

Neuropsychologisches Outcome nach  
Koronarer Bypass-Operation unter  
Anwendung einer neuartigen  
Dynamischen Luftfalle  
(dynamic bubble trap)

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin  
des Fachbereichs Humanmedizin  
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von **Gertraut Mathias**  
aus **Hermannstadt, Rumänien**

**Gießen 2003**

Aus dem Medizinischen Zentrum für Chirurgie, Anaesthesiologie und Urologie  
Abteilung Anaesthesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Direktor: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann  
des Universitätsklinikums Gießen

Betreuer: Dr. Renz, Dr. Karliczek, Abteilung für Anaesthesiologie und  
Intensivmedizin der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim

1.Gutachter: Prof. Dr. Dr. h.c. G. Hempelmann  
2.Gutachter: Prof. Dr. M. Kaps

Tag der Disputation: 10.09.2003

**Meinen Eltern gewidmet**

# I. Einleitung..... 6

I.1. Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine und Erforschung der Luftembolisation.....	6
I.2. Neuropsychologische Schäden.....	9
I.3. Minimierung der Luftembolien mittels Luftfalle .....	11

# II. Material und Methoden..... 12

II.1. Übersicht der Methoden .....	12
II.2. Juristische und wissenschaftliche Form der Studie.....	12
II.3. Auswahl der Patienten.....	13
II.3.1. Einschlusskriterien, Voraussetzungen .....	13
II.3.2. Ausschlusskriterien.....	13
II.4. Anästhesiologische Methode.....	14
II.5. Operative Methode und intensivmedizinisches Vorgehen .....	15
II.5.1. Operative Methode .....	15
II.5.2. Intensivmedizinisches Vorgehen .....	16
II.6. Laboruntersuchung von Protein S100 im Serum als Indikator für neurologische Schäden.....	16
II.7. Extrakorporale Zirkulation einschließlich Anwendung der Dynamischen Luftfalle (DBT) .....	17
II.8. Beschreibung der Dynamischen Luftfalle (DBT).....	19
II.8.1. Verum-Form .....	19
II.8.2. Bisherige experimentelle und klinische Untersuchung.....	20
II.8.3. Placebo-Form der Dynamischen Luftfalle (DBT).....	20
II.8.4. Randomisierungsverfahren.....	21
II.9. Zusammenfassende Beschreibung des Syndrom-Kurz-Tests (SKT) nach Hellmut Erzigkeit .....	21
II.9.1. Entwicklung und Anwendbarkeit.....	21
II.9.2. Auswahl eines kognitiven Tests.....	22
II.9.3. Praktische Durchführung.....	22
II.9.4. Testauswertung .....	23
II.9.5. Beurteilung des Intelligenzniveaus .....	24
II.9.6. Interpretation des Testergebnisses .....	24
II.9.7. Anwendung des SKT im Rahmen der Studie.....	25
II.10. Datenerfassung und Dokumentation.....	28
II.10.1. Datenquellen .....	28
II.10.2. Protokollierung der erhobenen Daten .....	29
II.11. Statistische Auswertung .....	29
II.12. Hilfsmittel und Computerprogramme zur Datenverarbeitung und Texterstellung .....	29

# III. Ergebnisse ..... 30

III.1. Anzahl der Studienpatienten, Drop-outs .....	30
III.2. Untersuchung der Gruppenvergleichbarkeit und Untersuchungsgleichheit, Quantifizierung der Bläschenreduktion.....	32
III.2.1. Personenbezogene Daten .....	32
III.2.2. Operationszeiten .....	34
III.2.3. Perfusionsdaten der Herz-Lungen-Maschine .....	35
III.2.4. Präoperative Laborergebnisse für S100.....	36
III.2.5. Präoperative Ergebnisse des Syndrom-Kurz-Tests.....	37
III.2.6. Bläschen-Messung und Effizienz der DBT.....	37
III.3. Untersuchung der Prüfparameter auf Signifikanz.....	40

III.3.1. SKT-Auswertung.....	41
III.3.2. Klinisches und neurologisches Outcome.....	43
III.3.3. S100-Auswertung.....	46
III.4. Prüfung der Auswirkungen anderer zur Diskussion stehender Parameter.....	48
III.4.1. Prüfung der Verminderung der Mikrobläschenzahl durch Monitoring.....	48
III.4.2. Veränderung der SKT-Wert-Differenz durch Monitoringeffekte .....	49
III.4.3. Abhängigkeit der SKT-Wert-Differenz vom Alter .....	50
III.4.4. Abhängigkeit der SKT-Wert-Differenz von der Perfusionsdauer .....	51
III.5. Qualitative Analyse .....	51
III.5.1. Auffällige Verläufe.....	51
III.5.2. Korrelation der qualitativ auffälligen Verläufe mit dem Alter .....	53

## IV. Diskussion..... 54

IV.1. Diskussion von Material und Methoden.....	54
IV.1.1. Doppelblindheit.....	54
IV.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien .....	55
IV.1.3. Therapiestandards .....	55
IV.1.4. Labordiagnostik.....	56
IV.1.5. Perfusionsregime.....	56
IV.1.6. Neuropsychologisches Testverfahren.....	58
IV.1.7. Erhebung eines neurologischen Gradings .....	62
IV.2. Diskussion der Ergebnisse.....	63
IV.2.1. Vergleichbarkeit und Untersuchungsgleichheit der Gruppen .....	63
IV.2.2. Signifikanz von Gruppenunterschieden .....	64
IV.2.3. Pathologische Laborwerte und Korrelation mit auffälligen postoperativen SKT-Werten.....	65
IV.2.4. Auswirkung von intraoperativem Monitoring im Sinne eines Lerneffektes .....	66
IV.2.5. Assoziation auffälliger postoperativer Ergebnisse mit dem Alter.....	67
IV.2.6. Assoziation auffälliger Ergebnisse mit der Perfusionsdauer.....	67
IV.2.7. Assoziation präoperativ auffälliger Psyche mit postoperativ auffälligen SKT-Ergebnissen .....	68
IV.3. Pathologie der Enzephalopathie .....	68
IV.3.1. Literaturanalyse zur Definition und Abgrenzung des untersuchten Krankheitsbildes.....	68
IV.3.2. Apoplex .....	69
IV.3.3. Enzephalopathie .....	70
IV.3.4. Histologie und Pathomechanismus der zerebralen Mikroembolie.....	71
IV.4. Perioperatives Neuromonitoring und postoperatives Outcome .....	72
IV.4.1. Perioperatives Neuromonitoring.....	73
IV.4.2. Postoperatives Outcome.....	74

## V. Zusammenfassung..... 75

## VI. Tabellarischer Anhang ..... 76

VI.1. Ergebnistabelle .....	76
VI.2. Tabelle zur SKT-Auswertung .....	80

## VII. Literaturverzeichnis ..... 81

# I. Einleitung

Seit Einführung der extrakorporalen Zirkulation in den frühen 60er Jahren sind neurologische und neuropsychologische Komplikationen als reversible und irreversible Folgeschäden nach herzchirurgischen Eingriffen bekannt. Zerebrale Schäden mussten in erheblichem Umfang in den Anfängen der Herzchirurgie als bekannte Komplikation der extrakorporalen Zirkulation in Kauf genommen werden und verhinderten nicht selten das Überleben nach Herzoperationen.

Durch Fortschritte in der Technik der Herz-Lungen-Maschine innerhalb der vergangenen fünfzig Jahre konnten wesentliche Verbesserungen im postoperativen Verlauf der Patienten erzielt werden. Dem inzwischen erreichten hohen medizintechnischen Standard für herzchirurgische Eingriffe zum Trotz sind neurologische und neuropsychologische Komplikationen jedoch nach wie vor eine häufige postoperative Erscheinung.

Einer der pathophysiologischen Mechanismen für zerebrale Schäden ist aus aktueller Einschätzung die Luftembolisation, gerade auch als Mikroembolisation mit Bläschen durchmessern ab 10µm. Diese werden durch die Umwälzung und Durchmischung des Blutes in der extrakorporalen Zirkulation in großer Zahl generiert, sind durch die Viskosität des Blutes sehr stabil und könnten bei Reinfusion in den Körperkreislauf diffuse mikrovaskuläre Schäden, unter anderem gerade in der zerebralen Zirkulation, verursachen.

Ein kurzer Rückblick in die Geschichte der extrakorporalen Zirkulation unter besonderer Berücksichtigung der Luftembolisation, der bisher ergriffenen Gegenmaßnahmen und der beobachteten neuropsychologischen Komplikationen illustriert die bisherige Entwicklung<sup>1</sup>.

## I.1. Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine und Erforschung der Luftembolisation

Frühe herzchirurgische Eingriffe wie z.B. die Cardiolyse (1898), die pulmonale Embolektomie (1908), die Ligatur des Ductus arteriosus Botalli (1938), die Resektion einer Aortenisthmusstenose (1945) erfolgten am schlagenden Herzen, also bei bestehender Zirkulation und unter den hierdurch bedingten operativen Einschränkungen. Ein wesentliches Operationsrisiko stellte damals der Blutverlust dar; schließlich existierten erst seit 1920 Blutbanken. Auch die intraoperative Beatmung bei eröffnetem Thorax stellte ein Problem dar, welches erst nach Einführung des Endotrachealtubus (1924) gelöst wurde.

Die Herzchirurgie wurde nach dem 2. Weltkrieg vorrangig im angloamerikanischen Raum weiterentwickelt; es ergaben sich nun neue Optionen im kurzfristigen, durch Oberflächen-Hypothermie erzielten Kreislaufstillstand (Bigelow 1950). Erstmals konnte unter Eröffnung der Herzhöhlen operiert werden (Korrektur des Vorhofseptumdefektes 1952, der Mitralklappenstenose 1954).

Nach Operationen mit Kreislaufstillstand in Hypothermie von 29 °C zeigten sich jedoch gehäuft neurologische Komplikationen, bedingt durch die zeitlich limitierte Ischämie-Toleranz des Gehirns. Das Verfahren eignete sich nur für Herzfehler, die innerhalb von wenigen, maximal von 15 Minuten korrigierbar waren. Als Ursache von postoperativen neurologischen Schäden galt eindeutig die Hirnischämie während des Kreislaufstillstandes; ein intraoperatives embolisches Geschehen erschien unter den damaligen Operationsbedingungen zumindest als zweitrangiges Problem. Das Risiko einer makroskopischen Luftembolie bei Operationen an den herznahen Gefäßen war den Operateuren jedoch bekannt, es wurde nach Möglichkeit durch geeignete chirurgische Technik umgangen.

Nach jahrelangen theoretische Vorarbeiten (Gibbon et al. seit 1935) und mithilfe der Erfahrungen aus der Hämodialyse (seit 1944), aber auch neben mehreren alternativen Versuchen (1952 als Linksherz-Bypass, 1954 als Cross-Circulation), erfolgten dann erste Operationen am eröffneten Herzen unter extrakorporaler Zirkulation mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (Gibbon 1953).

Diese Neuerung ermöglichte die Durchführung von schrittweise längeren Operationen unter Aufrechterhaltung des Kreislaufes. Nach Etablierung systematischer herzchirurgischer Techniken konnten innerhalb weniger Jahre die wesentlichen kardialen Fehlbildungen operiert werden. Die Oxygenierung wurde hierbei in den Anfängen durch Oberflächen-Vergrößerung mithilfe großer sauerstoffüberströmter Platten- oder Filmoxygenatoren erreicht.

Den großen Hoffnungen auf die Herz-Lungen-Maschine zum Trotz gab es jedoch bald erste Berichte über neurologische Komplikationen auch nach Operationen unter Aufrechterhaltung der Zirkulation<sup>2</sup>. Es stellte sich heraus, dass durch den alleinigen Ersatz der Herz- und Lungenfunktion noch keine optimale Organperfusion zu erzielen war, da der extrakorporale Kreislauf unter Normothermie eine dem Kreislaufchock sehr ähnliche Situation bewirkte. Erst mit der Einführung der kontrollierten Hypothermie und der schnelleren Abkühlung durch Wärmeaustauscher ließen sich dann die Perfusionsergebnisse verbessern (Sealy 1958). Rückblickend wurde dies als "erste Eiszeit"<sup>3</sup> bezeichnet.

Die bis heute gültige Option war nun eine Kombination von temporärem Ersatz der Herz-Lungen-Funktion und effizienter konvektiver Kühlung (anfangs z.T. in Kombination mit der Oberflächenkühlung). Die Abkühlung erreichte im Routinefall die mäßige Hypothermie von 28 °C und war je nach chirurgischer Notwendigkeit modifizierbar bis zu tiefer Hypothermie von 18 °C, um dann bis zu 60 min lange Phasen mit völligem Kreislaufstillstand durchzuführen und die limitierende zerebrale Ischämie-Toleranz so maximal auszudehnen.

Seit 1967 wurde zuerst in den Vereinigten Staaten zur Therapie der koronaren Herzkrankheit die operative Revaskularisation per aorto-koronarem Venenbypass praktiziert. Besonders diese Operationsmethode bedingte bald einen sprunghaften Anstieg der Operationszahlen, und es kamen aus Gründen der Praktikabilität zunehmend die Anfang der 70er Jahre entwickelten Gasdispersionsoxygenatoren, die sogenannten Bubble-Oxygenatoren, zur Anwendung. Zur Oberflächenvergrößerung wurde hier die direkte Durchmischung von Blut und Sauerstoff angewandt. Zwei große Vorteile der Bubble-Oxygenatoren gegenüber den aufwändig zu reinigenden Plattenoxygenatoren waren, dass sie als Einmalmaterial weniger arbeitsintensiv waren, und eine quantitativ höhere Sauerstoffanreicherung bewirkten.

