
Neuropsychologische Effekte der Koronararterienbypass- Operation unter Einsatz von Mikroembolie-Filtern

DISSERTATION

zur Erlangung der Würde des Doktors der Philosophie
am Fachbereich Psychologie und Sportwissenschaft
Justus-Liebig-Universität Giessen

vorgelegt von

NIKO PETER SCHWARZ

aus

Frankfurt am Main

Email: Niko.Schwarz@neuro.med.uni-giessen.de

Doktorvater: PD Dr. rer. nat. Gebhard Sammer

Frankfurt am Main, 2009

Meinen Eltern, sel. Ang.

Zusammenfassung

Intraoperative Mikroembolien gelten als Ursachen für neuropsychologische Veränderungen nach Koronararterienbypass-Operationen. Zur Neuroprotektion soll eine *dynamic bubble trap* (DBT) Gasblasen aus der Herz-Lungen-Maschine entfernen und zerebrale Mikroembolien reduzieren. Embol-X-Aortenkanülen sind mit einer Fangvorrichtung ausgestattet, um arteriosklerotische Plaques von den hirnversorgenden Arterien abzuschirmen. In dieser randomisierten Studie wurden eine DBT-Gruppe (n = 50) und eine Embol-X-Gruppe (n = 43) mit einer gemeinsamen Referenzgruppe (n = 50) ohne Filter verglichen. Die Patienten wurden vor sowie drei Monate nach elektiver Koronararterienbypass-Operation mit einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie und mit einer verkürzten Testung zwei bis vier Tage postoperativ untersucht. In der Magnet-Resonanz-Tomografie wurde postoperativ nach frischen ischämischen Läsionen gesucht. Neurodestruktionsmarker S100B und NSE wurden analysiert. Während der Operation lief eine transkranielle dopplersonografische Aufzeichnung zur Bestimmung der zerebralen Mikroembolisation (MES). Intraoperativ konnte die MES-Gesamtanzahl in der DBT-Gruppe verglichen mit der Kontrollgruppe reduziert werden ($z = -2,079$; $p = 0,019$, einseitig), nicht jedoch in der Embol-X-Gruppe ($z = -0,483$; $p = 0,315$). Frische ischämische Läsionen wurden zu 13,6% festgestellt. Alle Gruppen verschlechterten sich kurzfristig in allen kognitiven Testbereichen im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung ($p < 0,001$). S100B korrelierte mit frühen Beeinträchtigungen. Drei Monate später zeigte die DBT-Gruppe im Vergleich mit den Kontrollen bessere Ergebnisse in zwei kognitiven Bereichen: Exekutivfunktionen (Buchstaben-Interferenz-Test aus dem Syndromkurztest: $t = 2,525$; $p = 0,007$, einseitig) und verbales Gedächtnis (Listenlernen aus dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest: $t = 2,420$; $p = 0,009$, einseitig). Die Embol-X-Gruppe zeigte keine besseren Ergebnisse. Alle Gruppen waren in den meisten Gedächtnistests auch drei Monate postoperativ beeinträchtigt verglichen mit Baseline ($p < 0,001$). Beurteilung: Gedächtnisverschlechterungen stellen Nebenwirkungen der Koronararterienbypass-Operation dar. Zerebrale Mikroembolien, sowohl gasförmiger als auch solider Natur, sind mit neuropsychologischen Beeinträchtigungen verbunden. Kein Filterverfahren schützt vollständig neuroprotektiv. Die Reduktion von Gasblasen aus der HLM trägt jedoch zu besseren neuropsychologischen Ergebnissen bei. Depression und Angst erklären postoperative Verschlechterungen nicht. Beeinträchtigungen sind mit höherem Alter, zerebrovaskulären Risikofaktoren, thorakaler Aortenarteriosklerose und zerebralen Vorschäden assoziiert.

Schlagnote: klinische Neuropsychologie – Koronararterienbypass-Operation – extrakorporale Zirkulation – zerebrale Mikroembolien – ischämische Hirnläsionen – Neuroprotektion

Abstract

Cerebral microemboli in coronary artery bypass grafting (CABG) have been reported to contribute to postoperative neuropsychological impairment. In a randomized controlled trial 143 consecutive patients undergoing CABG received either an intra-aortic filter (Embol-X, n = 43), designed to reduce solid microemboli, a dynamic bubble trap (DBT, n = 50), designed to reduce gaseous microemboli, or no additional device (control group, n = 50). Cognitive functioning was assessed before and 2-4 days/ 3 months after CABG. Cerebral MRI was carried out before and after surgery. Biomarker S100B and NSE in serum were analyzed. Microembolic signals (MES) were detected during surgery using transcranial Doppler-sonography. As compared to controls, the total MES-rate was significantly reduced in the DBT-group ($z = -2.079$; $p = 0.019$, single-tailed), but not in the Embol-X-group ($z = -0.483$, $p = 0.315$). The rate of new ischemic lesions amounted to 13.6% with equal distribution between the groups. All tests revealed cognitive impairment in the early phase after surgery ($p < 0.001$). S100B was correlated with early decline. Three months afterwards the DBT-group showed improved performance in executive functioning ($t = 2.525$; $p = 0.007$, single-tailed) and verbal short-term memory ($t = 2.420$; $p = 0.009$, single-tailed), as compared to controls. However, in most memory tests all groups deteriorated from baseline performance ($p < 0.001$). The Embol-X-group did not show any better outcome as compared to controls. Conclusions: Memory impairment is a side-effect of CABG. Cerebral microemboli of gaseous and solid origin contribute to postoperative decline. No filter-device could protect the brain during CABG completely. However, reduction of gaseous MES has a neuroprotective effect. Cognitive decline is not associated with depression or anxiety but with higher age, cerebrovascular risk factors, aortic arteriosclerosis and previous cerebral damages.

Key words: Clinical neuropsychology – coronary artery bypass grafting – cardiopulmonary bypass – cerebral microemboli – ischemic brain lesions – neuroprotection

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	3
Abstract.....	4
Einleitung	8
1 THEORETISCHER TEIL.....	11
1.1 Die koronare Herzkrankheit. Demografische und medizinische Grundlagen der Todesursache „Nummer eins“	11
1.2 Koronararterienbypass-Operation	18
1.3 Extrakorporale Zirkulation an der Herz-Lungen-Maschine.....	21
1.4 Zerebrale Nebenwirkungen nach bypasschirurgischen Eingriffen - Stand der bisherigen Forschung.....	22
1.4.1 <i>Neurologische Komplikationen bei ischämischen Hirnläsionen</i>	22
1.4.2 <i>Neuropsychologische Effekte</i>	24
1.4.3 <i>Einfluss zerebraler Mikroembolien</i>	34
1.4.4 <i>Neuroprotektion durch Mikroembolie-Filterung</i>	36
2 METHODISCHER TEIL	39
2.1 Zusammenfassung: Ziele, Ablauf, Methoden.....	39
2.2 Fragestellungen und Hypothesen	39
2.3 Patientenauswahl	43
2.4 Studienablauf.....	44
2.5 Diagnostische Methoden.....	45
2.5.1 <i>Neuropsychologische und medizinpsychologische Diagnostik</i>	45
2.5.2 <i>Transkranielle Dopplersonografie</i>	62
2.5.3 <i>Mikroemboliedetektion im arteriellen Schenkel</i>	62
2.5.4 <i>Radiologie</i>	63
2.5.5 <i>Laborparameter</i>	65
2.5.6 <i>Soziografische und medizinische Anamnese/Befunddokumentation</i>	65
2.6 Interventionsverfahren.....	66
2.6.1 <i>Luftfalle DBT</i>	66
2.6.2 <i>Embol-X-Filterkanüle</i>	67
2.6.3 <i>Standardverfahren als Kontrolle</i>	67
2.7 Randomisierung und Verblindung	68
2.8 Bypass-Operation	68
2.9 Datenverarbeitung und Statistik	69
2.9.1 <i>Transformation der neuropsychologischen Rohwerte</i>	69
2.9.2 <i>Allgemeine statistische Auswertung</i>	70
2.9.3 <i>Statistik der neuropsychologischen Haupteffekte</i>	70
2.9.4 <i>Statistik der Nebenfragestellungen /explorativen Datenanalyse</i>	71

2.9.5	<i>Statistische Symbole</i>	72
3	ERGEBNISSE	73
3.1	Stichprobenbeschreibung und deskriptive Statistik.....	73
3.2	Neuropsychologische Ergebnisse	76
3.2.1	<i>Verteilung der Variablen</i>	76
3.2.2	<i>Neuropsychologische Hauptzielparameter: Vergleich der Interventionsgruppen gegen die Kontrollgruppe</i>	81
3.2.3	<i>Neuropsychologische Nebenzielparameter: Unterschiede zwischen Baseline und postoperativen Erhebungen in der Gesamtstichprobe</i>	91
3.2.4	<i>Psychiatrische Scores</i>	95
3.2.5	<i>(Qualitative) Einschätzung der Orientierung und deliranter Symptomatik kurzfristig nach der Operation</i>	95
3.3	Ergebnisse der Magnet-Resonanz-Tomografie	96
3.3.1	<i>Verteilung der Läsionen und Unterschiede nach Gruppen</i>	96
3.3.2	<i>Korrelationen mit neuropsychologischen Daten</i>	97
3.4	Zerebrale Mikroembolisation und Gasblasen im arteriellen Schenkel.....	103
3.4.1	<i>Verteilung der MES und Unterschiede nach Gruppen</i>	103
3.4.2	<i>Zusammenhänge zwischen Gesamtanzahl zerebraler Embolien und neuropsychologischen Daten</i>	106
3.4.3	<i>Zusammenhänge zwischen gasförmigen zerebralen Embolien und neuropsychologischen Daten</i>	107
3.4.4	<i>Zusammenhänge zwischen anderen ereignisbezogenen MES und neuropsychologischen Daten</i>	108
3.4.5	<i>Zusammenhänge zwischen zerebralen MES und ischämischen Läsionen</i>	109
3.5	Neurodestruktionsmarker: S100B- und NSE-Werte im Serum	110
3.5.1	<i>Verteilung der Neurodestruktionsmarker und Unterschiede nach Gruppen</i>	110
3.5.2	<i>Zusammenhänge zwischen S100B-Werten und neuropsychologischen Daten</i>	112
3.5.3	<i>Zusammenhänge zwischen NSE-Werten und neuropsychologischen Daten</i>	115
3.5.4	<i>ROC-Analyse: Trennschärfe von S100B-post 2</i>	116
3.5.5	<i>Zusammenhänge zwischen S100B / NSE und MES bzw. ischämischen Läsionen</i>	119
3.6	Zusammenhänge zwischen medizinischen/soziografischen Merkmalen und neuropsychologischen Daten	119
3.7	Zusammenhänge zwischen medizinischen Merkmalen und frischen ischämischen Läsionen bzw. intraoperativen Mikroembolien	122
3.8	Prädiktoren für kognitive Defizite nach Bypass-Operation - Ergebnisse multipler linearer Regressionsanalysen	123
3.9	Faktorenanalytische Nachbetrachtung: Explorative Zusammenfassung der neuropsychologischen Tests	129
4	DISKUSSION	133
4.1	Methodische Erörterung	133

4.2	Erörterung der klinischen Ergebnisse	145
4.2.1	<i>Zusammenfassung der Ergebnisse</i>	145
4.2.2	<i>Bewertung der Interventionsarme</i>	147
4.2.3	<i>Einfluss zerebraler (gasförmiger und solider) Mikroembolien</i>	153
4.2.4	<i>Neuropsychologische Defizite nach Bypass-Operation</i>	159
4.2.5	<i>Depression und Angst</i>	166
4.2.6	<i>Neurodestruktionsmarker S100B und NSE</i>	168
4.3	Ausblick auf mögliche zukünftige Fragestellungen	172
4.4	Fazit	176
	Literaturverzeichnis	178
	Abkürzungsverzeichnis.....	194
	Anhang	i
	Erklärung	x

Einleitung

„Seit der Bypass-Operation bin ich wie ein anderer Mensch. Meine Merkfähigkeit hat nachgelassen. Nur mit Schwierigkeiten kann ich einem längeren Zeitungstext folgen.“ „Nach der Herz-Operation hat mein Mann sich verändert: Er wirkt ungeduldig und unkonzentriert.“ Neben manifesten neurologischen Komplikationen durch Schlaganfälle waren es Aussagen wie diese von Patienten und deren Angehörigen, welche die klinische Forschung veranlassten, gezielt die subtilen, neuropsychologischen Auswirkungen von kardialen Operationen zu untersuchen. Seitdem die ersten Interventionen mit der Herz-Lungen-Maschine am Menschen in den 1950er Jahren und die ersten Koronararterienbypass-Operationen in den 1960er Jahren durchgeführt und bald darauf verschiedene kognitive Beeinträchtigungen in der Literatur berichtet wurden, haben sich eine Reihe von Änderungen vollzogen. Dazu gehören fortlaufend verbesserte Techniken in der Chirurgie, Anästhesie und medizinischen Nachbetreuung. Allerdings ist die Patientenpopulation eine ältere geworden, und die demografische Entwicklung ist mit einer zunehmenden Häufigkeit von zerebrovaskulären Risikofaktoren und assoziierten zerebralen Vorschäden verbunden. In den vergangenen Jahren wurden neuropsychologische Beeinträchtigungen nach bypasschirurgischen Eingriffen weiterhin beschrieben. Die Veränderungen gelten als nachweisbar sowohl in der Akutphase einige Tage bis Wochen nach der Operation als auch persistierend über mehrere Monate hinweg und – laut einiger Studien - bis hin zu Jahren.

Die genauen pathophysiologischen Zusammenhänge, die zu neuropsychologischen Veränderungen nach kardialen Operationen beitragen, sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Vermutlich spielen zerebrale Mikroembolien eine zentrale Rolle. Die Herz-Lungen-Maschine produziert eine Vielzahl an kleinen Gasblasen, die als potentiell schädigende Mikroembolien in die Hirngefäße gelangen können. Arteriosklerotische Plaques können während mechanischer Prozeduren an der Aorta abreißen, hirnwärts ascendieren und als festes embolisches Material Gefäßokklusionen verursachen. Daher liegt zum Beispiel bei Koronararterienbypass-Operationen, die an der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden, eine doppelte Mikroembolisationsgefahr vor. Mikroembolien können sowohl durch die Gefäßmanipulationen des Chirurgen, die für das Setzen der Koronararterienbypässe notwendig sind, auftreten als auch durch den Einsatz der extrakorporalen Zirkulation – dem sog. kardiopulmonalen Bypass – verursacht werden.

Hersteller entwickelten Filterverfahren, um das Mikroembolisationsrisiko während bypasschirurgischer Interventionen zu reduzieren. Eine dynamische Luftfalle (*dynamic bubble trap*, DBT) soll speziell Gasbläschen, die durch die Herz-Lungen-Maschine entstehen, abfil-

tern, ehe sie in den systemischen Körperkreislauf gelangen. Ein feinmaschiges Filtersieb Embol-X, das in einer Aortenkanüle aufgespannt wird, wurde produziert, um arteriosklerotische Plaques bei mechanischen Prozeduren an der Aorta aufzufangen und von den aufsteigenden, hirnversorgenden Gefäßen abzuschirmen. Beide Geräte sind in Deutschland medizintechnisch zugelassen. Sind diese Filter jedoch auch als neuroprotektive Maßnahmen nützlich? Dieser Frage wurde in der vorliegenden Studie nachgegangen. Da in-vivo das pathogene mikroembolische Material schwer zu bestimmen ist – also ob Gasblasen oder solide Partikel einem embolischen Ereignis zugrunde liegen –, sollte mit dieser Studie durch Rückschlüsse über die Ergebnisse der Filtergruppen zudem ein Einblick in die Schädigungsmechanismen versucht werden. Sind Mikroembolien wirklich für Veränderungen der Zerebralfunktionen nach Bypass-Operationen verantwortlich? Können kleine Gasblasen zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen beitragen, oder stellen (nur) feste Partikel relevante embolische Quellen dar?

An der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim wurden 143 Patienten, die sich elektiv einer Koronararterienbypass-Operation an der Herz-Lungen-Maschine unterzogen, in diese Beobachtungsstudie eingeschlossen. Die Patienten erhielten randomisiert entweder den Embol-X-Filter (n = 43), die DBT (n = 50) oder keines beider Verfahren als Kontrollen (n = 50). Alle Probanden, der Neuropsychologe und die an der Datenauswertung beteiligten Mediziner waren für die Methoden geblindet. Die Patienten wurden vor sowie drei Monate nach der Operation mit einer umfangreichen Testbatterie untersucht, die sowohl unterschiedliche kognitive Bereiche als auch einige psychiatrische Merkmale erfasste. Wenige Tage nach der Operation erfolgte eine kurze kognitive Untersuchung einschließlich einer Einschätzung des Orientierungsstatus. In der zerebralen Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) wurden präoperativ vorbestehende Schädigungen erfasst und postoperativ nach frischen ischämischen Läsionen mittels diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI) gesucht. Während der Operation lief eine transkranielle dopplersonografische Aufzeichnung (TCD) zur Bestimmung der zerebralen Mikroembolisationsrate (MES). Vor, unmittelbar nach der Operation sowie 48 Stunden später wurde Blut abgenommen zwecks Bestimmung sog. Neurodestruktionsmarker (S100B, NSE) im Serum. Klinische Risikofaktoren wurden aus den ärztlichen Befunden in den Patientenakten entnommen.

Die Bandbreite diagnostischer Verfahren und Datenerhebungen ermöglichte eine vielfältige Bewertung unterschiedlicher Fragestellungen auch über die Einschätzung der neuroprotektiven Wirksamkeit von Filtern und Funktionen der Mikroembolisation hinaus. Seit Jahren wurden zahlreiche wertvolle Studien auf diesem relevanten Gebiet der klinischen Neuropsychologie durchgeführt. Diese vorliegende Arbeit sollte mit dazu beitragen, die mit bypasschi-

rurgischen Eingriffen verbundenen zerebralen Risiken besser zu verstehen und zukünftig effektiver zu minimieren.

1 THEORETISCHER TEIL

1.1 Die koronare Herzkrankheit. Demografische und medizinische Grundlagen der Todesursache „Nummer eins“

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist eine der häufigsten schweren Erkrankungen weltweit. In den Industrienationen zählt sie bislang als die häufigste Todesursache. Laut Angaben des Bundesgesundheitsministeriums sinkt jedoch die Sterblichkeit an KHK seit den 1980er Jahren in Deutschland und in den meisten westeuropäischen Ländern sowie in den USA, wobei dieser Rückgang nicht in allen Altersgruppen gleich verteilt ist – in den höheren Altersgruppen steigt die Sterblichkeit (Löwel et al., 2006). Obwohl insgesamt mehr Männer an KHK versterben, ist der rückläufige Trend bei Männern stärker als bei Frauen ausgeprägt. Deutschland liegt bei den Mortalitätsraten im Mittelfeld, aber über dem EU-Durchschnitt. „Die gegenwärtige Veränderung der Bevölkerungsstruktur mit einer Zunahme des Anteils älterer Personen infolge von steigender Lebenserwartung und niedriger Geburtenrate (demografischer Wandel) kann zu einem weiteren zahlenmäßigen Anstieg der koronaren Herzkrankheit in der Bevölkerung führen“, heißt es in einem 2006 veröffentlichten Bericht des Robert-Koch-Instituts (Löwel et al., S. 7).

Die koronare Herzkrankheit ist von volkswirtschaftlicher Bedeutung. Die medikamentöse Dauertherapie mit mehreren Medikamenten und die breite Anwendung der invasiven Eingriffe (Stents, Bypässe) stellen beachtliche Kostenfaktoren dar. So werden pro Jahr ca. 35 Milliarden Euro für Krankheiten des Kreislaufsystems aufgewendet, die damit an der Spitze der Krankheitskosten stehen (16 %). Ca. 7 Milliarden Euro entfallen auf die KHK, darunter 1,2 Milliarden Euro auf den akuten Myokardinfarkt. Nach Einrichtungen betrachtet, fallen die meisten Kosten für die KHK im stationären/ teilstationären Bereich an (54,3 %). Im ambulanten Bereich, wie z.B. Arztpraxen und ambulante Pflegeeinrichtungen, fallen ca. 30% der Kosten an. Zusätzlich ergeben sich Kosten bei den Rettungsdiensten (6 %), in der Verwaltung (5,6 %) und in sonstigen Einrichtungen sowie privaten Haushalten (Informationen aus: www.gbe-bund.de; Löwel et al., 2006). Neben den direkten Kosten, die durch die Behandlung und Folgen der KHK entstehen, gibt es eine Reihe weiterer indirekter Kosten, die die Gesellschaft betreffen, jedoch monetär schwer bezifferbar sind. Der Ressourcenverlust für die Gesellschaft durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigen Tod von Erwerbstätigen wird von der Bundesregierung als erheblich eingeschätzt. Das wird am Beispiel des Myokardinfarkts deutlich:

Schwerste Komplikation einer KHK stellt der akute Myokardinfarkt (Herzinfarkt) dar. „Der Prozentanteil tödlich verlaufender Herzinfarkte (Letalität) ist bei Männern im jüngeren

Alter (unter 40 Jahre) und ab dem 65. Lebensjahr besonders hoch. Ebenso wie bei den Männern verlaufen bei den Frauen ab dem 70. Lebensjahr über die Hälfte der Herzinfarktereignisse tödlich“ (Löwel et al., 2006, S. 11). Weiter heißt es in dem Gesundheitsbericht des Bundes:

Im Jahr 2002 wurden 0,9 % aller durch Arbeitsunfähigkeit, Invalidität und vorzeitigen Tod verlorenen Erwerbstätigkeitsjahre durch akuten Myokardinfarkt verursacht. Das entspricht 48 000 Jahren, die zu 85,4 % auf die Männer entfielen. ... Ein anderes Bild zeigt sich, wenn auch die nichterwerbstätige Bevölkerung mit einbezogen wird. Der krankheitsbedingte Verlust an Lebensjahren in der Gesamtbevölkerung lag im Jahr 2002 bei 17,0 Millionen Jahren. Dabei waren 3,4 % auf den akuten Myokardinfarkt zurückzuführen. Hierbei entfielen 63,0 % auf die Männer. (Löwel et al., 2006, S. 30)

Die pathophysiologische Grundlage der KHK besteht in einer chronischen Verengung eines oder mehrerer Herzkranzgefäße durch Arteriosklerose und einer daraus resultierenden Mangeldurchblutung des Myokardgewebes (Meyer, 1994). Das Herz wird vornehmlich von drei großen Herzkranzgefäßen versorgt (Abbildung 1). Die Herzkranzgefäße entspringen als erste Arterien aus der Aorta. Die rechte Koronararterie (*engl.* right coronary artery, RCA) versorgt die rechte Kammer und die unteren Teile der linken Kammer. Die linke Koronararterie (*engl.* left coronary artery, LCA; auch als *linker Hauptstamm* bezeichnet) teilt sich bevor sie zum Herzen gelangt, kurz nach ihrem Austritt aus der Aorta, in zwei große Äste. Einer der Äste heißt der linke vordere absteigende Ast (Ramus interventricularis anterior, RIVA; *engl.* left anterior descending, LAD); der andere heißt Ramus circumflexus (RCX) - das leitet sich davon ab, dass er sich als herzumgreifende Arterie um die linke Kammer windet.

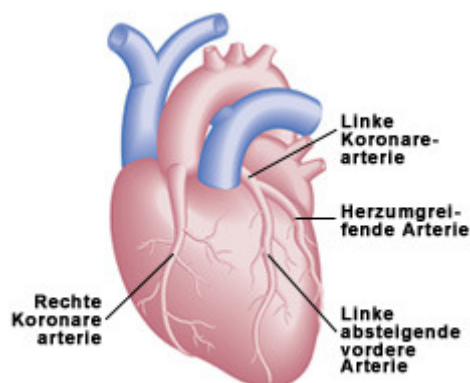


Abbildung 1 Koronare Hauptgefäße

(Quelle: www.koronareherzkrankheit.de)

Arteriosklerose ist eine Veränderung der Blutgefäße, die über viele Jahre entsteht und zunächst unerkannt, d.h. *klinisch stumm* verläuft (Meyer, 1994). Bei der Arteriosklerose handelt es sich um eine Gefäßablagerung, bei der die normalerweise glatte Innenschicht (Endothel) des Gefäßes aufraut. Die Gefäßwände lagern Fett ein, verkalken und verlieren ihre Elastizität. Sind Koronararterien von arteriosklerotischer Plaque betroffen, kommt es bei zunehmender Stenosierung zu einer Abnahme des poststenotischen Perfusionsdrucks. Ab einer Lumeneinengung von 50% zeigt die Minderperfusion allmählich hämodynamische Relevanz für die Koronardurchblutung (Krakau, 1999). Bis zu diesem Wert kann ein Mechanismus, der als Koronarreserve bezeichnet wird, die Durchblutung im Normalbereich halten. Durch den erhöhten Perfusionsdruck dilatieren die hinter der Stenose gelegenen Arteriolen, wodurch sich der poststenotische Gefäßwiderstand verringert. Ein Druckabfall tritt in den kleinen intramuralen Arteriolen, den sog. Widerstandsgefäßen auf. Bei einer Koronarstenose ab ca. 75% kommt es trotz maximaler Dilatation der Widerstandsgefäße zu einer Ischämie. Die unregelmäßige Verteilung der Koronarsklerose bedingt, dass die Myokardareale unterschiedlich stark von der Ischämie betroffen sind. Die Folge sind regional unterschiedliche Störungen der Kontraktilität mit variablen symptomatischen Ausmaßen. Koronarstenosen werden unterteilt in solche, die sich im proximalen, mittleren und distalen Drittel der jeweiligen Koronararterie befinden. Je weiter proximal die Stenose im Gefäß vorhanden ist, desto größer ist das von der Minderdurchblutung betroffene Gebiet des Myokards und desto schwerwiegender ist seine Bedeutung für die Sauerstoffversorgung des Herzens. In diesem Zusammenhang spielen Kollateralen zwischen den Koronararterien eine Rolle. Sie sind im menschlichen Herzen von Geburt an vorhanden, jedoch normalerweise unterentwickelt.

Um sie zu rekrutieren bedarf es über längere Zeit anhaltender oder rezidivierender, kurzfristiger Ischämien. Speziell bei älteren Menschen können die Kollateralen ein ausgedehntes Netzwerk feiner Gefäße bilden und dabei einen Durchmesser von 1-2 mm erreichen. Das erklärt, warum bei einem akuten Koronarverschluss eines jungen Patienten ohne Kollateralen meist eine große Nekrosezone entsteht. Bei einem älteren Menschen mit langjähriger Koronarsklerose und rezidivierenden Ischämien kann eine Okklusion dagegen sogar asymptomatisch verlaufen. (Meyer, 1994, S. 207)

Die Symptome der KHK können sich manifestieren als: stabile Angina pectoris (Brustenge, belastungsabhängige Beschwerden/ Schmerzen), instabile Angina pectoris (Auf-treten der Beschwerden/Schmerzen auch schon in Ruhe), Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche). Bedingt durch ein Missverhältnis zwischen myokardialer

Sauerstoffversorgung und Sauerstoffbedarf treten in Belastung oder in Ruhe Zeichen von Angina pectoris auf. Subjektiv werden die Beschwerden zumeist als Engegefühl in der Brust empfunden. Zuweilen tritt das Gefühl einer Schwere oder eines heftigen Drucks im Brustkorb, Luftnot oder ein Angstgefühl auf. Der Schmerz kann in beide Arme, den Hals, Kiefer, Rücken und Oberbauch ausstrahlen. Bei der stabilen Angina pectoris treten die Symptome immer bei ähnlicher körperlicher oder psychischer Belastung sowie bei Kälte und Windexposition auf, dauern wenige Minuten an und reagieren prompt auf Nitroglyzerin- oder Isosorbiddinitrat-Gabe. Bei der stabilen Angina pectoris erscheint das Ruhe-EKG meist unauffällig. Aus der stabilen kann eine instabile Angina pectoris werden, die bei Zunahme der Beschwerden und gleichzeitiger Abnahme der Leistungsfähigkeit spontan aus dem Ruhezustand auftreten und länger anhalten kann (Krakau, 1999; Meyer, 1994).

Besonders intensive Schmerzen („Vernichtungsschmerz“) können auf einen Herzinfarkt hinweisen. Typische Symptome für einen Herzinfarkt sind laut Meyer (1994):

- schwere, länger als fünf Minuten anhaltende Schmerzen im Brustkorb, die in Arme, Schulterblätter, Hals, Kiefer, Oberbauch ausstrahlen können;
- starkes Engegefühl, heftiger Druck im Brustkorb, Angst;
- zusätzlich zu Brustschmerzen: Luftnot, Übelkeit, Erbrechen;
- Schwächeanfall (auch ohne Schmerz), eventuell Bewusstlosigkeit;
- blasse, fahle Gesichtsfarbe, kalter Schweiß;
- bei Frauen sind Luftnot, Übelkeit, Schmerzen im Oberbauch, Erbrechen nicht selten alleinige Alarmzeichen.

Tabelle 1 Infarktlokalisierung und betroffene Koronararterie

Lokalisation	Herzkranzarterie
Vorderwandspitzeninfarkt	Ramus interventricularis anterior
Anteroseptaler Infarkt	Ramus interventricularis anterior
Vorderer Lateralinfarkt	Ramus diagonalis, Ramus circumflexus
Hinterwandinfarkt	Arteria coronaria dextra
Hinterer Lateralinfarkt	Ramus circumflexus

Tabelle aus Meyer (1994)

Bei einem Herzinfarkt handelt es sich um eine irreversible Ischämie größerer Myokardanteile durch den Verschluss eines großen epikardialen Herzkranzgefäßes. Bei dem Verschluss, dem meist ein Blutgerinnsel (Gerinnungsthrombus, arterielle Embolie) zugrunde liegt, wird die Sauerstoffzufuhr unterbrochen, wonach der von diesem Gefäß versorgte Myokardabschnitt abstirbt. Die Infarktlokalisationen sind in Tabelle 1 dargestellt.

Zu 95% aller Fälle tritt der Herzinfarkt beim Vorliegen einer chronischen KHK durch Arteriosklerose auf, die jedoch bis zum Infarkt klinisch stumm verlaufen kann. Pathogenetisch ist die Ruptur von Plaque initial. Da das Ulkusmaterial hochgradig thrombogen ist, kommt es bei Verletzungen des Endothels zur plötzlichen Bildung eines frischen Thrombus. Wegen der niedrigen Ischämietoleranz sind die Herzmuskelzellen (Myozyten) rasch irreversibel geschädigt. Beginnend nach 15-20 Minuten setzt sich bis etwa drei bis sechs Stunden die Schädigung vom Ischämiekerngebiet auf weiter umliegende Myokardstrukturen fort. Das schwer, aber reversibel geschädigte Myokard zeigt nach Reperfusion eine über längere Zeit bestehende Kontraktionsströmung. Chronisch minderperfundiertes Myokard mit erniedrigter Kontraktilität wird als *hibernating myocardium* bezeichnet. Verschiedene Formen von Herzrhythmusstörungen, etwa ventrikuläre Arrhythmien sowie Herzinsuffizienz gehören zu den Folgen des Herzinfarkts und stellen somit oftmals symptomatische Langzeitfolgen der KHK dar (Meyer, 1994).

Die typischen Risikofaktoren der KHK und des Herzinfarktes, die in Tabelle 2 dargestellt sind, gelten ebenfalls weitgehend als charakteristische Faktoren für gefäßabhängige Krankheiten wie ischämischen Hirninfarkten und vaskulärer Demenz (Masuhr & Neumann, 1996; Wirth, 2004). Die Risikofaktoren unterscheiden sich zwischen beeinflussbaren und nicht beeinflussbaren Faktoren. Zu den unbeeinflussbaren bzw. konstitutionellen Faktoren gehören vor allem genetische Prädispositionen, das Alter und das Geschlecht. Rauchen, erhöhter Cholesterinspiegel, arterielle Hypertonie, Übergewicht und Bewegungsmangel sowie psychosoziale Faktoren sind Beispiele beeinflussbarer Faktoren. Beim Gesamtcholesterin gilt vor allem die Erhöhung des LDL-Cholesterins als kritisch, während hinsichtlich des HDL-Cholesterins kardioprotektive Wirkungen nachweisbar sind. Beim Vorliegen mehrerer Risikofaktoren potenziert sich das Krankheitsrisiko überproportional (Wirth, 2004).

Die KHK verläuft in Schüben, kann über mehrere Jahre zum klinischen Stillstand kommen und erscheint hinsichtlich der Verlaufsformen interindividuell höchst unterschiedlich. Eine patientenbezogene Prognose ist im Voraus nur bedingt möglich. „Bei Hauptstammstenosen ist die Überlebenschance im ersten Jahr nur 70%, bei Drei-

gefäßkrankung mit eingeschränkter Kammerfunktion (EF [*Ejektionsfraktionen*, Anmerkung des Autors] < 25%) in etwa gleicher Höhe“ (Meyer, 1994, S. 217). Bei Eingefäßkrankungen gilt die Prognose nur als getrübt bei proximaler Stenose von RIVA/ LAD.

Tabelle 2 Durch den Lebensstil beeinflussbare /nicht beeinflussbare kardiovaskuläre Risikofaktoren

Beeinflussbar	Nicht beeinflussbar
LDL-Cholesterin (hoch)	Alter (hoch)
HDL-Cholesterin (niedrig)	Geschlecht
Apoprotein B (hoch)	Positive Familienanamnese
Triglyzeride (hoch)	Lipoprotein (a) (hoch)
Hypertonie	Inflammation (hoch)
Störung der Glucosetoleranz	
Diabetes mellitus	
Homozysteinämie	
Prokoagulation	
Metabolisches Syndrom	
Körperliche Inaktivität	
Rauchen	
Ängstlichkeit	
Depressivität	

Quelle: Deutsches Ärzteblatt (Wirth, 2004)

In den vergangenen Jahren ist verstärkt die Prävention der KHK-Entstehung zum Augenmerk der Gesundheitsvorsorge geworden. Zielgruppe von primärer Prävention ist in erster Linie der Personenkreis mit bereits bestehenden, beeinflussbaren Risikofaktoren, wie dem Rauchen, einem gestörtem Zucker- und Fettstoffwechsel, Bluthochdruck und Übergewicht. An erster Stelle der präventiven Maßnahmen stehen die Veränderungen des Lebensstils (z.B. in Bezug auf das Ernährungsverhalten, Rauchen, Bewegung), um bestehende kardiovaskuläre Risikofaktoren einzudämmen. Als sekundäre Prävention aus kardiologischer Sicht gelten Maßnahmen, die darauf gerichtet sind, bei Patienten mit einem nichttödlichen Herzinfarkt bzw. akuten koronaren Komplikationen Folgeinfarkte zu vermeiden. „Wird der Lebensstil korrigiert, nimmt die Häufigkeit von kardiovaskulären Risikofaktoren und arteriosklerotischen Folgekrankheiten erheblich ab“, urteilt Wirth (2004, S. A1745). „Auch bereits bestehende Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Dyslipidämien, Hypertonie und Adipositas werden deutlich durch eine Lebensstiländerung gebessert.“

Zur Diagnostik der KHK ist der anamnestische Befund wichtig, da Risikofaktoren wie Rauchen, familiäre Dispositionen, Bluthochdruck und das vom Patienten geschilderte Beschwerdebild (etwa „Treten die Schmerzen abhängig von physischen/ psychischen Belastungen auf?“) eine Rolle in der Beurteilung der Erkrankung spielen. Während die klinische Untersuchung keine typischen Befunde ergibt, ist das Elektrokardiogramm (EKG) die billigste, am meisten verwendete Methode, um Anzeichen der KHK festzustellen. Im Ruhe-EKG weisen leichte ST-Streckensenkungen und T-Wellen-Abflachungen auf unspezifische Störungen hin. Das Belastungs-EKG erweist sich als spezifischer, um eine KHK zu diagnostizieren. Bei typischer Angina pectoris und positivem Belastungs-EKG liegt die KHK-Diagnose zu 95% korrekt, bei asymptomatischen Gruppen liegt die Spezifität niedriger bei 30 bis 40% (Meyer, 1994). Um aussagefähige Resultate zu bekommen, sollte etwa 90% der zu erwartenden maximalen Belastungsfrequenz erreicht werden (als Faustregel gilt 200 minus Lebensalter pro Minute). Die Untersuchung gibt darüber Aufschluss, bei welcher Belastungsstufe, die kontinuierlich erhöht wird, Ischämiezeichen wie Angina pectoris, ST-Streckensenkungen und Herzrhythmusstörungen auftreten bzw. wie sich Blutdruck und Herzfrequenz verhalten (Meyer, 1994).

Die Qualität angiografischer Verfahren in der Computertomografie (CT) hat sich in den letzten Jahren drastisch verbessert. Sie ersetzen jedoch die Herzkatheteruntersuchung als die genaueste Methode bislang nicht. Bei der sog. selektiven Koronarografie über einen Herzkatheter wird Kontrastmittel direkt in den Abgangsast der Koronararterien injiziert. Die Herzkranzarterien werden in ihrem gesamten Verlauf auf Lumeneinengung nach Lokalisation, Ausmaß, Länge und Beschaffenheit sowie auf das Vorhandensein von Thromben und Kollateralen exakt untersucht (Krakau, 1999; Meyer, 1994).

Eine medikamentöse Therapie der KHK kann als Mono- oder Kombinationsbehandlung erfolgen. Beta-Rezeptorenblocker reduzieren den myokardialen Sauerstoffbedarf durch Senkung der Herzfrequenz, des Blutdrucks und der Kontraktilität. Neben kardiologischen Nebenwirkungen zählen Müdigkeit, Depressivität, Potenzstörungen und eine Verstärkung der Insulinwirkung zu den unerwünschten Effekten von Beta-Blockern. Als weitere Medikamente können Kalziumantagonisten, die eine Gefäßerweiterung bewirken, und Nitropräparate, die eine Verminderung des Sauerstoffbedarfs bewirken, verwendet werden (Meyer, 1994).

Neben konservativen Therapien stehen invasive Methoden zur Verfügung. Aufgrund der ständigen Verbesserung des Kathetermaterials, der Einführung steuerbarer koronarer Führungsdrähte und der zunehmenden Erfahrung der Kardiologen, ist es heutzutage möglich, sehr

komplexe und anatomisch schwer zugängliche Koronarstenosen durch eine perkutane koronare Intervention (PCI) zu behandeln. Bei der Ballondilatation (perkutane transluminale koronare Angioplastie, PTCA) wird der Stenosebezirk durch einen Ballonkatheter auf einen Gefäß-Innendurchmesser von 2,5 bis 6 mm aufgedehnt. Heutzutage werden in dieser Prozedur meistens Stents gesetzt, welche aus entweder mit Medikamenten beschichteten oder unbeschichteten Draht- oder Kunststoffröhrchen bestehen. Je nach Länge der Verengung stehen Stents von 4 bis 40 mm zur Verfügung. Allerdings lassen sich aus anatomischen Gründen nicht in allen Gefäßregionen Stents platzieren. Sehr verwundene Gefäße oder distale Verengungen können häufig nicht auf diese Art versorgt werden (Hamm, 2007).

Nach erfolgter PCI muss man innerhalb weniger Wochen bis Monaten bereits mit Rezidiven an gleicher Stelle rechnen. Während sich das Indikationsspektrum in den vergangenen Jahren von Ein- auf Zwei- und zum Teil sogar Dreigefäßstenosen erweitert hat und die Bundesrepublik Deutschland „den führenden Rang sowohl bei Herzkatheter-Untersuchungen als auch bei Gefäßaufdehnungen“ (Lange & Ziese, 2006, S. 24) belegt, bleiben relativ hohe Wiederverschlussraten und häufige Re-Interventionen Nachteile der PCI. Zwei- und Dreigefäßkrankungen werden darum immer noch zahlreich mit der kardiochirurgischen Intervention, dem *Koronararterienbypass* behandelt.

1.2 Koronararterienbypass-Operation

In Deutschland werden jährlich über 50 000 Koronararterienbypass-Operationen durchgeführt, in 2006 waren es fast 60 000 (laut Angaben des Statistischen Bundesamts, 2007). In der Kerckhoff-Klinik werden jährlich ca. 2500 Patienten mit diesem Verfahren operiert (laut kliniksinterner Qualitätsberichte aus den Jahren 2006, 2007). Die Operation, die seit den frühen 1960er durchgeführt wird (Hawkes, Nowak, Bidstrup & Speare, 2006), findet meist am offenen Herzen unter Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) bei Herzstillstand (Kardioplegie) statt. Der Begriff *Koronararterienbypass* (*engl.* coronary artery bypass grafting, CABG) beschreibt ein Vorgehen, bei dem die eigentliche Koronarstenose belassen und durch homologes Gefäßmaterial umgangen wird. Grundsätzlich wird eine komplette Revaskularisation angestrebt. Die wesentliche Voraussetzung für eine erfolgreiche Revaskularisationsmaßnahme ist eine poststenotisch anastomosierbare Koronararterie, die mindestens einen Durchmesser von 1 mm hat und ein vitales Myokardsegment versorgt (Hekmat, 2008).

Der Koronararterienbypass wird im deutschsprachigen Raum auch als *aortocoronarer Bypass* (ACB) und bislang oftmals als *aortocoronarer Venenbypass* (ACVB) bezeichnet, da früher ausschließlich Venen als Bypassmaterial verwendet wurden. Heutzutage entnimmt der

Chirurg entweder die Beinvene Vena saphena, die von der Knöchelinnenseite bis zur Leiste verläuft, oder die linke Brustwandarterie Arteria thoracica interna, auch linke Arteria mammaria interna (LIMA) genannt (Hekmat, 2008; Meyer, 1994). Zusätzlich kann auch die Handarterie Arteria radialis verwendet werden. In selteneren Fällen, meist bei Zweitoperationen, wird die Arteria gastroepiploica (Ast aus der großen Eingeweideschlagader) oder die Arteria epigastrica (die unter der Bauchdecke nach oben zieht) verwendet. Häufige Lokalisationen für Venenbypässe sind die rechte Koronararterie (RCA) und der Ramus circumflexus (RCX). Arterielle LIMA-Bypässe liegen anatomisch günstig wegen der räumlichen Nähe zur Versorgung des linken vorderen absteigenden Astes (RIVA/ LAD), so dass nur eine Seite des Bypasses anastomosiert werden muss; sie scheinen außerdem eine längere Lebensdauer aufgrund des natürlichen Abgangs und der natürlichen Wandbeschaffenheit zu haben. Weitere Vorteile liegen in besseren Wiederverschlussraten. Im ersten Jahr nach der Operation liegt die Verschlussrate von Venenbypässen bei ca. 10%, in den nächsten Jahren nach der Operation bei 2 bis 3% pro Jahr; LIMA-Bypässe sind nach dem ersten Jahr noch zu 95% offen und nach 7 bis 10 Jahren noch bis zu 85%. Die besten Langzeitergebnisse konnten bei Patienten dokumentiert werden, bei denen initial eine komplette Revaskularisation vorgenommen wurde und zur Revaskularisation von RIVA/ LAD die LIMA benutzt wurde (Hekmat, 2008). Aus anatomischen Gründen kann allerdings nicht immer diese Arterie genommen werden (Meyer, 1996).

Die Myokardrevaskularisation kann sowohl durch Einzel- als auch durch sequentielle Bypassversorgung geschehen, bei der durch eine Kombination von Seit-zu-Seit und End-zu-Seit-Anastomosierungen mehrere Koronararterienäste an ein Bypassgefäß angehängt werden (Meyer, 1994). Wenn mehrere Koronarien mit einem Bypass statt mit mehreren Bypässen behandelt werden, liegt der Vorteil darin, „dass weniger Bypassmaterial benötigt wird, weniger Anastomosen hergestellt werden müssen, die Operationszeit kürzer liegt und der Blutfluss durch das Transplantat größer ist“ (Schmid & Scheld, 2006, S. 66). Die Bypässe werden an der Aorta ascendens angenäht und jenseits der Stenose mit dem erkrankten Gefäß verbunden. Über die so konstruierte Umgehung der Koronarstenose kann das Blut störungsfrei aus der Aorta in die Koronararterie fließen.

Für die Verbindung der Bypässe mit der Aorta werden ein Teil der Hauptschlagader ausgeklemmt und dort kreisrunde Löcher ausgestanzt. Am Ende der Operation wird Luft aus den Transplantaten entfernt und die Klemme von der Aorta entfernt. Schrittmacherelektroden werden an der Herzoberfläche angebracht. Das Herz, das während der Operation durch eine Schutzlösung und durch das Herunterkühlen der Herzmuskeltemperatur auf unter 15 Grad C geschützt wird, nimmt nach und nach seine Funktion wieder auf, während die Förderleistung

der HLM allmählich verringert wird. Vor dem endgültigen Wundverschluss werden alle nachweisbaren Blutungen gestillt und Herznähte überprüft. Ebenfalls wird die natürliche Gerinnungsfähigkeit des Blutes überprüft. Schließlich werden Drainagen in den Mittelfellraum, den Herzbeutel und in die seitliche Brusthöhle gelegt. Beide Brustbeinhälften werden durch vier bis acht Drahtschlingen fest aneinander gefügt und in mehreren Nahtteilen werden Haut und Unterhautgewebe vernäht (Schmid & Scheld, 2006).

Die Letalität der Operation liegt zwischen ein bis drei Prozent (Hekmat, 2008). Folgende Variablen sind laut Hekmat (2008) mit einem erhöhten Operationsletalitätsrisiko verbunden:

- Operation als Notfalleingriff;
- schwere linksventrikuläre Funktionsstörung;
- Serumkreatinin über 2,0 mg/dl;
- Re-Operation;
- hohes Alter;
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung;
- periphere Gefäßerkrankung;
- Mitralklappeninsuffizienz.

Die primäre postoperative Komplikationsrate (tiefe Wundinfektion des Thorax, Mediastinitis) ist bei ungefähr einem Prozent, laut Qualitätsberichten der Kerckhoff-Klinik (2006, 2007), als niedrig anzusehen. Der Anteil der Patienten, die innerhalb von 12 Stunden nicht mehr maschinell beatmet werden müssen, liegt bundesweit bei etwa 60% (in der Kerckhoff-Klinik bei über 70%), und etwa 50 bis 60% der Patienten können am ersten Tag nach der Operation bereits aufstehen.

Bei der Hauptstammstenose wirkt die Bypassoperation lebensverlängernd. Durch die Operation wird die Zwei-Jahres-Überlebensrate von 60 auf 90% erhöht. Lebensverlängernd wirkt die Operation auch bei der koronaren Dreifäßerkrankung, insbesondere bei einer linksventrikulären Auswurfraction unter 30%. Auch bei der koronaren Zweifäßerkrankung ist die Prognose deutlich besser als im Vergleich zur medikamentösen Therapie, wenn gleichzeitig RIVA/LAD stenosiert ist. In etwa 80% kommt es postoperativ zu einer Beseitigung der Angina pectoris-Symptomatik (Hekmat, 2008).

1.3 Extrakorporale Zirkulation an der Herz-Lungen-Maschine

Zumeist findet die Koronararterienbypass-Operation - wie andere große Thorax-Operationen, etwa Herz- bzw. Lungentransplantationen sowie Herzklappen-Operationen - unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) statt. Die extrakorporale Zirkulation - auch als *kardiopulmonaler Bypass* (engl. Abkürzung: CPB) bezeichnet - wird seit 1953 verwendet (Emde & Cesnjevar, 1999). Die Apparatur der HLM besteht im Wesentlichen aus vier Teilen: einem Oxygenator, in dem der Austausch der Atemgase stattfindet; drei bis vier elektrisch angetriebenen Pumpen, die den Kreislauf aufrecht erhalten und den Herzbeutel blutfrei saugen; einem Wärmetauscher zur Regelung der Bluttemperatur; einem venösen und einem arteriellen Schlauchsystem mit Filtern und einem eingeschalteten Blutreservoir (Abbildung 2). Das gesamte systemische Venenblut fließt schwerkraftgetrieben über Kanülen und Schläuche in das Reservoir der HLM. Der venöse Abstrom erfolgt bei Einfachkanülierung durch Einbringen einer Kanüle direkt in den rechten Vorhof und bei Doppelkanülierung mit je einer Kanüle in der oberen und unteren Hohlvene. Von der HLM wird das Blut, nach Anreicherung mit Sauerstoff und Entfernung von Kohlendioxid, durch Rollerpumpen in den arteriellen Kreislauf des Patienten über die Aorta oder über eine der großen Beinarterien zurückgepumpt. Das Perfusionsvolumen beträgt 2,2 bis 2,5 l/Minute pro m² Körperoberfläche (Emde & Cesnjevar, 1999). Um den Blutverlust während der Operation zu senken, dienen zwei Pumpen dem Absaugen von Blut aus dem Operationsfeld. Das Blut wird gefiltert und dem Kreislauf wieder zugeführt. Blutkonserven sind darum nur noch selten notwendig (Schmid & Scheld, 2006).

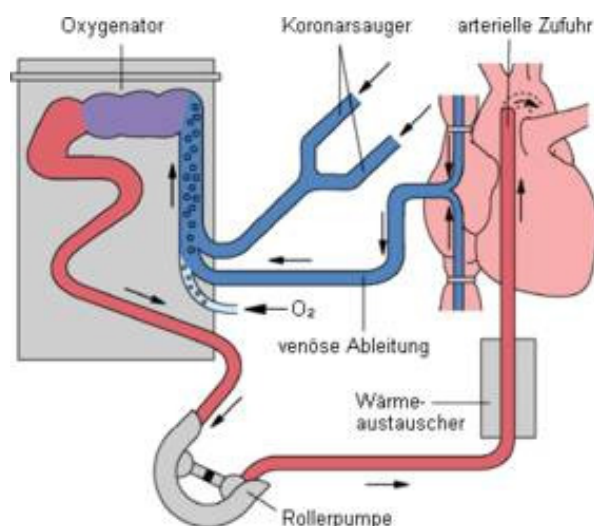


Abbildung 2 Schema einer Herz-Lungen-Maschine

Quelle: Roche Lexikon Medizin (2003)

Zur Antikoagulation wird Heparin zwei Stunden präoperativ sowie postoperativ alle 8 bis 12 Stunden bis zur vollständigen Mobilisierung des Patienten gegeben (Wahl & Junginger, 1999). Um eine Minderversorgung der einzelnen Organe mit Sauerstoff und eine daraus resultierende Schädigung zu verhindern, kann der Sauerstoffbedarf der Gewebe während der extrakorporalen Zirkulation herabgesetzt werden. Hierzu bedient man sich der Unterkühlung des gesamten Körpers - die Körpertemperatur wird auf 32°C bis zu 18°C reduziert. Die Hypothermie ist hinsichtlich der Neuroprotektion relevant. Sowohl tierexperimentell als auch klinisch wurde eine lang anhaltende neuroprotektive Wirkung bei einer geringen Verminderung der Temperatur des Cerebrums nach Hypoxie bzw. Ischämie gezeigt (Charlier, 2004; Nathan, Wells, Munson & Wozny, 2001). Die protektive Funktion der Temperaturminderung ist dadurch erklärbar, dass durch eine verringerte Körpertemperatur der Bedarf an Sauerstoff und Glukose sinkt. Umgekehrt bewirkt eine Anhebung der Gehirntemperatur, im Gegensatz zur Hypothermie, eine vermehrte Empfindlichkeit für hypoxische und ischämische Hirnschäden (Charlier, 2004).

1.4 Zerebrale Nebenwirkungen nach bypasschirurgischen Eingriffen - Stand der bisherigen Forschung

1.4.1 Neurologische Komplikationen bei ischämischen Hirnläsionen

Zu den wesentlichen Komplikationen bypasschirurgischer Eingriffe zählen neurologische und neuropsychologische Störungen. Die Komplikationen scheinen bei ACB-Operationen deutlich stärker auszufallen als bei anderen vergleichbar schweren, nonkardialen Thorax- oder Gefäßoperationen (Murkin, Martzke, Buchan, Bentley & Wong, 1995). Zerebrale Folgen der operativen Prozeduren werden in der amerikanischen Literatur vor allem in zwei Kategorien beschrieben (Eagle et al., 1999). *Typ I*-Outcome schließt fokale ischämische Läsionen mit manifester neurologischer Ausfallsymptomatik bis hin zu Stupor und Koma ein. Von *Typ II*-Outcome spricht man bei subtileren Verschlechterungen neuropsychologischer oder intellektueller Funktionen, etwa Gedächtnisbeeinträchtigungen und Konzentrationsschwierigkeiten, sowie bei Konfusion, Agitation und epileptischen Anfällen ohne Vorliegen fokaler Läsionen.

Akute Schlaganfälle, meist durch thromboembolische Ischämien, stellen relevante neurologische Nebenwirkungen der Bypass-Operation dar. Die Schlaganfall-Inzidenz liegt bei etwa 1,6 bis 3% und damit niedriger als in den 1980er Jahren (etwa 5%) (Baker, Andrew & Knight, 2001; Filsoufi, Rahmanian, Castillo, Bronster & Adams, 2008; Roach et al., 1996; Taylor, 1998). Thromboembolische Hirninfarkte entstehen durch gelöste arteriosklerotische Plaques oder durch kardiogene Embolien (Masuhr & Neumann, 1996). Während bypasschi-

urgischer Eingriffe sind vor allem mechanische Rupturen durch Prozeduren an der Aorta und Gasblasen aus der HLM sowie vom geöffneten Herzen potentielle zerebrale Embolie-Quellen. So bewirkt das Abklemmen und das Kanülieren der Aorta ascendens ein mechanisches Trauma, infolge dessen Plaques abreißen können (Bar-El & Goor, 1992; Barbut et al., 1994; Bergman, Hadjinikolaou & van der Linden, 2002; Harringer, 2000; Wareing, Davila-Roman, Barzilai, Murphy & Kouchoukos, 1992). Dabei ist das Ausmaß der Arterienverkalkung der Aorta von Bedeutung, denn je stärker die Verkalkung ausfällt, desto höher liegt die Gefahr, dass Plaques abgelöst werden (Filsoufi et al., 2008; Newman, S. P. & Harrison, 2002). Gasembolien entstehen wiederum durch den Oxygenator der HLM bzw. durch Injektionen und Blutabnahmen sowie beim Öffnen des Herzens, aber möglicherweise auch durch Legen und Entfernen von Kanülen und bei Abklemmprozessen (Barak & Katz, 2005; Borger & Feindel, 2002; Borger et al., 2001).

Im Folgenden werden einige medizinische Grundlagen ischämischer Hirnläsionen erläutert. Neurologisch unterscheidet man klinisch reversible Ausfälle vom progredienten oder kompletten Hirninfarkt (Masuhr & Neumann, 1996). Reversibel sind transitorisch-ischämische Attacken (TIA), die wenige Minuten bis 24 Stunden dauern, und ein reversibles neurologisches Defizit (RIND), bei dem die Symptomatik innerhalb weniger Tage bis maximal drei Wochen abklingt. Hirninfarkte unterteilt man in Makroangiopathien mit thromboembolischen Territorialinfarkten und meist hämodynamisch verursachten Grenzzonen- oder Endstrominfarkten sowie in Mikroangiopathien mit lakunären Infarkten und subkortikaler arteriosklerotischer Enzephalopathie (auch „Binswanger Krankheit“ genannt). Bei makroangiopathischen Großhirninfarkten kann es zu schweren neurologischen Ausfällen, etwa zu einer kontralateralen Hemiplegie oder (wenn die sprachdominante Hemisphäre betroffen ist) zu Aphasien kommen. Bei Großhirninfarkten sind Stromgebiete der A. cerebri anterior oder A. cerebri media betroffen. Ein Hirnstamminfarkt kann zu Tetraplegie und Blickparese führen, ein Kleinhirninfarkt zur homolateralen Hemiataxie und Dysarthrie. Hirnstamm- und Kleinhirninfarkte verweisen auf das Vertebralis-Basiliarisstromgebiet.

In der Regel bleibt bei Infarkten das Bewusstsein erhalten. Bei ausgedehnten Infarkten besteht aber infolge eines zunehmenden Hirnödems oft eine Vigilanzstörung bis hin zum Koma. Hirnödeme sind extra- oder intrazelluläre Flüssigkeitsansammlungen des Hirnparenchyms. Bei vasogenen Ödemen liegt eine Störung der Blut-Hirn-Schranke vor, insbesondere durch Auflockerung der *tight junctions* der Gefäßendothelzellen, die die Diffusion vom Gefäßvolumen in das Hirnparenchym erschweren. Es kommt zu extrazellulärer Flüssigkeitsansammlung vor allem im Marklager. Das zytotoxische Hirnödem entsteht durch eine Störung

des zellulären Stoffwechsels mit Ausfall der Natrium-Kalium-Pumpe. Es kommt zu einer intrazellulären Flüssigkeitsansammlung, vorwiegend in den Neuronen des Kortexes, durch extrazelluläre Kaliumanreicherung sowie raschem Natrium- und Wassereinstrom (Masuhr & Neumann, 1996).

Aufgrund einer Makro- oder Mikroangiopathie bei Hirnarteriosklerose, arterieller Hypertonie und/ oder Diabetes mellitus ist die Autoregulation des zerebralen Gefäßsystem eingeschränkt. Bei Lumeneinengungen wäre unter normalen Bedingungen zunächst noch eine Kompensation durch Kollateralisierung und Autoregulation möglich. Mit zunehmendem zerebrovaskulären Widerstand wird die Perfusion allerdings fast vollständig vom systemischen Blutdruck abhängig. Daher sind Blutdruckschwankungen, systemischer Minderblutdruck bzw. zerebrale Hypoperfusion (wie bei extrakorporaler Zirkulation vorliegend) sowie eine eingeschränkte Regulationsflexibilität von Gefäßen (wie oft bei zerebrovaskulären Vorschäden vorliegend) besonders gefährlich, wenn es zu plötzlichen Lumeneinengungen, etwa durch embolische Plaques oder gasförmige Embolien, kommt (Caplan, Wong, Gao & Hennerici, 2006; Masuhr & Neumann, 1996; Roman, Erkinjuntti, Wallin, Pantoni & Chui, 2002).

Während territoriale Schlaganfälle bei Bypass-Operationen inzwischen relativ selten auftreten, berichten verschiedene Arbeiten das Vorliegen von postoperativ frischen Mikroläsionen bis zu 65%, die durch sensitive MRT-Techniken, insbesondere durch diffusionsgewichtete Sequenzen (DWI) darstellbar sind (Bendszus et al., 2002; Knipp et al., 2005; Knipp et al., 2004; Restrepo et al., 2002). Die kleinen Läsionen bleiben klinisch oftmals *stumm*, d.h. es tritt keine neurologische Schlaganfallsymptomatik auf. So fassen Restrepo et al. (2002) ihre Ergebnisse zusammen: „Postoperative DWI abnormalities can occur after CABG, even in patients without overt neurological defects“ (S. 2909). Die manchmal bloß winzigen, in DWI detektierbaren Mikroläsionen zählen somit zu den vermuteten Ursachen subklinischer, neuropsychologischer Beeinträchtigungen.

1.4.2 Neuropsychologische Effekte

Neben manifesten neurologischen Komplikationen waren es auch Aussagen von Patienten und deren Angehörigen, welche die klinische Forschung dazu veranlassten, gezielt die (oft nur subtilen) neuropsychologischen Auswirkungen von Bypass-Operationen zu untersuchen (Selnes & McKhann, 2005). Patienten oder Angehörige klagten über Konzentrationsschwierigkeiten und Gedächtnisprobleme noch Wochen und Monate nach der Operation, ohne ansonsten neurologische Zeichen in der klinischen Untersuchung aufzuweisen. Seitdem die ers-

ten Operationen mit HLM in den 1950er Jahren und später, in den 1960er Jahren, die ersten ACB-Operationen am Menschen durchgeführt und verschiedene kognitive Beeinträchtigungen nach herzchirurgischen Eingriffen in der Literatur erstmalig beschrieben wurden (Gilberstadt & Sako, 1967; Weiss, 1966), haben sich eine Reihe von Änderungen vollzogen. Dazu gehören fortlaufend verbesserte Techniken in der Chirurgie und Anästhesie sowie in der stationären oder ambulanten Nachbetreuung. Darüber hinaus ist die Patientenpopulation jedoch eine ältere geworden; die demografische Entwicklung geht mit zunehmender Prävalenz von assoziierten Krankheiten einher, insbesondere mit solchen, die mit zerebrovaskulären Risikofaktoren wie u.a. Hypertonie und Arteriosklerose verbunden sind (Selnes & McKhann, 2005).

Die neuropsychologischen Veränderungen gehören wohl auch gegenwärtig zu den häufigsten und in der Literatur mit am meisten beschriebenen Nebenwirkungen von ACB und anderen herzchirurgischen Eingriffen unter extrakorporaler Zirkulation. Während postoperative Delirsymptome und neuropsychologische Beeinträchtigungen auch nach nonkardialen Operationen insbesondere bei älteren Patienten auftreten können und laut einer multizentrischen Studie (Moller et al., 1998) etwa 26% nach der ersten Woche und 9,9% der Patienten nach drei Monaten betreffen, so sind Defizite spezifisch nach HLM bei kardialen Eingriffen nicht nur in der Literatur wesentlich häufiger beschrieben worden, sondern - nach vielen Studien – auch mit deutlich höheren Inzidenzraten verbunden. Verlässliche Häufigkeitsraten und Einschätzungen von Dauer und Ausmaß neuropsychologischer Auswirkungen sind jedoch schwer zu bestimmen, da die Angaben darüber in der Literatur recht unterschiedlich ausfallen. Studien berichten über kognitive Defizite, die über Tage bis Wochen (u.a. Clark et al., 1995; Ebert, Walzer, Huth & Herrmann, 2001), aber auch über Monate (u.a. Andrew, M. J., Baker, Kneebone & Knight, 1998; Knipp et al., 2004) bis Jahre (Newman, M. F. et al., 2001; Selnes et al., 2001; Stygall et al., 2003) nachweisbar sind und, zumindest kurzfristig, etwa ein bis zwei Drittel der Patienten betreffen. Die Zahlen schwanken jedoch von Studie zu Studie. So werden manchmal deutlich geringere Defizit-Raten gefunden, etwa 7,8% (Whitaker et al., 2004) oder 12 % (Arrowsmith et al., 1998), in anderen Studien wiederum wesentlich höhere, etwa 73% (Clark et al., 1995) oder gar 90% (Diegeler et al., 2000). Dabei können unterschiedliche, vor allem methodische Faktoren zur Variabilität neuropsychologischer Ergebnisse beitragen. Die Vielfalt möglicher Faktoren erschwert den Vergleich verschiedener Studien und die Interpretation der empirischen Befunde, und ihre Darstellung soll daher vorangestellt werden.

Methodische Faktoren der Variabilität neuropsychologischer Ergebnisse

Neben allgemeinen methodischen Nachteilen wie zu geringer Stichprobengröße in einigen Studien gehören zu den Faktoren, die zu der Variabilität von Befunden beitragen können und in der Literatur diskutiert werden (dazu u.a.: Selnes & McKhann, 2005): 1) unterschiedliche chirurgische Prozeduren; 2) Studieneinschluss und –ausschlusskriterien; 3) Zeitintervalle der nachfolgenden neuropsychologischen Untersuchungen; 4) statistische Kriterien, nach denen eine Verschlechterung kognitiver Funktionen beschrieben und analysiert werden sollen; 5) die Wahl der Kontrollgruppe und 6) das diagnostische Material, mit dem Beeinträchtigungen festgestellt werden sollen.

1) Es gibt eine beträchtliche Variabilität in der chirurgischen Performance nicht nur zwischen Institutionen, sondern zum Teil auch innerhalb einer Klinik. Prozedurale Unterschiede in der Art der Aortenklemm-Technik (Hammon, J. W. et al., 2006), das Ausmaß der perioperativen Hypothermie (Ali et al., 2004; Harris et al., 1998; Nathan et al., 2001; Rees, Beranek-Stanley, Burke & Ebrahim, 2001) und unterschiedliche Wiedererwärmungsstrategien (Bar-Yosef, Mathew, Newman, Landolfo & Grocott, 2004; Corkey et al., 2005), aber auch interindividuelle Merkmale der Kunstfertigkeit von Chirurgen, die sich beispielsweise auf die Dauer der Operation auswirken (Brown, R. B., Moody, Challa, Stump & Hammon, 2000), können von Bedeutung dafür sein, ob zerebrale Nebenwirkungen auftreten bzw. inwieweit das Gehirn während der Operation geschützt bleibt.

2) Die Ein- und Ausschlusskriterien haben Auswirkungen auf das Ergebnis. In der Regel sind aus organisatorischen Gründen nur elektiv für Bypass geplante Patienten, jedoch keine Akutpatienten, die kurzfristig in einer Notfallintervention operiert werden, in Stichproben einschließbar. Das bedeutet, dass nur die „gesündesten“ Patienten in Studien repräsentiert sind. Eine mögliche Unterschätzung zerebraler Nebenwirkungen könnte die Folge sein. Während diese Selektion sich zwangsläufig für alle Studien gleichermaßen ergibt, so besteht zwischen den Studien ein Unterschied in der Restriktion festgelegter Kriterien, welche präoperativen Fall-Bedingungen (wie Alter, Gefäßstatus, Geschichte früherer kardialer Eingriffe oder früherer neurologischer Erkrankungen, Hirnverletzungen oder ischämische Ereignisse, etc.) ein- oder ausgeschlossen bleiben. Restriktive Studien können die wahre Inzidenz neuropsychologischer Veränderungen in der Gesamtpopulation unterschätzen (dazu: Selnes et al., 2005; Selnes & McKhann, 2005). Insbesondere das Alter sowie das Vorliegen und Ausmaß von kardiovaskulären Risikofaktoren und die mit diesen oftmals verbundenen präoperativ vorhandenen zerebralen Veränderungen wie Entmarkungsläsionen („arteriosklerotische Enzephalopathie“) und andere vaskuläre Läsionen werden als Faktoren neurologischer Operati-

onsrisiken und postoperativer Defizite diskutiert (u.a. Ho et al., 2004; Ille, Lahousen, Schweiger, Hofmann & Kapfhammer, 2007; Newman, M. F. et al., 1995; Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999). Nicht nur der Ein- bzw. Ausschluss solcher Bedingungen in der Gesamtstichprobe, sondern auch eine ungleiche Verteilung relevanter präorbider Parameter in Teilstichproben (bei Gruppenvergleichen) kann Untersuchungsergebnisse beeinflussen.

3) Die gewählten Zeitpunkte der Nachtestungen variieren zwischen den Studien. Inzwischen hat sich weitgehend die Erkenntnis durchgesetzt, dass präoperativ erhobene sog. *Baseline*-Testungen unverzichtbare Voraussetzungen für die Einschätzung kognitiver Beeinträchtigungen nach der Intervention darstellen. So schreiben Rosengart et al. (2005): „Even excluding patients at high risk for brain dysfunction, cognitive impairment is found in patients with coronary artery disease before interventional therapy. Baseline impairment must be considered when evaluating outcomes after intervention“ (S. 1327). Die Wahl eines oder mehrerer Zeitpunkte von Nachfolgeuntersuchungen unterscheidet sich jedoch zwischen den Studien zum Teil erheblich und reicht von wenigen Tagen nach der Intervention über mehrere Wochen, Monate und Jahre. Frühe Testintervalle können durch konfundierende Effekte bedingt durch Medikamente, Schmerzen und Narkosenachwirkungen wie auch emotionalen Faktoren überlagert sein (Johnson, 2000). Umgekehrt ist bei zu späten Testintervallen fraglich, ob die neuropsychologischen Diagnostik sensitiv genug ist, mit der herzchirurgischen Intervention in Verbindung stehende Defizite aufzudecken bzw. ob in der Zwischenzeit eine spontane Erholung neuropsychologischer Beeinträchtigungen stattgefunden hat oder sie überlagert sind durch andere Faktoren (Selnes et al., 2003; Selnes et al., 2001). Viele Studien haben darum mehrere Testzeitpunkte gewählt, meistens innerhalb der ersten Tage bis Wochen nach der Operation (zum Beispiel am Entlassungstermin) und mindestens einen weiteren – einige Monate später.

4) Der womöglich kritischste Bereich ist die Auswahl statistischer Verfahren und Kriterien, kognitive Beeinträchtigungen zu beschreiben und zu analysieren. Fraglich ist die Wahl eines methodischen Kriteriums, nach dem ein postoperatives Defizit definiert wird. Als eine der häufigsten Definitionen von *Defizit* nach Herz-Operationen findet man in der Literatur das Kriterium *mindestens eine Standardabweichung Verschlechterung* der Testleistung (zumeist in mehreren Tests) im Vergleich zur präoperativen Erhebung (Arrowsmith et al., 1998; Braekken, Reinvang, Russell, Brucher & Svennevig, 1998; Ernest et al., 2006; Kadoi, Saito, Fujita & Goto, 2005; Mathew, Rinder, Smith, Newman & Rinder, 2006; Newman, M. F. et al., 2001; Vanninen et al., 1998; Whitaker et al., 2004). Andere Kriterien neuropsychologischer Beeinträchtigungen werden in der Literatur u.a. über prozentuale Veränderungen (20%

Verschlechterung der Testleistung) (Hammon, J. W., Jr. et al., 1997; Hammon, J. W. et al., 2006) oder über Beeinträchtigungs-Indizes, etwa mit T-Scores, beschrieben. Mahanna et al. (1996) verglichen fünf verschiedene Methoden zur Bestimmung neuropsychologischer Defizite und fanden äußerst geringe Übereinstimmung zwischen den Kriterien. Die Inzidenzrate gefundener Defizite sechs Wochen nach ACB variierte demnach zwischen 1 bis 34%, je nach Kriterium. Als die liberalste (sensitivste) Methode erwies sich das 20%-Kriterium, als die konservativste die Berechnung von sog. Beeinträchtigungs-Indizes, im Mittelfeld lag die Bestimmung von Defiziten über das Kriterium „eine SD schlechter“. Liegt eine nichtoperierte Kontrollgruppe vor, lässt sich auch ein sog. *reliable change index* (RCI) berechnen, in den mathematisch die Kennwerte der Test-Retest-Reliabilität und der Standardfehler der Kontrollgruppe einfließen (Andrew, M.J., Baker, Bennetts, Kneebone & Knight, 2001; Jacobson & Truax, 1991). Diese Methode verglichen Lewis, Maruff, Silbert, Evered und Scott (2006b) mit der 20%- und der SD-Methode bei einer Stichprobe von 204 Bypass-Operierten und 90 alters- und geschlechtsgemachten gesunden Kontrollen, wobei RCI die beste Kombination von Sensitivität und Spezifität zeigte.

In einem *statement of consensus* behaupten Murkin, Stump, Blumenthal und McKhann (1997), dass individuelle Inzidenz-Vergleiche (mit einem Defizitkriterium) geeigneter seien als parametrische Gruppenvergleiche. Oft läge eine hohe Streuung von Messwerten innerhalb der Stichprobe vor, was zu dem Einwand der Autoren geführt hat, dass sich – da die Gruppenmittelwerte beeinflusst seien von der äußerst variablen Performance in der Gruppe als Ganzes - Veränderungen der individuellen Testleistung nach oben (z.B. durch Testwiederholungseffekte) und nach unten (z.B. durch operationsbedingte Verschlechterung) in der Gesamt-Statistik gegenseitig aufheben. „This increase in the SD decreases our ability to detect group differences using parametric statistics“, so die Autoren (Stump, James & Murkin, 2000, S. 1783). Die Abkehr von parametrischen Verfahren wird dagegen von Keith et al. (2002) kritisiert. Nach ihrer Auffassung liegt der Fehler anderer Studien, die parametrischen Verfahren durchführten, darin, zu schlichte *one-way*-Analysemodelle (t-Test, einfache Varianzanalyse) verwendet zu haben, die möglichen Übungseffekten bei der Testwiederholung nicht Rechnung tragen. Als eine Art „Rückkehr“ zu parametrischen Verfahren, verwendeten Keith et al. (2002) ein sog. *split-plot*-Design mit einer Varianzanalyse mit Messwiederholung. Sie schreiben: „When this analysis model is used, the *F* test for the between-and-within-subjects interactions compares the separate effects of group (CPB vs. controls) and repeated measures to each other, effectively controlling for practice effects“ (S. 413). Dagegen seien *case-by-case*-Vergleiche, so die Autoren, mit gewissen schwerwiegenden Nachteilen verbunden. Zum

Beispiel sei eine zu hohe Zufallswahrscheinlichkeit vorhanden, dass individuelle postoperative Kriteriumswerte von den präoperativen Ausgangswerten abweichen, und die Festlegung von Inzidenz-Kriterien sei mit Willkür behaftet.

Die Anwendung der „richtigen“ statistischen Methoden wird zum Teil kontrovers diskutiert (u.a. Barry et al., 2005; Chelune, 2002; Keith & Puente, 2002; Millis, 2002; Sawrie, 2002; Slade, Sanchez, Townes & Aldea, 2001; Smith, G. E., 2002; Stump et al., 2000). Das bisherige Fazit lautet, dass es nicht unbedingt *die* „richtige“ Methode gibt, sondern unterschiedliche, *mehr oder weniger* geeignete Methoden und Modelle, je nach Fragestellung und Fokus der Studie. Als Lösung aus dem Dilemma, keine Gold-Standard-Methode vorzufinden und sich nicht in Diskussionen über das Defizitkriterien zu verlieren, heben einige Autoren insbesondere den Einschluss einer geeigneten Kontrollgruppe als wesentlich hervor, gegen die der Grad einer Testleistungsveränderung in der Bypass-Gruppe verglichen wird (Hall, 2002; Mullges, Babin-Ebell, Reents & Toyka, 2002; Slade et al., 2001).

