schwierig sein die genauen Abläufe zu verstehen. Fakt ist jedoch, dass ein Leben ohne bzw. mit Störungen in dieser Funktion nur schwer möglich ist und gravierende Folgen auf den Alltag Betroffener hat.

"Jeder weiß, was Aufmerksamkeit ist. Es ist die Besitzergreifung des Geistes, in deutlicher und lebhafter Weise, von einem von anscheinend mehreren gleichzeitig möglichen Objekten oder Gedankengängen. Zuwendung und Konzentration des Bewusstseins gehören zu ihren Voraussetzungen. Sie impliziert Vernachlässigung einiger Dinge, um andere besser verarbeiten zu können, und sie ist ein Zustand mit einem echten Gegenteil, nämlich dem verwirrten, benommenen, zerstreuten Zustand, der auf Französisch distraction und auf Deutsch Zerstreuung heißt." (William James, Principles of Psychology, 1890)

Nach 9 Monaten erholen sich in unserer Studie zwar einige der Patienten wieder von ihren Defiziten im Bereich Aufmerksamkeit und Konzentration, doch bei einem gewissen Anteil (Off-Pump: 17%, MECC: 7%) bleibt dieser Verlust mit all seinen Konsequenzen bestehen.

Diskussion der Ergebnisse: Prozentualer Anteil an Patienten mit kognitivem Funktionsverlust jeglicher Art (Abb.16)

Fassen wir nochmals alle Patienten zusammen, die entweder in einem der drei Teilbereiche oder im kognitiven Score einen Leistungsabfall zeigten so kommen wir zum Zeitpunkt postoperativ auf 42% in der Off-Pump-Gruppe und auf 35% in der MECC-Gruppe. Beide Prozentzahlen steigen in beiden Gruppen nach 9 Monaten nochmal stark an - auf 48% in der MECC- und auf 53% in der Off-Pump-Gruppe. Es gibt jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen. Hier ist zum einen deutlich zu sehen, dass das Auftreten neurokognitiver Defizite nach aorto-koronarer Bypass-Operation ein großes Problem darstellt; zumal in der einen Gruppe fast die Hälfte, in der anderen Gruppe über die Hälfte der Patienten noch 9 Monaten postoperativ klinisch fassbare Defizite zeigt, die vor der Operation nicht

vorhanden waren. Ein offensichtlich beträchtlicher Teil der Patienten hat in irgendeiner Form mit neurokognitiven Defiziten zu kämpfen und - was vor allem der Langzeittest beweist - handelt es sich leider nicht immer nur um vorübergehende Erscheinungen. Es ist davon auszugehen, dass Defizite, die nach 9 Monaten noch bestehen sich möglicherweise nie mehr vollständig zurückbilden. Im Gegenteil, einige Defizite werden sogar erst nach dieser Zeit klinisch manifest. Interessant wäre hier ohne Frage ein weiterer Langzeitverlauf.

Betrachtet man die Gesamtheit der kognitiven Funktion unserer Patienten, so ist in unserer Studie kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Operationsmethoden auszumachen – es gibt hier nur Trends, jedoch kaum signifikante Unterschiede zwischen MECC und Off-Pump. Was aber nicht heißt, dass diese Trends in größeren, randomisierten Studien mit mehr statistischer Power nicht Signifikanz erreichen könnten. Unsere Power eine 50%ige Reduktion der kognitiven Leistung mit Hilfe unserer Testbatterie festzustellen beträgt 95 % (*Fallzahl je Gruppe: 40; Gpower*). Im Vergleich unserer Ergebnisse zu diesem Thema mit der aktuellen Literatur ist zunächst zu sagen, dass bisher kaum Studien existieren, in denen diese beiden alternativen Operationstechniken (Off-Pump und MECC) miteinander verglichen werden. Zahlreiche Studien hingegen existieren, die On- und Off-Pump Technik miteinander vergleichen.

Wir kommen zu dem Schluss, dass der Unterschied zwischen MECC und Off-Pump bzgl. des Erhalts der kognitiven Funktion geringer ist als erwartet und nur in Teilbereichen klinisch relevanten Einfluss hat. Dieses Ergebnis klärt einen Teilaspekt in der Ursachenforschung der POCD auf. Der Entstehung der POCD liegt jedoch definitiv ein multifaktorielles Geschehen zu Grunde, bei welchem die Operationsmethode zwar nur ein Faktor von vielen ist, jedoch ein Faktor, der sich von klinischer Seite her optimieren lässt, eben durch die Wahl der „besser“ geeigneten OP-Methode für den Einzelnen. Unser Ergebnis regt die Diskussion über weitere Theorien zur Ätiologie der POCD wieder neu an. Im Folgenden wird die Multi-Faktorialität der POCD nochmals genauer betrachtet, um dadurch das Problem in einem größeren Kontext zu erörtern.

Ursachen POCD

Bis heute bleibt die Ätiologie der POCD unklar. Die Rede ist einerseits von intraoperativen Ursachen, wie Mikro- und Makroembolien, einer allgemeinen Entzündungsreaktion, Hypoxämien, Hypoperfusion, Mikroblutungen der weißen Substanz oder dem Einfluss des nicht-pulsatilen Blutflusses und der Anästhesie, sowie von patientenspezifischen Ursachen,

wie präoperativ bestehende neurologische, kognitive und psychische Defizite und Erkrankungen wie Arteriosklerose, Hypertonie, Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus aber auch das Alter und die genetische Disposition des Patienten. So vielfältig die neurologischen und neurokognitiven Folgen sind, so vielfältig scheinen die operations- und patientenassoziierten Ursachen zu sein.

So hat die Operationsmethode, vor allem die Größe, Art und Dauer der Operation erheblichen Einfluss auf das neurologische Outcome. Patienten, die sich Prozeduren am offenen Herzen unterziehen, wie beispielsweise Mitral- oder Aortenklappenoperationen, zeigen ein deutlich höheres Risiko für ein defizitäres neurologisches Outcome, was in erster Linie dem vermehrten Vorkommen von Embolien, Thromben und Gasbläschen bei dieser Operationsmethode zugeschrieben wird. Mit einer Inzidenz von 16% für ein ungünstiges zerebrales Outcome zeigten retrospektive Analysen ein bis zu 3-fach erhöhtes Schlaganfallrisiko bei Patienten, die sich einer Kombination aus intrakardialer und koronararterieller OP unterziehen mussten.⁶ Die Inzidenz kognitiver Defizite bei nicht-kardialen Operationen ist im Allgemeinen geringer als bei kardialen Operationen und in etwa vergleichbar mit der Inzidenz bei „jüngeren“ Patienten unter 60 Jahren, die eine herz-chirurgische Operation hinter sich hatten.⁶