Gerade die Oxygenierungstechnik der Bubble-Oxygenatoren bewirkte nun mit zunehmender Einsatzdauer und deren offensichtlich werdenden Nachteilen erstmals eine Diskussion über luftförmige Mikroembolisation als potentiellen pathologischen Mechanismus. Denn neben der beobachteten verstärkten Hämolyse und Denaturierung von Lipiden und Proteinen verursachte das direkte Einblasen des Sauerstoffs die Entstehung von zahlreichen schwer herauszufilternden Luftblasen. Dies war ein erster Hinweis auf eine mögliche schädigende Wirkung von Luftembolien, gerade in mikroskopisch feiner Verteilung.

Es wurde nach einer Möglichkeit gesucht, den Gasaustausch nicht durch direkten Blut-Gaskontakt, sondern nach dem Vorbild der Lungenphysiologie über gaspermeable wasserdichte Membranen zu erreichen. Dafür standen ab 1968 geeignete Kunststoff-Membranen zur Verfügung, sodass sich in der Folgezeit Membranoxygenatoren als entscheidende hämatologische Verbesserung der Perfusionstechnik durchsetzten. Zusätzlich wurden Mikroporen-Filter aus Kunststoff zur Anwendung zwischen Oxygenator und arterieller Linie entwickelt.

Durch beide Verfahren konnte eine Reduktion der reinfundierten gasförmigen und festen Mikroemboli erreicht werden. Bei Anwendung von Mikroporenfiltern konnte per Studie dann

tatsächlich eine signifikante klinische Verbesserung des postoperativen neuropsychologischen Outcomes gezeigt werden<sup>4</sup>. Dieses Ergebnis demonstriert die eindeutige Beteiligung der Mikroembolisation am pathologischen Geschehen, differenziert jedoch noch nicht nach fester oder luftförmiger Konsistenz der Emboli.

Neben dem Pathomechanismus der Luftembolie wurden seit den 70er Jahren einige andere Ansätze zur Optimierung der extrakorporalen Zirkulation verfolgt. Mit der zunehmenden Erforschung des Gerinnungssystems (1964-1966) und nachfolgend des Kallikrein-Kinin-Systems, der Fibrinolyse und des Komplementsystems wuchs z.B. das Verständnis für die Pathophysiologie und Gerinnungsaktivierung durch extrakorporale Oberflächen.

Die Auswirkungen der folgenden miteinander kombinierten Pathomechanismen konnten im Verlauf durch einige (standardmäßige und auch experimentelle) Verbesserungsansätze minimiert werden.

### **Verbesserungen auf dem Gebiet der Perfusionstechnik:**

- Die Gerinnungsaktivierung wurde minimiert durch die Entwicklung möglichst biokompatibler Kunststoffe für die HLM-Oberflächen, durch spezielle Coatingverfahren mit gebundenem Heparin und durch den Einsatz von Membranoxygenatoren, zudem durch Anwendung des Antifibrinolytikums Aprotinin<sup>5</sup>.

- Die Mikroembolisation von Kalk, Lipidteilen, thrombotischem Material, Abrieb und Chemikalien (z.B. Entschäumer, Weichmacher) konnte reduziert werden durch strenge Qualitätsstandards für die verwendeten Materialien, durch Anwendung von Membranoxygenatoren und arteriellen Mikroporenfiltern. Zum Standard gehört die CO<sub>2</sub>-Vorbehandlung der Herz-Lungen-Maschine zur Verringerung der Luftembolisation. Eine restriktive Steuerung der Flow-Werte steht als prophylaktische Maßnahme zur Minimierung der insgesamt über die Zeit transportierten Emboli-Menge zur Diskussion. Der notwendige Blutfluss an der Herz-Lungen-Maschine liegt jedoch temperaturabhängig zwischen 1,8 - 2,4 l/min/m<sup>2</sup> Körperoberfläche und ist wegen des limitierenden Faktors der zerebralen Ischämietoleranz nur unter tiefer Hypothermie weiter reduzierbar.

- Die Steuerung des Säure-Basen-Haushaltes während der extrakorporalen Zirkulation bei milder Hypothermie erfolgt standardmäßig nach der nicht temperaturkorrigierten  $\alpha$ -stat-Methode der Blutgasanalyse, die sich als vorteilhaft im Vergleich zum temperaturkorrigierten ph-stat-Verfahren erwiesen hat<sup>6</sup>, da sie eine druckpassive zerebrale Hyperperfusion durch relative Hyperkapnie vermeidet<sup>7</sup>.

- Die Traumatisierung der korpuskulären Blutbestandteile bzw. die Denaturierung von Proteinen kann reduziert werden durch die Vermeidung hoher Perfusionsdrucke und die Anwendung von Membranoxygenatoren und Zentrifugalpumpen, und soweit möglich durch Verkürzung der Perfusionszeit<sup>8</sup>.

- Eine poststenotische zerebrale Hypoperfusion kann evtl. vermieden werden durch Sicherung von arteriellen Mindestdrücken über 50 mmHg während der Perfusion, gerade bei schlechtem Gefäßstatus des Patienten (infolge Diabetes bzw. Gefäßkrankheit). Aktuelle Ansätze zur Verbesserung wie z.B. die pulsatile Perfusion stehen noch zur Diskussion<sup>8</sup>.

- Um die Optimierung der Perfusionstemperatur wurden über Jahrzehnte kontroverse Diskussionen sowohl im Hinblick auf die Myokardprotektion als auch auf die Neuroprotektion geführt, dies zeigt ein zusammenfassender Artikel "Normothermie versus Hypothermie"<sup>3</sup>. Aus schlechten Erfahrungen mit der Extrakorporalen Zirkulation (EKZ) in Normothermie (ca. 35 °C) resultierte demzufolge unter anderem die Entwicklung der selektiven kalten Kardioplegie über die Koronarien (Bretschneider 1979). Eine allgemeine Tendenz zur EKZ in mäßiger Hypothermie, u.a. wegen der verbesserten Neuroprotektion, zeigte sich in den folgenden Jahren; in der oben genannten Zusammenfassung wurde dies als eine "zweiten Eiszeit" bezeichnet.

Dem widersprechend existieren jedoch neuere Hinweise dafür, dass es infolge einer kritischen jugularvenösen O<sub>2</sub>-Entsättigung in der Wiederaufwärmphase zu einem verschlechterten neuropsychologischen Outcome kommen kann<sup>9</sup>.

### **Verbesserungen auf dem Gebiet der Operationstechnik:**

Entscheidenden, jedoch schwer quantifizierbaren Einfluss auf das neurologische und neuropsychologische Outcome hat die Vermeidung von makroskopischen festen und luftförmigen Emboli durch eine geeignete Operationstechnik. Bei atheromatös verkalkter Aorta wurde zur Embolievermeidung vor Setzen der Aortenklamme die intraoperative transösophageale Echokardiographie<sup>10</sup>, eine Minimierung der Manipulation und gegebenenfalls der Verzicht auf das Abklemmen empfohlen. Die Embolisation von Luft (v.a. nach Eröffnung der Herzhöhlen) soll durch sorgfältiges Entlüften noch vor Einsetzen der Herzauswurfarbeit vermieden werden<sup>11</sup>.

Zerebrale Hyperperfusion durch anatomische Varianten der kanülierten Aorta oder eine ungleichmäßige Strömung aus der Aortenkanüle in Richtung der Arteria innominata bzw. des Truncus brachiocephalicus können gravierende ZNS-Schäden verursachen; diese zerebrale Hyperperfusion kann detektiert werden anhand ihrer klinischen Zeichen, durch unerwartet niedrige Systemdrücke, oder durch Monitoring des intrazerebralen Flows mithilfe des transkraniellen Dopplers<sup>12</sup>.

### **Zusammenfassung:**

Die Kausalität der neuropsychologischen Folgeschäden nach Koronarbypass-Operationen unter Verwendung der extrakorporalen Zirkulation bei milder (33 – 35 °C) bis gemäßigter (28 – 30 °C) Hypothermie ist bis heute nicht definitiv geklärt.

Während auf chirurgischem Gebiet eindeutige Handlungsanweisungen zur Embolievermeidung und somit zur Neuroprotektion gegeben werden können, ist zur Optimierung der Perfusionstechnik die Diskussion kontrovers, z.B. was den Hypothermiegrad, den Perfusionsdruck, die Flow-Werte betrifft.

Einige Pathomechanismen wie die Gerinnungsaktivierung und Mikroembolisation können als Konsequenzen der extrakorporalen Behandlung höchstens auf ein gewisses Niveau minimiert, jedoch nie ganz vermieden werden; sie bedürfen weiterer Quantifizierung durch geeignetes anästhesiologisches und perfusionstechnisches Monitoring.

In der bisherigen Diskussion zur Optimierung der extrakorporalen Zirkulation hat die Mikroembolisation sowohl von festen als auch gasförmigen Partikeln in mehrfachem Kontext eine zentrale Bedeutung und wird übereinstimmend als für das neuropsychologische Outcome sehr bedeutsam eingeschätzt. In bisherigen Studien gelingt jedoch meist keine Differenzierung nach fester oder gasförmiger Konsistenz der Embolisation.

Im Rahmen dieser Arbeit sollen nun die luftförmigen Mikroembolien und ihr Einfluss auf das frühe postoperative neuropsychologische Outcome untersucht werden.

## **I.2. Neuropsychologische Schäden**

Nachdem aus der Anfangszeit der Herzchirurgie schon einzelne Kasuistiken über neurologische Auffälligkeiten existierten<sup>2</sup>, kann man seit den 60er Jahren eine beginnende Erforschung der neurologischen Folgeschäden nach extrakorporaler Zirkulation verzeichnen, parallel zum zunehmenden Wissensstand der Pathophysiologie.

Von Gilmann<sup>13</sup> (1965) wurden herzchirurgische Patienten postoperativ neuropsychologischen Untersuchungen unterworfen. Er fand bei etwa einem Drittel der Patienten Störungen der Hirnfunktion, die er als "Störungen der intellektuellen Funktion einschließlich Sprechen und Rechnen" beschrieb.

In den 70er Jahren untersuchten Sachdev et al.<sup>14</sup> und Frank et al.<sup>15</sup> die neuropsychologischen Störungen nach Herz-Lungen-Maschine systematisch; durch fehlende Standardisierung in dem verwandten Testverfahren, dem Zeitpunkt der Untersuchung sowie dem chirurgischen und technischen Vorgehen kamen sie zu stark (von 0 % bis 100 %) variierenden Inzidenzen.

Beide Studien bezogen sich auf neurologische Schäden nach Operationen unter Eröffnung der Herzhöhlen, als ein Aspekt des Post-Kardiotomie-Syndromes, da diese Operationen damals einen großen Teil der Herzoperationen ausmachten, und die auftretenden Veränderungen häufig und auffällig waren. Man vermutete als Ursache die arterielle Embolisation sowohl von festen Partikeln als auch von Luft.

Seit den 80er Jahren wurden vermehrt Arbeiten über das neuropsychologische Outcome nach Herzoperationen publiziert, mit inzwischen verbesserten chirurgischen und anästhesiologischen Techniken, die sich z.B. in der seither gesunkenen postoperativen Letalität durch Apoplex spiegeln<sup>16</sup>.

In diesem Zeitraum nahm die Aufmerksamkeit gerade für dezente neuropsychologische Defizite zu. So erwähnten Borowicz et al.<sup>17</sup> in einem sehr faktenreichen Review auf die Jahre 1980 bis 1994 nicht weniger als 35 Studien zum Thema kognitive Störungen nach Herzoperation. Die Inzidenz für kurzzeitige Störungen (bis zwei Wochen postoperativ) bewegte sich in den betrachteten Studien zwischen 26 % und 79 %, während diejenige für längerfristige Störungen (mehr als 1 Monat postoperativ) zwischen 0 % und 37 % rangierte. Der mit der größten Konsistenz erwähnte Faktor für kognitive Verschlechterungen nach Herzoperationen war das Lebensalter des Patienten. Dieses erhöhte sich im zeitlichen Verlauf der betrachteten Studien mit zunehmendem Fortschritt der Operations- und Anästhesietechnik ständig. Durch die Entwicklung der interventionellen Kardiologie wurden frühe Stadien der koronaren Herzkrankheit therapierbar und somit erst zum späteren Zeitpunkt operationspflichtig. Mit höherem Alter nahm jedoch zwangsläufig der Schweregrad internistischer Begleiterkrankungen, so auch der Gefäßkrankheit im zerebrovaskulären Stromgebiet, zu. Darum seien Studien aus verschiedenen Jahrzehnten laut Borowicz et al. nur eingeschränkt vergleichbar. Dazu nennt er folgende Zahlen: das Durchschnittsalter von Patienten zur koronaren Bypass-Operation (CABG) in den USA erhöhte sich zwischen 1974 und 1994 von 52 auf 64 Jahre. 1996 war ein Drittel der Patienten älter als 70 Jahre<sup>17</sup>. (In der Kerckhoff-Klinik betrug zum Vergleich das Durchschnittsalter der bypass-operierten Patienten im Jahr 1999 bereits 66,2 Jahre<sup>18</sup>.) Gerade Patienten über 70 Jahren haben laut Borowicz et al. ein erhöhtes Risiko für postoperative kognitive Beeinträchtigungen.