5) Die Auswahl von Kontrollgruppen wird in der Literatur jedoch ebenfalls kritisch besprochen. Einige Studien rekrutierten gesunde Kontrollen zum Vergleich mit Bypass-Patienten, wozu Chelune (2002) bemerkt:

The choice of a healthy control group implies that both controls and CPB patients were drawn from the same healthy population and assumes that the disease state that brings the patient group to surgery has no relationship to the outcome measures (i.e. cognitive test performance). (S. 423)

Kritisiert wird, dass sich bei dem Vergleich zwischen HLM-/ACB-Operierten mit *gesunden* Kontrollen die Gruppen nicht nur in Bezug auf die Behandlung (HLM/ ACB) unterscheiden, sondern auch in Bezug auf zwei und ggf. mehr Charakteristika (gesunde Probanden vs. Probanden mit koronarer Herzkrankheit/ damit verbundenen zusätzliche Risikofaktoren). Idealerweise sollten Probanden der Interventionsgruppe und Probanden der Kontrollgruppe gleich sein in jeder Hinsicht bis auf die Behandlung, was die Empfehlung nahe legt, für die Untersuchung von ACB-Behandlungseffekten Kontrollpersonen aus der Population von Patienten mit koronaren Herzerkrankungen zu ziehen (Sawrie, 2002). Zum einen ist das in der Praxis jedoch oft schwer realisierbar, denn nicht immer steht ein vergleichbares Patientenkollektiv mit entsprechender Compliance zur Verfügung (Keith & Puente, 2002); zum anderen garantiert eine kardiale Kontrollgruppe nicht, dass sich Bypass- versus Nonbypass-Probanden wirklich nur in *einem* Merkmal unterscheiden. Da es unethisch ist, Patienten mit gleicher Indikation und ähnlicher Dringlichkeit für Bypass nicht zu operieren, können in der Regel nur

Patienten in die Kontrollgruppe aufgenommen werden mit einem KHK-Status, der sich hinsichtlich der *Erkrankungsschwere* vom operierten Kollektiv deutlich unterscheidet - und damit ggf. auch hinsichtlich einer Reihe weiterer Risikofaktoren, die mit kognitiver Funktionsfähigkeit kovariieren.

6) Ein weiterer Faktor, der zu variablen neuropsychologischen Ergebnissen beiträgt und in der Literatur ausdrückliche Erwähnung findet, ist schließlich die Testauswahl. Eine große Vielfalt verschiedener Testverfahren kam zur Anwendung. Es gibt allerdings einige Tests, die in den meisten Studien vertreten sind, so der Zahlenverbindungstest (Trailmaking Part A/B), Zahlen nachsprechen (WAIS-R Digit Span Forward/ Backward), Rey Auditory Verbal Learning Test und Grooved Pegboard. Diese Tests werden zum Teil auch in einem „Konsens-Artikel“ von Murkin et al. (Murkin, Newman, Stump & Blumenthal, 1995) empfohlen. Viele der verwendeten Testverfahren sind allgemein bekannt, und es liegen Angaben zur Reliabilität in der Testliteratur vor. Während inzwischen zahlreiche Studien – über die vorgeschlagenen Tests hinaus - eine umfangreiche Testbatterie verwendet haben, findet man dennoch Publikationen, die hauptsächlich mit recht groben *Screening*-Tests durchgeführt wurden, wie Neurobehavioral Cognitive Status Examination bzw. Minimental State Examination (Clark et al., 1995; Ebert et al., 2001). Als Nachteil langer Testbatterien ist allerdings der hohe zeitökonomische Aufwand zu nennen, der womöglich auch mit einer Belastung für den herzkranken Probanden verbunden ist (Murkin, Newman et al., 1995).

In einigen Studien zeigte sich, dass bereits zum präoperativen Zeitpunkt ein Großteil der Patienten eine so niedrige (schlechte) Testleistung aufwies, dass eine signifikante Verschlechterung nach der Intervention aufzudecken als unwahrscheinlich betrachtet werden konnte (Mahanna et al., 1996; Murkin, 2001). Das Auftreten solcher Bodeneffekte und die Hinweise auf bereits präoperativ vorhandene Beeinträchtigungen (Rosengart et al., 2005) stellen den Forscher vor die Herausforderung, für die – zumeist ältere - Stichprobe adäquates Testmaterial mit nicht zu hoher Itemschwierigkeit anzuwenden, das dennoch sensitiv genug ist, minimale (subklinische) Veränderungen aufzudecken. Darüber hinaus stellt *Testwiederholung* ein wesentliches methodisches Problem dar. Sogar die empfohlene Darbietung von Paralleltestformen kontrolliert den möglichen Einfluss von Lerneffekten nicht vollständig. Die Wiederholung des gleichen oder ähnlichen Testformats kann dazu beitragen, dass Probanden die Aufgabe routinierter als bei der Erstuntersuchung durchführen (Slade et al., 2001). Neben Übungseffekten gibt es noch eine Reihe anderer schwer kontrollierbarer, kovariierender Einflüsse, etwa die unterschiedliche Motivation oder Müdigkeit der Versuchspersonen, aber bei hauptsächlich eher motivierten Probanden – was kardiale Patienten meistens sind, so Slade

(2001) – sollten die Übungseffekte überwiegen. Abgesehen von experimentellen Studienplänen, in denen Patienten randomisiert einer von mehreren Gruppen (zum Beispiel unterschiedlichen Interventionen) zugeordnet werden und ein zuverlässiger Zwischen-Gruppen-Vergleich möglich ist, werden – wie bereits erwähnt – auch für nichtrandomisierte Untersuchungen Studienpläne mit Kontrollgruppen empfohlen, um den Einfluss von Lerneffekten bei Messwiederholung besser kontrollieren zu können (Keith, Puente, Malcolmson et al., 2002; Murkin, 2001; Slade et al., 2001).

Kurz- und mittelfristige neuropsychologische Veränderungen nach Bypass-Operationen

Kurzfristige kognitive Beeinträchtigungen stellen den Großteil der klinisch wahrgenommenen Defizite dar, mit denen Stationsärzte auf den kardiochirurgischen Stationen konfrontiert sind (Gallinat, Moller, Moser & Hegerl, 1999). Trotz einer Vielzahl konfundierender Einflüsse nach einer großen Thoraxoperation (Johnson, 2000), bleiben die wenige Tage bis einige Wochen nach dem Eingriff auftretenden Veränderungen wegen ihrer klinischen Relevanz im Stationsalltag von Interesse. Darüber hinaus kann das Erfassen des kognitiven Status von Patienten in den frühen postoperativen Stadien wichtig sein für das Verständnis der Pathophysiologie von kardiochirurgisch bedingten Veränderungen sowie für die Feststellung von Prädiktoren für mittel- oder langfristige Defizite. So urteilen in Bezug auf den prädiktiven Wert früher Veränderungen van Dijk et al. (2004, S. 431): „In patients undergoing first time coronary bypass surgery, early cognitive decline predicts cognitive outcome after three months.“ Neben der Anzahl intraoperativ erfasster Mikroembolien fanden Stygall et al. (2003) vor allem die kurzfristig nach Bypass-Operation festgestellten kognitiven Veränderungen und das Maß der Erholung nach acht Wochen als Prädiktoren für die neuropsychologische Funktionsfähigkeit nach fünf Jahren - wie ebenfalls Newman et al.(2001), die schreiben:

Whereas the function of patients without cognitive impairment at discharge remained above the base-line level five years after surgery, that of patients who had impairment at discharge showed a marked decline from base-line function five years later. This association between perioperative cognitive decline and long-term cognitive decline remained significant even after we controlled for factors such as age, educational level, and base-line score in the multivariable model ($P < 0.001$). (S. 399-400)

Mehrere Ergebnisse weisen darauf hin, dass Defizite besonders ausgeprägt in der Frühphase, also in den ersten Tagen bis Wochen auftreten, dafür nach mehreren Wochen bis

Monaten zwar manchmal noch feststellbar, aber deutlich abgeschwächt vorhanden sind. In einer Studie (Mullges, Berg, Schmidtke, Weinacker & Toyka, 2000), in der 67 ACB-Patienten vor und an den Tagen 3, 6 und 9 nach dem Eingriff untersucht wurden, zeigten sich bereits am neunten Tag deutliche Erholungen der kognitiven Funktionen auf das präoperative Ausgangsniveau und besser. Nahezu ausschließlich transitorische Beeinträchtigungen zeigten sich ebenfalls in Studien von Knipp et al. (2005; 2004). Während zum Entlassungstermin nach ACB-/ Herzklappen-Operationen fünf bzw. sechs Tests in Bezug auf Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Bearbeitungsgeschwindigkeit im Vergleich zur Baseline-Untersuchung schlechter ausfielen, verschwanden die Dysfunktionen in fast sämtlichen Tests nach vier Monaten. Einzelne Testleistungen in Bereichen, die allerdings auch kurzfristig nach der Operation nicht beeinträchtigt waren, fielen zu dem Vier-Monatszeitpunkt sogar besser als vor der Operation aus. Einzige Ausnahme: das Verbalgedächtnis blieb bei den ACB-Patienten konstant verschlechtert. Bei Jacobs et al. (1998) waren an den Tagen 8 bis 12 von Verschlechterungen das verbale Langzeitgedächtnis, das visuoäumliche Gedächtnis und die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung betroffen, aber nach drei Monaten wurden keine Funktionseinschränkungen mehr gefunden, dafür jedoch in den Bereichen Verbalgedächtnis, Konzentration und nonverbales Langzeitgedächtnis gegenüber Baseline verbesserte Scores. Demgegenüber stehen die Ergebnisse anderer Studien, die nach mehreren Monaten nach HLM/ACB deutliche Beeinträchtigungen darstellten. So waren bei Chernov et al. (2006) bei 55% der Patienten funktionelle Einschränkungen vorhanden, besonders betroffen die Leistungen im Verbalgedächtnis, bildhaften Gedächtnis und Zahlenverbindungstest B. Deutlich beeinträchtigte Leistungen in verschiedenen Funktionsbereichen nach etwa drei bis sechs Monaten fanden weiter Kaido, Saito, Fujita und Goto (2005), Andrew et al. (2001), van Dijk et al. (2004), Mathew et al. (2006) sowie Vanninen et al. (1998). Defizite stellen sich allerdings nicht immer als Verschlechterungen dar. In einer Studie (Keith, Puente, Marks et al., 2002) wurden 37 ACB-Patienten mit einer Kontrollgruppe bestehend aus Senioren, die aus einem Wellness-Programm rekrutiert wurden, verglichen; nach drei bis vier Wochen postoperativ zeigten sich keine signifikanten Verschlechterungen gegenüber Baseline, dafür aber ein Ausbleiben von Verbesserungen (Lerneffekten) im Vergleich zu den Kontrollen.

Neuropsychologische Langzeitveränderungen

Newman et al. (2001) führten eine der ersten großen Langzeitstudien durch. ACB-Patienten wurden präoperativ (Baseline) sowie an den postoperativen Zeitpunkten Entlassungstermin, sechs Wochen, sechs Monate und fünf Jahre mit einer umfangreichen neuropsychologischen

Batterie untersucht. Die einzelnen Messwerte der Untertests wurden einer Faktorenanalyse unterzogen und zu vier Faktoren (Verbalgedächtnis, visuo-räumliche Orientierung, Aufmerksamkeit/ Bearbeitungsgeschwindigkeit und visuelles Gedächtnis) zusammengefasst. Von den ursprünglich 261 Probanden unterzogen sich nach fünf Jahren noch 172 Probanden der Untersuchung, und eine hohe Anzahl von ihnen (42%) wies Defizite auf. Die Beeinträchtigungen waren in fast allen Faktoren vorhanden. Als Prädiktoren für schlechtere neuropsychologische Leistungen nach fünf Jahren fanden die Autoren höheres Alter, weniger Bildungsjahre, höhere Baseline-Werte und kognitive Verschlechterung am Entlassungstermin. Im gleichen Jahr veröffentlichten andere Autoren (Selnes et al., 2001) eine Studie mit 102 Patienten nach ACB, die ein Monat, ein Jahr sowie fünf Jahre nach der Operation untersucht wurden. Anders als bei Newman et al. (2001) entdeckten die Autoren nur in zwei (von acht) Faktoren schlechtere Leistungen sowie in einem Faktor (Exekutivfunktionen) eine Verbesserung gegenüber Baseline. In einer weiteren Studie (Stygall et al., 2003) wurden die stärksten Verschlechterungen nach fünf Jahren post-ACB in psychomotorischen Aufgaben wie Zahlenverbindungstest, Finger-Tapping und Reaktionszeiten gefunden (allerdings nicht – wie von den Autoren erwartet – im Verbalgedächtnisbereich).

Doch nicht in allen Studien wurden deutliche Langzeitdefizite festgestellt. Mullges et al. (2002) entdeckten in einer Studie mit 52 Patienten fünf Jahre nach der Operation keine signifikanten Verschlechterungen gegenüber Baseline, zu diesem Ergebnis hinzufügend: „Vascular risk factor control was good in all patients, possibly contributing to the favorable outcome“ (S. 741). Auf die kardiovaskulären Risikofaktoren kommen auch Selnes et al. (2005) zu sprechen. In ihrer Untersuchung mit 140 operierte Patienten und 92 nichtoperierten KHK-Patienten als Kontrollen zeigten beide Gruppen den gleichen Verlauf. „This finding suggests that previously reported decline after coronray artery bypass grafting may not be specific to the use of cardiopulmonary bypass, but may also occur in patients with similar risk factors for cardiovascular and cerebrovascular disease“ (S. 1201), so die Autoren.

Inzwischen gilt es als belegt, dass bestimmte Risikofaktoren, neben intraoperativen Vorgängen wie zerebralen Mikroembolien, zumindest zusätzlichen Einfluss auf das postoperative neuropsychologische Outcome haben. Zahlreiche Studien bestätigen dass Faktoren wie Alter, zerebrovaskuläre Vorschäden (etwa arteriosklerotische Enzephalopathie), Hypertonie, Diabetes mellitus und andere kardiale Risikofaktoren erhebliche Auswirkungen auf den postoperativen neuropsychologischen Status haben und zu einer Verschlechterung der Funktionen nach bypasschirurgischen Interventionen beitragen (u.a.: Hammon, J. W., Jr. et al., 1997; Ho et al., 2004; Newman, M. F. et al., 1995; Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al.,

1999). Als intraoperative Faktoren werden jedoch vorrangig Mikroembolien als Ursachen postoperativer, neuropsychologischer Effekte vermutet.

1.4.3 Einfluss zerebraler Mikroembolien

Wie oben erwähnt (*1.4.1 Neurologische Komplikationen*) können gasförmige Embolien von dem Oxygenator der HLM, vom geöffneten Herzen oder bei Blutgasanalysen (Blutentnahmen aus der HLM) in die zerebralen Arterien gelangen. Während chirurgischer Gefäßinterventionen insbesondere an der aufsteigenden Aorta können artiosklerotische Plaques abreißen und als solides embolisches Material Hirngefäße okkludieren. Die Mikroemboliequellen werden in Abbildung 3 schematisch lokalisiert. Besonders stellen das vollständige Abklemmen und partielle Ausklemmen der Aorta (beim Anastomisieren) prädestinierte Vorgänge für das Abreißen von Plaquematerial dar (Bar-El & Goor, 1992; Guerrieri Wolf, Abu-Omar, Choudhary, Pigott & Taggart, 2007). Bestimmte chirurgische Vorgänge, wie die Anzahl der AbklemmprozEDUREN an der Aorta, zu reduzieren, wäre somit ein Ziel zwecks Neuroprotektion, so belegten Hammon et al. (2006) in einer Untersuchung. „A surgical strategy designed to minimize aortic manipulation can significantly reduce the incidence of cognitive deficits in coronary artery bypass grafting patients compared with traditional techniques“ (S. 114).

Während der extrakorporalen Zirkulation an der HLM werden durch die Rollerpumpen und die Sauerstoffanreicherung vom Oxygenator Gasblasen freigesetzt, die zu einer Erhöhung zerebraler Mikroembolien beitragen (Borger & Feindel, 2002; Borger et al., 2001; Willcox, Mitchell & Gorman, 1999). Die Mehrheit der Mikroembolien während bypasschirurgischer Eingriffe an der HLM besteht vermutlich aus Luft (Schoenburg et al., 2003). Die genaue Zusammensetzung embolischen Materials ist allerdings in-vivo kaum zu bestimmen und kann nur rückschließend abgeleitet werden, etwa durch die Auswertung verschiedener intraoperativer, ereignisbezogener mikroembolischer Signale (MES) durch transkraniale Doppler-Sonografie (TCD). Eine exakte Diskriminanz verschiedenen embolischen Materials durch automatisierte TCD-Auswertung ist bislang technisch nicht möglich (Markus & Punter, 2005; Schoenburg et al., 2006).

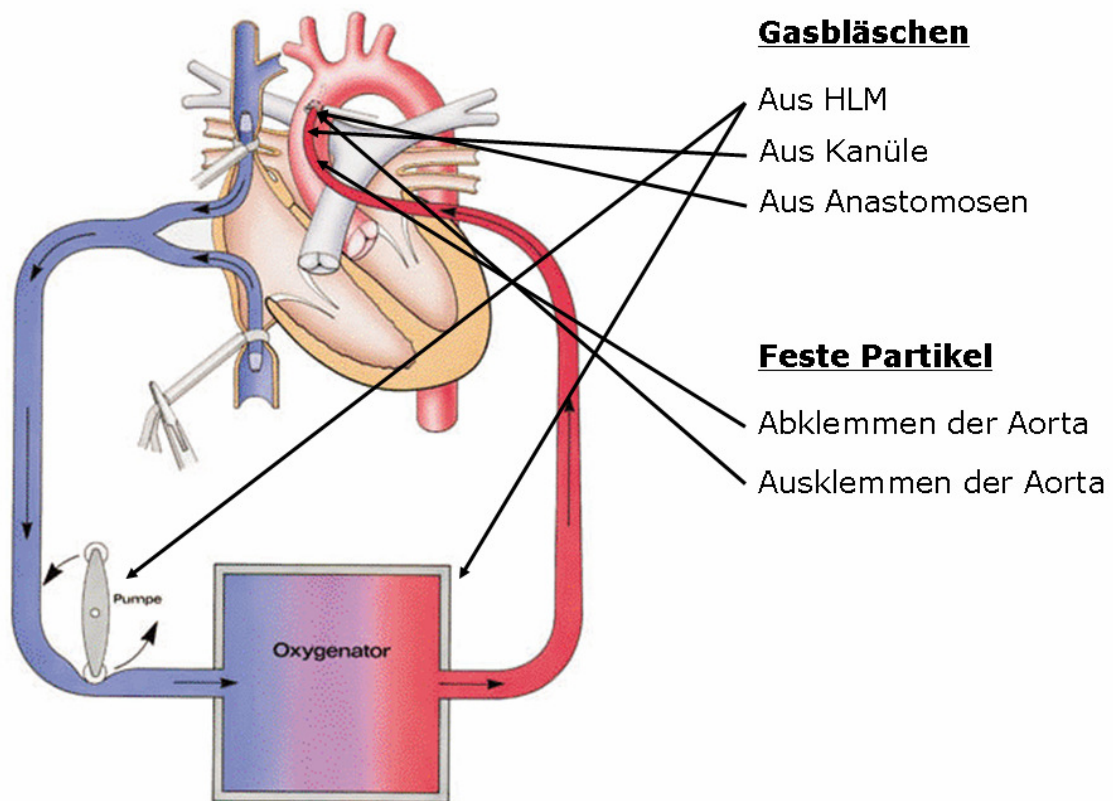


Abbildung 3 Embolie-Quellen bei der Koronararterienbypass-Operation an der HLM

Quelle: Gerriets (2006)

Zerebrale Embolien werden seit Jahren als mögliche Schädigungsursache bei herzchirurgischen Prozeduren vermutet. Neuropathologische Untersuchungen aus den 1960er und 1970er Jahren, die an verstorbenen herzchirurgischen Patienten durchgeführt wurden, deckten eine Reihe von zerebralen Veränderungen auf wie ischämische Nekrosen, selektiven Verlust neuronaler Zellen besonders in vaskulären Grenzonenen-Gebieten (Wasserscheiden) und in vulnerablen kortikalen Schichten III, V und VI, zusammen mit dem Verlust von Purkinje-Fasern im Kleinhirn (dazu: Newman, S. P. & Harrison, 2002). Patienten zeigten auch fokale zerebrale Infarkte mit multiplen Gefäßokklusionen. Pathologische Befunde wiesen auf mikroembolische Vorgänge hin (Orenstein, Sato, Aaron, Buchholz & Bloom, 1982). Moody, Bell, Challa, Johnston und Prough (1990) fanden nach Bypass-Operationen kleine Kapillaren- und Arteridilatationen sowohl bei Menschen als auch bei Tieren. In tierexperimentellen Verfahren gelang es ihnen, identifizierbare solide Mikroembolien vor und nach Bypass-Perioden zu injizieren. Vaskuläre Läsionen – so zeigte sich in jener Erhebung - wurden ausschließlich während der Bypass-Perioden erworben.

Man nimmt an, dass mikroembolische Läsionen mit neuropsychologischen Verschlechterungen in Zusammenhang stehen. Einige Studien berichteten zwar über fehlende Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen und transkraniellen Ultraschall-Befunden (Browndyke et al., 2002; Neville, Butterworth, James, Hammon & Stump, 2001). Die meisten Studien, die intrazerebrale MES während herzchirurgischer Operationen und kognitive Testung erhoben haben, fanden aber Korrelationen. In einer Studie mit 40 Patienten detektierten Fearn et al. (2001) im Durchschnitt mehr als 200 Embolien über TCD, insbesondere nach Abklemmen der Aorta, Öffnen der Aortenklammer, beim HLM-Start und während Defibrillation. Die MES-Rate war mit einer Verschlechterung in Gedächtnisfunktionen signifikant assoziiert. Bei Clark et al. (1995) zeigte eine Gruppe mit > 60 MES, verglichen gegen Patienten mit weniger MES, die stärkeren Beeinträchtigungen in kognitiven Tests. Nach einer Studie von Hammon et al. (1997), in der 395 Patienten vor sowie eine Woche und ein Monat nach ACB mit einer umfangreichen neuropsychologischen Testbatterie untersucht wurden, gehörte eine MES-Rate von 100 oder mehr Mikroembolien pro Minute sowie palpabler Aortenplaque (eine solide Embolie-Quelle), neben höherem Alter, zu den wesentlichen Risikofaktoren für neue kognitive Defizite. Frühe Beeinträchtigungen nach ACB korrelierten signifikant mit neuropsychologischen Defiziten in einer Studie von Sylvris et al. (1998). Allerdings wurde keine Korrelation zwischen diesen Faktoren und neuroradiologischen Läsionsbefunden in MRT in dieser Studie festgestellt. Obwohl Zusammenhänge vermutet werden, gibt es bislang wenige Befunde, die Korrelationen zwischen frischen ischämischen Mikroläsionen in MRT und postoperativen neuropsychologischen Ergebnissen belegen konnten (Restrepo et al., 2002; Toner et al., 1994). Der Zusammenhang zwischen Mikroläsionen, die in sensitiver DWI-Technik detektierbar sind, und Mikroembolien ist derzeit ebenfalls noch unklar (Wityk et al., 2001).

1.4.4 Neuroprotektion durch Mikroembolie-Filterung

Neben empfohlenen Modifikationen chirurgischer und anästhesistischer Vorgänge (Ali et al., 2004; Guerrieri Wolf et al., 2007; Hammon, J. W. et al., 2006; Murkin, Martzke et al., 1995) oder dem Einsatz von luftreduzierenden Membran-Oxygenatoren bei der HLM (Newman, S. P. & Harrison, 2002), wurde die selektive Filterung embolischen Materials aus dem arteriellen Kreislauf zwecks Neuroprotektion vorgeschlagen. Um die Anzahl von Gasblasen aus dem arteriellen Schenkel der HLM, über den das Blut zurück in den systemischen Körperkreislauf gelangt, zu reduzieren, kann ein Abschirmfilter installiert werden, dessen Poren 28 bis 40 µm betragen. Unter Einsatz des sog. Micron-Filters wurden positive neuropsychologische Effekte

beschrieben, die somit auf eine nützliche Neuroprotektion verweisen (Pugsley et al., 1994). Aufgrund der Vielzahl von Mikroembolien, die durch die HLM in Richtung des arteriellen Kreislaufs freigesetzt werden, wurde die Filterung jedoch als unzureichend angesehen. „We conclude that this situation necessitates supplemental measures to remove this air from extracorporeal bypass circuit“, schreiben Schoenburg et al. (2003, S. 1458). Mit einer dynamischen Luftfalle (*dynamic bubble trap*, DBT) können nachgewiesenermaßen, zusätzlich zum konventionellen Micron-Filter, Gasbläschen aus dem arteriellen Schenkel reduziert werden (Schoenburg et al., 2003). In in-vitro-Tests zeigte sich, dass mindestens 70% aller Bläschen mit einem Durchmesser von 15 µm und 90% aller Bläschen mit größerem Volumen (> 25 µm) entfernt werden können. Es gelang mit der DBT darüber hinaus eine Reduktion zerebraler MES von 86,2% bei kardiochirurgischen Eingriffen am Menschen (Perthel, Kseibi, Bendisch & Laas, 2005).

Ein Filtersieb Embol-X mit einer Porengröße von 120 µm, das in einer Aortenkanüle aufgespannt wird, wurde entwickelt, um arteriosklerotische Plaques bei mechanischen Prozeduren an der Aorta aufzufangen. Der Embol-X-Filter ist in der Lage, solides Material abzufiltern, darauf verweisen mehrere Studien. In einer groß angelegten, multizentrischen Studie mit 1289 Patienten gelang es Banbury et al. (2003), in nahezu allen verwendeten Embol-X-Sieben, festes embolisches Material, vor allem Fibrin-Plättchen-Aggregat und fibröse Aorten-Atheroma nachzuweisen. Obwohl der Filter zwischen 0 und 38 (Mittelwert 5,8) solide Partikel pro Patient abfangen konnte, hatte das Filtern keinen Einfluss auf negative klinische Ergebnisse wie Tod, Schlaganfälle, transitorisch-ischämischen Attacken (TIA) oder andere Variablen mit Ausnahme einer etwas geringeren Anzahl an Nierenkomplikationen bei einer Subgruppe von Patienten mit höherem zerebrovaskulären Risikofaktoren. Andere Studien verweisen dagegen auf einen neuroprotektiven Effekt. Schmitz et al. (2003) fanden in einer nichtrandomisierten Studie eine deutliche Reduktion von TIA, Schlaganfällen, Delirium und Amnesie in der Embol-X-Gruppe (n = 582) im Vergleich zu den Kontrollen (n = 278). Die Gedächtnisfunktionen wurden jedoch nicht mit neuropsychologischen Tests erhoben, sondern lediglich mit fünf Fragen zur Operation und zum Krankenhausaufenthalt pauschal eingeschätzt. In einer retrospektiven Studie mit Daten aus den 1990er Jahren fand Wimmer-Greinecker (2003), dass besonders Hoch-Risikopatienten von dem Einsatz des Filters profitierten, da durch das Verfahren die Anzahl schwerer zerebrovaskulärer Vorfälle bei dieser Substichprobe reduziert werden konnte.

Bislang fehlen zu beiden Filterverfahren, DBT und Embol-X, methodisch sorgfältige und umfassende Studien, die neuropsychologische Befunde, DWI und Mikroembolisation

über TCD erfasst haben. Beide Filterverfahren werden im methodischen Teil detaillierter besprochen. Sie wurden in der vorliegenden randomisierten Studie systematisch in Bezug auf klinische Effekte insbesondere hinsichtlich Neuropsychologie, frischer ischämischer Läsionen und zerebraler MES-Rate untersucht.

2 METHODISCHER TEIL

2.1 Zusammenfassung: Ziele, Ablauf, Methoden

In der vorliegenden randomisierten Studie wurde zum einen die Effektivität der sog. *dynamic bubble trap* (DBT, Vorrichtung zur Entfernung von Gasblasen aus der Herz-Lungen-Maschine) und zum anderen die Wirksamkeit der sog. Embol-X-Filterkanülen (Aortenkanülen mit einer Fangvorrichtung, die sich nach Einführung des Katheters in die Aorta ascendens entfaltet) untersucht. Verglichen wurden beide Interventionsarme (DBT-Gruppe, Embol-X-Gruppe) mit einer gemeinsamen Referenzgruppe als Kontrolle, die keine der beiden genannten Filter erhielt. Die Gruppen wurden parallel randomisiert. Alle Patienten erhielten einen kardiochirurgischen Eingriff an der Herz-Lungen-Maschine, in dem *Koronararterienbypässe* (ACB) gesetzt wurden.

Untersucht wurden mehrere Fragestellungen hinsichtlich der neuroprotektiven Wirksamkeit von Embolie-Filtern, dem Einfluss von zerebralen Mikroembolien während ACB und dem Einfluss verschiedener klinischer Merkmale auf den postoperativen kognitiven und emotionalen Status der Patienten. Dazu wurden die Patienten vor sowie drei Monate nach der Operation mit einer umfangreichen Testbatterie untersucht, die sowohl unterschiedliche kognitive Bereiche als auch psychiatrische Merkmale erfasst. Wenige Tage nach der Operation wurde zudem im Patientenzimmer eine kurze kognitive Testbatterie vorgegeben; mit Hilfe eines Fragebogens wurde die Orientierung überprüft. In der Magnet-Resonanz-Tomografie (MRT) wurden präoperativ vorbestehende Schädigungen erfasst und postoperativ nach frischen ischämischen Läsionen mittels diffusionsgewichteter Sequenzen (DWI) gesucht. Während der Operation lief eine transkranielle dopplersonografische Aufzeichnung zur Bestimmung der zerebralen Mikroembolisationsrate (MES-Rate). Mit einer kardiotechnischen Apparatur wurde zudem die Gasbläschen-Frequenz und -größe im arteriellen Schenkel der HLM bestimmt. Vor, unmittelbar nach und 48 Stunden nach der Operation wurde Blut abgenommen zwecks Bestimmung sog. Neurodestruktionsmarker (S100B, NSE) im Serum. Klinische Risikofaktoren wurden aus den ärztlichen Befunden in den Patientenakten entnommen.

2.2 Fragestellungen und Hypothesen

Das Hauptziel der Studie betraf die Klärung, ob durch den Einsatz der beschriebenen Interventionen (DBT, Embol-X-Filterkanülen) eine Verbesserung der neuropsychologischen Ergebnisse im Vergleich zu den Kontrollen erzielt wird. Somit wurde in Bezug auf jede Interventionsgruppe jeweils als Hauptfragestellung formuliert:

- Ist das postoperative Ergebnis der DBT-Gruppe in mindestens einem neuropsychologischen Funktionsbereich besser im Vergleich zu den Kontrollen?
- Ist das postoperative Ergebnis der Embol-X-Gruppe in mindestens einem neuropsychologischen Funktionsbereich besser im Vergleich zu den Kontrollen?

Als statistischer Kennwert sollte der Mittelwert (mittlerer, standardisierter z-Wert) der postoperativen Erhebung unter Kovarianz des entsprechenden präoperativen Messwerts gewählt werden. Alternativ sollte für Variablen, die nicht den Voraussetzungen der parametrischen Kovarianzanalyse entsprachen, die individuellen Differenzwerte zwischen der post- und präoperativen Erhebung über Rangsummen untersucht und über den Medianwert beschrieben werden. In beiden Methoden sollten bessere Testleistungen *immer* durch *höhere* standardisierte Werte beschrieben werden.

Für beide Interventionsarme wurden die Hypothesen („H₀: Der Mittelwert (oder Median) unter Experimentalbedingung ist kleiner/ gleich dem Mittelwert (oder Median) unter Kontrollbedingung“ vs. „H₁: Der Mittelwert (oder Median) unter Experimentalbedingung ist größer als der Mittelwert (oder Median) unter Kontrollbedingung“) einseitig-gerichtet formuliert, da empirische Befunde zeigten, dass die Filter effektiv die Rate zerebraler MES senken (DBT) bzw. embolisches Plaque-Material filtern (Embol-X) und somit für beide Filtersysteme ein neuroprotektiver Nutzen zu erwarten war.

Weiter sollte durch die randomisierte Studie überprüft werden, ob hinsichtlich der anderen klinischen Ergebnisparameter Unterschiede zwischen den Gruppen vorliegen:

- Zeigen die Interventionsgruppen im Vergleich zu der Kontrollgruppe bessere intra- und postchirurgische Ergebnisse hinsichtlich einer geringen Anzahl von MES, einer geringeren Anzahl/ Größe frischer ischämischer Läsionen, niedrigeren Werten von Neurodestruktionsmarkern (S100B, NSE) im Serum?

Die Hypothesen („H₀: Der Mittelwert (oder Median) unter Experimentalbedingung ist größer/ gleich dem Mittelwert (oder Median) unter Kontrollbedingung“ vs. „H₁: Der Mittelwert (oder Median) unter Experimentalbedingung ist kleiner als der Mittelwert (oder Median) unter Kontrollbedingung“) wurden ebenfalls gerichtet formuliert und sollten somit einseitig überprüft werden.

Ferner sollten mehrere Nebenfragestellungen untersucht werden. Zu beachten ist, dass auch in Bezug auf die folgenden Hypothesen gilt, dass *höhere* standardisierte psychologische Scores für *bessere* Testleistungen stehen:

- Sind – zu den verschiedenen postoperativen Messzeitpunkten - neuropsychologische Veränderungen nachweisbar, die auf kognitive Defizite hinweisen, und wenn ja, welche neuropsychologischen Funktionsbereiche sind von solchen Veränderungen betroffen? Hierzu wurden die Hypothesen („H0: Der postoperative Mittelwert (oder Median) ist größer/gleich dem präoperativen Mittelwert (oder Median)“ vs. „H1: Der postoperative Mittelwert (oder Median) ist kleiner als der präoperative Mittelwert (oder Median)“) einseitig formuliert, da in der Literatur vielfach postoperative Defizite nachgewiesen wurden und anzunehmen war, dass in mindestens einem neuropsychologischen Funktionsbereich Verschlechterungen (d.h. niedrigere standardisierte Scores) auftreten würden.
- Verändern sich die psychiatrischen Werte (Angst/ Depression) nach Bypass? Es wurde zum einen vermutet, dass die negative kardiologische Diagnose sowie die bevorstehende Bypass-Operation zu Ängstlichkeit und Depressivität beitragen und somit nach drei Monaten die entsprechenden standardisierten Scores höher (d.h. besser) ausfallen könnten. Zum anderen könnten negative postoperative Faktoren aber dazu beitragen, dass dieser Effekt aufgehoben wird oder der emotionale Status sich sogar verschlechtert. Es sollte darum zweiseitig getestet werden („H0: Der postoperative Mittelwert (oder Median) ist gleich dem präoperativen Mittelwert (oder Median)“ versus „H1: Der postoperative Mittelwert (oder Median) ist kleiner/größer als der präoperative Mittelwert (oder Median)“).
- Gibt es wenige Tage nach der Operation Anzeichen für delirante Symptomatik, etwa im Orientierungsfragebogen DEL? Wie ist die kognitive Leistungsfähigkeit, die zum frühen Zeitpunkt gemessen wurde, in diesem Zusammenhang zu bewerten - handelte es sich um subklinische Veränderungen oder um klinisch ausgeprägte, delirante Veränderungen? Diese Fragestellung sollte (u.a. aufgrund fehlender Testgütekriterien des DEL-Fragebogens) in erster Linie qualitativ beschreibend bzw. quantitativ-hypothesengenerierend bearbeitet werden.
- Welchen Einfluss haben die in der diffusionsgewichteten MRT nachweisbaren, „klinisch stummen“ frischen Ischämien auf die neuropsychologischen Ergebnisse? Die Hypothesen („H0: Zwischen Vorhandensein/ Größe/ Anzahl frischer Ischämien und postoperativen neuropsychologischen Ergebnissen gibt es einen positiven/ keinen Zusammenhang“ vs. „H1: Zwischen Vorhandensein/ Größe/ Anzahl frischer Ischämien und postoperativen neuropsychologischen Ergebnissen gibt es einen negativen Zusammenhang“) wurden einseitig formuliert, da anzunehmen war, dass auch kleine ischämische Läsionen mit neuropsychologischen Testleistungen (hohen Scores) negativ korrelieren würden.

- Besteht ein Zusammenhang zwischen der Anzahl und dem Zeitpunkt des Auftretens von Mikroembolien und den postoperativen neuropsychologischen Defiziten nach zwei bis vier Tagen / drei Monaten? Diese Fragestellung sollte gezielt in Bezug auf drei (gruppierte) Parameter untersucht werden: 1. Gesamtanzahl von Embolien; 2. speziell gasförmige, ereignisbezogene Embolien; 3. andere (gemischt gasförmige und solide) ereignisbezogene Embolien. Die Hypothesen („H0: Zwischen Anzahl von MES und postoperativen neuropsychologischen Ergebnissen gibt es einen positiven/ keinen Zusammenhang“ vs. „H1: Zwischen Anzahl von MES und postoperativen neuropsychologischen Ergebnissen gibt es einen negativen Zusammenhang“) wurden einseitig formuliert, da anzunehmen war, dass die Anzahl zerebraler Mikroembolien mit kognitiven Testleistungen (hohen Scores) negativ korrelieren würde.
- Welchen Einfluss hat das Auftreten intraoperativ detektierbarer Mikroembolien auf frische Ischämien? Die Hypothesen („H0: Zwischen Anzahl von MES und Vorhandensein/ Anzahl/ Größe ischämischer Läsionen gibt es einen negativen/ keinen Zusammenhang“ vs. „H1: Zwischen Anzahl von MES und Vorhandensein/ Anzahl/ Größe ischämischer Läsionen gibt es einen positiven Zusammenhang“) wurden einseitig formuliert, da anzunehmen war, dass die Anzahl zerebraler Mikroembolien mit Ischämien positiv korrelieren würde.
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Neurodestruktionsmarkern (S100B, NSE) und neuropsychologischen Ergebnissen zu den verschiedenen Messzeitpunkten? Die Hypothesen („H0: Zwischen postoperativen S100B-/ NSE-Werten im Serum und postoperativen neuropsychologischen Ergebnissen gibt es einen positiven/ keinen Zusammenhang“ vs. „H1: Zwischen postoperativen S100B-/ NSE-Werten im Serum und postoperativen neuropsychologischen Ergebnissen gibt es einen negativen Zusammenhang“) wurden einseitig formuliert, da anzunehmen war, dass diese Serumswerte mit kognitiven Scores negativ korreliert wären. Bei Vorliegen bedeutungsvoller Korrelationen sollte darüber hinaus die Trennschärfe, etwa hinsichtlich Sensitivität und Spezifität, von Neurodestruktionsmarkern bestimmt werden.
- Besteht ein Zusammenhang zwischen Neurodestruktionsmarkern (S100B, NSE) und anderen Ergebnisparametern (MES, MRT)? Die Hypothesen („H0: Zwischen postoperativen S100B-/ NSE-Werten im Serum und Vorhandensein/ Anzahl/ Größe frischer ischämischer Läsionen bzw. Anzahl intraoperativer MES gibt es einen negativen/ keinen Zusammenhang“ vs. „H1: Zwischen postoperativen S100B-/ NSE-Werten im Serum und Vorhandensein/ Anzahl/ Größe frischer ischämischer Läsionen bzw. Anzahl intraoperativer MES

gibt es einen positiven Zusammenhang“) wurden einseitig formuliert, da anzunehmen war, dass diese Serumswerte mit den jeweiligen klinischen Ergebnisparametern positiv korreliert wären.

- Welchen Einfluss haben medizinische Risikofaktoren und soziografische Merkmale (etwa Entmarkungsläsionen, Hypertonie, Diabetes mellitus, Alter, Geschlecht, Bildung etc.) auf die neuropsychologischen Veränderungen nach der Bypass-Operation? Können Prädiktoren für das Auftreten neuropsychologischer Defizite nach einer Bypass-Operation bestimmt werden? Die Hypothesen („H0: Zwischen Merkmalen und postoperativen neuropsychologischen Ergebnissen gibt es keinen Zusammenhang“ vs. „Zwischen Merkmalen und postoperativen neuropsychologischen Ergebnissen gibt es einen positiven/ negativen Zusammenhang“) dienen der explorativen Datenanalyse und wurden ungerichtet formuliert.

Darüber hinaus sollten Fragestellungen, die vor allem von prospektivem Interesse sind, erörtert werden:

- Wie lassen sich Versuchspläne zukünftig verbessern? - Gibt es zum Beispiel neuropsychologische Bereiche, die nach Bypass-Operationen umfangreicher oder weniger umfangreich testdiagnostisch berücksichtigt werden sollten? Sind Tests in der Testbatterie redundant? Wie kann man Testbatterien effektiver gestalten?
- Welche zukünftigen Fragestellungen lassen sich aus den vorliegenden Daten ableiten?

2.3 Patientenauswahl

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission an der Universitätsklinik in Giessen in 2003 genehmigt. Durchgeführt wurde eine Beobachtungsstudie mit drei randomisierten Gruppen an 150 Patienten, die unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation an der Herz-Lungen-Maschine Koronararterienbypässe erhielten. Die Rekrutierung der Stichprobe erfolgte anhand einer Liste von Patienten, die elektiv für ACB-Operationen an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim geplant waren. Die Indikation für die Bypass-Operation bestand bei allen Patienten aufgrund einer koronaren Gefäßerkrankung, zumeist einer Zwei- oder Dreigefäßerkrankung. Zunächst wurden die Patienten telefonisch von einem Diplom-Psychologen über die Studie informiert. Bei Interesse erhielten die Patienten eine schriftliche Aufklärung über die Studie. Nach einem persönlichen Gespräch mit einem Arzt, in dem sie ihre Fragen ansprechen konnten, und nach ausreichender Bedenkzeit, konnten die Patienten die Einverständniserklärung für die Studie unterzeichnen. Die Patienten wurden u.a. darauf aufmerksam gemacht, dass die

Teilnahme an der Studie freiwillig erfolgte und zu jedem Zeitpunkt ohne Angaben von Gründen abgebrochen werden konnte. Bevor Patienten in die Studie aufgenommen wurden, hatten ein Arzt und der Diplom-Psychologe geklärt, dass sämtliche Einschlusskriterien erfüllt waren und keine Ausschlussgründe vorlagen. Im Voraus war es jedoch nicht möglich, das Ausschlusskriterium „Kombinationsoperation“ mit Sicherheit zu bestimmen, da während der Operation die Indikation für eine weitere operative Intervention am Herzen festgestellt werden konnte, zumeist handelte es sich dann um Eingriffe an den Herzklappen. Die Ausschlussgründe „höhergradige ($\geq 70\%$) Stenose“ und „Z.n. territorialen Hirninfarkt“ konnten anamnestisch geklärt werden oder durch die präoperativ durchgeführte MR-Gefäß-Angiografie. Alle weiteren Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Gespräch oder per Aktenangabe überprüft. Im Folgenden werden in Stichwörtern die Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt.

Einschlusskriterien

- Elektiver bypasschirurgischer Eingriff (ACB)
- *Informed consent*
- Muttersprache Deutsch (oder perfekt deutschsprachig)

Ausschlusskriterien

- Höhergradige ($\geq 70\%$) Stenose der hirnversorgenden Arterien
- Z.n. territorialem Hirninfarkt oder wesentlichen Hirnparenchymschädigungen
- Z.n. kardiochirurgischem Eingriff an Herz-Lungen-Maschine
- Kombinationsoperation (Klappenersatz, Aneurysmaresektion o.ä.) in gleicher Sitzung oder weitere kardiochirurgische Eingriffe innerhalb der folgenden drei Monate

2.4 Studienablauf

Nach Überprüfung der Ein- und Ausschlusskriterien und unterzeichneter Einverständniserklärung wurde ein umfangreiches Studienprogramm durchgeführt. Die einzelnen Abläufe werden zunächst in Stichpunkten erläutert:

Diagnostik vor der kardiochirurgischen Intervention

- Klinisch-neuropsychologische und medizinspsychologische Diagnostik (Dauer: ca. 1,5 Stunden; Durchführungszeitpunkt: ca. eine Woche bis ein Tag vor der kardiochirurgischen Intervention)

- Zerebrale Magnet-Resonanz-Tomografie von Kopf und hirnversorgenden Arterien (Dauer: ca. 30 Minuten; Durchführungszeitpunkt ca. eine Woche bis ein Tag vor der kardiochirurgischen Intervention)
- Blutabnahme unmittelbar vor Operation zur Bestimmung von Neurodestruktionsmarkern (NSE und S100B im Serum)

Diagnostik während der kardiochirurgischen Intervention

- Transkranielle Dopplersonographie der A. cerebri media zur Mikroemboliedetektion durch eine Ärztin
- Aufzeichnung von Gasbläschenfrequenz und -größe im arteriellen Schenkel mit einer kardiotechnischen Apparatur

Diagnostik nach der Intervention während des stationären Aufenthalts

- Blutabnahme unmittelbar nach der Operation und 48 Stunden später zur Bestimmung von Neurodestruktionsmarkern (NSE und S100B im Serum)
- Zerebrale Magnet-Resonanz-Tomografie des Kopfes zur Nachkontrolle (Dauer: ca. acht Minuten; Durchführungszeitpunkt ca. 48 Stunden nach der kardiochirurgischen Intervention)
- Klinisch-neuropsychologische Diagnostik mit einer verkürzten Testung (Dauer: ca. 10-15 Minuten; Durchführungszeitpunkt ca. 48 Stunden nach der kardiochirurgischen Intervention)

Diagnostik drei Monate nach der kardiochirurgischen Intervention

- Klinisch-neuropsychologische und medizinpsychologische Diagnostik (Testbatterie wie präoperativ, allerdings mit Paralleltestformen soweit verfügbar)
- Erfassen zwischenzeitlich aufgetretener Erkrankungen und Dokumentation anderer medizinischer Daten (ggf. Re-Intervention, kardiologische Beschwerden, Komplikationen)

2.5 Diagnostische Methoden

2.5.1 Neuropsychologische und medizinpsychologische Diagnostik

Mit den Patienten wurde vor der Operation sowie drei Monate nach der Operation eine ausführliche neuropsychologische Testbatterie durchgeführt, die unterschiedliche kognitive Bereiche erfasst. Zwei bis vier Tage nach der Operation wurden die Patienten mit einem neuro-

psychologischen *Screening*-Test am Bett untersucht. Die Diagnostik führte immer derselbe Diplom-Psychologe als Testleiter durch. Bis auf die stationäre Untersuchung am Bett bzw. im Stationszimmer-Tisch des Patienten zwei bis vier Tage nach dem kardiochirurgischen Eingriff fanden alle Erhebungen im selben Büro des Psychologen bei möglichst konstanten Untersuchungsbedingungen statt. Die Tests wurden meistens in der Mittagszeit durchgeführt, früheste Erhebungen fanden morgens gegen 9.30 Uhr, späteste Erhebungen nachmittags gegen 17.00 Uhr statt. Eine exaktere Parallelisierung der Untersuchungszeiten war aus organisatorischen Gründen nicht möglich. Eine Übersicht über die Tests und deren Funktionsbereiche (grob beschrieben) stellt Tabelle 3 dar.

Tabelle 3 Tests und dazugehörige neuropsychologischen Funktionsbereiche

Test	Neuropsychologische Funktionsbereiche
Syndromkurztest (SKT)	Aufmerksamkeit und bildhaftes Gedächtnis (auch exekutive Funktionen)
Zahlen nachsprechen (aus HAWI-R)	Arbeitsgedächtnis
Ruff 2 & 7 Selective Attention Test	Selektive Aufmerksamkeit
Number cancellation (Zahlen durchstreichen)	Selektive Aufmerksamkeit
Nonverbaler Lerntest (NVLT)	Nonverbales Gedächtnis
Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT/ Stroop)	Exekutivfunktionen
Linien nachfahren	Psychomotorik
Zahlenverbindungstest A (ZVT-A)	Aufmerksamkeit, Bearbeitungsgeschwindigkeit
Zahlenverbindungstest B (ZVT-B)	Exekutivfunktionen, Bearbeitungsgeschwindigkeit
Mosaik-Test (aus HAWI-R)	Visuo-konstruktive Funktionen
Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest (VLMT)	Verbales Gedächtnis
Mehrfachwahl-Wortschatztest-B (MWT-B)	Intelligenz
Hospital Anxiety and Depression Scale dt. Version (HADS-D)	Angst und Depression

Anmerkung: HAWI-R = Hamburg Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – revidierte Version

- Der *Syndromkurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen* (SKT) (Erzigkeit, 1992) ist ein sog. *Screening*-Verfahren zur Einschätzung, ob bzw. wie ausgeprägt Einschränkungen in den genannten Funktionsbereichen vorhanden sind. Der Test liegt in fünf Parallelformen vor, von denen drei Versionen in dieser Studie angewen-

det wurden. Die Quantifizierung des Tests erfolgt zunächst in Rohwerten, die jedoch in alters- und intelligenzkorrigierte Normwerte übertragen werden können. In dieser Studie wurden nur die Rohwerte verwendet aufgrund eines möglichen Informationsverlustes durch Normtransformationen. Der SKT besteht aus neun Untertests. Der erste Untertest zeigt auf einem Blatt 12 farbige Abbildungen allgemein bekannter Objekte, die vom Patienten laut benannt werden sollen. Der Testleiter macht den Patienten zunächst darauf aufmerksam, dass er sich nach Möglichkeit während des Benennens die abgebildeten Objekte einprägen sollte. Gemessen wird die Zeit, die der Patient dafür benötigt, alle Objekte zu benennen. (Diese Aufgabe wurde nicht in die Endauswertung aufgenommen. Die Aufgabe „Zahlen vorlesen“ wurde ebenfalls nicht einbezogen. Alle weiteren Subtests des SKT blieben in der Studienausswertung erhalten.) Die zweite Aufgabe besteht darin, die gerade gesehenen Abbildungen unmittelbar zu reproduzieren. Die Gedächtnisleistung wird durch die Anzahl der Auslasser quantifiziert. Der dritte, vierte und fünfte Subtest wird mit einem Magnetbrett mit Zahlen durchgeführt. Zunächst wird der Patient zum Vorlesen der Zahlen aufgefordert. Daraufhin soll er die nummerierten Magnete in arithmetisch aufsteigender Reihenfolge sortieren, indem er die Zahlenmagnete auf gezeichnete Kreisfelder von links nach rechts platziert. Danach wird der Patient instruiert, die Magnete auf die Ausgangsfelder zurückzulegen, auf denen die entsprechenden Zahlen markiert sind. Beim sechsten Untertest wird der Proband zum Zählen eines Symbols (z.B. ein Quadrat) in einer Menge anderer Symbole aufgefordert. Der siebte Untertest ist ein Buchstaben-Interferenz-Test und wird in der folgenden Darstellung separat unter der Abkürzung BIT beschrieben. Die Aufgabe hat konzeptuelle Ähnlichkeiten mit dem *Farbe-Wort-Interferenz-Test* (FWIT) in seiner Inkongruenz-Bedingung. Bei der Bearbeitung solcher Aufgaben ist eine gewisse interne Kontrolle mentaler Prozesse („Exekutivfunktion“) notwendig, um einen dominanten Reiz zu unterdrücken und alternativ einen schwächeren Reiz zu verbalisieren. Die Aufgabe besteht darin, bei dem Vorliegen von zwei Buchstaben den „anderen“ Buchstaben zu nennen, d.h. dort, wo ein „S“ steht, soll der Proband laut „T“ sagen und umgekehrt. Wenn der Proband Fehler macht, wird er vom Versuchsleiter darauf aufmerksam gemacht; er soll den Fehler korrigieren und die Aufgabe fortsetzen. Bei den Aufgaben 3 bis 7 des SKT wird vom Testleiter die Bearbeitungszeit gestoppt. In der achten SKT-Aufgabe wird der Patient erneut nach den anfangs gesehenen und benannten Abbildungen gefragt. Die verzögerte Reproduktionsleistung wird durch die Anzahl der Auslasser quantifiziert, wie auch bei der letzten Aufgabe, dem Wiedererkennen jener 12 Zielabbildungen aus einer Auswahl von 48 Abbildungen. - Der SKT wurde vor allem

wegen seiner praktikablen Anwendbarkeit in die Testbatterie dieser Studie aufgenommen. Der Test wird im Handbuch als ein objektives Instrument beschrieben, dessen Durchführung auf recht hohe Patienten-Compliance stößt, was sich im Laufe dieser Studie bestätigt hat. Da eine kurzzeitig nach dem kardiochirurgischen Eingriff stattfindende Erhebung am Patienten-Bett bzw. auf dem Stationszimmer geplant war, sollte ein Test in der Batterie vorhanden sein, der relativ schnell und ohne Anwendungsprobleme auch bei postoperativ leicht deliranten Patienten eine quantifizierbare Einschätzung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen (sowie, in einem Subtest, exekutiven Funktionen) erlauben würde.

- *Zahlen nachsprechen* ist ein bekannter und klinisch viel benutzter Test, der ursprünglich aus der *Wechsler Memory Scale* (WMS) (Wechsler, 1945, 1987) stammt. Er befindet sich auch im *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene – Revision* (HAWI-R). Für den Subtest findet man Angaben zu Cronbachs Alpha-Reliabilitätskoeffizienten bei $r = 0,65$ (Spreeen & Strauss, 1991). Nachteil dieses Verfahrens (und möglicherweise Grund für die eher niedrige Reliabilität) liegt in potentiell hohen Versuchsleitereinflüssen. Beim Vorsprechen sollte der Versuchsleiter darauf achten, die Zahlen in möglichst gleich monotonen Abständen und *ohne* Sprachrhythmus, etwa durch Zusammenziehen von Zahlen (z.B. „zwei-vier, sieben-drei“ etc.) vorzusprechen; schon eine geringfügige Änderung von Sprachfluss, Intervall und Tempo kann für den Probanden das Nachsprechen der Zahlenreihe leichter oder schwieriger machen. Damit setzt die Vorgabe des Tests Übung beim Versuchsleiter voraus, und es ist von Vorteil, wenn der Test innerhalb einer Studie immer von demselben routinierten Versuchsleiter durchgeführt wird, was bei der vorliegenden Studie der Fall war. Allgemeiner Vorteil des Verfahrens ist die rasche Durchführbarkeit. Gerade bei Untersuchungen am Bett bewährt sich der Test als unkompliziertes Instrument, da keine externen diagnostischen Mittel wie bei Papier- und Bleistifttests verwendet werden. Beim Zahlen nachsprechen gibt es die Variante „vorwärts“ und „rückwärts“, wobei die letztere Variante Funktionen des Arbeitsspeichers und der Konzentration stärker bemüht und eine höhere mentale Kontrolle erfordert. Aufgrund vielseitiger Aufgaben in der Testbatterie, die bereits unmittelbare Gedächtnisleistungen und einfache Konzentrationsfähigkeiten erheben, wurde nur die Rückwärtsversion in die Testung aufgenommen.
- *Ruff 2 & 7 Selective Attention Test* (Ruff, Niemann, Allen, Farrow & Wylie, 1992) ist ein Instrument zur visuellen selektiven Aufmerksamkeit. Wie bei dem - im deutschsprachigen Raum viel verwendeten - Test *d 2* handelt es sich um einen sog. Durchstreichtest. Die *Target*-Reize sind Zahlen, nämlich „2“ und „7“, die aus Reihen von Buchstaben oder Zahlen mit einem einfachen Strich markiert werden sollen. Der Test unterscheidet zwischen

Bedingungen mit automatischer Reiz-Detektion (Zielreize fallen auf, da die Target-Zahlen in einer Reihe von Buchstaben gedruckt sind) und kontrollierter Reiz-Detektion (Zielreize fallen *nicht* auf, da die Target-Zahlen in einer Reihe mit anderen Zahlen gedruckt sind). Für die Studie waren besonders die Differenzwerte zwischen automatischer und kontrollierter Detektion von Interesse, da Erhebungen mit einfacher psychomotorischer Geschwindigkeitskomponente bereits durch andere Tests abgedeckt wurden. Diskrepanzen zwischen den Bedingungen liegen zumeist bei anterioren Hirnschäden vor, und bei rechtshemisphärischen Läsionen fallen die Beeinträchtigungen in diesem Test insgesamt stärker aus. Für die vorliegende Studie wurden zwei Paralleltestformen verwendet. Die Instruktion und Durchführung des Tests erwies sich zumeist als unkompliziert; da das Testmaterial jedoch recht kleingedruckt vorliegt, ist es für Patienten mit unkompensierten visuellen Einschränkungen nicht geeignet. Die Bearbeitung der Aufgabe dauert genau fünf Minuten und stellt somit ebenfalls Herausforderungen bezüglich einer etwas länger aufrechtzuerhaltenden Aufmerksamkeit.

- Der Test *Number cancellation* ist ein weiteres Durchstreichverfahren. Im Gegensatz zu dem oben beschriebenen *2 & 7 Selective Attention Test*, bei dem eine sukzessive Bearbeitung der Zielreize in Zeilen erfolgt, sind die Targets (nämlich die Zahl „6“) dieser Aufgabe durcheinander mit anderen Zahlen auf dem Testbogen verstreut; die Aufgabe setzt somit eine umfangreichere visuelle Exploration voraus. Aufgrund der Kürze der Aufgabe stellt sie keine Anforderungen an länger andauernde Aufmerksamkeitszuwendung. Gestoppt wird die Zeit in Sekunden, die der Proband benötigt, alle Ziffern „6“ auf dem Blatt durchzustreichen. Der Test wurde von Ronald Ruff, dem Autoren des *2 & 7 Selective Attention Tests*, als Teil einer unveröffentlichten sog. *Screeningbatterie* für räumlich-visuelle Funktionen konzipiert, die unter Mitarbeit des Autors der vorliegenden Arbeit in der Neurorehabilitation des St. Mary's Hospital in San Francisco vor mehreren Jahren klinisch erprobt wurde. Die Bearbeitung der Aufgabe dauert gewöhnlich – nach klinischer Erfahrung - auch bei älteren Probanden (über 60 Jahre) weniger als fünfzehn Sekunden, jedoch länger bereits bei leichten visuellen Explorationsdefiziten oder psychomotorischer Verlangsamung.
- Der *nonverbale Lerntest* (NFLT) (Sturm & Willms, 1999) untersucht die Lernfähigkeit nichtsprachlichen Gedächtnismaterials. Der Abruf der gelernten Information aus dem materialspezifischen Speicher erfolgt durch Wiedererkennen. Dem Probanden werden in der Langform 160 und in der Kurzform 120 Karten mit abstraktem Bildmaterial präsentiert. Die eine Hälfte aller Items besteht aus geometrischen, die andere Hälfte aus ungeometri-

schen „kritzelligen“ Formen. Ausgewertet wird die Anzahl der vom Probanden als „wiedererkannt“ benannten Items, unterschieden wird die Anzahl richtiger und falscher Nennungen sowie die Differenz zwischen beiden. Die Rohwerte können nach bildungsspezifischen und alterskorrigierten Normen in Prozentränge und T-Werte umgewandelt werden. In der vorliegenden Studie wurde die Kurzversion verwendet. Angaben zur *Split-Half*-Reliabilität für die Kurzversion liegen bei $r = 0,82$. In die Auswertung flossen nur die Differenzrohwerte ein, da sie den trennschärfsten Parameter darstellen. Nachteil des Tests ist eine fehlende Paralleltestversion.

- Der *Farbe-Wort-Interferenzttest* (FWIT) nach J. R. Stroop (Bäumler, 1985) erhebt in der „Farbe-Wort-Inkongruenzbedingung“ die Selektivität von Reaktionsleistungen gegenüber dominierenden Reaktionstendenzen. Der Test besteht aus drei Versuchsbedingungen; für die vorliegende Studie war der Interferenzversuch von Bedeutung, um exekutive Funktionen zu beschreiben. Aus einer Liste von Farbwörtern soll der Proband immer die Farbe benennen, in der ein bestimmtes inkongruentes Farbwort gedruckt ist, jedoch soll er nicht das Farbwort vorlesen. Aufgezeichnet und ausgewertet wird die Bearbeitungszeit für die gesamte Liste. Während Normwerte im Testmanual nur für die Bearbeitungsdauer angegeben werden, kann zur Ergebnis-Interpretation ebenfalls die Fehlerrate (qualitativ) mit einbezogen werden. Da Fehler nur mit relativ geringer Variabilität in der vorliegenden Stichprobe aufgetreten waren, wurde nur die Bearbeitungsdauer ausgewertet. Für die Prä- und Post-Untersuchung wurden zwei Paralleltestformen verwendet. Angaben zur Retestreliabilität liegen bei $r = 0,93$ relativ hoch.
- *Linien nachfahren* ist ein Prüfverfahren zur psychomotorischen Bearbeitungsgeschwindigkeit und –genauigkeit. Bei diesem Test gibt es zwei Testwerte: die Bearbeitungszeit in Sekunden und den Fehlerpunktwert. Der Proband zeichnet mit dem Bleistift eine Linie innerhalb zweier Begrenzungslinien, die auf dem Testbogen im Zickzack von oben nach unten verlaufen. Zur Ermittlung der Fehlerrate wird eine Auswertungsschablone auf den Testbogen gelegt, ein Raster, das auf dem Bogen sichtbar ist, dient der Ermittlung der Fehlerzahl und Gewichtung der Fehler. Jede Berührung und/oder Überschreitung der Begrenzungslinie wird als Fehler gewertet. Für die Auswertung der vorliegenden Studie wurden die beiden (in z-Werte transformierten) Testwerte (also Bearbeitungszeiten und Fehlerpunkte) gemittelt. Die verwendete Testversion sowie die Testversionen des *Zahlenverbindungstests* stammen aus dem PSE-Syndrom-Test von Schomerus, Weißenborn, Hamster, Rückert & Hecker (1999). Die Testwiederholungszuverlässigkeit (bei gesunden Probanden) wird von den Autoren bei $r = 0,95$ angegeben.

- Der *Zahlenverbindungstest* wurde in den Formen A (Zahlen in aufsteigender Reihenfolge verbinden) und Form B (abwechselnd Zahlen und Buchstaben jeweils in aufsteigender Reihenfolge verbinden) durchgeführt. Während beide Testformen Herausforderungen an die visuelle Exploration stellen, wird in der Literatur speziell die Form A mit den Funktionsbereichen von „Aufmerksamkeit“ und „Informationsbearbeitungsgeschwindigkeit“, die Form B jedoch zusätzlich mit „mentaler Flexibilität“ bzw. „Exekutivfunktionen“ in Zusammenhang gebracht (Jansen, Miaskowski, Dodd, Dowling & Kramer, 2005). Der populäre Test, der ursprünglich Teil einer US-amerikanischen Armee-Testbatterie war, wurde von Reitan und Wolfson (1985) in die Halstead-Batterie übernommen und ist inzwischen einer der meist verwendeten neuropsychologischen Tests, so auch in den meisten Studien zu kardiochirurgischen Effekten auf Hirnfunktionen. Praxiseffekte scheinen nach Angaben einiger Autoren in der Form A stärker als in der Form B aufzutreten, und recht variable Ergebnisse zur Reliabilität der Verfahren sind in der Literatur vorhanden (dazu: Spreen & Strauss, 1991); im PSE-Manual geben die Autoren für beide Formen einen Retest-Reliabilitätskoeffizienten von $r = 0,87$ an.
- Der *Mosaik-Test* aus dem sog. Handlungsteil des *Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene–Revision* (HAWIE-R) (Tewes, 1991) – aktuell *Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene III* (WIE III) - ist ein visuo-konstruktives „Problemlöse“-Verfahren. In der vorliegenden Studie wurden alle neun Designs, die in dem Spiralheft dargeboten werden, eingesetzt. Der Proband hat die Aufgabe, so schnell wie möglich zweidimensionale Muster mit Klötzen nachzubauen (bei den ersten fünf Aufgaben vier Klötze, bei den letzten vier Aufgaben neun Klötze). Zur Auswertung wurden eigene Scores verwendet. Für die Aufgaben 1 bis 5 wurden jeweils vier Punkte vergeben, wenn der Proband in weniger als 30 Sekunden die Figur komplett zurecht gelegt hatte; in weniger als einer Minute wurden drei Punkte, in weniger als 90 Sekunden zwei Punkte und in weniger als zwei Minuten wurde ein Punkt vergeben. Das Vier-Punktesystem wurde bei den Aufgaben 6 bis 9 ebenfalls verwendet, jedoch in Minutenabständen. Ein Abbruch erfolgte nach vier Minuten. Maximal konnten 36 Punkte erreicht werden. Wenn zwei Aufgaben hintereinander nicht gelöst werden konnten, wurde der gesamte Test abgebrochen.
- Bei dem *Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest* (VLMT) (Helmstaedter, Lendt & Lux, 2001) handelt es sich um die weiterentwickelte, deutsche Version vom *Auditory Verbal Learning Test* (AVLT), dessen Ursprungsversion aus dem französischen Sprachraum stammt und von dem Schweizer Psychologen André Rey entwickelt wurde. In zahlreichen, vor allem US-amerikanischen Studien über die klinischen Folgen kardiochirurgi-

scher Eingriffe wurde der AVLT verwendet, und er gehört neben dem Zahlenverbindungstest zu den empfohlenen Verfahren der „Konsens“-Stellungnahme von John M. Murkin und Kollegen (Murkin, Newman et al., 1995). Der VLMT besteht aus einer Lern- und Interferenzliste, die sich jeweils aus 15 Wörtern zusammensetzen. Die Begriffe seien „semantisch unabhängig“, wie die Autoren schreiben (S. 16, Testhandbuch). Weiter gibt es eine Wiedererkennensliste, die alle Wörter der Lern- und Interferenzliste und 20 weitere Wörter enthält. Nach dem Test lassen sich verschiedene Parameter erheben und individualdiagnostisch anhand von alterskorrigierten Normen (nur bis 50 Jahre) vergleichen. Die Parameter, die in die Auswertung dieser Studie übernommen wurden, waren: die Summe der kurzfristigen Gedächtnisleistungen, also die Anzahl aller richtigen Wörter, die der Proband jeweils unmittelbar nach dem Vorlesen der fünf Lerndurchgänge benannte (Listenlernen); die Differenz zwischen der Anzahl der richtig benannten Wörter in Durchgang 5 und Durchgang 7 (dem letzten Durchgang nach längerer Unterbrechung, ca. 35 Minuten, während dessen andere, nichtsprachliche Testverfahren dargeboten wurden); die Anzahl der richtig wiedererkannten Wörter der Wiedererkennensliste (abzüglich der falsch erkannten Wörter, sog. *korrigierte* Wiedererkennensleistung); die Summe falsch positiver Wörter („Konfabulationen“ bzw. semantische oder phonematische Interferenzen) und die Summe der Listen-Interferenzen (Benennen von Wörtern aus der Interferenzliste); die beiden Fehler-Scores wurden als gemeinsamer gemittelter Fehler-Score („Gedächtnis-Selektivität“) zusammengefasst. Somit wurden, zusammenfassend beschrieben, die Lernfähigkeit verbalen Materials, Bereiche von Kurzzeit- und Langzeitspeicher in Bezug auf freien Abruf, längerfristige Wiedererkennensleistung sowie Stabilität und Spezifität der deklarativen Gedächtnisleistungen erhoben und ausgewertet. Angewendet wurden zwei der vier vorliegenden Parallelförmigen, die Formen A und C. Die Retestreliaibilität der verschiedenen Parameter wird zwischen $r = 0,68$ bis $r = 0,87$ im Testhandbuch angegeben.

- Der *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest* (MWT-B) (Lehrl, 2005) ist ein langjährig angewandter Test, inzwischen in der fünften unveränderten Auflage, zur Erfassung allgemeiner Intelligenz. Als Wortschatztest berücksichtigt er die bildungsabhängige, „kristalline“ Intelligenz. Der MWT-B gilt als ein Verfahren, das insensitiv gegenüber Störeinflüssen, etwa hinsichtlich situativer Belastungen, ist. Das Testverfahren gilt darüber hinaus als besonders altersstabil. Eine Untersuchung zur Retestreliaibilität ergab eine Korrelation von $r = 0,87$ nach 14 Monaten Abstand zwischen den Testzeitpunkten. Der Test besteht aus 37 Wortzeilen. In jede Zeile wird ein umgangs-, wissenschaftlich- oder bildungssprachlich bekanntes Wort aus der deutschen Sprache unter vier sinnlose Wörter gestellt. Die Test-

personen haben die Aufgabe, bekannte Wörter wiederzuerkennen und bekannte Wörter von unbekanntem zu unterscheiden; das jeweils bekannte Wort wird durchgestrichen (bzw. unterstrichen). Jedes richtige Wort wird mit einem Punkt bewertet, wobei Zeilen mit mehr als einem durchgestrichenen Wort nicht bewertet werden. Ein Grund für die Anwendung des Verfahrens bestand vor allem darin, das „prämorbid“ (d.h. *präinterventionelle*) Intelligenzniveau zu erheben und als Einflussvariable zu kontrollieren.

- Die *Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version* (HADS-D) ist ein Selbstbeurteilungsfragebogen mit 14 Items und zwei Skalen: Angst und Depression. Die HADS ist als kurzes sog. *Screening*-Verfahren konzipiert, das vor allem in klinischen Settings wie einem Krankenhausaufenthalt Anwendung finden soll. Es ist damit weitaus weniger breit oder speziell angelegt als andere Verfahren zu psychischen Störungen. „Die HADS soll die psychische Beeinträchtigung bei Patienten mit primär somatisch wahrgenommenen Beschwerden erfassen“, so die Autoren der deutschen Version (Herrmann-Lingen, Buss & Snaith, 1995, S. 9). Angaben über die innere Konsistenz nach Cronbachs Alpha liegen für die Angstskala bei $r = 0,80$ und für die Depressionsskala bei $r = 0,81$; als Split-half-Koeffizient nach Spearman-Brown geben die Autoren für die Gesamt-HADS-D $r = 0,88$ an. Untersuchungen zur faktoriellen Validität bestätigen weitgehend die zweifaktorielle Skalenstruktur des Fragebogens. Ein Vorteil bei der klinischen Anwendung der HADS ist das Vorliegen von, an verschiedenen Patientenkollektiven überprüften, klinischen *Cutoff*-Werten für beide Skalen. Für diese Studie war die relativ schnelle und unkomplizierte Quantifizierung von Depressivität und Ängstlichkeit von Bedeutung. Die Symptome können reaktiv bei somatischen Erkrankungen vorhanden sein und potentiell die neuropsychologischen Leistungsergebnisse beeinflussen.
- Die *Desolationseinschätzungliste* (DEL) ist ein Fragebogen zur Orientierung und wurde eigens für diese Studie zusammengestellt. Der Fragebogen befindet sich im Anhang. Die Liste fragt nach Angaben zur Orientierung hinsichtlich Person, Ort, Zeit, Situation (z.B. „Welche Hauptbehandlung wurde durchgeführt?“) und Allgemeines („Wer ist derzeit Bundeskanzler in Deutschland?“). Für richtige Antworten wurden Punkte vergeben. Maximal wurden zwei Punkte vergeben für die richtige Beantwortung von erfahrungsgemäß „schwierigen“ Merkmalen. Für die richtige Beantwortung der meisten Fragen wurde jeweils ein Punkt vergeben, wobei z.B. bei der Abfrage des Datums für den richtigen Tag, den richtigen Monat und das richtige Jahr jeweils ein Teil-Punkt vergeben wurde und somit maximal drei Punkte für das korrekte Datum erreichbar waren. Die Konzeption des Fragebogens richtete sich zum einen nach den Orientierungsfragen der *Neurobehavioral*

Cognitive Status Examination (NCSE) (Kiernan, Mueller, Langston & Van Dyke, 1987) sowie nach Vorschlägen von Expertenurteilen der Ärzte, die an der Studie beteiligt waren, aufgrund klinischer Erfahrungen mit postoperativ deliranten Patienten. Die Abfrage dieser Liste erfolgte einmalig durch den Testleiter am ersten postoperativen Messzeitpunkt. Die Anwendung des Fragebogens diente hauptsächlich der qualitativen Einschätzung des Orientierungsstatus, um ggf. delirante Anzeichen beim Patienten zu Beginn der Diagnostik erkennen zu können. Für den Fragebogen liegen keine Gütekriterien vor, und er wurde nicht weiter klinisch erprobt. Der Test wurde nicht in die Auswertung der Hauptfragestellungen einbezogen. Quantitative Analysen (deskriptive Statistik, Korrelation mit neuropsychologischen Werten) dienten der Hypothesengenerierung und explorativen Beschreibung.