Man geht davon aus, dass gerade während koronarchirurgischer Eingriffe über die HLM (Herz-Lungen-Maschine) atherogenes Material in die Hirngefäße embolisiert wird, was zu multiplen kleinen Hirninfarkten führt, welche beim Patienten die postoperativen kognitiven Probleme auslösen können. In zahlreichen Studien wurde das Auftreten dieser Mikro- und Makroembolien gemessen.³⁷ Dabei ist die Rede von Embolieraten, die sich bzgl. ihrer Größenordnung im Zehntausender und sogar Millionen-Bereich aufhalten.⁴¹ Luftembolien, die in Folge der Durchmischung des Blutes während der EKZ entstehen, aber auch Embolien, bestehend aus feinsten Abriebpartikeln oder Lipiden, können mikrovaskuläre Schäden, vor allem in den zerebralen Gefäßen, hervorrufen.⁶ Das pathologische Korrelat dieser Mikroembolien findet sich in post-mortem entdeckten kleinsten kapillar-arteriellen Dilatationen.⁶ Zwar existieren bereits Studien, in denen die Embolierate mittels Dopplersonografie (transkranial oder via Karotis-Doppler) gemessen wird, jedoch werden dabei typischerweise meist nur ein oder zwei zerebrale Gefäße mit Monitoring überwacht, so dass gewöhnlich nur die Embolierate in einem Teil des Gehirns gemessen werden kann. Desweiteren wird ein Zusammenhang der Embolierate mit dem zerebralen Blutfluss (CBF) und dem zerebralen Sauerstoff-Metabolismus während der Operation vermutet. Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass das Vorkommen von Embolien sich direkt proportional zum CBF verhält.⁴² Eine Zunahme an embolischen Ereignissen wurde zudem bei Manipulationen an der

Aorta ascendens beobachtet, wie auch während der Kanülierung der Aorta oder dem „cross-clamping“ und anderen kardialen Manipulationen, wie sie bei jedem koronarchirurgischen Eingriff vorkommen.⁴³

Als weitere intraoperative Ursachen werden Mikroblutungen der weißen Substanz, Schwankungen in der zerebralen Sauerstoff-Versorgung und die zerebrale Minderperfusion, sowie der nicht-pulsatile Blutfluss während der Operation diskutiert.³⁷ Ein intraoperativ niedriger Blutdruck wird zum Teil verantwortlich dafür gemacht, dass kleinere Embolien, die während des Eingriffs entstehen, nicht hinreichend ausgewaschen werden.⁶ So fand *Hartmann et al.* in einer Untersuchung heraus, dass Patienten mit manifester aortaler Arteriosklerose von einem höheren Perfusionsdruck profitieren, was sich in einer Reduktion des Auftretens neurologischer Defizite zeigte.⁴⁴ In der ersten Studie einer ganzen Reihe von Multicenter-Analysen befasste sich *Möller et al.*⁴⁵ mit dem Einfluss von Hypotension und Hypoxämie auf die POCD nach großen abdominalen, nicht-thorakalen und orthopädischen Operationen in Allgemeinanästhesie. Von 1218 eingeschlossenen Patienten, alle über 60 Jahre, wiesen 25,8% nach einer Woche und immerhin 9,9% nach 3 Monaten einen Abfall ihrer kognitiven Performance zum präoperativen Test auf.¹⁰

Weiterhin vermutet man, dass die allgemeine Entzündungsreaktion und der Einfluss auf das Komplement- und Gerinnungssystem während der Operation eine sehr große Rolle spielen. Als Folge der entzündlichen Aktivität kommt es zu einer Veränderung der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, wodurch die Entstehung eines zerebralen Ödems begünstigt wird, was wiederum Folgeschäden bei den Betroffenen hinterlassen kann.³⁷ Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern und neurokognitiven Schäden bei Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation unterzogen hatten, untersuchte, konnte jedoch keine Signifikanz der beiden Parameter zeigen. Zwei weitere Studien hingegen zeigten einen kleinen, aber doch messbaren Benefit hinsichtlich des neurokognitiven Outcomes der Patienten, bei Gabe eines C5 Komplement-Inhibitors während herzchirurgischer Operationen und 24 Stunden postoperativ.⁶ In einer 2007 veröffentlichten Studie an Ratten von *Wan et al.* kam man zu folgenden Ergebnissen: Eine Operation (Splenektomie), nicht aber alleinige Anästhesie ohne Operation, stellte eindeutig einen Trigger für POCD dar. POCD war assoziiert mit einer Entzündungsreaktion des Hippocampus, die durch proinflammatorische, Cytokin-abhängige Aktivierung glialer Zellen zu Stande kam. (Signifikante Erhöhung von Interleukin-1(beta) und Tumor Nekrose Faktor-(alpha), Signifikanter Abfall der Bcl-2: Bax Ratio.) Die splenektomierten Ratten fanden im Vergleich zu den nur anästhesierten Ratten den Weg zum

Futter nicht mehr oder langsamer. Sie zeigten eine signifikante Verschlechterung ihres Hippocampus-abhängigen Gedächtnisses.²³

Die Frage, welchen Einfluss die Anästhesiemethode für die Entwicklung der POCD hat wird dennoch sehr kontrovers diskutiert. Anästhetika, vor allem inhalative, könnten die kognitive Leistung auf kurze und lange Zeit hin beeinträchtigen, indem sie β -Amyloid-Ablagerungen, protein-gebundene und cholinerge Rezeptoren verändern.⁶ Viele der eingesetzten Anästhetika können nachweislich postoperativ delirante Zustände verursachen und stehen daher auch im Verdacht ein kausaler Faktor für die POCD zu sein.¹⁰ In einer experimentellen Arbeit, die das kognitive Outcome von Ratten nach einer Anästhesie untersuchte, stellte man Folgendes fest: Sogar diejenigen Ratten, die nur kurze Zeit (einige Stunden) Isofluran ausgesetzt waren, zeigten deutliche Langzeit-Veränderungen in ihrer kognitiven Funktion.⁴⁶

In randomisierten Studien wurden die Effekte der Allgemeinanästhesie mit denen der Regionalanästhesie verglichen. Zahlreiche Studien, u.a. eine prospektive, randomisierte Studie von *Williams-Russo et al.*⁴⁷, besagen, dass die Allgemeinanästhesie keine Relevanz hinsichtlich der Entstehung kognitiver Defizite hat,⁴⁵ dennoch sagen ihr Kritiker toxische Effekte auf Funktion und Struktur des ZNS nach.⁴⁸ Zu dieser Thematik finden sich jedoch bisher nur wenige valide klinische Daten, um den Vorwurf an die Anästhesie zu verfestigen, so dass ungewiss bleibt, in wie weit die Anästhesie neurokognitive Veränderungen nach sich zieht oder den alters-bezogenen kognitiven Leistungsverlust fördert.

Einig ist man sich mittlerweile jedoch darüber, dass alleine ein höheres Alter zu den bedeutendsten Risikofaktoren für die Entwicklung persistierender POCD zählt. Im Hinblick auf die zunehmende Alterung unserer Gesellschaft sind heute 8-10% der Patienten, die sich einer aortokoronaren Bypass-Operation unterziehen, 80 Jahre alt oder älter.⁴ Bei einer Evaluierung „jüngerer“ Patienten zwischen 40 und 60 Jahren stellte sich heraus, dass diese eine Woche nach einer größeren Operation zwar einen kleinen, aber signifikanten Leistungsabfall der kognitiven Funktion zeigten, dieser sich jedoch schon nach 3 Monaten vollständig aufhob, was vermuten lässt, dass die anhaltende POCD generell eher ein Problem bei älteren Patienten ist.⁴⁹