In einer Übersicht von McLean et al.<sup>3</sup> wird die Inzidenz für schwere neurologische Komplikationen (z.B. Apoplex) nach Herzoperationen mit 1,5 % bis 5 % angegeben, für die Häufigkeit von neuropsychiatrischen Dysfunktionen hingegen werden Angaben von 40 % bis 50 % gemacht. Diese subtilere Form der Beeinträchtigung erleidet auch nach diesem Autor ein erheblicher Anteil der Patienten.

Clark et al.<sup>11</sup> zeigten in einer aktuellen Untersuchung, dass lediglich ca. 8 % aller Patienten nach Koronarbypass-Operation eine klinisch definierte ZNS-Symptomatik (Verhaltensauffälligkeit, Enzephalopathie oder Apoplex) hatten, jedoch ein viel höherer Prozentsatz der Patienten in der frühen postoperativen Phase von typischen neuropsychologischen Störungen betroffen war: Gedächtnisstörungen (73 %), Verständnisschwierigkeiten (49 %), Konzentrationsschwäche (46 %) und verminderte Fähigkeit, komplexe Vorgänge zu erfassen (44 %).

Die aktuelle Inzidenz für Apoplex nach Herzoperationen wird übereinstimmend auf einem niedrigen Stand von 1 % bis 4 %<sup>19</sup> bzw. 5 %<sup>17</sup> angegeben, dank der Verbesserungen der Operations- und Perfusionstechnik innerhalb der letzten Jahrzehnte.

Neuropsychologische Folgeschäden sind im Gegensatz zum Apoplex jedoch eine sehr häufige Komplikation nach Operationen mit der Herz-Lungen-Maschine, die Konsequenzen im Alltag

sind langanhaltend und ernst zu nehmend. Es kann im Einzelfall Monate dauern bis eine Normalisierung eintritt, eine partielle Persistenz der Symptome ist nicht auszuschließen. Auch wenn es sich relativ selten um schwere, neurologisch definierte Störungen handelt, sind die Betroffenen in ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit doch stark beeinträchtigt.

Das erhöhte Durchschnittsalter der Patienten und die zunehmende Multimorbidität bewirkt ein deutlich erhöhtes Risiko für postoperative kognitive Beeinträchtigungen und erfordert effektive Methoden der intraoperativen Neuroprotektion und des Neuromonitorings.

### I.3. Minimierung der Luftembolien mittels Luftfalle

Im Rahmen einer Studie zu einer neuartigen dynamischen Luftfalle (dynamic bubble trap oder DBT, zur Zeit im Stadium II der klinischen Wirksamkeitsprüfung an kleineren Patientengruppen) untersuchten wir, inwiefern eine messbar verringerte Belastung des Patienten mit luftförmigen Mikroemboli ( $<40\ \mu\text{m}$ ) zu einer Verbesserung des postoperativen neuropsychologischen Verlaufs führen würde.

Die Ursache für die Entstehung von Mikrobläschen liegt in der Tätigkeit der Herz-Lungen-Maschine (HLM) selbst<sup>20</sup>, also im Ansaugen, Umwälzen, Durchmischen, und in der viskösen, schaumkonservierenden Beschaffenheit des Blutes. Zur Reduktion von Mikroembolien wird inzwischen in den meisten Herzzentren routinemäßig in der arteriellen Linie der HLM ein Mikroporenfilter angewendet, der die Partikel und Bläschen größer als  $40\ \mu\text{m}$  wesentlich reduziert. Alle Partikel, unter anderem auch Luftbläschen, die kleiner als  $40\ \mu\text{m}$  sind, können jedoch immer noch ungehindert passieren und mit dem Blutstrom arteriell reinfundiert werden.

Die dynamic bubble trap (DBT) vermag den Anteil der Mikrobläschen kleiner als  $40\ \mu\text{m}$ , die den arteriellen Filter ungehindert passieren, noch einmal wesentlich zu reduzieren, indem sie das Prinzip der Zentrifuge anwendet: Wenn das Blut durch die DBT fließt, die zwischen arteriellem Filter und arterieller Kanüle platziert ist, wird es in eine Drehbewegung versetzt. Die Mikrobläschen sammeln sich daraufhin im zentralen Blutstrom, der separiert und in das Kardiotomie-Reservoir zurückgeführt wird. Der Anteil reinfundierter Mikrobläschen wird so wesentlich vermindert.

In-vitro-Experimente<sup>21</sup> konnten zeigen, dass die Effizienz der DBT bei der Bläschenreduktion ca. 70 % beträgt, und dass ihre Anwendung in der Herz-Lungen-Maschine wesentliche Parameter der Hämokompatibilität nicht signifikant verändert. In der bisherigen experimentellen Erprobung am Patienten (siehe II.8., Material und Methoden) wurde für die DBT eine rein physikalische Effizienz der Bläschenreduktion gezeigt, die abhängig von Bläschengröße, Bläschenzahl und Flow-Werten Werte zwischen 40 % und 97 % erreicht.

Im Rahmen dieser Arbeit soll nun untersucht werden, ob diese signifikante Reduktion der luftförmigen Mikroembolien eine objektivierbare Verbesserung im postoperativen kognitiven Outcome der Patienten bewirkt. Dies soll durch Vergleich kognitiver Fähigkeiten mithilfe eines neuropsychologischen Tests (bei orientierender neurologischer Einstufung) präoperativ und in der frühen postoperativen Phase geprüft werden.

Als neuropsychologisches Testverfahren wurde der Syndrom-Kurz-Test (kurz SKT) nach Erzigkeit<sup>22</sup> gewählt. Dieser Test ist in unserer Klinik als valides und praktikables Instrument zur neuropsychologischen Untersuchung vor allem in der frühen postoperativen Phase schon für andere Fragestellungen verwendet worden, da er dem frisch operierten Patienten keine unzumutbaren Anstrengungen abverlangt und daher auf gute Compliance stößt. Er hat sich für einen Einsatz am Krankenbett aufgrund seines unkomplizierten Handlings als sehr geeignet erwiesen.

## II. Material und Methoden

### II.1. Übersicht der Methoden

Ziel der Studie ist laut Studienantrag<sup>23</sup> zu untersuchen, ob durch die Verwendung der DBT

1. die Gehirnschädigung reduziert werden kann, die durch die Mikrobläschen verursacht wird (Untersuchungsmittel: Labor prä-, peri- und postoperativ auf Protein S100 als Hirnschädigungsmarker; prä- und postoperative neuropsychologische Testung),
2. die Anzahl von Mikrobläschen, die dem Kreislauf des Patienten zugeführt werden, wesentlich verringert werden kann (Untersuchungsmittel: Messparameter an der Herz-Lungen-Maschine),
3. die Anzahl der HITS (high transient signals) vermindert werden kann, die während der extrakorporalen Zirkulation durch Anwendung einer intrakraniellen Ultraschallmessmethode registriert wird.

Fragestellung 1 ist hierbei das Primärstudienziel.

Unser Anteil an der Studie ist ausschließlich die kognitive Untersuchung präoperativ und in der frühen postoperativen Phase mit Hilfe eines neuropsychologischen Tests (Syndrom-Kurz-Test nach Erzigkeit<sup>22</sup>) bei orientierender neurologischer Einstufung.

Die Laborergebnisse für Protein S100 als Hirnschädigungsmarker und die kardiotechnischen Messdaten wurden uns nachträglich freundlicherweise zugänglich gemacht, um nach Korrelationen mit unseren Ergebnissen für das neuropsychologische Outcome zu suchen.

Die dritte Fragestellung (dopplersonographische Messung der mikroembolischen Signale in der Arteria cerebri media) findet hier keine Erwähnung, da die Ergebnisse Gegenstand einer gesonderten Dissertation sind.

### II.2. Juristische und wissenschaftliche Form der Studie

Die Studie zur dynamic bubble trap (DBT)<sup>24</sup> soll der klinischen Erprobung und späteren Zulassung des neu entwickelten medizintechnischen Gerätes dienen. Vor Studienbeginn wurde ein entsprechender Antrag<sup>23</sup> von dem verantwortlichen Studienleiter gestellt und von der zuständigen Ethik-Kommission genehmigt. Darin wurden gleichbleibende Untersucher<sup>25</sup> definiert, um eine bestmögliche Vergleichbarkeit der Daten zu gewährleisten.

Nach den im Studienantrag gemachten Angaben erfüllt die Vorgehensweise die Bedingungen einer prospektiven, kontrollierten, randomisierten Studie an  $n = 50$  Patienten. Die vorgenommene Fallzahlabstschätzung wurde aufgrund der Erwartungswerte der Absenkung der S100-Konzentrationen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p < 0,05$  vorgenommen. Formal handelt es sich um eine therapeutische Prüfung eines neu entwickelten diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens nach dem Medizinproduktegesetz. Durch die Anwendung der DBT sind nach Studienantrag keine typischen Nebenwirkungen oder Komplikationen, insbesondere keine pharmakologischen oder toxikologischen Risiken, zu erwarten. Es besteht für die Studienpatienten ein spezieller Versicherungsschutz. Über das gesamte Vorgehen werden potentielle Studienpatienten mittels eines Informationsblattes vorab in Kenntnis gesetzt, es wird innerhalb der chirurgischen Aufklärung besprochen und die Einverständniserklärung dokumentiert.

Die neurologische Anamnese und neuropsychologische Untersuchung ist im Antrag zur Studienbewilligung nicht eigens erwähnt, kann jedoch als nicht wesentliche Belastung des Patienten verstanden werden. Die neuropsychologischen Untersuchung mittels Test und die postoperative Verlaufsbeobachtung zur Interpretation der übrigen Messergebnisse unterliegt innerhalb der Studie unserer Verantwortung.

## II.3. Auswahl der Patienten

### II.3.1. Einschlusskriterien, Voraussetzungen

Es werden im Zeitraum von März 1999 bis November 1999 an der Kerckhoff-Klinik in Bad Nauheim 50 Patienten (n = 50) untersucht.

Folgende Einschlusskriterien müssen erfüllt sein:

- die elektive aortokoronare Bypass-Operation,
- Patienten mit Zwei- oder Dreifäßerkrankung bei Vergleichbarkeit des Operationsverfahrens,
- Operationsbeginn vor 14 Uhr unter Standardbesetzung zur Gewährleistung des geforderten Monitorings.

Das Alter der Patienten ist auf 18 bis 75 Jahre begrenzt (bzw. durch die krankheitsspezifische Altersverteilung faktisch nach unten begrenzt auf ca. 40 Jahre).

Zum Geschlecht der Patienten gibt es keine Vorgaben, bei bekanntem, innerhalb der KHK-Patienten überwiegender Männeranteil.

Als präoperative Diagnostik wird innerhalb der Studie routinemäßig gefordert:

- eine aktuelle Doppleruntersuchung der hirnversorgenden extrakraniellen Gefäße mit Ausschluss einer relevanten Stenosierung (bei strenger Interpretation),
- eine Lungenfunktionsprüfung zum klinischen Ausschluss pulmonaler Begleiterkrankungen,
- das Vorliegen eines aktuellen Herzkatheter-Befundes mit Angaben zur Herzfunktion zum Ausschluss einer stark eingeschränkten linksventrikulären Funktion.

### II.3.2. Ausschlusskriterien

Das Vorliegen folgender Kriterien führt zum Ausschluss aus der Studie:

- stark eingeschränkte kardiale Funktion, quantifiziert durch eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion kleiner als 35 % (EF < 35 %);
- Begleiterkrankungen außer der koronaren Herzerkrankung, welche das Operations-Risiko deutlich erhöhen, z.B.:
  - schwere Atemwegs- oder Lungenerkrankung, vor allem im Akutstadium,
  - neurologische Anamnese, z.B. Zustand nach Apoplex auch bei völliger Restitution,
  - insulinpflichtiger Diabetes mellitus,
  - Gefäßkrankheit, Diabetes-assoziiert oder idiopathisch auftretend, ab Schweregrad II,
  - mittel- oder hochgradige bzw. flussrelevante Stenosen der extrakraniellen Arterien, z.B. als Flussbeschleunigung oder Pressstrahlgeräusch im Doppler,
  - Abusus von Psychopharmaka, Analgetika, Schlafmitteln, Drogen oder Alkohol,
  - Dialysepflichtigkeit,
  - andere schwere Systemerkrankungen;
- Notfalleingriffe wegen mangelnder diagnostischer Vorbereitung und erhöhtem Risikoprofil;
- mögliche Notwendigkeit eines alternativen oder zusätzlichen Eingriffs (z.B. Klappenoperation, Laserrevaskularisation);
- fehlende Untersuchbarkeit der Arteria cerebri media mit der transkraniellen Dopplersonographie. Die individuelle Schallbarkeit, eingeschränkt z.B. bei erhöhter Knochendichte, wird jeweils nach Abschluss der Narkose-Einleitung überprüft und führt im negativen Fall zum kurzfristigen Ausschluss aus der Studie.

Zum Zwecke der Untersuchung mit dem Syndrom-Kurz Test<sup>22</sup> als neuropsychologischem Testverfahren sollen die Patienten folgende Bedingungen erfüllen: Sie sollen der deutschen Sprache in Wort und Schrift fließend mächtig sein, d.h. die Gleichsprachigkeit von Untersucher und Untersuchtem muss gegeben sein.