Zuordnung der neuropsychologischen Tests nach Test- und Funktionsbereichen

Die Auswertung der Hauptfragestellung („Interventionsgruppen besser als Kontrollen?“) sowie die Beschreibung der Veränderungen neuropsychologischer Leistungen („post- vs. präoperativ“) sollte gezielt in Bezug auf unterschiedliche neuropsychologische Funktions- bzw. Testbereiche erfolgen. Die oben beschriebenen Tests und Subtestparameter wurden den Funktionsbereichen zugeordnet. Die Zuordnung der Tests orientierte sich v.a. an einer metaanalytischen Studie (Jansen et al., 2005), an vergleichbaren Arbeiten zu post-kardiochirurgischen Auswirkungen auf das Gehirn (Baufreton et al., 2005; Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999), an allgemeinen Angaben über die vorliegenden neuropsychologischen Tests (Spreeen & Strauss, 1991) sowie an Beschreibungen der Funktionsbereiche in Lehrbüchern (Hartje, W & Poeck, 1997; Karnath & Thier, 2003). Im Folgenden werden die Funktionsbereiche sowie die Zuordnung der verschiedenen Testparameter dargestellt. Da die Erörterung theoretischer Konzepte, die den Funktionsbereichen zugrunde liegen, auch Relevanz für die Zuordnung der Tests und somit für die Auswertung und Darstellung der Ergebnisparameter hat, befindet sich diese Darstellung im methodischen Teil dieser Arbeit.

Aufmerksamkeit und Konzentration: Aufmerksamkeit wird in der neuropsychologischen Literatur nicht als einheitliche Funktion beschrieben. Sturm (1997) unterscheidet vier Aufmerksamkeitsfunktionen, die aus zahlreichen Untersuchungen als Faktoren extrahiert wurden: *Aufmerksamkeitsaktivierung (Alertness)*, *längerfristige Aufmerksamkeit/ Daueraufmerksamkeit*, *selektive* bzw. *fokussierte Aufmerksamkeit* und *geteilte Aufmerksamkeit*.

Bei der Aufmerksamkeitsaktivierung unterscheidet Sturm wiederum zwischen toni-

scher und phasischer Aufmerksamkeit. Die tonische Aufmerksamkeit ist durch den physiologischen Zustand des Organismus unter anderem in Abhängigkeit von der Tageszeit bestimmt. Die phasische Aufmerksamkeit ist die plötzliche Zunahme der Aktivierung nach einem bestimmten Reiz, z.B. einem Warnreiz.

Aufgaben zur Daueraufmerksamkeit erfordern, dass die Aufmerksamkeit über längere Zeit einer oder mehrerer Reizquellen zugewandt wird, um auf kleine Veränderungen der dargebotenen Information zu reagieren. Störungen der phasischen Aufmerksamkeit und der Vigilanz können nach Läsionen im Hirnstammteil der *Formatio reticularis* und nach Schädigung der rechten Hemisphäre auftreten (Sturm, 1997).

Die selektive Aufmerksamkeit ist die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf selektive Aspekte einer Informationsquelle zu fokussieren und Reaktionen auf irrelevante Merkmale zu unterdrücken. Die Befunde zur auditiven Aufmerksamkeit („dichotomomes Hören“) führte zu Theorien, denen zufolge man aufgrund eines Filtermechanismus, der auf der Basis physikalischer Merkmale auswählt, nur eine Nachricht zu einer Zeit verarbeiten kann (Broadbent, 1958). Nach der „Attenuations“-Theorie von Treisman (wie berichtet in Müller, 2003) schwächt ein Auswahlmechanismus die Weiterleitung nichtaufgemerkter Informationen lediglich ab, aber eliminiert sie nicht vollständig. Nach einer alternativen Erklärung werden wiederum alle Informationen gleichermaßen verarbeitet und die Auswahl erfolgt erst auf einer späten Verarbeitungsstufe, basierend auf der Relevanz der Nachrichten für die Verhaltenssteuerung. Befunde zur visuellen Aufmerksamkeit führten insbesondere zu sog. *orts-* und *objektbezogenen* Konzepten. Ortsbezogen meint, die Aufmerksamkeit richtet sich als eine Art „*Spotlight*“ auf nur eine Stelle im visuellen Feld und fördert somit die Informationsverarbeitung nur an diesem Ort. Objektbezogen meint, die Aufmerksamkeit wird auf Objekte (nicht Orte) ausgerichtet, und nur ein Objekt kann zu einer gegebenen Zeit verarbeitet werden (zu diesen Theorien: Müller, 2003). Sturm (1997) weist darauf hin, dass weitere Theorien auch zwischen „automatisierten“ und „kontrollierten“ Anteilen bei Aufmerksamkeitsleistungen unterscheiden, wobei nur die kontrollierten Prozesse bewusste Aufmerksamkeitszuwendung und –kapazität verlangen. Störungen der Aufmerksamkeitsselektivität liegen insbesondere vor bei Läsionen von frontothalamischen Verbindungen, des Thalamus, des linken dorsolateralen frontalen Kortexes und - hinsichtlich der visuell-räumlichen Aufmerksamkeitsselektivität - des hinteren Parietalkortexes (Sturm, 1997).

Das simultane Überwachen und Reagieren auf zwei oder mehrere Informationskanäle stellt Anforderungen an die Fähigkeit der geteilten Aufmerksamkeit. Die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit schnell zwischen verschiedenen Informationsquellen wechseln zu lassen, wird

auch als Aufmerksamkeitsflexibilität bezeichnet. Besonders Läsionen des präfrontalen Kortexes und der vorderen Abschnitte des Cingulum können die Fähigkeit zur geteilten Aufmerksamkeit einschränken (Sturm, 1997).

Die Zuordnung der Tests in der Batterie zu bestimmten Theorien der Aufmerksamkeit wäre aufgrund der Komplexität der Konzepte schwer möglich. Anzunehmen wäre auch, dass verschiedene Aufmerksamkeitsfähigkeiten mit anderen Test- und Funktionsbereichen verbunden sind. Unterschieden wurden jedoch Tests innerhalb der Batterie, die eher allgemeine Anforderungen an die Konzentration und Informationsbearbeitung stellen (z.B. das sukzessive Verbinden von Zahlen nach arithmetischer Reihenfolge) und solche, die spezifische Anforderungen an die *selektive* Aufmerksamkeit stellen. Zu letzteren gehören Aufgaben, bei denen explizit auf Targetreize reagiert werden soll bei gleichzeitigem Nichtbeachten interferierender Reize. Unter dem Begriff „allgemeine Konzentration“ wurden somit die Aufgaben Zahlen ordnen/ Zahlen zurücklegen des SKT und der Zahlenverbindungstest Form A zusammengefasst. Unter dem Begriff „selektive Aufmerksamkeit“ wurden die Verfahren Ruff 2 & 7 Selective Attention, Number cancellation und Symbol zählen (aus einer Reihe interferierender Symbole) des SKT zusammengefasst.

Exekutive Funktionen: Unter diesem Begriff wird eine Reihe von Funktionen subsummiert, die wesentlich an Handlungsplanung, -kontrolle, und -steuerung beteiligt sind. Dazu gehören die Exploration eines physikalischen Raums, Planungsprozesse beim Problemlösen, der automatische Abruf von verfügbaren Programmen in Routinesituationen, das Ausführen von Handlungen und die Kontrolle von Handlungen durch einen Rückkopplungsprozess, der einen Vergleich zwischen der aktuellen Handlung und dem Handlungsplan ermöglicht (Karnath & Sturm, 1997). Störungen dieser Prozesse werden als *desexekutives Syndrom* bezeichnet. Solche Beeinträchtigungen finden sich vor allem nach Läsionen des präfrontalen Kortexes, aber auch nach Schädigungen des medialen Thalamus, des Nucleus caudatus sowie des Globus pallidus. Insbesondere Perserverationen, Inflexibilität und Rigidität wurden häufig im Zusammenhang mit frontalen Schäden beschrieben. Aufgrund der besonderen Anforderung an die mentale Flexibilität und an die Bearbeitungskontrolle, werden oftmals in der Literatur der Zahlenverbindungstest Form B und der Farbe-Wort-Interferenztest als Verfahren für Exekutivfunktionen beschrieben (Baufreton et al., 2005; Jansen et al., 2005; Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999). Diese Tests sowie der dem FWIT konzeptuell äußerst ähnliche Buchstaben-Interferenz-Test (BIT) des SKT wurden unter dem Begriff „Exekutivfunktionen“ in dieser Testbatterie zusammengefasst.

Arbeitsgedächtnis: Exekutivfunktionen und Arbeitsgedächtnis scheinen in einem engen Zusammenhang zu stehen (Karnath & Kammer, 2003). Insbesondere Zahlen nachsprechen rückwärts scheint konzeptuell insofern zu exekutiven Funktionen zu gehören, wenn man die speziellen Anforderungen, die diese Aufgabe an die mentale Kontrolle und Flexibilität stellt, berücksichtigt. Anders als die unter „Exekutivfunktionen“ oben beschriebenen Verfahren misst dieser Test jedoch nicht direkt die Bearbeitungsgeschwindigkeit.

Baddeley (1986), wie zitiert in Buchner (2003), unterscheidet drei Komponenten des Arbeitsgedächtnisses: eine *zentrale Kontrolleinheit*, die auch zentrale Exekutive genannt wird, und zwei Subsysteme, die *phonologische Schleife* und den *visuell-räumlichen Notizblock*. In der phonologischen Schleife findet die Verarbeitung akustischer und artikulatorischer Informationen statt. So werden sprachliche Informationen, die visuell präsentiert werden, beim Lesen in einen sprachbasierten, artikulatorischen Code übersetzt und auf diese Weise in der phonologischen Schleife gespeichert. Durch eine Art inneres Sprechen kann die Information in der phonologischen Schleife gehalten werden. Bei Unterbrechung dieses Prozesses, z.B. durch die Aufforderung, eine Reihe von Wörtern schnell hintereinander laut auszusprechen, zerfallen die Gedächtnisspuren in der phonologischen Schleife innerhalb von ein bis zwei Sekunden. Zudem gilt, dass alles, was nicht in zwei Sekunden ausgesprochen werden kann, die Kapazität der phonologischen Schleife übersteigt und somit vergessen wird. Der sog. *Wortlängeneffekt* besagt, dass die Anzahl der Wörter, die im Arbeitsgedächtnis bereitgehalten werden können, von der Länge der Wörter abhängt. Fünf einsilbige Wörter sind leichter zu behalten als fünf viersilbige. Im visuell-räumlichen Notizblock werden visuelle Wahrnehmungen und Vorstellungen verarbeitet. Dieses System kann Objektmerkmale wie Farbe, Form und räumliche Informationen verarbeiten und unterliegt einer ähnlichen Funktionsweise wie die phonologische Schleife. Smith und Jonides (1997), zitiert nach Buchner (2003), fanden Hinweise darauf, dass den angenommenen Subsystemen verschiedene neuronale Strukturen zugrunde liegen. Sie berichteten über erhöhte linkshemisphärische Aktivität im Broca-Areal, im Frontallappen und im posterioren Parietallappen für eine Aufgabe, der visuell-sprachliche Informationen zugrunde lagen. Die Bearbeitung einer vergleichbaren Aufgabe mit visuell-räumlichen Informationen ging dagegen mit erhöhter rechtshemisphärischer Aktivität im präfrontalen und prämotorischen Kortex, im Parietallappen und im Okzipitallappen einher. Bei der Erinnerung nicht-räumlich-visueller Objekteigenschaften hingegen, konnte erhöhte Aktivität vor allem im linken parietalen und inferioren temporalen Kortex verzeichnet werden.

Beide Subsysteme sollen laut Baddleys Modell des Arbeitsgedächtnisses von der zentralen Exekutive kontrolliert werden. Kontrolle heißt in diesem Fall, dass Verarbeitungsprioritäten vergeben werden, Routineprozesse bei Bedarf unterbrochen werden, nicht routinierte Prozesse überwacht werden, Handlungsprozesse mit Handlungszielen verglichen werden usw. Die zentrale Exekutive kann demnach als eine Art Aufmerksamkeitssystem für alle Prozesse bezeichnet werden, die dem Arbeitsgedächtnis zugerechnet werden können, die aber weder der phonologischen Schleife noch dem visuell-räumlichen Notizblock zuzuordnen sind (Buchner, 2003).

Baddley entdeckte jedoch mit der Zeit Gedächtniseffekte, die mit dem Drei-Komponenten-Modell allein nicht mehr erklärbar waren. So umfasst die normalerweise angenommene Gedächtnisspanne fünf bis sieben *Chunks* (Teile). Haben die einzelnen Teile jedoch einen bedeutsamen Zusammenhang, so können ca. 16 Chunks enkodiert werden. Die ursprüngliche Annahme, dass das Langzeitgedächtnis an diesem Gedächtniseffekt beteiligt ist, musste verworfen werden, da sich Menschen, deren Kurzzeitgedächtnis geschädigt, das Langzeitgedächtnis jedoch intakt ist, nur ca. fünf Chunks merken können. Dies veranlasste Baddley zur Erklärung dieses Effektes seinem Modell den „episodischen Puffer“ hinzuzufügen. Dabei handelt es sich um ein multimodales Speichersystem, das sowohl visuelle als auch phonologische Informationen in Form von „Episoden“ speichern kann, das jedoch nur von begrenzter Kapazität ist.

Visuelles Gedächtnis: Das visuelle Gedächtnis besteht aus mehreren Gedächtnissystemen mit unterschiedlichen Eigenschaften und lässt sich nach Palmer (1999) in drei Hauptkomponenten gliedern. Im *ikonischen Gedächtnis* können für sehr begrenzte Zeit (im Allgemeinen kürzer als eine Sekunde) relativ große Informationsmengen gespeichert werden, die jedoch sehr schnell verblässen oder durch nachfolgende Informationen verdrängt werden. Im *visuellen Kurzzeitgedächtnis* werden Informationen für Minutenbruchteile bis ca. einer Minute gespeichert. Dauerhafter wird die Information im *visuellen Langzeitgedächtnis* niedergelegt. Dort kann sie zum Teil noch nach Jahren abgerufen werden kann. Das visuelle Langzeitgedächtnis bildet zudem den Sitz visueller Repräsentationen, die benutzt werden, um wahrgenommene Objekte zu kategorisieren (Gegenfurtner, Walter & Braun, 2008). Die Art und Weise, wann und wie die Gedächtnissysteme eingesetzt werden, ist der jeweiligen Situation angepasst. Für die Orientierung in der Umwelt ist u.a. erforderlich, dass das Wahrgenommene in bestimmte Objektkategorien eingeordnet werden kann, wobei die im Langzeitgedächtnis ge-

speicherten Informationen dazu beitragen, dass bekannte Objekte schnell identifiziert werden können.

Die Gedächtnisaufgaben mit bildhaftem Material - dazu gehören die Gedächtnis-Untertests des SKT und der NVLT - wurden zum visuellen Gedächtnis zugeordnet. Es wäre sinnvoll, zwischen visuellem Kurzzeit- und Langzeitgedächtnis zu unterscheiden. Der unmittelbare Abruf der gerade gesehenen Bilder im SKT würde vermutlich Funktionen des visuellen Kurzzeitgedächtnisses erheben. Die Reproduktion und das Wiedererkennen von Bildern nach Verzögerung im SKT würden dagegen Langzeitfunktionen des visuellen Gedächtnisses erfassen.

Verbales Gedächtnis: Für das verbale Gedächtnis gilt wie für das visuelle Gedächtnis, dass eine Unterscheidung zwischen Lang- und Kurzzeitgedächtnis sinnvoll ist. Eine Einschränkung des verbalen Kurzzeitgedächtnisses hinsichtlich der Merkspanne wird als *nicht charakteristisch* für ein amnestisches Syndrom angesehen (Hartje, W. & Sturm, 1997a). Patienten selbst mit schweren Beeinträchtigungen des Langzeitgedächtnisses weisen oft eine normale Leistung etwa bei der Merkspanne (zumeist fünf bis sieben Chunks) auf und zeigen beim Listenlernen den *Recency*-Effekt, der als Hinweis auf ein intaktes Kurzzeitgedächtnis angesehen wird. Aus neuroanatomischer Sicht scheint das Kurzzeitgedächtnis ebenfalls andersartig als das Langzeitgedächtnis organisiert zu sein. So urteilt Markowitsch (2003, S. 473): „Das Kurzzeitgedächtnis ist ein zeitlich und was seine Repräsentation auf Hirnebene betrifft, distinkter Prozess, der vor allem (aber mit Sicherheit nicht ausschließlich) an parietale und präfrontale Bereiche des Neokortex geknüpft ist.“ Das Langzeitgedächtnis wird dagegen mit dem medialen Temporallappen, insbesondere dem Hippocampus und medialen Zwischenhirnstrukturen (Mammilliarkörper, medialer Thalamus) in Verbindung gebracht (Markowitsch, 2003).

Weiter lassen sich unterschiedliche Ebenen des deklarativen Gedächtnisses differenzieren (dazu: Buchner, 2003; Markowitsch, 2003). *Lernen/ Enkodierung* beutet, dass neue Informationen eingespeichert werden. *Konsolidierung/ Behalten* ist das Bewahren von Informationen durch regelmäßigen Abruf. *Erinnern/ Abruf* meint die Reproduktion oder Rekonstruktion von Gedächtnisinhalten.

Die Durchgänge 1-5 des VLMT-Listenlernens beanspruchen sowohl Fähigkeiten des verbalen Arbeitsspeichers/ Kurzzeitgedächtnisses sowie des Lernens durch wiederholte Darbietung derselben Wort-Items und somit des deklarativen Langzeitspeichers. Der freie Abruf nach über 30 Minuten Verzögerung sowie das anschließende Wiedererkennen der richtigen

Wörter aus einer Auswahlliste stellt Anforderungen an die Erinnerung und setzt eine gewisse Konsolidierung des gelernten Materials voraus.

Darüber hinaus interessierte in dieser Studie gesondert der Effekt von „Intrusionsfehlern“ – d.h. das „Eindringen“ (semantisch oder phonematisch ähnlicher) falsch positiver Begriffe - und von Interferenzfehlern (Begriffe aus der Interferenzliste), die auf Einschränkungen der *Selektivität* des Gedächtnisses hinweisen können.

Psychomotorik: Motorische Leistungen, wie sie bei zielgerichteten Handbewegungen vorkommen, gelten als sehr komplex aufgrund der Vielschichtigkeit der geometrischen, mechanischen und anatomischen Randbedingungen (Thier, 2003). Daher wird dem Gehirn eine enorme „Rechenleistung“ abverlangt, da es die Bewegungen planen muss, die durch kinematische Größen wie z.B. Handposition und –geschwindigkeit als Funktion der Zeit charakterisiert sind. Die Bewegungen müssen danach durch adäquate Muskelkontraktionen umgesetzt werden. Die Ausführung der Bewegung wird wiederum vom Gehirn kontrolliert. Das Gehirn wird dieser Aufgabe gerecht, indem es die Komplexität und somit die Anforderung an seine Rechenleistung „reduziert“. Eine Bewegungsplanung wird vor Beginn der Bewegung erstellt und die Merkmale der auszuführenden Bewegung werden festgesetzt. Intentionen bewirken, dass der Zielzustand einer ausgeführten Bewegung bereits bei der Bewegungsplanung berücksichtigt wird (Elsner & Prinz, 2003). Kognitive Mechanismen und Prozesse, die an der Planung, Initiierung und Ausführung *willkürlicher* Bewegungen beteiligt, erzeugen ein Bewegungsmuster, das dazu geeignet ist, ein angestrebtes Handlungsziel effektiv zu erreichen. Die Verarbeitungszeit, die für die Vorbereitung einer Reaktion benötigt wird, hängt unter anderem von der Komplexität und von der geforderten Genauigkeit der Bewegung ab. Die Reaktionszeit verringert sich, wenn Merkmale der Bewegung im Voraus bekannt sind (Elsner & Prinz, 2003).

Der Bereich „Psychomotorik“ wurde durch den Test Linien nachfahren geprüft. Dieser Test stellt Anforderungen an die Auge-Hand-Koordination und an die Hand-Motorik (ausschließlich der dominanten Hand). Die Versuchsperson muss einen Handlungsplan erstellen, der die Komponenten sowohl von Genauigkeit der auszuführenden Bewegung als auch von Geschwindigkeit berücksichtigt, da der Test unter Zeitdruck durchgeführt wird.

Räumlich-konstruktives Vermögen: „Bildliches Vorstellen ist keine Fähigkeit, die als Ganzes von einer umschriebenen Hirnläsion ausgelöscht werden könnte“, schreibt Goldenberg (1997, S. 251). Vielmehr können Vorstellungen von Farben, Formen, Gesichtern und räumli-

chen Verhältnissen unabhängig voneinander verarbeitet werden bzw. gestört sein. Dissoziationen zwischen bildlichem Vorstellen und visuellem Erkennen wurden ebenfalls nachgewiesen und können, so Goldenberg (1997), daher kommen, dass sie verschiedene Ansprüche an explizites und implizites Wissen über das Aussehen von Dingen stellen. Nach Kerckhoff (2003) lassen sich Störungen der visuellen Raumorientierung in vier Bereiche unterteilen. Dazu gehört die *räumlich-perzeptive Leistung*, worunter die Fähigkeit zur Wahrnehmung der visuellen Vertikalen oder visuellen Geradenausrichtung, die Längen-, Distanz- oder Positionswahrnehmung sowie die Fähigkeit zur Erkennung eines Neigungswinkels zweier Linien oder Gegenstände zählen. Der zweite Bereich umfasst die *räumlich-kognitive Leistung*. Dazu rechnet man Fähigkeiten, die über die reine räumliche Wahrnehmungsleistung hinaus eine mentale Raumoperation ohne einen perzeptiven Vergleich erfordern. Beispiele sind die mentale Rotation von Gegenständen, Perspektivenwechsel, Spiegelung usw. Klinische und funktionell-bildgebende Verfahren weisen auf die Bedeutung parietaler Hirnregionen für solche Leistungen hin (Kerckhoff, 2003). Der dritte Bereich beschreibt die *konstruktive Apraxie*. Als konstruktive Apraxie werden Störungen bezeichnet, bei denen die räumliche Form des Werkes misslingt, ohne dass eine Apraxie der einzelnen Bewegungen vorläge. Kleist (1923) - zitiert nach Hartje und Sturm (1997b) -, der den Begriff „konstruktive Apraxie“ prägte, sah das wesentliche Merkmal dieser Störung in der *Integration* visueller und kinästhetischer Informationen, die die Voraussetzung konstruktiver Tätigkeiten bildet. Nach Kleist liegt konstruktive Apraxie nur vor, wenn die Formauffassung bzw. die Fähigkeit der räumlichen Wahrnehmung intakt oder jedenfalls nicht komplett gestört ist. Isolierte konstruktiv-apraktische Störungen ohne gleichzeitiges Vorliegen räumlich-perzeptiver oder -kognitiver Defizite sind allerdings sehr selten nachzuweisen (Hartje, W. & Sturm, 1997b). Eine einheitliche lokalisatorische Zuordnung ist darüber hinaus nicht möglich. Zum einen wird die Dominanz der nichtsprachdominanten, rechten Hemisphäre für räumlich-visuelle Wahrnehmung und Verarbeitung inzwischen zum Teil in Frage gestellt; zum anderen wurden konstruktiv-apraktische Störungen sowohl bei linkshemisphärischen (in der Minderheit) als auch bei rechtshemisphärischen (in der Mehrheit) Läsionen nachgewiesen. In beiden Hemisphären konzentrieren sich die kritischen Läsionen auf retrorolandische Regionen (meist den Gyrus supramarginalis) sowie Teile der hinteren ersten Temporalwindungen (Hartje, W. & Sturm, 1997b).

Für die Quantifizierung konstruktiv-apraktischer Fähigkeiten stehen neben verschiedenen Zeichentests Zusammenlege-Verfahren wie der Mosaik-Test zur Verfügung, der in der vorliegenden Studie verwendet wurde. Der vierte Bereich bezieht sich auf *räumlich-topografische Leistungen*. Topografische Orientierungsleistungen bezeichnen Navigationsfä-

higkeiten im vorgestellten oder realen *dreidimensionalen* Raum. Störungen dieser Funktion treten nach unilateralen rechts- oder linksseitigen (para)hippocampalen Läsionen auf und äußern sich in räumlicher Desorientierung, vor allem auch bei Dunkelheit und veränderter Perspektive sowie im Verkennen von Landmarken (Kerckhoff, 2003).

2.5.2 *Transkranielle Dopplersonografie*

Transkranielle Dopplersonografie (TCD) der linken A. cerebri media zur Emboliedetektion wurde mit einem 2,0/ 2,5 MHz TCD-Gerät (EmboDop, DWL, Sipplingen) durchgeführt. Die Aufzeichnung von Mikroembolisationen (MES) begann 10 Minuten vor Legen der Aortenkanüle und dauerte bis 10 Minuten nach Entfernen der Kanüle. Digitale Marker wurden gesetzt nach folgenden Ereignissen: 1) Legen der Aortenkanüle, 2) HLM-Start, Aorta abklemmen, Einlegen des Embol-X-Filters (zusammengefasst wegen zeitlicher Überschneidung), 3) Blutprobenentnahmen aus der HLM (Summe aller MES nach allen Entnahmen wurde ausgewertet), 4) Aortenklemme abnehmen, 5) Tangentialklemme ansetzen (partielles Klemmen der Aorta für Anastomosen), 6) Tangentialklemme abnehmen, 7) HLM-Ende und 8) Entfernen der Aortenkanüle. Die digital gespeicherten TCD-Signale wurden von einem erfahrenen Beobachter ausgewertet. Mikroembolische Signale wurden identifiziert durch ihre typisch visuelle Erscheinung auf der Spektralanzeige und ihre Geräuschcharakteristik nach neurologischen Konsens-Kriterien (Ringelstein et al., 1998). Eine Teilstichprobe der Daten wurde darüber hinaus von einem zweiten Beobachter ausgewertet zur Bestimmung der Zwischenbeobachter-Reliabilität (Schoenburg et al., 2006). In die statistische Auswertung wurden die MES-Gesamtanzahl und ereignisbezogene MES-Raten aufgenommen. „Ereignisbezogene MES“ bedeutet die Anzahl von MES 180 Sekunden nach den digitalen Ereignismarkern.

2.5.3 *Mikroemboliedetektion im arteriellen Schenkel*

Automatische Mikroemboliedetektion wurde im arteriellen Schenkel des HLM-Systems durchgeführt. Der Apparat (UBC, Converganza, Vaduz, Liechtenstein) zählte Mikrobläschen mit einem Durchmesser von 10 bis 120 µm. Die Messung gilt als reliabel und wird durch Partikel (etwa Mikrothromben oder Blutelemente) nicht beeinflusst (Urbanek & Tiedtke, 2002). In der DBT-Gruppe wurde ein zusätzlicher Doppler-Kanal verwendet, um MES vor und hinter der DBT zu entdecken. Die Offline-Auswertung wurde von einem erfahrenen Techniker durchgeführt.

2.5.4 Radiologie

Eine zerebrale Magnet-Resonanz-Tomografie des Kopfes wurde mit einem 1,5 T-Gerät (SONATA; Siemens, Erlangen) etwa eine Woche bis ein Tag vor sowie zwei bis vier Tage nach der Operation durchgeführt. Erhoben wurden Bilder mit einem Vier-Sequenz-Protokoll mit einer maximalen Adaptation der Sequenzparameter. Die erste Sequenz des MRT-Protokolls war eine Protonen- und eine T2-gewichtete Turbo-Spin-Echo [TSE]-Sequenz (Wiederholungs-Zeit [TR] = 2375-3000 ms, Echo Zeit [TE] = 16/98 ms, Turbo-Faktor = 8, Schnitte = 20, Schnitt-Breite = 6 mm, Matrix = 190 x 256 Pixel, FOV = 210-230 mm, Aufnahmen = 1, resultierende Aufnahme-Zeit = 2,01 vs. 1,36 Min.). Die zweite Sequenz war eine T1-gewichtete Turbo-Spin-Echo-Sequenz (TR = 570 ms, TE = 14 ms, Turbo-Faktor = 8, Schnitte = 19, Schnitt-Breite = 6 mm, Matrix = 192 x 256, FOV = 210-230 mm, Aufnahmen = 1-2, resultierende Aufnahme-Zeit = 3,42 vs. 1,53 Min.). Für eine bessere Darstellung von Läsionen der weißen Substanz wurde eine T2-gewichtete Turbo-Inversions-Recovery-Sequenz [TIRM] mit Unterdrückung des Liquor-Signals verwendet (TR = 8000-9000 ms, TE = 119 ms, Inversions-Zeit = 2500 ms, Schnitte = 19, Schnitt-Breite = 6 mm, Matrix = 192 x 256, FOV = 210-230 mm, Aufnahmen = 1, Aufnahme-Zeit = 4,03-3,36 Min.). Die vierte Sequenz beinhaltete eine diffusionsgewichtete Echo-Planar Bild-Sequenz (TR = 4657 vs. 4000 ms, TE = 110 ms, Matrix = 96 x 128, FOV = 230 mm, Schnitt-Breite = 6 mm, Aufnahme-Zeit = 0,32 Min., Gradienten der b-Werte: 0, 500, 1000 s/mm²). Die ersichtlichen Diffusions-Koeffizienten (*apparent diffusion coefficients* = ADC) wurden für jedes Pixel berechnet, danach mit einer Graustufe korreliert und abschließend zu einer ADC-Karte zusammengefügt.

Die präoperative Untersuchung diente der Bestimmung des Zustandes bezüglich potentiell vorbestehender Läsionen des Gehirns und dem Ausschluss höhergradiger Stenosen der hirnversorgenden Gefäße. Die postoperative Untersuchung diente der Bestimmung frischer ischämischer Läsionen, darstellbar durch die diffusionsgewichteten Sequenzen. Die MRT-Bilder wurden Prof. Dr. Bachmann, Leiter der diagnostischen Radiologie der Kerckhoff-Klinik sowie von seinen Mitarbeitern, Fachärzte der Radiologie, ausgewertet. Die Auswertungen erfolgten nach folgenden Kriterien:

- Präoperative vaskuläre Läsionen: Schicht für Schicht wurde das T2-gewichtete axiale MRT-Bild nach Entmarkungsherden (meist im Marklager des Großhirns), alten lakunären Defekten und winzigen Punktddefekten (ca. 1-2 mm groß, meist in den Basalganglien) durchmustert. Die Fläche einer Läsion wurde planimetriert und in mm² angegeben. Die einzelnen Läsionsflächen wurden zu einer Gesamtfläche summiert. Eine Gesamtfläche bis 100 mm² wurde als „Normalbefund“ (Kodierstufe 0) kodiert. Eine Gesamtfläche bis 1000

mm² wurde als „leichte vaskuläre Entmarkungserkrankung“ (Kodierstufe 1) und über 1000 mm² als „schwere vaskuläre Enzephalopathie“ (Kodierstufe 2) definiert.

- Postoperative ischämische Läsionen: Das diffusionsgewichtete Bild wurde nach hyperintensen Flecken durchmustert, die Größe und Lokalisation der Läsion bestimmt. Kodiert wurde das Nichtvorliegen/ Vorliegen (Kodierstufen 0,1) einer Läsion als dichotome Variable. Als quantitative, stetige Variablen wurden die Anzahl der Läsionen und die Läsionsvolumina bestimmt. Das Volumen wurde bei kugeligen Läsionen nach den Achsen als Rotationsellipsoid geschätzt (lange Achse x kurze Achse x kurze Achse x 0,54) bzw. bei großen Infarkten nach der Flächensummationsmethode planimetriert. Der ADC-Wert der Läsion wurde aus der ADC-Map per Cursor abgegriffen.
- Arteriosklerose der Kopf- und Halsarterien: Vollständig und glatte, in der MR-Angiografie begrenzte Gefäße wurden als „Normalbefund“ (Kodierstufe 0) kodiert. Bei umschriebenen Stenosen und Nachweis von Plaques wurde der Befund als „vorhandene Arteriosklerose“ (Kodierstufe 1) definiert. Hämodynamisch relevante, $\geq 70\%$ ige Stenosen der Halsgefäße wurden nicht kodiert, sondern ausgeschlossen (siehe „Ausschlusskriterien“, Punkt 2.3 *Patientenauswahl*).
- Zerebrale Atrophie: Fehlende qualitative Zeichen einer Atrophie wurden als „Normalbefund“ (Kodierstufe 0) kodiert. Bei jeder Diskrepanz, d.h. bei erweiterten Ventrikeln oder vertieftem Hirnwindungsrelief, wurde Kodierstufe 1 als „vorhandene zerebrale Atrophie“ vergeben.

Neben der neuroradiologischen Diagnostik wurden von einem Facharzt weitere Daten von bildgebenden Verfahren ausgewertet:

- Arteriosklerose der thorakalen Aorta: Röntgenbilder, in denen die thorakale Aorta beurteilbar waren, wurden ausgewertet und mit einer dreistufigen Kodierung beschrieben. Wenn im Thoraxbild in zwei Ebenen in Inspiration und im Stehen die Aorta durchgehend ein normales Kaliber und keinerlei Kalkplaques zeigte, wurde das als „Normalbefund“ (Kodierstufe 0) notiert. Sobald fokale Verkalkungen oder Aortenektasie ($> 3,5$ cm) nachweisbar war, wurde das als „leichte Arteriosklerose“ (Kodierstufe 1) beschrieben. Bei durchgehend massiver Verkalkung wurde Kodierstufe 2 „starke Arteriosklerose“ notiert.
- Herzinsuffizienz im Röntgenbild: Das präoperative Röntgenbild des Thorax wurde in zwei Ebenen nach dilatierten Herzkammern oder Stauungszeichen durchsucht und dichotom kodiert (Negativ-/Positivbefund, Kodierstufen 0 und 1).

Die Angaben zu der radiologischen Auswertung von MRT und Röntgendiagnostik erfolg-

ten nach Absprache und privater Korrespondenz mit Prof. Dr. Bachmann (2006).

2.5.5 Laborparameter

Zur Bestimmung sog. Neurodestruktionsmarker wurden vor, unmittelbar nach der Operation sowie 48 Stunden später den Patienten Serumsproben abgenommen. Ausgewertet wurden die Proben im Labor nach den üblichen Standardverfahren (Georgiadis et al., 2000) hinsichtlich zweier Bio-Marker, dem *S100B-Protein* und der *neuronenspezifischen Enolase* (NSE).

Die Proteine der Multigen-Familie S100 sind Kalzium-bindende Proteine mit niedrigem Molekulargewicht (9-13 kDa) und einer Vielzahl von zellulären Funktionen. Die S100B-Proteine werden u.a. in Gliazellen, aber auch in Adipozyten (Fett), Melanozyten (Haut) und Chondrozyten (Knorpelzellen) exprimiert. Nach einer Hirnläsion wird eine Freisetzung von S100B-Protein aus Gliazellen und ein Anstieg der Blutkonzentration von S100B angenommen (Snyder-Ramos et al., 2004). Unklar ist bislang die Sensitivität und Spezifität von S100B als diagnostischer Parameter. Die NSE kommt in verschiedenen Isoformen in den Neuronen des zentralen und des peripheren Nervengewebes sowie in neuroendokrinen Geweben vor. Es handelt sich um ein Enzym des Glukose-Stoffwechsels. NSE dient sowohl als Tumormarker bei kleinzelligen Bronchialkarzinomen als auch als Neurodestruktionsmarker. Bei verschiedenen Hirnschäden, etwa durch zerebrovaskuläre Ereignisse, kommt es aufgrund der Freisetzung der NSE aus Neuronen zu einem messbaren Anstieg der Enolasekonzentration im Serum und Liquor (Isgro, Schmidt, Pohl & Saggau, 1997).

2.5.6 Soziografische und medizinische Anamnese/Befunddokumentation

Eine Vielzahl von personenbezogenen Parametern wurde erhoben und dokumentiert. Die Daten wurden hauptsächlich aus der Patientenakte zusammengetragen, einige Daten wurden im Gespräch bzw. in Fragebögen erfragt. Die Patientenfragebögen sind im Anhang beigefügt. Das Datenblatt (ebenfalls im Anhang), in dem medizinische Daten eingetragen wurden, war von Medizinern vor Beginn der Studie zusammengestellt worden. Die soziografischen und medizinischen Merkmale wurden quantitativ als stetige bzw. kategoriale Variablen gespeichert oder qualitativ dokumentiert. Die relevanten quantitativen Merkmale sind in der Stichprobenbeschreibung (Tabelle 4, Ergebnisteil, Punkt 3.1) dargestellt. Die qualitativen Merkmale (zuletzt ausgeübter Beruf, subjektive Patienten-Berichte über das Vorliegen körperlicher/psychischer Beschwerden) wurden vom Neuropsychologen vermerkt und dienten der beschreibenden Darstellung und Einschätzung der individuellen Testleistung.

2.6 Interventionsverfahren

2.6.1 Luftfalle DBT

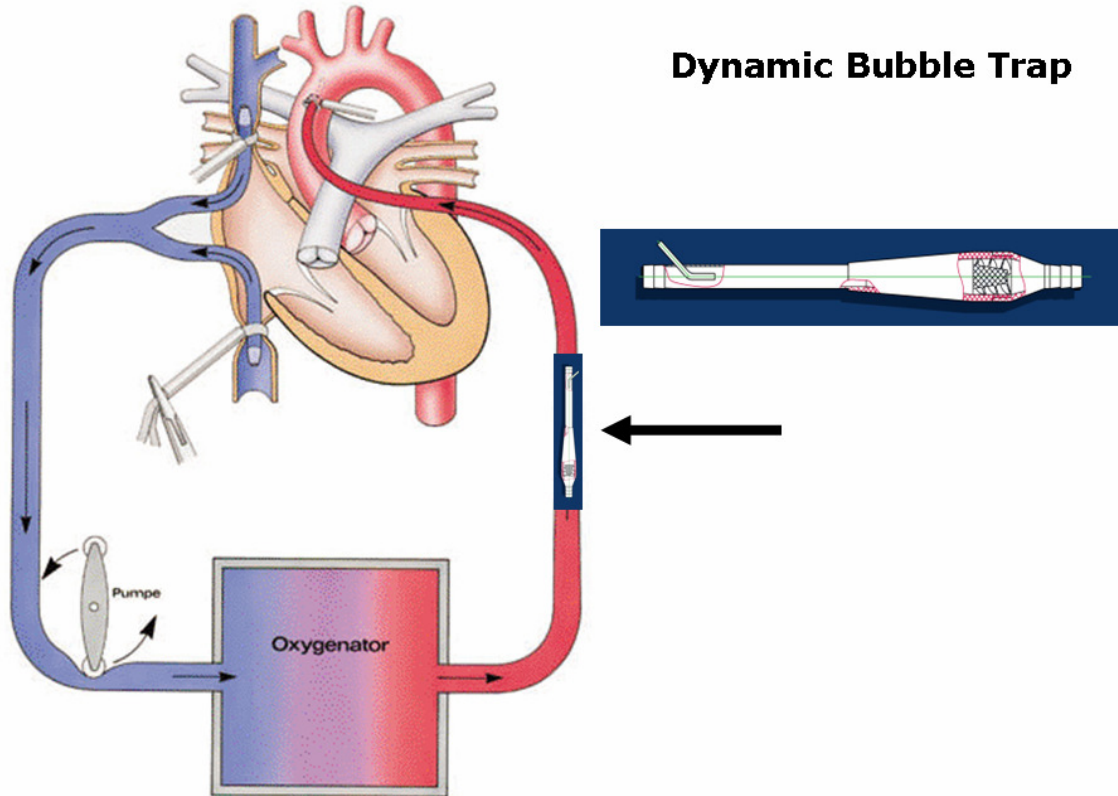


Abbildung 4 DBT wird in den arteriellen Schenkel der HLM platziert

Quelle DBT-Grafik: www.kerckhoff-klinik.de

Eine Gruppe erhielt als Intervention die sog. *dynamic bubble trap* (DBT, HPmedica, Augsburg, Germany). Diese Apparatur stellt eine „Gasblasenfalle“ dar, die im arteriellen Schenkel zwischen dem arteriellen Micron-Filter und der Arterienkanüle platziert wird und eine Reduktion der durch die Herz-Lungen-Maschine verursachten Gasblasen im arteriellen Schenkel bewirken soll (Abbildung 4). Der tubulär geformte Filter (siehe Abbildung 5) besteht aus einem 3/8-in-Einführkanal, einer Separationskammer, einem Röhrchen mit einem 3/8-in-Ausführkanal, und einem seitlichen Auffang-Shuft. In der Separationskammer befindet sich eine Drei-Kanal-Helix. Das Blut passiert durch die Helix und wird durch sie in einen Rotationsfluss versetzt. Durch die Form der Separationskammer verursachen die Zentrifugalkräfte, dass die Gasbläschen in die Mitte der Flusslinie strömen. So befindet sich in dem Ausführkanal dann der größte Prozentanteil aller Gasbläschen exakt im Zentrum der Flusströmung. Der seitliche Auffang-Shuft, welcher sich im Zentrum des distalen Röhrchenendes befindet, lenkt

den Blutstrom mit allen zentralströmenden Gasbläschen nach außen in das Kardiotomie-Reservoir. Die DBT ist medizintechnisch in Deutschland für Operationen an der Herz-Lunge-Maschine zugelassen.

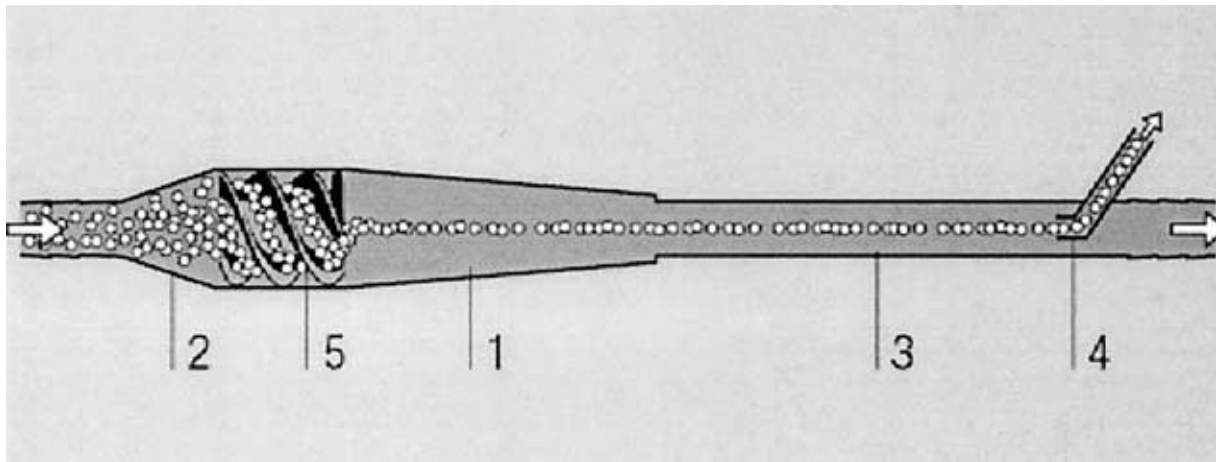


Abbildung 5 DBT im Detail. 1 – Separationskammer; 2 – 3/8-in Einführkanal; 3 – 3/8-in Ausführkanal; 4 – seitlicher Auffang-Shuft; 5 – 3-Kanal-Helix

Quelle: Schoenburg et al. (2003)

2.6.2 Embol-X-Filterkanüle

In der zweiten Interventionsgruppe wurde der sog. *Embol-X-Filter* (Embol-X, Mountain View, CA, USA) verwendet (Abbildung 6). Dieser aufspannbare Arterienfilter wird durch eine Seitenöffnung in eine Intra-Aortenkanüle platziert. Der Filter besteht aus einem Heparin ummantelten Polyester-Netz mit einer Porengröße von 120 µm und ist in fünf verschiedenen Größen zwischen 2,2 bis 4,0 cm erhältlich. Die Größe wurde gewählt anhand des Arterien-durchmessers des Patienten. Aufgabe des Filters ist das Abschirmen von festen Partikeln arteriosklerotischen Materials, die durch mechanische Ruptionen während des chirurgischen Eingriffs freigesetzt werden können. Durch die Filterung sollen die winzigen Bröckchen vor einem Fluss aufwärts der ascendierenden Aorta und damit in Richtung der zerebralen arteriellen Blutgefäße zurückgehalten werden. Der Embol-X-Filter ist medizintechnisch in Deutschland zugelassen.

2.6.3 Standardverfahren als Kontrolle

Eine weitere Gruppe wurde mit einem ACB-Standard-Verfahren operiert ohne einer der beiden beschriebenen Filter bei sonst identischem chirurgischen Protokoll. Diese Stichprobe diente als gemeinsame Vergleichsgruppe, gegen die beide Interventionsarme in Bezug auf die Hypothesen der Fragestellungen statistisch überprüft wurden.

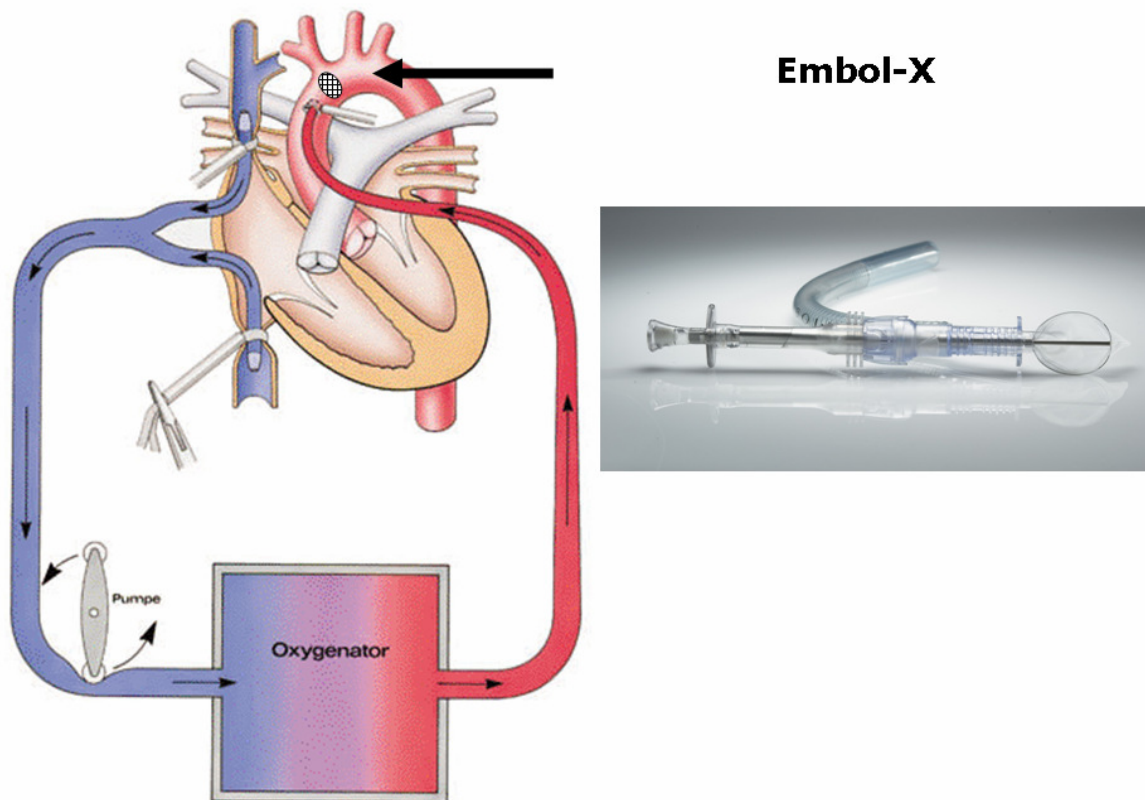


Abbildung 6 Der aufspannbare Embol-X-Filter wird mit einer Kanüle in die Aorta platziert

Quelle Embol-X-Filter-Abbildung: www.kerckhoff-klinik.de

2.7 Randomisierung und Verblindung

Die Zuordnung der Patienten in die einzelnen Interventionsgruppen (Kontrolle, Embol-X, DBT) erfolgte randomisiert. Der Patient und der neuropsychologische Testleiter waren über die Interventionsmethode nicht informiert, ebenso alle an der Datenauswertung beteiligten Mediziner. Zur Randomisierung wurden 150 Umschläge vorbereitet, jeweils 50 pro Interventions- oder Kontrollverfahren. Die Umschläge wurden gemischt, und vor der Operation zog der Chirurg einen Umschlag.

2.8 Bypass-Operation

Extrakorporale Perfusion wurde durchgeführt unter Verwendung einer Rollerpumpe (Stoeckert Instrumente, München) in einem Fiber-Membran-Oxygenator mit einem hartgehäusigen Venen-Reservoir (Biocor 200 HIS, Minntech Corp. Minneapolis, USA) bei einer non-pulsativen Flussrate von $2,41 \text{ min}^{-1} \times \text{m}^{-2}$. Das HLM-Rohrmaterial beinhaltete einen $40\mu\text{m}$ Heparin-ummantelten Arterienfilter (AF 1040 Gold, Baxter, Irvine, CA, USA) im arteriellen Schenkel, der bei allen Patienten verwendet wurde. Standardmäßige Kanülierungstechnik mit

einer *single-end* Aortenbogen-Kanüle (Stoeckert-Instrumente, München; 6,5 mm, L220 mm, C 3/8'', gebogene Spitze) wurden in der DBT- und in der Kontrollgruppe verwendet. In der Embol-X-Gruppe wurde eine entsprechende *single-end* Embol-X-Kanüle mit gebogener Spitze verwendet. Der kardiopulmonale Bypass wurde initiiert nach dem Alpha-Stet-Konzept. Zusätzlich wurde Heparin gegen Blutverklumpung bei Bedarf zugeführt. Die Körpertemperatur wurde auf unter 30 Grad C reduziert. Distale Anastomosen wurden während des Klemmens der Aorta gelegt. Als Bypassmaterial wurden interne Mammaria-Arterien (LIMA), radiale Arterien und Beinvenen (Vv. saphenae) verwendet. Nach Öffnen der Aortenklammer wurden proximale Anastomosen während des Teilklemmens der Aorta (mit Tangentialklemmen) geschaffen. Das chirurgische Standardverfahren wurde aufgrund der ACB-Indikation bei KHK durchgeführt. Gelegt wurden koronare Bypässe in variierender Anzahl gemäß der individuellen Indikation beim Patienten. Die Intervention wurde aus organisatorischen Gründen von mehreren verschiedenen Kardiochirurgen der Klinik bei gleich bleibendem Grundprotokoll durchgeführt. Die technischen Angaben gehen auf Informationen des für die Studie verantwortlichen Kardiochirurgen PD Dr. Schönburg zurück.

2.9 Datenverarbeitung und Statistik

2.9.1 Transformation der neuropsychologischen Rohwerte

Neuropsychologische Variablen, die rechtsschief verteilt waren, wurden durch Quadratwurzeltransformation korrigiert. Bei einer linksschiefen Verteilung wurde eine quadrierte Transformation vorgenommen. Alle Rohwerte (bzw. verteilungskorrigierten Werte) wurden als z-Werte standardisiert. Wie für Prätest/ Posttest-Untersuchungen üblich (vgl. u.a. Baufreton et al., 2005; Keith, Puente, Marks et al., 2002; Restrepo et al., 2002; Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999), wurde dieser Transformation jeweils der Mittelwert und die Standardabweichung der Ausgangsuntersuchung zugrunde gelegt. Der z-Wert gleicht somit dem individuellen Testwert minus den mittleren Baseline-Testwert geteilt durch die Standardabweichung der Baseline-Erhebung. Höhere z-Werte repräsentieren *immer* bessere Testleistungen. Daher wurden Testwerte, die Bearbeitungszeiten bzw. Fehler darstellen, im Zähler der z-Formel durch Subtraktion des individuellen Testwerts von dem Mittelwert transformiert. Durch die z-Transformation konnten mehrere Tests über Mittelung zusammengeführt werden. So wurde beispielsweise für die Ausgangsuntersuchung und den postoperativen Messzeitpunkt ein kognitiver Gesamtindex berechnet.

2.9.2 Allgemeine statistische Auswertung

Die Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft. Bei Varianzanalysen wurde die Homogenität der Varianzen mit dem Levene-Test untersucht. Gruppenunterschiede bei diskreten Variablen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test verglichen. Einfache Gruppenunterschiede (N Gruppenvergleiche) bei stetigen Variablen wurden, je nach Datenniveau, mit der einfaktoriellen Varianzanalyse bzw. dem Kruskal-Wallis-Test untersucht. Post-hoc-Gruppenvergleiche der Varianzanalyse wurden mit *least significant differences* (LSD) durchgeführt. Für den Zwei-Gruppenvergleich mit verteilungsannahmefreien Verfahren wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Abhängige Stichproben (Innersubjektffekte) wurden mit dem t-Test für gepaarte Stichproben bzw. der Varianzanalyse mit Messwiederholung (N Stichproben) untersucht; bei nonparametrischen Daten wurde der Wilcoxon-Test (zwei Stichproben) bzw. der Friedman-Test (N Stichproben) verwendet. Zusammenhänge zwischen diskreten Variablen wurden mit Hilfe der Methoden der Kontingenztafelanalyse überprüft. Als Zusammenhangsmaß zwischen (echt-)dichotomen und intervallskalierten Merkmalen diente der punktbiseriale Korrelationskoeffizient, der der Produkt-Moment-Korrelation entspricht. Als Zusammenhangsmaß wurde weiter zumeist der Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman verwendet, in Ausnahmen auch der Rangkorrelationskoeffizient Kendalls Tau, dem keine Äquidistanzannahme von Rängen zugrunde liegt.

Das Signifikanzniveau wurde global auf $p = 0,05$ festgelegt. Gerichtete Hypothesen wurden einseitig, ungerichtete zweiseitig überprüft. Zur Alpha-Korrektur bei Mehrfachvergleichen wurde eine *false discovery rate* (FDR) nach Benjamini und Hochberg (1995) berechnet. In der schrittweisen Prozedur wurden die p-Werte nach absteigender Reihenfolge geordnet; die Nullhypothese wurde verworfen, wenn:

$$p_{(i)} \leq \frac{i}{m} \alpha \quad (1),$$

wobei m die Anzahl der p-Werte und i der Rang des p-Werts repräsentieren. Unter der Voraussetzung von $i = 1$ entspricht die FDR der Bonferroni-Korrektur. Das Theorem der FDR wurde unter Annahme der Unabhängigkeit entworfen. Es wurde nachgewiesen, dass die FDR ohne Einschränkung auch unter Abhängigkeit durchführbar ist, soweit die Hypothesen nicht negativ korreliert sind (Benjamini & Yekutieli, 2001).

2.9.3 Statistik der neuropsychologischen Haupteffekte

Die Überprüfung der Hauptfragestellung in Bezug auf die neuropsychologischen Daten erfolgte als allgemeines lineares Modell (ALM) durch eine univariate Kovarianzanalyse (ANCOVA) mit Intersubjekt-Kontrasten. In das Modell wurde die postoperative Variable eines

neuropsychologischen Tests als abhängige Variable eingefügt, die korrespondierende präoperative Variable diente als Kovariate, und die dreistufige Gruppenvariable wurde als Intersubjektfaktor festgelegt. Überprüft wurden die Hypothesen im Kontrastvergleich, jeweils die Interventionsgruppe A oder B gegen die Kontrollgruppe. Nach Berechnung der Haupteffekte wurde das Modell um zusätzliche Kovariaten erweitert, die separat einbezogen wurden. Dadurch wurde der Einfluss von Alter, Bildung (nach Jahren), Intelligenz (MWT-B), Depression, Angst (beides HADS), Geschlecht und Risikofaktoren (medizinische Variablen) auf den Kontrasteffekt kontrolliert. Alternativ wurde für einige Variablen, bei denen die Voraussetzung der ANCOVA in Frage gestellt war, verteilungsannahmefreie Verfahren gerechnet. Dazu wurden Differenz-Scores zwischen der individuellen Testleistung nach der Operation und der Ausgangserhebung gebildet. Die Differenz-Scores wurden mit dem U-Test auf Gruppenunterschiede überprüft.

Die Hypothesen wurden gezielt in Bezug auf jeden Hirnfunktionsbereich untersucht. Bei Funktionsbereichen, die über mehrere Tests/ Subtests beschrieben wurden, wurden die p-Ergebnisse der Alpha-Fehler-Überprüfung nach dem FDR-Kriterium unterzogen.

2.9.4 Statistik der Nebenfragestellungen /explorativen Datenanalyse

Es wurden die Verfahren angewendet wie unter Punkt 2.9.2 und 2.9.3 beschrieben. Bei Zusammenhangshypothesen wurde die H_0 abgelehnt, wenn das interessierende Merkmal (z.B. Vorhandensein frischer ischämischer Läsionen; Anzahl der MES, etc.) mindestens auf dem 5%-Niveau mit einem *kognitiven Gesamtindex* (gemittelter Score aller Tests) korrelierte. Wenn mehrere neuropsychologische Einzeltests in die Analyse einbezogen wurden (Mehrfachvergleiche), sollte die Korrelation mit einem Einzeltest einen p-Wert kleiner/gleich dem jeweiligen kritischen FDR-Wert haben, um die H_0 zu verwerfen.

Weiter wurde eine *receiver operating characteristics* (ROC)-Analyse durchgeführt, um die Trennschärfe eines Testverfahrens zu untersuchen. Beschrieben wurde die Trennschärfe als Sensitivität und Spezifität (Ivnik et al., 2001). Sensitivität beschreibt bei Vierfeldertafeln mit binären Variablen die wahre Positiv-Rate aller Fall-Zuordnungen nach dem Verhältnis:

$$\text{Sensitivität} = \frac{WP}{WP + WN} \quad (2),$$

hier steht WP für „wahre Positive“ und WN für „wahre Negative“; d.h. es handelt sich um die Wahrscheinlichkeit, dass der Test das Vorliegen der Bedingung identifiziert. Spezifität bezeichnet die wahre Negativ-Rate nach dem Verhältnis:

$$\text{Spezifität} = \frac{WN}{WN + FP} \quad (3),$$

hier steht FP für „falsche Positive“; d.h. es handelt sich um die Wahrscheinlichkeit, dass der Test die Abwesenheit der Bedingung identifiziert. Darüber hinaus wurden *likelihood ratios* (LR) berechnet nach der Formel:

$$LR = \frac{\text{Sensitivität}}{1 - \text{Spezifität}} \quad (4).$$

2.9.5 Statistische Symbole

Die Ergebnisse werden in den international üblichen Abkürzungen statistischer Symbole und Prüfgrößen dargestellt (Bortz, 1999; Deutsche Gesellschaft für Psychologie, 1999), z.B.:

M	Mittelwert
SD	Standardabweichung
df	Freiheitsgrade
SS	Quadratsumme
SE	Standardfehler
MS	mittleres Abweichungsquadrat
IQR	Interquartilbereich
p	Signifikanzniveau
r	Korrelationskoeffizient (unspezifiziert: Produkt-Moment-Korrelation nach Pearson)
r_{pb}	punktbiserialer Korrelationskoeffizient (entspricht PM-Korrelation)
r_s	Rangkorrelationskoeffizient nach Spearman
r_τ	Rangkorrelationskoeffizient Kendalls Tau
C	Kontingenzkoeffizient
Phi	Phi-Kontingenzkoeffizient
R	Regressionskoeffizient

Dezimalstellen werden der allgemeinen Konvention im deutschsprachigen Raum entsprechend nach einem Komma präsentiert (Duden, 2000).

3 ERGEBNISSE

3.1 Stichprobenbeschreibung und deskriptive Statistik

Für die randomisierte Studie an der Kerckhoff-Klinik, Bad Nauheim, wurden insgesamt 185 Patienten rekrutiert, die elektiv für ACB gelistet waren. Diese Anzahl an Patienten erhielt eine erstmalige neuropsychologische Untersuchung (Baseline-Testung). Von dieser Anzahl wurden 35 Patienten präoperativ wieder aus der Studie ausgeschlossen, zumeist weil die Indikation für eine Behandlung von Herzklappen festgestellt und eine entsprechende Intervention während der Bypass-Operation durchgeführt werden sollte, oder da andere Ausschlussgründe, etwa Stenosen der Kopf- und Halsarterien $\geq 70\%$, vorlagen. Aus organisatorischen Gründen konnten die Ausschlussgründe bei diesen Probanden nicht vor der ersten neuropsychologischen Untersuchung festgestellt werden.

Wie geplant wurden zunächst 150 Patienten in die Studie als Teilnehmer eingeschlossen. Bei sieben Patienten, die für den Embol-X-Filter randomisiert wurden, konnte aus technischen Gründen der Filter nicht gesetzt werden. Somit waren postoperativ nur 143 Teilnehmer in die Studie eingeschlossen. Zwei bis vier Tage nach der Operation wurden nahezu alle Patienten erneut neuropsychologisch untersucht mit einer verkürzten Testbatterie, die am Stationsbett durchgeführt wurde. An der dritten neuropsychologischen Untersuchung, die für ca. drei Monate nach der Operation angesetzt war, nahmen 126/143 Patienten (88,1%) teil. Abbildung 7 zeigt ein Studienflussdiagramm, aus dem Einschlüsse, Ausfälle und Ausfallgründe hervorgehen. Mit 47 Teilnehmern dominierte die DBT-Gruppe gegenüber einer geringeren Anzahl an Teilnehmern in der Embol-X-Gruppe ($n = 38$) und in der Kontrollgruppe ($n = 41$). Die weitere Datenanalyse für alle neuropsychologischen Parameter erfolgte ausschließlich mit der Stichprobe jener 126 Patienten, die an der dritten Untersuchung teilnahmen. Da jedoch unter den 17 *Dropouts* MRT-Daten und Ultraschall-Aufzeichnungen erhoben wurden, blieben 143 Patienten in der Analyse dieser Daten erhalten, da ohnehin, vor allem beim Ultraschall, aus technischen und organisatorischen Gründen viele Ausfälle vorhanden waren.

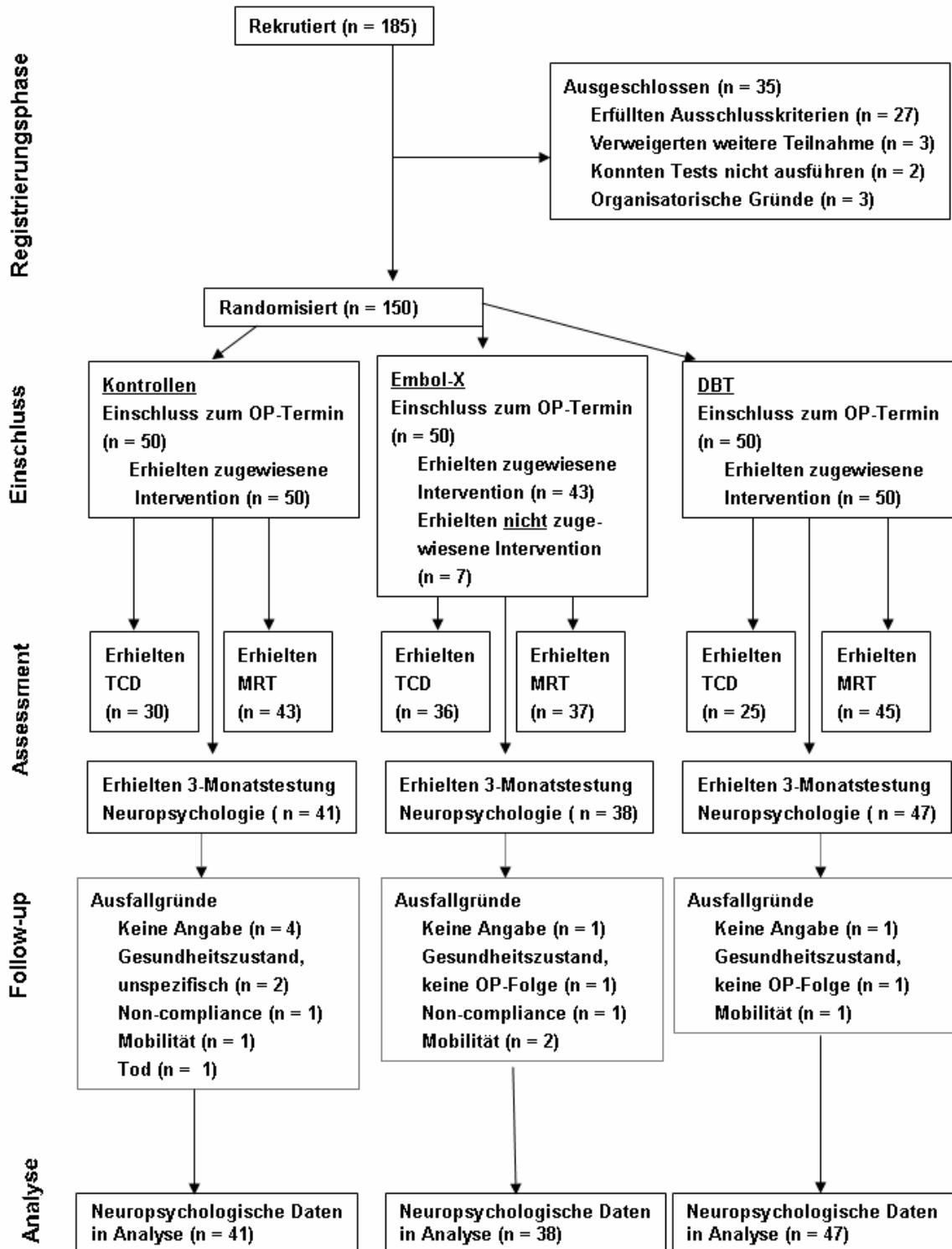


Abbildung 7 Studienflussdiagramm

Der Altersmedian der Gesamtstichprobe (n = 143) lag bei 66 Jahren mit einem Minimum von 45 Jahren und einem Maximum von 79 Jahren. Die meisten Teilnehmer waren männlich (87,4%). Bei der 126-Stichprobe (kompletter neuropsychologischer Datensatz) un-

terschieden sich diese Angaben nicht. Die Gruppen waren hinsichtlich der soziografischen und medizinischen Baseline-Merkmale, die in Tabelle 4 für alle 143 Patienten dargestellt sind, zumeist gut vergleichbar. Ausnahme war, dass in der DBT-Gruppe mehr Patienten mit *leichten* zerebralen Entmarkungsläsionen diagnostiziert wurden ($n = 24$ vs. $n = 13$ bei den Kontrollen; $\chi^2 = 9,712$; $p = 0,046$). (Alle Gruppenvergleiche der Baseline-Charakteristika und der operativen/ frühen postoperativen Variablen, die nicht in Bezug auf besondere Hypothesen untersucht wurden, fanden zweiseitig auf dem 5%-Niveau ohne Alpha-Korrektur statt.)

In der neuropsychologischen Teilstichprobe ($n = 126$) wurden ebenfalls kaum statistische Unterschiede hinsichtlich der in Tabelle 4 dargestellten Baseline-Merkmale entdeckt, jedoch mit zwei Ausnahmen: In der präoperativen MRT wurde eine höhere Rate an Hirnatrophie bei den DBT-Probanden gefunden ($n = 11$ vs. $n = 2$ bei den Kontrollen, $\chi^2 = 6,206$; $p = 0,045$); ebenfalls hatten Teilnehmer der DBT-Gruppe häufiger eine positive Diagnose für leichte zerebrale Entmarkungsläsionen ($n = 23$ vs. $n = 11$ bei den Kontrollen, $\chi^2 = 10,617$; $p = 0,031$).

Die ACB-Operationen wurden in den Arztberichten alle als komplikationslos beschrieben. Kurzfristig nach der Operation kam es bei 27,3% der Patienten zu akuten Komplikationen, zumeist kardialen Arrhythmien, die nach wenigen Tagen gut einstellbar waren. Neurologisch waren alle Patienten postoperativ unauffällig abgesehen von einem Fall: bei einer Patientin, die einen größeren Posterior-Infarkt erlitten hatte, wurde Hemianopsie festgestellt.

Tabelle 4 Soziografische und medizinische Merkmale

	Kontrollen (n = 50)	Embol-X (n = 43)	DBT (n = 50)
<i>Baseline</i>			
Alter, Median (IQR), Jahre	66 (15)	66 (9)	65,5 (9)
Männer, n (%)	44 (88)	37 (86)	44 (88)
Frauen, n (%)	6 (12)	6 (14)	6 (12)
Schulbildung, Median (IQR), Jahre	9 (1)	9,3 (0)	9,4 (0,3)
MWT-B, Median (IQR), Summenscore	29 (7)	28,5 (7)	29 (7)
Körpergröße, M (SD), m	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)	1,7 (0,1)
Körpergewicht, M (SD), kg	89,6 (15,8)	84,1 (14,2)	86,9 (11,5)
Körperoberfläche, M (SD), m ²	2,1 (0,3)	2 (0,2)	2,1 (0,2)
Insulin abhängiger Diabetes mellitus, n (%)	8 (16)	6 (14)	5 (10)
Arterielle Hypertonie, n (%)	35 (70)	33 (76,7)	40 (80)
Hypercholesterinemie, n (%)	26 (52)	21 (48,8)	33 (66)
Myokardialer Infarkt, n (%)	9 (18)	13 (30,2)	16 (32)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, M (SD)	60,6 (16,2)	67,8 (11,2)	59,7 (17)

	Kontrollen (n = 50)	Embol-X (n = 43)	DBT (n = 50)
Linksherz-Insuffizienz, n (%)	11 (22)	12 (27,9)	14 (28)
Zerebrale Atrophie, n (%)	4 (8)	6 (14)	11 (22)
Zerebrale Entmarkung der weißen Substanz:			
leichtgradig, n (%)	13 (26)	11 (25,6)	24* (48)
schwergradig, n (%)	7 (14)	10 (23,3)	4 (8)
Entmarkungsläsionsgröße, Median (IQR), mm ²	120 (340)	180 (580)	240 (350)
Arteriosklerose der Kopf-/ Halsarterien, n (%)	15 (30)	9 (20,9)	17 (34)
Arteriosklerose der thorakalen Aorta			
leichtgradig, n (%)	11 (22)	10 (23,3)	16 (32)
schwergradig, n (%)	2 (4)	2 (4,7)	2 (4)
Antidepressiva-Einnahme, n (%)	1 (2)	1 (2,3)	2 (4)
Regelmäßige Sedativa-Einnahme, n (%)	2 (4)	1 (2,3)	1 (2)
<i>Operation</i>			
OP-Dauer, M (SD), Minuten	184,1 (47,7)	190,5 (35,8)	196,2 (42,8)
HLM-Dauer, M (SD), Minuten	88,7 (27,7)	84,9 (28,8)	98,6 (39,2)
Dauer Aortenklammung, M (SD), Minuten	53,8 (20,5)	52,7 (18,5)	61,2 (23)
Anzahl proximaler Anastomosen, Median (IQR)	2 (1)	1 (1)	2 (1)
<i>Postoperativ</i>			
Intensivstation, Median (IQR), Stunden	24 (0)	24 (0)	24 (0)
Stationsaufenthalt, Median (IQR), Tage	6 (1,5)	6 (2)	7 (1)
Komplikationen (v.a. kardiale Arrhythmien), n (%)	13 (26)	13 (30,2)	13 (26)
Akute ischämischer Hirnläsion nach OP, n (%)	5 (10)	6 (14)	6 (12)

ENDE TABELLE 4

Anmerkung: MWT-B = Mehrfachwahl-Wortschatztest

*Vergleich zwischen DBT vs. Kontrollen: statistischer Unterschied (p = 0,046)

3.2 Neuropsychologische Ergebnisse

3.2.1 Verteilung der Variablen

Die Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests in Tabelle 5 zeigen, dass mehrere Variablen von der Normalverteilung abweichen. Für die meisten Variablen wurde jedoch eine ANCOVA durchgeführt, da die Methode als ein „ausgesprochen robustes Verfahren“ (Bortz, 1999, S. 369) gilt. Für die Tests wurde Normalverteilung in der Grundgesamtheit hypothetisch angenommen. Als weiteres Kriterium diente der Levene-Test auf Varianzhomogenität. Wenn beide Kriterien verletzt waren, wurde alternativ immer eine verteilungsannahmefreie Statistik angewendet.

Tabelle 5 Ergebnisse des Kolmogorov-Smirnov-Tests für psychologische Variablen

	Ausgangserhebung		2-4 Tage post-OP		3 Monate post-OP	
	z	p	z	p	z	p
<i>Allgemeine Aufmerksamkeit/</i>						
<i>Konzentration</i>						
Zahlen ordnen (SKT)	1,385	0,043	2,020	0,001	1,168	0,131
Zahlen zurücklegen (SKT)	1,338	0,056	1,618	0,011	1,327	0,059
Zahlenverbindungstest ZVT-A	1,305	0,066			1,013	0,256
<i>Selektive Aufmerksamkeit</i>						
Symbol zählen (SKT)	1,436	0,032	1,124	0,160	1,223	0,100
Ruff 2 & 7	0,876	0,427			0,688	0,732
Zahlen durchstreichen	2,035	0,001			1,540	0,017
<i>Exekutivfunktionen</i>						
Buchstaben-Interferenz (BIT)	1,592	0,013	1,119	0,163	1,386	0,043
Farbe-Wort-Interferenz (Stroop)	1,590	0,013			1,349	0,053
Zahlenverbindungstest ZVT-B	0,960	0,315			1,486	0,024
<i>Arbeitsgedächtnis</i>						
Zahlen nachsprechen rückwärts	1,493	0,023	1,377	0,045	1,534	0,018
<i>Visuelles Gedächtnis</i>						
Nonverbaler Lerntest (NVLT)	1,038	0,232			1,004	0,265
Objekte unmittelbar reproduzieren (SKT)	1,453	0,029	1,908	0,001	1,755	0,004
Objekte nach Verzögerung reproduzieren (SKT)	1,686	0,007	1,421	0,035	1,456	0,029
Objekte wiedererkennen (SKT)	2,667	<0,001	1,851	0,002	2,559	<0,001
<i>Verbales Gedächtnis</i>						
VLMT Listenlernen	0,587	0,881			0,556	0,906
VLMT Reproduktion nach langer Verzögerung	1,292	0,071			1,564	0,015
VLMT Wiedererkennen	1,061	0,210			1,209	0,107
VLMT Selektivität	1,308	0,065			0,621	0,835
<i>Psychomotorik</i>						
Linien durchstreichen (Geschwindigkeit u. Fehler)	1,134	0,835			1,293	0,071
<i>Räumlich-konstruktive Funktion</i>						
Mosaik-Test	1,145	0,145			1,161	0,135
<i>Psychiatrisch</i>						
HADS Depression	1,822	0,003			1,597	0,012
HADS Angst	0,949	0,329			1,481	0,025

Anmerkung: SKT = Syndromkurztest; VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; HADS = Hospital Anxiety and Depression Scale

Tabelle 6 stellt die deskriptive Statistik für alle Gruppen und Tests zu den drei Messzeitpunkten dar. Zur Ausgangserhebung unterschieden sich die Variablen-Verteilungen aller neuropsychologischen Tests zwischen den Gruppen nicht voneinander (alle: $p > 0,05$). (Für diese Fragestellung wurde jeder Interventionsarm jeweils gegen die Kontrollen getestet. Eine Alpha-Korrektur wurde nicht vorgenommen.)