Ein anderer Trigger für POCD scheinen größere und lange Operationen zu sein, vor allem in Kombination mit höherem Alter und Komorbidität. In einer vergleichenden Studie von Patienten, welche mindestens eine Nacht postoperativ im Krankenhaus verbrachten und Patienten, welche ambulant operiert wurden, zeigte sich keine Assoziation der kleineren,

ambulanten Eingriffe mit einer signifikanten POCD.⁵⁰ Bei größeren Operationen, so auch bei koronarchirurgischen Eingriffen, fand man nach einer Woche einen signifikanten Zusammenhang von POCD mit fortgeschrittenem Alter, längerer Anästhesiedauer, einer geringeren Anzahl an Ausbildungsjahren, Zweitoperationen, postoperativen Infektionen und respiratorischen Komplikationen – nach 3 Monaten fand man jedoch nur noch einen signifikanten Zusammenhang mit dem Alter.⁴⁵

Es ist davon auszugehen, dass viele Patienten bereits eine Reihe präoperativer Risikofaktoren bzw. Vorerkrankungen mitbringen, die sie für die POCD prädisponieren. So ist der Anteil an Diabetikern, die einen aortokoronaren Bypass benötigen, innerhalb der letzten 10 Jahre kontinuierlich gewachsen auf aktuell 25%.⁴ Bei der Kombination mehrerer Risikofaktoren potenziert sich - so vermutet man - das Risiko für die POCD erheblich. Besonders die älteren Patienten mit zahlreichen Komorbiditäten, wie Diabetes Mellitus, fortgeschrittene Arteriosklerose, Hypercholesterinämie und arterielle Hypertonie, zeigen ein deutlich erhöhtes Risiko für das Auftreten von Embolien, Schlaganfällen und persistierenden kognitiven Defiziten nach herzchirurgischen Operationen.⁶ Um das patientenspezifische Risiko eines perioperativen Schlaganfalls, einer der gefürchtesten neurologischen Folgen nach aortokoronarem Bypass, zu ermitteln, wurde in den USA bereits ein Schlaganfall-Risiko-Index (Tab.4) entwickelt. Dieser Index beinhaltet unter anderem die Risikofaktoren Alter, instabile Angina Pectoris, Diabetes mellitus, neurologische Vorerkrankungen und Erkrankungen der Lunge und der Atemwege sowie vaskuläre Erkrankungen. Laut einer Studie von *Roach*¹⁹ und *Wareing*⁵¹ war das Schlaganfallrisiko nach einer Operation bei Patienten mit aortaler Arteriosklerose auf das 5-fache erhöht. Fest steht, dass die Koronarsklerose als Teil einer allgemeinen Sklerose auftritt, welche eben auch die zerebralen Gefäße betrifft.⁶ Studien, die mit Hilfe von MRT und axialer Computertomografie bei Patienten, denen eine herzchirurgische Operation bevorstand, stumme abgelaufene Infarkte entdeckten, konnten einen Zusammenhang zwischen den präexistierenden zerebro-vaskulären Erkrankungen und späteren postoperativen Leistungsabfall und Demenz zeigen. Diese Studien legen die Ernsthaftigkeit präexistenter arteriosklerotischer Erkrankungen nahe und verdeutlichen den Einfluss der präoperativen kognitiven und neurologischen Reserve auf die postoperative Leistungsfähigkeit.⁶

Apoplektischer Insult:Risiko-Index

Risikofaktoren	Punktwert
Alter (Jahren)	Alter-25x10/7
Instabile Angina Pectoris	14
Diabetes mellitus (Anamnese eines Typ I oder Typ II Diabetes oder Insulinbedarf bei Aufnahme oder präoperativ)	17
Anamnese einer neurologischen Erkrankung (vorangegangener Schlaganfall oder Transiente Ischämische Attacke)	18
Vorangegangene aorto-koronare Bypassoperation	15
Anamnese einer vaskulären Erkrankung (periphere vaskuläre Erkrankung, bekannte vaskuläre Erkrankung der Carotiden, Claudicatio, vaskuläre Operation)	18
Anamnese einer pulmonalen Erkrankung (Emphysem, chronische Bronchitis, Asthma, restriktive Lungenerkrankung)	15

Tabelle 4

Von: Newman: the Lancet, Volume 368, August 2006, 694-703

Bereits 1993 spricht *Satz*⁵² von der Theorie einer „Reserve-Kapazität des Gehirns“. Diese Theorie besagt, dass bei einem Patienten bereits eine gewisse Menge an Schäden im Gehirn aufgetreten sein muss, bevor man bzw. er klinische Symptome bemerkt. Auch *Richards and Deary*⁵³ behaupten, dass es gewisse Gehirnstrukturen gibt, die eine Art Puffer-Funktion gegen neuropathologische Effekte besitzen und dass, je größer diese „kognitive Reserve“ ist, desto schwerwiegender der Schaden sein muss, um funktionelle Einbußen zu hinterlassen.¹⁵

Zu einem der bedeutendsten Risikofaktoren zählt folglich das präoperative Vorhandensein von kognitiven Defiziten. Mit dieser Thematik beschäftigte sich *J.H. Silverstein* in einer seiner Studien. Er versuchte bei Patienten mit präexistenten kognitiven Defiziten (PCI: preoperative cognitive impairment) herauszufiltern, welche spezifischen Domänen der kognitiven Funktion besonders anfällig bzw. verletzlich für einen weiteren kognitiven Abbau sind. Von 1218 untersuchten Patienten wiesen 74 Personen - davon signifikant weniger Frauen - präexistierende kognitive Defizite auf. Diese Defizite verschlechterten sich, den neuropsychologischen Tests nach einer Woche und 3 Monaten zufolge, bei allen 74 Personen nach einer nicht-kardialen Operation, wobei die Bereiche Aufmerksamkeit und kognitive Schnelligkeit besonders betroffen waren. Eine Aggravierung der Gedächtnisleistung war schwierig zu analysieren und konnte nicht eindeutig bewiesen werden, woraus Silverstein den

Schluss zog, dass Gedächtnistests nicht adäquat sensitiv seien bezüglich der POCD bei Patienten mit PCI.¹⁵

Weiteren Arbeiten zu Folge sind exogene Einflussfaktoren zu berücksichtigen, wie die präoperative psychische Konstitution des Patienten. So soll bereits das präoperative Angsterlebnis (bis zu 80% der Patienten leiden unter einer generellen Angst vor der Operation am Herzen) mit einem ungünstigen postoperativen Verlauf zusammenhängen und das Auftreten kognitiver und neuropsychologischer Defizite begünstigen.⁵⁴ Ein anderer, nicht zu vernachlässigender, Faktor hinsichtlich neurokognitiver Leistungen und vor allem hinsichtlich des Langzeitüberlebens (*Abb. 12*) der Patienten nach artokoronarer Bypass-Operation stellt die Depression dar. In einer Studie von *Blumenthal*⁵⁵ an 817 Patienten, die vor der Operation an einer mittleren bis schweren Depression erkrankt waren oder die postoperativ an einer Depression litten, erhöhte sich die Letalität auf das Doppelte im Vergleich zu den nicht-depressiven Patienten.