Körperliche Gebrechen, die eine Untersuchung mittels neuropsychologischem Test erschweren oder verunmöglichen, dürfen nicht vorliegen (z.B. erhebliche Schwerhörigkeit oder Sehbehinderung).

Das Zutreffen dieser Bedingungen kann im präoperativen Test (am Vortag der OP) verifiziert werden. Allerdings stellt eine nicht gegebene Untersuchbarkeit mittels Syndrom-Kurz-Test kein Ausschlusskriterium aus der Studie dar.

Für das Erheben des postoperativen Syndrom-Kurz-Tests gilt als klinische Bedingung ein unkomplizierter postoperativer Verlauf bzw. keine erhebliche Abweichung vom normal beobachteten Verlauf innerhalb der ersten postoperativen Tage. Die Patienten dürfen nicht aktuelle erhebliche Schmerzen beim Sprechen haben, z.B. durch pleuritische Reizung bei noch liegender Thoraxdrainage. Die Aufmerksamkeit des Patienten darf nicht durch Schwächegefühl bei unzureichender Hämodynamik (z.B. bei Vorhofflimmern oder symptomatischen Rhythmusstörungen), oder durch internistische Komplikationen wie Fieber, Infektion eingeschränkt sein. Außer der üblichen analgetischen Medikation dürfen keine starken zentral wirksamen Analgetika angewandt werden. Das Vorliegen solcher Komplikationen führt zum Verschieben des Tests um einen Tag.

Eine (bei der schon erwähnten guten Compliance seltene) Test-Verweigerung durch den Patienten wird akzeptiert bzw. führt zum Verschieben der postoperativen Testung um einen Tag.

Wenn der postoperative Test nicht am zweiten oder dritten postoperativen Tag erhoben werden kann, führt das zum Ausschluss aus dieser Auswertung (nicht jedoch aus der Studie).

## II.4. Anästhesiologische Methode

Das Kriterium der Vergleichbarkeit ist durch die anästhesiologischen Therapiestandards für herzchirurgische Eingriffe an der Kerckhoff-Klinik erfüllt.

Alle Patienten erhalten am Vorabend sowie am Morgen vor Operation 1-2 mg Flunitrazepam zur oralen Prämedikation. Bei der morgendlichen Prämedikation wird die vorbestehende Medikation an Betablockern, ACE-Antagonisten, Calcium-Antagonisten weitergeführt, d.h. Präparate, die das hämodynamische Gleichgewicht beeinflussen, werden weiterhin zugeführt. Nitrate werden nicht oral weitergegeben, sondern intraoperativ kontinuierlich und bedarfsadaptiert verabreicht.

Diuretika werden abgesetzt und ggf. intraoperativ bedarfsorientiert verabreicht, orale Antidiabetika werden wegen Nahrungskarenz abgesetzt und die Blutglukose per Infusion stabilisiert.

Intraoperativ wird kontinuierlich intravenös Dopamin im Niedrigdosisbereich (1,5 - 3,5 µg/kg/min) gegeben, und mit Kaliumchlorid der Serum-Kaliumspiegel hochnormal gehalten.

Als Narkoseverfahren wird standardmäßig eine total intravenöse Anästhesie (TIVA) mit Propofol und Sufentanil angewendet (total über OP-Dauer 500-750 µg Sufentanil).

Zur Einleitung der Narkose erfolgt nach mehrminütiger Präoxigenierung mittels Hudson-Maske eine initiale Bolusgabe von (nach KG) 50-100 µg Sufentanil und kontinuierliche Propofolinfusion mit einer Rate von 2-3 mg/kg KG/h (entsprechend 150-200 mg/70 kg/h). Die Relaxation erfolgt mit Pancuronium 0,1 mg/kg KG, vor EKZ-Beginn wird nochmals die volle Relaxationsdosis gegeben.

Die Beatmung erfolgt nach Intubation und regelmäßiger Blutgas-Analyse unter Normoventilation mit einer inspiratorischen Sauerstofffraktion FIO<sub>2</sub> von 0,5, die bei Bedarf kurzfristig erhöht wird.

Das intraoperative Monitoring besteht in endexpiratorischer CO<sub>2</sub>-Messung per Hauptstrom-Kapnometer, pulsoxymetrischer SO<sub>2</sub>-Messung, 5-Kanal-EKG mit Brustwandableitung über V<sub>5</sub> inklusive kontinuierlicher ST-Segmentanalyse, und Temperaturmessung in Axilla und Handinnenfläche.

Alle Patienten werden mit intraarterieller Blutdruckmessung in der linken Arteria radialis oder in der rechten Arteria femoralis versorgt, und erhalten einen zentralen Venen-Katheter über die Vena jugularis interna. Im Rahmen dieser Studie erhält der größere Anteil der Patienten bei großzügiger Indikation einen Swan-Gans-Katheter zur Messung des pulmonalarteriellen Druckes, des Herz-Zeit-Volumens und des pulmonalarteriellen Wedge-Druckes (seltene Ausnahmen bilden Patienten mit guter linksventrikulärer Funktion bei Ausschluss von Hauptstammstenose, instabiler Angina pectoris oder Myokardinfarkt innerhalb der letzten Monate).

An Laboruntersuchungen werden regelmäßige Blutgas-Analysen der arteriellen und gemischt-venösen Proben nach dem  $\alpha$ -Stat-Verfahren und die Bestimmung von Blutglukose, Hämoglobinkonzentration, Serumelektrolyten (Na, K, Ca) und der Kaolin-aktivierten Clotting-Time (ACT) durchgeführt.

Je nach Indikation kommen Atenolol, Urapidil, Esmolol, Furosemid als Bolusgabe und Adalat als Dauerinfusion zur Anwendung.

Die Vollheparinisierung erfolgt wie allgemein üblich mit Heparin 400-500 I.E/kg KG nach Eröffnung des Perikards, die Antagonisierung nach Beendigung der EKZ mit Protamin im Verhältnis 1:1.

Direkt vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation wird bei einem Hämoglobinwert über 115 mg/dl und stabiler Hämodynamik eine isovolämische Hämodilution zur Fremdbluteinsparung vorgenommen, bei einem angestrebten minimalen Hämoglobinwert von 60 mg/dl an der HLM.

## II.5. Operative Methode und intensivmedizinisches Vorgehen

### II.5.1. Operative Methode

Die Operation erfolgt nach chirurgischen Qualitätsstandards und im Rahmen der Studie durch denselben Operateur, sodass ein hohes Maß an Vergleichbarkeit gegeben ist.

Nach Hautschnitt und medianer Sternotomie erfolgt die Präparation meist der linken Arteria mammaria interna, zeitgleich die Entnahme der venösen Grafts aus der V. saphena magna an einem oder beiden Beinen.

Nach Eröffnung des Perikards und Vollheparinisierung wird eine ACT (Kaolin-aktivierte Clotting-Time) von über 400 Sekunden als Kontrolle gefordert.

Die arterielle Kanülierung für den extrakorporalen Kreislauf erfolgt über die Aorta ascendens, die venöse Kanülierung über den rechten Vorhof in Richtung Vena cava inferior.

Der Linksvent sowie die Infusion der antegraden Kardioplegie erfolgt über eine in der Aortenwurzel platzierte Kanüle. Bei Vorliegen einer Hauptstammstenose oder anderen zentral liegenden hochgradigen Stenosen wird der Sinus coronarius zur retrograden Kardioplegie kanüliert.

Nach Abklemmen der Aorta und Einleitung bzw. Aufrechterhaltung des Herzstillstandes mit eisgekühlter kristalloider Kardioplegielösung nach Brettschneider geschieht die distale

Anastomisierung der Venengrafts sowie des Arteria-mammaria-Bypasses, die proximale Anastomisierung nach Öffnen der Aortenklammer unter partiellem Ausklemmen der Aorta. Auftretendes Kammerflimmern wird medikamentös in rhythmische Aktionen umgewandelt oder durch interne Defibrillation terminiert.

Nach einer Reperusionszeit von mindestens 15 Minuten oder 1/3 der Ischämiezeit erfolgt das schrittweise Abgehen von der Herz-Lungen-Maschine unter Beatmungskontrolle, medikamentöser Unterstützung und Optimierung des Herzrhythmus durch Pacing.

Nach erfolgreichem Abgehen, Entfernen der Kanülen, und Antagonisierung der Heparinwirkung folgt chirurgische Blutstillung und weitere gerinnungsstabilisierende Therapie, bei adäquat trockenen Wundverhältnissen schließlich der schichtweise Wundverschluss.

### **II.5.2. Intensivmedizinisches Vorgehen**

Nach der Operation werden die Patienten intubiert und beatmet auf die Intensivstation verlegt. Dort durchlaufen sie innerhalb der nächsten Stunden eine Weaning-Phase in leichter Sedierung und werden bei adäquater Körpertemperatur (von mindestens 36 °C), hämodynamischer Stabilität, Abwesenheit von chirurgischen Komplikationen und bei suffizienter Eigenatmung nach Maßgabe der aktuellen Blutgas-Analyse extubiert; die Extubation noch am Abend der Operation gelingt zumeist. Bei normalem Verlauf verbleiben die Patienten für eine Nacht zur Überwachung auf der Intensivstation und können dann auf eine Normalstation verlegt werden, es sei denn es käme zu internistischen, kardialen, pulmonalen oder neurologischen Komplikationen. In unsere Auswertungen geht deshalb der Tag post operationem der Entlassung bzw. Verlegungsfähigkeit von der Intensivstation (DISHCI) als Parameter für den unkomplizierten Ablauf der perioperativen Phase ein.

Von den Intensivärzten wird täglich routinemäßig eine orientierende neurologische Untersuchung durchgeführt und in der Krankenakte dokumentiert. Aus dieser Dokumentation und der gezielten neurologischen Anamnese zum Zeitpunkt der postoperativen SKT-Erhebung (am zweiten oder dritten postoperativen Tag) erfolgt durch uns eine Einstufung des Schweregrades klinisch erfassbarer neurologischer Symptome auf einer Skala von 0 bis 3, entsprechend keinen, diskreten, definierten oder schweren neurologischen Symptomen ( siehe Variable NEURO, Tab. II.9.2.).

## **II.6. Laboruntersuchung von Protein S100 im Serum als Indikator für neurologische Schäden**

Zu fünf verschiedenen Zeitpunkten werden Blutproben für die laborchemische Untersuchung auf die b-Untereinheit von Protein S100 entnommen:

- einen Tag vor Operation (S100 pre),
- nach Operationsende vor Verlegung auf die Intensivstation (S100 end),
- sechs Stunden nach Operationsende (S100 6h),
- am ersten postoperativen Tag (S100 24h),
- und vor Entlassung, d.h. am 2. bis 3. postoperativen Tag (S100 dis).

S100 ist ein spezifisches Protein der Astroglia mit calciumbindender Kapazität und einer Molekülmasse von 21.000 Dalton. Namensgebend war 1965 seine Löslichkeit in 100 % Ammoniumsulfat. Das Protein ist ein Homo- und Heterodimer und besteht aus einer  $\alpha$ - und einer  $\beta$ -Untereinheit. S100b ( $\beta\beta$ ) ist in hohen Konzentrationen in Glia- und Schwann-Zellen vorhanden, S100a ( $\alpha\beta$ ) in Glia-Zellen und S100a<sub>0</sub> ( $\alpha\alpha$ ) in quergestreifter Muskulatur, Herz und Niere. Astroglia-Zellen als häufigste Zellen im Gehirn bilden ein dreidimensionales physiologisches Rahmenwerk für Neuronen. Bei gesunden Individuen liegt der Serum-

Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze von 0,2 µg/l und im Liquor unter 5 µg/l. Das Protein wird durch die Niere metabolisiert und eliminiert und hat eine biologische Halbwertszeit von etwa zwei Stunden. Bei Hirnschädigung wird S100b in den Liquor und ins Blut freigesetzt, sodass ein Auftreten im Serum zerebrale Zellschäden und eine Schädigung der Blut-Hirnschranke indiziert<sup>26</sup>. Die Konzentration von S100b im Serum wird als Immuno-Assay mittels monoklonaler Antikörper bestimmt. Insbesondere Serumwerte höher als 0,5 µg zwei Tage nach Operation wurden in einer Studie nach offener Herzchirurgie als Indikator für neurologische Schäden erwähnt<sup>27</sup>. In einer Studie von Taggart<sup>4</sup> wird S100 als empfindlicher und valider Marker zur Erforschung neuroprotektiver Maßnahmen und zur Detektion von subklinischen ZNS-Schäden nach Herzoperationen gewertet, bei Anwendung von S100 als Screeningmarker mit dem Grenzwert von 0,1 µg/l. Wir übernehmen den Grenzwert für S100 höher als 0,5 µg/l ab dem 1. postoperativen Tag (ab S100 24h) als Marker für einen pathologischen Verlauf.

## II.7. Extrakorporale Zirkulation einschließlich Anwendung der Dynamischen Luftfalle (DBT)

Alle Studienpatienten werden durch denselben Kardiotechniker nach standardisiertem Perfusionsregime betreut.