Tabelle 6 Mittelwerte (SE) der psychologischen Tests für alle Fälle zu allen Messzeitpunkten (dargestellt als z-Werte)

	Ausgangserhebung			2-4 Tage post-OP			3 Monate post-OP		
	Kontrollen	Embol-X	DBT	Kontrollen	Embol-X	DBT	Kontrollen	Embol-X	DBT
<i>Konz.</i>									
Ordnen	-0,007 (0,182)	-0,032 (0,130)	0,032 (0,147)	-1,101 (0,246)	-1,233 (0,273)	-1,744 (0,363)	0,172 (0,167)	-0,077 (0,160)	0,086 (0,118)
Legen	0,027 (0,161)	-0,020 (0,166)	-0,007 (0,142)	-1,016 (0,210)	-1,470 (0,270)	-1,360 (0,293)	0,237 (0,171)	0,054 (0,156)	0,162 (0,116)
ZVT-A	-0,091 (0,179)	-0,111 (0,152)	0,173 (0,133)				-0,259 (0,242)	-0,208 (0,144)	0,047 (0,132)
<i>Sel. A.</i>									
Zählen	-0,113 (0,193)	0,050 (0,154)	0,060 (0,137)	-0,966 (0,186)	-0,846 (0,193)	-1,009 (0,209)	-0,035 (0,125)	-0,186 (0,144)	0,037 (0,098)
2 & 7	0,048 (0,184)	-0,168 (0,177)	0,095 (0,134)				-0,100 (0,197)	-0,010 (0,148)	-0,215 (0,127)
ZD	-0,175 (0,179)	0,154 (0,142)	0,012 (0,144)				0,037 (0,162)	-0,147 (0,145)	-0,068 (0,158)
<i>Exekut.</i>									
BIT	0,065 (0,175)	-0,017 (0,150)	-0,043 (0,142)	-0,696 (0,216)	-0,934 (0,242)	-0,625 (0,170)	0,170 (0,155)	-0,054 (0,177)	0,442 (0,095)
FWIT	-0,085 (0,158)	-0,037 (0,144)	0,039 (0,166)				0,108 (0,151)	-0,025 (0,131)	0,200 (0,149)
ZVT-B	0,145 (0,168)	-0,296 (0,157)	0,115 (0,136)				0,118 (0,205)	-0,231 (0,219)	0,053 (0,140)
<i>Arbeits.</i>									
ZNR	0,005 (0,160)	-0,246 (0,160)	0,192 (0,140)	-0,466 (0,178)	-0,787 (0,139)	-0,365 (0,163)	0,192 (0,983)	-0,229 (0,178)	0,124 (0,139)
<i>Vis. G.</i>									
NVLT	-0,234 (0,187)	0,142 (0,151)	0,088 (0,122)				0,025 (0,212)	0,184 (0,167)	0,076 (0,139)
Repr. 1	-0,056 (0,162)	-0,339 (0,152)	0,071 (0,150)	-0,721 (0,164)	-0,865 (0,145)	-0,615 (0,135)	-0,327 (0,138)	-0,419 (0,146)	-0,302 (0,110)
Repr. 2	0,027 (0,148)	-0,131 (0,169)	0,079 (0,149)	-0,852 (0,165)	-0,965 (0,145)	-1,033 (0,138)	-0,257 (0,139)	-0,381 (0,170)	-0,427 (0,135)
Wied.	-0,073 (0,175)	-0,052 (0,148)	0,104 (0,141)	-1,748 (0,318)	-1,470 (0,273)	-1,790 (0,256)	-0,739 (0,280)	-0,496 (0,217)	-0,309 (0,274)

	Ausgangserhebung			2-4 Tage post-OP			3 Monate post-OP		
	Kontrollen	Embol-X	DBT	Kontrollen	Embol-X	DBT	Kontrollen	Embol-X	DBT
<i>Verb.G.</i>									
Listenl.	0,055 (0,163)	-0,080 (0,162)	0,017 (0,144)				-0,095 (0,176)	-0,053 (0,205)	0,230 (0,133)
Repr.	-0,213 (0,174)	0,112 (0,144)	0,097 (0,143)				0,010 (0,187)	-0,222 (0,206)	0,086 (0,164)
Wied.	-0,070 (0,174)	-0,074 (0,170)	0,124 (0,126)				-1,421 (0,013)	-1,418 (0,015)	-1,399 (0,012)
Selekt.	-0,041 (0,139)	-0,010 (0,151)	-0,009 (0,119)				-0,472 (0,139)	-0,633 (0,171)	-0,196 (0,133)
<i>Motor</i>									
LN	-0,069 (0,956)	-0,016 (0,089)	0,072 (0,075)				-0,039 (0,093)	-0,064 (0,079)	0,077 (0,639)
<i>Konstr.</i>									
Mosaik	-0,079 (0,171)	-0,097 (0,166)	0,148 (0,133)				-0,019 (0,189)	0,068 (0,173)	0,068 (0,185)
<i>Index</i>	-0,043 (0,107)	-0,062 (0,096)	0,073 (0,072)				-0,255 (0,105)	-0,282 (0,093)	-0,143 (0,051)
<i>Psych.</i>									
Depr.	0,099 (0,167)	0,081 (0,164)	-0,150 (0,142)				0,149 (0,200)	0,342 (0,163)	0,076 (0,146)
Angst	0,119 (0,166)	-0,063 (0,175)	-0,053 (0,135)				0,390 (0,188)	0,466 (0,167)	0,206 (0,146)

ENDE TABELLE 6

Anmerkung: Konz. = Konzentration & Aufmerksamkeit; Ordnen = Zahlen ordnen aus Syndromkurztest (SKT); Legen = Zahlen zurücklegen auf Feld (SKT); ZVT = Zahlenverbindungstest (Form A / B); Sel. A. = selektive Aufmerksamkeit; Zählen = Symbol zählen (SKT); 2 & 7 = Ruff Selective Attention Test; ZD = Zahlen durchstreichen; Exekut. = Exekutivfunktionen; BIT = Buchstaben-Interferenz-Test; FWIT = Farbe-Wort-Interferenz-Test; Arbeits. = Arbeitsgedächtnis; ZNR = Zahlen nachsprechen rückwärts; Vis. G. = visuelles Gedächtnis; NVLT = Nonverbaler Lerntest; Repr. (1; 2) = Reproduktion (1 = unmittelbar; 2 = nach Verzögerung); Wied. = Wiedererkennen aus Auswahlliste; Verb. G. = verbales Gedächtnis; Listenl. = Listenlernen; Selekt. = Selektivität der Lernleistung; Motor = Psychomotorik; LN = Linien nachfahren; Konstr. = räumlich-konstruktive Funktion; Mosaik = Mosaik-Test; Index = gemittelte Tests gesamt; Psych. = psychiatrische Scores; Depr. = Depression

3.2.2 Neuropsychologische Hauptzielparameter: Vergleich der Interventionsgruppen gegen die Kontrollgruppe

Im Folgenden werden die Kontrast-Ergebnisse für die verschiedenen Funktionsbereiche nach der Operation dargestellt. In den Tabellen werden mittlere Differenzen (Schätzungen der Kontraste) sowie t-Werte mit positivem Vorzeichen angegeben, wenn der jeweilige Interventionsarm im Vergleich zur Kontrolle *alternativhypothesenkonforme* Richtungen zeigt (d.h. bessere Testleistung); die p-Werte werden dann einseitig ausgewiesen.

Allgemeine Aufmerksamkeit/ Konzentration

Vor der Berechnung der ANCOVA wurde die Varianzhomogenität überprüft. Nur bezüglich einer Variablen – Zahlen ordnen (SKT) zum Messzeitpunkt 2-4 Tage nach Operation - zeigte der Levene-Test eine Abweichung von der Varianzhomogenität an. Da die Variable auch von der Normalverteilung abwich und somit zwei Voraussetzungen von ANCOVA verletzt waren, wurde die Auswertung mit dem U-Test durchgeführt. Die Verteilung der individuellen Differenzwerte (Differenz zwischen frühpostoperativer und präoperativer Messung) unterschied sich nicht zwischen der Embol-X-Gruppe (Median = -0,932; IQR = 1,68) und der Kontrollgruppe (Median = -1,024; IQR = 1,22; $z = -0,015$; $p = 0,988$). Zwischen der DBT-Gruppe (Median = -1,276; IQR = 1,61) und der Kontrollgruppe wurde ebenfalls kein Unterschied festgestellt ($z = -1,257$; $p = 0,209$).

Die ANCOVA-Ergebnisse in Tabelle 7 zeigen, dass hinsichtlich aller Tests im Bereich „allgemeine Aufmerksamkeit/ Konzentration“ keine Gruppenunterschiede vorhanden waren. Die H_0 wurde für beide Interventionsarme (gegenüber der Kontrollgruppe) beibehalten.

Tabelle 7 ANCOVA - Vergleich der Gruppenkontraste im Bereich „allgemeine Aufmerksamkeit/ Konzentration“

	<u>Embol-X versus Kontrollen</u>						95% Konfidenzintervall für die Differenz	
	n Kontrollen	n Intervention	mittlere Differenzen	SE	t	p	untere Grenze	obere Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
Zahlen legen	39	38	-0,410	0,353	-1,160	0,248	-1,110	0,289
<i>3 Monate</i>								
Zahlen ordnen	41	38	-0,237	0,1811	-1,308	0,193	-0,596	0,121
Zahlen legen	41	38	-0,158	0,178	-0,884	0,378	-0,510	0,195
ZVT-A	41	38	0,066	0,189	0,352	0,363	-0,306	0,440

<u>DBT versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzinter-	
	Kontrol-	Interven-	Diffe-	SE	t	p	untere	obere
	len	tion	renzen				Grenze	Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
Zahlen legen	39	36	-0,290	0,338	-0,860	0,391	-0,959	0,378
<i>3 Monate</i>								
Zahlen ordnen	41	47	-0,106	0,172	-0,616	0,538	-0,446	0,234
Zahlen legen	41	47	-0,057	0,169	-0,337	0,737	-0,392	0,278
ZVT-A	41	46	0,094	0,181	0,519	0,303	-0,265	0,452

ENDE TABELLE 7

Anmerkung: ZVT-A = Zahlenverbindungstest Form A; Zahlen legen = Zurücklegen der Zahlen auf die Felder (aus dem Syndromkurztest)

Selektive Aufmerksamkeit

In diesem Bereich wurde Varianzhomogenität für den Test Symbol zählen drei Monate nach Intervention verworfen. Diese Variable war zudem nicht normalverteilt. Die Auswertung der Differenzwerte im U-Test ergab keine Unterschiede zwischen der Embol-X-Gruppe (Median = -0,333; IQR = 1,03) und den Kontrollen (Median = 0,000; IQR = 1,130; $z = -1,536$; $p = 0,125$) sowie zwischen der DBT-Gruppe (Median = 0,000; IQR = 0,910) und den Kontrollen ($z = -0,293$; $p = 0,770$).

Betrachtet man die Ergebnisse der ANCOVA-Tabelle (Tabelle 8), fällt auf, dass in einem Test, Zahlen durchstreichen, die Embol-X-Gruppe schlechtere Ergebnisse aufweist als die Kontrollgruppe ($t = -2,334$; $p = 0,021$, zweiseitig). Weitere Ergebnisse, die auf Gruppenunterschiede hinweisen, wurden nicht gefunden. Die H_0 wurde für den Bereich „selektive Aufmerksamkeit“ beibehalten.

Tabelle 8 ANCOVA - Vergleich der Gruppenkontraste im Bereich „selektive Aufmerksamkeit“

<u>Embol-X versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzintervall für die Differenz	
	Kontrollen	Intervention	Differenzen	SE	t	p	untere Grenze	obere Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
Symbol zählen	39	38	0,069	0,269	0,257	0,3985	-0,464	0,603
<i>3 Monate</i>								
Ruff 2 & 7	31	33	-0,165	0,200	-0,828	0,410	-0,562	0,231
ZD	38	38	-0,422	0,180	-2,334	0,021	-0,780	-0,065
<u>DBT versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzintervall für die Differenz	
	Kontrollen	Intervention	Differenzen	SE	t	p	untere Grenze	obere Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
Symbol zählen	39	46	-0,091	0,257	-0,357	0,722	-0,601	0,417
<i>3 Monate</i>								
Ruff 2 & 7	31	42	-0,052	0,188	-0,277	0,783	-0,426	0,321
ZD	38	46	-0,256	0,172	-1,493	0,138	-0,596	0,084

Anmerkung: ZD = Zahlen durchstreichen

Exekutivfunktionen

Varianzhomogenität lag für alle Variablen vor. Die Kontraste für den Vergleich zwischen der Embol-X-Gruppe und den Kontrollen ergaben keine statistischen Unterschiede. Bei dem Buchstaben-Interferenz-Test (BIT) wies ein globaler F-Wert (2, 122) = 5,509 auf eine bedeutsame Interaktion für den Faktor Gruppe hin. Bei dem Kontrastvergleich zwischen der DBT-Gruppe und den Kontrollen ergab sich $t = 2,147$ ($p = 0,017$, einseitig) (Tabelle 9). Das separate, schrittweise Hinzufügen von Kovariaten in das Modell zeigte, dass die Variable HADS-Angstwerte zu bedeutsamen Kovarianz-Effekten in dem Modell beitrug ($F(1, 120) = 11,755$; $p = 0,001$). Unter Kovarianz der HADS-Angstwerte ergab sich ein noch deutlicherer Kontrast ($t = 2,525$; $p = 0,0065$, einseitig). Die Ergebnisse verwiesen auf bessere Testleistungen (Lerneffekte) der DBT-Gruppe (Abbildung 8).

Tabelle 9 ANCOVA - Vergleich der Gruppenkontraste im Bereich „Exekutivfunktionen“

<u>Embol-X versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzintervall für die Differenz	
	Kontrollen	Intervention	Differenzen	SE	t	p	untere Grenze	obere Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
BIT	39	38	-0,156	0,257	-0,606	0,545	-0,666	0,354
<i>3 Monate</i>								
BIT	41	38	-0,178	0,163	-1,091	0,277	-0,500	0,144
FWIT	38	37	-0,051	0,110	-0,459	0,647	-0,268	0,167
ZVT-B	40	38	0,069	0,174	0,397	0,346	-0,276	0,415

<u>DBT versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzintervall für die Differenz	
	Kontrollen	Intervention	Differenzen	SE	t	p	untere Grenze	obere Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
BIT	39	45	0,192	0,247	0,775	0,220	-0,298	0,682
<i>3 Monate</i>								
BIT*	41	46	0,378	0,150	2,525	0,007	0,081	0,674
FWIT	38	45	0,109	0,105	1,039	0,151	-0,099	0,317
ZVT-B	40	46	-0,035	0,164	-0,214	0,831	-0,360	0,289

Anmerkung: BIT = Buchstaben-Interferenz-Test aus Syndromkurztest; FWIT = Farbe-Wort-Interferenz-Test (Stroop); ZVT-B = Zahlenverbindungstest Form B

* Dargestellte Werte dieser Variablen unter Kovarianz mit HADS-Angstwerten

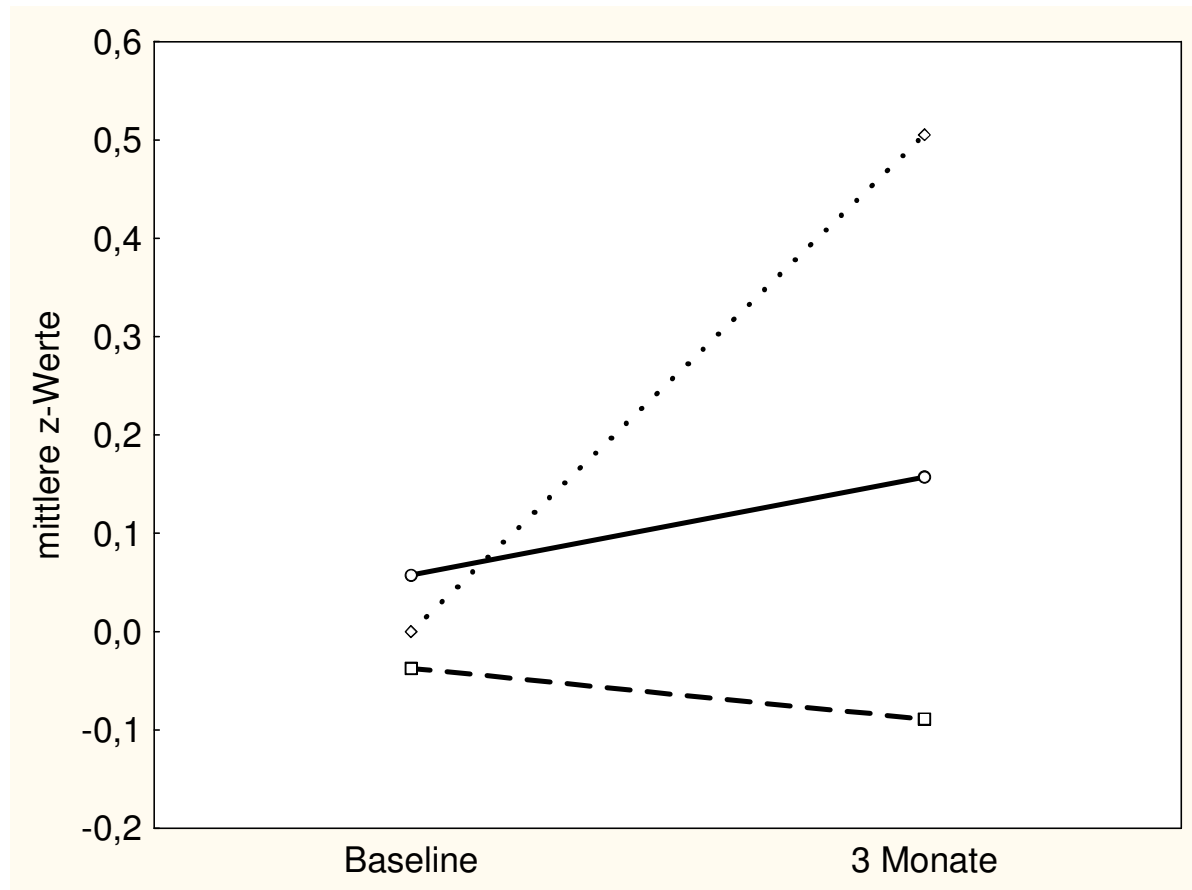


Abbildung 8 Das Interaktionsdiagramm für den Buchstaben-Interferenz-Test zeigt stärkere Verbesserungseffekte bei der DBT-Gruppe (gepunktete Linie) im Vergleich zu den Kontrollen (durchgezogene Linie). ANCOVA-Kontrast (unter Kovarianz von HADS-Angstwerten): $t = 2,525$; $p = 0,007$. Embol-X-Gruppe (gestrichelte Linie) unterscheidet sich statistisch nicht von den Kontrollen

Da die Variable BIT nicht normalverteilt war, wurde alternativ ein verteilungsannahmefreies Verfahren gerechnet - um zu vergleichen, ob entsprechende Effekte mit dieser Methode ebenfalls nachweisbar wären. Die individuellen Differenzwerte (Differenz zwischen spätpostoperativer Erhebung und Baseline) unterschieden sich zwischen den Gruppen DBT (Median = 0,290; IQR = 1,27) versus Kontrollen (Median = 0,102; IQR = 0,720) im U-Test ($z = 2,251$; $p = 0,012$). Die Differenzwerte verwiesen auf bessere Testleistungen der DBT-Gruppe. Ferner sollte in der nonparametrischen Analyse, zum Vergleich, der Einfluss von Angstwerten kontrolliert werden. Dazu wurde aus der Variable „Differenzwerte“ unter Kovarianz der HADS-Angst-Variable, durch Herausrechnen von Residualwerten, eine korrigierte Prädiktorvariable erstellt. Die „Angst-korrigierten“ Differenzwerte zeigten den Effekt deutlich (DBT: Median = 0,471; IQR = 0,210; Kontrollen: Median = 0,131; IQR = 0,200; $z = 8,030$; $p < 0,001$).

Bei Mehrfachtests innerhalb eines Funktionsbereichs sollte eine FDR berechnet werden. Der kritische Wert für drei Tests, die den Bereich „Exekutivfunktionen“ beschreiben, bei

einem globalen Alpha von 0,05 und $i = 1$ beträgt $FDR_{krit} = 0,016$ (das entspricht, bei $i = 1$, der Bonferroni-Korrektur). Die oben ausgewiesenen p-Werte waren kleiner als der kritische Wert (nur der p-Wert, der sich in der ANCOVA *ohne* Einbezug von HADS-Angstwerten ergab, verfehlte mit $p = 0,017$ knapp das Kriterium).

Zusammenfassend unterschieden sich im Bereich „Exekutivfunktionen“ die Gruppen Embol-X versus Kontrollen nicht voneinander, die H_0 wurde beibehalten. Die DBT-Gruppe zeigte dagegen drei Monate nach der Operation bessere Testleistungen im Vergleich zu den Kontrollen in einem Test, insbesondere wenn der Einfluss von Angst berücksichtigt wurde. Für den Gruppenvergleich DBT versus Kontrollen (drei Monate post-OP) wurde die H_0 verworfen.

Arbeitsgedächtnis

Tabelle 10 ANCOVA - Vergleich der Gruppenkontraste im Bereich „Arbeitsgedächtnis“

<u>Embol-X versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzintervall für die Differenz	
	Kontrollen	Intervention	Differenzen	SE	t	p	untere Grenze	obere Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
ZNR	37	36	-0,173	0,203	-0,850	0,397	-0,576	0,230
<i>3 Monate</i>								
ZNR	41	38	-0,253	0,188	-1,349	0,180	-0,624	0,118
<u>DBT versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzintervall für die Differenz	
	Kontrollen	Intervention	Differenzen	SE	t	p	untere Grenze	obere Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
ZNR	37	46	0,014	0,191	0,075	0,470	-0,365	0,393
<i>3 Monate</i>								
ZNR	41	47	-0,194	0,178	-1,092	0,277	-0,546	0,157

Anmerkung: ZNR = Zahlen nachsprechen rückwärts

Für alle Variablen in dem Bereich „Arbeitsgedächtnis“ konnte Varianzhomogenität angenommen werden. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht gefunden. Nach den

Vergleichen Embol-X versus Kontrollen und DBT versus Kontrollen wurde die H0 beibehalten (Tabelle 10).

Visuelles Gedächtnis

Tabelle 11 ANCOVA - Vergleich der Gruppenkontraste im Bereich „visuelles Gedächtnis“

<u>Embol-X versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzintervall für die Differenz	
	Kontrol-	Interven-	Diffe-	SE	t	p	untere	obere
	len	tion	renzen				Grenze	Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
Reproduz. 1	39	38	-0,143	0,210	-0,680	0,498	-0,560	0,274
Reproduz. 2	39	38	-0,050	0,202	-0,253	0,800	-0,451	0,349
Wiedererk.	39	38	0,267	0,392	0,682	0,248	-0,508	1,043
<i>3 Monate</i>								
NVLT	41	38	-0,072	0,215	-0,334	0,739	-0,498	0,354
Reproduz. 1			-0,100	0,176	-0,561	0,576	-0,448	0,250
	41	38						
Reproduz. 2	41	38	-0,043	0,182	-0,237	0,813	-0,403	0,317
Wiedererk.	41	38	0,234	0,365	0,641	0,261	-0,488	0,956
<u>DBT versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzintervall für die Differenz	
	Kontrol-	Interven-	Diffe-	Standard-	t	p	untere	obere
	len	tion	renzen	fehler			Grenze	Grenze
<i>2-4 Tage</i>								
Reproduz. 1	39	46	0,090	0,201	0,449	0,327	-0,308	0,489
Reproduz. 2	39	45	-0,178	0,193	-0,923	0,358	-0,561	0,204
Wiedererk.	39	45	-0,142	0,377	-0,376	0,708	-0,888	0,605
<i>3 Monate</i>								
NVLT	41	47	-0,147	0,203	-0,722	0,472	-0,551	0,256
Reproduz. 1	41	47	-0,016	0,168	-0,096	0,923	-0,348	0,316
Reproduz. 2	41	47	-0,197	0,172	-1,145	0,254	-0,538	0,144
Wiedererk.	41	47	0,334	0,347	0,963	0,169	-0,353	1,021

Anmerkung: Reproduz. 1 = unmittelbares Reproduzieren der Objekte; Reproduz. 2 = verzögertes Reproduzieren; Wiedererk. = Wiedererkennen nach Verzögerung; NVLT = Nonverbaler Lerntest

Für die Tests im Bereich „visuelles Gedächtnis“ konnte Varianzhomogenität angenommen werden. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden nicht gefunden (Tabelle 11), die H0 wurde für die jeweilige Fragestellung nicht zurückgewiesen.

Verbales Gedächtnis

Tabelle 12 ANCOVA - Vergleich der Gruppenkontraste im Bereich „verbales Gedächtnis“

<u>Embol-X versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzinter-	
	Kontrol-	Interven-	Differen-	SE	t	p	untere	obere
	len	tion	zen				Grenze	Grenze
<i>3 Monate</i>								
Listenlernen	40	38	0,186	0,187	0,992	0,162	-0,185	0,556
Reproduktion	40	38	-0,287	0,272	-1,056	0,293	-0,826	0,251
Wiedererk.	40	38	0,004	0,017	0,216	0,415	-0,030	0,037
Selektivität	40	38	-0,180	0,190	-0,948	0,345	-0,555	0,196
<u>DBT versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzinter-	
	Kontrol-	Interven-	Differen-	SE	t	p	untere	obere
	len	tion	zen				Grenze	Grenze
<i>3 Monate</i>								
Listenlernen*	40	45	0,427	0,176	2,420	0,009	0,078	0,776
Reproduktion	40	45	0,017	0,261	0,065	0,949	-0,450	0,533
Wiedererk.	40	45	0,016	0,016	0,986	0,163	-0,016	0,048
Selektivität	40	45	0,254	0,182	1,398	0,082	-0,106	0,614

Anmerkung: Listenlernen = Lerndurchgänge 1-5; Reproduktion = Differenz zwischen Durchgang 7 (nach ca. 30 Minuten Verzögerung) und Durchgang 5; Wiedererk. = Wiedererkennen der richtigen Wörter aus Auswahlliste (abzüglich Fehler); Selektivität = Falsch-positive und Interferenzfehler; alle Subtests aus dem Verbalen Lern- und Merkfähigkeitstest

* Dargestellte Werte dieser Variablen unter Kovarianz mit Alter

Varianzhomogenität wurde für alle Variablen angenommen. Die Ergebnisse der ANCOVA (Tabelle 12) verwiesen darauf, dass die DBT-Gruppe, verglichen mit den Kontrollen, bei den Total-Lerndurchgängen (Wörter-Lernen /unmittelbare Reproduktion) besser abschnitt ($t = 2,420$; $p = 0,009$). In diesem Modell kovarierte das Alter ($F(1, 118) = 4,910$; $p = 0,029$). Oh-

ne Kontrolle der Variable Alter ergab sich für den Kontrast: $t = 2,324$ ($p = 0,011$). Der Bereich „verbales Gedächtnis“ wurde durch vier Testparameter des VLMT erhoben. Bei $i = 1$ und $m = 4$ ergibt sich ein kritischer FDR-Wert von 0,0125. Die H1 konnte angenommen werden, da der p-Wert des Tests kleiner war. Während die Kontrollen gegenüber Baseline Verschlechterungen zeigten, verbesserte die DBT-Gruppe die Leistungen in diesem Test (Abbildung 9). Im Vergleich Embol-X-Gruppe gegen Kontrollen wurde die H0 beibehalten.

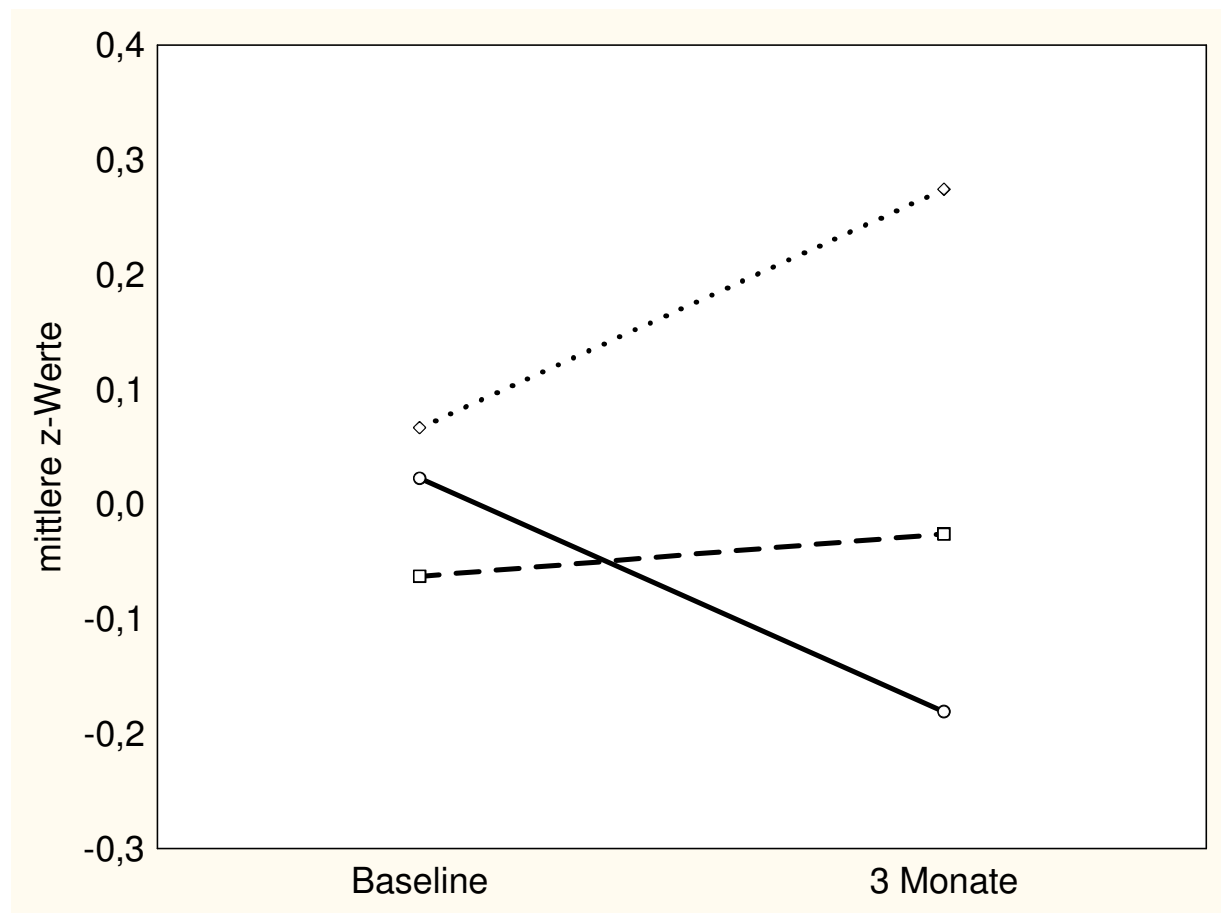


Abbildung 9 Das Interaktionsdiagramm für Listenlernen aus dem VLMT zeigt Verbesserungseffekte bei der DBT-Gruppe (gepunktete Linie) und Verschlechterung bei den Kontrollen (durchgezogene Linie). ANCOVA-Kontrast (unter Kovarianz von Alter): $t = 2,420$; $p = 0,009$. Embol-X-Gruppe (gestrichelte Linie) unterscheidet sich statistisch nicht von den Kontrollen

Psychomotorik

Varianzhomogenität lag vor. Der Test in diesem Bereich ergab keine Unterschiede zwischen den Gruppen (Tabelle 13), die H0 wurde für beide Fragestellungen beibehalten.

Tabelle 13 ANCOVA - Vergleich der Gruppenkontraste im Bereich „Psychomotorik“

<u>Embol-X versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzinter-	
	Kontrol-	Interven-	Differen-	SE	t	p	untere	obere
	len	tion	zen				Grenze	Grenze
<i>3 Monate</i>								
LN	40	38	-0,079	0,090	-0,871	0,386	-0,257	0,100
<u>DBT versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzinter-	
	Kontrol-	Interven-	Differen-	SE	t	p	untere	obere
	len	tion	zen				Grenze	Grenze
<i>3 Monate</i>								
LN	40	47	0,012	0,086	0,143	0,887	-0,158	0,183

Anmerkung: LN = Linien nachfahren (gemittelt Zeit und Fehler)

Räumlich-konstruktive Fähigkeit

Tabelle 14 ANCOVA - Vergleich der Gruppenkontraste im Bereich „räumlich-konstruktive Fähigkeit“

<u>Embol-X versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzinter-	
	Kontrol-	Interven-	Differen-	SE	t	p	untere	obere
	len	tion	zen				Grenze	Grenze
<i>3 Monate</i>								
Mosaik-Test	41	37	0,121	0,1570	0,768	0,222	-0,190	0,431
<u>DBT versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere				95% Konfidenzinter-	
	Kontrol-	Interven-	Differen-	SE	t	p	untere	obere
	len	tion	zen				Grenze	Grenze
<i>3 Monate</i>								
Mosaik-Test	41	46	-0,129	0,149	-0,864	0,196	-0,425	0,167

Varianzhomogenität der Variablen wurde bestätigt. In dem Funktionsbereich, der mit dem Mosaik-Test erhoben wurde, zeigten sich keine bedeutsamen Gruppenunterschiede. Für beide Fragestellungen blieb die H_0 angenommen.

Zusammenfassung

Der über die Funktionsbereiche gemittelte kognitive Gesamtindex drei Monate nach Operation wurde ebenfalls ausgewertet. Sowohl der Vergleich zwischen den Gruppen Embol-X versus Kontrollen ($t = -0,218$; $p = 0,828$) als auch DBT versus Kontrollen ($t = 0,166$; $p = 0,435$) erbrachte keine statistischen Unterschiede.

Zusammenfassend wurde für die Embol-X-Gruppe versus Kontrollen die H_0 für keinen Funktionsbereich und Testzeitpunkt verworfen. Für die DBT-Gruppe versus Kontrollen wurde die H_1 in zwei Funktionsbereichen angenommen. Demnach zeigten zum Testzeitpunkt drei Monate nach Bypass die DBTler im Mittel bessere Leistungen in einem Test (BIT), der Exekutivfunktionen erhebt, sowie in einem Test (VLMT-Listenlernen), der Funktionen des Verbalgedächtnisses erhebt.

3.2.3 Neuropsychologische Nebenzielparameter: Unterschiede zwischen Baseline und postoperativen Erhebungen in der Gesamtstichprobe

Nachdem die postoperativen Ergebnisse unter Kovarianz der Ausgangswerte hinsichtlich der Gruppenunterschiede zwischen den beiden Interventionsarmen und den Kontrollen untersucht wurden, sollte betrachtet werden, welche Veränderungen sich für die Gesamtstichprobe (also alle drei Gruppen zusammen) ergaben. Verglichen wurden die postoperativen Ergebnisse zu den beiden Messzeitpunkten zwei bis vier Tage und drei Monate in Kontrast zur Ausgangsuntersuchung. Berechnet wurde eine Varianzanalyse mit Messwiederholung, wobei nur die Kontraste zwischen post-OP und Baseline berücksichtigt wurden. Für jene Tests, die postoperativ nur nach drei Monaten vorgegeben wurden, wurde der t-Test für abhängige Stichproben gerechnet. Da mehrere Variablen nicht normalverteilt waren, wurde alternativ der Friedman-Test (N gepaarte Stichproben) bzw. der Wilcoxon Rank-Test (zwei gepaarte Stichproben) gerechnet. Da sich die Ergebnisse nicht unterschieden, wird auf die Darstellung der nonparametrischen Tests verzichtet. Im Folgenden werden die Kontrastergebnisse für die unterschiedlichen Funktionsbereiche dargestellt. Auch hier sind negative Veränderungen mit einem Minus-Zeichen bei den mittleren Differenzwerten und den t-Werten versehen. Bei „richtungskonformen“ Ergebnissen im Sinne der Alternativhypothese werden einseitige p-Werte angezeigt.

Tabelle 15 Vergleich der Innersubjektkontraste

	mittlere Diffe- renzen	SE	t	p	95% Konfidenzintervall für die Differenz	
					untere Grenze	obere Grenze
<u>Allg. Konzentration</u>						
<i>2-4 Tage</i>						
Zahlen ordnen	-4,073	0,454	-8,974	<0,001	-4,971	-3,174
Zahlen zurücklegen	-3,834	0,427	-8,985	<0,001	-4,679	-2,989
<i>3 Monate</i>						
Zahlen ordnen	0,104	0,217	0,477	0,634	-0,327	0,534
Zahlen zurücklegen	0,487	0,250	1,945	0,054	-0,009	0,982
ZVT-A	-0,390	0,231	-1,691	0,093	-0,848	0,067
<u>Selekt. Aufmerksamkeit</u>						
<i>2-4 Tage</i>						
Symbol zählen	-2,870	0,353	-8,126	<0,001	-3,569	-2,171
<i>3 Monate</i>						
Symbol zählen	-0,221	0,240	-0,922	0,179	-0,696	0,254
Ruff 2 & 7	-0,200	0,272	-0,735	0,232	-0,739	0,339
Zahlen durchstreichen	-0,131	0,237	-0,551	0,292	-0,600	0,339
<u>Exekutivfunktionen</u>						
<i>2-4 Tage</i>						
Buchstaben-Interferenz	-2,263	0,315	-7,189	<0,001	-2,887	-1,640
<i>3 Monate</i>						
Buchstaben-Interferenz	0,587	0,233	2,520	0,013	0,126	1,049
Farbe-Wort-Interferenz	0,226	0,140	1,613	0,109	-0,051	0,504
ZVT-B	-0,026	0,205	-0,126	0,450	-0,431	0,379
<i>2-4 Tage</i>						
Zahlen nachsprechen	-1,562	0,270	-5,779	<0,001	-2,097	-1,026
<i>3 Monate</i>						
Zahlen nachsprechen	0,016	0,248	0,066	0,947	-0,474	0,507
<u>Visuelles Gedächtnis</u>						
<i>2-4 Tage</i>						
Reproduktion 1	-2,195	0,338	-6,499	<0,001	-2,863	-1,526
Reproduktion 2	-2,798	0,298	-9,402	<0,001	-3,387	-2,209
Wiedererkennen	-4,985	0,483	-10,316	<0,001	-5,942	-4,028
<i>3 Monate</i>						
NVLT	0,092	0,090	1,022	0,309	-0,087	0,271
Reproduktion 1	-1,026	0,284	-3,606	<0,001	-1,589	-0,462

	mittlere Diffe- renzen	SE	t	p	95% Konfidenzintervall für die Differenz	
					untere Grenze	obere Grenze
Reproduktion 2	-1,057	0,256	-4,130	<0,001	-1,564	-0,550
Wiedererkennen	-1,578	0,451	-3,501	<0,001	-2,470	-0,685
<u>Verbales Gedächtnis</u>						
<i>3 Monate</i>						
Listenlernen	0,090	0,240	0,374	0,709	-0,385	0,564
Reproduktion	-0,142	0,392	-0,362	0,359	-0,918	0,634
Wiedererkennen	-4,228	0,264	-16,020	<0,001	-4,751	-3,706
Selektivität	-1,249	0,254	-4,919	<0,001	-1,751	-0,746
<u>Psychomotorik</u>						
<i>3 Monate</i>						
Linien nachfahren	0,013	0,126	0,100	0,920	-0,236	0,261
<u>Räumlich-konstruktiv F.</u>						
<i>3 Monate</i>						
Mosaik-Test	0,161	0,187	0,859	0,392	-0,209	0,531
<i>Anmerkung: ZVT = Zahlenverbindungstest</i>					ENDE TABELLE 15	

Zwei bis vier Tage nach der Operation war, wie die Tabelle zeigt, die Testleistung in allen erhobenen Tests deutlich schlechter als im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung (alle: $p < 0,001$). In den Tests der allgemeinen und selektiven Aufmerksamkeit - Zahlen ordnen/ zurücklegen, Symbol zählen – und im Test Zahlen nachsprechen rückwärts lagen die Testleistungen drei Monate nach Bypass ungefähr wieder auf dem Ausgangsniveau. Bei der Buchstaben-Interferenz-Aufgabe BIT zeigten sich Übungseffekte, die, wie im Ergebnisteil oben unter Punkt 3.2.2 dargestellt wurde, vor allem auf die DBT-Gruppe zurückgingen.

In allen drei SKT-Gedächtnistests („visuelles Gedächtnis“) gingen die Leistungen nicht wieder auf das Ausgangsniveau zurück, sondern blieben deutlich beeinträchtigt gegenüber Baseline (alle: $p < 0,001$). Zudem zeigte sich eine deutliche Beeinträchtigung beim Wiedererkennen der richtigen Wort-Items im VLMT ($t = -16,020$; $p < 0,001$). Diese Beeinträchtigung ging offenbar besonders auf falsch-positive Benennungen und Interferenzfehler zurück. Damit war die Gedächtnisselektivität (d.h. die Fähigkeit bei Reproduktion und Wiedererkennen selektiv das Gedächtnismaterial zu erinnern und keine falschen Wörter zu benennen) sehr beeinträchtigt ($t = -4,919$; $p < 0,001$). Der kognitive Gesamtindex spiegelte Gedächtnis-Verschlechterungen wieder; der Abwärtstrend zeigte mit $t = -8,552$ ($p < 0,001$) einen hoch signifikanten Effekt.

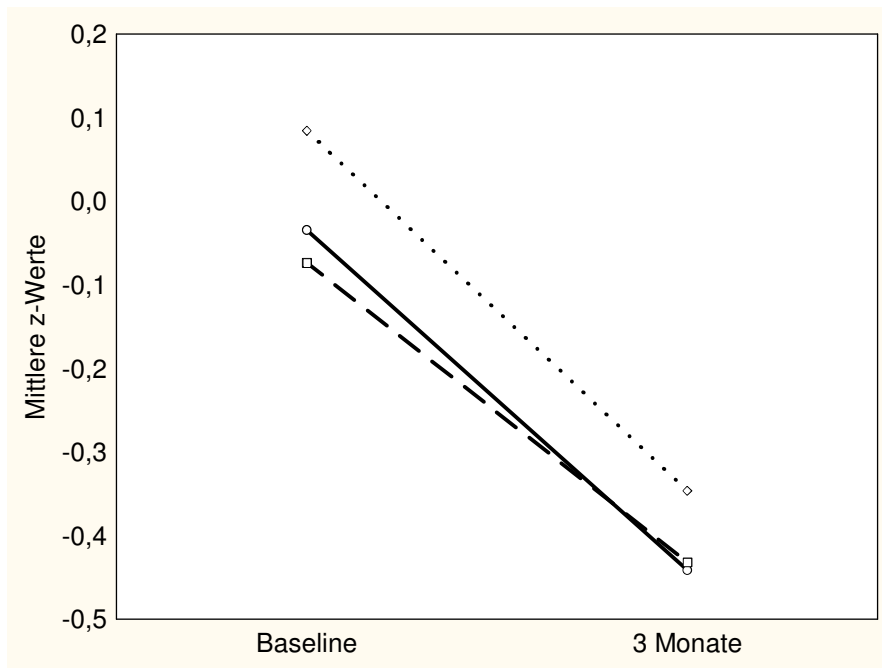


Abbildung 10 Gemittelte Gedächtnistests aus dem Syndromkurztest; Verschlechterung über alle Gruppen ($t = -5,014$; $p < 0,001$)
 DBT = gepunktete Linie; Embol-X = gestrichelte Linie; Kontrollen = durchgezogene Linie

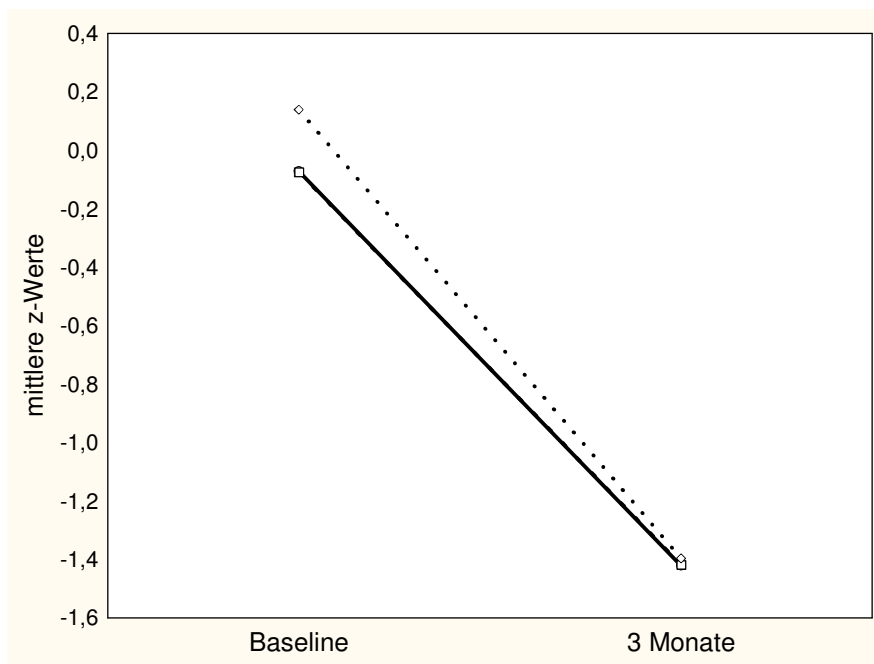


Abbildung 11 Wiedererkennen im VLMT; Verschlechterung ($t = -16,020$; $p < 0,001$) in allen Gruppen (zwei Gruppen überlagern in Abbildung)

Zusammenfassend wurde die H_0 („keine Veränderungen nach Bypass“) zugunsten der H_1 („schlechtere Testleistungen nach Bypass“) für alle Tests zum frühen postoperativen Messzeitpunkt verworfen. Zum späten Messzeitpunkt wurde die H_1 für fünf Tests und den

kognitiven Gesamtindex angenommen. Von den Verschlechterungen waren speziell das visuelle und verbale Gedächtnis betroffen.

3.2.4 Psychiatrische Scores

Unterschiede in den Depressions-Scores wurden zwischen der Embol-X-Gruppe und den Kontrollen (ANCOVA-Kontrast: $t = 1,193$; $p = 0,235$, zweiseitig) sowie zwischen der DBT-Gruppe und den Kontrollen ($t = 0,761$; $p = 0,448$, zweiseitig) nicht gefunden. Auch die Angst-Scores unterschieden sich nicht (Embol-X vs. Kontrollen: $t = 0,809$; $p = 0,402$, zweiseitig; DBT vs. Kontrollen: $t = -1,191$; $p = 0,849$, zweiseitig). Die z-Werte der Depressions- und Angst-Scores sind oben in Tabelle 6 dargestellt; auch hier gilt, dass höhere z-Werte für bessere Ergebnisse (weniger Angst/ Depression) stehen. Über die Gesamtstichprobe betrachtet (Abbildung 12), verbesserten sich die Depressions-Scores in Richtung weniger Depressivität ($t = 2,172$; $p = 0,038$, zweiseitig), auch die Ängstlichkeit nahm deutlich ab ($t = 4,142$; $p < 0,001$, zweiseitig). Damit wurde die H_0 („keine Veränderungen nach Bypass“) für beide Bereiche zugunsten der H_1 verworfen.

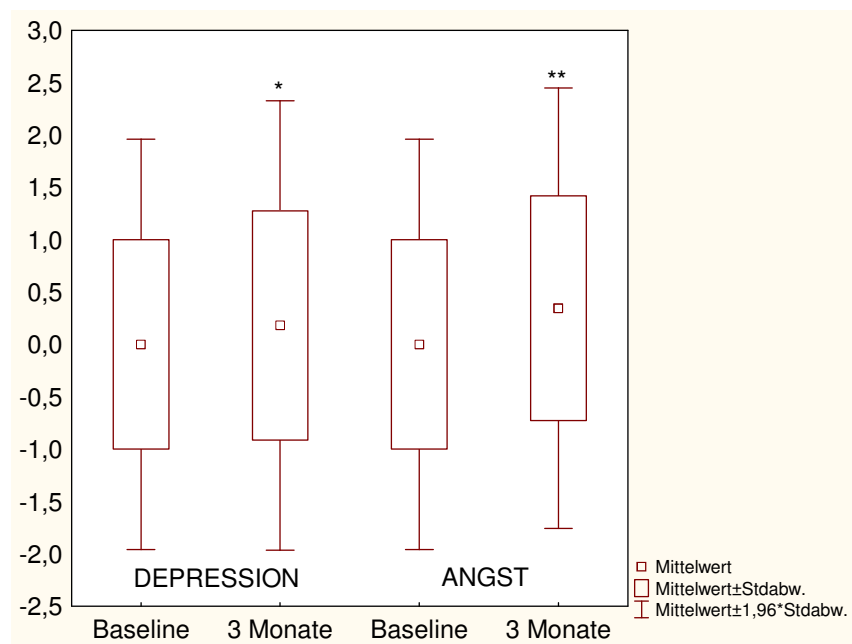


Abbildung 12 Höhere z-Werte (bessere Scores) hinsichtlich Depression und Angst postoperativ

* $p < 0,05$

** $p < 0,001$

3.2.5 (Qualitative) Einschätzung der Orientierung und deliranter Symptomatik kurzfristig nach der Operation

Die Probanden waren wenige Tage nach der Operation relativ gut orientiert. Die DEL zeigte einen Median von 18 (IQR = 3), was als gut anzusehen ist, da in dem Fragebogen maximal 19

Punkte zu erzielen sind. Die niedrigsten Werte lagen bei 10, die höchsten bei 19 Punkten. Die meisten Schwierigkeiten lagen bei den unstabilen zeitlichen Merkmalen, etwa das aktuelle Datum zu benennen oder die Uhrzeit plus/ minus einer Stunde zu schätzen. Alle Probanden waren hinsichtlich der Situation orientiert und konnten beantworten, dass sie sich aktuell in einem Krankenhaus befanden und wenige Tage zuvor Bypässe erhalten hatten. Gelegentlich wurde der Name der Klinik nicht richtig benannt. Hinsichtlich der eigenen Person konnten Patienten häufiger ihr Alter nicht richtig angeben, aber immer korrekt ihr Geburtsdatum. Einige Probanden verwechselten den Namen des amtierenden Bundeskanzlers (Gerhard Schröder) mit Helmut Schmidt. Nachdem Angela Merkel an die Regierung kam, konnten alle Patienten ihren Namen angeben, wussten jedoch häufiger nicht den Namen des Außenministers.

Auf Gruppenunterschiede deutete keine Statistik hin. Die DEL-Werte korrelierten signifikant ($p < 0,05$) mit fast allen, zu diesem Zeitpunkt erhobenen Test-Scores, zwischen $r_s = 0,20$ und $r_s = 0,35$ (am stärksten mit Zahlen nachsprechen rückwärts). Keine bedeutungsvollen Korrelationen wurden zwischen DEL und der Langzeit-Reproduktion ($r_s = 0,12$; $p = 0,183$) bzw. dem Wiedererkennen von Bildern (visuelles Gedächtnis) ($r_s = 0,12$; $p = 0,200$) gefunden, wohl aber mit der unmittelbaren Reproduktion nach einmaliger Vorgabe der Bild-Items ($r_s = 0,20$; $p = 0,020$). Orientierung korrelierte demnach mit Testleistungen in den Bereichen Aufmerksamkeit und Arbeitsgedächtnis/ exekutiven Funktionen, nicht aber mit Testleistungen des Langzeitgedächtnisses. Da die DEL-Werte insgesamt gut ausfielen, die Verschlechterungen in den kognitiven Tests jedoch statistisch hoch signifikant nachweisbar waren (alle: $< 0,001$), ist davon auszugehen, dass jene Beeinträchtigungen in der Mehrheit im sog. *subklinischen* Bereich lagen. In den meisten Fällen konnte man somit von nur leicht deliranten Veränderungen ausgehen. So fielen auch im Gespräch oft keine Veränderungen auf. Bei neun Probanden (7,1%) lagen allerdings schwerere Konfusion oder andere Beeinträchtigungen vor, so dass der Test zwischenzeitlich abgebrochen wurde oder nicht beginnen konnte (und manchmal auf den nächsten Tag verschoben wurde).

3.3 Ergebnisse der Magnet-Resonanz-Tomografie

3.3.1 Verteilung der Läsionen und Unterschiede nach Gruppen

Bei 125/143 Probanden (87,4%) der Stichprobe wurde prä- und postoperativ eine Kopf-MRT durchgeführt. Die übrigen Patienten verweigerten eine zweite MRT-Untersuchung. Akute ischämische Läsionen wurden bei 17/125 Patienten (13,6%) entdeckt. Bei den meisten Läsionen handelte es sich um singuläre Mikroläsionen (3 bis 300 mm³, Median = 32 mm³, IQR = 58,5 mm³) in unterschiedlichen Hirnregionen, zumeist im Posteriorstromgebiet und in den

Grenzregionen zwischen den vaskulären Territorien (Abbildung 13). Ausnahme war ein ausgedehnter Posterior-Arterien-Infarkt bei einer Patientin.



Abbildung 13 Charakteristischer Fall eines postoperativen DWI-Befundes. Die Läsionen (siehe hyperintense Flecken) lagen oft in den Grenzregionen zwischen den vaskulären Territorien

Wie in Tabelle 4 unter Punkt *3.1 Stichprobenbeschreibung und deskriptive Statistik* dargestellt, waren die entdeckten Läsionen mit fünf (Kontrollen) zu sechs (je Interventionsgruppe) positiven Befunden gleich verteilt. Hinsichtlich der Mikroläsionsgröße (großer Infarkt ausgeschlossen) wurden auch keine statistischen Unterschiede gefunden (Embol-X: Median = 42,0; IQR = 48,5 vs. Kontrollen: Median = 83,0; IQR = 99,0; $z = -1,369$; $p = 0,085$, einseitig; DBT: Median = 32,0, IQR = 148,5; Vergleich mit Kontrollen: $z = -0,627$; $p = 0,265$, einseitig). Damit wurde die H_0 beibehalten. Hinsichtlich entdeckter ischämischer Läsionen zeigten die Interventionsarme keine geringere Anzahl oder Volumengröße.

3.3.2 Korrelationen mit neuropsychologischen Daten

Da hauptsächlich singuläre Läsionen auftraten und somit kaum Varianz hinsichtlich der Anzahl von Läsionen vorhanden war, wurden Korrelationen nur mit dem Vorhandensein (keine Läsion/ Läsion) als dichotomes Merkmal sowie der Läsionsgröße durchgeführt.

Zunächst wurde das Vorhandensein von Läsionen mit Ergebnissen der frühen postoperativen Erhebung korreliert. Da alle Tests Verschlechterungen für den frühen Messzeitpunkt zeigten, wurde über die gemittelten Einzeltests ein kognitiver Gesamtindex errechnet. Ferner sollte die Analyse nicht mit den Absolutwerten der postoperativen Testung durchgeführt werden, sondern mit den Differenzwerten zwischen der postoperativen und präoperativen Messung, um aufzuzeigen, ob das Vorhandensein von Läsionen mit Verschlechterungen korreliert. Die Korrelation zeigte mit $r_{pb} = -0,29$ ($p = 0,001$, einseitig) einen signifikanten linearen Zusammenhang an. Da nur wenige Läsionen in DWI entdeckt wurden, waren die Ergebnisse anfällig für Extremwerte.

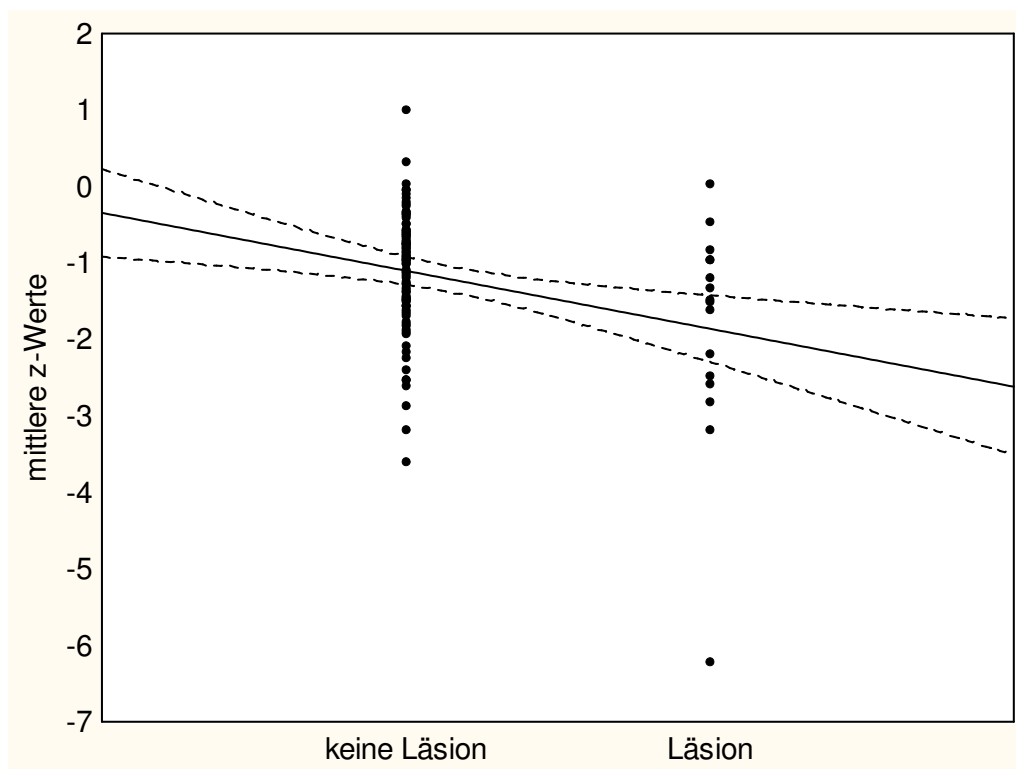


Abbildung 14 Scatter-Plot zwischen Differenzwerten und Auftreten frischer ischämischer Läsionen

Das Scatter-Plot (Abbildung 14) zeigt, dass die Korrelation auf Seiten der Infarkt-Patienten von einem Ausreißer, der sich in seiner Testleistung besonders stark verschlechterte, beeinflusst war. Nach Auspartialisierung des Ausreißers (Abbildung 15) war der Korrelationskoeffizient etwas schwächer ($r_{pb} = -0,20$), jedoch statistisch bedeutsam ($p = 0,014$, einseitig). Damit wurde die H1 angenommen. Ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Läsionen und Verschlechterungen gegenüber Baseline, kurz nach der Bypass-Operation, wurde nachgewiesen.

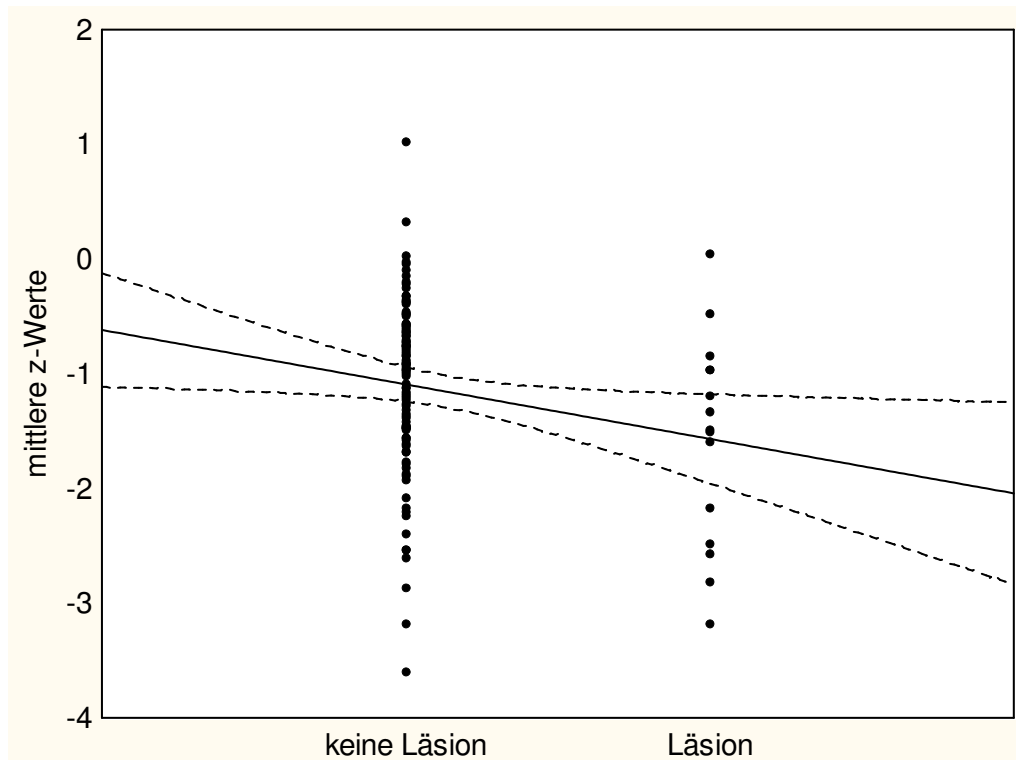


Abbildung 15 Scatter-Plot zwischen Differenzwerten und Auftreten frischer ischämischer Läsionen – nach Ausreißerbeseitigung

Um zu verdeutlichen, auf welche Testbereiche die Korrelation zurückging, wurden Einzeltests in die Analyse einbezogen. (Die Vielzahl an neuropsychologischen Variablen wurde jedoch u.a. wegen besserer Übersichtlichkeit reduziert, indem alle SKT-Gedächtnistests zusammengefasst wurden, ebenso alle SKT-Aufmerksamkeitstests. Weiter wurden der Buchstaben-Interferenz-Test BIT und Zahlen nachsprechen rückwärts in die Analyse einbezogen.) Das Vorhandensein von Läsionen korrelierte mit den Differenzwerten der SKT-Aufmerksamkeits-Scores ($r_{pb} = -0,27$; $p = 0,0025$, einseitig) (Abbildung 16) und mit den Differenzwerten des BIT ($r_{pb} = -2,48$; $p = 0,005$, einseitig) (Abbildung 17).

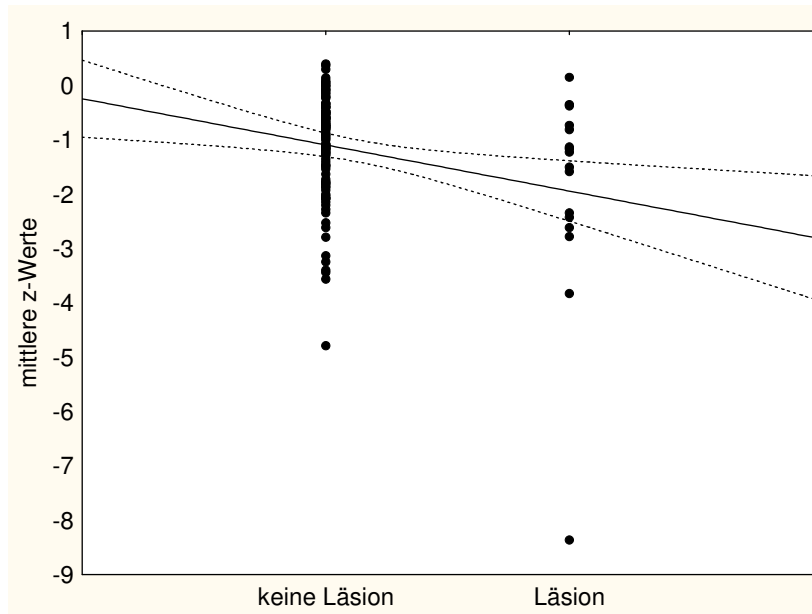


Abbildung 16 Scatter-Plot zwischen Differenzwerten (gemittelte Aufmerksamkeitstests , 2-4 Tage post-OP vs. Baseline) und Auftreten frisch-ischämischer Läsionen

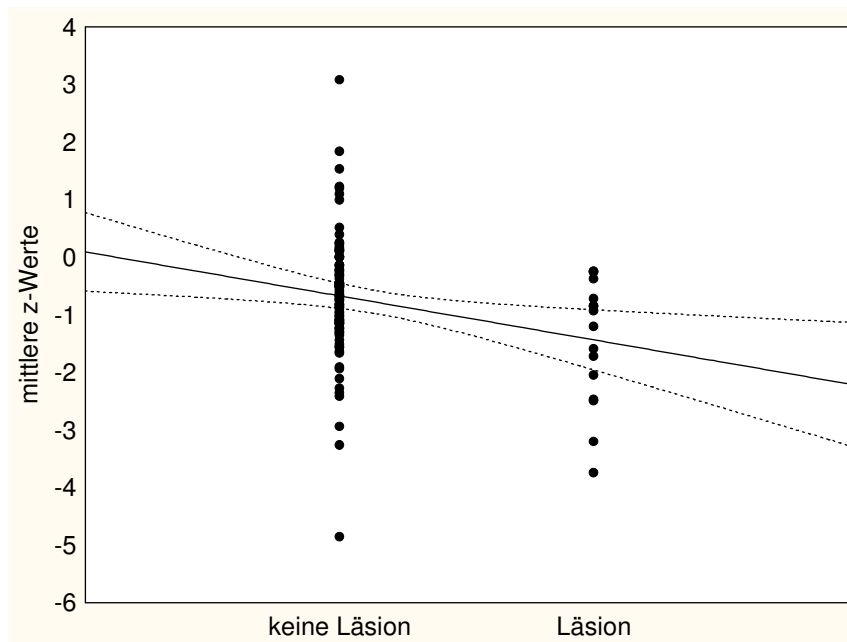


Abbildung 17 Scatter-Plot zwischen Differenzwerten (BIT, 2-4 Tage post-OP vs. Baseline) und Auftreten frisch-ischämischer Läsionen

Das Scatter-Plot (Abbildung 16) zeigt, dass die Korrelation mit Aufmerksamkeits-Scores auf Seiten der Infarkt-Patienten von einem Ausreißer, der sich in seiner Testleistung extrem verschlechterte, beeinflusst war. Nach Auspartialisierung des Ausreißers war die Korrelation statistisch nicht mehr bedeutsam. Das Scatter-Plot zwischen Läsion/ BIT (Abbildung 17) zeigt dagegen keine extremen Ausreißer auf Seiten der Infarkt-Patienten. Die Korrelation

zwischen dem Vorhandensein von Läsionen und Veränderungen im BIT schien daher besser interpretierbar. Ohne die von einem Extremwert beeinflusste Korrelation mit den Aufmerksamkeits-Scores also zu berücksichtigen, ergab sich ein signifikantes Ergebnis hinsichtlich der Einzeltests. Für die FDR ergab sich für $i = 1$ und $m = 4$ Hypothesen (Einzeltests) ein kritischer Wert von 0,0125. Der p-Wert des Korrelationskoeffizienten lag niedriger ($p = 0,005$). Somit wurde auch in Bezug auf die Einzeltests die H_1 angenommen und ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Läsionen und Verschlechterungen gegenüber Baseline, kurz nach der Bypass-Operation, im BIT („Exekutivfunktionen“) nachgewiesen.

In Bezug auf die Testung drei Monate nach Bypass interessierte der Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Läsionen und den Differenzwerten vom kognitiven Gesamtindex; der Index spiegelte die Verschlechterungen in den verschiedenen Funktionsbereichen wider, wie oben im Ergebnisteil (Punkt 3.2.2 *Zusammenfassung*) dargestellt. Dieser Parameter korrelierte mit dem Vorhandensein von Läsionen mit $r_{pb} = -0,18$ ($p = 0,024$, einseitig). Das Ergebnis wurde ebenfalls einer Ausreißer-Analyse unterzogen, wobei sich herausstellte, dass der Zusammenhang von einem Extremwert beeinflusst war (Abbildung 18). Bei dem Ausreißer handelte es sich um einen Patienten mit einer Mikroläsion von 64 mm^3 , der sich besonders in seinen Testleistungen verschlechterte.

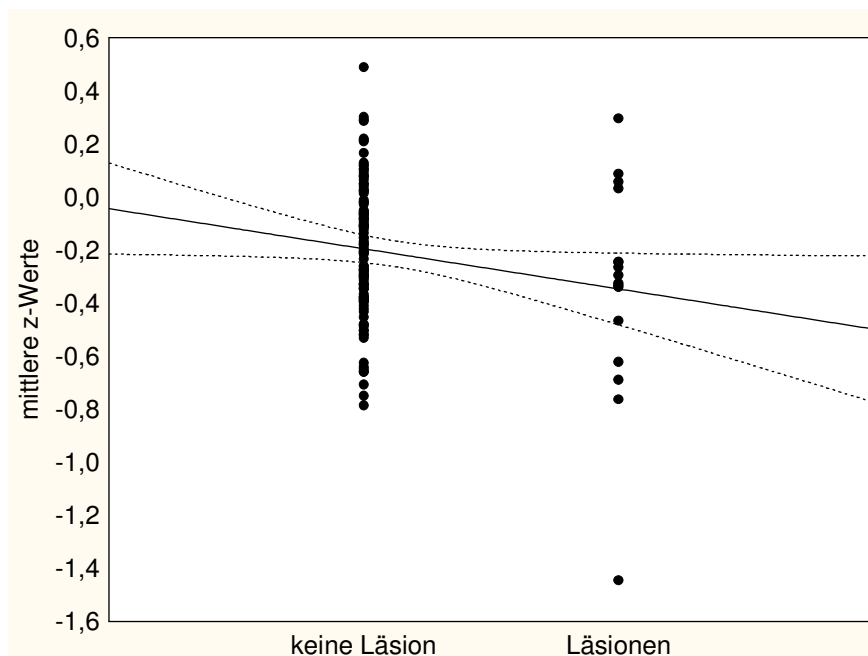


Abbildung 18 Scatter-Plot zwischen Läsionen und Differenzwerten des Gesamt-Indexes

Nach Ausparialisierung des Ausreißers waren die Ergebnisse statistisch nicht mehr bedeutsam. Danach wurden 13 Einzeltests in die Korrelationsanalyse eingeschlossen (Tabelle

16). (Um die Anzahl multipler Korrelationen zu reduzieren, wurden die SKT-Tests nach den Bereichen Aufmerksamkeit und Gedächtnis zusammengefasst; für jeden Test wurden maximal zwei aussagekräftige Untertests in die Analyse einbezogen.) Die Korrelationsvorzeichen waren zumeist negativ, aber schwach – bis maximal $r_{pb} = -0,20$. Nur mit Zahlen nachsprechen rückwärts ($r_{pb} = -0,20$; $p = 0,022$, einseitig) und dem NVLT ($r_{pb} = -0,20$; $p = 0,026$, einseitig) wurden signifikante Korrelationen gefunden. Aufgrund multipler Hypothesen wurde bei diesen p-Werten die H_0 jedoch nicht zurückgewiesen. Ein statistischer Zusammenhang zwischen Verschlechterungen drei Monate nach Bypass und dem Vorhandensein ischämischer Läsionen konnte nicht nachgewiesen werden.

Tabelle 16 Korrelation zwischen Auftreten von Läsionen und neuropsychologischen Differenzwerten (3 Monate post-OP vs. Baseline)

<i>Vorhandensein von Läsion korreliert mit...:</i>	r_{pb}	p
Gesamtindex	-0,18*	0,024*
<i>Einzeltests</i>		
SKT-Aufmerksamkeitstests	-0,15	0,072
Zahlen nachsprechen rückwärts	-0,20	0,022
Zahlenverbindungstest ZVT-A	0,12	0,254
Zahlen durchstreichen	-0,16	0,056
Buchstaben-Interferenz-Test	-0,05	0,306
Farbe-Wort-Interferenz-Test	-0,09	0,206
Zahlenverbindungstest ZVT-B	-0,01	0,466
Nonverbaler Lerntest NVLT	-0,20	0,026
SKT-Gedächtnistests	-0,07	0,242
VLMT Listenlernen	-0,06	0,273
VLMT Wiedererkennen	-0,14	0,085
Linien nachfahren	-0,01	0,078
Mosaik-Test	0,08	0,433

Anmerkung: SKT = Syndromkurztest; VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

p-Werte sind bei negativen Korrelationskoeffizienten einseitig

* ohne Ausreißerbereinigung

Für Korrelationen mit den Läsionsvolumina wurde der extreme Infarkt-Ausreißer auspartialisiert. Es wurden in Bezug auf beide postoperativen Messzeitpunkte (Differenzwerte

zu Baseline) keine statistisch bedeutsamen Korrelationen gefunden. Auf eine Darstellung der statistischen Werte wird darum verzichtet.