Kaplan-Meier Überlebenskurve nach Mortalität jeglicher Ursache bei depressivem Status

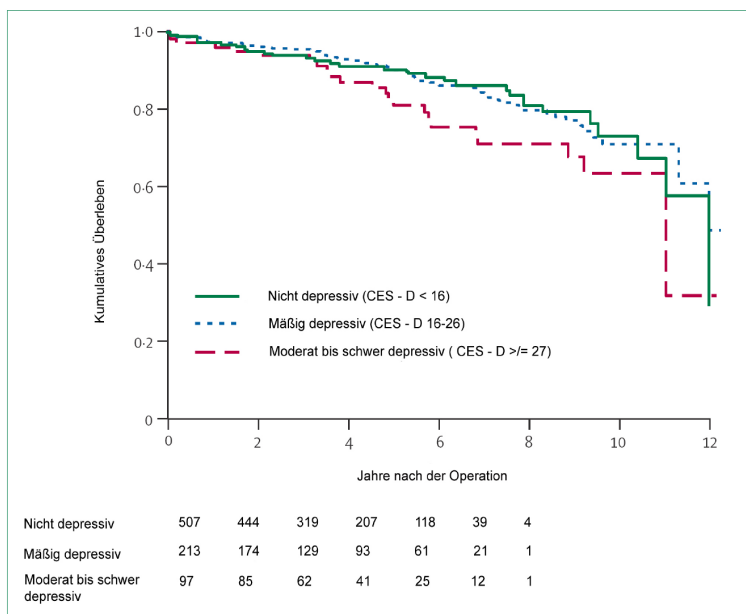


Abb. 12 Von: Newman: the Lancet, Volume 368, August 2006, 694-703

Die häufigste Komplikation nach aortokoronarem Bypass, die nachweislich zu kognitiven Defiziten führen kann, ist die Entstehung von Vorhofflimmern (VHF).

In einer Metaanalyse randomisierter Studien, durchgeführt im Zeitraum 2001 bis 2003, fand man für postoperatives VHF eine Inzidenz von 19% bei Off-Pump-Technik im Vergleich zu 24% bei der konventionellen Methode. Die Reduktion der Inzidenz von VHF in der Off-Pump-Gruppe war damit signifikant. Bei alleinigem Einschluss von qualitativ hochwertigen Studien waren die Unterschiede in der Inzidenz jedoch nicht mehr signifikant.⁵⁶

In einer prospektiven Studie an 308 Patienten, die sich einer konventionellen Bypass-Operation (CABG) unterzogen, entwickelten 69 aller untersuchten Patienten (22%) VHF. Bei diesen 22% waren vor allem langfristig größere kognitive Einbußen nachweisbar, als bei den Patienten, die kein VHF entwickelten.⁶

Die präoperative physische und psychische Ausgangssituation des Patienten, gewisse Komorbiditäten (Diabetes Mellitus, aber auch Nieren-, Leber- und Lungenfunktionsstörungen, bestehende neurologische Defizite) müssen ohne Zweifel mit eingeschlossen werden als Faktoren, die das Ausmaß der kognitiven Schädigung potenzieren können.⁴² Auch soziale Komponenten, wie Bildung und Schulabschluss beeinflussen die Ergebnisse der prä- und postoperativen Performance der Patienten.⁵⁴ So ergibt sich laut den Ergebnissen des Denvers Veterans Affairs Medical Center in Colorado eine inverse Korrelation zwischen kognitivem Defizit und der Anzahl an Ausbildungsjahren.⁵⁷ Der protektive Effekt von Ausbildung hinsichtlich der Prävalenz von Alzheimer ist ebenso beschrieben worden wie bezüglich der Prävalenz der POCD.¹⁵

Ein hoch innovativer Bereich, dem die Forschung erst seit kurzer Zeit große Aufmerksamkeit schenkt ist die Genetik, bzw. die Fragestellung, welche Rolle die genetische Ausstattung des Patienten für sein neurokognitives Outcome nach aortokoronarer Bypassoperation spielt. In einer der ersten Studien (1997), die diesen Zusammenhang thematisierte, fand man heraus, dass Patienten, bei denen das Apolipoprotein e4-Allel vorhanden war, welches nachweislich in Zusammenhang mit der Entwicklung der Alzheimer-Demenz steht, ein vergleichsweise schlechteres kognitives Outcome zeigten.⁶

In einer multivariablen Analyse von *Matthew et al.*⁵⁸ stellte sich heraus, dass der Genotyp PI^{Δ2} (ein Polymorphismus des Glykoproteins IIIa) einen signifikanten Zusammenhang ($p=0.036$) mit einem schlechteren Ergebnis im Mini-Mental-Status zeigte im Vergleich zu anderen Genotypen.

Eine der umfangreichsten Studien auf diesem Gebiet an 3635 Patienten, die sich alle einer kardio-pulmonalen Bypass-Operation unterzogen, ist die PEGASUS-Studie. Vor einer Operation wurde aus Blutproben der Patienten DNA isoliert und daraus 26 unterschiedliche Einzel-Nucleotid-Polymorphismen analysiert, um den Zusammenhang zwischen klinischen und genetischen Charakteristika mit dem Auftreten von Schlaganfällen zu hinterfragen. Von den 3635 Patienten erlitten postoperativ 28 (1,7%) einen Schlaganfall und wurden in das finale genetische Modell miteingeschlossen. Die Kombination zweier Polymorphismen, der beiden kleinen Allele des C-reaktiven Proteins (CRP; 3'UTR und 1846C/T) sowie des Interleukin 6 (IL-6; -174G/C), waren signifikant ($p=0.0023$) assoziiert mit dem Auftreten eines Schlaganfalls und bei insgesamt 583 (35,7%) Patienten vorzufinden.⁶

Inzidenz eines postoperativen Schlaganfalls bei Patienten, die die Kombination der beiden Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNP) – CRP (3'UTR 1846C/T) und IL-6 (-174G/C) besitzen. Diese SNP Kombination erhöhte das Risiko eines Schlaganfalls signifikant. (OR, 3.3; 95% CI, 1.4 to 8.1; $P=0.023$).

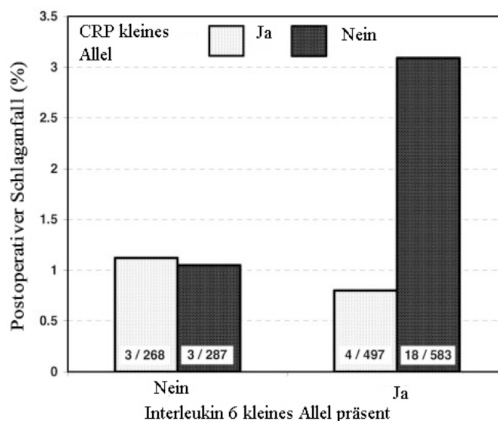


Abb. 13

Von: Grocott HP, White WD, Morris RW, et al. Genetic polymorphisms and the risk of stroke after cardiac surgery. *Stroke*. 2005;36(9):1854-1858.

Diese Untersuchungen zeigen, wie komplex die Rolle der Genetik bei der Ursachenforschung bzgl. neurologischer und neurokognitiver Schäden nach koronarchirurgischen Operationen ist, und eröffnen eine neue Richtung in der Prävention neurologischer und neurokognitiver Folgeschäden.