Aufbau der Herz-Lungen-Maschine:

Im Rahmen dieser Studie wird jeweils ein einheitlicher Membranoxygenator<sup>28</sup> verwendet. Im venösen Reservoir der Herz-Lungen-Maschine befindet sich ein integrierter Filter, in der arteriellen Linie wird standardmäßig ein Mikrofilter mit 40 µm Porengröße<sup>29</sup> eingefügt. Hinter diesem wird in die arterielle Linie die noch näher zu beschreibende DBT entweder als Placebo oder als Verum eingebaut. Von beiden Geräten existiert eine Rückführungs-Linie in das venöse Reservoir, diese ist beim Placebo jedoch nicht im selben Maße bläschenreduzierend wirksam. Placebo und Verum sind äußerlich nicht voneinander zu unterscheiden. Die Zugehörigkeit zur Placebo- oder Verum-Gruppe ist während der Operation nicht bekannt und wird erst nach Abschluss der Studie in Form einer Aufschlüsselung an die Untersucher bekannt gegeben.

Unmittelbar vor und hinter der DBT bzw. der DBT-Attrappe wird die Anzahl der Mikrobläschen ermittelt (s.Abb. II.7.2., Schema zum Versuchsaufbau).

Bläschenmessung:

Es wird ein zweikanaliges Ultraschall-Doppler-Messgerät<sup>30</sup> zur Detektion der im Messfeld vorbeiströmenden Bläschen verwendet (Jenderka et. al<sup>31</sup>), wobei sich die Sensitivität nach Temperatur und anderen Messumständen (Schlauchdicke etc.) selbst justiert. Die Apparatur misst Gasmikrobläschen im Bereich von 2 µm bis 120 µm, im Rahmen dieser Untersuchung werden jedoch nur Mikrobläschen größer als 5 µm berücksichtigt. Feste Partikel (Blutelemente, Mikrothromben) beeinflussen die Messung nicht, da sie nur geringe Dichteunterschiede zu Blut aufweisen. Die Bläschengröße ist nach oben begrenzt durch die Porengröße des Mikrofilters, 40µm.

Die Verteilung nach Bläschengrößen wird kontinuierlich aufsummiert und als Verteilungsdiagramm festgehalten. In unsere Auswertung geht die Gesamtzahl aller Bläschen zwischen 5 und 40 µm (bis maximal 50 µm) über die gesamte Perfusionszeit ein, gemessen vor der DBT (BUBbef) und nach der DBT (BUBaft).

Bei der simultanen Beobachtung der Bubble-Detektion in der arteriellen Linie, der Doppler-Untersuchung der Arteria cerebri media und den korrelierenden chirurgischen oder

kardiotechnischen Aktionen können Rückschlüsse auf die Kausalität von Embolisationen gemacht werden.

**Priming:**

Nach dem Aufbau der Herz-Lungen-Maschine wird das System zur Luftelimination mit CO<sub>2</sub> geflutet, dann mit einer Priminglösung bestehend aus Kristalloid, Mannit, Aprotinin, Natriumbicarbonat und Heparin gefüllt und bis zum Anschluss an den Körperkreislauf über einen Kurzschluss zirkuliert und sorgfältig entlüftet.

*Tab.II.7.1.: Zusammensetzung der Priminglösung*

1400 ml Eufusol (Kristalloide Lösung)
100 ml Mannit
1,5 Mio IE Aprotinin
500 IE Heparin
100 ml Natriumbicarbonat

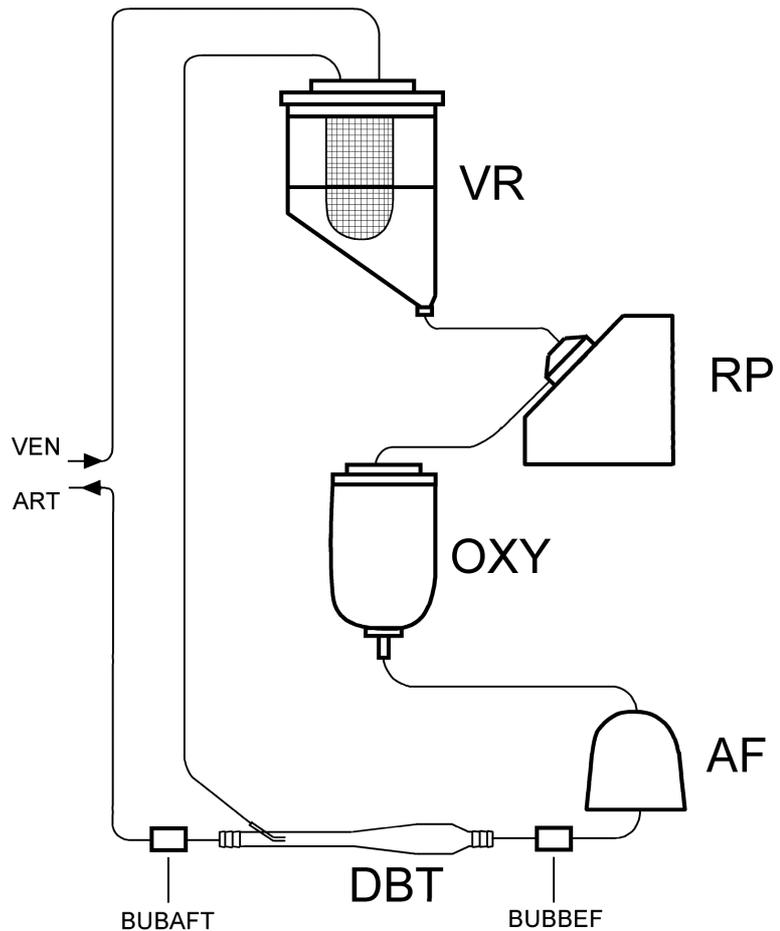
Der benötigte mittlere Fluss während der extrakorporalen Zirkulation wird anhand der Körperoberfläche (BS) und dem Grad der angestrebten Hypothermie mithilfe von Nomogrammen ermittelt und dann nach den Erfordernissen der Praxis (Trend der venösen Sättigung, Druck auf der arteriellen Kanüle bzw. arterieller Druck des Patienten) korrigiert.

**Monitoring:**

Das Monitoring während der EKZ ist eine Weiterführung des anästhesiologischen Monitorings, zusätzlich wird die arterielle und venöse Temperaturanzeige der HLM und der Druck auf der arteriellen Kanüle überwacht und die Sauerstoffsättigung im venösen Schenkel pulsoxymetrisch gemessen. Der Kardiotechniker dokumentiert nach Stoppuhr-Anzeige die genauen Zeiten für Beginn und Ende der Aortenklammung und der EKZ.

Von diesen Daten werden in unserer Auswertung die Gesamtdauer der extrakorporalen Zirkulation (ECC), die Aortenabklemmzeit (AO ABKL), die tiefste erreichte Temperatur am venösen Schenkel der HLM (TEMPVEN), der mittlere Flow während der HLM (FLOWMEAN) und der erste gemessene Hämoglobin-Gehalt an der HLM (HBECC) verwendet.

Abb.II.7.2.: Schema des Versuchsaufbaus



Legende:

VR: Venöses Reservoir;

RP: Rollerpumpe;

OXY: Oxygenator;

AF: Arterieller Filter;

DBT: Dynamische Luftfalle;

BUBbef: Bläschenmessung vor

Luftfalle;

BUBaft: Bläschenmessung nach

Luftfalle.

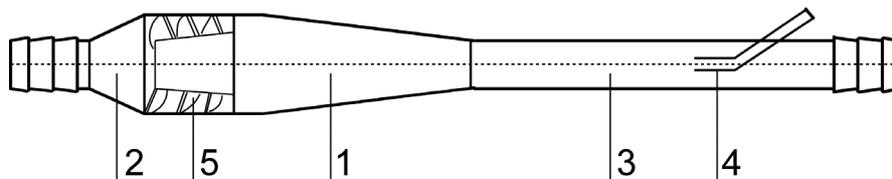
## II.8. Beschreibung der Dynamischen Luftfalle (DBT)

### II.8.1. Verum-Form

Eine genaue Beschreibung der DBT findet sich in der Investigator's brochure<sup>32</sup>.

Die DBT hat die Form eines 245mm langen Rohres. Sie besteht aus einem 3/8" Eingangsstutzen (2), einem Rohr (3) mit einem 3/8" Ausgangsstutzen, einer Mikrobläschen-Sammelstelle (4) mit einem Ausgang für die Rezirkulationslinie und einer Diffusorkammer (1). Im Diffusor befindet sich eine spezielle dreigängige Schnecke (5), die fest in der Diffusorkammer eingebaut ist.

Abb.II.8.1.: Aufbau der DBT:



Legende:(1) Diffusorkammer; (2) Eingangsstutzen; (3) Rohr; (4) Sammelstelle; (5) Schnecke.

Der Blutdurchfluss beträgt je nach Patientenbedarf 2 – 7 l/min. Wenn das Blut die Schnecke durchfließt, wird es in eine Drehbewegung versetzt. Die Form des Diffusors bewirkt, dass die Fliehkräfte leichte Gasmikrobläschen direkt zur mittleren Strömungslinie drücken. Nach dem Durchgang des Blutes durch das Rohr (3) ist dieses Verfahren schon so stabil, dass die meisten Bläschen in der mittleren Strömungslinie fließen. Die Sammelstelle, die sich genau in der Mitte des Rohres befindet, fängt die mittlere Strömungslinie ab und führt sie mit allen Bläschen zum Kardiotomie-Reservoir zurück. Der Rückfluss hierbei ist ziemlich konstant und beträgt 400 – 450 ml/min.

Die Bewegung eines Bläschens in der DBT hängt von mehreren Parametern ab, nämlich von der Form des Diffusors und der Schnecke, der Position des Bläschens im Blutstrom, der Blutviskosität und vor allem von der Bläschengröße und der Blutgeschwindigkeit. Je größer das Bläschen ist, desto schneller gerät es in die mittlere Strömungslinie, wo es auch stabil bleibt. Sehr kleine Bläschen (unter 10 µm) tendieren zu einer Oszillationsbewegung, so dass die Wahrscheinlichkeit, in der Sammelstelle abgefangen zu werden, niedriger ist.

Nach einer mathematischen Simulation für die Bewegung eines einzelnen Luftbläschens von jeweils verschiedener Größe in der flüssigkeitsgefüllten DBT wurden theoretische Effizienzkurven für die DBT errechnet, mit dem Ergebnis, dass 15 µm große Bläschen zu 70 % entfernt werden müssten, über 25 µg große Bläschen sogar zu 90 %.

### **II.8.2. Bisherige experimentelle und klinische Untersuchung**

Zur Untersuchung der Eigenschaften der DBT wurden Experimente mit einer Ersatzflüssigkeit (Glycerin) vorgenommen, in die mittels Bläschengenerator circa 1500 Bläschen pro Minute eingebracht wurden. Im Ergebnis dieser Voruntersuchung war der relative Anteil der entfernten Bläschen proportional zu der Bläschengröße<sup>32</sup>.

Bei weitergehenden Experimenten mit Humanblut an der HLM erreichte die Effizienz der DBT im Durchschnitt 70 %, mit sukzessive höherem Wirkungsgrad bei zunehmenden Bläschenzahlen.

In einer In-vitro-Studie<sup>21</sup> wurden unter der Fragestellung der Biokompatibilität 10 Messkreise bestehend aus Herz-Lungen-Maschine alternativ mit und ohne DBT aufgebaut und mit heparinisiertem Blut gefüllt, das mit kristalloider Infusionslösung auf einen Hämoglobingehalt von 90 mg/ml eingestellt war. Während dreistündiger Zirkulation bei konstantem Flow wurden stündlich das Blutbild, Hämolyse-Indikatoren, Parameter der Gerinnungs- und Komplementaktivierung und der inflammatorischen Reaktion untersucht. Unter beiden Messanordnungen wurden geringe Anstiege für freies Hämoglobin, Laktatdehydrogenase (LDH) und Thrombin-Antithrombin-Komplex (TAT) gefunden, die sich jedoch nicht signifikant voneinander unterschieden und in ihrem Verlauf den bei längeren Operationen klinisch bekannten Werten entsprachen.

In der neuesten Studie<sup>33</sup> wurde die DBT bei 10 Operationen erstmals am Patienten eingesetzt und ein Vergleich zwischen den mathematisch simulierten und den gemessenen Effizienzkurven gezogen. Kleine Bubbles (5-17 µm) wurden zu 66 % entfernt, größere Bubbles (18-120 µm) zu 88 %. Die größten Bubbles (größer als 40 µm) wurden fast vollständig, zu 97 % entfernt. Obwohl nämlich unter Operationsbedingungen ein vorgeschalteter arterieller 40 µm-Filter verwendet wurde, wurden nach diesem Filter, und somit vor der DBT, immer noch einige Bläschen (unter 5 % der Gesamtzahl) größer als 40 µm gefunden.

### **II.8.3. Placebo-Form der Dynamischen Luftfalle (DBT)**

Die Placebo-Version der DBT besteht aus einem äußerlich identisch geformten Gehäuse, das die selben Anschlussstutzen wie die echte DBT hat. Sie ist nicht im selben Maße funktionstüchtig, da sie keine Schnecke beinhaltet und somit im Prinzip ein 245 mm langes, innen leeres Rohr mit einer Ausbauchung ist. Auch bei der Placebo-DBT wird ein Anschlussstück der zentralen Sammelstelle über eine Rückführungslinie an das Kardiotomie-

Reservoir angeschlossen und fördert einen gleich großen, jedoch nicht mit Bläschen angereicherten Rückfluss. Für den Untersucher ist von außen nicht erkennbar, ob es sich um eine funktionsfähige DBT oder ein Placebo handelt.