Zusammenfassend wurden zwischen dem Vorhandensein von frischen ischämischen Läsionen und Verschlechterungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit nur zum frühen Messzeitpunkt Zusammenhänge nachgewiesen, jedoch (bei Ausreißer-Ausparialisierung) nicht in Bezug auf die späten Verschlechterungen (drei Monate) und nicht zwischen Läsionsvolumina und kognitiven Testleistungen.

3.4 Zerebrale Mikroembolisation und Gasblasen im arteriellen Schenkel

Eine transkranielle Dopplersonografie erfolgte bei 91/143 Probanden (63,7%) der rekrutierten Gesamtstichprobe, und in der 126-Teilstichprobe (kompletter neuropsychologischer Datensatz) blieben davon 77 Erhebungen (61,1%) erhalten. Bei 18/143 Patienten (12,6%) war kein adäquates Schallfenster am seitlichen Schädelknochen beim Anbringen der Ultraschall-Sonde feststellbar. Bei sechs Patienten (4,2%) konnte TCD aus technischen Gründen nicht durchgeführt werden, und bei 28 Patienten (19,6%) entfiel TCD, da kein Ultraschall-Arzt zur Verfügung stand. Gasblasen-Analysen im arteriellen Schenkel wurden bei 104/143 Probanden (72,7%) bzw. 92/126 Probanden (73,0%) durchgeführt; bei den restlichen Patienten entfiel die Aufzeichnung zumeist aus technischen oder organisatorischen Gründen. Die Zwischenbeobachter-Übereinstimmung beim Auszählen zerebraler MES war bei 92 von 96 MES (95,8%) konkordant. Die Ergebnisse in Tabelle 17 werden für die gesamten erhaltenen Fälle dargestellt. Alle MES-Daten wichen stark von der Normalverteilung ab. In der Grundgesamtheit konnte Normalverteilung nicht angenommen werden, u.a. da in der Literatur meistens schiefe Verteilungen von MES berichtet wurden (u.a.: Clark et al., 1995). Es wurden nur verteilungsfreie Verfahren gerechnet. Ergebnisse, die in Richtung der Alternativhypothesen zeigen, werden mit einseitigen p-Werten präsentiert.

3.4.1 Verteilung der MES und Unterschiede nach Gruppen

Die MES-Rate im arteriellen Schenkel hinter dem 40µm-Filter (und *vor* der DBT) unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. In der DBT-Gruppe war die Anzahl von MES hinter dem DBT-Filter (Median = 2523; IQR = 3294) effektiv reduziert im Vergleich zu vor dem Filter (Median = 8120; IQR = 14 166,5; $z = -5,012$; $p < 0,001$, einseitig). Auch nachdem starke Ausreißer aus der Prä-Filter-Variable herausgenommen wurden, blieb der Unterschied hoch signifikant ($z = -9,008$; $p < 0,001$, einseitig). Die Anzahl von MES im arteriellen Schenkel in der DBT-Gruppe (*hinter* dem Filter) war deutlich reduziert gegenüber der Kontroll-

gruppe ($z = -2,937$; $p = 0,002$, einseitig) (Tabelle 17). Die MES im arteriellen Schenkel variierten zwischen 10 bis 130 μm . Die meisten Mikrobläschen traten in einer Größenordnung von 30 bis 45 μm auf, mit einem Median von 1108,5 MES (IQR = 1330) in der Gesamtstichprobe (Kontrollen: Median = 1447; IQR = 1191; Embol-X: Median = 1404; IQR = 1520; DBT: Median = 617; IQR = 1223,5).

Tabelle 17 Mikroembolien nach Gruppen

	Kontrollen	Embol-X	DBT	Kontrollen vs. Embol- X p	Kontrollen vs. DBT p
<i>Zerebrale MES</i>					
Gesamt	164,5 (176)	162,5 (231)	99* (171)	0,315	0,019*
<i>Ereignisbezogene MES</i>					
Einsetzen der Aortenkanüle	3 (8,3)	5 (9,8)	3 (6,5)	0,348	0,714
HLM-Start, Aorten- klemme (und Einsetzen des Embol-X-Filters)	36 (30,8)	92,5* (79,8)	12* (21)	<0,001*	<0,001*
Blutabnahmen	5,5 (20,5)	5 (6)	3 (12)	0,204	0,140
Aortenklemme öffnen	3,5 (7,8)	0,05* (2,8)	1 (4)	0,002*	0,058
Tangentialklemme set- zen	3 (11,5)	2 (6)	1,5 (7,5)	0,153	0,133
Tangentialklemme öff- nen	13,5 (70)	11 (75)	22,5 (42,3)	0,246	0,564
HLM-Ende	1 (1)	0 (1)	0 (1)	0,062	0,099
Aortenkanüle entfernen	0 (1,5)	1 (2)	1 (2)	0,306	0,124
<i>MES im arteriellen Schenkel</i>					
Gesamt	4675,5 (7069,5)	4176 (4997)	2523*† (3294)	0,405	0,002*

Werte sind Median (IQR)

*Statistischer Gruppenunterschied verglichen mit den Kontrollen; † Hinter DBT-Filter

Wie Tabelle 17 zeigt, lag die Gesamtanzahl aller detektierten MES über die Operation hinweg im Median niedriger in der DBT-Gruppe verglichen mit den Kontrollen ($z = -2,079$; $p = 0,019$, einseitig) (Abbildung 19). Die ereignisbezogenen zerebralen MES unterschieden sich im Vergleich zu den Kontrollen ebenfalls: Zu Beginn der Operation wurden 180 Sekunden

nach dem HLM-Beginn, Setzen der Aortenklamme (und bei der Embol-X-Gruppe Einsetzen des Filters) weniger MES in der DBT-Gruppe festgestellt ($z = -3,611$; $p < 0,001$, einseitig); dagegen lag die Anzahl von MES in der Embol-X-Gruppe nach diesem Marker höher ($z = 3,954$, $p < 0,001$, zweiseitig) (Abbildung 20). Weniger MES wurden in der Embol-X-Gruppe nach dem Öffnen der Aortenklamme gefunden ($z = -3,019$, $p = 0,002$, einseitig). Setzt man FDR auf die Vielzahl der ereignisbezogenen Marker an ($m = 8$, je Gruppe), erfüllten die p-Werte jeweils das Kriterium (bei $i = 2$ entspricht $FDR_{krit} = 0,0125$).

Zusammenfassend wurde für die DBT-Gruppe die H_0 zugunsten der H_1 („weniger MES“) für die Gesamtanzahl der MES verworfen. Ebenfalls wurde die H_1 in Bezug auf einen ereigniskorrelierten Marker angenommen. Demnach reduzierte die DBT MES insbesondere dann, wenn die HLM gestartet wurde. In Bezug auf die Gesamtanzahl von MES blieb die H_0 für den Embol-X-Filter erhalten. Nur in Bezug auf einen ereignisbezogenen Marker reduzierte der Aorten-Filter die Anzahl von MES (die H_1 wurde angenommen). Zusammenfassend kam es durch Embol-X zu einem Anstieg an MES beim Einsetzen des Filters in die Aorta, aber zu einer Reduktion, wenn die Aortenklammern geöffnet wurden.

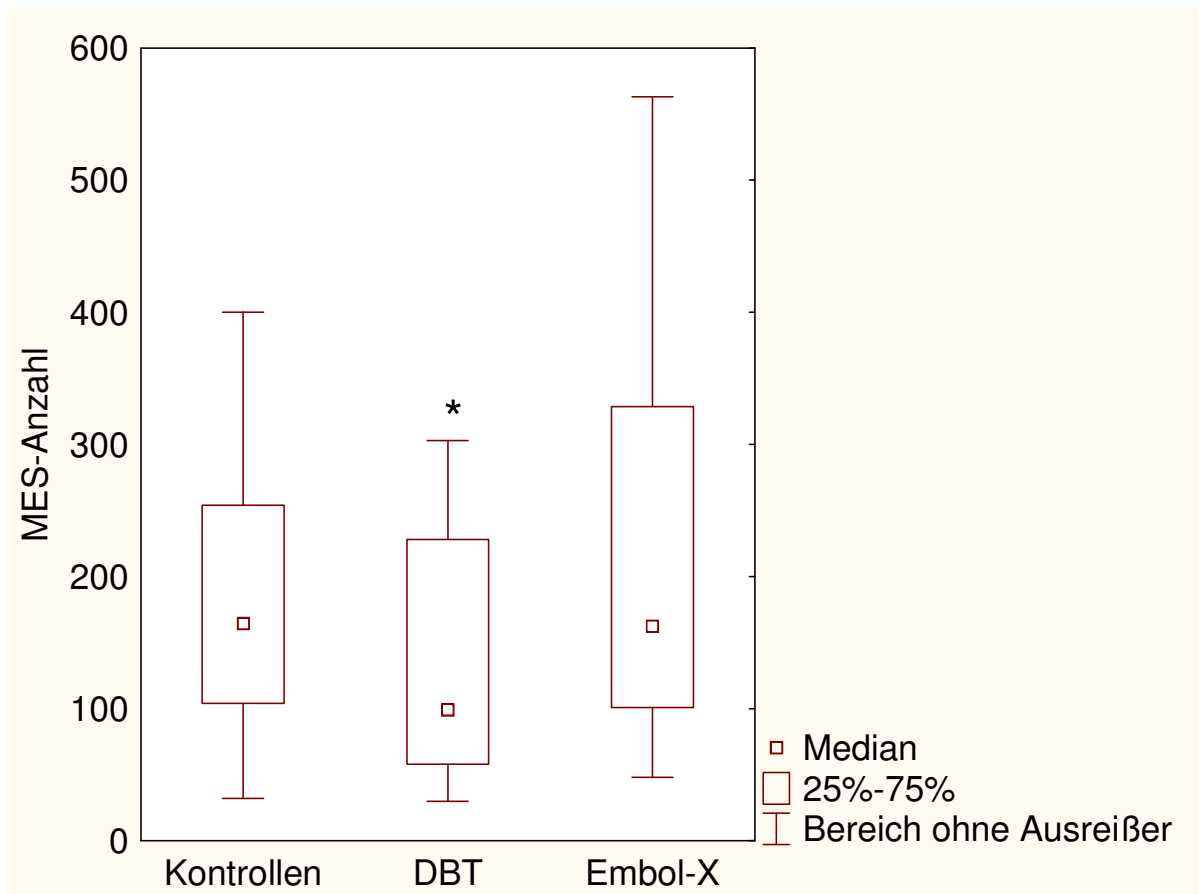


Abbildung 19 Boxplot nach Gruppen: Gesamtanzahl der MES

* statistischer Unterschied verglichen mit den Kontrollen ($p = 0,019$)

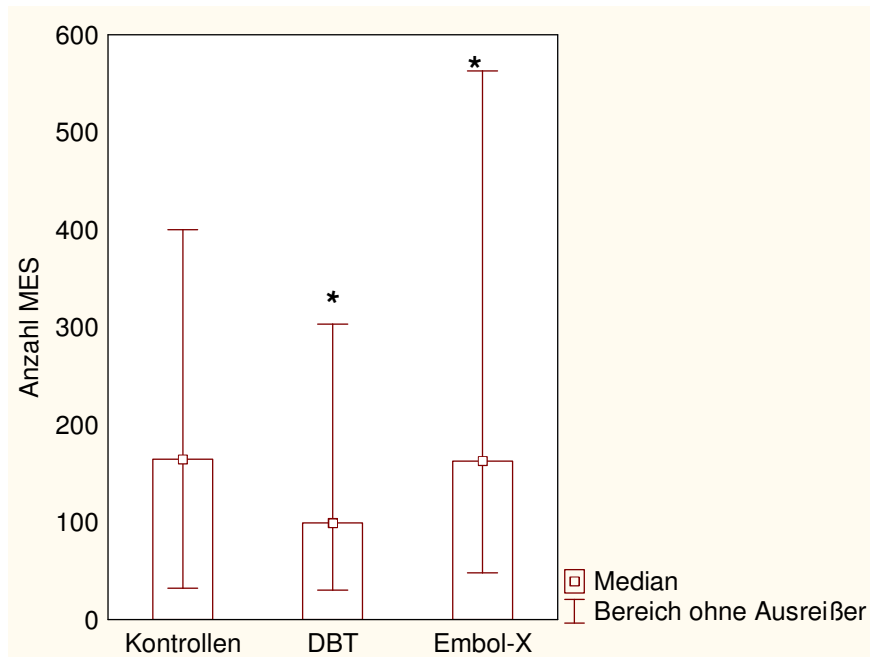


Abbildung 20 Balkendiagramm nach Gruppen: Anzahl der MES 180 Sekunden nach HLM-Beginn, Setzen der Aortenklamme (und Einsetzen des Embol-X-Filters)

* statistischer Unterschied verglichen mit den Kontrollen (beide, $p < 0,001$)

3.4.2 Zusammenhänge zwischen Gesamtanzahl zerebraler Embolien und neuropsychologischen Daten

Zunächst wurde untersucht, ob die Gesamtanzahl zerebraler MES mit den frühen neuropsychologischen Daten korrelierte. Diese Fragestellung wurde zunächst für die Differenzwerte vom kognitiven Gesamtindex untersucht. Ein signifikanter Zusammenhang wurde knapp verfehlt ($r_s = -0,17$; $p = 0,07$, einseitig). Daraufhin wurden die vier Differenz-Scores wie oben (3.3.2, *MRT-Korrelationen mit neuropsychologischen Daten*) herangezogen, um zu untersuchen, ob mit „Einzeltests“ korrelative Zusammenhänge nachweisbar wären. Die Korrelationen hatten alle ein negatives Vorzeichen, aber waren schwach von $r_s = -0,01$ ($p = 0,471$, einseitig) bis maximal $r_s = -0,19$ ($p = 0,05$, einseitig). Die H_0 wurde beibehalten. Die frühen neuropsychologischen Verschlechterungen hingen statistisch nicht mit der Gesamtanzahl zerebraler MES zusammen.

In Bezug auf die späte Untersuchung (drei Monate) wurden die Differenz-Scores vom kognitiven Gesamtindex herangezogen. Die Korrelation lag bei $r_s = -0,20$ ($p = 0,023$). Hier wurde die H_0 verworfen. Verschlechterungen der neuropsychologischen Leistungen, die drei Monate nach Intervention im Vergleich zu Baseline nachweisbar waren, hingen statistisch mit der Gesamtanzahl zerebraler MES während der Operation zusammen.

3.4.3 Zusammenhänge zwischen gasförmigen zerebralen Embolien und neuropsychologischen Daten

Es interessierte die Fragestellung, ob kleine gasförmige Embolien einen Einfluss auf die neuropsychologische Leistungsfähigkeit haben. Der einzige ereignisbezogene Parameter, der – nach Plausibilität - fast ausschließlich gasförmige zerebrale Embolien repräsentierte, war *MES nach Blutabnahmen*.

Die Differenzwerte zwischen der frühen Nachtestung und Baseline zeigten mehrere Korrelationen mit den gasförmigen MES. Gasembolien korrelierten demnach mit den Differenz-Scores vom Gesamtindex ($r_s = -0,31$; $p = 0,003$, einseitig). Zudem wurden Korrelationen mit Differenz-Scores von Einzeltests gefunden, nämlich Zahlen nachsprechen rückwärts ($r_s = -0,34$; $p = 0,002$, einseitig) sowie Buchstaben-Interferenz-Test BIT ($r_s = -0,28$; $p = 0,007$, einseitig). Die p-Werte hielten der Überprüfung mit der FDR stand. Die H_0 wurde verworfen. Die kurzfristig nach Operation festgestellten Verschlechterungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit hingen statistisch mit der Anzahl von Gasembolien zusammen.

Hinsichtlich des späten Testzeitpunkts (drei Monate) korrelierten Gasembolien nicht mit den Differenzwerten vom Gesamtindex ($r_s = -0,12$; $p = 0,161$), jedoch von Einzeltests. Bei 13 einbezogenen Testparametern (s.o. 3.3.2, *MRT-Korrelationen mit neuropsychologischen Daten*) zeigten sich signifikante Korrelationen mit ZVT-A ($r_s = -0,28$; $p = 0,007$, einseitig) und ZVT-B ($r_s = -0,29$; $p = 0,006$, einseitig). Bei $m = 13$ und $i = 2$ ergab sich $FDR_{krit.} = 0,008$. Die H_0 konnte verworfen werden. Demnach wurde ein statistischer Zusammenhang zwischen der Anzahl von Gasembolien und verschlechterten Testleistungen drei Monate nach Operation in Einzeltests nachgewiesen.

Um die Ergebnisse zu veranschaulichen, wurde der Parameter MES nach Blutabnahmen nach seinem Median dichotomisiert. Die Abbildung 21 zeigt, dass die neuropsychologischen Scores bei einer höheren Anzahl von MES ($>$ Median) schlechter ausfallen.

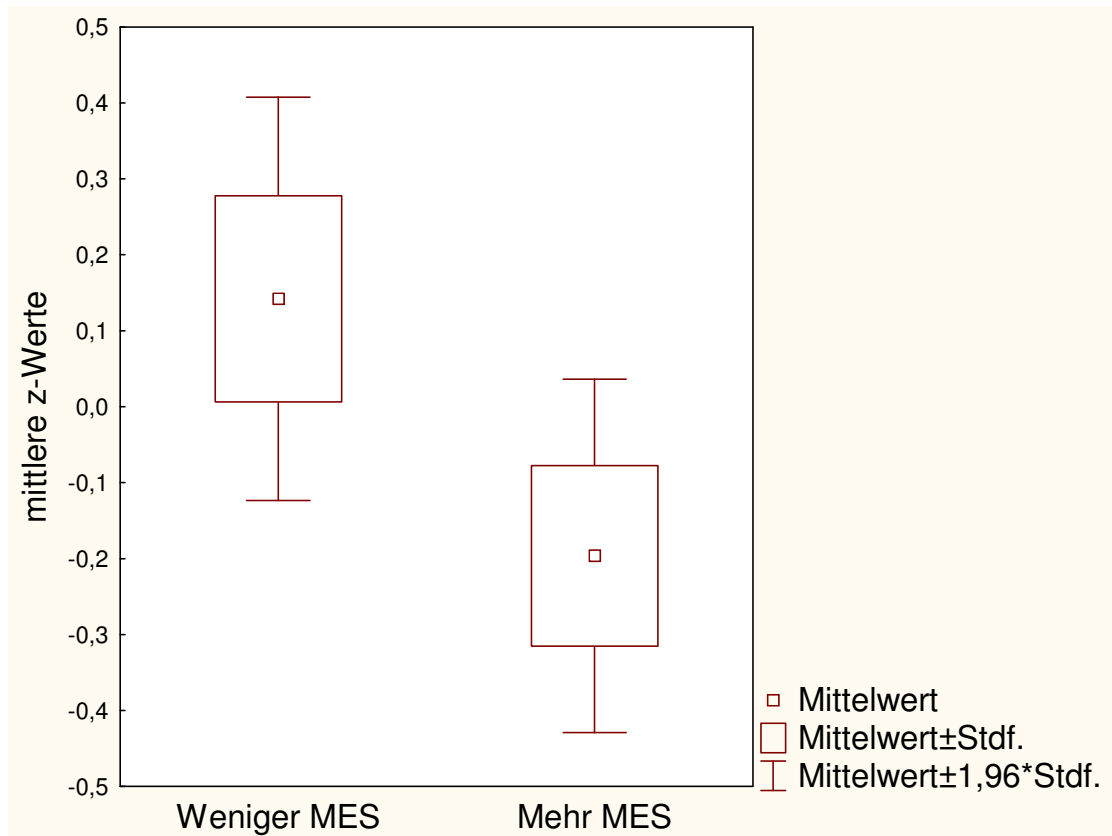


Abbildung 21 Beispiel für Beziehung zwischen Gasembolien und neuropsychologischen Veränderungen nach Bypass. Im ZVT-B zeigen Patienten mit höherer Anzahl von MES nach Blutabnahmen (höher Median) schlechtere Differenzwerte als solche mit weniger MES (kleiner/ gleich Median). (Der statistische Unterschied ergibt $t = 2,4$; $p = 0,019$)

3.4.4 Zusammenhänge zwischen anderen ereignisbezogenen MES und neuropsychologischen Daten

Die anderen ereignisbezogenen MES konnten nicht zwischen festen oder gasförmigen MES differenziert zugeordnet werden und stellten vermutlich eine Mischung aus beiden dar. Es wurde zwischen der Anzahl der jeweiligen ereignisbezogenen MES und den neuropsychologischen Differenz-Scores der frühen Testung keine statistischen Zusammenhänge gefunden.

Die Ergebnisse in Bezug auf die Testung nach drei Monaten sind in Tabelle 18 dargestellt. Korreliert wurden die MES-Variablen mit den Differenz-Scores vom kognitiven Gesamtindex. Die Ergebnisse zeigen bei den Markern HLM-Start, Aortenklemme/ Einsetzen des Embol-X-Filters und Aortenklemme öffnen Korrelationen mit p-Werten $< 0,05$. Bei $FDR_{krit.} = 0,014$ ($m = 7$) für den zweitkleinsten p-Wert konnte die H_0 jedoch knapp nicht verworfen werden.

In Bezug auf Einzeltests wurden ebenfalls keine statistischen Zusammenhänge nachgewiesen, soweit man bei der Vielzahl der Korrelationsergebnisse ($m = 91$) Alpha-Korrektur

berücksichtigt. Nennenswert sind jedoch einige bivariate Korrelationen mit einem p-Wert < 0,05: zwischen VLMT-Lernliste und HLM-Start, Aortenklammer anbringen/ Einsetzen des Embol-X-Filters ($r_s = -0,23$; $p = 0,020$, einseitig) sowie Aortenklammer öffnen ($r_s = -0,23$; $p = 0,021$, einseitig); zwischen VLMT-Wiedererkennen und Tangentialklammer entfernen ($r_s = -0,29$; $p = 0,009$, einseitig); zwischen BIT und Aortenkanüle entfernen ($r_s = -0,21$; $p = 0,035$, einseitig) sowie zwischen ZVT-B und Aortenklammer öffnen ($r_s = -0,23$; $p = 0,014$, einseitig). Demnach beständen vor allem Zusammenhänge zwischen verschiedenen ereigniskorrelierten MES und Verschlechterungen in Verbalgedächtnis bzw. Exekutivfunktionen. Betrachtet man die Alpha-Korrektur, kann jedoch ein Zusammenhang zwischen den verschiedenen ereignisbezogenen MES und neuropsychologischen Daten der späten Erhebung nicht als nachgewiesen gelten.

Tabelle 18 Korrelation zwischen ereignisbezogenen MES und Differenzwerten des Gesamtindex

<i>Kognitiver Index korreliert mit...:</i>	r_s	p (einseitig)
Einsetzen der Aortenkanüle	-0,06	0,306
HLM-Start, Aortenklammer (und Einsetzen des Embol-X-Filters)	-0,24	0,019
Aortenklammer öffnen	-0,25	0,016
Tangentialklammer setzen	-0,01	0,486
Tangentialklammer öffnen	-0,18	0,076
HLM-Ende	-0,09	0,219
Aortenkanüle entfernen	-0,02	0,447

Zusammenfassend konnte in Bezug auf den frühen Testzeitpunkt Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Verschlechterungen und der Anzahl speziell gasförmiger MES nachgewiesen werden. In Bezug auf den späten Testzeitpunkt konnten Zusammenhänge zwischen der Gesamtanzahl von MES und der Anzahl speziell gasförmiger MES nachgewiesen werden. In Bezug auf andere ereignisbezogene MES und neuropsychologische Daten konnten keine gesicherten Zusammenhänge nachgewiesen werden.

3.4.5 Zusammenhänge zwischen zerebralen MES und ischämischen Läsionen

In die Analysen wurden die verschiedenen MES-Parameter (Gesamtanzahl, ereignisbezogen), das Auftreten ischämischer Läsionen und die Läsionsvolumina einbezogen. Signifikante Korrelationen wurden nicht entdeckt, die H_0 wurde beibehalten. Es konnte somit kein statistischer Zusammenhang zwischen der Anzahl zerebraler MES und dem Auftreten frischer i-

schämischer Läsionen bzw. deren Größe nachgewiesen werden. Auf eine Darstellung der einzelnen statistischen Kennwerte wird verzichtet.

3.5 Neurodestruktionsmarker: S100B- und NSE-Werte im Serum

Bei 106/143 (bzw. 91/126) Patienten (74,1% bzw. 72,2%) wurden präoperativ, am Ende der Operation und 48 Stunden später Serumsproben zur Bestimmung von S100B- und NSE-Werten im Blut genommen. Nicht in allen Fällen konnten vollständige Parameter ausgewertet werden. Normalverteilung der Variablen war zu einigen Messzeitpunkten nicht vorhanden, wurde allerdings für die Grundgesamtheit hypothetisch erwartet. Da Varianzhomogenität immer erfüllt war, konnte die ANCOVA für Gruppenkontraste durchgeführt werden. Die präoperative Messung wurde als Kovariate eingesetzt, während die abhängige Variable die jeweilige postoperative Messung beinhaltete. Die deskriptive Statistik der Serumswerte wird in Tabelle 19 dargestellt. Die ANCOVA-Kontraste befinden sich in Tabelle 20.

3.5.1 Verteilung der Neurodestruktionsmarker und Unterschiede nach Gruppen

Tabelle 19 Serumswerte von S100B und NSE (alle erhaltenen Fälle)

Gruppe	S100B prä	S100B post	S100B post	NSE prä	NSE post1	NSE post 2
	n = 91	1 n = 92	2 n = 96	n = 91	n = 90	n = 96
Kontrollen	0,253 (0,612)	1,557 (0,946)	0,264 (0,142)	3,508 (1,759)	4,513 (2,565)	5,456 (3,079)
Embol-X	0,123 (0,156)	1,485 (0,734)	0,335 (0,294)	4,550 (2,123)	5,256 (3,145)	5,098 (1,558)
DBT	0,107 (0,130)	1,707 (1,163)	0,257 (0,157)	3,957 (2,097)	5,405 (3,890)	5,739 (5,296)
Gesamt	0,160 (0,367)	1,576 (0,944)	0,285 (0,210)	4,036 (2,031)	5,071 (3,225)	5,434 (3,647)

Serumswerte $\mu\text{g.l}^{-1}$ im Mittel (darunter: SD); prä = unmittelbar vor Operation; post 1 = unmittelbar nach Operation; post 2 = 48 Stunden nach Operation

Tabelle 20 ANCOVA-Kontraste der Serum-Neurodestruktionsmarker

<u>Embol-X versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere	Standard-			95% Konfidenzinter-	
	Kontrol-	Interven-	Diffe-	fehler	t	p	untere	obere
	len	tion	renzen,				Grenze	Grenze
			$\mu\text{g.l}^{-1}$					
S100B post 1	29	34	-0,125	0,243	-0,512	0,305	-0,608	0,359
S100B post 2	25	29	0,056	0,061	0,908	0,367	-0,067	0,178
NSE post 1	27	34	-0,055	0,710	-0,077	0,470	-1,467	1,357
NSE post 2	25	29	-0,235	0,882	-0,266	0,340	-1,991	1,521

<u>DBT versus Kontrollen</u>								
	n	n	mittlere	Standard-			95%Konfidenzintervall	
	Kontrol-	Interven-	Diffe-	fehler	t	p	untere	obere
	len	tion	renzen,				Grenze	Grenze
			$\mu\text{g.l}^{-1}$					
S100B post 1	29	28	0,095	0,255	0,374	0,710	-0,412	0,603
S100B post 2	25	27	-0,015	0,063	-0,237	0,407	-0,140	0,110
NSE post 1	27	28	0,636	0,732	0,869	0,387	-0,819	2,090
NSE post 2	25	27	0,216	0,883	0,245	0,807	-1,542	1,974

bei negativen Vorzeichen der Differenz- bzw. t-Werte werden einseitige p-Werte angezeigt

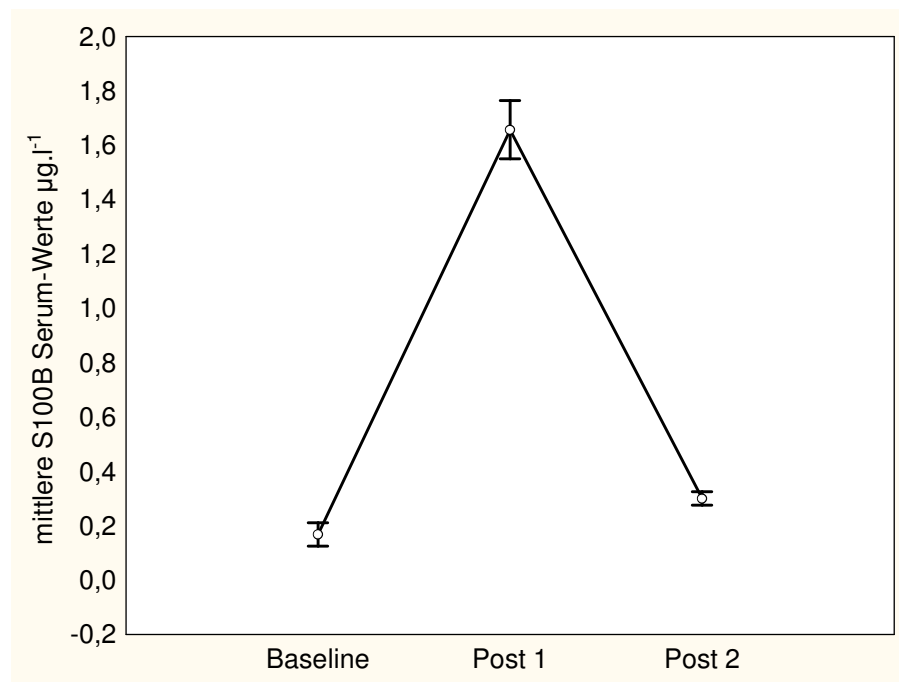


Abbildung 22 Verlauf der mittleren S100B-Werte (n = 81, fallweiser Einschluss nach Varianzanalyse mit Messwiederholung); vertikale Balken +/- SEM

post 1 = direkt nach OP; post 2 = 48 Stunden nach OP

Wie aus Abbildung 22 hervorgeht, stiegen die S100B-Werte in der Gesamtstichprobe unmittelbar nach der Operation deutlich an ($t = 12,512$; $p < 0,001$, einseitig). Nach 48 Stunden fielen die Werte per Augenschein wieder ab, blieben aber im Vergleich zu Baseline statistisch erhöht ($t = 2,524$; $p = 0,007$, einseitig). Die inferenzstatistischen Ergebnisse in Tabelle 20 zeigen, dass zwischen den Gruppen keine Unterschiede gefunden wurden. Die H_0 wurde nicht verworfen; sowohl durch den Einsatz des Embol-X-Filters als auch der DBT ließen sich die Serumswerte von S100B postoperativ nicht reduzieren.

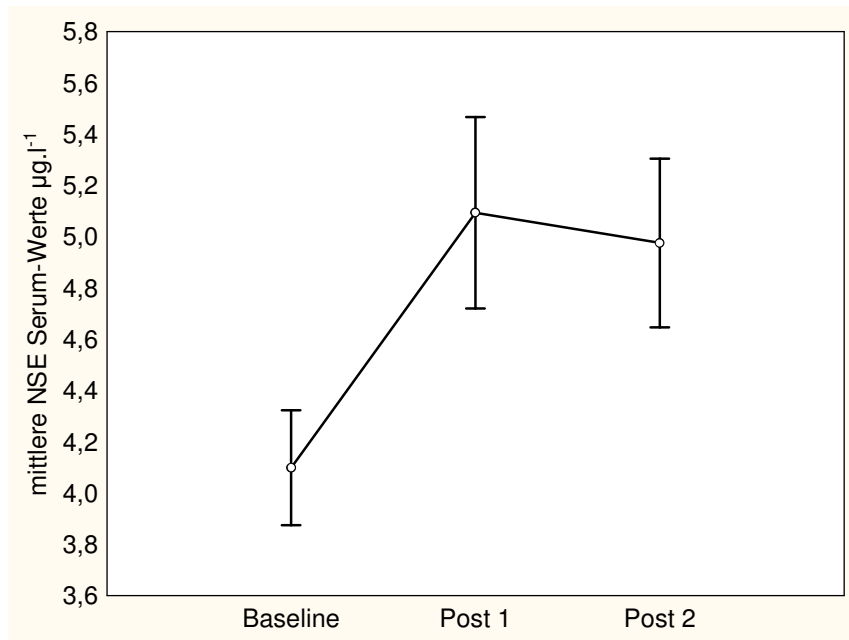


Abbildung 23 Anstieg der mittleren NSE-Werte ($n = 79$, fallweiser Einschluss nach Varianzanalyse mit Messwiederholung); vertikale Balken \pm SEM

Ein Anstieg unmittelbar nach der Operation wurde auch bei den NSE-Werten in der Gesamtstichprobe gefunden ($t = 3,260$; $p = 0,001$, einseitig) (Abbildung 23). Nach 48 Stunden blieben die Werte im Vergleich zu Baseline erhöht ($t = 2,425$; $p = 0,009$, einseitig). Die Kontrastergebnisse (Tabelle 20) verwiesen nicht auf Gruppenunterschiede. Die H_0 blieb erhalten; keine Interventionsgruppe zeigte im Mittel einen geringeren Anstieg an NSE-Serumswerten nach der Operation im Vergleich zu den Kontrollen.

3.5.2 Zusammenhänge zwischen S100B-Werten und neuropsychologischen Daten

Es erfolgte eine Auswertung mit nichtparametrischen Rangkorrelationskoeffizienten, die relativ unempfindlich gegenüber Ausreißern sind.

Tabelle 21 Korrelation nach Spearman zwischen S100B-Serum-Konzentration und neuropsychologischen Differenzwerten (2-4 Tage post-OP vs. Baseline)

	S100B post 1		S100B post 2	
<i>Vorhandensein von Läsion korreliert mit Differenzwer- ten von...:</i>	r_s	p	r_s	p
Gesamtindex	-0,06	0,294	-0,25	0,010
<i>Einzeltests</i>				
SKT-Aufmerksamkeitstests	-0,05	0,335	-0,08	0,220
ZNR	-0,01	0,456	-0,07	0,244
BIT	0,07	0,496	-0,15	0,071
SKT-Gedächtnistests	-0,02	0,433	-0,30	0,002

Anmerkung: SKT = Syndromkurztest; ZNR = Zahlen nachsprechen rückwärts; BIT = Buchstaben-Interferenz-Test; post 1 = direkt nach OP; post 2 = 48 Stunden nach OP
für negative Koeffizienten werden einseitige p-Werte angezeigt

Der Zusammenhang zwischen den S100B-Werten der 48-Stunden-Probe und den Gesamtindex-Differenzwerten lag bei $r_s = -0,25$ ($p = 0,010$, einseitig). Der p-Wert des Korrelationskoeffizienten mit den Differenzwerten von Buchstaben-Interferenz (BIT) lag etwas über dem 5%-Niveau. Die Korrelation mit den Differenzwerten der SKT-Gedächtnistests war mit $r_s = -0,30$ und $p = 0,002$ signifikant. Jener p-Wert war kleiner als das FDR-Kriterium. Für alle erwähnten Tests (d.h. Korrelationen mit dem Gesamtindex und den SKT-Gedächtnistests) konnte die H_0 verworfen werden.

Zusammenfassend wurden keine Korrelationen zwischen den frühen S100B-Werten und neuropsychologischer Verschlechterung zwei bis vier Tage nach Operation gefunden. Dagegen wurden Zusammenhänge zwischen den späten S100B-Werten (48 Stunden postoperativ) und schlechteren neuropsychologischen Leistungen wenige Tage nach Operation nachgewiesen. Am deutlichsten waren höhere Serum-Konzentrationen mit einem Abfall in den Gedächtnisleistungen assoziiert.

Tabelle 22 Korrelation nach Spearman zwischen S100B-Serum-Konzentration und neuropsychologischen Differenzwerten (3 Monate post-OP vs. Baseline)

	S100B post 1		S100B post 2	
<i>Vorhandensein von Läsion korreliert mit Differenzwerten von...:</i>	r_s	p	r_s	p
Gesamtindex	0,14	0,188	-0,12	0,125
<i>Einzeltests</i>				
SKT-Aufmerksamkeitstests	0,03	0,793	0,02	0,855
ZNR	-0,19	0,039	-0,06	0,266
ZVT-A	0,20	0,064	0,05	0,620
Zahlen durchstreichen	0,00	0,973	-0,11	0,137
BIT	0,11	0,283	-0,20	0,027
FWIT	0,06	0,561	0,13	0,215
ZVT-B	-0,05	0,319	-0,17	0,052
NVLT	0,09	0,402	0,04	0,694
SKT-Gedächtnistests	0,06	0,544	0,03	0,804
VLMT Listenlernen	-0,11	0,149	-0,22	0,016
VLMT Wiedererkennen	0,17	0,109	0,00	0,987
Linien nachfahren	0,08	0,450	0,02	0,876
Mosaik-Test	0,04	0,693	-0,01	0,480

Anmerkung: SKT = Syndromkurztest; ZNR = Zahlen nachsprechen rückwärts; ZVT = Zahlenverbindungstest; BIT = Buchstaben-Interferenz-Test; FWIT = Farbe-Wort-Interferenz-Test; NVLT = Nonverbaler Lerntest; VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; post 1 = direkt nach OP; post 2 = 48 Stunden nach OP; für negative Koeffizienten werden einseitige p-Werte angezeigt

Hinsichtlich der späten neuropsychologischen Veränderungen wurden, wie aus Tabelle 22 hervorgeht, hauptsächlich schwache Korrelationen zwischen S100B-Werten zu beiden Messzeitpunkten und neuropsychologischen Differenzwerten gefunden. Leichte Korrelationen mit einem jeweiligen p-Wert < 0,05 wurden bei einzelnen Vergleichen gefunden: zwischen Werten der frühen S100B-Proben und den Differenzwerten von Zahlen nachsprechen rückwärts mit $r_s = -0,19$ ($p = 0,039$, einseitig), sowie zwischen den S100B-Werten der späten Proben und den Differenzwerten vom Buchstaben-Interferenz-Test (BIT) ($r_s = -0,20$; $p = 0,027$, einseitig) bzw. den Differenzwerten der VLMT-Lerndurchgänge ($r_s = -0,22$; $p = 0,016$, einseitig). Angesichts der vielen Vergleiche mit Einzeltests konnte die H_0 in diesen Fällen bei den vorliegenden p-Werten jedoch nicht verworfen werden. Zusammenfassend konnten somit keine statistischen Assoziationen zwischen S100B-Werten aus Serumproben, die kurz sowie

48 Stunden nach Operation genommen wurden, und dem Abfall neuropsychologischer Leistungen drei Monate nach der Intervention nachgewiesen werden.

3.5.3 Zusammenhänge zwischen NSE-Werten und neuropsychologischen Daten

Tabelle 23 Korrelation nach Spearman zwischen NSE-Serum-Konzentration und neuropsychologischen Differenzwerten (2-4 Tage post-OP vs. Baseline)

Vorhandensein von Läsion korreliert mit Differenzwerten von...:	NSE post 1		NSE post 2	
	r_s	p	r_s	p
Gesamtindex	0,05	0,679	-0,09	0,421
<i>Einzeltests</i>				
SKT-Aufmerksamkeitstests	0,13	0,226	0,18	0,082
ZNR	0,06	0,573	-0,04	0,734
BIT	-0,05	0,332	-0,01	0,935
SKT-Gedächtnistests	-0,09	0,208	-0,19	0,034

Anmerkung: SKT = Syndromkurztest; ZNR = Zahlen nachsprechen rückwärts; BIT = Buchstaben-Interferenz-Test; post 1 = direkt nach OP; post 2 = 48 Stunden nach OP

für negative Koeffizienten werden einseitige p-Werte angezeigt

Wie Tabelle 23 zeigt wurde nur eine Korrelation mit einem p-Wert $< 0,05$ (NSE post 2 vs. Differenzwerte der SKT-Gedächtnistests, $r_s = -0,19$; $p = 0,034$, einseitig) gefunden. Der p-Wert lag jedoch höher als $FDR_{krit} = 0,0125$ (bei $i = 1$ und 4 Einzeltests). Die H_0 wurde beibehalten. NSE-Werte und neuropsychologische Veränderungen des frühen Messzeitpunkts hingen statistisch nicht gesichert miteinander zusammen.

Tabelle 24 Korrelation nach Spearman zwischen NSE-Serum-Konzentration und neuropsychologischen Differenzwerten (3 Monate post-OP vs. Baseline)

Vorhandensein von Läsion korreliert mit Differenzwerten von...:	NSE post 1		NSE post 2	
	r_s	p	r_s	p
Gesamtindex	0,01	0,938	-0,02	0,413
<i>Einzeltests</i>				
SKT-Aufmerksamkeitstests	0,08	0,460	0,23	0,014
Zahlen nachsprechen	-0,05	0,320	-0,11	0,134

<i>Vorhandensein von Läsionen korreliert mit Differenzwerten von...:</i>	NSE post 1		NSE post 2	
	r_s	p	r_s	p
ZVT-A	0,10	0,365	-0,05	0,323
Zahlen durchstreichen	-0,03	0,407	-0,03	0,372
Buchstaben-Interferenz	-0,04	0,350	-0,07	0,244
FWIT (Stroop-Test)	0,02	0,827	0,20	0,056
ZVT-B	0,06	0,557	0,08	0,454
NVLT	-0,19	0,039	-0,24	0,011
SKT-Gedächtnistests	0,01	0,956	-0,16	0,060
VLMT Listenlernen	-0,03	0,384	0,01	0,946
VLMT Wiedererkennen	0,09	0,424	0,15	0,157
Linien nachfahren	-0,14	0,099	-0,21	0,020
Mosaik-Test	-0,02	0,413	-0,10	0,323

ENDE TABELLE 24

Anmerkung: SKT = Syndromkurztest; ZNR = Zahlen nachsprechen rückwärts; ZVT = Zahlenverbindungstest; BIT = Buchstaben-Interferenz-Test; FWIT = Farbe-Wort-Interferenz-Test; NVLT = Nonverbaler Lerntest; VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest; post 1 = direkt nach OP; post 2 = 48 Stunden nach OP; für negative Koeffizienten werden einseitige p-Werte angezeigt

Die Korrelationen zwischen NSE-Werten und Differenzwerten zwischen der späten neuropsychologischen Untersuchung vs. Baseline waren überwiegend schwach, wie in Tabelle 24 dargestellt. Zwischen den NSE-post-1-Werten und den Differenzwerten eines Tests sowie zwischen den NSE-post-2-Werten und den Differenzwerten von drei Tests gab es Korrelationen jeweils mit einem p-Wert $< 0,05$. Die p-Werte lagen jedoch alle $> FDR_{krit}$. Die H_0 konnte somit nicht verworfen werden. Es wurden keine statistischen Zusammenhänge zwischen NSE-Werten und dem Abfall neuropsychologischer Leistungsfähigkeit nach drei Monaten nachgewiesen.

3.5.4 ROC-Analyse: Trennschärfe von S100B-post 2

Idealerweise sollte ein Neurodestruktionsmarker trennscharf hinsichtlich der Einteilung von kognitiv beeinträchtigten versus kognitiv nichtbeeinträchtigten Patienten sein. Nach den beschriebenen Korrelationsanalysen zeigte sich, dass nur S100B-post 2 mit neuropsychologischen Verschlechterungen wenige Tage nach der Operation signifikant assoziiert war, am deutlichsten mit den Verschlechterungen im Gedächtnisbereich. Um herauszufinden, wie sensitiv bzw. spezifisch S100B-post 2 zwischen stärker verschlechterten Patienten und weniger

stark verschlechterten Patienten trennt, wurde eine *receiver operating characteristics* (ROC)-Analyse durchgeführt. Hierzu wurde die Variable Differenzwerte Gedächtnis nach dem 25. Perzentil der z-Werte (-1,836) dichotomisiert, so dass Patienten, die sich weniger als um den kritischen Perzentil-Wert gegenüber Baseline verschlechterten mit 0 kodiert wurden ($> -1,836 = 0$) und Patienten, die sich gleich oder mehr dem kritischen Perzentil-Wert verschlechtern mit 1 kodiert wurden ($\leq -1,836 = 1$). In das ROC-Modell wurde die binäre Gedächtnisvariable als Zustandsvariable eingefügt und als Wert der Zustandsvariable wurde 1 („starke Verschlechterung“) definiert. Als Testvariable wurde S100B-post 2 eingefügt.

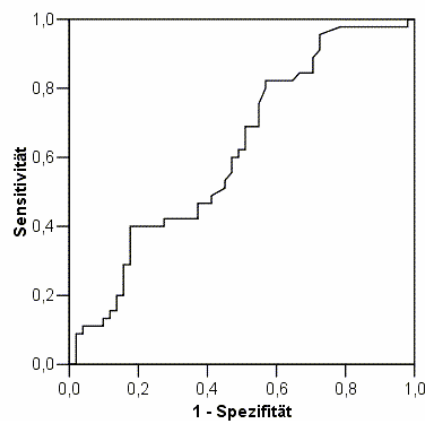


Abbildung 24 ROC-Kurve

Abbildung 24 zeigt die Kurve der ROC-Analyse. Je dichter die Kurve an der vertikalen Achse liegt, desto akkurater ist die Methode. Die Kurve entfernt sich bei weniger als 20% Sensitivität bereits von der Vertikalen, was darauf verweist, dass sich die Spezifität bei zunehmender Sensitivität rasch abschwächt. Die Fläche unter der Kurve beträgt 0,660 (SE = 0,066, asymptotisches $p = 0,021$), d.h. S100B-post 2 als Test zu verwenden, wäre besser als raten. Die Tabelle, die die Koordinaten unter der Kurve darstellt, ist sehr umfangreich und wird darum vollständig nur im Anhang präsentiert. Eine verkürzte Version zeigt Tabelle 25.

Tabelle 25 Koordinaten unter der Kurve (Auszug)

Positiv, wenn größer oder gleich* ... $\mu\text{g.l}^{-1}$	Sensitivität	1-Spezifität
-0,971	1,000	1,000
0,063	0,957	0,986
0,164	0,870	0,685
0,214	0,783	0,548
0,232	0,652	0,493
0,299	0,522	0,288
0,343	0,435	0,192
0,389	0,391	0,137
0,446	0,261	0,096
0,594	0,174	0,014
2,712	0,000	0,000

* Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten. (Die vollständige Tabelle für alle geordneten Testwerte befindet sich im Anhang.)

S100B-post 2-Werte, die mit einer Sensitivität von über 90% Probanden mit besonders schlechten Gedächtnisleistungen (≤ 25 . Perzentil) richtig-positiv erfassen, sind auch mit einer Fehlerrate von über 90% behaftet. So würde sich z.B. bei einem Cutoff-Wert von $0,063 \mu\text{g.l}^{-1}$ eine Sensitivität von 95,7%, aber nur eine Spezifität von 1,4% ergeben (LR = 0,97), d.h. 98,6% der Fälle mit Serumswerten $\geq 0,063 \mu\text{g.l}^{-1}$ hatten trotzdem ein besseres Gedächtnis-Outcome. Im Mittelfeld lagen beispielsweise ein Cutoff-Wert von $0,232 \mu\text{g.l}^{-1}$ mit einer Sensitivität von 65,2% und einer Spezifität von 51,7% (LR = 1,32), oder ein Trennwert von $0,299 \mu\text{g.l}^{-1}$ mit einer Sensitivität von 52,2% und einer Spezifität von 71,2% (LR = 1,81). Bei einer Spezifität von über 90%, lag die Sensitivität noch bei etwa 26% (LR = 2,72). Bei einem Trennwert von $0,594 \mu\text{g.l}^{-1}$ (LR = 12,43) im Serum hatten nur noch 1,4% der Fälle mit einer weniger starken Gedächtnisverschlechterung diesen Grenzwert erreicht oder überschritten (d.h. es lag eine hohe Spezifität vor), dafür lagen allerdings auch 82,6% der Fälle mit schlechtem Gedächtnis-Outcome (≤ 25 . Perzentil) unter diesem Grenzwert (niedrige Sensitivität). Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Biomarker S100B im Serum eine relativ geringe Trennschärfe hinsichtlich kognitiver Einbußen nach der Bypass-Operation hat, jedoch liegt die Wahrscheinlichkeit der richtigen Zuordnung insgesamt höher als zufällig.

3.5.5 Zusammenhänge zwischen S100B / NSE und MES bzw. ischämischen Läsionen

Zwischen den Neurodestruktionsmarkern S100B bzw. NSE zu allen Messzeitpunkten und dem Auftreten von Läsionen bzw. der Läsionsvolumengröße gab es keine bedeutsamen Zusammenhänge. Zwischen den Neurodestruktionsmarkern und der Anzahl von MES wurde nur eine bedeutsame Korrelation gefunden; so korrelierte S100B-post 1 mit der MES-Anzahl nach HLM-Ende mit $r_s = 0,38$ ($p = 0,002$).

3.6 Zusammenhänge zwischen medizinischen/soziografischen Merkmalen und neuropsychologischen Daten

Es interessierte die Fragestellung, ob bivariate Zusammenhänge zwischen bestimmten Baseline-Merkmalen, etwa medizinischen Risikofaktoren bzw. Merkmalen der Bypass-Operation, und neuropsychologischen Veränderungen nach der Intervention vorhanden waren. Verglichen wurden die Merkmale in Tabelle 26 mit den Gesamtindex-Differenzwerten der beiden postoperativen Messzeitpunkte. Die p-Werte werden zweiseitig ausgewiesen.

Tabelle 26 Korrelation zwischen Differenzwerten vom Gesamtindex (2-4 Tage, 3 Monate vs. Baseline) und medizinischen/ soziografischen Merkmalen

	2-4 Tage		3 Monate	
<i>Baseline</i>				
Alter, r_s (p)	-0,20	(0,027)	-0,09	(0,297)
Geschlecht, Männer kodiert mit 1, Frauen kodiert mit 2, r_{pb} (p)	-0,04	(0,644)	-0,12	(0,182)
Schulbildung, Jahre, r_s (p)	-0,00	(0,982)	-0,10	(0,260)
MWT-B, r_s (p)	0,05	(0,583)	-0,08	(0,401)
Insulin abhängiger Diabetes mellitus*, r_{pb} (p)	-0,05	(0,630)	0,04	(0,684)
Arterielle Hypertonie*, r_{pb} (p)	-0,14	(0,140)	0,06	(0,517)
Hypercholesterinemie*, r_{pb} (p)	-0,01	(0,941)	-0,01	(0,878)
Myokardialer Infarkt*, r_{pb} (p)	-0,20	(0,034)	0,05	(0,631)
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, r (p)	0,14	(0,239)	0,03	(0,799)
Linksherz-Insuffizienz*, r_{pb} (p)	-0,00	(0,967)	0,01	(0,942)
Zerebrale Atrophie*, r_{pb} (p)	-0,21	(0,029)	-0,11	(0,270)

Ergebnisse – Explorative Datenanalysen

	2-4 Tage		3 Monate	
Zerebrale Entmarkung der weißen Substanz, dreistufig kodiert, r_{τ} (p)	-0,14	(0,027)	-0,10	(0,107)
Arteriosklerose der thorakalen Aorta, dreistufig kodiert, r_{τ} (p)	-0,03	(0,616)	-0,14	(0,024)
<i>Operation</i>				
OP-Dauer, r (p)	-0,08	(0,403)	-0,13	(0,185)
HLM-Dauer, r (p)	0,04	(0,697)	-0,04	(0,707)
Dauer Aortenklemmung, r (p)	0,03	(0,765)	-0,02	(0,861)
Anzahl proximaler Anastomosen, r_s (p)	-0,17	(0,113)	0,05	(0,653)
<i>Postoperativ</i>				
Dauer Intensivstation, r_s (p)	0,11	(0,245)	-0,02	(0,849)
Dauer Stationsaufenthalt, r_s (p)	-0,02	(0,823)	-0,11	(0,259)
Akute Komplikationen*, r_{pb} (p)	-0,23	(0,020)	-0,06	(0,513)

ENDE TABELLE 26

Anmerkung: MWT-B: Mehrfachwahl-Wortschatztest

*dichotome Merkmale: Merkmal vorhanden kodiert mit 1, Merkmal nicht vorhanden kodiert mit 0

Wie Tabelle 26 zeigt, wurden einige signifikante Korrelationen mit den Differenzwerten zwischen der frühen Testung und Baseline gefunden, jedoch nur eine mit den Differenzwerten des späten Messzeitpunkts. Demnach korrelierten negativ mit neuropsychologischen Leistungen zwei bis vier Tage nach der Operation das Alter (r_s -0,20; $p = 0,027$), das Vorliegen von Herzinfarkten in der Anamnese ($r_{pb} = -0,20$; $p = 0,034$), das Vorliegen von zerebraler Atrophie ($r_{pb} = -0,21$; $p = 0,029$) (Abbildung 25), die eingestufte Stärke zerebraler Entmarkungsläsionen ($r_{\tau} = -0,14$; $p = 0,027$) (Abbildung 26) und das Vorliegen akuter Komplikationen, meist Flimmer-Arhythmien, wenige Tage nach der Operation ($r_{pb} = -0,23$; $p = 0,020$). Als einzige Variable korrelierte die eingestufte Stärke der thorakalen Aortensklerose mit den Differenzwerten drei Monate post-Bypass vs. Baseline ($r_{\tau} = -0,14$; $p = 0,024$) (Abbildung 27).

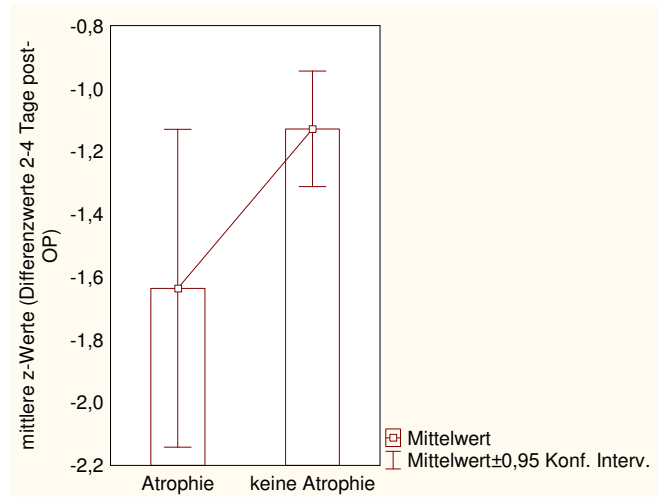


Abbildung 25 Patienten mit Atrophie vs. ohne Atrophie in ihren mittleren Differenzleistungen zwischen 2-4 Tage nach Bypass und Baseline

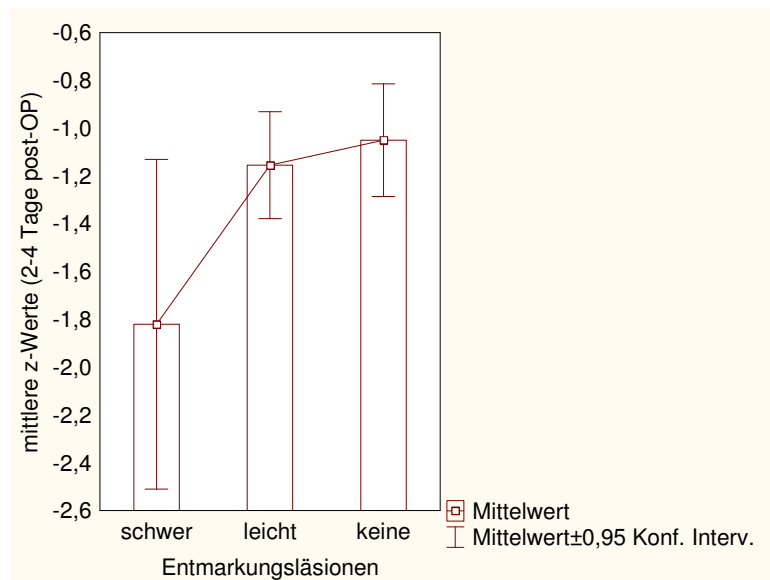


Abbildung 26 Einstufung der Entmarkungsläsionsschwere (vaskuläre Enzephalopathie) und Differenzwerte zwischen 2-4 Tage nach Bypass und Baseline

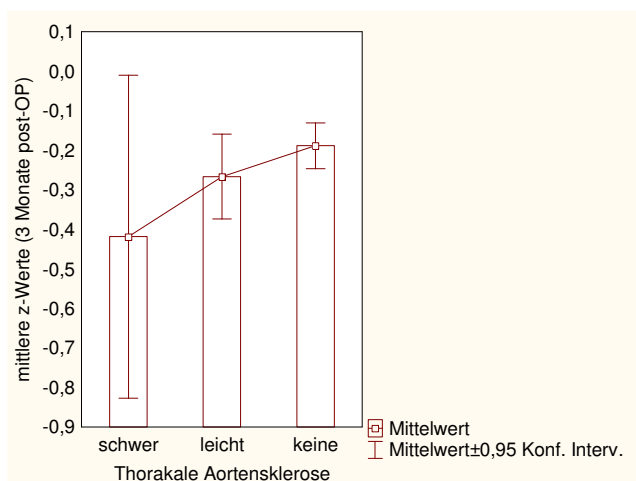


Abbildung 27 Thorakale Aortensklerose und Differenzwerte zwischen 3 Monate postoperativ und Baseline

3.7 Zusammenhänge zwischen medizinischen Merkmalen und frischen ischämischen Läsionen bzw. intraoperativen Mikroembolien

Tabelle 27 Korrelation zwischen medizinischen Merkmalen und frischen ischämischen Läsionen/ Anzahl MES

	Ischämische Läsionen				MES	
	Vorliegen		Volumina		Gesamt	
	Korrelati- on	p	Korrelati- on	p	Korrelati- on	p
<i>Baseline</i>						
Alter	0,08 ^a	0,380	0,05 ^b	0,846	-0,04 ^b	0,682
Geschlecht, Männer kodiert mit 1, Frauen kodiert mit 2	0,04 ^c	0,682	--	--	-0,06 ^a	0,597
Insulin abhängiger Diabetes mellitus*	0,19 ^c	0,035	0,12 ^a	0,965	0,01 ^a	0,924
Arterielle Hypertonie*	0,18 ^c	0,043	--	--	0,06 ^a	0,599
Hypercholesterinemie*	0,10 ^c	0,265	0,05 ^a	0,867	-0,10 ^a	0,393
Myokardialer Infarkt*	-0,05 ^c	0,571	-0,24 ^a	0,389	0,09 ^a	0,439
Linksventrikuläre Ejekti- onsfraktion	0,15 ^a	0,193	-0,11 ^d	0,743	-0,05 ^b	0,701
Linksherz-Insuffizienz*	0,08 ^c	0,366	0,61 ^a	0,020	0,13 ^a	0,250
Zerebrale Atrophie*	-0,05 ^c	0,592	--	--	-0,06 ^a	0,633
Zerebrale Entmarkung der weißen Substanz, dreistufig kodiert	0,20 ^e	0,073	-0,05 ^f	0,764	0,07 ^f	0,352
Arteriosklerose der thoraka- len Aorta, dreistufig kodiert	0,25 ^e	0,020	--	--	0,06 ^f	0,439
<i>Operation</i>						
OP-Dauer	0,09 ^a	0,384	0,19 ^d	0,570	0,17 ^b	0,179
HLM-Dauer	0,15 ^a	0,123	0,07 ^d	0,787	0,36 ^b	<0,001
Dauer Aortenklammung	0,08 ^a	0,405	0,18 ^d	0,493	0,24 ^b	0,028
Anzahl proximaler Anasto- mosen	0,16 ^a	0,124	--	--	0,29 ^b	0,012
<i>Postoperativ</i>						
Dauer Intensivstation	0,05 ^a	0,624	--	--	0,16 ^b	0,169
Dauer Stationsaufenthalt	0,03 ^a	0,732	-0,15 ^b	0,614	0,02 ^b	0,900
Akute Komplikationen*	0,05 ^c	0,574	0,13 ^a	0,645	0,27 ^a	0,024

*dichotome Merkmale: Merkmal vorhanden kodiert mit 1, Merkmal nicht vorhanden kodiert mit 0

a = punktbiseriale Korrelation; b = Rangkorrelation nach Spearman; c = Kontingenzkoeffizient Phi; d = Pearson PM-Korrelation; e = Kontingenzkoeffizient C; f = Kendalls Tau Koeffizient; -- nicht berechenbar, da keine Varianzen; p = zweiseitige Signifikanzwerte

Bei nur 10,6% der Patienten, die keinen insulinabhängigen Diabetes mellitus hatten, wurden in DWI frische ischämische Läsionen entdeckt; dagegen wurden bei 29,4% der Patienten mit insulinabhängigen Diabetes frische Läsionen gefunden; der Zusammenhang zwischen Diabetes mit Insulinpflicht und dem Auftreten von Läsionen war signifikant ($\Phi = 0,19$; $\chi^2 = 4,430$; $p = 0,035$) (Tabelle 27). Ein Zusammenhang zeigte sich auch zwischen dem Vorliegen von chronischer Hypertonie und dem Auftreten von Läsionen ($\Phi = 0,18$; $\chi^2 = 4,097$; $p = 0,043$). Thorakale Aortensklerose korrelierte mit dem Auftreten von Läsionen ($C = 0,25$; $\chi^2 = 7,863$; $p = 0,20$); bei 50% der Patienten mit als schwer eingestufte Aortensklerose wurde eine akute Läsion nachgewiesen, aber nur bei 13,8% der Patienten mit als leicht eingestufte Aortensklerose bzw. bei 10% der Patienten ohne Aortensklerose. Die Gesamtanzahl von MES korrelierte mit der Dauer der HLM-Prozedur ($r_s = 0,36$; $p < 0,001$), der Dauer der Aortenklammung ($r_s = 0,24$; $p = 0,028$) und der Anzahl der proximalen Anastomosen ($r_s = 0,29$; $p = 0,012$). Weitere Korrelationen zeigten sich zwischen Linksherzinsuffizienz und Läsionsgröße ($r_{pb} = 0,61$; $p = 0,020$) sowie zwischen dem Vorliegen von akuten Komplikationen und der Gesamtanzahl von MES während der Operation ($r_{pb} = 0,27$; $p = 0,024$).

3.8 Prädiktoren für kognitive Defizite nach Bypass-Operation - Ergebnisse multipler linearer Regressionsanalysen

Es interessierte die Fragestellung, ob sich aus der Vielzahl der möglichen Einflussvariablen durch eine regressionsanalytische Auswertung Prädiktoren für kognitive Defizite nach der Bypass-Operation ableiten ließen. Anders als bei den Korrelationsanalysen (3.6 oben) ging es hier nicht um bivariate Zusammenhänge, sondern darum, aus multiplen möglichen Einflussfaktoren Determinanten für kognitive Defizite zu ermitteln. Da sich frühzeitig nach der Operation alle Tests verschlechterten, wurden für diesen Messzeitpunkt als abhängige Variable die Differenzwerte vom Gesamtindex herangezogen. Die Veränderungen der neuropsychologischen Testparameter drei Monate nach der Operation (3.2.3 oben) deuteten auf Defizite speziell in Gedächtnisbereichen hin. Darum wurden die Parameter der Gedächtnistests gemittelt und zu einer Variable zusammengefasst, wobei hier ebenfalls die Differenzwerte zwischen Posttest und Prätest interessierten. Überprüft werden sollte, welche Einflussvariablen als Risikofaktoren am stärksten die neuropsychologischen Verschlechterungen erklärten.

In das Modell wurden die möglichen Risikofaktoren, operative Variablen und das Vorhandensein von akuten ischämischen Läsionen eingeschlossen; insgesamt ist aus Tabellen 28 und 29 ersichtlich, welche unabhängigen Variablen in die Analyse eingefügt wurden. In

die Analyse wurden zunächst auch Variablen aufgenommen, die nur nach Plausibilität als Risikofaktoren in Frage kamen, jedoch nicht deutlich bivariat mit Veränderungs-Scores korrelierten, um den Einfluss möglicher Suppressorvariablen in dem Modell zu berücksichtigen. Als Bedingung für die schrittweise Methode wurde eine F-Wahrscheinlichkeit von $< 0,05$ für Aufnahme und $> 0,1$ für Ausschluss festgelegt. Als kritisch war anzusehen, dass verschiedene Verteilungen von der Normalverteilungsvoraussetzung abwichen und somit insbesondere die F- bzw. t-Statistik nur eingeschränkt interpretierbar blieben.

Tabelle 28 Ausgeschlossene Variablen aus Modell 1 der schrittweisen Regressionsanalyse

Modell	Variablen	Beta	t	p	Partielle Korre-		
					lation	Toleranz	VIF
1	Alter	-0,14	-1,040	0,303	-0,14	0,93	1,08
	Geschlecht	-0,06	-0,457	0,650	-0,06	1,00	1,00
	Insulinpflichtig Diabetes	-0,15	-1,149	0,256	-0,15	0,96	1,05
	Arterielle Hypertonie	-0,10	-0,757	0,452	-0,10	0,99	1,01
	Herzinfarkt erlitten	-0,10	-0,794	0,431	-0,11	1,00	1,00
	Hypercholesterinemie	-0,02	-0,161	0,873	-0,02	1,00	1,00
	Zerebrale Entmarkungsläsionsgröße (mm ²)	-0,20	-1,566	0,123	-0,21	0,96	1,04
	Zerebrale Entmarkung der weißen Substanz nach Schwere kodiert	-0,07	-0,534	0,596	-0,07	0,92	1,09
	Arteriosklerose der Kopf- und Halsarterien	-0,20	-1,571	0,122	-0,21	0,99	1,01
	Arteriosklerose der thorakalen Aorta	-0,06	-0,494	0,623	-0,07	0,99	1,01
	Linksherz-Insuffizienz	-0,10	-0,780	0,439	-0,11	0,96	1,04
	HLM-Dauer	-0,12	-0,914	0,365	-0,12	0,97	1,03
	Dauer Aortenklammung	-0,10	-0,747	0,458	-0,10	0,97	1,04
	MES gesamt	-0,08	-0,634	0,529	-0,09	1,00	1,00
	MES nach BGA	-0,15	-1,195	0,237	-0,16	0,97	1,04
	Depression	-0,03	-0,234	0,816	-0,03	0,99	1,01
	Angst	0,09	0,729	0,469	0,10	1,00	1,00
	Akute ischämische Läsion	-0,16	-1,283	0,205	-0,17	1,00	1,00

VIF = Variance Inflation Factor; BGA = Blutgasanalysen (Blutentnahmen)

Tabelle 29 Regressionsmodell (schrittweiser Einschluss)

Modell	Eingeschlossene Variable
1	Atrophie

Modellzusammenfassung				
Modell	R	R ²	Korrigiertes R	SE des Schätzers
1	0,34	0,11	0,10	0,76

ANOVA						
Modell		SS	df	MS	F	p
1	Regression	4,083	1	4,083	7,033	0,010
	Residuen	31,934	55	0,581		
	Gesamt	36,017	56			

Koeffizienten								
Modell		Nicht standardisiert		Standardisiert			Kollinearitätsstatistik	
		B	SE	Beta	t	p	Toleranz	VIF
1	Konstante	-1,20	0,11		-10,880	0,000		
	Atrophie	-0,73	0,28	-0,34	-2,652	0,010	1,00	1,00

VIF = Variance Inflation Factor

Hinsichtlich des frühen Messzeitpunkts führte die schrittweise Regressionsanalyse zu einem Modell mit einer unabhängigen Variablen: Atrophie. Wie Tabelle 29 zeigt, wurde allerdings nur etwa 11% der Varianz der kognitiven Differenzwerte durch diesen Risikofaktor erklärt ($R^2 = 0,11$; $Beta = -0,34$; $p = 0,010$). Betrachtet man die Beta-Koeffizienten bzw. partiellen Korrelationen, welche $> 0,15$ ausfallen, schienen insbesondere noch insulinpflichtiger Diabetes, Läsionsgrößen der zerebralen Entmarkungsherde, Arteriosklerose von Kopf- und Halsarterien, MES nach Blutentnahmen und das Vorhandensein von akuten ischämischen Läsionen als (schwache) Prädiktoren in Frage zu kommen (Tabelle 29). Neben Atrophie wurden diese Variablen in eine weitere Regressionsanalyse übernommen, die nun nicht schrittweise, sondern als Block gerechnet wurde. Die Ergebnisse sind in Tabelle 30 dargestellt.

Tabelle 30 Regressionsmodell (blockweiser Einschluss)

Modell	Eingeschlossene Variablen							
1	Atrophie Insulinpflichtig Diabetes Zerebrale Entmarkungsläsionsgröße MES nach BGA Arteriosklerose der Kopf- /Halsarterien							
Modellzusammenfassung								
Modell	R	R ²	Korrigiertes R	SE des Schätzers				
1	0,49	0,24	0,16	0,71				
ANOVA								
Modell		SS	df	MS	F	p		
1	Regression	8,835	6	1,472	2,888	0,016		
	Residuen	27,528	54	0,510				
	Gesamt	36,362	60					
Koeffizienten								
		Nicht standardisiert		Standardisiert			Kollinearitätsstatistik	
		B	SE	Beta	t	p	Toleranz	VIF
Konstante		-1,06	0,16		-6,804	0,000		
Insulinpfl. Diabetes		-0,23	0,26	-0,11	-0,900	0,372	0,87	1,15
Entmarkungsgröße		0,00	0,00	-0,17	-1,388	0,171	0,94	1,07
Akute ischämische Läsion		-0,35	0,30	-0,14	-1,160	0,251	0,91	1,10
Arteriosklerose Kopf-/ Halsarterien		-0,33	0,19	-0,21	-1,753	0,085	0,95	1,05
Atrophie		-0,74	0,28	-0,34	-2,682	0,010	0,87	1,14
BGA Summe		-0,01	0,01	-0,13	-1,052	0,297	0,94	1,06
Residuenstatistik								
				Minimum	Maximum	Mittelwert	SD	
Nicht standardisierter vorhergesagter Wert				-2,411	-0,757	-1,298	0,384	
Nicht standardisierte Residuen				-1,575	1,453	0,000	0,677	
Standardisierter vorhergesagter Wert				-2,898	1,410	0,000	1,000	
Standardisierte Residuen				-2,205	2,035	0,000	0,949	

VIF = Variance Inflation Factor; BGA = Blutgasanalysen (Blutentnahmen)

Die F-Statistik der blockweisen linearen Regressionsanalyse ergab $F = 2,89$ ($p = 0,016$). Es wurden keine Hinweise für Multikollinearität gefunden, etwa durch hohe Varianz-

inflationfaktoren. Die Verteilung der Residual- und Prädiktorwerte (Abbildung 28) zeigt, dass die Residuen diffus um Null streuen und somit keine Tendenz für Heteroskedastizität vorhanden war. Insgesamt schien etwa 24% der Gesamtvarianz durch dieses Prädiktormodell aufklärbar zu sein, wenn man R^2 betrachtet. Das korrigierte R lag jedoch niedriger. Betrachtet man die Koeffizienten, so bestätigte sich, dass Atrophie den stärksten Einfluss hat (Beta - 0,34; $p = 0,010$), wie bereits in der schrittweisen Regressionsanalyse aufgedeckt wurde.

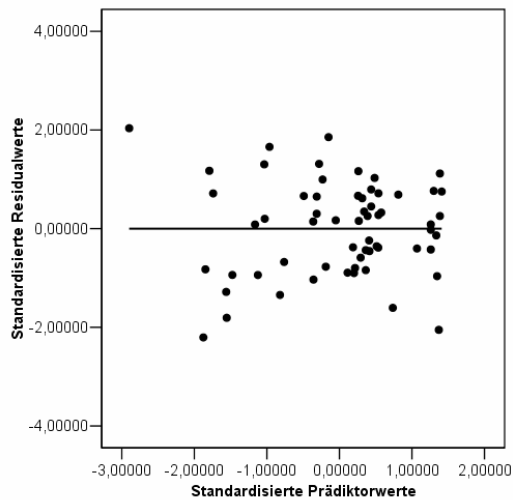


Abbildung 28 Residualplot zwischen Prädiktorwerten (X-Achse) und Residualwerten (Y-Achse)

Für den späten Messzeitpunkt wurden exakt die gleichen Prädiktorvariablen wie in der schrittweisen Analyse für den frühen Messzeitpunkt eingefügt; die abhängige Variable war, wie erwähnt, der Differenz-Score der gemittelten Gedächtnistests. Es wurde wieder eine schrittweise Regressionsanalyse durchgeführt. Die Ergebnisse sind in Tabellen 31 und 32 dargestellt.