Nachdem wir nun einen Überblick über die derzeit diskutierten Ursachen für den kognitiven Funktionsverlust erhalten haben, wird im Folgenden nochmals auf die Methodik und auch auf die Einschränkungen unserer Studie eingegangen:

Einschränkungen der Studie

Durch die genau definierten Ein- und Ausschlusskriterien unserer Studie konnten wir einerseits eine möglichst homogene und damit vergleichbare Gruppe an Studienpatienten zusammenstellen, mussten andererseits auch viele Patienten von der Studie ausschließen, welche aber im Klinikalltag genauso zum Patientengut in der aorto-koronaren Bypass-Versorgung gehören. Wie in beinahe jeder klinischen Studie kann die Studien-Population nicht exakt den klinischen Alltag widerspiegeln, was natürlich die Generalisierbarkeit unserer Ergebnisse einschränkt. So könnte es sein, dass die Inzidenz neurokognitiver Defizite unterschätzt wird, indem gerade die Patienten, die ein sehr hohes Risiko für die Entwicklung der POCD haben, ausgeschlossen werden.

Desweiteren ist zu bedenken, dass eine gewisse Heterogenität der Patienten hinsichtlich verschiedenster Parameter nie zu vermeiden ist und immer Einfluss auf das Ergebnis nimmt. So müssten theoretisch zunächst alle Patienten präoperativ minutiös genau hinsichtlich sämtlicher Vorerkrankungen untersucht und dementsprechend in unterschiedliche Risiko-Gruppen eingeteilt werden; angefangen bei vaskulären Vorerkrankungen (arterielle Hypertonie, Arteriosklerose, Hypercholesterinämie) über Stoffwechselerkrankungen (Diabetes Mellitus, Hyper- und Hypothyreose), neurologische Erkrankungen, respiratorische Erkrankungen (COPD, Asthma bronchiale) bis hin zu Alter, Geschlecht, BMI (Body Mass Index) und ihrer psychischen und mentalen Konstitution. Bestenfalls würde auch noch ein genetisches Profil angelegt werden hinsichtlich der Prädisposition zu ausgeprägten postoperativen inflammatorischen Reaktionen bzw. hinsichtlich des Potentials Reparaturmechanismen zu akquirieren. In gewissem Maße ist solch eine Einteilung durchaus möglich und auch in unserer Studie erfolgt, indem manifeste Vorerkrankungen durch die Ausschlusskriterien herausgefiltert wurden. Im Detail jedoch und in der Abstufung der Risikoprofile eines jeden Einzelnen ist dieses Vorhaben kaum durchführbar bzw. auch nicht sinnvoll hinsichtlich Kosten-Nutzen-Effektivität. Von anästhesiologischer und chirurgischer Seite aus erhielten grundsätzlich alle Patienten innerhalb ihrer Gruppe (Off-Pump und MECC) die gleiche Behandlung. In zahlreichen Studien, die sich auf die Detektion postoperativer neurokognitiver Defizite konzentrierten, gaben die verwendeten Testbatterien immer wieder Anlass zu Diskussionen. In der Literatur ist die Rede von über 350 verschiedenen Tests.⁵⁹ Bis

zum jetzigen Zeitpunkt gibt es nur Empfehlungen, nicht aber systematische Studien oder Leitlinien über die optimale Länge und Zusammensetzung solcher Testprotokolle. Wie bereits erwähnt setzt sich unsere Testbatterie aus Teilen der Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) zusammen und enthält drei der vier von der *Consensus Conference* vorgeschlagenen Core-Tests. Durch die WMS-R können spezielle mnestische Teilbereiche beurteilt werden, die in der Gedächtnisforschung etabliert sind. Die Reliabilität und damit die Zuverlässigkeit der einzelnen Indices, ermittelt über die Retest-Reliabilität und die interne Konsistenz, liegt zwischen $r=.70$ und $r=.90$. Vergleiche der Ergebnisse unterschiedlicher neurologischer, neurochirurgischer und psychiatrischer Patientengruppen mit den Leistungen einer gesunden Normstichprobe zeigten spezifische, signifikante Defizite der einzelnen Patientengruppen als Beweis für die Gültigkeit des Testverfahrens.⁴⁰ Unsere Testbatterie stellt daher eine Annäherung an ein weitgehend valides Testverfahren dar, um neurokognitive Defizite bei Patienten nach aorto-koronarem Bypass zu ermitteln.

Das Testverfahren wurde jeweils als Einzeluntersuchung von der gleichen Person in ruhiger, angenehmer Atmosphäre durchgeführt. Dabei wurde seitens des Testers auf Homogenität bzgl. Sprechlautstärke und Sprechgeschwindigkeit geachtet (z.B. beim Vorlesen der zu erinnernden Geschichten oder beim Vorlesen der Zahlenreihen). Auch auf einen generell präzisen, möglichst immer gleichen Ablauf der Testsitzung wurde großen Wert gelegt, um eine möglichst hohe Reliabilität zu erreichen und damit die Mittelwerte zwischen den Gruppen vergleichbar zu machen.

Ein Effekt, der auch in unserer Studie zu berücksichtigen ist, ist der Lern-Effekt. Die Patienten bekamen den gleichen Test insgesamt dreimal vorgelegt, wobei nicht auszuschließen ist, dass einige Patienten ihr tatsächlich entstandenes kognitives Defizit durch den Lern-Effekt beim zweiten und dritten Mal kompensiert haben. Dadurch würde wiederum eine Unterschätzung des tatsächlichen Ausmaßes der kognitiven Funktionsstörungen resultieren. Dieser Effekt könnte minimiert werden, in dem man Parallel-Versionen des Testprotokolls erstellt; also bei gleichem Test-Design unterschiedliche Wörter und Zahlen für den zweiten und dritten Test einsetzt.

Nicht auszuschließen sind ausserdem natürliche Fehlerquellen seitens der Patienten, die unter dem Oberbegriff der „Tagesform“ zusammenzufassen sind. Darunter zu verstehen sind Umstände, die die Leistung des Patienten in die eine oder andere Richtung auslenken können. So können wir davon ausgehen, dass ein Patient, der innerhalb der Klinik einige Tage vor seiner Operation getestet wurde unter Angst, Aufregung und generell einem psychischen Ausnahmezustand leidet, eventuell eine andere, schlechtere Performance abliefern als ein in

Ruhe, in seiner gewohnten Umgebung getesteter Mensch. Ebenso haben Faktoren wie die Motivation des Patienten oder auch die Tageszeit („Mittagstief“) Einfluss auf die Leistung. Ein weiteres Problem ist die Patienten-Compliance, vor allem hinsichtlich des Langzeittests nach 9 Monaten. Eine Reihe von Patienten verweigerte ihre Teilnahme an diesem „Follow-Up“- Test. Die Gründe dafür können vielfältig sein, doch in einer Studie der Duke University⁶⁰ fand man heraus, dass unter den „drop-outs“ oft diejenigen Patienten waren, die im präoperativen Test und im Test kurz nach der Operation ein unterdurchschnittlich schlechtes Ergebnis hatten. Auf der anderen Seite waren die Patienten, die an allen Tests bis zum Ende der Studie teilnahmen, im Schnitt besser ausgebildet und öfter verheiratet. Dieser Zusammenhang würde ebenfalls wieder eher zu einer Unterschätzung des Problems führen. Von diesen patienten-spezifischen Einflüssen gibt es leider eine Vielzahl, die nie alle eliminiert werden können und ohne jeden Zweifel in das Ergebnis unserer Studie eingehen.