Wie man an den erfolgten Messungen (Kap.III.) beobachten konnte, hat die Placebo-Form der DBT allein durch die Form der Diffusorkammer und die zentrale Lage des Absaugstutzens ebenfalls eine geringe bläschenreduzierende Wirkung.

#### **II.8.4. Randomisierungsverfahren**

Laut Studienprotokoll erfolgt eine zweistufige Randomisierung. Es werden von der herstellenden Firma 50 äußerlich nicht zu unterscheidende steril verpackte DBT-Korrelate in randomisierter Reihenfolge vorbereitet, davon 25 Placebo-DBTs und 25 Verum-DBTs. Diese kommen nach einem Münzwurfverfahren durch den Kardiotechniker nochmals randomisiert zur Anwendung. Bei Zahl wird ein DBT-Korrelat mit einer geraden Nummer verwendet, bei Bild ein DBT-Korrelat mit einer ungeraden Nummer.

Bei strenger Beachtung aller Randomisierungs-Regeln und korrektem Aufbau ist die Doppelblindheit für den Patienten und die Untersucher gewährleistet.

## **II.9. Zusammenfassende Beschreibung des Syndrom-Kurz-Tests (SKT) nach Hellmut Erzigkeit**

### **II.9.1. Entwicklung und Anwendbarkeit**

Der Syndrom-Kurz-Test (SKT) ist ein neuropsychologisches Testverfahren, das zur Messung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen eingesetzt wird. Er wurde an der Psychiatrischen Universitätsklinik in Erlangen 1977 als "Vorläufiges Manual" publiziert und von Hellmut Erzigkeit 1986 in der definitiven Form geprägt, durch umfangreiches statistisches Material validiert und auf genormte Auswertungstabellen gebracht<sup>34</sup>.

Einsatzmöglichkeiten sind zum Beispiel:

- dementielle Erkrankungen und zerebrale Leistungsinsuffizienz,
- hirnorganisches Psychosyndrom,
- Durchgangssyndrom z.B. auch nach Operationen.

Der Test ist einsetzbar für Einzelfalluntersuchungen, zur Kontrolle des Krankheitsverlaufs, im Rahmen gutachterlicher Fragestellungen und innerhalb von klinischen Studien zur Evaluation therapeutischer Maßnahmen<sup>34</sup>, S.4).

Untersuchungen haben die interkulturelle Stabilität und Vergleichbarkeit des SKT in mehreren Sprachen unter der Bedingung der Gleichsprachigkeit von Untersucher und Untersuchtem unter Beweis stellen können<sup>35</sup>.

Der SKT liegt in fünf Parallelformen (A-E) vor, sodass Wiederholungstestungen zur Verlaufskontrolle auch in kurzen Zeitabständen möglich sind. Vor allem für Patienten mit geringer kognitiver Beeinträchtigung empfiehlt der Autor die Verwendung von Parallelformen für Wiederholungstests, da hier ein Lerneffekt wahrscheinlicher ist<sup>34</sup>, S.28). Die Parallelformen des SKT unterscheiden sich hinsichtlich der in den Aufgaben verwendeten Zahlen, Bilder und Farben, jedoch nicht hinsichtlich der Art der Aufgaben.

Für die Reliabilitäten der fünf Parallelformen des SKT wurden Werte zwischen 0,86 und 0,88 ermittelt.

Der SKT soll bei zuvor erhobener klinischer Diagnose zur Bestimmung des Schweregrades der kognitiven Beeinträchtigung eingesetzt werden; es soll also nicht die Diagnose vom Testergebnis abhängig gemacht werden, um einen diagnostischen Zirkelschluss zu vermeiden<sup>34</sup>, S.19).

Die Testdauer beträgt ca.15 Minuten, bei Wiederholungstestung auch kürzer. Der Test liegt als transportable Ausführung vor und ist ohne großen Aufwand am Krankenbett einsetzbar.

### **II.9.2. Auswahl eines kognitiven Tests**

Von einem kognitiven Test werden als Eigenschaften Objektivität, Reliabilität und Validität gefordert, dies erfüllt der SKT nach den erwähnten Unterlagen hinreichend<sup>22</sup>.

Es gibt jedoch eine Vielzahl kognitiver Tests, die diese Kriterien ebenfalls erfüllen und in aktuellen Studien angewandt werden, was die Vergleichbarkeit innerhalb verschiedener Studien erschwert. Zu dieser Problematik existiert ein Konsens-Statement von 19 internationalen Wissenschaftlern<sup>36</sup>. Darin wurde die Anwendung weithin gebräuchlicher, gut standardisierter und normierter Tests mit transportablen Testmitteln als wissenschaftlich wünschenswert formuliert. Als Standardisierungsvorschlag wurde eine Batterie von vier kognitiven Tests zu drei verschiedenen kognitiven Domänen empfohlen :

- zur Testung des verbalen Gedächtnisses der *Rey auditory verbal learning test*, bestehend aus 7 Versuchen,
- zur Testung der motorischen Fähigkeiten der *Grooved pegboard test*,
- zur Testung der Aufmerksamkeit und Konzentration der *Trail making test A und B*.

Die Durchführung dieser Testbatterie bei einer ungefähren Dauer von jeweils ca. 10 Minuten führt zu einer Testdauer von ca. 40 Minuten, dies wäre am 2. oder 3. postoperativen Tag noch nicht zumutbar. Bei Kombination mehrerer Kurztests zur Prüfung mehrerer definierter Fähigkeiten resultieren Testbatterien, die für die frühe postoperative Untersuchung zu lang sind.

Durch die unkomplizierte Einsatzweise des SKT ist die hier benötigte Untersuchung eines breiten Patientenkollektivs auch in der frühen postoperativen Phase am Patientenbett möglich. Es ist kaum mit Testablehnungen zu rechnen; diese wären bei aufwändigeren Testverfahren in der postoperativen Phase wahrscheinlich und würden zu einer einseitigen Selektion von untersuchbaren Patienten mit besserem Outcome führen.

Ein kurzer kognitiver Test bildet die momentane kognitive Leistungsfähigkeit ab, während ein langer Test zusätzlich auch das Ausmaß der Ermüdbarkeit über die Zeit abbildet. Diese kann in der frühen postoperativen Phase häufig somatisch bedingt sein. So erscheint die Auswahl eines einzigen, kurzen Testverfahrens mit einer Kombination von untersuchten Fähigkeiten, also komplexer Testaussage in diesem Rahmen als sinnvoll.

Da der SKT im deutschsprachigen Raum angewandt und zitiert wird, und somit ein gewisser Grad an Standardisierung gegeben ist, und da er in der frühen postoperativen Anwendung innerhalb dieser Studie Vorteile bietet, vereinbart er in diesem Rahmen die Praktikabilität mit der Erfüllung wissenschaftlicher Anforderungen.

### **II.9.3. Praktische Durchführung**

Die praktische Durchführung des SKT besteht in neun verschiedenen kurzen Subtests, die jeweils auf eine maximale Untersuchungsdauer von 60 sec beschränkt werden. In Klammern stehen jeweils die untersuchten kognitiven Fähigkeiten.

**1. Gegenstände benennen:** Nennen von Gegenständen anhand von 12 Abbildungen aus dem Alltag (Bilderkennen und Wortfindung).

**2. Gegenstände unmittelbar reproduzieren:** Nach Entfernen der Bildertafel folgt unmittelbares Erinnern der Gegenstände (Aktives bildliches Ultra-Kurzzeitgedächtnis).

Nach dem zweiten Untertest wird die Bildertafel noch einmal kurz gezeigt, dies entspricht einem Auffrischen der erlernten Gedächtnisinhalte.

**3. Zahlen lesen:** Vorlesen von zehn ungeordneten zweistelligen Zahlen mit gehäuft inversen Zahlenpaaren wie 39 und 93 anhand einer Magnettafel mit beweglichen Zahlenknöpfen (Wortfindung im Zahlenwortschatz und mathematische Logik im Erfassen und Benennen).

4. Zahlen ordnen: Sortieren der beschriebenen zehn Magnetknöpfe nach der Größe der Zahlen (Mathematische Logik und Konzentrationsfähigkeit bei der Ausführung mehrerer paralleler Größenvergleiche, Bewegungskoordination).
  5. Zahlen zurücklegen: Die zuvor sortierten Zahlenknöpfe sollen auf ihren markierten ursprünglichen Standort zurückgelegt werden (Schnelligkeit des konzentrierten Arbeitens, Bewegungskoordination).
  6. Symbole zählen: Anhand einer Tafel mit 7 mal 17 ungeordneten Wiederholungen von drei unterschiedlichen Symbolen soll die Anzahl eines genannten Symbols gezählt werden (Symboldiskrimination und konzentriertes Arbeiten).
  7. Interferenztest: Anhand einer Tafel mit zwei mal siebzehn ungeordneten Wiederholungen von zwei Buchstaben soll jeder Buchstabe jeweils mit dem Namen des entgegengesetzten Buchstaben benannt werden (Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte, sensitivster Test auf mentale Dysfunktion innerhalb der Testbatterie).
  8. Gegenstände reproduzieren: Es sollen die Gegenstände aus Subtest 1 erinnert werden (Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung).
  9. Gegenstände wiedererkennen: Anhand einer Tafel mit insgesamt 48 alltäglichen Gegenständen sollen die darunter enthaltenen 12 Gegenstände aus Subtest 1 wiedererkannt werden (Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis).
- Dokumentiert wird im Subtest 1, 3, 4, 5, 6 und 7 die benötigte Zeit zur Bearbeitung, gemessen in Sekunden mit einer Stoppuhr. Nach der maximalen Bearbeitungszeit von 60 sec wird der Subtest abgebrochen.
- Im Subtest 2, 8 und 9 erfolgt die Dokumentation der Anzahl der nach einer Erinnerungsphase von 60 sec noch fehlenden Gegenstände zwischen 0 und 12.

Mit der Zeitmessung soll jeweils erst begonnen werden, wenn die Testperson verstanden hat, worin die Aufgabe besteht. Hierzu sollen bei Bedarf auch mehrfache, synonyme Erklärungen abgegeben werden.

Die bestmögliche Motivation der Untersuchten ist durch Ermutigung und Vermittlung einer lockeren positiven Wettbewerbs-Atmosphäre anzustreben, damit das individuell maximale Ergebnis resultiert. Eine Frustration während der Testabnahme soll vermieden werden.

#### **II.9.4. Testauswertung**

Die erhobenen Werte stellen die sogenannten Rohwerte dar, sie werden nach Ende der Testabnahme bei der Testauswertung in Normwerte umgewandelt (siehe Tabellenanhang, VI.2.).

Da die kognitive Leistungsfähigkeit sich mit dem Alter verändert, wurden vom Autor des SKT Normwerte für insgesamt vier verschiedene Altersgruppen ermittelt:

- 17-44 Jahre,
- 45-54 Jahre,
- 55-64 Jahre,
- 65 Jahre und älter.

Ebenso existieren Normwerte für drei unterschiedliche Intelligenzniveaus:

- IQ bis 90 entsprechend unterdurchschnittlicher Intelligenz,
- IQ von 90-110 entsprechend durchschnittlicher Intelligenz,
- IQ über 110 entsprechend überdurchschnittlicher Intelligenz.

Daraus resultieren insgesamt zwölf Normwerttabellen, die dem Testmaterial beiliegen (siehe auch Tabelle IV.2.).

Zur Testauswertung wird nun die zutreffende Tabelle für die jeweilige Altersgruppe und das jeweilige Intelligenzniveau gewählt und mit ihrer Hilfe dem Rohwert für jeden Subtest ein Normwert zugeordnet. Die Summe der Normwerte aus den neun Subtests ergibt den SKT-Gesamtwert.

Aufgrund des mit der Verwendung von Normwerten verbundenen Informationsverlustes ist es laut Verfasser empfehlenswert, für statistische Analysen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen bzw. für Gruppenvergleiche die Testrohwerte heranzuziehen (<sup>34</sup>, S.14).

### II.9.5. Beurteilung des Intelligenzniveaus

Die Beurteilung des Intelligenzniveaus der untersuchten Personen geschieht durch den Untersucher. Zur Intelligenz-Einschätzung seien (laut Erzigkeit) Informationen aus der prämorbidem Anamnese, z.B. des Bildungsweges und des beruflichen Werdegangs, geeignet. Es wäre auch möglich, unter Erweiterung der Untersuchung vor dem SKT einen geeigneten kurzen Intelligenztest durchzuführen, ein solcher ist aber im Test-Manual nicht vorgesehen und würde die Aufmerksamkeit und Compliance des Patienten zudem schon im Vorfeld strapazieren.

Falls eine Intelligenzschätzung nicht möglich ist, begeht man den geringsten Fehler durch Zuordnung des Untersuchten zur mittleren Kategorie, d.h. durch Annahme eines durchschnittlichen Intelligenzniveaus. Für Verlaufsuntersuchungen ist die genaue Ermittlung des IQs von untergeordneter Bedeutung, da ein möglicher Beurteilungsfehler über alle Messzeitpunkte hinweg konstant bleibt (<sup>34</sup>, S.5).