Tabelle 31 Ausgeschlossene Variablen aus Modell 1 der schrittweisen Regressionsanalyse

Modell	Variablen	Beta	t	p	Partielle Korre-		
					lation	Toleranz	VIF
1	Geschlecht	-0,01	-0,087	0,931	-0,01	0,98	1,02
	Insulinpflichtig Diabetes	-0,19	-1,546	0,128	-0,20	1,00	1,00
	Arterielle Hypertonie	-0,11	-0,834	0,407	-0,11	0,95	1,05
	Herzinfarkt erlitten	-0,10	-0,778	0,440	-0,10	0,99	1,01
	Hypercholesterinemie	-0,05	-0,378	0,707	-0,05	0,99	1,01
	Zerebrale Entmarkungsläsionsgröße (mm ²)	-0,22	-1,758	0,084	-0,23	0,95	1,06

Ergebnisse – Explorative Datenanalysen

Modell	Variablen	Beta	t	p	Partielle Korre-		
					lation	Toleranz	VIF
	Zerebrale Entmarkung der weißen Substanz nach Schwere kodiert	-0,16	-1,288	0,203	-0,17	0,97	1,04
	Arteriosklerose der Kopf- und Halsarterien	-0,04	-0,282	0,779	-0,04	0,99	1,01
	Atrophie	0,00	-0,006	0,995	0,00	0,92	1,09
	Arteriosklerose der thorakalen Aorta	-0,19	-1,491	0,141	-0,19	0,97	1,03
	Linksherz-Insuffizienz	-0,12	-0,962	0,340	-0,13	1,00	1,00
	HLM-Dauer	0,12	0,934	0,354	0,12	0,98	1,02
	Dauer Aortenklammung	0,07	0,515	0,609	0,07	1,00	1,00
	MES gesamt	0,05	0,355	0,724	0,05	1,00	1,00
	MES nach BGA	-0,01	-0,068	0,946	-0,01	1,00	1,00
	Depression	-0,14	-1,048	0,299	-0,14	0,91	1,10
	Angst	0,06	0,415	0,680	0,05	0,84	1,19
	Akute ischämische Läsion	-0,15	-1,226	0,225	-0,16	1,00	1,00

ENDE TABELLE 31

VIF = Variance Inflation Factor; BGA = Blutgasanalysen (Blutentnahmen)

Tabelle 32 Regressionsmodell (schrittweiser Einschluss)

Modell	Eingeschlossene Variable							
1	Alter							
Modellzusammenfassung								
Modell	R	R ²	Korrigiertes R	SE des Schätzers				
1	0,29	0,08	0,07	0,50				
ANOVA								
Modell		SS	df	MS	F	p		
1	Regression	1,316	1	1,316	5,162	0,027		
	Residuen	14,791	58	0,255				
	Gesamt	16,107	59					
Koeffizienten								
Modell		Nicht standardisiert		Standardisiert			Kollinearitätsstatistik	
		B	SE	Beta	t	p	Toleranz	VIF
1	Konstante	0,87	0,55		1,573	0,121		
	Alter	-0,02	0,01	-0,29	-2,272	0,027	1,00	1,00

VIF = Variance Inflation Factor

Die Ergebnisse der schrittweisen Regressionsanalyse zeigen, dass nur ein Modell mit Einschluss hervorgebracht wurde (Tabelle 32). Nach diesem Modell war die einzige eingeschlossene Variable das Alter ($R^2 = 0,08$; Beta $-0,29$; $p = 0,027$). Das Prädiktormodell war jedoch äußerst schwach, mit nur etwa acht Prozent, die es an der Gesamtvarianz erklärte. Betrachtet man die Koeffizienten der ausgeschlossenen Variablen (Tabelle 31), so schienen als weitere (schwache) Prädiktoren in Frage zu kommen: insulinpflichtiger Diabetes, Entmarkungsläsionen (insbesondere Läsionsgröße), Arteriosklerose der thorakalen Aorta und das Vorliegen akuter ischämischer Läsionen. Wie oben (bezüglich der frühpostoperativen Veränderungen) wurde auch für diesen Messzeitpunkt für die erwähnten Variablen eine blockweise Regressionsanalyse gerechnet. Das Modell ($R^2 = 0,095$) erfüllte jedoch die statistischen Gütekriterien nicht, etwa hinsichtlich des F-Tests ($F = 2,118$; $p = 0,069$). Stattdessen erwies sich ein weiteres schrittweises Regressionsmodell als interpretationsfähiger; in dem die Variable Alter ausgeblendet wurde. Die schrittweise Regressionsanalyse zeigte zwei Modelle, wobei das *best-fit* Modell den Einschluss von zwei Variablen erbrachte. Das Modell ($R^2 = 0,152$; korrigiertes $R = 0,122$; $F = 5,116$; $p = 0,009$) schloss die Variablen Entmarkungsläsionsgröße (Beta = $-0,32$; $t = 2,590$; $p = 0,012$) und Arteriosklerose der thorakalen Aorta (Beta = $-0,28$; $t = 2,253$; $p = 0,028$) als Prädiktoren ein.

Zusammenfassend konnten durch Regressionsanalysen einige (schwache) Prädiktoren für postoperative Verschlechterung der Kognition herausgestellt werden. Demnach war Hirnatrophie der deutlichste Prädiktor für kurzfristige Verschlechterung; weitere Prädiktoren waren insulinpflichtiger Diabetes, zerebrale Entmarkungsläsionen, Arteriosklerose der hirnversorgenden Arterien und die Anzahl gasförmiger Mikroembolien während der Operation. Der langfristige Abfall wurde vor allem von Alter, gefolgt von Hirn-Entmarkungsläsionen sowie thorakaler Aortenverkalkung erklärt.

3.9 Faktorenanalytische Nachbetrachtung: Explorative Zusammenfassung der neuropsychologischen Tests

Die Tests wurden nach inhaltlichen Gesichtspunkten in Bezug auf neuropsychologische Funktionsbereiche zusammengefasst. Es sollte nun a posteriori untersucht werden, ob zum einen die vom Forscher gewählte Zusammenfassung mit der empirischen Datenverteilung, also der Interkorrelation der Tests, vergleichbar sei und zum anderen ob besondere Redundanzen in der Testbatterie vorhanden waren. Zu diesem Zweck wurde explorativ eine Datenreduktion über eine Hauptkomponenten-Faktorenanalyse mit Varimax-Rotation durchgeführt. Einbezo-

gen wurden alle neuropsychologischen Einzeltests, die oben im Ergebnisteil (3.2) dargestellt sind. Als Variablen wurden die Tests der Ausgangsuntersuchung gewählt. Die Extraktion der Faktoren wurde nach dem Kaiser-Kriterium (Backhaus, Erichson, Plinke & Weiber, 2006) bei einem Eigenwert von > 1 ausgegeben.

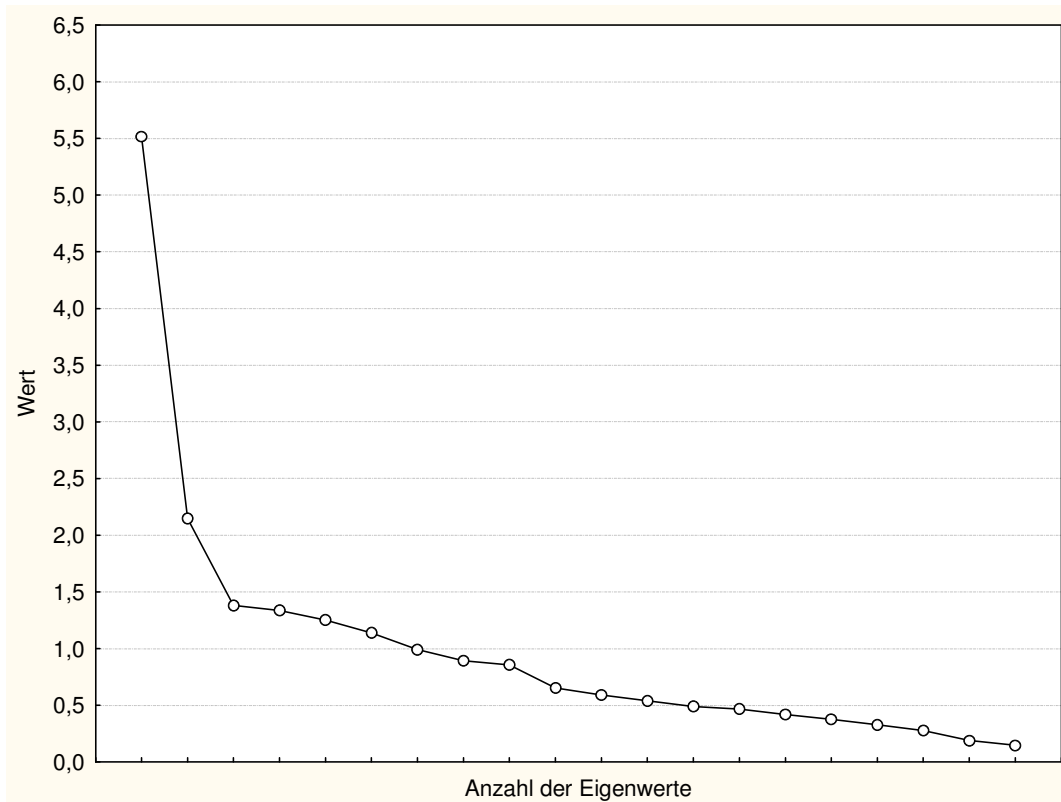


Abbildung 29 Scree-Plot der Eigenwerte

Nach dem Scree-Test von Cattell war ein „Knick“ bei Faktor 3 auszumachen (Abbildung 29), jedoch erfüllten sechs Faktoren das Kaiser-Kriterium. Die sechs ausgegeben rotierten Faktoren erklärten kumuliert 63,9% der Gesamtvarianz. In Tabelle 33 wurden alle Variablen mit Ladungen $\geq 0,6$ markiert. Aus formalen Gründen, müssten niedrig geladene Variablen aus einer Faktorenanalyse ausgeschlossen werden (Backhaus et al., 2006); da die Analyse in diesem Zusammenhang der explorativen Beschreibung dient und mit Faktorvariablen keine Hypothesenüberprüfung erfolgte, wurde auf weitere Eingriffe in die Faktorenanalyse verzichtet.

Tabelle 33 Rotierte Komponentenmatrix

	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Faktor 5	Faktor 6
Zahlen ordnen (SKT)	0,38	0,17	0,23	0,18	0,59	0,00
Zahlen zurücklegen (SKT)	0,73	0,11	0,07	0,16	0,17	-0,03
Symbol zählen (SKT)	0,62	-0,15	0,12	-0,13	-0,06	-0,03
Zahlen nachsprechen rückwärts	0,44	0,02	-0,48	0,39	-0,17	-0,11
Ruff 2 & 7	-0,17	-0,14	0,68	0,21	-0,08	-0,26
Zahlenverbindungstest ZVT-A	0,63	0,07	-0,07	-0,03	0,13	0,42
Zahlen durchstreichen	0,42	0,13	0,62	-0,07	0,06	0,15
Buchstaben-Interferenz-Test (BIT-SKT)	0,67	0,22	-0,11	0,13	-0,11	-0,12
Farbe-Wort-Interferenz-Test FWIT Stroop	0,69	0,14	0,03	0,13	-0,04	-0,05
Zahlenverbindungstest ZVT-B	0,71	0,14	-0,07	0,33	0,03	0,18
Nonverbaler Lerntest NVLT	0,18	0,16	0,13	0,18	-0,74	-0,09
Objekte unmittelbar reproduzieren (SKT)	0,09	0,88	0,00	0,14	0,01	0,01
Objekte nach Verzögerung reprod. (SKT)	0,14	0,81	0,07	0,24	0,07	0,05
Objekte wieder erkennen (SKT)	0,08	0,66	-0,09	0,00	-0,32	0,24
VLMT Listenlernen	0,31	0,47	0,00	0,53	0,07	-0,23
VLMT Reproduktion nach 30 Min.	-0,13	0,09	-0,10	0,36	0,09	0,75
VLMT Wiedererkennen	0,06	0,22	0,05	0,83	0,06	0,17
VLMT Selektivität	0,19	0,11	0,05	0,80	-0,20	0,19
Linien nachfahren	0,38	0,15	0,39	0,03	-0,14	0,46
Mosaik-Test	0,59	0,25	0,10	0,16	-0,36	0,16

Anmerkung: SKT = Syndromkurztest; VLMT = Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest

Faktor 1 erklärte 27,6 % der Gesamtvarianz. Fast alle Tests mit sog. *Speed*-Komponenten luden auf diesem Faktor höher als 0,5. Besonders hochgeladene Faktoren waren die drei Tests, die unter „Exekutivfunktionen“ zusammengefasst wurden (BIT, FWIT, ZVT-B) sowie drei Tests, die als „Aufmerksamkeitstests“ zusammengefasst wurden (Zahlen zurücklegen, Symbol zählen, ZVT-A). Dieser Faktor könnte mit der Überschrift „allgemeine Informationsverarbeitung und Bearbeitungsgeschwindigkeit“ oder auch als allgemeiner Leistungsfaktor bezeichnet werden. Faktor 2, der 10,7% der Gesamtvarianz erklärte, zeigte drei hochgeladene Variablen an, nämlich die drei Gedächtnissubtests des SKT. Dieser Faktor ließe sich als „bildhaftes Gedächtnis“ bezeichnen. Die drei Tests wurden bereits (zusammen mit dem NVLT) als „bildhaftes Gedächtnis“ nach inhaltlichen Gesichtspunkten zusammengefasst. Faktor 3, der 6,9% der Gesamtvarianz erklärte, zeigte die Tests Ruff 2&7 und Zahlen durchstreichen als hochgeladen an; die Tests wurden bereits (zusammen mit Symbol zählen) als „selektive Aufmerksamkeit“ zusammengefasst, eine Überschrift, die auch für den rotierten Faktor interpretierbar wäre. Faktor 4, der 6,7% der Gesamtvarianz erklärte, zeigte VLMT-

Wiedererkennen und VLMT-Selektivität als hochgeladene Variablen an; Faktor 4 wäre als „verbales (Langzeit-)Gedächtnis“ interpretierbar; beide Variablen (zusammen mit VLMT-Listenlernen und Reproduktion nach 30 Minuten) wurden als „Verbalgedächtnis“ bereits nach inhaltlichen Kriterien zusammengefasst. Ausnahmen bildeten die Faktoren 5 und 6 mit jeweils einer hochgeladenen Variable: NVLT („nonverbales Gedächtnis“) und VLMT-Langzeitreproduktion.

Zusammenfassend blieb festzustellen, dass die meisten extrahierten Faktoren mit den a priori, nach inhaltlichen Gesichtspunkten zusammengefassten Test- und Funktionsbereichen interpretationsfähig korrespondierten. Die Funktionsbereiche „selektive Aufmerksamkeit“, „visuelles Gedächtnis“ und „verbales Gedächtnis“ wurden faktorenanalytisch bestätigt mit fast allen ausgewählten Verfahren. Eine Unterscheidung zwischen „exekutiven Funktionen“ mit Speed-Komponente und einigen „Aufmerksamkeitstests“ mit ebensolcher Speed-Komponente konnte faktorenanalytisch nicht bestätigt werden, jedoch zeigte sich, dass die inhaltlich zusammengefassten Tests (so die drei „Exekutivfunktionstests“) stark korrelierten.

Insgesamt schienen redundante Verfahren insbesondere im allgemeinen Leistungsbereich (Aufmerksamkeit/Exekutivfunktionen - Tests mit Speed-Komponente) vorhanden zu sein, zumal in Faktor 1 sechs Testvariablen als hochgeladen angezeigt waren.

Auf eine Überprüfung der Studien-Fragestellungen mit den extrahierten Faktoren wurde verzichtet, da zu erwarten war, dass ein Informationsverlust durch Datenreduktion entstehen würde, u.a. da über 36% der Gesamtvarianz faktorenanalytisch nicht aufklärbar war.

4 Diskussion

4.1 Methodische Erörterung

Eine Studie mit einem Prätest- und Posttestdesign ist eine methodische Herausforderung. Auch nach vierzig Jahren Forschung, die Auswirkungen der Bypass-Operationen auf das Gehirn und die kognitiven Funktionsbereiche untersucht und beschrieben hat, konnte keine sog. *Gold-Standard-Methode* etabliert werden. Die Phänomene, die Neuropsychologen in diesem Zusammenhang erforschen, gelten als subtil und multifaktoriell beeinflusst (Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999). Eine besondere Herausforderung besteht darin, die genuinen Phänomene, welche ursächlich auf die Intervention zurückgehen, vom Rauschen und von Zusatzeinflüssen zu unterscheiden. Die vorliegende Studie sollte primär keine Methoden-Forschung betreiben, sondern einige konkrete klinische Fragestellungen beantworten. Wie aber im theoretischen Teil beschrieben, gibt es eine Reihe von methodischen „Kontroversen“ in Hinblick darauf, wie Studien dieser Art durchgeführt und analysiert werden sollten.

Zu den erwähnten Faktoren zählen: 1) operative Einflüsse; 2) Studieneinschluss und -ausschlusskriterien; 3) Zeitintervalle der nachfolgenden neuropsychologischen Untersuchungen; 4) statistische Analyse-Kriterien; 5) die Wahl der Kontrollgruppe und 6) das diagnostische Material.

1) *Operative Einflüsse*. Die operativen Einflussfaktoren wurden in der vorliegenden Studie weitgehend so konstant gehalten, wie es im klinischen Ablauf - eben mit Einschränkungen - möglich ist. Eine gewisse Variabilität ist auch bei Routine-Operationen an einer renommierten Herzklinik, an der jährlich über 2500 ACB-Operationen durchgeführt werden, nicht auszuschließen. Als Hinweis auf eine gute Vergleichbarkeit der Gruppen dienen die Verteilungen der intraoperativen und frühen postoperativen Parameter, die sich etwa hinsichtlich HLM- und Aortenabklemm-Zeiten, Anzahl der zentralen Anastomosen, Stationsdauer und anderer dokumentierter Einflussgrößen nicht unterschieden. Alle Patienten erhielten das gleiche chirurgische Standardverfahren, das sich im Wesentlichen nur durch das randomisierte Interventionsverfahren unterschied. Allerdings waren verschiedene Kardiochirurgen an der Studie beteiligt, was ursprünglich nicht geplant war, aber im klinischen Ablauf nicht vermieden werden konnte. Diese Tatsache ist aufgrund der interindividuellen Variabilität von Chirurgen als methodische, wenn auch unvermeidbare Schwäche anzusehen. Da viele verschiedene Chirurgen beteiligt waren, ließ sich ein Effekt auch nicht mehr a posteriori kontrollieren.

2) *Ein- bzw. Ausschlusskriterien* wurden in der Studie nicht sonderlich liberal gehalten. Patienten mit neurologischen Vorschäden, etwa vorherigen Hirninfarkten, wurden nicht aufgenommen; ebenso wurden Patienten mit stärkeren ($\geq 70\%$) Stenosen der Karotisarterien

und anderer hirnversorgender Gefäße ausgeschlossen. Es ist nicht abwegig, dass gerade das letzte Kriterium dazu beigetragen hat, dass die Rate der manifesten ischämischen Insulte mit 13,6% relativ gering ausfiel; andere Studien berichteten höhere Raten zwischen 26 bis 61,5%, trotz vergleichbarer MRT-Technik (Bendszus et al., 2002; Djajani et al., 2004; Floyd et al., 2006; Knipp et al., 2005; Restrepo et al., 2002). Vorteil dieser Restriktion des Einschlusses liegt aber in einer besseren Vergleichbarkeit der Patienten hinsichtlich der vorbestehenden Risikofaktoren, insbesondere eines vergleichbaren Risikos, einen ischämischen Insult während der Operation zu erleiden. - Hinsichtlich der (anderen) zerebrovaskulären Risikofaktoren zeigten sich im Übrigen keine nennenswerten Stichprobenunterschiede dank Randomisierung – abgesehen von einigen Variablen, die in der DBT-Gruppe höhere Werte zeigten und die noch erörtert werden.

3) *Testzeitpunkte*. Es wurden zwei postoperative Testzeitpunkte gewählt. Ausgangswerte aller Probanden wurden einige Tage bis Wochen vor der Operation erhoben. Eine Ausgangsuntersuchung ist unerlässlich. Obwohl einige Studien darauf verzichteten (Hlatky et al., 1997), gilt eine Baseline-Erhebung in der Literatur zumeist als notwendiger Baustein, um die Ergebnisse interpretieren zu können. So haben Rosengart et al. (2005) gezeigt, dass auch nach Ausschluss von Hochrisikopatienten (etwa Schlaganfallpatienten) für kognitive Dysfunktionen erhebliche Baseline-Unterschiede bezogen auf die neuropsychologischen Leistung in der Stichprobe bestehen können. Selnes und Zeger (2007) kommen zu dem Schluss: „In the absence of baseline testing, any postoperative impairment would be attributed to the effects of surgery“ – und erläutern, worin das Problem solcher Schlussfolgerung bestehen könnte: „Several years ago it was observed that a substantial number of patients were depressed after surgery. It was formerly believed that CABG was the cause of postoperative depression until preoperative studies documented that most patients were actually depressed even before surgery“ (S. 375).

Die frühe Nachuntersuchung war von Interesse, da sich Ärzte und Stationspersonal oftmals mit Phänomenen des postoperativen Delirs konfrontiert sehen. Es war zu vermuten, dass die kognitive Leistungsfähigkeit insgesamt gegenüber der Ausgangserhebung nachlässt; diese Annahme hat sich im Mittel in allen Subtests, die wenige Tage nach der Operation durchgeführt wurden, hoch signifikant bestätigt. Ausgeprägte Delirsymptome traten jedoch selten auf. Zu vermuten war ebenfalls, dass differenzierende Unterschiede in der kognitiven Leistungsfähigkeit kurzfristig überlagert sein könnten durch die allgemeinen Umstände nach einer schweren Herz-Thorax-Operation mit mehreren Stunden Vollnarkose an der HLM sowie durch Einflüsse wie akute Schmerzen, kardiale Komplikationen, Medikation und emotio-

nale Belastung. Der spätere Testzeitpunkt - drei Monate nach der Operation - steht somit im Fokus des Interesses, da persistierende Zerebralschäden sich erst Wochen bis Monate von kurzfristigen Beeinträchtigungen, die mit einer Reihe konfundierender Faktoren zusammenhängen können, unterscheiden lassen (Murkin, Newman et al., 1995). Zu diesem Testzeitpunkt zeigten sich Gruppenunterschiede, die noch diskutiert werden. Methodisch ist eine Nachuntersuchung nach drei Monaten empfehlenswert, da zu diesem Zeitpunkt die unmittelbaren Nebenwirkungen ihren Einfluss einbüßen, die Rehabilitation abgeschlossen wurde, die Fahrtauglichkeit der meisten Patienten wiederhergestellt ist; und konfundierende Langzeiteffekte, etwa eine allgemeine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit durch „Altern“, oder Dropouts durch weitere Erkrankungen oder Tod noch kaum zum Tragen kommen. Die Dropout-Rate bestätigte letzteres Beispiel, etwa 12% Ausfall ist für eine klinische Studie nicht als hoch zu bewerten; a priori war ein Ausscheiden zu etwa 15-20% kalkulierbar.

4) *Analyse-Methoden.* Kritisch ist die Auswahl statistischer Methoden in dieser Art von Erhebungen anzusehen. Wie im theoretischen Teil (Abschnitt 1.4.2) ausgeführt, wurden zahlreiche unterschiedliche Methoden zur Untersuchung von Prä-/ Post-Veränderungen in Studien angewendet mit sehr variablen Ergebnissen, nachgewiesenermaßen zum Teil *bedingt* durch unterschiedliche Analyseverfahren und Kriterien (Mahanna et al., 1996). Es gilt nahezu als *commone sense*, dass nicht „die richtige“ Methode existiert, sondern verschiedene, *mehr oder weniger* angemessene Methoden, je nach Problemstellung der Studie. Die Einsicht, dass alle Methoden mit Vor- und Nachteilen behaftet sind, führte dazu, dass in den vergangenen Jahren neuropsychologische Prä-/ Post-Bypass-Studien oftmals mit mehreren, verschiedenen Auswertemethoden parallel ausgewertet und dargestellt wurden (u.a. Ostergaard, Nielsen, Rasmussen & Berthelsen, 2006; Wahrborg et al., 2004) bzw. im Schwerpunkt mehr auf das Methodische fokussierten als auf konkrete klinische Fragestellungen (u.a. Keith & Puente, 2002; Keith, Puente, Malcolmson et al., 2002; Lewis, Maruff, Silbert, Evered & Scott, 2006a; Lewis et al., 2006b; Rosengart et al., 2006). In der vorliegenden Studie sollte das nicht der Fall sein, sondern die Auswahl sollte eine möglichst robuste Methode zur Analyse der Hauptthesen beinhalten, die in der Lage ist, minimale (subklinische) Unterschiede aufzudecken und neuropsychologischen Lerneffekten im Vortest-/ Nachtestdesign Rechnung zu tragen.

Konzeptuell lassen sich vor allem zwei Methoden-Ansätze unterscheiden. Nach dem einen Ansatz wird vor der Auswertung ein bestimmtes Defizit-Kriterium festgelegt, z.B. eine Standardabweichung Verschlechterung gegenüber Baseline in mindestens zwei Tests. Defizit-Punkte werden für jeden Patienten individuell summiert, die Hypothesenüberprüfung erfolgt anhand kategorialer Variablen, die Verteilung wird zumeist über Prozentwerte beschrieben.

Der andere Ansatz wählt kein kategoriales Defizit-Kriterium, sondern die Auswertung erfolgt über die inferenzstatistische Analyse von Gruppenunterschieden mit stetigen Variablen, die Verteilung wird zumeist über den Mittelwert und die Streuung beschrieben. Das Hauptargument für den ersten Ansatz besteht darin, dass Defizite interindividuell streuen können; somit könnten sich in einem Test/ Funktionsbereich die Verbesserungen und Verschlechterungen gegenseitig aufheben und in der Gruppenstatistik nicht mehr differenzierbar sein (Stump et al., 2000). In einem *statement of consensus* (Murkin et al., 1997) gehen die Autoren so weit, die Auswertung über Gruppenmittelwerte kategorisch als weniger adäquat zu beurteilen, um kognitive Dysfunktionen nach kardiochirurgischen Eingriffen aufzudecken, und den Einsatz von Inzidenzanalysen zu empfehlen. Als weiteres Argument wurde die bessere Präsentierbarkeit der Ergebnisse mit einem prozentual beschriebenen Defizit-Kriterium genannt (Chelune, 2002).

In der vorliegenden Studie fiel die Entscheidung jedoch für den zweiten Ansatz. Der Kriteriums- und Inzidenz-Ansatz ist mit einigen schwerwiegenden Nachteilen behaftet, die die genannten Vorteile, nach Meinung des Autors, nicht aufwiegen können. Zu den wesentlichen Nachteilen gehören die Willkür eines Kriteriums und das damit verbundene Eingreifen des Forschers in den empirischen Datensatz. Der Forscher gibt vor zu wissen, was ein bedeutsames Defizit - was also eine bedeutsame Veränderung ist.

Die Problematik an dieser Sache wird jedoch deutlich, wenn man fragt, was eigentlich eine bedeutsame Veränderung darstellt. Handelt es sich um ein Defizit, wenn sich Patienten um 1 SD verschlechtern, oder erst um 1,5 SD, 2 oder mehr; oder weniger, etwa 1/2 SD, oder 10%, 20%, 30%? In wie vielen Tests sollte das Kriterium nachweisbar sein? An dem eigenen Datensatz wurden verschiedene Kriterien versuchsshalber gerechnet. Dabei fielen die Ergebnisse höchst unterschiedlich. Nach einigen Definitionen hatten am meisten Patienten in der DBT-Gruppe „Defizite“, nach anderen die Embol-X-Patienten; betrachtete man jedoch auch die Verbesserungen um eine SD in soundsovielen Tests, drehte sich das Bild um, und es zeigten Patienten in der DBT-Gruppe wiederum die meisten Verbesserungspunkte, weniger in der Kontrollgruppe usw. Insgesamt verschlechterte sich über 80% Prozent der Gesamtstichprobe um eine SD in mindestens zwei Tests, aber eine ebenso hohe Rate an Patienten verbesserte sich auch um eine SD in mindestens zwei Tests.

Was aber stellt eine bedeutsame Veränderung dar? Diese Frage führt zu weiteren Fragen, etwa welche Veränderungen klinische „Relevanz“ haben. Oder: wie ist die sog. *ökologische* Validität neuropsychologischer Testergebnisse zu beurteilen? Die Literatur zeigt, dass es auf diese Fragen keine abschließenden Antworten gibt und je nach Testkonzeption sehr unter-

schiedlich ausfallen kann (Chaytor & Schmitter-Edgecombe, 2003). In recht wenigen Bypass-Studien ist bislang versucht worden, neuropsychologische Ergebnisse mit bestimmten Außenkriterien zu korrelieren oder gemeinsam zu untersuchen, etwa Lebensqualität, Alltagsanpassung oder Fahrtauglichkeit (etwa Ahlgren, Lundqvist, Nordlund, Aren & Rutberg, 2003; Al-Ruzzeh et al., 2006; Phillips-Bute et al., 2006). Aus der Literatur lässt sich jedenfalls kein Modell ableiten, nach dem ein bestimmtes Defizit-Kriterium geeigneter wäre, kognitive Beeinträchtigungen nach Bypass-Operationen hinsichtlich klinischer Relevanz oder Alltagsrelevanz zu beschreiben. Schon deshalb erscheint die Beschreibung und Analyse der Daten ohne Kriterium und mit konventioneller Gruppen-Inferenzstatistik als angebrachter.

Hinweise gibt es dagegen aus der Literatur, dass postoperative kognitive Beeinträchtigungen im stärkeren Maße in *bestimmten* und nicht gleichermaßen in allen Test- bzw. Funktionsbereichen auftreten. Die Ergebnisse sind nicht so einheitlich, dass von einem charakteristischen *Post-Bypass-Syndrom* gesprochen werden könnte; aber es zeichnet sich ab, dass insbesondere die psychomotorische Bearbeitungsgeschwindigkeit und – vor allem - bestimmte Gedächtnisfunktionen betroffen sind (Borger et al., 2001; Chernov et al., 2006; Clark et al., 1995; Fearn et al., 2001; Kadoi et al., 2005; Kilminster, Treasure, McMillan & Holt, 1999; Knipp et al., 2004; Vanninen et al., 1998). Gerade zum postoperativen Zeitpunkt *drei Monate* wurden Verschlechterungen speziell im Gedächtnisbereich beschrieben (Borger et al., 2001; Knipp et al., 2004). Die Beeinträchtigungen in Gedächtnisfunktionen haben sich in der vorliegenden Studie bestätigt. Drei Monate nach der Operation waren alle Gedächtnis-Subtests des SKT sowie das Wiedererkennen nach Langzeitverzögerung im VLMT hoch signifikant verschlechtert gegenüber der Ausgangsuntersuchung. Beim VLMT fiel vor allem einer höhere Fehlerrate auf. Die Ergebnisse entkräften das Argument, dass Verbesserungen und Verschlechterungen sich im Gruppenmittel aufheben.

Ein weiteres Problem der meisten kategorialen Inzidenz-Ansätze besteht darin zu übersehen, dass ein bedeutsames Ergebnis nicht unbedingt in einer wie auch immer definierten Verschlechterung (z.B. von 1 SD in 2 Tests) bestehen muss. Übungseffekte können bei Prätest-/ Posttesterhebungen von wesentlicher Bedeutung sein. So stellen Keith et al. fest (2002, S. 413): „The problem is that practice effects and effects of other factors (e.g., cerebral damage caused by CPB) are superimposed.“ Eine Versuchsperson kann sich gegenüber den Ausgangswerten verbessern, verschlechtern oder gleich bleiben. Die beiden letzten Alternativen können gleichermaßen für ein „Defizit“ sprechen, das durch die Bypass-Operation bedingt sein kann. Wenn nämlich Vergleichspersonen sich in diesem Zeitraum verbessern, da sie etwa durch Lerneffekte das Aufgabenformat versierter bearbeiten, könnte das Ausbleiben von Ü-

bungseffekten ebenso als „Defizit“ angesehen werden wie eine Verschlechterung. Zudem könnte eine weitere Alternative auftreten, die auf kognitive Einbußen hinweisen könnte: Übungseffekte treten zwar auf, aber sie kommen nicht in dem Ausmaß zum Tragen wie bei Vergleichspersonen. Was also bezeichnet ein Defizit in diesem Zusammenhang – eine Verschlechterung oder ein Ausbleiben/ Abschwächen von Lerneffekten, oder möglicherweise beides? Es reicht auf jeden Fall nicht, Defizitpunkte einfach zu summieren und auszuwerten. Genauso müssten Verbesserungspunkte summiert und ausgewertet werden. Damit hätte man zum Beispiel für die vorliegende Studie für jeden Test zwei Tests (Hypothesen) parallel rechnen müssen, für die Anzahl der Verbesserungen und die Anzahl der Verschlechterungen, und somit zwangsläufig eine Inflation des Alpha-Fehlers riskiert.

Als eine Lösung dieses Problems empfehlen Autoren (Andrew, M. J. et al., 1998; Lewis et al., 2006b) ein anderes Inzidenz-Verfahren mit dem Kriterium eines sog. *reliable change index* (RCI), das Übungseffekten Rechnung trägt. Die Anwendung vom RCI ist vor allem erwägenswert bei Einbezug einer nichtoperierten Kontrollgruppe, nach der eine reliable Veränderung im gleichen Zeitabstand zwischen den Messzeitpunkten normiert wird. Probanden, die außerhalb eines definierten Veränderungsintervalls liegen, werden als „besser“ oder „schlechter“ erfasst, auch hier werden Defizit- und Verbesserungspunkte summiert. In die vorliegende Studie wurde jedoch keine nichtoperierte Kontrollgruppe eingeschlossen. Wenn man zum anderen das Intervall einer „reliablen Veränderung“ für die bestehende Kontrollgruppe (Operierte ohne Filter) berechnet hätte, wäre die Frage geblieben, ob für die Hypothesenprüfung die Anzahl der „Defizite“ (Verschlechterungen) alleine als wichtig zu erachten wäre oder der Verbesserungen ebenso. Die meisten Studien, die mit RCI durchgeführt wurden, verwendeten sowohl die Verbesserungen und die Verschlechterungen zur Hypothesenprüfung. Wie erwähnt, eine Nullhypothese mit beiden Varianten zu testen, führt dazu, die Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit zu kumulieren.

Ohnehin liegt hier ein kritischer Punkt der Inzidenz-Statistik, die sowohl das SD-Kriterium als auch den RCI betrifft. Prozeduren, die individuelle Patienten als beeinträchtigt versus nichtbeeinträchtigt kategorisieren, stellen keine Alternative zum Multiplizitäts-Problem (Kumulierung der Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit) dar. Im Gegenteil, solche Methoden testen die Nullhypothese für jede Messung quasi für *jeden individuellen Teilnehmer* und stellen somit die extremste Variante von Nullhypothesen-Testen dar (Keith & Puente, 2002). Bezogen auf diese Studie würde es bedeuten, dass die Nullhypothese nicht nur für jede Interventionsgruppe versus Kontrollgruppe je Messung getestet wird; vielmehr wäre in jeder Gruppe und in jedem Test jeder individuelle Patient danach getestet worden, ob er das Krite-

rium erzielt. Kurz, die Nullhypothese wird bei Inzidenz-Verfahren immer $n \times m$ getestet. Es ist erstaunlich, dass dieses Phänomen jahrelang unbeachtet blieb und auch in den „Konsens“-Papieren (Murkin, Newman et al., 1995; Murkin et al., 1997), die solche Verfahren anraten, keinerlei Erwähnung findet.

Alternativ wurde in der vorliegenden Studie ein klassisches Verfahren gewählt und im Voraus wenig eingrenzende Kriteriums-Entscheidungen (mit Ausnahme natürlich des statistischen Signifikanz-Kriteriums und eines Alpha-Korrektur-Kriteriums) getroffen. In der vorliegenden Studie wurde mit der Kovarianzanalyse ein Verfahren verwendet, das die *Interaktion* zwischen den Messzeitpunkten und den Gruppen berücksichtigt und damit zum einen den Einfluss der operativen Faktoren sowie zum anderen von möglichen Lerneffekten. Die Verteilung der empirischen Kennwerte wurde beschrieben ohne vorherige Transformationen der Daten in kategoriale Kriteriumsvariablen (z.B. Defizitpunkte), und es ist die Auffassung des Autors, dass dies die Verteilung der empirischen neuropsychologischen Messwerte adäquater repräsentiert.

Eine Reihe von Kovariaten kann Einfluss auf die Ergebnisse haben. Vorteil der Kovarianzanalyse besteht darin, derartige Einflüsse zu kontrollieren, das entspricht dem eigentlichen Sinn und Konzept dieser Analysemethode. Nonparametrische Verfahren sind hierzu weniger geeignet. Zwar lassen sich Einflüsse auch kontrollieren, etwa indem Prädiktorvariablen kreiert werden. In vielen neuropsychologischen Untersuchungen wird zum Beispiel von vornherein jede Testvariable nach der Variable Alter korrigiert. Aber nicht alle Variablen, die mit neuropsychologischer Leistungsfähigkeit assoziiert sind, sind in allen Tests und Funktionsbereichen gleichermaßen wirksam. In Gedächtnisaufgaben war in der vorliegenden Studie etwa das Alter wirksam, in exekutiven Funktionen die „Angst“. Die ANCOVA erlaubte das separate Hinzufügen von Einflussvariablen in das Modell und somit die separate Kontrolle von Störfaktoren.

Ein ähnliches Verfahren zur Analyse von Interaktionseffekten wäre die Varianzanalyse mit Messwiederholung (RMAOV), die ebenfalls mit Kovariaten durchgeführt werden kann. Nebenfragestellungen (etwa bezüglich des Unterschieds zwischen Baseline und Nachuntersuchung in der Gesamtstichprobe) wurden mit dieser Varianzanalyse untersucht. Für die Hauptanalyse wurde jedoch die ANCOVA bevorzugt. Die RMAOV fand zwar in dieser Art von Prä-/ Post-Bypass-Studien bereits Anwendung (Keith, Puente, Malcolmson et al., 2002). Der Vorteil liegt darin, dass auf „einen Blick“ die Innersubjekteffekte zusammen mit den Gruppen- und Interaktionseffekten erfasst werden können. Die RMOAV wurde in dem Zusammenhang von Prätest/Posttest-Studien aber auch kritisiert. „The RMOAV model assumes

that all measurements are made after treatment or intervention”, schreibt Millis (2002). „In a pretest-posttest design, the Treatment X Trials interaction in the RMOAV is mathematically equivalent to the analysis of difference scores... These scores do not control for pretest imbalance because of regression to the mean” (S. 427). Alternativ urteilt der Autor über die ANCOVA, in welche die präoperative Variable als Kovariate eingefügt wird: „ANCOVA takes regression to the mean into account and tends to be the most powerful and efficient approach in the analysis of pretest-posttest data” (Millis, 2002 S. 427). Die Kovarianzanalyse wird von Bortz (1999) als ein „ausgesprochen robustes Verfahren” (S. 369) bezeichnet, das nur kontraindiziert ist, wenn die Innerhalb-Regressionen heterogen, die Stichproben ungleich groß und die Residuen nicht normalverteilt sind. Auch bei den meisten nichtnormalverteilten Variablen in dem Datensatz dieser Studie war zumindest die Verteilung der Fehlervarianzen nicht heterogen. In Ausnahmefällen wurde alternativ eine Auswertung von Differenzwerten mit verteilungsannahmefreier Statistik vorgenommen, allerdings in dem Bewusstsein, ein gewissermaßen weniger robustes und adäquates Verfahren wählen zu müssen.

Ein weiteres Methoden-Problem, das nicht unbeachtet bleiben darf, ist die Wahl einer Alpha-Fehler-Korrektur. Die erste Frage besteht darin, ob eine solche Korrektur angewendet werden muss. Bei verschiedenen „Gibt es...“-Hypothesen ist das nicht unbedingt notwendig. „Hier wird die Auffassung vertreten, dass a priori formulierte Einzelvergleichshypothesen, die theoretisch gut begründet sind, oder die auf Vorversuchen aufgestellt werden konnten, keine α -Fehler-Korrektur erforderlich machen“ (Bortz, 1999, S. 273) und somit mehrere Gruppen mit einer gemeinsamen Referenzgruppe ohne Korrektur verglichen werden können. In der vorliegenden Studie traf das zu. So wurden im Prinzip zwei randomisierte Studien (Interventionsgruppe DBT, Interventionsgruppe Embol-X) mit einer gemeinsamen Referenzgruppe (Kontrollen ohne Filter) durchgeführt, wobei für jeden Interventionsarm die Hypothese aufgrund empirischer Vorbefunde begründbar gerichtet formuliert werden konnte. Beide Filtersysteme wurden erprobt und sind in der Lage, Mikroembolien genuin komplett unterschiedlicher Natur zu reduzieren. Für jeden Interventionsarm konnte unabhängig ein neuroprotektiver Effekt erwartet werden. Bei der vorliegenden Studie handelte es sich somit um gut begründete a priori-Vergleiche. In diesem Zusammenhang wurde keine Korrektur für den Faktor Gruppe verwendet.

Schwieriger fiel die Entscheidung hinsichtlich der Multiplizität von Tests, mit denen die Nullhypothesen getestet wurden. Mit einer größeren Anzahl von Tests, erhöht man die Sensitivität, subtile neuropsychologische Veränderungen aufdecken zu können (Lewis et al., 2006a). Man erhöht aber gleichzeitig die Alpha-Fehlerwahrscheinlichkeit. Wendet man auf

die Vielzahl von Tests eine Alpha-Fehler-Korrektur an, setzt man die Power herab und erhöht die Typ II-Fehlerwahrscheinlichkeit. Es handelt sich also um einen unvermeidbaren Teufelskreis, so urteilt Saville (1990, S. 176): „No redesign of the analysis procedure can overcome this problem.“

Um das Multiplizitäts-Problem abzuschwächen, haben einige Autoren, etwa die Newman-Gruppe (Newman, M. F. et al., 2001) nicht Einzeltests ausgewertet, sondern diese zu Faktoren zusammengefasst, um die Anzahl der Tests zu reduzieren. Andere Autoren (Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999) haben die Einzeltests a priori nach inhaltlichen Funktionsbereichen geordnet und zusammengefasst, ohne Faktorenanalyse. In der vorliegenden Studie wurde diese Idee aufgegriffen. Anstatt aber eine der beiden *summarise then analyse*-Methoden (Barry et al., 2005) durchzuführen, wurden die Tests zwar nach Test- und Funktionsbereichen zusammengefasst, aber trotzdem als Einzeltests ausgewertet – wenn jedoch mehrere Tests für einen Funktionsbereich verwendet wurden, wurde die Alpha-Fehler-Korrektur auf die Anzahl der Tests in diesem Bereich gerechnet. *Summarise then analyse* bedeutet, dass Einzeltests gebündelt zu Faktoren /Domänen zusammengefasst werden und daraufhin die Hypothesenüberprüfung mit den Faktorvariablen erfolgt; Schwachpunkt dieser Methode ist, dass durch die Datenreduktion möglicherweise Effekte überdeckt werden. In dieser Studie war zu erwarten, dass Dysfunktionen nicht alle Funktionsbereiche gleichermaßen betreffen (was sich bestätigt hat), und daher wurde zudem angenommen, dass Gruppenunterschiede hinsichtlich der neuropsychologischen Leistung nur in bestimmten Funktionsbereichen nachweisbar wären, aber eventuell auch nur in Einzeltests in diesen Bereichen. Um die Alpha-Fehler-Korrektur nicht zu restriktiv anzusetzen, wenn sie auf alle Messungen (also alle Subtests der Studie insgesamt) bezogen wird, wurde die Korrektur nur auf die assoziierten Tests der gemeinsamen Test- und Funktionsfamilie angewendet. Angenommen es treten genuine Effekte speziell in einem Funktionsbereich auf, z.B. Verbalgedächtnis. Um die Sensitivität der Gedächtnistests nicht stark herabzusetzen, indem man die Korrektur auch auf alle anderen Tests der verschiedenen Funktionsbereiche bezieht und somit Effekte „herauskorrigiert“, wurde eine korrektive Anwendung bezogen auf die – inhaltlichen dependenten - Tests des jeweiligen gemeinsamen Funktionsbereichs als angebrachter angesehen. Mit anderen Worten: da es sich um recht minimale, subklinische Veränderungen handelt, die hier erforscht wurden, sollte die Korrektur nicht restriktiv ausfallen, aber der Tatsache Rechnung tragen, dass einige Funktionsbereiche mit einer Anzahl von m Tests untersucht wurden.

Darüber hinaus stellt die *false discovery rate* (FDR) eine weniger konservative Methode dar als die Bonferroni-Korrektur, allerdings nur unter der Bedingung: $i > 1$. Bei abhän-

gigen Tests/ Hypothesen gibt es für die FDR eine Korrekturformel, wodurch die Prozedur konservativer ausfällt, die aber nachgewiesenermaßen auch unter Dependenz selten angewendet werden muss (Benjamini & Yekutieli, 2001).

Eine Alpha-Fehler-Korrektur lediglich über die Subtests der Test- oder Funktionsfamilien durchzuführen, wurde in der Literatur nicht immer unkritisch beurteilt. In den 1970er Jahren berichtete eine britische Studie signifikante, negative Effekte bei höheren Blei-Expositionen in Bezug auf die neuropsychologische und schulische Leistungsfähigkeit von Kindern (Needleman et al., 1979). Die Arbeit galt als politisch kontrovers, und als methodischer Einwand wurde gegen sie erhoben, man hätte eine Alpha-Fehler-Korrektur nicht auf die Einzeltests der Testfamilien, wie geschehen, sondern auf alle Einzeltests der verschiedenen Bereiche zusammen berechnen sollen. Benjamini und Yekutieli (2001) legten dar, dass dieser Einwand unberechtigt war. Unter Anwendung von FDR erzielten sie nach beiden Varianten sogar das identische Ergebnis, unabhängig davon, ob man FDR nur auf die Tests innerhalb der Bereiche oder auf alle Tests der Studie zusammen bezieht.

Es ist allerdings anzumerken, dass diese Rechnung nicht in allen Fällen aufgeht. In der erwähnten Studie (Needleman et al., 1979) lag in den unterschiedlichen Erhebungsbereichen eine höhere Anzahl von i vor, also von Tests, die unter dem definierten Signifikanzkriterium von 5% lagen und somit für eine Zurückweisung der H_0 in Frage kamen. Für die vorliegende Studie wäre das nicht der Fall, und es bleibt festzuhalten, dass eine Korrektur über alle Tests (anstatt innerhalb eines Bereichs) deutlich restriktiver ausfallen kann.

Letztendlich lassen sich das Multiplizitätsproblem und die fragliche Anwendung einer Korrektur nicht auf der rein formalen, mathematisch-methodischen Ebene lösen. Vielmehr liegt die Entscheidung beim Forscher, der abzuwägen hat, welche Fehler-Art – Alpha-Fehler oder Beta-Fehler - fatalere Folgen haben kann, nicht zuletzt auch in ethischer Hinsicht. Die Tendenz der Erwünschtheit, eine H_0 zurückweisen zu „wollen“, ist dabei genauso zu berücksichtigen wie die möglichen, z.B. medizin-ethischen Konsequenzen, wenn fälschlicherweise ein Effekt als „signifikant“ angenommen wird - oder umgekehrt, die H_0 fälschlicherweise beibehalten bleibt. In dem konkreten Fall dieser Studie wurde hinsichtlich der Hauptfragestellung die H_0 für jeweils einen Test in zwei Bereichen abgelehnt zugunsten des DBT-Verfahrens. Die DBT-Methode ist allerdings a) ökonomisch, so kostet dieser Filter nur wenige Euro; b) die DBT lässt sich *ohne jegliche* Nebenwirkungen anwenden; 3) sie eliminiert nachgewiesenermaßen MES aus dem arteriellen Schenkel der HLM und 4) reduziert zerebrale MES während der gesamten Operation. Patienten und Herzchirurgie können somit von der DBT potentiell profitieren, aber durch sie keinen gesundheitlichen oder ökonomischen Scha-

den erleiden. Für beide Filter-Verfahren lag darüber hinaus eine klare medizintechnische Zulassung für die entsprechende Indikation bereits vor der Studie vor. Zusammenfassend könnte die Konsequenz einer falschen H₀-Beibehaltung (Typ II-Fehler) als kritischer betrachtet werden, wenn daraufhin eine harmlose, womöglich neuroprotektive Maßnahme unangewandt bleibt und der schädigende Einfluss von gasförmigen Mikroembolien als vernachlässigenswert angesehen wird. - Für eine Studie, die ein neues Verfahren jedoch auf seine medizintechnische Möglichkeit untersucht, oder ein Verfahren überprüft, das nebenwirkungsreiche Einflüsse hat, sollte man das Kriterium der Alpha-Fehler-Korrektur schärfer definieren.

5) Die *Wahl einer Kontrollgruppe* fiel in der vorliegenden Studie aufgrund der durchführbaren Randomisierung leicht; es sollten Patienten untersucht werden, die sich der identischen Bypass-Prozedur unterziehen mit Ausnahme der Filter-Intervention. Die im theoretischen Teil besprochenen Schwierigkeiten nichtrandomisierter Studien, etwa eine Gruppe mit vergleichbarer Erkrankungsschwere zu finden, die jedoch nicht der gleichen Behandlung unterzogen wird, lagen in dieser Studie nicht vor.

6) Das *diagnostische Material* bestand aus einer recht umfangreichen Testbatterie. In die Batterie wurden Verfahren aufgenommen, die bereits in vielen anderen Bypass-Studien verwendet wurden, etwa die Zahlenverbindungstests und mit dem VLMT die deutsche Version des Rey Auditory Verbal Learning-Tests. Der Einschluss dieser Tests zielte auf eine Vergleichbarkeit mit anderen Studien ab. Zudem wurden Tests verwendet, die seltener in der Literatur beschrieben wurden, die sich jedoch für die vorliegende Erhebung eigneten, so z.B. der SKT oder Durchstreichtests von Ruff. Hinweise zu Gütekriterien, die Art der Tests, die kognitiven Bereiche, die durch sie erhoben werden, usw. wurden bereits im methodischen Teil oben (2.5.1) ausführlich dargelegt. Die Verfahren gehen konzeptuell von stabilen Merkmalen aus und entsprechen methodisch weitgehend den Konzepten der klassischen Testtheorie.

Eine exakte Zuordnung von Einzeltests zu Funktionsbereichen erscheint nicht leicht und mag auch nicht immer möglich sein, da man in einigen Fällen von Überschneidungen ausgehen kann. Die faktorenanalytische Darstellung (3.9) bestätigte jedoch weitgehend die aufgrund inhaltlicher Überlegungen getroffenen „Cluster“ von Tests. Eine genauere Differenzierung zwischen „allgemeiner Aufmerksamkeit“ und „Exekutivfunktionen“ hat sich allerdings faktorenanalytisch nicht bestätigt, da die Tests, die unter „Exekutivfunktionen“ beschrieben wurden, zum Teil recht hoch auf dem allgemeinen Speed-/ Leistungsfaktor laden. Aus inhaltlichen Gesichtspunkten und da eine Reihe von Studien diese Tests als Verfahren zur Messung von „Exekutivfunktionen“ beschreiben (Baufreton et al., 2005; Jansen et al., 2005; Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999), bleibt eine Differenzierung in-

nerhalb der Studiendarstellung sinnvoll. Die inhaltlichen Gesichtspunkte bestehen insbesondere darin, dass die erwähnten Tests – Buchstaben-Interferenz-Test, FWIT und ZVT-B – bestimmte Anforderungen an die mentale Kontrolle und kognitive Flexibilität stellen, während die Aufmerksamkeitstests, die ebenfalls in Faktor 1 hoch laden, zumindest konzeptuell weniger nachhaltige Anforderungen an solche Funktionen aufweisen.

Für die Zukunft gilt als empfehlenswert, den Umfang einer Batterie zu reduzieren. Mit einer Erhebungszeit von etwa 1,5 Stunden – manchmal länger - war die Grenze der Belastbarkeit seitens der Patienten oftmals erreicht. Zeitökonomische Gesichtspunkte müssen gegen Aspekte der Umfassbarkeit von Testbatterien abgewägt werden. Hinsichtlich der faktorenanalytischen Ergebnisse erscheint vor allem eine Reduktion von Speed-Tests im allgemeinen Aufmerksamkeitsbereich ratsam. Darüber hinaus traten Übungseffekte auch bei den Speed-Tests am deutlichsten auf. Stattdessen sollte der Bereich sprachlicher Exekutivfunktionen durch Verfahren zur verbalen Flüssigkeit (divergentes Denken) eingebracht werden, der in dieser Untersuchung nicht repräsentiert ist.

Die Ergebnisse verweisen auf Veränderungen insbesondere im Gedächtnisbereich (Abschnitt 3.2.3). Ein Schwerpunkt sollte somit bei der Gedächtnisdiagnostik liegen. Dagegen wurden Beeinträchtigungen in räumlich-visuellen Funktionen nach Bypass-Operation in der Literatur selten beschrieben, und auch die Ergebnisse dieser Studie zeigten keine Hinweise darauf. Vielleicht sollte zukünftig dieser Bereich nicht mehr einbezogen werden zugunsten einer abgespeckten, effizienteren Testbatterie.

Hohe Streuungen innerhalb der Stichprobe in einigen Tests, etwa ZVT-A/B, tragen dazu bei, dass empirische Kennwerte wie Mittelwerte ungenauere Parameterschätzungen abgeben. (In Bezug auf einzelne Verfahren müsste man den Kritikern der parametrischen Gruppenanalyse Recht geben.) Empfehlenswert erscheint es, stärker streuende, redundante Tests in eine klinische Untersuchung mit relativ kleinem N nicht aufzunehmen, sondern sie durch andere Verfahren, die geringere Streuwerte zeigten (etwa Zahlen durchstreichen, BIT) zu ersetzen. Bei einigen Tests, etwa Subtests des SKT mit sehr „einfachen“ Item-Schwierigkeiten für eine hirnhysiologisch ziemlich gesunde Stichprobe, sind wiederum Deckeneffekte problematisch. Beim „Zahlen vorlesen“ (SKT) hätten sich Probanden nur verschlechtern können; diese Aufgabe wurde in der Auswertung gar nicht berücksichtigt. Tests, die bereits zu Baseline so schlecht bearbeitet wurden, dass von Bodeneffekten auszugehen ist, waren in der vorliegenden Studie offenbar nicht vorhanden. Hierin liegt ein Vorteil gegenüber anderen Studien, in denen durch Bodeneffekte eine weitere messbare Verschlechterung nach Bypass zum Teil als unwahrscheinlich anzusehen war (dazu Mahanna et al., 1996).

Zum Abschluss der methodischen Erörterung sollte noch eine Schwäche der vorliegenden Studie erwähnt werden, die Dropout-Rate hinsichtlich der Ultraschalluntersuchung und der zweiten MRT-Diagnostik. Konkret ließen sich in die Studie nur Patienten einschließen, die für bestimmte OP-Termine gelistet waren, da bloß an wenigen Tagen ein Ultraschall-Arzt zusätzlich zum OP-Team zur Verfügung stand. Die Restriktion hinsichtlich der möglichen Einschlüsse hat die Dauer der Studien-Erhebungsperiode erheblich in die Länge gezogen. Im klinischen Ablauf werden jedoch solche Leistungstermine nicht immer eingehalten, u.a. da Notfälle vorgezogen werden müssen. Daher gingen aus organisatorischen Gründen ohnehin eine Reihe von potentiellen TCD-Erhebungen verloren. Darüber hinaus konnten 12,6% der Patienten aufgrund eines fehlenden Schallfensters am Schädelknochen nicht sonografisch erfasst werden; gerade bei älteren Probanden mit Verkalkungen liegt das Problem häufiger vor. Bei zukünftigen Studien gilt abzuwägen, ob der informative Nutzen von TCD-Daten groß genug erscheint, wenn organisatorische Faktoren die Erhebung erschweren, um die Ultraschall-Untersuchung als Erhebungsbaustein in der Studie zu lassen. - Gründe für *non-compliance* seitens der Patienten waren nicht selten die erstmalig langwierigen MRT-Untersuchungen. Diesbezüglich sollte man in zukünftigen Studien erwägen, MRT-Untersuchungen auf die Posterhebung zu begrenzen, denn anhand DWI lassen sich frische Infarkte von Altlasten differenzieren. Eine kausale Rückführung von entdeckten DWI-Läsionen auf die Intervention dürfte zwar nicht als zwingend (was ohnehin nicht der Fall ist), aber als wahrscheinlich anzusehen sein.

Nach der vorangestellten Erörterung methodischer Fragen, folgt die Erörterung der inhaltlich klinischen Ergebnisse. Der Komplexität der Studie und der Vielzahl verschiedener relevanter Ergebnisbereiche Rechnung tragend, werden die zentralen Ergebnisse zunächst in einer Übersicht zusammengefasst.

4.2 Erörterung der klinischen Ergebnisse

4.2.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Postoperative Unterschiede zwischen Interventionsgruppen versus Kontrollgruppe

Neuropsychologie:

- Die DBT-Gruppe unterschied sich von den Kontrollen und zeigte in Exekutivfunktionen (BIT) und im Verbalgedächtnis (VLMT-Listenlernen) bessere Ergebnisse.
- Die Embol-X-Gruppe unterschied sich nicht von den Kontrollen.

Magnet-Resonanz-Tomografie:

- Die Anzahl entdeckter ischämischer Läsionen war zwischen den Gruppen gleich verteilt.

Mikroembolien:

- Die DBT reduzierte effektiv MES aus dem arteriellen Schenkel der HLM.
- Die DBT reduzierte effektiv zerebrale MES während der Gesamtoperation und speziell beim Anschalten der HLM.
- Der Embol-X-Filter verursachte einen Anstieg an MES beim Aufspannen des Filters und reduzierte MES beim Öffnen der Aortenklammer.

Neurodestruktionsmarker:

- Die Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Neurodestruktionsmarker S100B und NSE.

Postoperative Ergebnisse bezogen auf die Gesamtstichprobe

Neuropsychologie:

- Wenige Tage nach der Operation waren alle erhobenen Tests hoch signifikant schlechter im Vergleich zur Ausgangsuntersuchung.
- Die Veränderungen lagen hauptsächlich im subklinischen Bereich. Ausgeprägte Delirsymptome waren selten.
- Drei Monate nach der Operation „erholten“ sich die kognitiven Leistungen nicht in allen Bereichen auf das Ausgangsniveau. Hoch signifikant blieben die meisten Gedächtnisparameter verschlechtert.
- Ängstlichkeit und Depressivität nahmen im Vergleich zu vor der Operation im Gruppenmittel signifikant ab.
- Als Prädiktoren für schlechtere Testleistungen in der Akutphase nach der Operation eigneten sich vor allem das Vorliegen von Hirnatrophie, insulinpflichtiger Diabetes, Hirn-Entmarkungsläsionen, Arteriosklerose der hirnversorgenden Arterien und eine höhere Anzahl an gasförmigen Embolien.
- Als Prädiktoren für schlechtere Testleistungen nach drei Monaten eigneten sich vor allem das Alter, zerebrale Entmarkungsläsionen und das Ausmaß der thorakalen Aortenverkalkung. In Bezug auf beide Messzeitpunkte blieb die Varianzaufklärung durch die Variablen jedoch relativ gering.

Magnet-Resonanz-Tomografie:

- Bei 13,6% der untersuchten Stichprobe wurden postoperativ frische ischämische Läsionen festgestellt, die vermutlich kausal auf die Bypass-Operation zurückgingen. Die meisten Läsionen stellten singuläre ischämische Mikroläsionen dar mit Ausnahme eines größeren Posterior-Infarkts.
- Das Vorliegen von Läsionen war korrelativ mit einer Verschlechterung in den neuropsychologischen Scores wenige Tage nach der Operation assoziiert. Zusammenhänge zu den Scores nach drei Monaten wurden nicht mit Sicherheit nachgewiesen.

Mikroembolien:

- Zusammenhänge zwischen den Scores der neuropsychologischen Untersuchung, die wenige Tage nach der Operation durchgeführt wurde, und zerebralen MES wurden nur hinsichtlich speziell *gasförmiger* MES gefunden.
- Die Gesamtanzahl von MES und die Anzahl speziell *gasförmiger* MES korrelierten mit den neuropsychologischen Verschlechterungen, die drei Monate nach der Operation erhoben wurden.
- Zusammenhänge zwischen MES und entdeckten ischämischen Läsionen in DWI wurden nicht gefunden.

Neurodestruktionsmarker:

- S100B-Werte von Proben, die 48 Stunden nach der Operation entnommen wurden, korrelierten mit schlechteren kognitiven Testleistungen im gleichen Zeitraum.
- Als Prädiktoren für das späte neuropsychologische Outcome eigneten sich weder S100B- noch NSE-Marker.

4.2.2 Bewertung der Interventionsarme

In den vergangenen Jahren wurde der Einfluss intraoperativer, zerebraler Mikroembolien als pathophysiologische Quelle für neuropsychologische Beeinträchtigungen nach Bypass-Operationen verstärkt diskutiert (Caplan, 2003; Newman, M. F., Blumenthal & Mark, 2004; Newman, S. P. & Harrison, 2002; Selnes & McKhann, 2005). Hersteller unternahmen den Versuch, geeignete Verfahren zur Abschirmung zerebraler MES zu entwickeln. Die vorliegende Studie untersuchte erstmals in größerem Umfang den Einfluss der DBT und des Embol-X-Filters hinsichtlich neuropsychologischer Aspekte.

DBT

In mehreren Studien wurde nachgewiesen, dass die DBT in der Lage ist, effektiv Mikrobläschen aus dem arteriellen Kreislauf hinter der HLM und zerebrale MES zu reduzieren (Perthel et al., 2005; Schoenburg et al., 2003; Schonburg et al., 2006). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bestätigen diese Effektivität. Mikrogasblasen wurden durch die DTB aus dem arteriellen Schenkel der HLM signifikant eliminiert. Beim Anfahren der HLM entstehen besonders viele Mikroembolien. So traten in dieser Untersuchung mehr als 35% aller zerebralen MES innerhalb der ersten zwei Minuten nach HLM-Start auf. Gerade in dieser Phase wurde durch die DBT eine besonders effektive Reduktion der zerebralen MES erreicht (Abschnitt 3.4.1). Die Gesamtanzahl der MES über die Operation hinweg verringerte sich durch die DBT ebenfalls, wie der Vergleich mit den Kontrollen erbrachte. Die technisch-physiologische Nützlichkeit der DBT wurde durch die vorliegende Studie nachgewiesen, vorherige Untersuchungsergebnisse wurden bestätigt. Bedeutet dies, dass die DBT auch einen neuroprotektiven Nutzen erbringt? Die Ergebnisse der Neuropsychologie weisen darauf hin.

In zwei Funktionsbereichen, Exekutivfunktionen und Verbalgedächtnis, wurden Gruppenunterschiede zugunsten der DBT festgestellt (Abschnitt 3.2.2). Im BIT und im VLMT-Listenlernen verbesserten sich die DBT-Teilnehmer im Mittel ihrer Testleistung. Die Veränderungen lassen Lerneffekte vermuten, die die DBT-Gruppe im BIT deutlicher zeigte als die Kontrollgruppe, und im VLMT-Listenlernen verschlechterten sich die Kontrollen gegenüber Baseline, während die DBT-Gruppe bessere Ergebnisse erzielte. Lerneffekte sind bei neuropsychologischen Prätest-/Posttestuntersuchungen zu erwarten und selbst dann nicht auszuschließen, wenn andere Testversionen verwendet werden, da bereits die Bearbeitung des gleichen Aufgabenformats kognitive Prozesse aktivieren kann, die es erleichtern, die Aufgabe versierter zu bearbeiten (Keith, Cohen & Lecci, 2007). Eine andere Möglichkeit, dass sich Testleistungen verbessern, könnte in besserer psychologischer Stimmung der Patienten bestehen. Daher war es wichtig, Ergebnisse mit HADS-Werten zu kontrollieren.

Interessant sind die Lern- bzw. Verbesserungseffekte der DBTler insbesondere deswegen, da die Inzidenz von zerebralen Risikofaktoren in dieser Gruppe etwas höher ausfiel als in der Vergleichsgruppe, trotz Randomisierung. So lagen bei mehr DBT-Probanden positive Befunde für Atrophie und leichtgradig eingestufte, zerebrale Entmarkung der weißen Substanz vor (Abschnitt 3.1). Zerebrale Vorschäden sind Prädiktoren für ein schlechteres kognitives Outcome nach Bypass-Operation, wie Befunde der Literatur (Ho et al., 2004; Roach et al., 1996) und die eigenen Ergebnisse, gerade hinsichtlich Atrophie und Hirnentmarkungsläsionen, belegen (Abschnitt 3.8). Die Gruppeneffekte waren jedoch sowohl

unter Kontrolle als auch ohne Kontrolle dieser Risikofaktoren (Atrophie, Entmarkungsläsionen) nachweisbar. Einen etwas stärkeren Einfluss hatten dagegen die Variablen Angst (gemessen nach HADS-Scores) und Alter, allerdings in der Hinsicht, dass die Ergebnisse für die DBT-Gruppe unter Kovarianz noch signifikanter (besser) ausfielen.

Die Lerneffekte zeigten sich bei den Exekutivfunktionen nicht nur im BIT, sondern ebenfalls in der konzeptuell ähnlichen Aufgabe des FWIT. Das Interaktionsdiagramm (Abbildung 30) veranschaulicht die von der Richtung her ähnlichen Verläufe in beiden Tests, allerdings erlangte der Unterschied im FWIT keine statistische Signifikanz. Die relativ parallelen Verläufe, die beide auf stärkere Lerneffekte für die DBT-Gruppe im Vergleich zu den Kontrollen hinweisen, bestärken jedoch die Annahme, dass es sich bei dem nachgewiesenen Gruppen-Interaktionseffekt im BIT nicht um eine „zufällige“ Ausnahme handelt, sondern dass vielmehr hinsichtlich des Bereichs Exekutivfunktionen ein systematischer Verbesserungseffekt in der DBT-Gruppe vorhanden war.

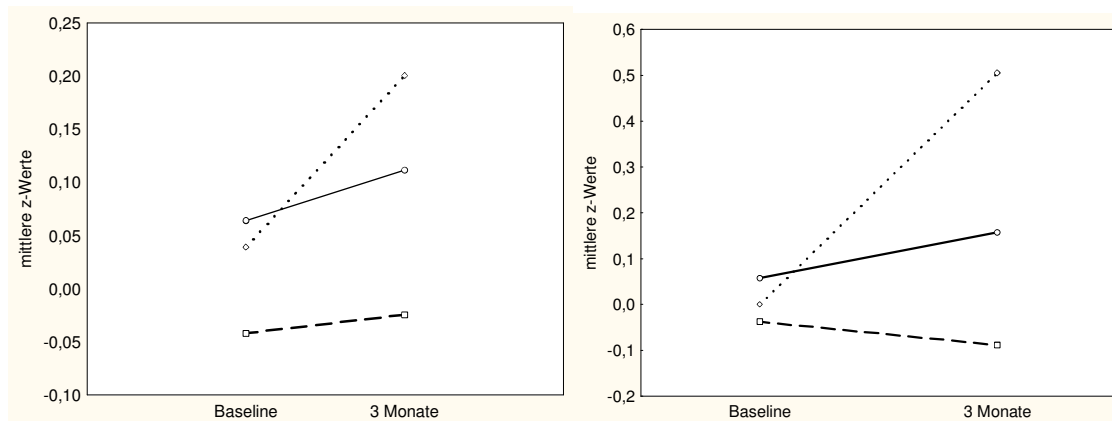


Abbildung 30 Interaktionsdiagramm FWIT (links) und BIT rechts; in beiden Tests zeigt DBT-Gruppe (gepunktete Linien nach oben) Verbesserungen stärker als die Kontrollen (durchgezogene Linien)

Die besseren Testleistungen der DBT-Gruppe im VLMT-Listenlernen scheinen im Widerspruch zu den allerdings erheblich abgefallenen Testleistungen in anderen Bereichen des VLMT zu stehen. Der Unterschied könnte erklärbar sein durch die Unterschiedlichkeit der Anforderungen und somit der aktivierten Gedächtnisprozesse, die mit den verschiedenen Aufgabenteilen des VLMT verbunden sind. Betrachtet man das Verbalgedächtnis differenzierter, sind - wie in der Erläuterung der Funktionsbereiche (Punkt 2.5.1) dargelegt - unterschiedliche kognitive Komponenten wirksam (Buchner, 2003; Markowitsch, 2003). Man differenziert vor allem zwischen Arbeitsspeicher bzw. Kurzzeitgedächtnis, Lernen, Konsolidierung, Abruf und Wiedererkennen. Die Komponenten unterscheiden sich sowohl funktionell als auch neuroanatomisch, so wird etwa das Kurzzeitgedächtnis mit parietalen und präfronta-

len Arealen in Verbindung gebracht, das Langzeitgedächtnis dagegen mit medial-temporalen Bereichen, vor allem dem Hippocampus (Markowitsch, 2003). Das Listenlernen im VLMT spricht somit vermutlich, zumindest partiell, kognitiv andere Bereiche an als das Wiedererkennen von Ziel-Wörtern.

Das Lernen der Liste im VLMT erfolgt in fünf sukzessiven Lerndurchgängen, nach jedem Durchgang benennt der Proband so viele der ein- bis zweisilbigen Items wie möglich, gewertet wird u.a. die Summe der richtigen Benennungen. In diesem Aufgabenbereich werden zum einen Prozesse des Arbeitsgedächtnisses angesprochen. Gerade nach dem ersten Durchgang, bei dem noch keine Konsolidierungseffekte wirksam sein konnten, waren die Probanden in der Lage, zumeist etwa vier bis sechs Wörter zu merken. Das entspricht dem, was Baddeley (1986) in seiner Theorie zur phonologischen Schleife herausstellt, nämlich dass bei semantisch unabhängigen Begriffen zwischen fünf bis sieben Einheiten in der kurzfristigen Gedächtnisspanne gemerkt und benannt werden können. Darüber hinaus zeigten sich oftmals Recency-Effekte, die auf wirksame Prozesse speziell des Arbeitsgedächtnisses schließen lassen. In den folgenden Durchgängen ging es zum anderen vor allem um *Lernen* durch Wiederholen. Hier zeigten die Probanden der DBT-Gruppe im Mittel bessere Ergebnisse als die Kontrollen. Nach einer halben Stunde Verzögerung und Ablenkung durch andere Tests wurden die Probanden erneut gefragt, die Lernliste wiederzugeben. Beim freien Abruf traten in allen Gruppen keine Beeinträchtigungen verglichen zur Ausgangsuntersuchung auf. Dagegen verschlechterten sich die Leistungen des Wiedererkennens aus einer Auswahlliste drastisch. Hier kam es zu vielen Interferenzfehlern und falsch-positiven Benennungen. Somit lagen die Beeinträchtigungen nach der Operation insbesondere (aber nicht ausschließlich) in der Gedächtnisselektivität beim Wiedererkennen. Verglichen mit Baseline wurden mehr semantisch oder phonologisch ähnliche Begriffe verwechselt oder Wörter aus der Interferenzliste, die nach dem fünften Durchgang vorgegeben wurde, als Target-Begriffe fälschlich genannt. Diese funktionalen Defizite betrafen somit einen anderen Bereich des deklarativen Verbalgedächtnisses als die Verbesserungseffekte im Listenlernen, die selektiv besonders für die DBT-Gruppe nachweisbar waren.

Es war nicht zu erwarten, dass der DBT-Filter, der partikular nur Mikroembolien der HLM aus dem arteriellen Schenkel reduziert, also winzige Gasbläschen mit durchschnittlich weniger als 45 µm, sämtliche zerebralen Nebenwirkungen der Bypass-Operation verhindern könnte. Diese Bemerkung betrifft auch die Tatsache, dass die DBT-Intervention offenbar nicht erreichen konnte, die Anzahl der manifesten, in DWI sichtbaren Läsionen zu reduzieren. - Ohnehin korrelierten die MES-Raten allerdings nicht mit den festgestellten Läsionen. Sie

korrelierten dagegen mit der Neuropsychologie - und die Neuropsychologie wiederum mit den Läsionen.