Eine weitere Schwierigkeit ist die Definition des „kognitiven Defizits“- wann genau hat ein Patient ein kognitives Defizit? Auch hier gibt es unterschiedliche Meinungen in der Literatur. In unserer Studie ist jeder Patient praktisch seine eigene Kontrollgruppe – und wird mit sich selbst bzw. mit seiner Leistung vor der Operation verglichen. Als Defizit definieren wir einen Abfall um mindestens eine Standardabweichung. Das Problem bei einer Standardabweichung von mindestens 1 sind Patienten, deren Ausgangsergebnis im Durchschnitt sehr niedrig ist. Diese Patienten können dann zum Teil gar nicht mehr um eine Standardabweichung abfallen und verfälschen das Ergebnis. Dieser Effekt wird auch „floor-effect“ genannt – weswegen in manchen Studien der Abfall der Standardabweichung bei 0,5 gesetzt wird.

Eine Stärke unserer Studie liegt definitiv im Studiendesign. Durch die Testung desselben Patienten zu drei Zeitpunkten wird eine Aussage sowohl über Kurzzeitdefizite als auch über Langzeitdefizite möglich und damit der Verlauf der kognitiven Funktion (Regression oder Progression) dokumentiert.

Zusammenfassung

Hintergrund: Patienten, die sich einer aorto-koronaren Bypass Operation unterziehen, leiden im postoperativen Kurz- und Langzeitverlauf in 40-70 % der Fälle an kognitiven Funktionsstörungen (POCD). Die Ätiologie dieses Funktionsverlustes ist vielseitig. Eine der diskutierten Ursachen ist die Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses. Es stellt sich die Frage, ob Patienten von den beiden alternativen Verfahren - MECC und Off-Pump-Technik - profitieren und welche der beiden OP-Methoden den größeren Benefit hinsichtlich des Erhalts der kognitiven Funktion bietet.

Methoden: Im Zeitraum Oktober 2005 bis März 2007 wurden 81 Patienten mit der Indikation zur elektiven Bypass-Operation in unsere Studie eingeschlossen und auf zwei Gruppen, MECC (39) und Off-Pump (42), verteilt. Alle 81 Patienten durchliefen unsere neuropsychologische Testbatterie (8 kognitive Domänen) zu drei definierten Zeitpunkten (*Präoperativ, Postoperativ, 9 Monate*). Als kognitives Defizit definierten wir einen Abfall der Leistung um mindestens eine Standardabweichung zum präoperativen Ergebnis. Es wurden sowohl Teilbereiche der kognitiven Funktion untersucht als auch die Gesamtleistung.

Ergebnisse: In allen drei von uns getesteten Teilbereichen der kognitiven Funktion (*verbales Gedächtnis, psychomotorische Koordination und Aufmerksamkeit und Konzentration*) sowie in der Gesamtleistung gab es bezüglich der erzielten Mittelwerte zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Innerhalb der einzelnen Gruppen fand sich im Verlauf in der Off-Pump-Gruppe in einem Bereich (*Aufmerksamkeit und Konzentration*) ein signifikanter Leistungsabfall zum Zeitpunkt „postoperativ“ ($p=0,05$). In der Gesamtleistung zeigte sich innerhalb der MECC-Gruppe ein signifikanter Leistungsabfall ($p=0,025$) zum Zeitpunkt „postoperativ“. Im Bereich *Aufmerksamkeit und Konzentration* hatten etwa dreimal so viele Patienten und damit signifikant ($p=0,04$) mehr Patienten aus der Off-Pump-Gruppe (34 %) per definitionem ein *kognitives Defizit* postoperativ als MECC-Patienten (12%).

Schlussfolgerung: Der Unterschied bzgl. des Erhalts der kognitiven Funktion nach einer aortokoronaren Bypass-Operation zwischen MECC- und Off-Pump-Gruppe ist geringer als erwartet. Es zeigten sich lediglich in Teilbereichen klinisch relevante Differenzen. Der alleinige Verzicht auf eine extrakorporale Zirkulation kann kognitive Defizite nicht vollständig verhindern. In unserer Studie konnte diesbezüglich kein eindeutiger Vorteil für eine der beiden Methoden gefunden werden.

Die Wahl des günstigeren Verfahrens muss sehr individuell auf den einzelnen Patienten angepasst werden und kann nicht allgemeingültig formuliert werden. Größere, randomisierte

Studien mit mehr statistischer Power und einem längerem Follow-Up wären wünschenswert, um die Inzidenz und den Verlauf der kognitiven Defizite weiter zu verfolgen und die Ursachen für die POCD besser zu erforschen.

Literaturverzeichnis

¹ Todesursachen, Sterbefälle insgesamt 2007 nach den 10 häufigsten Todesursachen der International Statistical Classification of Diseases an Related Health Problems (ICD 10) in:
<http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/Content75/SterbefaelleInsgesamt.templateId=renderPrint.psmi>
abgerufen am 16.Mai.2009

² Klotz S., Scheld H. H., *Moderne Verfahren in der operativen Myokardrevaskularisation*, Deutsches Ärzteblatt, Nov. 2007, Jg.104, Heft 48, p.3334-3339

³ Wiesenack C., Liebold A., Philipp A., Ritzka M., Koppenberg J., Birnbaum D. E., Keyl C., *Four Year's Experience With a Miniaturized Extracorporeal Circulation System and Its Influence on Clinical Outcome*, Artif Organs 2004; Vol 28(12): p.1082-1088

⁴ Cremer J, *Koronarchirurgie noch besser als ihr Ruf*, Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, DGTHG|Online - 20. Februar 2006 in:
<http://www.dgthg.de/index.jsp?documentid=409C92819453DE4EC12571CF002D184F&parent=F63BD50323BCA1E1C12570C8004D44BC&submenu=9EE0141FA24CCA8EC125717D003B3EA0>, abgerufen am 12.02.2008

⁵ Reichenberg, Abraham, et al, *Neuropsychiatric consequences of coronary artery bypass grafting and noncardiovascular surgery*, Dialogues in clinical neuroscience, 2007, Vol 9 (1): p.85-91

Bronster, DJ., *Neurologic complication of cardiac surgery: current concepts and recent advances.*, Current cardiology report, Feb 2006, Vol 8 (1): p.9-16

Gottesman, RF., Wityk, RJ., *Brain injury from cardiac bypass procedures*, Department of Neurology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland (USA), Seminars in Neurology, Sep 2006, Vol 26 (4): p.432-439

Russel, David, Bornstein, Nathan, *Methods of detecting potential causes of vascular cognitive impairment after coronary artery bypass grafting.*, Journal of the Neurological Sciences, March 2005, Vol 229-230: p.69-73

⁶ Newman, Mark F., *Central nervous system injury associated with cardiac surgery*, Lancet 2006, Vol 368: p.694-703

⁷ Bokeriia LA, *Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery*, Brain Research Review, Dec. 2005, 15, 50 (2): p.266-274

⁸ Gottesman, RF., Wityk, RJ., *Brain injury from cardiac bypass procedures*, Department of Neurology, Johns Hopkins Hospital, Baltimore, Maryland (USA), Seminars in Neurology, Sep 2006, 26 (4): p.432-439

⁹ Bronster, DJ., *Neurologic complication of cardiac surgery: current concepts and recent advances.*, Current cardiology report, Feb 2006, 8 (1): p.9-16