### II.9.6. Interpretation des Testergebnisses

Der SKT-Gesamtwert ist ein Indikator für den Schweregrad der vorliegenden Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Als Anhaltspunkt für die Interpretation des SKT-Wertes dient folgende Zuordnung, die sich an der klinischen Beschreibung der zerebralen Leistungsinsuffizienz jeweils unterschiedlicher Genese orientiert<sup>22</sup>:

Tab.II.9.1.: Interpretation des SKT-Gesamtwertes

Gesamtwerte	Schweregrad	Klinisches Bild, das dem Schweregrad der gemessenen Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen entspricht
0-4	-	keine zerebrale Leistungsinsuffizienz im Sinne eines (hirn)organischen Psychosyndroms oder einer beginnenden dementiellen Erkrankung nachweisbar
5-8	-	Anzeichen eines (hirn)organischen Psychosyndroms oder einer beginnenden dementiellen Erkrankung
9-13	leicht	leichtes (hirn)organisches Psychosyndrom; beginnende dementielle Symptomatik mit leichten kognitiven Leistungsstörungen
14-18	mittelschwer	mittelschweres (hirn)organisches Psychosyndrom; mäßige Ausprägung der kognitiven Leistungsdefizite und dementiellen Symptomatik
19-23	schwer	schweres (hirn)organisches Psychosyndrom; ausgeprägte kognitive Leistungsdefizite und dementielle Symptomatik
24-27	sehr schwer	schwere kognitive Leistungsstörungen, die typisch sind für das klinische Bild einer fortgeschrittenen Demenz, in diesem Stadium ist die Grenze der Testfähigkeit erreicht

- Interpretation von Testwert-Veränderungen:

Zu der Beurteilung von Testwert-Veränderungen im Verlauf und deren klinischer Relevanz macht der Autor einschränkende Angaben. Im Bezug auf eine Verbesserung (oder allgemeiner eine Veränderung) der Symptome unter einer Therapie wird erwähnt, aus der Normierung sei zwar ableitbar, dass Verbesserungen der Leistung über einen Normwertbereich von etwa 5 Punkten ein wohl unterscheidbares klinisches Syndrom abbilden. Jedoch blieben damit zwei Fragen unbeantwortet, erstens: Ob diese Veränderung klinisch relevant sei, und zweitens: Ab welcher Normwertveränderung eine klinische Veränderung vom behandelnden Arzt, den Angehörigen oder dem Patienten selber wahrgenommen werde. Allgemeine Maßstäbe für die Bewertung von Messwertdifferenzen hinsichtlich ihrer klinischen Relevanz seien nicht anzugeben, vielmehr sei in jedem Fall eine ärztliche oder psychologische Bewertung der Testergebnisse erforderlich. Der kompetente Arzt dürfe letztendlich bei Kenntnis aller Befunde immer noch als das sensibelste Messinstrument gelten.

Der Nachweis eines statistisch signifikanten Behandlungseffektes anhand eines veränderten SKT-Testwertes ist also zwar eine notwendige, aber nicht eine hinreichende Bedingung zur Beurteilung der klinischen Relevanz einer Veränderung. Der SKT-Testwert dient vornehmlich als Beurteilungsgrundlage (<sup>34</sup>,S.80-84).

### **II.9.7. Anwendung des SKT im Rahmen der Studie**

#### **a. Neurologische Symptomatik**

Da der SKT nicht zur Diagnosestellung, sondern nur zur Beurteilung des Schweregrades kognitiver Beeinträchtigung bei bekannter Diagnose dient, wird als Zusatzinformation das postoperative Vorhandensein von neurologischen Symptomen durch Einstufung auf einer Skala von 0-3 festgehalten. Informationsquellen hierfür sind die postoperative orientierende neurologische Untersuchung auf der Intensivstation (aus der Dokumentation in der Krankenakte) und die gezielte neurologische Anamnese am Tag des postoperativen Tests (Variable NEURO, siehe Tab.II.9.2.).

Präoperativ waren die Patienten nach den Ausschlusskriterien frei von neurologischen Symptomen.

*Tab.II.9.2.: Skala für postoperative neurologische Symptomatik (Variable NEURO)*

0	keine neurologischen Symptome
1	diskrete neurologische Auffälligkeiten, z.B. Verwirrung, leichte Ataxie, abnorme Müdigkeit, Konzentrationsschwierigkeiten
2	definierte neurologische Symptome, z.B. Doppelbilder bei Ausfall von Hirnnerven
3	schwere neurologische Symptome, z.B. Apoplex

#### **b. Testzeitpunkt und klinisches Outcome**

Die Studienpatienten werden am Tag vor der Operation und planmäßig am 2.Tag postoperativ mit dem Syndrom-Kurz-Test (SKT) untersucht.

Wenn am 2. postoperativen Tag der allgemeine klinische Zustand nicht dem Kriterium des unkomplizierten Verlaufs entspricht, wird der Test am dritten postoperativen Tag erhoben. Dies wird durch Anamnese am Patienten und Informationsaustausch mit behandelndem Arzt und Pflegern entschieden.

Kriterien die am zweiten postoperativen Tag gegen die SKT-Erhebung sprechen, sind:

- noch liegende Thoraxdrainage bei pleuritischen Schmerzen oder Hustenreiz,
- symptomatische Herzrhythmusstörungen, z.B. Tachykardie bei Vorhofflimmern,
- starke Schmerzen, Notwendigkeit starker zentralwirksamer Schmerzmedikation,
- Übelkeit, Erbrechen, Subileus, Temperatur > 38 °C.

Falls der SKT postoperativ nicht am dritten Tag möglich ist, wird er ggf. später erhoben; dies führt zum Ausscheiden aus unserer Auswertung, jedoch nicht aus der Studie.

Dokumentiert wird der Tag der Verlegungsfähigkeit von der Intensivstation (Variable DISHCI) und der Tag der postoperativen SKT-Erhebung (Variable SKTPO) als Zusatzinformation über den postoperativen Verlauf.

#### c. Testbedingungen

Der Test wird in ruhiger Atmosphäre im Zimmer des Patienten durchgeführt. Es werden definierte Uhrzeiten (8.00 bis 12.00 und 14.00 bis 19.00 Uhr) gewählt. Der Test wird nach dem von H. Erzigkeit beschriebenen Schema prä- und postoperativ durch denselben Untersucher durchgeführt, in Fällen unvermeidlicher Abwesenheit werden beide Tests durch dieselbe eingearbeitete Vertreterin erhoben.

#### d. Verwendung von Parallelformen

Bei der Wiederholungsprüfung wird jeweils eine andere Parallelform des Tests als bei der präoperativen Prüfung angewendet, wie für kaum oder wenig kognitiv eingeschränkte Patienten empfohlen wird. Für die erste Testabnahme wird zufällig eine der fünf Testformen (A,B,C,D,E) gewählt, für die Testwiederholung zufällig eine aus den jeweils verbliebenen vier Parallelformen.

Rückblickend wurden alle fünf Testformen mit gleichmäßiger Häufigkeit verwandt (Zahl der Anwendungen prä-/postoperativ: A: 11/9; B: 9/10; C: 7/11; D: 10/8; E: 9/11).

#### e. Einstufung nach Intelligenzniveaus

Da wir keinen zusätzlichen Intelligenztest zur Ermittlung des Intelligenzquotienten vorgesehen haben, und das SKT-Manual einen solchen auch nicht vorsieht, wird bei allen Patienten der durchschnittliche Intelligenzgrad vorausgesetzt und damit gemäß den Autoren des SKT der geringste Fehler begangen. Dieser Beurteilungsfehler bleibt zudem durch Verlaufsbeobachtung über zwei Messzeitpunkte hinweg konstant und wird durch Differenzbildung in der Auswertung minimiert.

Aus der prämorbidem Anamnese oder der Berufsausbildung einen IQ zu schätzen, ist als Methode nicht ausreichend zuverlässig.

#### f. Auswertung von Rohwerten neben dem SKT-Gesamtwert

Durch die Umwandlung der SKT-Rohwerte in Normwerte geschieht ein gewisser Informationsverlust, sodass der Autor für statistische Analysen im Rahmen wissenschaftlicher Untersuchungen empfiehlt, die Testrohwerte heranzuziehen. Darum werden in dieser Auswertung neben den SKT-Gesamtwerten zusätzlich einige Rohwerte ausgewertet.

Nach den Beschreibungen im Test-Manual konnten durch Faktorenanalyse zur inhaltlichen Validität des SKT zwei Faktoren extrahiert werden, die als "Gedächtnisfaktor" und als "Reaktions-Schnelligkeitsfaktor" interpretiert wurden.

Der "Gedächtnisfaktor" ist vor allem in den drei Subtests 2, 8 und 9 mit aktivem oder passivem Erinnern der zwölf gezeigten Bilder repräsentiert. Da das aktive und passive Ultrakurz- und Kurzzeitgedächtnis ein definierter psychologischer Begriff ist, werden die Rohwerte (d.h. die Anzahl der nicht mehr erinnerbaren Gegenstände von 1-12) dieser drei Subtests dokumentiert und analysiert (siehe Suffix in Klammern):

Subtest 2: Gegenstände unmittelbar reproduzieren: aktives Ultrakurzzeit-Gedächtnis (Suffix UKA),

Subtest 8: Gegenstände nach Ablenkung reproduzieren: aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung (KA),

Subtest 9: Gegenstände wiedererkennen: passives Kurzzeitgedächtnis (KP).

Die übrigen Subtests (1, 3, 4, 5, 6) repräsentieren vorwiegend den "Reaktions-Schnelligkeitsfaktor". Sie erfassen mit gewisser Überschneidung kognitive Fähigkeiten und Werkzeuge wie Erkennen, Benennen, mathematische Logik, Konzentration, Schnelligkeit. Da alle fünf Subtests relativ schnell zu bewältigen sind (meist zwischen 5 und 20 Sekunden), sind sie vermehrt von zufälligen Abweichungen belastet und könnten statistische Signifikanzen im Sinne eines  $\beta$ -Fehlers liefern. Aus statistischen qualitätssichernden Überlegungen und aus Gründen der Übersichtlichkeit wurden diese fünf Messwerte (in Sekunden) zu einem Summenwert aufaddiert und somit in ihrer Streuung gemittelt. Diese Summe von fünf Rohwerten (= Zeit in Sekunden) wird als Maß für kognitive Fähigkeiten und Werkzeuge ausgewertet (Suffix WERK = 1 + 3 + 4 + 5 + 6, Rohwerte in Sekunden).

Subtest 7: Der Interferenzwert als sensitivster Subtest auf mentale Dysfunktion wird als Rohwert (= Zeit in Sekunden für Interferenzaufgabe) ausgewertet (IF).

Neben diesen fünf ausgewerteten Rohwerten werden die ermittelten, nach Alter normierten SKT-Gesamtwerte (für mittlere Intelligenz) statistisch untersucht. Daraus ergeben sich insgesamt sechs erhobene Werte aus einer SKT-Durchführung:

SKT-Gesamtwert	SKT,
Kognitive Werkzeuge	WERK = Subtest 1 + 3 + 4 + 5 + 6,
Ultra-Kurzzeitgedächtnis aktiv	UKA = Subtest 2,
Interferenztest	IF = Subtest 7,
Kurzzeitgedächtnis aktiv	KA = Subtest 8,
Kurzzeitgedächtnis passiv	KP = Subtest 9.

#### Zusammenfassung:

Es werden sechs präoperative Test-Werte (SKT-Gesamtwert und fünf ausgewählte Rohwerte mit dem Präfix SKT1) mit den entsprechenden sechs postoperativen Test-Werten (SKT-Gesamtwert und fünf ausgewählte Rohwerte mit dem Präfix SKT2), in Abhängigkeit von der Benutzung eines DBT-Placebos oder eines DBT-Verums (Kennzeichnung -/0 oder -/1), verglichen.

## II.10. Datenerfassung und Dokumentation

Tab.II.10.1.: Abkürzungsliste der ausgewerteten Daten

Variable	Einheit	Beschreibung	Datenherkunft
PATNR	-	Patientennummer in chronolog.Reihenfolge	studieneinheitlich
GRUPPE	-	Verumgruppe = 1 oder Placebogruppe = 0	Schlüsselliste retrosp.
GESCHL	-	maskulin = 1, feminin = 0	Akte
ALTER	Jahre	abgeschlossene Lebensjahre	Akte
GROESSE	cm	Größe	Stationskurve
GEW	kg	präoperatives Gewicht	Stationskurve
BS	cm <sup>2</sup>	Körperoberfläche	Kardiotechn.Protokoll
ECC	min	Dauer der Extrakorporalen Zirkulation	Kardiotechn.Protokoll
AOABKL	min	Aortenabklemmzeit	Kardiotechn.Protokoll
OPZEIT	min	Operationsdauer	Anästhesie-Daten
TEMPVEN	°C	tiefste erreichte venöse Temperatur	(Bläschenmessung)
FLOWMEAN	l/min	Fluss der Herz-Lungen-Maschine (HLM)	(Bläschenmessung)
HBECC	mg/ml	Hämoglobingehalt im ersten Labor an HLM	Anästhesie-Daten
BUBbef	-	Bläschenzahl vor dem DBT-Korrelat	Bläschen-Messung
BUBaft	-	Bläschenzahl hinter dem DBT-Korrelat	Bläschen-Messung
S100 pre	µg/l	S100-Wert präoperativ	Labor
S100 end	µg/l	S100-Wert zum Ende der Operation	Labor
S100 6h	µg/l	S100-Wert 6h nach OP-Ende	Labor
S100 24h	µg/l	S100-Wert 24 h nach OP-Ende	Labor
S100 dis	µg/l	S100-Wert vor Entlassung (2./3.d postop)	Labor
SKT1GES	-	präop. SKT-Gesamtwert	selbst
SKT1WERK	sec	präop. Rohwert-Summe Werkzeugprüfung	selbst
SKT1UKA	-	präop.Rohwert Ultra-Kurzzeitgedächtn. aktiv	selbst
SKT1IF	sec	präop. Rohwert Interferenz	selbst
SKT1KA	-	präop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis aktiv	selbst
SKT1KP	-	präop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis passiv	selbst
SKT2GES	-	postop. SKT-Gesamtwert (2.-3.Tag po)	selbst
SKT2WERK	sec	postop. Rohwert-Summe Werkzeugprüfung	selbst
SKT2UKA	-	postop. Rohwert UltraKurzzeitgedächtn.aktiv	selbst
SKT2IF	sec	postop. Rohwert Interferenz	selbst
SKT2KA	-	postop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis aktiv	selbst
SKT2KP	-	postop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis passiv	selbst
DISHCI	d	Tag d.Verlegungsfähigkeit v.Intensivstation	Mitternachtsstatistik
SKTPO	d	postoperativer Tag der SKT-Erhebung	selbst
NEURO	-	Einstufung neurologischer Symptomatik (0-3)	selbst

### II.10.1. Datenquellen

Das Kardiotechnik-Protokoll als eine handschriftliche Dokumentation der kardiotechnischen Maßnahmen ist in Papierform archiviert.