Wieso konnten bivariate Zusammenhänge zwischen MES-Anzahl und Läsionen nicht nachgewiesen werden, jedoch zwischen MES-Anzahl und kognitiver Veränderung? Es ist nicht auszuschließen, dass unterschiedliche Mechanismen wirksam sind. Zum einen scheinen neuropsychologische Beeinträchtigungen mit vasogenen Hirnödemen, Veränderungen der weißen Substanz und metabolischen Dysfunktionen von Neuronen zusammenzuhängen. So wiesen Bendszus et al. (2002) höhere ADC (*apparent diffusion coefficient*)-Werte im Kleinhirn und im Centrum semiovale (Marklager des Großhirns zwischen Balken und Hemisphärenrinde) nach, ein mit vasogenen Ödemen konsistenter Befund. Sie schließen darum auf entzündliche Prozesse: „This finding supports an activation of inflammatory process in the brain that may be responsible for a transient disturbance of the neuronal metabolism“ (Bendszus et al., 2002, S. 1095). Hinsichtlich der Entstehung fokaler ischämischer Läsionen (vermutlich auch Schäden der grauen Substanz), ist es zum anderen möglich, dass weniger die Anzahl als mehr die Art und die Größe der Embolien ausschlaggebend sind. Das könnte erklären, wieso die *Anzahl* der MES gering mit Läsionsbefunden korreliert. Auf das kognitive Ergebnis hat zudem die Lokalisation der Schädigung einen Einfluss. Es kommt darauf an, welche Zellen und Neuronenverbindungen betroffen sind (Malheiros et al., 2001). Zusammenhänge zwischen neuropsychologischen Veränderungen, MES und MRT-Läsionen konnten in einer direkten Beziehung noch nicht mit Sicherheit bestimmt werden trotz sensitiver DWI-Techniken (Bendszus et al., 2002; Knipp et al., 2005). – Auch hinsichtlich speziell gasförmiger Embolien ist es zudem möglich, dass nicht die MES-Anzahl alleine von Bedeutung ist, sondern vielmehr, ob sich jene Anzahl vieler Bläschen massiert zu Clustern verbindet, ob kleine Blasen zu einem großen Embolus verschmelzen und somit eine vergrößerte Oberflächenstruktur mit erhöhtem Schädigungspotential bilden (Barak & Katz, 2005). Auch solche Prozesse scheinen durch bivariate Korrelationen zwischen MES-Anzahl und ischämischen Läsionen schwer nachweisbar, da es nicht ausschließlich auf die Anzahl, sondern auf die Verschmelzung ankommt. Auf die Zusammenhänge zwischen Embolien und Neuropsychologie bzw. manifesten Hirnschäden soll in den folgenden Abschnitten genauer eingegangen werden. Zunächst bleibt anzumerken, dass die Studie mit relativ wenigen festgestellten, akut-ischämischen Läsionen in der MRT als statistisch unzureichend groß anzusehen ist. Auch das mag dazu beigetragen haben, dass MES und Läsionsbefunde nicht korrelieren. Entweder traten tatsächlich wenige Läsionen auf, oder der derzeitige *state of the art* von MRT/DWI ist nicht sensitiv genug, sie reliabel zu erfassen. Der starke Abfall in den Gedächtnisleistungen

nach drei Monaten postoperativ spricht dafür, dass die Inzidenz neuropsychologischer Beeinträchtigungen höher liegt als die gefundene Läsionsrate von etwa 13%.

Embol-X-Filter

Der Embol-X-Filter ist in der Lage, solides Material, insbesondere Fibrin-Plättchen-Aggregat und fibröse Aorten-Atheroma abzufiltern; darauf verweisen mehrere Studien, wie im theoretischen Teil (Abschnitt 1.4.4) dargestellt (Banbury et al., 2003; Schmitz et al., 2003; Wimmer-Greinecker, 2003). Eine sorgfältige und umfassendere neuropsychologische Erhebung fehlt bislang in der Literatur. In einer einzigen Studie aus Deutschland wurden neuropsychologische Tests mit verwendet. Eifert et al. (2003) versahen 12 Patienten, die an der Herz-Lungen-Maschine operiert wurden, mit dem Embol-X-Filter, und 12 ohne Filter operierte Patienten wurden als Kontrollen genommen. Neben der kleinen Stichprobenzahl hatte die Untersuchung noch andere methodische Schwächen, etwa eine heterogene Auswahl an Operationsarten (ACB, Aortenklappe, kombiniert), eine unzureichende neuropsychologische Testbatterie, die lediglich Aufmerksamkeit und Konzentration in Reaktionszeiten erfasste, die fehlende Randomisierung der Gruppen und die Anwendung unbefriedigender statistischer Verfahren, welche Testwiederholungseffekten keinerlei Rechnung trugen (etwa simple t-Tests). Hinweise für einen neuroprotektiven Nutzen von Embol-X wurden in der Studie nicht gefunden. Das einzig reliable Ergebnis dieser Erhebung scheint zu sein, dass eine zehnfach erhöhte intraoperative MES-Rate in der Filtergruppe verglichen mit den Kontrollen nachgewiesen wurde.

Auch in dieser vorliegenden Studie wurde eine mehrfache MES-Anzahl in der Einschubphase des Filters erhoben (Abschnitt 3.4.1). Hundertachtzig Sekunden nach HLM-Start traten in der Kontrollgruppe im Median 36 MES (IQR = 30,8) auf; in der gleichen Phase, in der bei der Filter-Gruppe die Embol-X-Kanüle platziert wurde, traten im Median 92,5 MES (IQR = 79,8; $p < 0,001$) in der Interventionsgruppe auf. Diese verstärkten embolischen Schauer sind plausibel erklärbar durch Gasbläschen, welche durch die Platzierung der Filter-Kanüle und das Aufspannen des Filters entstehen können. Nur beim Öffnen der Aortenklemme wurde die einzige Reduktion von MES durch den Embol-X-Filter nachgewiesen. In der Gesamtzahl aller MES konnte der Filter so zu keiner Reduktion beitragen, da die MES-Verringerung nach Entfernen der Klemme durch die Vielzahl an MES in der Anfangsphase aufgewogen wurde.

Wurde dadurch auch die neuroprotektive Wirkung des Filters aufgewogen? Kein Ergebnis der vorliegenden Studie verweist auf ein besseres neuropsychologisches Resultat unter Verwendung von Embol-X. In einer Aufgabe lagen die Embol-Xler im Mittel sogar deutlich unter der Testleistung der Kontrollen; das Ergebnis ist angesichts der Multiplizität von Tests

in diesem Bereich (selektive Aufmerksamkeit) wohl mit Vorsicht zu bewerten. Auf jeden Fall konnte in diesem Interventionsarm in keinem Test oder Funktionsbereich eine bessere Testleistung verglichen mit der Kontrollgruppe erreicht werden. Wenn also die vermeintliche neuroprotektive Wirkung durch die gasförmigen Schauer in der Anfangsphase kausal aufgehoben worden wäre, so hätte der Befund eine wichtige Bedeutung. Er würde beinhalten, dass die Gefahr solider Partikel als embolisches Material bislang überschätzt wurde – und die Gefahr gasförmiger Embolien unterschätzt.

4.2.3 Einfluss zerebraler (gasförmiger und solider) Mikroembolien

Der Einfluss von Embolien bei Bypass-Operationen, die während verschiedener intraoperativer Prozeduren vor allem an der Aorta und durch die HLM freigesetzt werden können, wurde in einer Reihe von Studien untersucht. Nachgewiesen wurden sowohl bei Patienten als auch im Tierversuch an Hunden Dilatationen von kleinen Kapillaren und Arteriolen sowie vaskuläre Läsionen, die durch Mikroembolien während Bypass-Prozeduren entstanden sind (Moody et al., 1990), sowie Mikroembolien in neuropathologischen Befunden bei Patienten, die nach der Operation starben (Orenstein et al., 1982). Der Zusammenhang zwischen einer höheren Ladung von MES und schlechteren neuropsychologischen Resultaten wurde in mehreren Studien bestätigt (Clark et al., 1995; Fearn et al., 2001; Hammon, J. W., Jr. et al., 1997; Pugsley et al., 1994; Sylvris et al., 1998). Andere Autoren fanden jedoch keine Zusammenhänge (Browndyke et al., 2002; Neville et al., 2001).

In der vorliegenden Studie korrelierte die Gesamtanzahl der MES mit einem Abfall kognitiver Leistungen, die nach drei Monaten im Vergleich zu Baseline erhoben wurden (Abschnitt 3.4.2). Die Differenzwerte des über alle Tests gemittelten Indexes waren in negativer Richtung mit einer höheren MES-Rate assoziiert. Das Ergebnis bestätigt, dass neuropsychologische Einbußen mit der Anzahl mikroembolischer Ereignisse während der Bypass-Operation zusammenhängen.

Gasembolien und solide Partikel

Aus technischen Gründen war es nicht möglich, in der Studie eine differenzierte Auswertung mit einer TCD-Software durchzuführen, die reliabel zwischen soliden und gasförmigen Embolien zu trennen vermag. Alle bisherigen Versuche mit einer Software, die für diesen Zweck konzipiert wurde, scheiterten (Markus & Punter, 2005; Schoenburg et al., 2006). Obwohl es in-vivo somit bislang kaum möglich ist, exakt zwischen Gasembolien und soliden Embolien

zu unterscheiden, kann angenommen werden, dass einem Großteil der Embolien, die während bypasschirurgischer Eingriffe in den Blutgefäßen des Gehirns feststellbar sind, eine gasförmige Natur zugrunde liegt (Brown, W. R., Moody & Challa, 1999). Durch den arteriellen Schenkel der HLM flossen alleine in der vorliegenden Studie im Median 3631 Mikroembolien mit einem Minimum von 123 und einem Maximum von 71 371 MES (IQR = 4543,5). Diese Zahlen verweisen darauf, dass ein beträchtlicher Anteil von zerebralen MES durch Gasbläschen aus der HLM erklärbar sein dürfte. Hinzukommen noch Gasembolien, die durch andere Prozeduren verursacht werden können, z.B. bei Kanülierungen und im Prinzip bei allen (mechanischen) Prozeduren an den Gefäßen. Selbst wenn sich ein Teil der Gasembolien über die Entfernung auflöst (wobei die Auflöszeit in menschlichen Gefäßen ungeklärt ist und scheinbar bislang eher unterschätzt wurde (Barak & Katz, 2005; Kaps et al., 1997; Muth & Shank, 2000)) oder Gasembolien teilweise in periphere Gefäße geraten, kann man davon ausgehen, dass ein erheblich hoher Anteil von Gasblasen in die Hirngefäße gelangt. Sind diese gasförmigen Mikroembolien für das Gehirn und die neuropsychologischen Funktionsfähigkeiten schädlich?

Zerebrale Gasblasen können während unterschiedlicher Bedingungen detektiert werden, etwa bei Patienten mit künstlichen Herzklappen, während Angiografie, bei Dekompressionsverletzungen und vaskulären Operationen (Barak & Katz, 2005; Kaps et al., 1997; Muth & Shank, 2000). Somit treten Gasembolien keineswegs nur unter Bedingungen von extrakorporaler Zirkulation auf. Große Gasembolien können fatale neurologische Folgen haben bis hin zum Tod, was z.B. bei Dekompressionsphänomen nachgewiesen wurde (Barak & Katz, 2005). Doch über die Schädlichkeit kleiner Mikrobläschen gibt es weniger gesicherte Ergebnisse. Eine Schwierigkeit besteht darin, dass die Definition von *Mikro* in diesem Zusammenhang womöglich irreführend ist. Eine Blase, die nur einen geringen Durchmesser kleiner als die Kapillargefäße besitzt, könnte durch das Blutsystem zirkulieren, womöglich ungehindert sowie gänzlich ohne Schäden zu hinterlassen. Es kommt jedoch hinzu, dass die Biodynamik kleiner Bläschen zu einer kontinuierlichen Fusion tendiert. „There is a dynamic, constant process of small bubbles fusing to create large bubbles, and large bubbles splitting into many small ones; thus, a few ‘harmless’ microbubbles could coalesce into one injurious large bubble” (Barak & Katz, 2005, S. 2918).

Die schädigenden Effekte von Gasembolien wurden in Taucher-Studien selbst bei solchen Probanden nachgewiesen, die nie an einer Dekompressionskrankheit litten. So berichtete eine Veröffentlichung (Reul, Weis, Jung, Willmes & Thron, 1995) von in MRT signifikant mehr zerebralen Schäden bei an sich gesunden Amateurchauern als bei einer Kontrollgruppe

von Nichttauchern. Neuropsychologische Veränderungen wurden auch bei professionellen Tauchern beschrieben; Hills und James (1991) vermuten, dass Gasbläschen während des Tauchens zu Kapillargefäß-Okklusionen führen oder zu Alterationen in der Blut-Hirnschranken-Permeabilität beitragen. Pathophysiologisch wird somit eine Kombination aus Okklusionsphänomenen mit anterograden und retrograden Ischämien und akzessorischen, vor allem entzündlichen Prozesses ausgegangen. Die Zell-Ischämien tragen zu Druckveränderungen der Zirkulation und des Interstitiums in der Gegend der betroffenen Blutgefäße bei. Prompt findet eine entzündliche Aktivierung statt, da der Körper auf die embolische Gasblase als eine Fremdstanz reagiert (Barak & Katz, 2005).

Kaps et al. (1997) fanden eine MES-Rate gasförmiger Embolien von 19 pro Stunde in der medialen Zerebralarterie bei Patienten mit mechanischem Klappenersatz. Die jährliche Gesamtanzahl von Gasembolien beläuft sich somit auf etwa 166 000 – etwa 1000mal mehr als in dieser vorliegenden Studie im Median während der Operation gemessen wurde -, die jene ansonsten gesunden Patienten offenbar ohne größere Nebenwirkungen verkraften. Allerdings beschrieben einige Autoren (Deklunder, Prat, Lecroart, Roussel & Dauzat, 1998; Deklunder, Roussel, Lecroart, Prat & Gautier, 1998) subtile Gedächtnisdefizite speziell bei einer Patientengruppe mit mechanischen Herzklappen, bei der eine höhere Embolisationsrate nachgewiesen wurde. Die Defizite traten dagegen nicht bei Herzklappen-Patienten mit biologischen Prothesen bzw. bei gesunden Kontrollen (beide Gruppen ohne Embolisationsrate) auf. Aufgrund dieser Ergebnisse wäre anzunehmen, dass die kontinuierlichen, insgesamt hohen Ladungen von gasförmigen MES über die Zeit bei Patienten mit mechanischen Herzklappen zu subklinischen, neuropsychologischen Veränderungen beitragen können.

Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass bei Bypass-Operationen speziell (auch) gasförmige Mikroembolien einen schädigenden Einfluss haben. Zum einen spricht die bessere Testleistung der DBT-Gruppe für einen neuroprotektiven Nutzen der Gasblasen-Falle, woraus rückzuschließen wäre, dass Mikrogasbläschen aus der HLM schädigend wirken können. Ein weiteres Ergebnis, das für eine schädigende Wirkung von Gasbläschen spricht, ist die Korrelation zwischen BGA-MES und Neuropsychologie. Die ereignisbezogene MES-Rate nach Blutabnahmen (Blutgasanalysen, BGA) wurde als plausibler Marker für rein gasförmige MES angesehen. Aus einem Drei-Wege-Hahn an der HLM wird Blut entnommen; dabei können zusätzliche Gasembolien entstehen. Gerade dieser MES-Parameter war mit schlechteren Leistungen in einzelnen Tests assoziiert (Abschnitt 3.4.3). Zum einen stellte genau dieser Marker das *einzig*e MES-Ergebnis dar, das auch mit den frühen Einschränkungen wenige Tage nach der Operation sehr signifikant korreliert war. Zum anderen war die MES-Rate nach

Blutabnahmen mit den späten Verschlechterungen nach drei Monaten assoziiert. Die Befunde zeigen somit Zusammenhänge zwischen intraoperativen gasförmigen Mikroembolien und neuropsychologischen Veränderungen kurze Zeit *und* mehrere Monate nach der Intervention auf.

Der Zusammenhang zwischen speziell gasförmigen Embolien während bypasschirurgischer Eingriffe und neuropsychologischen Veränderungen wurde in einigen Studien gezielt untersucht. Mit verschiedenen jener Befunde korrespondieren die Ergebnisse der vorliegenden Studie, da sie ebenfalls auf Zusammenhänge zwischen gasförmigen Mikroembolien und neuropsychologischen Beeinträchtigungen verweisen. Borger et al. (2001) verglichen Patienten unter HLM mit weniger als 10 versus 10 oder mehr Blutgas-Interventionen, womit das Einspritzen von Medikamenten oder die Abnahme von Blutproben gemeint war. Die Anzahl von MES pro Minute lag deutlich höher nach Blutgas-Interventionen als nach anderen Ereignissen, und Patienten mit mehr Blutgas-Interventionen hatten ein schlechteres neuropsychologisches Ergebnis in verschiedenen Funktionsdomänen. In einer anderen Studie fielen die kognitiven Resultate bei Patienten, die sich Herzklappen-Operationen unterzogen, schlechter aus als die von Patienten, die einen Koronararterienbypass erhielten; die Autoren der Studie (Braekken et al., 1998) führten die Diskrepanz der Ergebnisse auf *mehr gasförmige* Embolien, die während der Herzklappen-Operation auftreten, zurück. Nach ihren Ergebnissen trat die höchste MES-Rate bei Herzklappen-Operationen nämlich vor allem nach der Wiederherstellung normaler Linksherz-Ejektionsfraktionen auf, was mit einem Anschub an gasförmigen Embolien verbunden ist (während bei ACB-Operationen die höchsten MES-Raten vor allem nach Setzen und Öffnen der Aorten-/Tangentialklemme vorkamen, was eher auf solide Partikel als embolische Quelle verweist (Braekken, Russell, Brucher, Abdelnoor & Svennevig, 1997)). Während die genannten Studien Zusammenhänge zwischen *speziell gasförmigen* MES und neuropsychologischen Beeinträchtigungen nahe legten, kamen Clark et al. (1995) zu dem Ergebnis, dass klinisch bedeutsame Dysfunktionen besonders bei solchen Patienten auftraten, die höhere MES-Ladungen nach jenen chirurgischen Ereignissen aufwiesen, welche vor allem mit *mechanischen* Ruptionen und somit dem Abreißen *solider* Plaques verbunden wären; Patienten mit höheren MES-Raten, die durch die HLM generiert wurden, schienen diese (gasförmigen) MES in ihrer Studie wiederum gut zu tolerieren.

Ein substantieller Hinweis darauf, dass jedoch gerade die durch die HLM produzierten Gasblasen ursächlichen Einfluss auf Hirnschädigungen haben, besteht darin, dass Off-pump-Operationen, die am schlagenden Herzen durchgeführt werden, vergleichsweise mit On-Pump-Operationen deutlich bessere Resultate hinsichtlich der neuropsychologischen Funktio-

nen aufweisen, wie zahlreiche Studien belegen (Abu-Omar et al., 2006; Al-Ruzzeh et al., 2006; Anderson, Li, Hindmarsh, Settergren & Vaage, 1999; Chernov et al., 2006; Diegeler et al., 2000; Van Dijk et al., 2002; Zamvar et al., 2002). Vermutlich scheinen also die diffusen Gasembolien, die durch die extrakorporale Zirkulation entstehen, verantwortlich für die stärkeren kognitiven Beeinträchtigungen nach HLM-Operationen zu sein. Zu den wichtigen Hinweisen für Schädigungseinflüsse von gasförmigen Mikroembolien aus der HLM zählen auch Befunde in Bezug auf eine weitere Filter-Apparatur. Die DBT ist nicht die einzige Filteranlage, die Gasblasen aus der HLM vermindert, wie im theoretischen Teil (Abschnitt 1.4.4) beschrieben wurde. Bei einem, inzwischen in fast allen HLM-Routinen standardmäßig verwendeten 40 µm-Filter wurde die klinisch-neuropsychologische Wirksamkeit längst nachgewiesen. Pugsley et al. (1994) erhoben in einer randomisierten Studie 50 HLM-Patienten mit dem 40-Micron-Filter und 50 HLM-Patienten als Kontrollen. Acht Tage sowie acht Wochen nach der Operation erzielten die Patienten mit Filter bessere neuropsychologische Ergebnisse im Vergleich zu den Kontrollen. In TCD wiesen die Patienten ohne Filter eine höhere MES-Zahl auf, und die MES-Rate war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für neuropsychologische Beeinträchtigungen acht Wochen postoperativ verbunden. Die neuroprotektive Wirksamkeit von Filtern im arteriellen Schenkel der HLM wurde ebenfalls in anderen Studien bestätigt, so bei Whitaker et al. (2004) und Taggart et al. (1997). (Ein 40-Micron-Filter wurde in der vorliegenden Studie, wie im methodischen Teil (Abschnitt 2.8) beschrieben, als hausübliches Standardverfahren in allen drei randomisierten Gruppen angewendet.)

Der Einfluss von MES, ob gasförmiger oder solider Natur, während bypasschirurgischer Eingriffe scheint insgesamt noch ungeklärt; die Studien zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Zusammenhänge zwischen zerebralen MES und neuropsychologischen Veränderungen wiesen eine Reihe von Studien nach (u.a. Clark et al., 1995; Guerrieri Wolf et al., 2007; Hammon, J. W., Jr. et al., 1997; Hammon, J. W. et al., 2006; Pugsley et al., 1994; Sylvris et al., 1998). Browndyke et al. (2002) konnten dagegen keine Zusammenhänge bestätigen, und Neville et al. (2001) resümieren ihre Ergebnisse: „The greater numbers of emboli...do not appear associated with commensurately greater risk of adverse neurologic or neurobehavioral outcome” (S. 125). Dagegen zeigten Fearn et al. (2001), dass intraoperative Embolien insbesondere mit Gedächtnisdefiziten noch mehrere Monate nach Bypass-Operationen verbunden waren. Dieses Ergebnis korrespondiert mit den Befunden der vorliegenden Studie insofern, als dass hier neuropsychologische Veränderungen hoch signifikant in Gedächtnisbereichen auftraten (Abschnitt 3.2.3). Zudem wurden mehrere Korrelationen zwi-

schen verschiedenen ereignisbezogenen MES-Variablen und dem Verbalgedächtnis auf dem 5%-Niveau gefunden (Abschnitt 3.4.4). Demnach korrelierten die ereignisbezogenen MES-Marker Aortenklemme öffnen, Aortenkanüle entfernen und Tangentialklemme öffnen mit absteigenden Differenz-Scores im VLMT. Aufgrund der Multiplizität der Korrelationen in diesem Bereich sollten die Befunde mit Vorsicht bewertet werden, wie im Ergebnisteil (3.4.4) erläutert; es ist möglich, dass es sich um statistische „Artefakte“ im Sinne des Alpha-Fehlers handelt. Plausibel wären die Ergebnisse jedoch ebenfalls als echte Zusammenhänge interpretierbar; demnach wären die Gedächtnisdefizite zumindest zum Teil erklärbar als Folgen von Mikroembolien.

Ein Hinweis darauf ist auch das Ergebnis der linearen Regressionsanalyse (Abschnitt 3.8). Das Ausmaß der thorakalen Aortenverkalkung war demnach ein schwacher Prädiktor für einen Abfall im Gedächtnis nach drei Monaten. Die thorakale Arteriosklerose korrelierte in dieser Studie darüber hinaus mit dem Auftreten von in DWI nachgewiesenen Läsionen (Abschnitt 3.7). Vermutlich kommt es während der Operation durch mechanische Einwirkungen des Chirurgen an der Aorta, etwa beim Abklemmen und Kanülieren, zum Ablösen arteriosklerotischer Plaques, die mikroembolisch das Gehirn schädigen können. Eine stärkere Verkalkung der Aorta ist daher mit einem höheren Risiko für das Freisetzen intraoperativer Mikroembolien und sekundär neuropsychologischer Einbußen verbunden. Das Ergebnis ist in Konsonanz mit Befunden aus der Literatur. In einer Studie (Djaiani et al., 2004) wurden anhand des Ausmaßes der Lumeneinengung der Aorta ascendens Risikopatienten ($> 2\text{mm}$ Intimadicke) und Nichtrisikopatienten ($\leq 2\text{mm}$) unterschieden. Nach kardiochirurgischen Eingriffen traten ausschließlich bei Risikopatienten ischämische Läsionen im Verhältnis 65 zu 0% auf. Inzwischen gilt Aortenarteriosklerose als einer der größten Risikofaktoren für intraoperative ischämische Insulte und zerebrale Beeinträchtigungen (Filsoufi et al., 2008; Newman, S. P. & Harrison, 2002).

Anders als laut einiger Autoren (Newman, M. F. et al., 1995) wurde in der vorliegenden Untersuchung kein direkter Zusammenhang zwischen Operations-Zeiten und kognitiven Einbußen gefunden. Allerdings korrelierte die Gesamtanzahl zerebraler MES mit der Dauer der HLM-Prozedur, der Dauer der Aortenklammung und der Zahl der proximalen Anastomosen (Abschnitt 3.7).

Es ist möglich, dass zerebrale Mikroembolien, vor allem die gasförmigen Varianten, nur unter bestimmten Bedingungen schädigend wirken, etwa wenn sie in großen Zahlen massiert auftreten, in Clustern, während Hypoperfusion (also etwa während HLM-Prozeduren) –

oder alles kombiniert. Nach der *washout*-Theorie, zuerst vorgeschlagen von Caplan und Hennerici (1998), führt zerebrale Hypoperfusion zu einer verminderten „Reinigung“ von Embolien. „Reduced perfusion limits the ability of the bloodstream to clear or wash out emboli and microemboli and reduces available blood flow to regions rendered ischemic by emboli that block supply arteries“ (S. 1475). Hypoperfusion ist demnach eng mit Ischämien und Infarkten verbunden. Mikroembolismus unter der Bedingung beeinträchtigter zerebraler Perfusion (etwa bei Patienten mit schweren Karotis-Stenosen, verringerten funktionellen Blutfluss-Reserven oder während Herz-Operationen) resultiert typischerweise in fokalen ischämischen Läsionen innerhalb der Grenzzonen zwischen den hirnversorgenden Arterien (Caplan & Hennerici, 1998; Caplan et al., 2006). Betrachtet man die DWI-Ergebnisse in der vorliegenden Studie, hat sich dieses Muster bestätigt. Die kleinen Infarkte traten häufig in den Grenzzonen-Bereichen auf (Abschnitt 3.3.1).

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse der vorliegenden Studie einen Zusammenhang zwischen Mikroembolismus und neuropsychologischen Verschlechterungen nach Bypass-Operation bestätigt haben. Die meisten Befunde der Literatur sprechen ebenfalls dafür. Auch speziell gasförmiger Embolismus scheint eine Rolle zu spielen. Ein schädigender Einfluss solider Partikel als Embolie-Quelle kann aus dem Zusammenhang zwischen dem Ausmaß der Aortenverkalkung und der Verschlechterung von Gedächtnisleistungen/ bzw. dem Auftreten frisch-ischämischer Läsionen vermutet werden.

4.2.4 Neuropsychologische Defizite nach Bypass-Operation

Betrachtet man die Ergebnisse der Gesamtstichprobe (Abschnitt 3.2.3), zeigten sich gegenüber Baseline deutliche Verschlechterungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit sowohl in der Akutphase wenige Tage nach der Operation sowie persistierend speziell im Gedächtnisbereich auch noch drei Monate später. Die Fragestellung nach Defiziten wurde in der vorliegenden Studie allerdings nicht primär untersucht. Dafür hätte eine nichtoperierte Kontrollgruppe eingeschlossen werden sollen. Wie im theoretischen Teil (Abschnitt 1.4.2) erörtert, gibt es hierbei einige Schwierigkeiten, etwa die Frage, inwiefern Patienten ohne KHK oder mit niedrigerem Erkrankungsgrad, der keinen ACB-Eingriff indiziert, mit Bypass-Operierten als vergleichbar anzusehen sind. Da es in dieser Studie vorrangig um den Unterschied zwischen Filtergruppen und operierten Kontrollen gehen sollte sowie um Rückschlüsse auf den möglichen Einfluss zerebraler Mikroembolien, wurde der Einschluss einer weiteren Kontrollgruppe nicht im Design vorgesehen. Jedoch sind die Ergebnisse der Innersubjekt-

Unterschiede, bezogen auf alle Gruppen, ebenfalls von Interesse. Letztendlich fielen die Effekte hinsichtlich des Leistungsabfalls so stark aus, dass die Interpretation nahe liegt, hier von operativen Einflüssen auszugehen, trotz fehlenden Vergleichs mit nichtoperierten Kontrollen.

Wenige Tage nach der Operation kam es zu einem hoch signifikanten Abfall in allen Bereichen des SKT und im Zahlen nachsprechen rückwärts, also in allen kognitiven Tests, die zu diesem Zeitpunkt *bed-side* erhoben wurden. Das stimmt überein mit den Ergebnissen der meisten Bypass-Studien, die in der postoperativen Frühphase (1-7 Tage) von deutlichen Abfällen berichten, wie im theoretischen Teil dieser Arbeit (Abschnitt 1.4.2) dargestellt. Da die frühen Veränderungen von zahlreichen medikamentösen, operativen und emotionalen Faktoren überlagert und vermischt sein können, liegt eine Attribution der gefundenen Defizite auf spezifisch *bypasschirurgische* Einflüsse nicht gerade auf der Hand. Trotzdem gibt es aus der vorliegenden Studie einige Hinweise.

So konnte ein Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein frischer ischämischer Läsionen und einem Abfall in der neuropsychologischer Leistungsfähigkeit wenige Tage nach der Operation statistisch belegt werden (Abschnitt 3.3.2). Offenbar hatten die zerebralen ischämischen Insulte einen Einfluss auf Defizite. Darüber hinaus korrelierte die Anzahl intraoperativer, gasförmiger MES (nach Blutgasanalysen) mit schlechteren Testergebnissen (Abschnitt 3.4.3). Damit ließen sich die Beeinträchtigungen zumindest teilweise auf Prozesse zurückführen, die mit der Bypass-Operation und deren Risiken spezifisch verbunden sind.

Bewertung der Prädiktorvariablen für postoperative Defizite und Beurteilung der Gedächtnisverschlechterungen

Weitere Prädiktoren für eine frühe Verschlechterung neben gasförmigen MES waren: das Alter, das Vorhandensein von Herzinfarkten in der Anamnese, zerebrale Atrophie, zerebrale Entmarkungsläsionen und akute (zumeist kardiale) Komplikationen in der Frühphase (Abschnitte 3.6 und 3.8). Darüber hinaus kamen nach der Regressionsanalyse (Abschnitt 3.8) insulinpflichtiger Diabetes und Arteriosklerose der Kopf- und Halsarterien als (wenn auch insgesamt schwache) Prädiktoren in Frage. Nach der schrittweisen regressionsanalytischen Auswertung setzte sich zerebrale Atrophie als deutlichster Prädiktor durch.

Trotz hoch signifikanter Einbußen der kognitiven Leistungsfähigkeit schienen die meisten Probanden nicht schwer-delirant und, laut DEL-Fragebogen (Abschnitt 3.2.5), relativ gut orientiert zu sein. So fielen oftmals im Gespräch keine Beeinträchtigungen auf, und nur wenigen Teilnehmern war eine stärkere Desolation oder Konfusion anzumerken. Manchmal musste eine Untersuchung wegen Konfusion abgebrochen oder verschoben werden. Wenige Patienten berichteten dem Neuropsychologen von Halluzinationen und panikartigen Zustän-

den. Die wenigsten Patienten dieser Erhebung boten jedoch alarmierenden Anlass für Ärzte und Pflegepersonal, delirante Zustände zu vermuten. Allerdings zeigt der Fall des Posterior-Infarkts in dieser Stichprobe, dass neurologische Ausfälle nach einer kardiochirurgischen Routine-Behandlung auf Station leicht übersehen werden können. Erst durch die zusätzliche Diagnostik dieser Studie fielen der Insult und neurologische Symptome, vor allem Hemianopsie, sowie mittelgradig-schwere kognitive Einbußen in Konzentration und Gedächtnis auf. Offensichtlichere, körperliche Zeichen von Schlaganfällen, etwa Hemiplegie, wären sicherlich früher entdeckt worden.

Frühe neuropsychologische Veränderungen und Defizite werden in der Literatur häufig als vorübergehend beschrieben (Mullges et al., 2000; Sawrie, 2002; Selnes, Goldsborough, Borowicz & McKhann, 1999; Selnes et al., 2003). Die neuropsychologischen Resultate nach mehreren Wochen bis Monaten werden im Allgemeinen als spezifischer auf den bypasschirurgischen Eingriff zurückführbar angesehen (Newman, S. P. & Harrison, 2002; Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999). Drei Monate nach der Bypass-Intervention erholten sich die Testleistungen in verschiedenen Gedächtnistests im Gruppenmittel nicht wieder auf das Ausgangsniveau, sondern blieben hoch signifikant verschlechtert, wie mehrfach beschrieben. Die Tatsache, dass die Gedächtnisverschlechterungen gleichermaßen hoch signifikant in verschiedenen Verfahren, nämlich in allen Untertests des SKT sowie in Subtests des VLMT auftraten, validiert das Ergebnis einer konsistenten Gedächtnis-Beeinträchtigung. Gedächtnisdefizite speziell im verbalen Gedächtnis persistierten u.a. ebenfalls in einer Studie von Knipp et al. (2004). Auch in jener Untersuchung verschwanden kurzfristige Beeinträchtigungen in den anderen neuropsychologischen Funktionsbereichen und blieben nur im Gedächtnisbereich nachweisbar. In einer Studie von Kilminster et al. (1999) entdeckten die Autoren in einer Batterie von acht Testverfahren hauptsächlich Verbesserungen der Testleistungen sechs bis acht Wochen postoperativ (vermutlich durch Lerneffekte); lediglich im Rey Auditory Verbal Learning Test – der VLMT stellt die deutsche Version des RAVLT dar – traten konsistent Verschlechterungen auf. „Prompted to pick the most discriminating neuropsychological test post hoc, the Rey memory test would be the obvious choice“, kommentieren die Autoren das Ergebnis (Kilminster et al., 1999, S. 1873).

Wieso gerade das Gedächtnis betroffen ist, lässt sich aus den vorliegenden Daten schwer einschätzen. Mit den Veränderungen im Gedächtnisbereich war zumindest das Alter signifikant kovariiert. Offenbar sind ältere Patienten besonders vulnerabel für leichte Zerebralschäden (Fahlander et al., 2000; Ille et al., 2007; Millar, Asbury & Murray, 2001), und gerade Gedächtnisfunktionen scheinen sensibel auf minimal gestörte Verarbeitungsmechani-

men zu reagieren. Besonders das Langzeitgedächtnis unterliegt komplexen neuropsychologischen Vorgängen (Abschnitt 2.5.1). Der exakte Abruf im Langzeitspeicher setzt eine intakte Aufmerksamkeit und Konzentration voraus, genauso wie eine Lernfähigkeit, die Konsolidierung des gelernten Materials und die Aktivierung des richtigen Gedächtnismaterials ohne Intrusion mit ähnlichen Merkmalen, etwa semantisch oder phonematisch ähnlichen Begriffen. Die Patienten litten offenbar gerade an einer stärkeren Ablenkbarkeit und Intrusionstendenz, was die höhere Fehler-Rate hinsichtlich Interferenzen und falsch-positiven Benennungen zeigt.

Interessant ist, dass die Defizite der Gedächtnisselektivität gerade die älteren Probanden betrafen, während die Verschlechterungseffekte im Wiedererkennen auch bei den jüngeren Probanden nachweisbar waren. Dazu erfolgt hier ein kurzer Ergebnisauszug: Unter Kontrolle der Altersvariable als Kovariate ergab sich ein Innersubjekteffekt von $F(1, 121) = 6,337$ ($p = 0,013$) für VLMT-Wiedererkennen; jedoch für Gedächtnisselektivität ergab sich $F(1, 121) = 1,041$ ($p = 0,310$), d.h. der Innersubjekteffekt wurde nicht signifikant. Bei den Gedächtnis-Untertests des SKT hoben sich für die unmittelbare und verzögerte, freie Reproduktion die Innersubjekteffekte unter Kovarianz von Alter auf; beim Wiedererkennen kovarierte das Alter allerdings nicht signifikant. Die Ergebnisse zeigen, dass zum einen auch jüngere Probanden unter der Intervention mit einem Abfall bei bestimmten Gedächtnisleistungen (vor allem Wiedererkennen) litten. Zum anderen waren scheinbar unterschiedliche Gedächtnisfunktionen betroffen, die mit den verschiedenen Subtests erfasst wurden. In einigen Gedächtnisfunktionen hatten selektiv *nur ältere* Probanden Schwierigkeiten.

Die Befunde der Studie, dass sich am stärksten bei Älteren neuropsychologische Nebenwirkungen einstellen, könnten implizieren, dass in Zukunft die negativen zerebralen Effekte von Bypass-Operationen nicht - wie erhofft - abnehmen, sondern zunehmen werden. Die demografische Entwicklung zeigt einen Anstieg des Lebensalters. Das trägt dazu bei, dass auch die Patientenpopulation älter wird. Dieser Trend wird bereits *hausintern* deutlich. Während in der Stichprobe dieser abgeschlossenen Studie der Altersmedian bei 66 Jahren lag, so liegt er bei einer Anschluss-Studie, die ebenfalls an der Kerckhoff-Klinik stattfindet und in der momentan mehr als 30 elektive ACB-Patienten eingeschlossen wurden, bereits bei 70 Jahren. Inzwischen sind Operierte über 80 Jahren keine Seltenheit mehr. In Bezug auf Qualitätssicherung und Evaluation von Operationsergebnissen wäre es sicherlich ratsam, potentielle neuropsychologische Nebenwirkungen gerade bei einer ansteigenden Rate an älteren Operierten fokussiert zu berücksichtigen.

Mit höherem Alter nimmt auch die Prävalenz zerebrovaskulärer Risikofaktoren und zerebraler, meist klinisch unbemerkter Vorschäden zu. Diese Studie stellte heraus, dass derartige Risikofaktoren mit schlechteren postoperativen Resultaten hinsichtlich der Kognition verbunden sind (Abschnitte 3.6 und 3.8). So waren u.a. präoperativ bestehende Vorschäden des Gehirns und der hirnversorgenden Arterien Prädiktoren für einen Abfall in neuropsychologischen Funktionen. Zerebrale Entmarkungsläsionen waren sowohl mit dem kurzfristigen als auch dem längerfristigen, kognitiven Abfall verbunden. Diese Befunde korrespondieren mit einer Reihe von Veröffentlichungen, die gerade zerebrovaskuläre Vorschäden des Gehirns, vor allem Entmarkungsschäden der weißen Substanz, und andere neurologische Vorschäden als Prädiktoren für neuropsychologische Defizite nach Bypass-Operationen darstellten. Ho et al. (2004) erhoben kognitive Befunde vor sowie sechs Monate nach ACB-Eingriffen bei einer Stichprobe von 939 Patienten in 14 *Veterans Administration*-Kliniken in den USA. Als wichtigster Prädiktor für kognitive Einbußen stellte sich in einer multivariaten Analyse jener Untersuchung die zerebrovaskuläre Enzephalopathie heraus, gefolgt von chronisch schweren, neurologischen Erkrankungen und fehlender sozialer Unterstützung. In einer Untersuchung von Lund et al. (2005) mit 120 KHK-Patienten wurde ebenfalls die Stärke der präoperativ in MRT erfassbaren, zerebrovaskulären Läsionen als wichtigster Prädiktor für postoperative Defizite hervorgehoben; so urteilen die Autoren: „Preoperative cerebral magnetic resonance imaging can be used to predict the risk for cognitive dysfunction after coronary artery bypass grafting surgery“ (S. 2126). Die Autoren einer Studie (Toner, Taylor, Newman & Smith, 1998) beobachteten EEG-Veränderungen bei Bypass-Operierten und kamen zu dem Schluss: „EEG deficit before and after surgery suggests vulnerability of patients with already compromised cerebral function to the effects of CPB procedure“ (S. 13). Einige Autoren schätzen die vorbestehenden Schäden so bedeutungsvoll ein, dass ohne ihr Vorliegen ein mit Bypass-Eingriffen verbundenes zerebrales Risiko sogar als minimal anzusehen sei (Millar et al., 2001; Rosengart et al., 2006). (Diese extreme Einschätzung lässt sich allerdings aus den vorliegenden Ergebnissen dieser Studie nicht teilen, da die Varianzaufklärung durch Risikofaktoren insgesamt nicht stark genug ausfiel.)

Zerebrovaskulär bedingte Vorschäden sind offenbar mit einer erhöhten Vulnerabilität für weitere Schäden des Gehirns verbunden. Das Ausmaß von zerebrovaskulären Schäden scheint daher auch ein wichtiger Prädiktor für bestimmte Demenz-Formen („vaskuläre Demenz“) zu sein, die sich beim Vorliegen von – oftmals klinisch stummen - Hirnläsionen, begleitet von lediglich subklinisch-neuropsychologischer Beeinträchtigung über Jahre entwi-

ckeln kann. „Dabei sind akute vaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfälle nur die Spitze des Eisbergs“, bemerken Knecht und Berger (2004) in einem Artikel über den Einfluss vaskulärer Faktoren auf die Entwicklung von Demenz. „Fünfmal häufiger sind unbemerkte ischämische Hirnläsionen, die als radiologischer Zufallsbefund oder in Bevölkerungsstudien auffallen und die Wahrscheinlichkeit, eine Demenz zu entwickeln verdoppeln“ (S. 2185). In der Literatur werden minimale Beeinträchtigungen bei Vorliegen zerebrovaskulärer Schäden als *cognitive vascular impairment – no dementia* bezeichnet (Garrett et al., 2004). Bereits mehrere Jahre vor einer Demenz-Diagnose können minimale neuropsychologische Beeinträchtigungen durch psychometrische Diagnostik festgestellt werden (Laukka, Jones, Fratiglioni & Backman, 2004). Minimale Beeinträchtigungen sind oftmals mit Abnormalitäten der weißen Substanz und stummen lakunären Infarkten verbunden („Binswanger Krankheit“/ „subkortikale arteriosklerotische Enzephalopathie“), welche als Konsequenzen kleiner Gefäßschädigungen im Gehirn angesehen werden (Sachdev et al., 2004; Scheltens, 2003; Wen et al., 2004). Kardiovaskuläre Risikofaktoren wie chronische kardiale Hypertonie und Diabetes mellitus werden wiederum als Entstehungsfaktoren für krankhafte Veränderungen an den Arteriolen und von sekundären Schäden wie Demyelinisierung des Marklagers und der Stammganglien sowie lakunären Infarkten und daraus resultierenden Einschränkungen kognitiver Funktionen betrachtet (Nash & Fillit, 2006). Vermutlich gerade darum kann alleine das Vorliegen von koronarer Herzkrankheit mit schlechterer neuropsychologischer Performance verbunden sein, wie eine neuere, umfangreiche Langzeit-Studie mit 5837 Teilnehmern bestätigt hat (Singh-Manoux et al., 2008).

In dieses Bild passen die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie, die zerebro- und kardiovaskuläre Risikofaktoren als mit neuropsychologischen Leistungen negativ assoziiert anzeigten. So stellte sich insulinpflichtiger Diabetes mellitus zumindest als leichter Prädiktor sowohl für neue ischämische Läsionen als auch (sehr schwach) für Veränderungen der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit nach Bypass-Operation heraus. Die Befunde sind in Konsonanz mit weiteren Ergebnissen der Literatur. In einer regressionsanalytischen Untersuchung von Selnes und Co-Autoren (Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999) war Diabetes die einzige Variable der medizinischen Anamnese, die sowohl mit früheren (ein Monat) als auch mit späteren (ein Jahr) neuropsychologischen Einbußen assoziiert war. Das Ausbleiben längerfristig nachweisbarer, kognitiver Defizite nach Bypass-Eingriffen wurde von einigen Autoren sogar gezielt mit der guten, postoperativen *Kontrolle* von internistischen Risikofaktoren in der Stichprobe erklärt (Mullges et al., 2002). - Als Erklärungen für ein frühes wie auch spätpostoperatives kognitives Outcome bei Patienten nach Bypass/ HLM scheinen somit

zum einen mikroembolisch-ischämische Schäden, die auf die Operation zurückzuführen sind, in Frage zu kommen sowie zum anderen der präoperative zerebrale Zustand wie auch die Kontrolle von zerebro- und kardiovaskulären Risikofaktoren nach der Operation (Newman, M. F. et al., 2001; Selnes, Goldsborough, Borowicz, Enger et al., 1999; Selnes et al., 2005; Selnes et al., 2001). Somit legen sowohl die Befunde dieser Studie als auch die Literatur-Ergebnisse nahe, dass kognitive Beeinträchtigungen nach Bypass-Operationen ein komplexes, multikausales Phänomen darstellen.

Einer der Gründe, wieso kardiovaskuläre Risikofaktoren und verstärkte zerebrale Entmarkungsherde mit neurologischen und neuropsychologischen Risiken während bypass-chirurgischer Eingriffe in Verbindung stehen, liegt vermutlich in einer geringeren autoregulatorischen Reserve von Hirngefäßen, was bei Hypoperfusionsbedingungen (etwa bei HLM-Prozeduren) Relevanz haben kann. Dieser Mechanismus wird von Roman, Erkinjuntti, Wallin, Pantoni und Chui (2002) folgendermaßen beschrieben:

Under normal conditions, autoregulatory mechanisms compensate for variations in mean arterial pressure of 60-150 mm Hg. In patients with chronic hypertension, the curve is shifted upwards – ie, these individuals are unable to compensate for rapid decrease in blood pressure. In patients with Binswanger's disease, the range is narrowed and vasodilator capacity is impaired... (S. 429)

Die autoregulatorische Flexibilität und Elastizität von Gefäßen wird somit reduziert. Patienten mit Schäden kleiner Hirngefäße (etwa bei Vorliegen kardiovaskulärer Risikofaktoren und/oder bei erhöhten Entmarkungsschäden/ Binswanger-Krankheit) haben damit ein höheres Risiko für Ischämien unter Bedingungen von abfallendem Blutdruck und Hypoperfusion und somit ein höheres Komplikationsrisiko während Operationen an der HLM (Caplan et al., 2006; Masuhr & Neumann, 1996).

Gedächtnis-Defizite verursacht durch ischämische Läsionen?

Geht der Abfall in Gedächtnisbereichen nun auch speziell auf ischämische Mikroläsionen zurück? Ein statistischer Nachweis konnte nicht erbracht werden. Die in Abschnitt 3.3.2 dargestellten Korrelationen zwischen den Differenz-Scores und den MRT-Ergebnissen waren hinsichtlich der späten Nachuntersuchung von einzelnen Ausreißern stark beeinflusst. Nach Ausparialisierung der Ausreißer wurde keine signifikante Korrelation mehr gefunden. Die Ergebnisse wurden für den Gesamtindex im Ergebnisteil dargestellt. Für die gemittelten Gedächtnistests (alle verschlechterten Tests zusammen) fiel das Ergebnis im Übrigen gleicher-

maßen aus. Auch hier zeigte sich zunächst eine Korrelation mit dem Vorliegen von Läsionen bei $r_{pb} = -0,19$ ($p = 0,018$, einseitig). Nach Auspartialisierung des Ausreißers (VP-Nr. 89, Abbildung 31) war die Korrelation allerdings nicht mehr signifikant (bei $r_{pb} = -0,12$; $p = 0,103$, einseitig). Beibehaltene Nullhypothesen bedeuten jedoch nicht, die den Alternativhypothesen zugrunde liegenden Annahmen automatisch über Bord zu werfen. Nach den besprochenen Ergebnissen bleibt es insgesamt plausibel, einen Zusammenhang zwischen Mikroläsionen und neuropsychologischen Defiziten anzunehmen, wenn auch nicht monokausal. Aus den vorliegenden Ergebnissen ist zudem ein Trend zu erkennen, der auf einen solchen Zusammenhang hinweist. Wie bereits erwähnt, scheint die Studie aufgrund der relativ wenigen entdeckten Neu-Läsionen *unterpowered*. Bei höherem N wäre zu vermuten, dass sich ein Zusammenhang deutlicher herauskristallisieren würde.

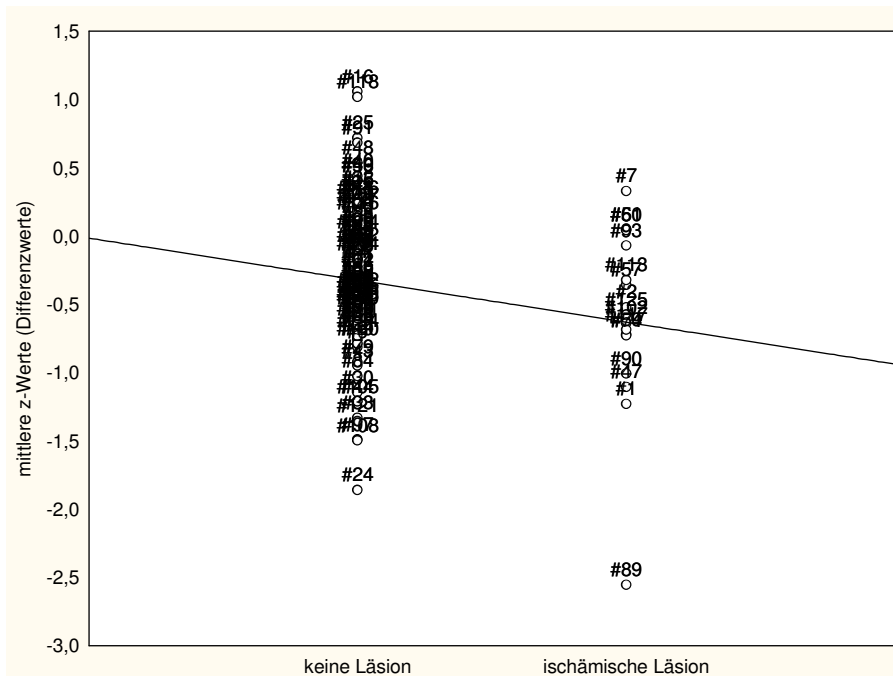


Abbildung 31 Gedächtnis-Tests gemittelt (Differenzwerte zwischen 3 Monate post-OP und Baseline) vs. frische ischämische Läsionen

4.2.5 Depression und Angst

Zu einem Anstieg von Depressions- oder Angst-Scores kam es nach der Operation nicht. Im Gegenteil, beide HADS-Parameter verbesserten sich gegenüber Baseline im Gruppemittel (Abschnitt 3.2.4). Eine Zeitlang wurde vermutet, dass Depression eine Folge der Bypass-Operation darstellt. Diese Vermutung wurde in den letzten Jahren nach einigen Befunden zurückgewiesen. McKhann, Borowicz, Goldsborough, Enger und Selnes (1997) untersuchten 124 Patienten vor ACB-Operationen sowie einen Monat und ein Jahr danach hinsichtlich De-

pression. Das Ergebnis war, dass die meisten depressiven Patienten nach der Operation auch schon vor der Operation depressiv waren.

Effekte in psychiatrischen Scores als Nebenwirkungen der Bypass-Operation waren auch in dieser Studie nicht nachweisbar. Hoch signifikant nahm dagegen die Ängstlichkeit ab, was darauf verweist, dass Patienten vermutlich vor der schweren Herz-Thorax-Operation Angst hatten. Erhöhte Depressivität und Ängstlichkeit, die etwa reaktiv auf die bevorstehende Operation erklärbar sind, stellen eine mögliche Störvariable schon bei der neuropsychologischen Ausgangsdiagnostik dar. Reaktive Depressions- und Angst-Effekte können z.B. dazu beitragen, dass Tests schlechter zu Baseline bearbeitet werden. Ein Ausbleiben von Angst-Effekten bei der Nachtestung würde dann zu besseren Ergebnissen führen, die weniger mit Lernen als mehr mit einer Abnahme von Angst in Verbindung stehen. Die Kontrolle von Angstwerten als Kovariate zeigte sich ebenfalls im Gruppenvergleich bedeutungsvoll (Abschnitt 3.2.2). Das Vorhandensein einiger besonders ängstlicher Probanden zu Baseline in einer Gruppe kann dazu beitragen, dass postoperative Lerneffekte in jener Gruppe überschätzt bzw. in einer anderen Gruppe, in der sich weniger Ängstliche zu Baseline befinden, unterschätzt werden. Eine Erhebung von Angst- und Depressionswerten in der neuropsychologischen Erhebung erscheint nahezu unerlässlich.

Eine weitere Hypothese, die von McKhann et al. (1997) zurückgewiesen wurde, bestand darin zu vermuten, dass Gedächtnisdefizite oder andere neuropsychologische Beeinträchtigungen nach Bypass-Operation durch Depressionen erklärbar seien. Auch in dieser vorliegenden Studie wurde bestätigt, dass der Abfall in neuropsychologischen Scores nach der Operation nicht durch psychiatrische Werte erklärbar war.

Es ist jedoch nicht überraschend, dass Angst und Depression in einem Zusammenhang mit körperlichen Erkrankungen stehen (Herrmann-Lingen et al., 1995). Je lebensbedrohlicher eine Krankheit, desto größer wird in der Regel die psychische Belastung erlebt. Zudem kommt hinzu, dass für viele Patienten eine Bypass-Operation eine schwer zu ertragende Situation der extremen Abhängigkeit, etwa von Ärzten und Pflegepersonal, darstellt (Huse-Kleinstoll & Speidel, 1996). Patienten, die mehr Vertrauen in Ärzte haben, scheinen weniger psychopathologische Symptome zu entwickeln und zeigen auch spätpostoperativ geringere Angst- und Depressionswerte (Huse-Kleinstoll & Speidel, 1996). Helgeson (2003) zeigte in einer Vier-Jahres-Studie mit knapp 300 KHK-Patienten nach perkutanen Interventionen, dass die mentale Bewertung des Patienten offenbar wesentlich zu einer besseren Krankheitsbewältigung beiträgt. Positive Einstellungen bezüglich der eigenen Person und der Zukunft hatten nicht nur Einfluss auf die subjektive Lebensqualität.

There is some evidence that this positive orientation to the self and the future plays a role in the incidence of recurrent coronary events, especially for men. One possibility is that people who face their illness with positive mental outlook are more likely to garner support from their environment to help them meet the challenges of the disease. (Helgeson, 2003, S. 37)

Einzelne Studienergebnisse legen nahe, dass fehlende soziale Unterstützung ein bedeutsamer Prädiktor für ein negatives postoperatives Outcome darstellt. Alleine zu leben, war mit einer deutlich schlechteren Prognose verbunden, laut einer Untersuchung von Ho et al. (2004). Bei der Durchführung der vorliegenden Studie fiel auf, dass die meisten Teilnehmer Angehörige zu den Terminen mitbrachten, die geduldig in der Cafeteria der Klinik auf das Ende der neuropsychologischen Sitzung warteten. Probanden äußerten im Gespräch oftmals, dass ihnen Angehörige und Freunde die Kraft gäben, die bevorstehende schwere Operation durchzustehen; besonders oft hoben gerade die älteren Teilnehmer ihre Enkelkinder hervor, die ihnen viel Lebensfreude bereiteten und für die es sich – wie sie sagten - lohnen würde weiterzuleben. Aus diesen Beobachtungen und einigen Ergebnissen der empirischen Forschung lässt sich ableiten, dass ein (intaktes) soziales Umfeld eine zentrale Rolle bei der psychischen Bewältigung der (Herz-)Erkrankung und Operationsbelastung spielen kann. Eingebettet in ein soziales Netzwerk zu sein, stellt ein Potential von Streßressource dar, „auch dann, wenn es gar nicht zu objektiv hilfreichen Interaktionen kommt“, so beschreiben Leppin und Schwarzer (1997) die Wirkung sozialer Integration auf Krankheits-Coping. „Allein das Gefühl der Zugehörigkeit und die Option, im Krisenfall das Netz mobilisieren zu können, zeigen eine protektive Wirkung“ (S.360). Einige Befunde weisen jedoch darauf hin, dass soziale Netzwerke nicht nach dem Motto „je mehr desto besser“ funktionieren, sondern dass eher die qualitative, subjektive Bedeutung für das Individuum ausschlaggebend ist. So hängen psychiatrische Symptome, etwas Angst und Depression, bei körperlichen Beeinträchtigungen nicht unbedingt mit dem Ausmaß *objektiver*, sondern *subjektiver* Isolation zusammen (Zank, Wilms & Baltes, 1997).

4.2.6 Neurodestruktionsmarker S100B und NSE

Seit Ende der 1990er Jahre kamen bestimmte Bioparameter ins Gespräch, Surrogat-Marker für Gewebläsionen des Gehirns darzustellen (Missler, Wandinger, Wiesmann, Kaps & Wessel, 1997; Missler, Wiesmann, Friedrich & Kaps, 1997). Es folgten rasch Studien, in denen Biomarker bei herzchirurgischen Eingriffen entnommen und mit unterschiedlichen klinischen Merkmalen für Hirnschädigungen und Beeinträchtigungen verglichen wurden (Isgro et al.,

1997; Jonsson et al., 1999; Jonsson, Johnsson, Alling, Westaby & Blomquist, 1998; Kilminster et al., 1999; Taggart, Bhattacharya et al., 1997; Taggart, Mazel et al., 1997). Zu den hoffnungsvollsten Markern zählt seither das kalzium-bindende Protein S100B, das bei Freisetzung und erhöhter Konzentration im Blutserum vermutlich eine Zerstörung von Astrogliazellen und Schwannschen Zellen markiert (Shaaban, Harmer & Vaughan, 2000). Auch die neuronspezifische Enolase (NSE), die vermutlich bei Schäden von Nervenzellen freigesetzt wird, wurde in mehreren Studien mit zum Teil guten Ergebnissen bewertet, welche für einen Zusammenhang mit neuropsychologischen Beeinträchtigungen sprechen (Herrmann et al., 2000; Isgro et al., 1997; Ramlawi et al., 2006).

In der vorliegenden Studie kam es zu einem Anstieg von S100B und NSE unmittelbar nach der Operation; auch nach 48 Stunden blieben die Serumswerte deutlich gegenüber Baseline erhöht (Abschnitt 3.5.1). Die Ergebnisse indizieren, dass während oder kurzfristig nach der Bypass-Operation Reaktionen am Gewebe stattfanden, die zu einer Freisetzung der Bio-stoffe und damit zu einer Erhöhung ihrer Werte im Blutserum führten. Welche Prozesse genau angestoßen wurden, bleibt jedoch unklar. Anders als andere Studien (Jonsson et al., 2001), wurden in der vorliegenden Arbeit keine Korrelationen zwischen den Biomarkern und dem Auftreten von Läsionen bzw. den Läsionsvolumina gefunden. Ob das mit dem schwachen N von in DWI entdeckten frischen Ischämien zusammenhängt, bleibt spekulativ. Es erschließt sich somit nicht deutlich, ob Reaktionen wirklich vor allem (oder ausschließlich) im Hirngewebe stattfanden.

Hinsichtlich der Korrelationen mit neuropsychologischen Daten wurden einzig Zusammenhänge zwischen S100B-post 2-Werten, also Serumswerten, die 48 Stunden postoperativ entnommen wurden, mit einem Abfall kognitiver Leistungen im gleichen Zeitraum belegt (Abschnitt 3.5.2). Die deutlichsten Korrelationen wurden zwischen S100B-post 2 und dem Leistungsabfall in Gedächtnisaufgaben entdeckt. Die unmittelbar nach der Operation gewonnenen Proben korrelierten dagegen zu schwach (zwar mit negativen Vorzeichen, d.h. plausibel) mit den Leistungen neuropsychologischer Früherhebungen. Damit fallen spätere S100B-Werte im Serum deutlich spezifischer in Bezug auf eine Hirnschädigung bzw. eine kognitive Dysfunktion aus. Das Ergebnis unterstützt vorherige Befunde, nach denen gerade die anhaltende Erhöhung von S100B die Freisetzung aus dem Hirngewebe reflektiert, da sie mit kognitiven Tests korreliert (Snyder-Ramos et al., 2004). Im Gegensatz dazu spricht die Erhöhung von S100B-Werten in der frühen Phase dafür, dass S100B aus extrazerebralem Gewebe, vor allem dem Myokard freigesetzt wird. Dies wurde durch Zusammenhänge zwischen S100B

und einem herzspezifischen Marker cTNI (cardiac Troponin I) in der Frühphase nach Bypass-Operationen belegt (Snyder-Ramos et al., 2004).

Zusammenhänge mit den neuropsychologischen Veränderungen bezüglich der Erhebung drei Monate nach der Intervention konnten statistisch nicht gesichert werden. Die wenigen Korrelationen $p < 0,05$ könnten aufgrund der Multiplizität der Vergleiche Alpha-Fehler darstellen, denn das FDR-Kriterium ließ keine H_0 verwerfen. Es ist jedoch nicht ausgeschlossen, dass es sich dennoch um echte Zusammenhänge handelt, die mit Schädigungen des Gehirns genuin in Verbindung stehen. Allerdings waren viele Vorzeichen der Korrelationskoeffizienten „verkehrt herum“, d.h. unplausibel positiv; ein Zusammenhang zwischen höheren S100B-Werten und besseren Testleistungen dürften wohl kaum erklärbar sein.

Somit waren die einzigen relevanten, statistisch gesicherten Zusammenhänge, die einen gewissen prädiktiven Wert vermuten ließen, solche zwischen S100B-post 2 und den frühen Verschlechterungen in neuropsychologischen Tests. Der prädiktive Nutzen, über S100B Probanden als „beeinträchtigt“ richtig zu kategorisieren, wurde in einer ROC-Analyse untersucht. Der Nutzen der empirischen Trennwerte wurde dadurch limitiert, dass bei zunehmender Sensitivität die Spezifität rasch abnahm. Dieses Phänomen wird anhand der ROC-Kurve deutlich, die sich bei unter 20% Sensitivität und höher umgehend von der Vertikalen entfernt (Abschnitt 3.5.4).

Betrachtet man die Koordinaten unter der Kurve, so zeigten sich im Mittelfeld Trennwerte, die mit einer Sensitivität von etwa 52% und einer Spezifität von 71% trennen (das vermutlich am besten ausbalancierte Ergebnis) bei einer LR von 1,81. LRs gelten als geeignete Angaben, um das Risiko eines Patienten für kognitive Beeinträchtigungen zu quantifizieren (Ivnik et al., 2001). Die Wahrscheinlichkeit für einen Patienten, der jenen Trennwert ($\geq 0,299 \mu\text{g.l}^{-1}$) 48 Stunden nach der Operation erreicht oder überschreitet, einen starken Abfall von Gedächtnisleistungen erlitten zu haben, beträgt somit 1,81. Immerhin hatten knapp 48% der Patienten, die unter jenem Trennwert lagen, auch einen schweren kognitiven Abfall erlitten, dafür lag die Fehlerquote, Patienten mit jenem Trennwert oder höher verkehrt als „beeinträchtigt“ zu klassifizieren, nur bei etwas über 28%. Wie gesagt, will man die Spezifität vergrößern mit höheren Cutoff-Werten, leidet die Sensitivität, und umgekehrt bei höherer Sensitivität muss mit solchen Falsch-Diagnosen gerechnet werden, nach denen mehr Patienten als „stark beeinträchtigt“ gelten, die es nicht sind. Mit anderen Worten, wenn man 48 Stunden nach einer Bypass-Operation S100B erhebt, wird man mit etwas überzufälliger Wahrscheinlichkeit und mittelmäßiger Sensitivität/ Spezifität anhand der Werte bestimmen können, ob der Patient einen stärkeren Abfall im Gedächtnisbereich gegenüber vor der Operation erlitten hat oder

nicht. Allerdings wird man nicht vorhersagen können, ob der Patient auch noch drei Monate später Beeinträchtigungen haben wird. Welchen klinisch-relevanten Nutzen haben nun diese Informationen? Vermutlich keinen oder nur einen geringen.

Man kann inzwischen davon ausgehen, dass S100B sensitiv für einen Abfall der frühpostoperativen Leistungsfähigkeit steht. Die Ergebnisse dieser Studie sprechen dafür. Zusammenhänge zwischen S100B und den *frühen* neuropsychologischen Defiziten nach herzchirurgischen Eingriffen sind in der Literatur in zahlreichen Studien ebenfalls nachgewiesen worden (Georgiadis et al., 2000; Herrmann et al., 2000; Herrmann, Ebert, Tober, Hann & Huth, 1999; Jonsson et al., 1998; Jonsson et al., 2001; Kilminster et al., 1999). Jedoch hinsichtlich späterer Testzeitpunkte gibt es nur wenige Studien (Herrmann et al., 2000; Kilminster et al., 1999; Westaby et al., 2000), und lediglich die Ergebnisse einer Studie (Kilminster et al., 1999) sprechen für einen Zusammenhang mit einer Verschlechterung von Testleistungen nach sechs bis acht Wochen postoperativ. Bisher konnte also keine konsistente Beziehung zwischen S100B und längerfristigem neuropsychologischen Leistungsabfall etabliert werden, und es ist gut möglich, dass S100B ausgesprochen wenig mit solchen Veränderungen in Beziehung steht. Hammon und Stump (2000) finden dafür eine einfache, plausible Erklärung:

Abnormal neuropsychologic performance is primarily related to defects in grey matter, whereas white matter alterations seem to be responsible for elevations of S-100. Therefore it may be difficult to correlate these two measures of brain injury postoperatively although the two may be complementary. (Hammon, J. W. & Stump, 2000, S. 131)

Demnach wäre einleuchtend, wieso Beziehungen von S100B hauptsächlich mit den frühpostoperativen Beeinträchtigungen gefunden wurden. Die frühen Beeinträchtigungen würden primär mit Veränderungen der weißen Substanz, entzündlichen bzw. metabolischen Prozessen, Veränderungen der Blut-Hirnschranke sowie Hirnödemen in Verbindung stehen. Die später nachweisbaren Beeinträchtigungen würden auf bleibende Läsionen der Neuronen zurückführbar sein. – Zwar klingt die Theorie plausibel, jedoch lässt sie sich aus den vorliegenden Daten schwer bewahrheiten, zumal die Korrelationen, wie mehrmals erwähnt, zwischen den späteren neuropsychologischen Ergebnissen und manifesten Läsionen recht schwach ausfielen. Darüber hinaus bleibt unklar, wie lange akute Schäden etwa der weißen Substanz nachweisbare Auswirkungen hinterlassen bzw. wie reversibel die Schäden sind.

Leider konnten in der vorliegenden Studie keine Beziehungen zwischen NSE und kognitiven Beeinträchtigungen nachgewiesen werden. Spricht das Ergebnis dafür, dass die gefundenen Beeinträchtigungen keine neuronenspezifische Ursachen haben? Um aus jenem fehlenden Zusammenhang eine solche pauschale Aussage herausarbeiten zu können, müssten die Erkenntnisse über einen reliablen und validen Nutzen des Biomarkers hinsichtlich einer Einschätzung von Hirnschäden und latenten neuropsychologischen Einschränkungen als etablierter gelten. Auf dem derzeitigen Stand der Erkenntnisse ist das nicht möglich. Es ist sowohl denkbar, dass andere Mechanismen als Neuronen-Läsionen für neuropsychologische Beeinträchtigungen (mit-)verantwortlich sind, als auch dass NSE als Marker nicht sensitiv oder spezifisch genug ist, um minimale Schäden der grauen Substanz reliabel widerzuspiegeln.

4.3 Ausblick auf mögliche zukünftige Fragestellungen

Keines der untersuchten Filterverfahren brachte eine vollständige Neuroprotektion. Das war nicht zu erwarten, aber immerhin scheinen die Ergebnisse der DBT viel versprechend zu sein. Ein kombinierter Einsatz von DBT und Aortenfilter war nicht durchführbar aufgrund eines zu hohen Flusswiderstands in der Zirkulation. Zukünftige Forschung sollte sich weiter um anwendbare Verfahren zur Neuroprotektion während bypasschirurgischer Eingriffe bemühen, um die neuropsychologischen Risiken bei HLM-Eingriffen zu senken. Eine weitere Überprüfung der DBT insbesondere bei Hochrisikopatienten oder riskanten chirurgischen Verfahren zur Validierung des neuroprotektiven Effekts wäre sinnvoll.

Neue neuroprotektive Verfahren sollten gezielt auf neuropsychologische Effekte überprüft werden, da gerade die subtilen Veränderungen Nebenwirkungen bei Bypass-Eingriffen bleiben, wie die Studie gezeigt hat. Neuroprotektive Substanzen kommen momentan weniger in Betracht; bisher erwiesen sich medikamentöse Neuroprotektiva weitgehend als „Flop“ im klinischen Versuch (Ginsberg, 2008; Wahlgren & Ahmed, 2004). Aber es sind andere Methoden denkbar. Eine israelische Firma hat kürzlich ein Gerät entwickelt, das offenbar mittels Ultraschallkopf, der während einer HLM-Operation parallel zur Aorta angebracht wird, Embolien in periphere Gefäße abzudrängen vermag (Sauren et al., 2007). Eine deutliche Reduktion zerebraler MES wurde dadurch erreicht. Neuropsychologische Studien zur neuroprotektiven Effektivität wären bei einem solchen Verfahren sicherlich angebracht, am besten auf multizentrischer Ebene. Eine andere Lösung wäre es möglicherweise, Gasembolien mit Hilfe von Ultraschall zum Platzen zu bringen. Eine Umsetzung müsste zunächst allerdings in tierexperimentellen Verfahren entwickelt werden.

Ebenfalls auf der Ebene tierexperimenteller Grundlagenforschung sollten sich weitere Studien bemühen, die genauen Zusammenhänge zwischen gasförmigen Mikroembolien und zerebralen Nebenwirkungen zu analysieren. Die pathophysiologischen Grundlagen sind noch nicht genug beleuchtet worden, um eindeutig aufklären zu können, welche Mechanismen wie genau wirken. Handelt es sich bei kleinen Gasbläschen ($< 45 \mu\text{m}$) um embolische Quellen, die zu Okklusionen führen oder die zu weiteren, entzündlichen bzw. metabolischen Veränderungen beitragen, oder verschiedene Prozesse gleichzeitig anstoßen? Es ist auf jeden Fall anzunehmen, dass es sich nicht um rein kurzzeitige Gefäßverschlüsse wie bei einer TIA handelt, da subtile Defizite langfristig nachweisbar sind. Tierexperimentelle Modelle müssten Wege finden, gezielt Gasembolien bestimmter Größen in Hirngefäße zu induzieren, und die Nebenwirkungen, die erforscht werden, sollten sich insbesondere auf latente Merkmale konzentrieren anstatt auf großflächige Infarkte mit schwerer neurologischer Ausfallsymptomatik.

Auf der klinischen Ebene wäre es weiter relevant, die Auswirkungen von bypasschirurgischen Eingriffen gerade bei älteren Patienten zu verfolgen, da die vorliegende Studie ergeben hat, dass neuropsychologische Einbußen alterskorreliert sind. Die Herausforderung wäre, Parameter zu entwickeln, nach denen Hochrisikopatienten bereits im Vorfeld der Operation exakt diskriminiert werden können. Es sollte dazu beitragen, besser abwägen zu können, ob eine Operation angebracht ist. Neben neuropsychologischen Folgen sollte in diesem Zusammenhang auch die subjektive Lebensqualität eine wichtige Rolle spielen.

Eine Frage, die sich in der klinischen Behandlung von KHK oftmals ergibt, besteht darin, ob perkutane Interventionen (PCI) mit Stents alternativ zu Bypassen verwendet werden sollten. Jene Eingriffe finden mit einem Herzkatheter statt und gelten als besser verträglich als schwere HLM-Thorax-Operationen. Allerdings übersteigt die Wiederverschlussrate von Stents die der Bypässe und erfordert häufige Wiedereingriffe. Bisher gibt es einige Studien, die Patienten mit Katheter-Interventionen als Kontrollgruppen verwendet haben, zumeist unter der Annahme, dass es sich bei PCI um weitgehend nebenwirkungsfreie Verfahren handelt. Diese Annahme ist allerdings nicht belegt. Die vorliegende Studie ergab signifikante Korrelationen zwischen Mikroläsionen bzw. neuropsychologischen Verschlechterungen und dem Ausmaß thorakaler Aortenverkalkung. Bei Katheter-Eingriffen könnte nun genau das zum Problem werden, da am Aortenbogen mit der Katheterspitze arteriosklerotische Plaques abgerissen werden können, die dann als Embolien aufsteigend in Hirnarterien gelangen. Schlaganfälle bei Katheter-Prozeduren kommen daher gelegentlich vor. In der Tat lassen die Ergebnisse der neuropsychologischen Studien daran zweifeln, ob PCI wesentlich mildere Prozeduren in Bezug auf zerebrale Nebenwirkungen darstellen. Eine Studie von Rosengart (2006), in

der 42 PCI-Patienten und 35 Bypass-Patienten untersucht wurden, konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit Stents und Operierten hinsichtlich neuropsychologischer Veränderungen festgestellt werden; allerdings erzielten auch die Operierten in jener Studie ein weitgehend gutes Outcome. In einer multizentrischen Studie (Hlatky et al., 1997) wurden randomisiert 64 mit PCI behandelte Patienten und 61 Bypass operierte Patienten mit einer neuropsychologischen Testbatterie nach der Intervention untersucht. Dabei wurden ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen der PCI-Gruppe und der Bypass-Gruppe in Bezug auf kognitive Einschränkungen gefunden. In einer anderen multizentrisch durchgeführten Studie (Wahrborg et al., 2004), in der randomisiert 77 Patienten PCI und 68 Patienten Bypass-Operation erhielten, wurde in der PCI-Gruppe ein Schlaganfall berichtet; es konnten aber auch in dieser Studie - sechs und zwölf Monate nach der Intervention - insgesamt keine Unterschiede in der neuropsychologischen Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden. Ahlgren et al. (2003) verglichen 20 für PCI und 27 für Bypass gelistete Patienten hinsichtlich neuropsychologischer Funktionen und Fahrtauglichkeit. Vier bis sechs Wochen nach der Intervention zeigten mehr Patienten in der Bypass-Gruppe neuropsychologische Defizite, auch tendierten mehr Patienten aus dieser Gruppe zu schlechterem Fahrverhalten und verringerter Aufmerksamkeit in realen Fahrsituationen, die von einem professionellen Fahrprüfer begutachtet wurden. Auf der anderen Seite zeigten Patienten der PCI-Gruppe beim Manövrieren des Fahrzeugs deutliche Verschlechterungen verglichen mit ihren Leistungen vor der Intervention. Das letzte Ergebnis legt die Vermutung nahe, dass auch PCI keine so nebenwirkungsfreie Alternative zur Bypass-Operation darstellt, wie angenommen, vorausgesetzt es handelt sich bei der verschlechterten Manövrierfähigkeit um einen Effekt, der mit der Intervention in Verbindung steht. Es könnte auch erklären, wieso in den anderen Studien bei den Bypass-Patienten keine Defizite im Vergleich zu den PCI-Probanden gefunden wurden. Sollten Defizite auch nach Herz-Katheter-Prozeduren und Stents auftreten? In einer anderen Studie führten die Autoren (Bergh, Backstrom, Jonsson, Havinder & Johnsson, 2002), ein bis zwei Jahre nach der Intervention mit 76 Bypass-Patienten und 75 PCI-Patienten (sowie jeweils mit deren Ehepartnern) telefonische Interviews durch, in denen psychologische Faktoren der subjektiven Gesundheitswahrnehmung sowie das selbst- (bzw. vom Partner fremd-) eingeschätzte neuropsychologische Funktionsniveau (Gedächtnis, Konzentration) erfragt wurden. Auch hier zeigten sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede, jedoch nahmen in beiden Gruppen – also auch bei den PCI-Patienten - ca. 60% der Befragten ihr Gedächtnis als schlechter wahr als vor der Intervention. Um Alternativen – PCI versus ACB – abwägen zu können, müssten

die Risiken besser einschätzbar sein. Ein gezielter Vergleich zwischen ACB, PCI - und Kontrollen - wäre in zukünftigen neuropsychologischen Studien angebracht.