¹⁰ Silverstein Jeffrey H., M.D., Timberger Matthew, B.A., et al., *Central Nervous System Dysfunction after Noncardiac Surgery ans Anesthesia in the Elderly*, Anesthesiology 2007, 106: p.622-8

¹¹ Bekker AY, Weeks EJ, *Cognitive function after anaesthesia in the elderly*. Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2003; 17:p.259-72

¹² Bitsch M, Foss N, Kristensen B, Kehlet H, *Pathogenesis of and managment strategies for postoperative delirium after hip fracture: A review*. Acta Orthop Scand 2004; 75:p.378-89

¹³ Sockalingam Sanjeev, M.D., Parekh Neal, B.Sc., Bogoch Isaac Israel, B.Sc. et al., *Delirium in the Postoperative Cardiac Patient: a Review*, University of Toronto, Ontario, Canada, J Card Surg 2005, 20: p.560-567

¹⁴ Litaker D, Locala J, Franco K, Bronson DL, Tannous Z, *Preoperative risk factors for postoperative delirium*. Gen Hosp Psychiatrie 2001; 23:p.84-9;

Leung JM, Sands LP, Mullen EA, Wang Y, Vaurio L., *Are preoperative depressive symptoms associated with postoperative delirium in geriatric surgical patients?* J Gerontol A Biol Sci Med: 2005; 60: p.1563-8;

Marcanonio ER, Goldman L, Orav EJ, Cook EF, Lee TH, *the association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium.* Am J Med 1998; 105: p.380-4

¹⁵ Silverstein Jeffrey H., M.D., Steinmetz Jacob, M.D., et al., *Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients with Preoperative Cognitive Impairment, Which Domains Are Most Vulnerable?*, Anesthesiology 2007, 106: p.431-5

¹⁶ Winblad P, Palmer K, Kivipelto M, et al, *Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment.* J Intern Med 2004, 256: p.240-6

¹⁷ Van Dijk, Diederik MD, *Cognitive and Cardiac Outcomes 5 years after off-Pump vs. on-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery*, Department of Anesthesiology, University Medical Center Utrecht, JAMA-Study, Feb 2007, 21, 297(7): p.701-708

HO, P. Michael MD, *Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery*, the Annals of Thoracic Surgery, Feb 2004, Vol 77 (2): p.603

Russel, David, Bornstein, Nathan, *Methods of detecting potential causes of vascular cognitive impairment after coronary artery bypass grafting.*, Journal of the Neurological Sciences, March 2005, Vol 229-230: p.69-73;

Newman, Mark F., *Central nervous system injury associated with cardiac surgery*, Lancet 2006, Vol 368: p.694-703

¹⁸ Van Dijk, Diederik MD, *Cognitive and Cardiac Outcomes 5 years after off-Pump vs. on-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery*, Department of Anesthesiology, University Medical Center Utrecht, JAMA-Study, Feb. 2007, 21, 297(7): p.701-708;

Newman, Mark F., *Central nervous system injury associated with cardiac surgery*, Lancet 2006, Vol 368: p.694-703

¹⁹ Roach GW, Kanchuger M, Mora-Mangano C, et al., *Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery*, N England J Med 1996, 335: p.1857-63

²⁰ Van Dijk, Diederik MD, *Cognitive and Cardiac Outcomes 5 years after off-Pump vs. on-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery*, Department of Anesthesiology, University Medical Center Utrecht, JAMA-Study, Feb 2007, 21, 297(7): p.701-708

²¹ Statistisches Bundesamt Deutschland, Krankheitskosten, *Herz-Kreislaferkrankungen verursachen die höchsten Kosten*, in: <http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Content/Statistiken/Gesundheit/Krankheitskosten/Aktuell,templateId=renderPrint.psml> abgerufen am: 16.05.2009

²² Tuman KJ, McCarthy RJ., Najafi H., Ivankovich AD., *Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992; 104: p.1510-07

²³ Wan, Yanjie M.D., Xu, Jing M.D.†; Ma, Daqing M.D., Ph.D.‡; Zeng, *Postoperative Impairment of Cognitive Function in Rats: A Possible Role for Cytokine-mediated Inflammation in the Hippocampus*, Anesthesiology, March 2007, Vol 106(3): p.436-443

²⁴ A.Philipp, F.-X.Schmid, M. Foltan, et al. *Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme, Erfahrungsbericht aus über 1000 Anwendungen*, Kardiotechnik 2006; 1 : p.3-8

²⁵ Lim Eric, FRCS (C-Th), Drain Andrew, MRCS, Davies William, MRCS, Edmonds Lyn, MCLIP, Rosengard Bruce R., FRCS, *A systematic review of randomized trials comparing revascularisation rate and graft patency of off-pump and conventional coronary surgery*, The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Dec 2006, Vol 132(6): p.1409-1413

-
- ²⁶ Bucerius J., Gummert JF., Borger MA, et al., Stroke after cardiac surgery: a risk factor analysis of 16184 consecutive adult patients. *Ann Thorac Surg* 2003;75:p.472-78
- ²⁷ Al-Ruzzeah S, George S, Bustami M, Wray J, *Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial.* *BMJ*, June 2006, 10, 332(7554): p.1365
- ²⁸ Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE, Novick RJ, Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research Group, *Does off-pump coronary artery bypass reduce mortality, morbidity, and resource utilization when compared with conventional coronary artery bypass? A meta-analysis of randomized trials.* *Anesthesiology* Jan. 2005; Vol 102(1): p.188-203
- ²⁹ Parolali A, Alamanni F, Polvani G, Agrifoglio, Chen YB, Kassem S, Veglia F, Tremoli E, Biglioli P, *Meta-analysis of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary artery bypass graft patency.*, *Ann Thorac Surg.*, Dec 2005, Vol 80(6): p.2121-5
- ³⁰ Yuh William T. C. MD MSEE, Knott-Craig Christopher J. MD, Tilak Monala D. MD, Department of Radiological Sciences, Oklahoma City, *Cognitive Outcomes Following Cardiopulmonary Bypass*, American Medical Association, *JAMA*, June 2002; Vol 287(23) : p.3077-3079
- ³¹ Fouad-Tarazi Fetnat M. MD, Department of Cardiovascular Medicine, Cleveland, Ohio, Feldschuh Joseph MD, DAXOR Corporation, New York, *Cognitive Outcomes Following Cardiopulmonary Bypass*, American Medical Association, *JAMA*, June 2002; Vol 287(23) : p.3077-3079
- ³² van Dijk Diederik MD, Kalkman Cor J. MD PhD, Department of Anesthesiology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, the Netherlands, *Cognitive Outcomes Following Cardiopulmonary Bypass*, American Medical Association, *JAMA*, June 2002; Vol 287(23) : p.3077-3079
- ³³ Takagi Hisato MD PhD, Tanabashi Toshiyuki MD, Kawai Norikazu MD, Umemoto Takuya MD PhD, Shizuaka, *Off-pump surgery does not reduce stroke, compared with results of on-pump coronary artery bypass grafting: A meta-analysis of randomized trials*, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Oct 2007, Vol 134(4): p.1059-1060
- ³⁴ Takagi Hisato MD PhD, Tanabashi Toshiyuki MD, MD, Umemoto Takuya MD PhD, Shizuaka, *Cognitive decline after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: Meta-analysis of randomized controlled trials*, *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Aug 2007, Vol 134(2):p. 512-513
- ³⁵ Zheng-Zhe Feng, Jian Shi, Xue-Wei Zhao, Zhi-Fei Xu, *Meta-Analysis of On-Pump and Off-Pump Coronary Arterial Revascularization*, *the Annals of thoracic surgery*, March 2009; Vol 87(3):p.757-65.
- ³⁶ Frank W, Konta B, *Neuer HTA-Bericht: Bypass-OP am schlagenden Herzen versus Herz-Lungen-Maschine*, Juli 2006, in: http://www.dimdi.de/static/de/hta/aktuelles/news_0080.html, abgerufen am 15.02.2008
- ³⁷ Liebold, A., et Al, *Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization*, *the Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, Feb. 2006, Vol. 131, Nb 2: p. 268-274
- ³⁸ Mazzei Valerio MD, Naso Giuseppe MD, Salamone Giovanni MD, Castorino Filippo MD, et al. *Prospective Randomized Comparison of Coronary Bypass Grafting With Minimal Extracorporeal Circulation System (MECC) Versus Off-Pump Coronary Surgery.* *Circulation*. 2007;107: p.697482
- ³⁹ Murkin John M. MD, Stanton P. DPhil, David A. Stump PhD, Blumenthal James A. PhD, *Statement of Consensus on Assessment of Neurobehavioural Outcomes After Cardiac Surgery.* *Ann Thorac Surg* 1995; 59: p.1289-95
- ⁴⁰ Härting C, Markowitsch J.H., Neufeld H., Calabrese P., Deisinger K.Kessler J., *Wechsler Gedächtnis Test - Revidierte Fassung Deutsche Adaptation der revidierten Fassung der Wechsler-Memory-Scale 1. Auflage*, in: <http://www.testzentrale.de/?mod=detail&id=699&PHPSESSID=pckdm2k2j2metev07sqiea4f5> abgerufen am 28.10.2007.

-
- ⁴¹ Grocott, Hilary P., MD, Mayumi Homi, H., MD, PhD, Puskas, Ferenc, MD, PhD, *Cognitive Dysfunction after Cardiac Surgery: Revisiting Etiology*, Sem in Cardiothorac and Vasc Anesthesia, June 2005, Vol. 9, Nb 2: p.123-129
- ⁴² Murkin, John M., *Pathophysiological basis of CNS injury in cardiac surgical patients: detection and prevention*, Edward Arnold (Publishers) Ltd., Perfusion 2006, 21: p.203-208
- ⁴³ Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ. *A randomized study of the influence of perfusion technique and PH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. I. Mortality and cardiovascular morbidity.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 110: p.340-08;
- Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. *Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli.* Stroke 2000; 31: p.707-13
- ⁴⁴ Hartmann GS, Yao FS, Bruefach M, 3rd, et al. *Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: a prospective study.* Anesth Analg 1996; 83: p.701-08
- ⁴⁵ Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, et al. *Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study.* Lancet 1998; 351: p.857-61
- ⁴⁶ Jevtovic-Todorovic V, Beals J, Benshoff N et al., *Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain.*, 2003 Neuroscience, 122: p.609-616
- ⁴⁷ Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, Szatrowski TP, et al. *Cognitive effects after epidural versus general anesthesia in older adults: A randomized trial.* JAMA 1995; 274: p.44-50
- ⁴⁸ Eckenhoff RG, Johansson JS, Wei H, Carnini A, et al. *Inhaled anesthetic enhancement of amyloid- β oligomerization and cytotoxicity.* Anesthesiology 2004; 101: p.703-9
- ⁴⁹ Johnson T, Monk T, Rasmussen LS, Abildstrom H, et al. *Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients.* Anesthesiology 2002; 96: p.1351-7
- ⁵⁰ Canet J, Reader J, Rasmussen LS, Enlund M, et al. *Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly.* Acta Anesthesiol Scand 2003; 47: p.1204-10
- ⁵¹ Wareing TH, Davila Roman VG, Daily BB, et al. *Strategy for the reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients.* Ann Thorac Surg 1993; 55: p.1440-1408
- ⁵² Satz P., *Brain reserve capacity on symptom onset after brain injury: A formulation and review of evidence for threshold theorie.* Neuropsychology 1993; 7: p.273-95
- ⁵³ Richards M, Deary IJ, *A life course approach to cognitive reserve: A model for cognitive aging and development?* Ann Neurol 2005; 58: p.617-22
- ⁵⁴ Dupuis, Gilles, *Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Cognitive Performance*, American Journal of Critical Care, Sept. 2006, Vol. 15, No 5: p.471-479
- ⁵⁵ Blumenthal JA, Lett H, Babyak MA, et al. *Depression as a risk factor for mortality following coronary arteries bypass surgery.* Lancet 2003; 362: p.604-09
- ⁵⁶ Athanasiou T, Aziz O, Mangoush O, Al-Ruzzeh S, et al., *Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of post-operative atrial fibrillation? A question revisited.*, Eur J Cardiothorac Surg., Oct 2004, 26(4): p.701-10
- ⁵⁷ HO, P, Michael MD, *Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery*, the Annals of Thoracic Surgery, Feb. 2004, Vol. 77 (2): p.603
- ⁵⁸ Matthew JP, Rinder CS, Howe JG, et al. *Platelet P1A2 polymorphism enhances the risk of neurocognitive decline after cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 2001; 71: p.385-8

⁵⁹ Borowicz LM, Goldsborough MA, Seines OA et al., *Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1996; 10: 105-12

⁶⁰ Blumenthal JA, Mahanna EP, Madden DJ et al., *Methodological issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery*, Ann Thorac Surg 1995; 59: 1345-50

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt dem Betreuer meiner Doktorarbeit Dr. Stefan Moritz. Von Anfang bis zum Ende meiner Arbeit stand er mir immer mit Rat und Tat zur Seite. Wenn Fragen oder Probleme auftauchten hatte er immer ein offenes Ohr und half mir so auch den Zahlen-Dschungel der Statistik zu durchkämpfen. Durch seine zuverlässigen und schnellen Korrekturen wurde ein zügiges Vorankommen meiner Arbeit erst möglich. Zu jedem Zeitpunkt fühlte ich mich von ihm hervorragend betreut.

Weiterhin danken möchte ich meinen Eltern, Irmgard Hautmann und Dr. Maximilian Hautmann, die mich beide während des Schreibens meiner Arbeit immer wieder ermutigten und liebevoll unterstützten. Meiner Oma, die mich über all die Jahre meines Studiums hier in Regensburg begleitet hat, möchte ich danken für die Liebe und das gute Essen, ohne das mir bald die nötige Energie gefehlt hätte. Meinem Freund Dirk Johannes Seibert danke ich für seine Geduld und das mir entgegengebrachte Verständnis.

Ebenfalls danken möchte ich meiner Mit-Doktorandin und Freundin Anshi Hösl, die mit mir über ein Jahr mit dem Auto durch die gesamte Oberpfalz gefahren ist, um mit mir über 100 Patienten 9 Monate postoperativ zu testen. An den Wochenenden, in den Ferien, bei Wind und Wetter und auch bei Schnee waren wir als Zweier-Team unterwegs und sind immer wieder gut nach Hause gekommen.

Ich widme meine Doktorarbeit meinem Bruder, Stefan Hautmann, vor dessen Leistung, Mut und Durchhaltevermögen in den letzten Jahren ich größten Respekt habe.