Um die Mechanismen der neuropsychologischen Funktionsbeeinträchtigungen besser zu verstehen, wäre der Einsatz funktioneller (neben struktureller) Bildgebung zu erwägen. In fMRT könnten kombiniert mit neuropsychologischen Tests, zum Beispiel zum Gedächtnis, Verarbeitungsmechanismen des Gehirns betrachtet werden. Ein ähnliches Prätest-/ Posttest-Design wie in der vorliegenden Studie könnte gewählt werden, auch mit einer Nachuntersuchung nach mehreren Monaten postoperativ.

Zukünftige Testbatterien sollten aus zeitökonomischen Aspekten von redundanten Verfahren (etwa im Aufmerksamkeitsbereich) abgespeckt werden, wie bereits im Diskussionsabschnitt 4.1 besprochen wurde. Darüber hinaus sollten die subjektive Lebensqualität oder, wenn möglich, andere Außenkriterien (Fahrtauglichkeit, Berufstüchtigkeit) berücksichtigt werden. Das Konstrukt der Lebensqualität bzw. Fragebögen zur Selbsteinschätzung von kognitiver Performance erheben konzeptuell andere Aspekte als kognitive Leistungstests, aber es ist interessant, inwieweit die verschiedenen Bereiche in Zusammenhang stehen. Relevant wäre eine solche Erhebung daher, um nachgewiesene „Defizite“ im neuropsychologischen Bereich anhand bestimmter Kriterien zu vergleichen. Wie erleben der Patient oder die Angehörigen Veränderungen nach der Operation? Verbessert oder verschlechtert sich Lebensqualität? Bei jüngeren Probanden, wie verläuft die Rückkehr in den Beruf, oder, auch bei Rentnern, unterliegen gewohnte Aktivitäten - abgesehen von körperlichen Aspekten - Einschränkungen, etwa durch Gedächtnis- oder Konzentrationsprobleme? In Bezug auf gesundheitsbezogene Lebensqualität sieht es so aus, als würde sie sich bei den meisten Patienten nach Bypass verbessern, abgesehen von selektiven Patientengruppen (etwa Depressiven) (Sandau, Lindquist, Treat-Jacobson & Savik, 2008). In wenigen Bypass-Studien wurde eine kognitive Selbst- bzw. Fremdeinschätzung untersucht, mit bislang widersprüchlichen Ergebnissen, wobei fragwürdig bleibt, ob Selbsteinschätzungsverfahren geeignete Messinstrumente darstellen (Bergh et al., 2002; Keizer, Hijman, van Dijk, Kalkman & Kahn, 2003; Selnes et al., 2004). In der vorliegenden Studie wurde dies nicht untersucht. Im Gespräch äußerten mehrere Teilnehmer jedoch, sie hätten vor allem mehr Schwierigkeiten mit dem Gedächtnis. Allerdings waren Aussagen, es sei „vom Kopf her“ alles so wie vorher, ebenfalls nicht selten.

Minimale, subklinische Defizite, die sich manchmal gar dem Bewusstsein des Betroffenen entziehen, können trotzdem Alltagsrelevanz besitzen. Das bestätigen neuropsychologische Untersuchungen auch bei anderen Erkrankungen. Zum Beispiel liegen bei Leberzirrhose-Patienten noch vor dem Auftreten klinisch auffälliger hepatischer Enzephalopathie häufig

subklinische Symptome vor, die sich ausschließlich psychometrisch nachweisen lassen (Weissenborn, Ennen, Schomerus, Ruckert & Hecker, 2001). Insbesondere tendieren diese Patienten zu einer minimalen, aber signifikanten Verlangsamung im Millisekundenbereich bei Reizreaktionsaufgaben mit einer verstärkten motorischen Rigidität (Schomerus & Hamster, 1998; Schwarz, 2002). Diese geringfügige Verlangsamung kann sich dennoch in einer deutlich eingeschränkten Fahrtauglichkeit (Schomerus et al., 1981; Watanabe, Tuchida, Yata & Kuwabara, 1995), einer Beeinträchtigung der Berufsfähigkeit, besonders beim Bedienen von Maschinen und Instrumenten (Schomerus & Hamster, 1982), sowie einer eingeschränkten Lebensqualität (Groeneweg et al., 1998) niederschlagen. Die Studie von Ahlgren (2003), die Fahrtauglichkeit in Praxis und am Simulator bei Bypass-Patienten erhoben hat, bietet den richtigen Ansatz. In Zukunft sollten Aspekte, die mit Funktionen des alltäglichen Lebens, sowohl der subjektiven Lebensqualität als auch mit relevanten Außenkriterien in Verbindung stehen, neben der kognitiven Leistungsdiagnostik ein zusätzliches Schwergewicht (neuro-)psychologischer Forschung bilden. Zudem könnten solche Untersuchungen von Nutzen sein, um anhand der Ergebnisse mehr über die ökologische Validität kognitiver Leistungstests zu erfahren. Da es nicht einfach ist, solche Aspekte im „realen Leben“ methodisch präzise zu erheben, bleibt die Kreativität klinischer Wissenschaftler herausgefordert.

4.4 Fazit

Die Anwendung einer Gasblasenfalle DBT reduziert zerebrale MES und führt vereinzelt zu besseren Testleistungen, verglichen mit Kontroll-Probanden ohne Filter; in dieser Studie war ein solcher Effekt in Exekutivfunktionen und im Verbalgedächtnis nachweisbar. Die Anwendung eines Aortenkanülenfilters Embol-X führt in der Aufspann-Phase zu einem deutlichen Anstieg zerebraler MES. Kein Ergebnis der Embol-X-Gruppe suggeriert einen effizienten neuroprotektiven Effekt. Kein Filterverfahren ist bislang in der Lage, umfassend vor zerebralen Nebenwirkungen bei bypasschirurgischen Eingriffen zu schützen.

Fokale Ischämien, zumeist winzig kleine Läsionen, traten in dieser Studie zu etwa 13% nach der Operation auf, wobei über eine höhere „Dunkelziffer“ nichtentdeckter Läsionen spekuliert werden kann. Ein Abfall neuropsychologischer Leistungsfähigkeit gegenüber Baseline war wenige Tage nach Operation in allen kognitiven Tests nachweisbar. Delirante Symptomatik kam vor, trat aber relativ selten auf. Die meisten frühpostoperativen Defizite scheinen somit im subklinischen Bereich zu liegen. Drei Monate später blieben Einbußen speziell in Gedächtnisfunktionen nachweisbar. Offenbar ist das deklarative Langzeit-Gedächtnis als

ein komplexer kognitiver Vorgang besonders vulnerabel für Veränderungen nach Auftreten minimaler zerebraler Schäden durch die Operation.

Für neuropsychologische Nebenwirkungen scheinen intraoperative, zerebrale Mikroembolien eine Ursache darzustellen. Neben Plaques, vermutlich freigesetzt bei mechanischen Prozeduren an der Aorta, stellen auch Gasbläschen eine relevante mikroembolische Quelle dar. Neuropsychologische Beeinträchtigungen sind darüber hinaus mit höherem Alter, zerebrovaskulären Risikofaktoren und zerebralen Vorschäden (etwa Entmarkungsläsionen) assoziiert. Um neuropsychologische Beeinträchtigungen zu diskriminieren, stellten sich sog. Neurodestruktionsmarker S100B und NSE als wenig geeignet bis ungeeignet heraus. Ängstlichkeit und Depressivität nahmen nach der Operation ab. Depression scheint keine relevante Folge der Bypass-Operation zu sein, und psychiatrische Scores erklären einen Abfall der kognitiven Testleistungen nach der Operation nicht.

Potentielle Nebenwirkungen von Bypass-Operationen, gerade bei Älteren und unter Vorliegen von Risikofaktoren, sowie die Evaluation neuroprotektiver Verfahren bei HLM-Prozeduren stellen auch zukünftig relevante Forschungsgebiete der klinischen Neuropsychologie dar.

Literaturverzeichnis

- Abu-Omar, Y., Cader, S., Guerrieri Wolf, L., Pigott, D., Matthews, P. M. & Taggart, D. P. (2006). Short-term changes in cerebral activity in on-pump and off-pump cardiac surgery defined by functional magnetic resonance imaging and their relationship to microembolization. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 132(5), 1119-1125.
- Ahlgren, E., Lundqvist, A., Nordlund, A., Aren, C. & Rutberg, H. (2003). Neurocognitive impairment and driving performance after coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 23(3), 334-340.
- Al-Ruzzeh, S., George, S., Bustami, M., Wray, J., Ilsley, C., Athanasiou, T. & Amrani, M. (2006). Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ*, 332(7554), 1365.
- Ali, M. S., Harmer, M., Vaughan, R. S., Dunne, J. A., Latto, I. P., Haaverstad, R., Kulatilake, E. N. & Butchart, E. G. (2004). Changes in cerebral oxygenation during cold (28 degrees C) and warm (34 degrees C) cardiopulmonary bypass using different blood gas strategies (alpha-stat and pH-stat) in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 48(7), 837-844.
- Anderson, R. E., Li, T. Q., Hindmarsh, T., Settergren, G. & Vaage, J. (1999). Increased extracellular brain water after coronary artery bypass grafting is avoided by off-pump surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 13(6), 698-702.
- Andrew, M. J., Baker, R. A., Bennetts, J., Kneebone, A. C. & Knight, J. L. (2001). A comparison of neuropsychological deficits after extracardiac and intracardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 15(1), 9-14.
- Andrew, M. J., Baker, R. A., Kneebone, A. C. & Knight, J. L. (1998). Neuropsychological dysfunction after minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 66(5), 1611-1617.
- Arrowsmith, J. E., Harrison, M. J., Newman, S. P., Stygall, J., Timberlake, N. & Pugsley, W. B. (1998). Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass: a randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke*, 29(11), 2357-2362.
- Bachmann, G. (2006). Angaben zur MRT- und radiologischen Diagnostik/ Auswertung der MEDEX-Studie (Private Korrespondenz mit dem Autoren ed.). Bad Nauheim.
- Backhaus, K., Erichson, B., Plinke, W. & Weiber, R. (2006). *Multivariate Analysemethoden* (11. überarbeitete Auflage). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Baddeley, A. (1986). *Working memory*. Oxford: Clarendon.
- Baker, R. A., Andrew, M. J. & Knight, J. L. (2001). Evaluation of neurologic assessment and outcomes in cardiac surgical patients. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 13(2), 149-157.
- Banbury, M. K., Kouchoukos, N. T., Allen, K. B., Slaughter, M. S., Weissman, N. J., Berry, G. J. & Horvath, K. A. (2003). Emboli capture using the Embol-X intraaortic filter in cardiac surgery: a multicentered randomized trial of 1,289 patients. *Ann Thorac Surg*, 76(2), 508-515; discussion 515.
- Bar-El, Y. & Goor, D. A. (1992). Clamping of the atherosclerotic ascending aorta during coronary artery bypass operations. Its cost in strokes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 104(2), 469-474.

- Bar-Yosef, S., Mathew, J. P., Newman, M. F., Landolfo, K. P. & Grocott, H. P. (2004). Prevention of cerebral hyperthermia during cardiac surgery by limiting on-bypass rewarming in combination with post-bypass body surface warming: a feasibility study. *Anesth Analg*, 99(3), 641-646, table of contents.
- Barak, M. & Katz, Y. (2005). Microbubbles: pathophysiology and clinical implications. *Chest*, 128(4), 2918-2932.
- Barbut, D., Hinton, R. B., Szatrowski, T. P., Hartman, G. S., Bruefach, M., Williams-Russo, P., Charlson, M. E. & Gold, J. P. (1994). Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke*, 25(12), 2398-2402.
- Barry, S. J., Zeger, S. L., Selnes, O. A., Grega, M. A., Borowicz, L. M., Jr. & McKhann, G. M. (2005). Quantitative methods for tracking cognitive change 3 years after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg*, 79(4), 1104-1109.
- Baufreton, C., Allain, P., Chevaller, A., Etcharry-Bouyx, F., Corbeau, J. J., Legall, D. & de Brux, J. L. (2005). Brain injury and neuropsychological outcome after coronary artery surgery are affected by complement activation. *Ann Thorac Surg*, 79(5), 1597-1605.
- Bäumler, G. (1985). *Farbe-Wort-Interferenztest (FWIT) nach J. R. Stroop*. Göttingen, Toronto, Zürich: Hogrefe.
- Bendszus, M., Reents, W., Franke, D., Mullges, W., Babin-Ebell, J., Koltzenburg, M., Warmuth-Metz, M. & Solymosi, L. (2002). Brain damage after coronary artery bypass grafting. *Arch Neurol*, 59(7), 1090-1095.
- Benjamini, Y. & Hochberg, Y. (1995). Controlling the false discovery rate: a practical and powerful approach to multiple testing. *J. R. Statist. Soc.*, 57(1), 289-300.
- Benjamini, Y. & Yekutieli, D. (2001). The control of the false discovery rate in multiple testing under dependency. *Ann. Stat.*, 29, 1165-1188.
- Bergh, C., Backstrom, M., Jonsson, H., Havinder, L. & Johnsson, P. (2002). In the eye of both patient and spouse: memory is poor 1 to 2 years after coronary bypass and angioplasty. *Ann Thorac Surg*, 74(3), 689-693; discussion 694.
- Bergman, P., Hadjinikolaou, L. & van der Linden, J. (2002). Aortic atheroma is related to number of particulates captured by intra-aortic filtration in CABG. *Eur J Cardiothorac Surg*, 22(4), 539-544.
- Borger, M. A. & Feindel, C. M. (2002). Cerebral emboli during cardiopulmonary bypass: effect of perfusionist interventions and aortic cannulas. *J Extra Corpor Technol*, 34(1), 29-33.
- Borger, M. A., Peniston, C. M., Weisel, R. D., Vasiliou, M., Green, R. E. & Feindel, C. M. (2001). Neuropsychologic impairment after coronary bypass surgery: effect of gaseous microemboli during perfusionist interventions. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121(4), 743-749.
- Bortz, J. (1999). *Statistik für Sozialwissenschaftler* (5. überarbeitete Auflage). Berlin, Heidelberg, New York: Springer.
- Braekken, S. K., Reinvang, I., Russell, D., Brucher, R. & Svennevig, J. L. (1998). Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 65(4), 573-576.
- Braekken, S. K., Russell, D., Brucher, R., Abdelnoor, M. & Svennevig, J. L. (1997). Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. Frequency, time of occurrence, and association with patient and surgical characteristics. *Stroke*, 28(10), 1988-1992.

- Broadbent, D. E. (1958). *Perception and communication*. London: Pergamon.
- Brown, R. B., Moody, D. M., Challa, V. R., Stump, D. A. & Hammon, J. W. (2000). Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke*, *31*, 707-713.
- Brown, W. R., Moody, D. M. & Challa, V. R. (1999). Cerebral fat embolism from cardiopulmonary bypass. *J Neuropathol Exp Neurol*, *58*(2), 109-119.
- Browndyke, J. N., Moser, D. J., Cohen, R. A., O'Brien, D. J., Algina, J. J., Haynes, W. G., Staples, E. D., Alexander, J., Davies, L. K. & Bauer, R. M. (2002). Acute neuropsychological functioning following cardiopulmonary bypass associated with the production of intraoperative cerebral microemboli. *Clin Neuropsychol*, *16*(4), 463-471.
- Buchner, A. (2003). Funktionen und Modelle des Gedächtnisses. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Caplan, L. R. (2003). Saving the brain during coronary artery bypass grafting. *Lancet Neurol*, *2*(4), 211.
- Caplan, L. R. & Hennerici, M. (1998). Impaired clearance of emboli (washout) is an important link between hypoperfusion, embolism, and ischemic stroke. *Arch Neurol*, *55*(11), 1475-1482.
- Caplan, L. R., Wong, K. S., Gao, S. & Hennerici, M. G. (2006). Is hypoperfusion an important cause of strokes? If so, how? *Cerebrovasc Dis*, *21*(3), 145-153.
- Charlier, N. N. (2004). *Hypoxie-induzierter Zelltod und Veränderungen der HIF-1-Aktivität in PC12-Zellen*. Dissertation, Humboldt-Universität, Berlin.
- Chaytor, N. & Schmitter-Edgecombe, M. (2003). The ecological validity of neuropsychological tests: a review of the literature on everyday cognitive skills. *Neuropsychol Rev*, *13*(4), 181-197.
- Chelune, G. J. (2002). Making neuropsychological outcomes research consumer friendly: a commentary on Keith et al. (2002). *Neuropsychology*, *16*(3), 422-425.
- Chernov, V. I., Efimova, N. Y., Efimova, I. Y., Akhmedov, S. D. & Lishmanov, Y. B. (2006). Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *Eur J Cardiothorac Surg*, *29*(1), 74-81.
- Clark, R. E., Brillman, J., Davis, D. A., Lovell, M. R., Price, T. R. & Magovern, G. J. (1995). Microemboli during coronary artery bypass grafting. Genesis and effect on outcome. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *109*(2), 249-257; discussion 257-248.
- Corkey, W. B., Phillips-Bute, B., Baudet, B., Mathew, J. P., Newman, M. F. & Grocott, H. P. (2005). Brief report: The declining incidence of cerebral hyperthermia during cardiac surgery: a seven-year experience in 6,334 patients. *Can J Anaesth*, *52*(6), 626-629.
- Deklunder, G., Prat, A., Lecroart, J. L., Roussel, M. & Dautzat, M. (1998). Can cerebrovascular microemboli induce cognitive impairment in patients with prosthetic heart valves? *Eur J Ultrasound*, *7*(1), 47-51.
- Deklunder, G., Roussel, M., Lecroart, J. L., Prat, A. & Gautier, C. (1998). Microemboli in cerebral circulation and alteration of cognitive abilities in patients with mechanical prosthetic heart valves. *Stroke*, *29*(9), 1821-1826.
- Deutsche Gesellschaft für Psychologie, D. (1999). *Richtlinien zur Manuskriptgestaltung* (2. überarbeitete und erweiterte Auflage). Göttingen: Hogrefe.
- Diegeler, A., Hirsch, R., Schneider, F., Schilling, L. O., Falk, V., Rauch, T. & Mohr, F. W. (2000). Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg*, *69*(4), 1162-1166.

- Djaiani, G., Fedorko, L., Borger, M., Mikulis, D., Carroll, J., Cheng, D., Karkouti, K., Beattie, S. & Karski, J. (2004). Mild to moderate atheromatous disease of the thoracic aorta and new ischemic brain lesions after conventional coronary artery bypass graft surgery. *Stroke*, 35(9), e356-358.
- Duden. (2000). *Die deutsche Rechtschreibung* (22. völlig neu bearbeitete und erweiterte Auflage). Mannheim, Leipzig, Wien, Zürich: Dudenverlag.
- Eagle, K. A., Guyton, R. A., Davidoff, R., Ewy, G. A., Fonger, J., Gardner, T. J., Gott, J. P., Herrmann, H. C., Marlow, R. A., Nugent, W. C., O'Connor, G. T., Orszulak, T. A., Rieselbach, R. E., Winters, W. L., Yusuf, S., Gibbons, R. J., Alpert, J. S., Garson, A., Jr., Gregoratos, G., Russell, R. O. & Smith, S. C., Jr. (1999). ACC/AHA Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). American College of Cardiology/American Heart Association. *J Am Coll Cardiol*, 34(4), 1262-1347.
- Ebert, A. D., Walzer, T., Huth, C. & Herrmann, M. (2001). Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass grafting and valve replacement. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 15, 15-19.
- Eifert, S., Reichensperner, H., Pfefferkorn, T., Baur, B., von Schlippenbach, C., Mayer, T. E., Hamann, G. & Reichart, B. (2003). Neurological and neuropsychological examination and outcome after use of an intra-aortic filter device during cardiac surgery. *Perfusion*, 18 Suppl 1, 55-60.
- Elsner, B. & Prinz, W. (2003). Psychologische Modelle der Handlungssteuerung. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Emde, J. v. d. & Cesnjevar, R. (1999). Herz und herznahe Gefäße. Kapitel 32. In L. Koslowski, K.-A. Bushe, T. Junginger & K. Schwemmler (Hrsg.), *Die Chirurgie* (vierte neu überarbeitete Auflage). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Ernest, C. S., Worcester, M. U., Tatoulis, J., Elliott, P. C., Murphy, B. M., Higgins, R. O., Le Grande, M. R. & Goble, A. J. (2006). Neurocognitive outcomes in off-pump versus on-pump bypass surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg*, 81(6), 2105-2114.
- Erzigkeit, H. (1992). *SKT Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen* (4. Auflage). Weinheim: Belz.
- Fahlander, K., Wahlin, A., Fastbom, J., Grut, M., Forsell, Y., Hill, R. D., Winblad, B. & Backman, L. (2000). The relationship between signs of cardiovascular deficiency and cognitive performance in old age: a population-based study. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 55(5), P259-265.
- Fearn, S. J., Pole, R., Wesnes, K., Faragher, E. B., Hooper, T. L. & McCollum, C. N. (2001). Cerebral injury during cardiopulmonary bypass: emboli impair memory. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 121(6), 1150-1160.
- Filsoufi, F., Rahmanian, P. B., Castillo, J. G., Bronster, D. & Adams, D. H. (2008). Incidence, topography, predictors and long-term survival after stroke in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 85(3), 862-870.
- Floyd, T. F., Shah, P. N., Price, C. C., Harris, F., Ratcliffe, S. J., Acker, M. A., Bavaria, J. E., Rahmouni, H., Kuersten, B., Wiegers, S., McGarvey, M. L., Woo, J. Y., Pochettino, A. A. & Melhem, E. R. (2006). Clinically silent cerebral ischemic events after cardiac surgery: their incidence, regional vascular occurrence, and procedural dependence. *Ann Thorac Surg*, 81(6), 2160-2166.

- Gallinat, J., Moller, H., Moser, R. L. & Hegerl, U. (1999). [Postoperative delirium: risk factors, prophylaxis and treatment]. *Anaesthesist*, 48(8), 507-518.
- Garrett, K. D., Browndyke, J. N., Whelihan, W., Paul, R. H., DiCarlo, M., Moser, D. J., Cohen, R. A. & Ott, B. R. (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment--no dementia: comparisons to patients at risk for cerebrovascular disease and vascular dementia. *Arch Clin Neuropsychol*, 19(6), 745-757.
- Gegenfurtner, K. R., Walter, S. & Braun, D. I. (2008). *Visuelle Informationsverarbeitung im Gehirn*. [Web-Seite]. Verfügbar unter: <http://www.allpsych.uni-giessen.de/karl/teach/aka.htm> [Juli 2008].
- Georgiadis, D., Berger, A., Kowatschev, E., Lautenschlager, C., Borner, A., Lindner, A., Schulte-Mattler, W., Zerkowski, H. R., Zierz, S. & Deufel, T. (2000). Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119(1), 138-147.
- Gerriets, T. (2006). Microembolisation during extracorporeal circulation. Präsentation der MEDEX-Studie an der Kerckhoff-Klinik, *Kliniksinternes Forschungskolloquium*. Bad Nauheim.
- Gilberstadt, H. & Sako, Y. (1967). Intellectual and personality changes following open-heart surgery. *Arch Gen Psychiatry*, 16(2), 210-214.
- Ginsberg, M. D. (2008). Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*, 55(3), 363-389.
- Goldenberg, G. (1997). Störungen des Objekterkennens und bildlichen Vorstellens. In W. Hartje & K. Poeck (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart: Thieme.
- Groeneweg, M., Quero, J., De Bruin, I., Hartmann, I. J. C., Essink-Bot, M.-L., Hop, W. C. J. & Schalm, S. W. (1998). Subclinical Hepatic Encephalopathy Impairs Daily Functioning. *Hepatology*, 28(1), 45-49.
- Guerrieri Wolf, L., Abu-Omar, Y., Choudhary, B. P., Pigott, D. & Taggart, D. P. (2007). Gaseous and solid cerebral microembolization during proximal aortic anastomoses in off-pump coronary surgery: the effect of an aortic side-biting clamp and two clampless devices. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 133(2), 485-493.
- Hall, R. (2002). Best evidence in anesthetic practice. Prognosis: cognitive function at hospital discharge predicts long-term cognitive function after coronary artery bypass surgery. *Can J Anaesth*, 49(5), 498-499.
- Hamm, C. (2007). *Edelstahl für das Herz: Stents*. [Online-Dokument]. Verfügbar unter: http://www.kerckhoff-klinik.de/downloads/stents_hamm.pdf/ [20.01. 2008].
- Hammon, J. W., Jr., Stump, D. A., Kon, N. D., Cordell, A. R., Hudspeth, A. S., Oaks, T. E., Brooker, R. F., Rogers, A. T., Hilbawi, R., Coker, L. H. & Troost, B. T. (1997). Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 63(6), 1613-1618.
- Hammon, J. W. & Stump, D. (2000). Cardiopulmonary support and physiology. Commentary: Biochemical markers of brain injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119(1), 130-131.
- Hammon, J. W., Stump, D. A., Butterworth, J. F., Moody, D. M., Rorie, K., Deal, D. D., Kincaid, E. H., Oaks, T. E. & Kon, N. D. (2006). Single crossclamp improves 6-month cognitive outcome in high-risk coronary bypass patients: the effect of reduced aortic manipulation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 131(1), 114-121.

- Harringer, W. (2000). Capture of particulate emboli during cardiac procedures in which aortic cross-clamp is used. International Council of Emboli Management Study Group. *Ann Thorac Surg*, 70(3), 1119-1123.
- Harris, D. N., Oatridge, A., Dob, D., Smith, P. L., Taylor, K. M. & Bydder, G. M. (1998). Cerebral swelling after normothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology*, 88(2), 340-345.
- Hartje, W. & Poeck, K. (1997). *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart: Thieme.
- Hartje, W. & Sturm, W. (1997a). Amnesie. In W. Hartje & K. Poeck (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart: Thieme.
- Hartje, W. & Sturm, W. (1997b). Räumliche Orientierungsstörung und konstruktive Apraxie. In W. Hartje & K. Poeck (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart: Thieme.
- Hawkes, A. L., Nowak, M., Bidstrup, B. & Speare, R. (2006). Outcomes of coronary artery bypass graft surgery. *Vasc Health Risk Manag*, 2(4), 477-484.
- Hekmat, K. (2008). *Koronare Herzerkrankung*. [Online-Dokument]. Verfügbar unter: <http://www.uniklinik-ulm.de/index.php?id=8985&type=123> [23.12. 2008].
- Helgeson, V. S. (2003). Cognitive adaptation, psychological adjustment, and disease progression among angioplasty patients: 4 years later. *Health Psychol*, 22(1), 30-38.
- Helmstaedter, C., Lendt, M. & Lux, S. (2001). *Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest*. Göttingen: Beltz Test GmbH.
- Herrmann-Lingen, C., Buss, U. & Snaith, R. P. (1995). *HADS-D Hospital Anxiety and Depression Scale - Deutsche Version. Ein Fragebogen zur Erfassung von Angst und Depressivität in der somatischen Medizin*. Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.
- Herrmann, M., Ebert, A. D., Galazky, I., Wunderlich, M. T., Kunz, W. S. & Huth, C. (2000). Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke*, 31(3), 645-650.
- Herrmann, M., Ebert, A. D., Tober, D., Hann, J. & Huth, C. (1999). A contrastive analysis of release patterns of biochemical markers of brain damage after coronary artery bypass grafting and valve replacement and their association with the neurobehavioral outcome after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 16(5), 513-518.
- Hills, B. A. & James, P. B. (1991). Microbubble damage to the blood-brain barrier: relevance to decompression sickness. *Undersea Biomed Res*, 18(2), 111-116.
- Hlatky, M. A., Bacon, C., Boothroyd, D., Mahanna, E., Reves, J. G., Newman, M. F., Johnstone, I., Winston, C., Brooks, M. M., Rosen, A. D., Mark, D. B., Pitt, B., Rogers, W., Ryan, T., Wiens, R. & Blumenthal, J. A. (1997). Cognitive function 5 years after randomization to coronary angioplasty or coronary artery bypass graft surgery. *Circulation*, 96(9 Suppl), II-11-14; discussion II-15.
- Ho, P. M., Arciniegas, D. B., Grigsby, J., McCarthy, M., Jr., McDonald, G. O., Moritz, T. E., Shroyer, A. L., Sethi, G. K., Henderson, W. G., London, M. J., VillaNueva, C. B., Grover, F. L. & Hammermeister, K. E. (2004). Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg*, 77(2), 597-603; discussion 603.
- Huse-Kleinstoll, G. & Speidel, H. (1996). Herzchirurgie. In A.-E. Meyer, H. Freyberger, M. v. Kerekjarto, R. Liedtke & H. Speidel (Hrsg.), *Jores Praktische Psychosomatik. Einführung in die Psychosomatische und Psychotherapeutische Medizin* (Bd. 3. Ausgabe). Bern, Göttingen, Toronto, Seattle: Verlag Hans Huber.

- Ille, R., Lahousen, T., Schweiger, S., Hofmann, P. & Kapfhammer, H. P. (2007). Influence of patient-related and surgery-related risk factors on cognitive performance, emotional state, and convalescence after cardiac surgery. *Cardiovasc Revasc Med*, 8(3), 166-169.
- Isgro, F., Schmidt, C., Pohl, P. & Saggau, W. (1997). A predictive parameter in patients with brain related complications after cardiac surgery? *Eur J Cardiothorac Surg*, 11(4), 640-644.
- Ivnik, R. J., Smith, G. E., Cerhan, J. H., Boeve, B. F., Tangalos, E. G. & Petersen, R. C. (2001). Understanding the diagnostic capabilities of cognitive tests. *Clin Neuropsychol*, 15(1), 114-124.
- Jacobs, A., Neveling, M., Horst, M., Ghaemi, M., Kessler, J., Eichstaedt, H., Rudolf, J., Model, P., Bonner, H., de Vivie, E. R. & Heiss, W. D. (1998). Alterations of neuropsychological function and cerebral glucose metabolism after cardiac surgery are not related only to intraoperative microembolic events. *Stroke*, 29(3), 660-667.
- Jacobson, N. S. & Truax, P. (1991). Clinical significance: a statistical approach to defining meaningful change in psychotherapy research. *J Consult Clin Psychol*, 59(1), 12-19.
- Jansen, C. E., Miaskowski, C., Dodd, M., Dowling, G. & Kramer, J. (2005). A meta-analysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer*, 104(10), 2222-2233.
- Johnson, R. G. (2000). Abnormal neuropsychometrics early after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*, 28(6), 2142-2143.
- Jonsson, H., Johnsson, P., Alling, C., Backstrom, M., Bergh, C. & Blomquist, S. (1999). S100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg*, 68(6), 2202-2208.
- Jonsson, H., Johnsson, P., Alling, C., Westaby, S. & Blomquist, S. (1998). Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 65(6), 1639-1644.
- Jonsson, H., Johnsson, P., Birch-lensen, M., Alling, C., Westaby, S. & Blomquist, S. (2001). S100B as a predictor of size and outcome of stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 71(5), 1433-1437.
- Kadoi, Y., Saito, S., Fujita, N. & Goto, F. (2005). Risk factors for cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 129(3), 576-583.
- Kaps, M., Hansen, J., Weiher, M., Tiffert, K., Kayser, I. & Droste, D. W. (1997). Clinically silent microemboli in patients with artificial prosthetic aortic valves are predominantly gaseous and not solid. *Stroke*, 28(2), 322-325.
- Karnath, H.-O. & Kammer, T. (2003). Manifestation von Frontalhirnschäden. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie*. Berlin, Heidelberg.
- Karnath, H.-O. & Sturm, W. (1997). Störungen von Planungs- und Kontrollfunktionen. In W. Hartje & K. Poeck (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie*. Stuttgart, New York: Thieme.
- Karnath, H.-O. & Thier, P. (2003). *Neuropsychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Keith, J. R., Cohen, D. J. & Lecci, L. B. (2007). Why serial assessments of cardiac surgery patients' neurobehavioral performances are misleading. *Ann Thorac Surg*, 83(2), 370-373.
- Keith, J. R. & Puente, A. E. (2002). Deficiencies in the detection of cognitive deficits. *Neuropsychology*, 16(3), 434-439.

- Keith, J. R., Puente, A. E., Malcolmson, K. L., Tarrt, S., Coleman, A. E. & Marks, H. F., Jr. (2002). Assessing postoperative cognitive change after cardiopulmonary bypass surgery. *Neuropsychology*, 16(3), 411-421.
- Keith, J. R., Puente, A. E., Marks, J., H. F., Malcolmson, K. L., Tarrt, S. & Coleman, A. E. (2002). Assessing postoperative cognitive change after cardiopulmonary bypass surgery. *Neuropsychology*, 16(3), 411-421.
- Keizer, A. M., Hijman, R., van Dijk, D., Kalkman, C. J. & Kahn, R. S. (2003). Cognitive self-assessment one year after on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 75(3), 835-838; discussion 838-839.
- Kerckhoff-Klinik. (2006). *Strukturierter Qualitätsbericht gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 SGB V für Kerckhoff-Klinik GmbH für das Berichtsjahr 2006*. [Online-Dokument]. Verfügbar unter: <http://www.kerckhoff-klinik.de/> [05.05. 2008].
- Kerckhoff-Klinik. (2007). *Strukturierter Qualitätsbericht gemäß § 137 Abs. 1 Satz 3 Nr. 6 SGB V für Kerckhoff-Klinik GmbH für das Berichtsjahr 2006*. [PDF-Online-Dokument]. Verfügbar unter: <http://www.kerckhoff-klinik.de/> [15.12. 2008].
- Kerckhoff, G. (2003). Störung der visuellen Raumwahrnehmung. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie*. Heidelberg, Berlin: Springer.
- Kiernan, R. J., Mueller, J., Langston, J. W. & Van Dyke, C. (1987). The Neurobehavioral Cognitive Status Examination: a brief but quantitative approach to cognitive assessment. *Ann Intern Med*, 107(4), 481-485.
- Kilminster, S., Treasure, T., McMillan, T. & Holt, D. W. (1999). Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke*, 30(9), 1869-1874.
- Kleist, K. (1923). Kriegsverletzungen des Gehirns in ihrer Bedeutung für die Hirnlokalisierung und Hirnpathologie. In O. von Schjering (Hrsg.), *Handbuch der ärztlichen Erfahrung im Weltkrieg 1914/18* (Bd. IV: Geistes- und Nervenkrankheiten). Leipzig: Barth.
- Knecht, S. & Berger, K. (2004). Einfluss vaskulärer Faktoren auf die Entwicklung einer Demenz. *Deutsches Ärzteblatt*, 101(31-32), A2185-2189.
- Knipp, S. C., Matatko, N., Schlamann, M., Wilhelm, H., Thielmann, M., Forsting, M., Diener, H. C. & Jakob, H. (2005). Small ischemic brain lesions after cardiac valve replacement detected by diffusion-weighted magnetic resonance imaging: relation to neurocognitive function. *Eur J Cardiothorac Surg*, 28(1), 88-96.
- Knipp, S. C., Matatko, N., Wilhelm, H., Schlamann, M., Massoudy, P., Forsting, M., Diener, H. C. & Jakob, H. (2004). Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25(5), 791-800.
- Krakau, I. (1999). *Das Herzkatheterbuch: Diagnostische und interventionelle Kathertekniken*. Stuttgart: Thieme.
- Lange, C. & Ziese, T. (2006). *Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. [PDF-Online-Dokument des Robert-Koch-Instituts und Statistischen Bundesamts]. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/> [23.12. 2008].
- Laukka, E. J., Jones, S., Fratiglioni, L. & Backman, L. (2004). Cognitive functioning in preclinical vascular dementia: a 6-year follow-up. *Stroke*, 35(8), 1805-1809.
- Lehrl, S. (2005). *Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B)* (Bd. 5. unveränderte Auflage). Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie.

- Leppin, A. & Schwarzer, R. (1997). Sozialer Rückhalt, Krankheit und Gesundheitsverhalten. In R. Schwarzer (Hrsg.), *Gesundheitspsychologie* (Bd. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.
- Lewis, M. S., Maruff, P., Silbert, B. S., Evered, L. A. & Scott, D. A. (2006a). Detection of postoperative cognitive decline after coronary artery bypass graft surgery is affected by the number of neuropsychological tests in the assessment battery. *Ann Thorac Surg*, 81(6), 2097-2104.
- Lewis, M. S., Maruff, P., Silbert, B. S., Evered, L. A. & Scott, D. A. (2006b). The sensitivity and specificity of three common statistical rules for the classification of post-operative cognitive dysfunction following coronary artery bypass graft surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*, 50(1), 50-57.
- Löwel, H., Hörmann, A., Döring, A., Heier, M., Meisinger, C., Schneider, A., Kaup, U., Gösele, U. & Hymer, H. (2006). Heft 33. Koronare Herzkrankheit und akuter Myokardinfarkt. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes*. [PDF-Online-Dokument des Robert-Koch-Instituts]. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de/> [05.05. 2008].
- Lund, C., Sundet, K., Tennoe, B., Hol, P. K., Rein, K. A., Fosse, E. & Russell, D. (2005). Cerebral ischemic injury and cognitive impairment after off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg*, 80(6), 2126-2131.
- Mahanna, E. P., Blumenthal, J. A., White, W. D., Croughwell, N. D., Clancy, C. P., Smith, L. R. & Newman, M. F. (1996). Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 61(5), 1342-1347.
- Malheiros, S. M., Massaro, A. R., Gabbai, A. A., Pessa, C. J., Gerola, L. R., Branco, J. N., Lira Filho, E. B., Christofalo, D. M., Federico, D., Carvalho, A. C. & Bufolo, E. (2001). Is the number of microembolic signals related to neurologic outcome in coronary bypass surgery? *Arq Neuropsiquiatr*, 59(1), 1-5.
- Markowitsch, H. J. (2003). Neuroanatomie und Störungen des Gedächtnisses. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Markus, H. S. & Punter, M. (2005). Can transcranial Doppler discriminate between solid and gaseous microemboli? Assessment of a dual-frequency transducer system. *Stroke*, 36(8), 1731-1734.
- Masuhr, K. F. & Neumann, M. (1996). *Neurologie*. Stuttgart: Hippokrates Verlag.
- Mathew, J. P., Rinder, H. M., Smith, B. R., Newman, M. F. & Rinder, C. S. (2006). Transcerebral platelet activation after aortic cross-clamp release is linked to neurocognitive decline. *Ann Thorac Surg*, 81(5), 1644-1649.
- McKhann, G. M., Borowicz, L. M., Goldsborough, M. A., Enger, C. & Selnes, O. A. (1997). Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Lancet*, 349(9061), 1282-1284.
- Meyer, J. (1994). Erkrankungen des Koronarkreislaufs. In R. Gross, P. Schölmerich & W. Gerok (Hrsg.), *Die Innere Medizin* (achte überarbeitete Auflage). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Millar, K., Asbury, A. J. & Murray, G. D. (2001). Pre-existing cognitive impairment as a factor influencing outcome after cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 86(1), 63-67.
- Millis, S. R. (2002). Measuring change: a commentary on Keith et al. (2002). *Neuropsychology*, 16(3), 426-428.
- Missler, U., Wandinger, K. P., Wiesmann, M., Kaps, M. & Wessel, K. (1997). Acute exacerbation of multiple sclerosis increases plasma levels of S-100 protein. *Acta Neurol Scand*, 96(3), 142-144.

- Missler, U., Wiesmann, M., Friedrich, C. & Kaps, M. (1997). S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke. *Stroke*, *28*(10), 1956-1960.
- Moller, J. T., Cluitmans, P., Rasmussen, L. S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., Rabbitt, P., Jolles, J., Larsen, K., Hanning, C. D., Langeron, O., Johnson, T., Lauven, P. M., Kristensen, P. A., Biedler, A., van Beem, H., Fraidakis, O., Silverstein, J. H., Beneken, J. E. & Gravenstein, J. S. (1998). Long-term post-operative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, *351*(9106), 857-861.
- Moody, D. M., Bell, M. A., Challa, V. R., Johnston, W. E. & Prough, D. S. (1990). Brain microemboli during cardiac surgery or aortography. *Ann Neurol*, *28*(4), 477-486.
- Müller, H. (2003). Funktionen und Modelle der selektiven Aufmerksamkeit. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie* (S. 244-257). Berlin, Heidelberg: Springer.
- Mullges, W., Babin-Ebell, J., Reents, W. & Toyka, K. V. (2002). Cognitive performance after coronary artery bypass grafting: a follow-up study. *Neurology*, *59*(5), 741-743.
- Mullges, W., Berg, D., Schmidtke, A., Weinacker, B. & Toyka, K. V. (2000). Early natural course of transient encephalopathy after coronary artery bypass grafting. *Crit Care Med*, *28*(6), 1808-1811.
- Murkin, J. M. (2001). Perioperative neuropsychologic testing. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, *15*(1), 1-3.
- Murkin, J. M., Martzke, J. S., Buchan, A. M., Bentley, C. & Wong, C. J. (1995). A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *110*(2), 349-362.
- Murkin, J. M., Newman, S. P., Stump, D. A. & Blumenthal, J. A. (1995). Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, *59*(5), 1289-1295.
- Murkin, J. M., Stump, D. A., Blumenthal, J. A. & McKhann, G. (1997). Defining dysfunction: group means versus incidence analysis--a statement of consensus. *Ann Thorac Surg*, *64*(3), 904-905.
- Muth, C. M. & Shank, E. S. (2000). Gas embolism. *N Engl J Med*, *342*(7), 476-482.
- Nash, D. T. & Fillit, H. (2006). Cardiovascular disease risk factors and cognitive impairment. *Am J Cardiol*, *97*(8), 1262-1265.
- Nathan, H. J., Wells, G. A., Munson, J. L. & Wozny, D. (2001). Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial. *Circulation*, *104*(12 Suppl 1), I85-91.
- Needleman, H. L., Gunnoe, C., Leviton, A., Reed, R., Peresie, H., Maher, C. & Barrett, P. (1979). Deficits in psychologic and classroom performance of children with elevated dentine lead levels. *N Engl J Med*, *300*(13), 689-695.
- Neville, M. J., Butterworth, J., James, R. L., Hammon, J. W. & Stump, D. A. (2001). Similar neurobehavioral outcome after valve or coronary artery operations despite differing carotid embolic counts. *J Thorac Cardiovasc Surg*, *121*(1), 125-136.
- Newman, M. F., Blumenthal, J. A. & Mark, D. B. (2004). Fixing the heart: must the brain pay the price? *Circulation*, *110*(22), 3402-3403.
- Newman, M. F., Croughwell, N. D., Blumenthal, J. A., Lowry, E., White, W. D., Spillane, W., Davis, R. D., Jr., Glower, D. D., Smith, L. R., Mahanna, E. P. & et al.

- (1995). Predictors of cognitive decline after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 59(5), 1326-1330.
- Newman, M. F., Kirchner, J. L., Phillips-Bute, B., Gaver, V., Grocott, H., Jones, R. H., Mark, D. B., Reves, J. G. & Blumenthal, J. A. (2001). Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*, 344(6), 395-402.
- Newman, S. P. & Harrison, M. J. (2002). Coronary-artery bypass surgery and the brain: persisting concerns. *Lancet Neurol*, 1(2), 119-125.
- Orenstein, J. M., Sato, N., Aaron, B., Buchholz, B. & Bloom, S. (1982). Microemboli observed in deaths following cardiopulmonary bypass surgery: silicone antifoam agents and polyvinyl chloride tubing as sources of emboli. *Hum Pathol*, 13(12), 1082-1090.
- Ostergaard, M., Nielsen, J., Rasmussen, J. P. & Berthelsen, P. G. (2006). Cardiac output--pulse contour analysis vs. pulmonary artery thermodilution. *Acta Anaesthesiol Scand*, 50(9), 1044-1049.
- Palmer, S. E. (1999). *Vision science. Photons to phenomenology*. Cambridge: MIT Press.
- Perthel, M., Kseibi, S., Bendisch, A. & Laas, J. (2005). Use of a dynamic bubble trap in the arterial line reduces microbubbles during cardiopulmonary bypass and microembolic signals in the middle cerebral artery. *Perfusion*, 20(3), 151-156.
- Phillips-Bute, B., Mathew, J. P., Blumenthal, J. A., Grocott, H. P., Laskowitz, D. T., Jones, R. H., Mark, D. B. & Newman, M. F. (2006). Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med*, 68(3), 369-375.
- Pugsley, W., Klinger, L., Paschalis, C., Treasure, T., Harrison, M. & Newman, S. (1994). The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke*, 25(7), 1393-1399.
- Ramlawi, B., Rudolph, J. L., Mieno, S., Khabbaz, K., Sodha, N. R., Boodhwani, M., Levkoff, S. E., Marcantonio, E. R. & Sellke, F. W. (2006). Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg*, 244(4), 593-601.
- Rees, K., Beranek-Stanley, M., Burke, M. & Ebrahim, S. (2001). Hypothermia to reduce neurological damage following coronary artery bypass surgery. *Cochrane Database Syst Rev*(1), CD002138.
- Reitan, R. M. & Wolfson, D. (1985). *The Halstead-Reitan Neuropsychological Test Battery*. Tucson: Neuropsychology Press.
- Restrepo, L., Wityk, R. J., Grega, M. A., Borowicz, L., Jr., Barker, P. B., Jacobs, M. A., Beauchamp, N. J., Hillis, A. E. & McKhann, G. M. (2002). Diffusion- and perfusion-weighted magnetic resonance imaging of the brain before and after coronary artery bypass grafting surgery. *Stroke*, 33(12), 2909-2915.
- Reul, J., Weis, J., Jung, A., Willmes, K. & Thron, A. (1995). Central nervous system lesions and cervical disc herniations in amateur divers. *Lancet*, 345(8962), 1403-1405.
- Ringelstein, E. B., Droste, D. W., Babikian, V. L., Evans, D. H., Grosset, D. G., Kaps, M., Markus, H. S., Russell, D. & Siebler, M. (1998). Consensus on microembolus detection by TCD. International Consensus Group on Microembolus Detection. *Stroke*, 29(3), 725-729.
- Roach, G. W., Kanchuger, M., Mangano, C. M., Newman, M., Nussmeier, N., Wolman, R., Aggarwal, A., Marschall, K., Graham, S. H. & Ley, C. (1996). Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perio-

- perative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*, 335(25), 1857-1863.
- Roche-Lexikon-Medizin. (2003). (5. überarbeitete Auflage). München, Wien, Baltimore: Urban & Schwarzberg.
- Roman, G. C., Erkinjuntti, T., Wallin, A., Pantoni, L. & Chui, H. C. (2002). Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet Neurol*, 1(7), 426-436.
- Rosengart, T. K., Sweet, J., Finnin, E. B., Wolfe, P., Cashy, J., Hahn, E., Marymont, J. & Sanborn, T. (2005). Neurocognitive functioning in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery or percutaneous coronary intervention: evidence of impairment before intervention compared with normal controls. *Ann Thorac Surg*, 80(4), 1327-1334; discussion 1334-1325.
- Rosengart, T. K., Sweet, J. J., Finnin, E., Wolfe, P., Cashy, J., Hahn, E., Marymont, J. & Sanborn, T. (2006). Stable cognition after coronary artery bypass grafting: comparisons with percutaneous intervention and normal controls. *Ann Thorac Surg*, 82(2), 597-607.
- Ruff, R. M., Niemann, H., Allen, C. C., Farrow, C. E. & Wylie, T. (1992). The Ruff 2 and 7 Selective Attention Test: a neuropsychological application. *Percept Mot Skills*, 75(3 Pt 2), 1311-1319.
- Sachdev, P. S., Brodaty, H., Valenzuela, M. J., Lorentz, L., Looi, J. C., Wen, W. & Zagami, A. S. (2004). The neuropsychological profile of vascular cognitive impairment in stroke and TIA patients. *Neurology*, 62(6), 912-919.
- Sandau, K. E., Lindquist, R. A., Treat-Jacobson, D. & Savik, K. (2008). Health-related quality of life and subjective neurocognitive function three months after coronary artery bypass graft surgery. *Heart Lung*, 37(3), 161-172.
- Sauren, L. D., la Meir, M., Palmen, M., Severdija, E., van der Veen, F. H., Mess, W. H. & Maessen, J. G. (2007). New ultrasonic radiation reduces cerebral emboli during extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg*, 32(2), 274-280.
- Saville, D. J. (1990). Multiple comparison procedures: the practical solution. *The American Statistician*, 44(2), 174-180.
- Sawrie, S. M. (2002). Analysis of cognitive change: a commentary on Keith et al. (2002). *Neuropsychology*, 16(3), 429-431.
- Scheltens, P. (2003). White matter changes in vascular dementia. In J. Bowler & V. Hachinski (Hrsg.), *Vascular cognitive impairment*. Oxford: Oxford University Press.
- Schmid, C. & Scheld, H. (2006). Bypassoperation. In C. Halhuber (Hrsg.), *Der große TRIAS-Ratgeber Bypassoperation, Ballondilatation, Stents*. Stuttgart: MVS-Medizinverlage.
- Schmitz, C., Weinreich, S., White, J., Oengoeren, I., Schneider, R., Schneider, D., Speth, I., Pohl, C. & Welz, A. (2003). Can particulate extraction from the ascending aorta reduce neurologic injury in cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(6), 1829-1838.
- Schoenburg, M., Baer, J., Schwarz, N., Stolz, E., Kaps, M., Bachmann, G. & Gerriets, T. (2006). EmboDop: insufficient automatic microemboli identification. *Stroke*, 37(2), 342-343.
- Schoenburg, M., Kraus, B., Muehling, A., Taborski, U., Hofmann, H., Erhardt, G., Hein, S., Roth, M., Vogt, P. R., Karliczek, G. F. & Kloevekorn, W. P. (2003). The dynamic air bubble trap reduces cerebral microembolism during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 126(5), 1455-1460.
- Schomerus, H. & Hamster, W. (1982). Probleme der beruflichen Wiedereingliederung bei Patienten mit portokavalem Kreislauf. In W. Tittor, G. Schwalbach & D. Gehring (Hrsg.), *Chronische Lebererkrankungen*. Stuttgart: Thieme.

- Schomerus, H. & Hamster, W. (1998). Neuropsychological aspects of portal-systemic encephalopathy. *Metab Brain Dis*, 13(4), 361-377.
- Schomerus, H., Hamster, W., Blunck, H., Reinhard, U., Mayer, K. & Dolle, W. (1981). Latent portasystemic encephalopathy. I. Nature of cerebral functional defects and their effect on fitness to drive. *Dig Dis Sci*, 26(7), 622-630.
- Schomerus, H., Weißenborn, K., Hamster, W., Rückert, N. & Hecker, H. (1999). *PSE-Syndrom-Test. Psychodiagnostisches Verfahren zur quantitativen Erfassung der (minimalen) portosystemischen Enzephalopathie (PSE)*. Frankfurt: Swets & Zeitlinger B.V., Swets Test Services.
- Schonburg, M., Ziegelhoeffer, T., Kraus, B., Muhling, A., Heidt, M., Taborski, U., Gerriets, T., Roth, M., Hein, S., Urbanek, S. & Klovekorn, W. P. (2006). Reduction of gaseous microembolism during aortic valve replacement using a dynamic bubble trap. *Gen Physiol Biophys*, 25(2), 207-214.
- Schwarz, N. (2002). *Computergestützte neuropsychologische Diagnostik und Lebensqualität bei Patienten mit Leberzirrhose nach transjugulärem intrahepatischen portosystemischen Shunt*. Diplomarbeit, Universität Hamburg.
- Selnes, O. A., Goldsborough, M. A., Borowicz, L. M., Jr., Enger, C., Quaskey, S. A. & McKhann, G. M. (1999). Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem. *Ann Thorac Surg*, 67(6), 1669-1676.
- Selnes, O. A., Goldsborough, M. A., Borowicz, L. M. & McKhann, G. M. (1999). Neurobehavioural sequelae of cardiopulmonary bypass. *Lancet*, 353(9164), 1601-1606.
- Selnes, O. A., Grega, M. A., Borowicz, L. M., Jr., Barry, S., Zeger, S., Baumgartner, W. A. & McKhann, G. M. (2005). Cognitive outcomes three years after coronary artery bypass surgery: a comparison of on-pump coronary artery bypass graft surgery and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg*, 79(4), 1201-1209.
- Selnes, O. A., Grega, M. A., Borowicz, L. M., Jr., Barry, S., Zeger, S. & McKhann, G. M. (2004). Self-reported memory symptoms with coronary artery disease: a prospective study of CABG patients and nonsurgical controls. *Cogn Behav Neurol*, 17(3), 148-156.
- Selnes, O. A., Grega, M. A., Borowicz, L. M., Jr., Royall, R. M., McKhann, G. M. & Baumgartner, W. A. (2003). Cognitive changes with coronary artery disease: a prospective study of coronary artery bypass graft patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg*, 75(5), 1377-1384; discussion 1384-1376.
- Selnes, O. A. & McKhann, G. M. (2005). Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann Neurol*, 57(5), 615-621.
- Selnes, O. A., Royall, R. M., Grega, M. A., Borowicz, L. M., Jr., Quaskey, S. & McKhann, G. M. (2001). Cognitive changes 5 years after coronary artery bypass grafting: is there evidence of late decline? *Arch Neurol*, 58(4), 598-604.
- Selnes, O. A. & Zeger, S. L. (2007). Coronary artery bypass grafting baseline cognitive assessment: essential not optional. *Ann Thorac Surg*, 83(2), 374-376.
- Shaaban, M., Harmer, M. & Vaughan, R. (2000). Serum s100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth*, 85(2), 287-298.
- Singh-Manoux, A., Sabia, S., Lajnef, M., Ferrie, J. E., Nabi, H., Britton, A. R., Marmot, M. G. & Shipley, M. J. (2008). History of coronary heart disease and cognitive performance in midlife: the Whitehall II study. *Eur Heart J*.
- Slade, P., Sanchez, P., Townes, B. & Aldea, G. S. (2001). The use of neurocognitive tests in evaluating the outcome of cardiac surgery: some methodologic considerations. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, 15(1), 4-8.

- Smith, E. E. & Jonides, J. (1997). Working memory: a view from neuroimaging. *Cogn Psychol*, 33, 5-42.
- Smith, G. E. (2002). What is the outcome we seek? A commentary on Keith et al. (2002). *Neuropsychology*, 16(3), 432-433.
- Snyder-Ramos, S. A., Gruhlke, T., Bauer, H., Bauer, M., Luntz, A. P., Motsch, J., Martin, E., Vahl, C. F., Missler, U., Wiesmann, M. & Bottiger, B. W. (2004). Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia*, 59(4), 344-349.
- Spreen, O. & Strauss, E. (1991). *A compendium of neuropsychological tests. Administration, norms and commentary*. New York, Oxford: Oxford University Press.
- Statistisches_Bundesamt. (2007). *Fallpauschalenbezogene Krankenhausstatistik*. [PDF-Online-Dokument]. Verfügbar unter: <http://www.gbe-bund.de> [29.12.2008].
- Stump, D. A., James, R. L. & Murkin, J. M. (2000). Is that outcome different or not? The effect of experimental design and statistics on neurobehavioral outcome studies. *Ann Thorac Surg*, 70, 1782-1785.
- Sturm, W. (1997). Aufmerksamkeitsstörung. In W. Hartje & K. Poeck (Hrsg.), *Klinische Neuropsychologie* (dritte Auflage, S. 283-289). Stuttgart, New York: Thieme.
- Sturm, W. & Willms, K. (1999). *Nonverbaler Lerntest*. Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Stygall, J., Newman, S. P., Fitzgerald, G., Steed, L., Mulligan, K., Arrowsmith, J. E., Pugsley, W., Humphries, S. & Harrison, M. J. (2003). Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychol*, 22(6), 579-586.
- Sylvivris, S., Levi, C., Matalanis, G., Rosalion, A., Buxton, B. F., Mitchell, A., Fitt, G., Harberts, D. B., Saling, M. M. & Tonkin, A. M. (1998). Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg*, 66(5), 1674-1678.
- Taggart, D. P., Bhattacharya, K., Meston, N., Standing, S. J., Kay, J. D., Pillai, R., Johnsson, P. & Westaby, S. (1997). Serum S-100 protein concentration after cardiac surgery: a randomized trial of arterial line filtration. *Eur J Cardiothorac Surg*, 11(4), 645-649.
- Taggart, D. P., Mazel, J. W., Bhattacharya, K., Meston, N., Standing, S. J., Kay, J. D., Pillai, R., Johnsson, P. & Westaby, S. (1997). Comparison of serum S-100 beta levels during CABG and intracardiac operations. *Ann Thorac Surg*, 63(2), 492-496.
- Taylor, K. M. (1998). Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*, 66(5 Suppl), S20-24; discussion S25-28.
- Tewes, M. (1991). *Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene - Revision (HAWIE-R)*. Göttingen: Hogrefe Verlag für Psychologie.
- Thier, P. (2003). Grundlagen zielgerichteter Motorik. In H.-O. Karnath & P. Thier (Hrsg.), *Neuropsychologie*. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Toner, I., Peden, C. J., Hamid, S. K., Newman, S., Taylor, K. M. & Smith, P. L. (1994). Magnetic resonance imaging and neuropsychological changes after coronary artery bypass graft surgery: preliminary findings. *J Neurosurg Anesthesiol*, 6(3), 163-169.
- Toner, I., Taylor, K. M., Newman, S. & Smith, P. L. (1998). Cerebral functional changes following cardiac surgery: Neuropsychological and EEG assessment. *Eur J Cardiothorac Surg*, 13(1), 13-20.

- Urbanek, S. & Tiedtke, H. J. (2002). Improved methods for measurement of gaseous microbubbles during extracorporeal circulation. *Perfusion*, 17(6), 429-434.
- Van Dijk, D., Jansen, E. W., Hijman, R., Nierich, A. P., Diephuis, J. C., Moons, K. G., Lahpor, J. R., Borst, C., Keizer, A. M., Nathoe, H. M., Grobbee, D. E., De Jaegere, P. P. & Kalkman, C. J. (2002). Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *Jama*, 287(11), 1405-1412.
- van Dijk, D., Moons, K. G., Keizer, A. M., Jansen, E. W., Hijman, R., Diephuis, J. C., Borst, C., de Jaegere, P. P., Grobbee, D. E. & Kalkman, C. J. (2004). Association between early and three month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Heart*, 90(4), 431-434.
- Vanninen, R., Aikia, M., Kononen, M., Partanen, K., Tulla, H., Hartikainen, P., Paranen, J., Manninen, H., Enberg, P. & Hippelainen, M. (1998). Subclinical cerebral complications after coronary artery bypass grafting: prospective analysis with magnetic resonance imaging, quantitative electroencephalography, and neuropsychological assessment. *Arch Neurol*, 55(5), 618-627.
- Wahl, W. & Junginger, T. (1999). Postoperative Therapie, Kapitel 13. In L. Koslowski, K.-A. Bushe, T. Junginger & K. Schwemmler (Hrsg.), *Die Chirurgie* (vierte neu überarbeitete Auflage). Stuttgart, New York: Schattauer.
- Wahlgren, N. G. & Ahmed, N. (2004). Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies--the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis*, 17 Suppl 1, 153-166.
- Wahrborg, P., Booth, J. E., Clayton, T., Nugara, F., Pepper, J., Weintraub, W. S., Sigwart, U. & Stables, R. H. (2004). Neuropsychological outcome after percutaneous coronary intervention or coronary artery bypass grafting: results from the Stent or Surgery (SoS) Trial. *Circulation*, 110(22), 3411-3417.
- Wareing, T. H., Davila-Roman, V. G., Barzilai, B., Murphy, S. F. & Kouchoukos, N. T. (1992). Management of the severely atherosclerotic ascending aorta during cardiac operations. A strategy for detection and treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103(3), 453-462.
- Watanabe, A., Tuchida, T., Yata, Y. & Kuwabara, Y. (1995). Evaluation of neuropsychological function in patients with liver cirrhosis with special reference to their driving ability. *Metab Brain Dis*, 10(3), 239-248.
- Wechsler, D. (1945). A standardized memory scale for clinical use. *Journal of Psychology*, 19, 87-95.
- Wechsler, D. (1987). *Wechsler Memory Scale - Revised*. New York: Psychological Cooperation.
- Weiss, S. M. (1966). Psychological adjustment following open-heart surgery. *J Nerv Ment Dis*, 143(4), 363-368.
- Weissenborn, K., Ennen, J. C., Schomerus, H., Ruckert, N. & Hecker, H. (2001). Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol*, 34(5), 768-773.
- Wen, H. M., Mok, V. C., Fan, Y. H., Lam, W. W., Tang, W. K., Wong, A., Huang, R. X. & Wong, K. S. (2004). Effect of white matter changes on cognitive impairment in patients with lacunar infarcts. *Stroke*, 35(8), 1826-1830.
- Westaby, S., Saatvedt, K., White, S., Katsumata, T., van Oeveren, W., Bhatnagar, N. K., Brown, S. & Halligan, P. W. (2000). Is there a relationship between serum S-100beta protein and neuropsychologic dysfunction after cardiopulmonary bypass? *J Thorac Cardiovasc Surg*, 119(1), 132-137.
- Whitaker, D. C., Newman, S. P., Stygall, J., Hope-Wynne, C., Harrison, M. J. & Walesby, R. K. (2004). The effect of leucocyte-depleting arterial line filters on

- cerebral microemboli and neuropsychological outcome following coronary artery bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*, 25(2), 267-274.
- Willcox, T. W., Mitchell, S. J. & Gorman, D. F. (1999). Venous air in the bypass circuit: a source of arterial line emboli exacerbated by vacuum-assisted drainage. *Ann Thorac Surg*, 68(4), 1285-1289.
- Wimmer-Greinecker, G. (2003). Reduction of neurologic complications by intra-aortic filtration in patients undergoing combined intracardiac and CABG procedures. *Eur J Cardiothorac Surg*, 23(2), 159-164.
- Wirth, A. (2004). Lebensstiländerung zur Prävention und Therapie von arteriosklerotischen Krankheiten. *Deutsches Ärzteblatt*, 101(24), A1745-1752.
- Wityk, R. J., Goldsborough, M. A., Hillis, A., Beauchamp, N., Barker, P. B., Borowicz, L. M., Jr. & McKhann, G. M. (2001). Diffusion- and perfusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with neurologic complications after cardiac surgery. *Arch Neurol*, 58(4), 571-576.
- Zamvar, V., Williams, D., Hall, J., Payne, N., Cann, C., Young, K., Karthikeyan, S. & Dunne, J. (2002). Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial. *BMJ*, 325(7375), 1268.
- Zank, S., Wilms, H.-U. & Baltes, M. (1997). Gesundheit und Alter. In R. Schwarzer (Hrsg.), *Gesundheitspsychologie* (Bd. 2. überarbeitete und erweiterte Auflage). Göttingen, Bern, Toronto, Seattle: Hogrefe.

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arterie
AA.	Arterien
ADC	Apparent diffusion coefficient (Diffusionskoeffizient des Wassers)
ACB	Koronararterienbypass; <i>auch</i> : aortocoronarer Bypass
ACVB	Koronararterienvenenbypass; <i>auch</i> : aortocoronarer Venen-Bypass
BIT	Buchstaben-Interferenz-Test (Untertest des Syndromkurztests)
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
CABG	Coronary artery bypass grafting (Koronararterienbypass)
CPB	Cardiopulmonary bypass (kardiopulmonaler Bypass; <i>auch</i> : extrakorporale Zirkulation oder Herz-Lungen-Maschine)
CT	Computertomografie
DBT	Dynamic bubble trap (Dynamische Luftfalle)
DWI	Diffusionsgewichtete Sequenzen der Magnet-Resonanz-Tomografie
EF	Ejektionsfraktionen (Auswurf aus linker Herzkammer)
EKG	Elektrokardiogramm
FDR	False discovery rate
FWIT	Farbe-Wort-Interferenz-Test (<i>auch</i> : Stroop-Test)
HADS-D	Hospital Anxiety and Depression Scale – deutsche Version
HAWI-R	Hamburg Wechsler Intelligenztest – revidierte Version
HDL	High density lipoprotein (Cholesterin)
HLM	Herz-Lungen-Maschine (<i>auch</i> : extrakorporale Zirkulation oder kardiopulmonaler Bypass)
KHK	Koronare Herzkrankheit
LAD	Left anterior descending (linker vorderer absteigender Ast der linken Koronararterie; <i>auch</i> : RIVA)
LCA	Left coronary artery (linke Koronararterie; <i>auch</i> : linker Hauptstamm)
LDL	Low density lipoprotein (Cholesterin)
LIMA	Left internal mammary artery (Brustwandarterie; <i>auch</i> : Arteria mammaria interna oder Arteria thoracica interna)
MRT	Magnet-Resonanz-Tomografie
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NVLT	Nonverbaler Lerntest

PCI	Perkutane Intervention (Herzkatheter)
PTCA	Perkutane transluminale koronare Angioplastie (<i>auch</i> : Ballondilatation)
RCA	Right coronary artery (rechte Koronararterie)
RCX	Ramus circumflexus (herzumfanggreifende Koronararterie, abgehend vom linken Hauptstamm)
RIVA	Ramus interventricularis anterior (linker vorderer absteigender Ast der linken Koronararterie; <i>auch</i> : LAD)
RMAOV	Repeated measure analysis of variance (Varianzanalyse mit Messwiederholung)
S100B	Kalzium-bindendes Protein 100-Beta im Serum
SKT	Syndromkurztest
TCD	Transkranielle Dopplersonografie
V.	Vene
Vv.	Venen
VLMT	Verbaler Lern- und Merkfähigkeitstest
ZNR	Zahlen nachsprechen rückwärts
ZVT	Zahlenverbindungstest

Statistische Symbole und Abkürzungen werden gesondert im methodischen Teil unter 2.9.5 *Statistische Symbole* dargestellt.

Anhang

Ergänzung zu Punkt 3.5.4. im Ergebnisteil

Tabelle A-1 Vollständige Koordinaten unter der Kurve einer ROC-Analyse

Positiv, wenn größer oder gleich* ... $\mu\text{g.l}^{-1}$	Sensitivität	1-Spezifität
-0,971	1,000	1,000
0,039	1,000	0,986
0,063	0,957	0,986
0,080	0,957	0,973
0,084	0,957	0,959
0,087	0,957	0,932
0,090	0,957	0,918
0,102	0,957	0,904
0,113	0,957	0,890
0,121	0,957	0,877
0,130	0,957	0,863
0,136	0,957	0,849
0,139	0,913	0,808
0,142	0,913	0,795
0,146	0,913	0,781
0,149	0,913	0,753
0,151	0,913	0,740
0,154	0,913	0,726
0,158	0,913	0,712
0,160	0,913	0,699
0,164	0,870	0,685
0,171	0,870	0,671
0,179	0,870	0,658
0,186	0,870	0,644
0,194	0,870	0,630
0,199	0,826	0,630
0,203	0,826	0,589
0,208	0,826	0,575
0,210	0,783	0,562
0,214	0,783	0,548
0,217	0,783	0,534
0,220	0,696	0,534
0,224	0,696	0,521
0,227	0,696	0,507

Anhang

0,230	0,652	0,507
0,232	0,652	0,493
0,234	0,609	0,493
0,237	0,609	0,479
0,242	0,609	0,452
0,244	0,609	0,438
0,247	0,565	0,411
0,251	0,565	0,397
0,254	0,565	0,384
0,256	0,565	0,370
0,259	0,522	0,370
0,261	0,522	0,356
0,266	0,522	0,342
0,277	0,522	0,329
0,290	0,522	0,315
0,297	0,522	0,301
0,299	0,522	0,288
0,306	0,478	0,288
0,313	0,478	0,274
0,319	0,478	0,260
0,329	0,478	0,233
0,334	0,478	0,219
0,335	0,478	0,205
0,337	0,478	0,192
0,343	0,435	0,192
0,350	0,391	0,192
0,364	0,391	0,178
0,379	0,391	0,164
0,386	0,391	0,151
0,389	0,391	0,137
0,394	0,348	0,137
0,401	0,348	0,123
0,410	0,348	0,110
0,423	0,304	0,110
0,436	0,261	0,110
0,446	0,261	0,096
0,449	0,217	0,096
0,457	0,217	0,082
0,477	0,174	0,082
0,492	0,174	0,068

Anhang

0,496	0,174	0,055
0,508	0,174	0,041
0,540	0,174	0,027
0,594	0,174	0,014
0,631	0,130	0,014
0,694	0,087	0,014
0,797	0,043	0,014
1,278	0,000	0,014
2,712	0,000	0,000

ENDE TABELLE A-1

* Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinanderfolgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

DESOLATIONS EINSCHÄTZUNGS LISTE (DEL)

Testversion A / B / C

Name:

Geburtsdatum:

Händigkeit: **L** **R**

Testdatum:

I. VIGILANZ: Wach Lethargisch Fluktuierend

II. ORIENTIERUNG (Score 2, 1 oder 0)

		<i>Antwort</i>	<i>Score</i>
A. Person	1. Geburtsd.(1)	_____	___
	2. Alter (2)	_____	___
B. Ort	1. Stadt (2)	_____	___
	2. Institution (z.B. Krankenhaus)(1) Kerckhoff (2)	_____	___
C. Zeit	1. Datum: Tag (1), Monat (1), Jahr (1)	_____	___
	2. Wochentag (1)	_____	___
	3. Zeit innerhalb einer Stunde (1)	_____	___

D. Situation

Wieso sind Sie in Klinik? (1)

Welches Organ? (1)

Was wurde gemacht (z.B. Bypass-OP) (1)

E. Allgemeines

1. Derz. Bundeskanzler (1)

2. Derz. Außenminister (2)

Total score _____

MEDIZINISCHES DATENBLATT

Patientenname _____ Geburtsdatum _____

Körpergröße (m) _____ Körpergewicht (kg) _____ Körperoberfläche(m²) _____

ANAMNESE

Diabetes mellitus ja () nein () > Typ I () oder Typ II () >

Insulinpflichtig ja () nein ()

Hypertonie ja () nein (), behandelt ja () nein ()

PAVK ja () nein ()

Herzinfarkt ja () nein ()

Cholesterin/ Fettstoffwechselstörung ja () nein ()

PRÄ-OPERATIV

Ejektionsfraktionen im letzten Herzecho vor OP (%) _____

OPERATION

OP-Datum _____ OP-Dauer (Min.) _____ HLM-Zeit (Min.) _____

Aorten-Abklemmzeit (Min.) _____

Myokardprotektion (z.B. Bretschneider HTK) _____

Zahl der zentralen Anastomosen _____

Komplikationen (intraoperativ) _____

POST-OPERATIV

Komplikationen (post-operativ)

Körpertemperatur am Post-OP-Testzeitpunkt (Kurve) _____

Liegezeit Intensivstation/ h (Kurve) _____

Liegezeit Überwachungsstation/ h (Kurve) _____

Liegezeit Normalstation/ d (Stationsarzt) _____

Verlegung in

a) Akuthaus () oder in b) Rehaklinik ()

NSE (Labor) _____

S 100 (Labor) _____

PATIENTENFRAGEBOGEN

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient.

Die folgenden Fragen dienen der Dokumentation und Verwaltung unserer Daten. Wir weisen Sie noch mal ausdrücklich darauf hin, dass alle Daten anonym ausgewertet und bei einer Veröffentlichung der Forschungsergebnisse Ihr Name und Ihre Identität nicht in Erscheinung treten werden.

1. Name, Vorname: _____

2. Alter: _____ 3. Geburtsdatum: _____

3. Anschrift/ Straße, Nr.: _____

4. Postleitzahl: _____ 5. Ort: _____

6. Rufnummer (mit Vorwahl): _____

7. Mobiltelefon: _____ 8. Fax: _____

9. E-Mail: _____

(bitte zutreffendes ankreuzen)

10. Schulabschluss:

kein () Hauptschule () Realschule () Abitur ()

11. Ausbildungsabschluss: ja () nein ()

12. Fachhochschul- oder Hochschulabschluss: ja () nein ()

13. Beruf (bitte angeben): _____

(bitte zutreffendes ankreuzen)

14. Nehmen Sie regelmäßig Schlaf- bzw. Beruhigungsmittel? ja () nein ()

15. Nehmen Sie Antidepressiva? ja () nein ()

16. Nehmen Sie andere Psychopharmaka? ja () nein ()

Erklärung

Hiermit erkläre ich: Ich habe die vorgelegte Dissertation „Neuropsychologische Effekte der Koronararterienbypass-Operation unter Einsatz von Mikroembolie-Filtern“ selbständig und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht.

Frankfurt, _____

(Unterschrift)