Die Anästhesie-Daten sind über das automatische Narkose-Protokoll-System "Carola" auf UNIX-Basis erfasst und im hauseigenen Rechner archiviert.

Die Daten der Bläschen-Messung wurden vom zuständigen Untersucher<sup>25</sup> der Bläschenzahlen freundlicherweise nachträglich als Excel-Datei zur Verfügung gestellt. Aus dieser Quelle stammen auch die Daten für FLOWMEAN und TEMPVEN, die hier studienintern und

zusätzlich zum routinemäßigen Kardiotechnik-Protokoll vom Kardiotechniker erhoben werden. Unsere Parameter-Bezeichnungen lehnen sich an diese Datei an.

Die Laborwerte für S100 wurden vom verantwortlichen Studienleiter freundlicherweise zur vergleichenden Auswertung mit unseren Daten zugänglich gemacht und aus der selben Excel-Datei übernommen.

Die Mitternachtsstatistik der Intensivstation ist eine Verweildokumentation zu Abrechnungszwecken.

### **II.10.2. Protokollierung der erhobenen Daten**

1. Testbogen: Die SKT- Daten werden auf den SKT- Erfassungsbögen als jeweils eine der fünf Parallelförmchen erhoben und mit den SKT- Normwerttabellen ausgewertet.

2. Studienprotokoll: Die Zusammenstellung aller 35 Daten eines Patienten erfolgt in der oben aufgeführten Reihenfolge auf einem Studienprotokoll in Papierform.

3. Computer-Datei: Eine Datei mit 35 Werten für 50 Patienten resultiert als Zusammenstellung aller Studienprotokolle mit dem Programm Microsoft Excel. Diese Datei ist im Tabellenanhang wiedergegeben, einschließlich der Daten der Drop-outs (Tab. VI.2).

## **II.11. Statistische Auswertung**

Die statistische Auswertung des Datenmaterials erfolgte mit den Programmen SPSS for Windows Version 6.1.3. und Microsoft Excel97, aus der angelegten Excel-Datei mit 35 erhobenen Werten für 50 Patienten. An der Auswertung war das Institut für medizinische Informatik am Klinikum der Justus-Liebig-Universität in Gießen beteiligt.

Vor der weiteren Auswertung wurden die jeweiligen Variablen mittels Kolgorov-Smirnov-Test (bzw. durch Vergleich des Mittelwerts mit dem Median) auf Normalverteilung geprüft.

Die Prüfung auf statistische Signifikanz im Sinne einer deskriptiven Statistik erfolgte bei normalverteilten Merkmalen mit dem t-Test, bei nicht normalverteilten Merkmalen mit dem parameterfreien Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben.

Eine Hypothese  $H_0$  wurde ab einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  verworfen und die Alternativhypothese  $H_1$  akzeptiert. Wenn ein anderes Signifikanzniveau gewählt wurde, wurde dies eigens erwähnt und begründet.

Für qualitative Merkmale kam der Chi-Quadrat-Test im Sinne einer Inferenzstatistik zum Einsatz. Gegebenenfalls wurde zur Auswertung eine lineare Regression durchgeführt.

## **II.12. Hilfsmittel und Computerprogramme zur Datenverarbeitung und Texterstellung**

Formeln und Tests für die statistische Interpretation wurden den Skripten "Biomathematische Übungen für Mediziner" und "Klinische Prüfungen"<sup>37</sup> des Instituts für medizinische Informatik, bzw. dem "Taschenbuch für Mathematik"<sup>38</sup> entnommen, sowie dem Buch "Praktische Statistik mit SPSS"<sup>39</sup>. Für die statistische Interpretation gab das Buch "Keine Angst vor Biomathematik"<sup>40</sup> weitere Hinweise. Die Form dieser Arbeit richtet sich nach dem Buch "Praktische Tipps für die medizinische Doktorarbeit"<sup>41</sup>.

Die Text- und Datenverarbeitung erfolgte mit den Programmen Microsoft Word97 und Microsoft Excel97 auf einem PC. Wissenschaftliche Graphiken wurden mit den Programmen Microsoft Excel97 (bzw. SigmaPlot Version 97) und Freehand 8 angefertigt.

# III. Ergebnisse

## Vorgehensweise:

Die Beschreibung der Ergebnisse erfolgt in folgenden fünf Unterabschnitten:

III.1. Beschreibung der untersuchten Gruppen:  
Gruppengrößen, verwertbare Daten, Drop-outs.

III.2. Untersuchung der Parameter der Gruppenvergleichbarkeit und Untersuchungsgleichheit, Quantifizierung der physikalischen Bläschenreduktion:

- Statistische Beschreibung der Daten und deren Verteilungsarten,
- Prüfung auf Vergleichbarkeit von Placebo- und Verum-Gruppe in ihren Voraussetzungen und Untersuchungsgleichheit in anderen das neuropsychologische Outcome eventuell beeinflussenden Parametern an der Herz-Lungen-Maschine,
- Quantifizierung der physikalischen Bläschenreduktion und damit der Untersuchungsbedingungen.

III.3. Untersuchung der Prüfparameter auf Signifikanz:

Prüfung mit dem von uns erhobenen Datenmaterial, ob der Einbau einer DBT in der Herz-Lungenmaschine einen signifikanten Unterschied im neuropsychologischen Outcome bewirkt.

III.4. Prüfung der Auswirkungen anderer zur Diskussion stehender Parameter:

Untersuchung des von uns erhobenen Datenmaterials auf andere mögliche Zusammenhänge.

III.5. Qualitative Analyse:

Deskriptiver Anhang mit Beobachtungen und auffälligen Verläufen, Kurzbeschreibung aller Patienten mit pathologischen Tests.

Die Sammlung von Daten aus den anderen beteiligten Untersuchungsgruppen soll nicht implizieren, dass diese Daten hier erschöpfend ausgewertet werden; die vollständige Synopsis und Auswertung aller Daten wird vielmehr Gegenstand eines gesonderten Schriftstücks zur Gesamtstudie sein. Primär soll das Vorliegen der Vergleichbarkeit und der Untersuchungsgleichheit in beiden Gruppen geprüft werden, dann soll auf signifikante Unterschiede im von uns untersuchten neuropsychologischen Outcome der Verum- und der Kontrollgruppe geprüft werden, und qualitativ deskriptiv soll nach Korrelationen zwischen auffälligen SKT-Werten und erhöhten S100-Werten gesucht werden.

## III.1. Anzahl der Studienpatienten, Drop-outs

Es wurden 50 Studienpatienten untersucht, davon 26 in der Verum-Gruppe und 24 in der Placebo-Gruppe.

Nach ursprünglichem Studienplan wären zwei gleich große Gruppen mit Placebo-Behandlung ( $n = 25$ ) und Verum-Behandlung ( $n = 25$ ) entstanden. Da es jedoch in insgesamt sechs Fällen zu technisch bedingtem kurzfristigen Ausscheiden des entsprechend vorbereiteten Studienpatienten kam (meist wegen Defekten an den Messvorrichtungen), nachdem in ihrem HLM-Aufbau ein DBT-Korrelat bereits ausgepackt und installiert war, wurden sechs weitere randomisiert vorbereitete DBT-Korrelate nachbestellt. Durch die randomisierte und damals noch nicht aufgeschlüsselte Zugehörigkeit der sechs ungenutzt verbrauchten DBT-Korrelate

zu der Placebo- oder Verum-Gruppe kam es in Folge zu unterschiedlich großen Gruppen für Placebo (n = 4) und Verum (n = 26).

Drop-outs:

Eine Patientin aus der Verum-Gruppe (Nr.2) wurde aus der Auswertung genommen, da sich intraoperativ ihre Aorta als atheromatös verkalkt erwies. Beim Abklemmen der Aorta wurden im simultanen Monitoring des Dopplersignals der A.cerebri media gehäuft Emboli detektiert, während es in der Bläschen-Messung zu keiner Häufung von Signalen kam. Daraus wurde auf eine Embolisation von Kalkpartikeln oder Atherom aus der Aorta geschlossen, die offensichtlich nicht mit dem installierten DBT-Verum in Zusammenhang stand. Die Patientin konnte erst am 4. postoperativen Tag extubiert werden und hatte laut MRT einen Infarkt der linken Hirnhemisphäre mit Beteiligung des Broca-Zentrums und des Thalamus. Im Verlauf waren ihre S100-Werte am OP-Ende und 24h nach OP-Ende erhöht. Diese Patientin war das einzige offizielle Drop-out in der DBT-Studie.

Ein Patient aus der Placebo-Gruppe (Nr.39) hatte bis zum 5. postoperativen Tag eine fistelnde Thorax-Drainage, welche ihm massiven Hustenreiz und pleuritische Schmerzen verursachte, und war deshalb im gewählten Zeitfenster des zweiten und dritten postoperativen Tages nicht mit dem SKT zu untersuchen.

Ein Patient aus der Verum-Gruppe (Nr.43) war wegen türkischer Muttersprache nicht mit dem SKT zu untersuchen.

Insgesamt ein offizielles Drop-out, ein klinisch bedingter und ein sprachlich bedingter Ausfall aus der Untersuchbarkeit per Syndrom-Kurz-Test bewirkten das Ausscheiden von drei Patienten aus dieser Auswertung.

Bei den zwei letztgenannten Patienten konnten zwar alle sonstigen Werte bis auf den SKT erhoben werden (z.B. die neurologische Einstufung), diese waren ohne die Prüfgröße "Veränderung des SKT-Ergebnisses" jedoch nur eingeschränkt informativ und wurden aus der Auswertung genommen. Somit wurden SKT-Ergebnisse und neurologische Outcome-Daten für 47 Patienten, davon 23 Patienten aus der Placebo-Gruppe (n = 23) und 24 Patienten aus der Verum-Gruppe (n = 24), ausgewertet.

In die Prüfung der Untersuchungsgleichheit für beide Gruppen gingen die vorhandenen HLM-Daten und Daten der Bläschen-Messung der 47 mit dem SKT untersuchten Patienten ein.

Die HLM-Daten waren komplett vorhanden, bei der Bläschenmessung existierten durch Messgeräte-Ausfall für vier Studienpatienten unvollständige Datensätze (bei zwei Patienten stand nur eine einzige Bläschen-Messsonde zur Verfügung, diese wurde dann zweckmäßigerweise hinter dem DBT-Korrelat eingesetzt (BUBaft), in zwei anderen Fällen existierte keine funktionsfähige Bläschenmessung).

Dadurch ergaben sich bei der Bläschenmessung der 47 SKT-getesteten Patienten folgende Gruppengrößen:

unter Placebo: für BUBbef<sub>0</sub> n = 20, für BUBaft<sub>0</sub> n = 22;

unter Verum: für BUBbef<sub>1</sub> n = 23 und für BUBaft<sub>1</sub> n = 23).

Bei der Bestimmung von S100-Werten im Labor fehlte der Probensatz von zwei Patienten komplett, bei weiteren vier Patienten fehlte nur ein einzelner Messwert, sodass hier die vorhandenen Messwerte verwandt wurden (S100 mit Placebo: n = 22, S100 mit Verum: n = 23).

## III.2. Untersuchung der Gruppenvergleichbarkeit und Untersuchungsgleichheit, Quantifizierung der Bläschenreduktion

Die Beschreibung der Daten erfolgt nach dem Prinzip:

- Beschreibung der Gesamt-Daten nach ihrer Spannweite und Verteilungsart mit Mittelwert bzw. Median,
- Beschreibung jedes Parameters aufgeteilt nach Placebo-Gruppe und Verum-Gruppe.

Für Parameter, nach denen aufgrund der Versuchsanordnung eine Vergleichbarkeit und Untersuchungsgleichheit der Gruppen angestrebt wurde, wurde diese jeweils geprüft.

Bei Annahme einer Normalverteilung wurde mit dem t-Test für unabhängige Stichproben getestet, bei nicht normalverteilten Daten mit dem Wilcoxon-Man-Whitney-(U)-Test und bei diskreten oder ordinalen, nicht normalverteilten Daten mit dem  $\chi^2$ -Test. Bei intraindividuellen Verlaufsbeobachtungen werden durch Differenzbildung fragliche präoperative Gruppenunterschiede eliminiert und der postoperative Messwert damit auf den präoperativen Ausgangswert standardisiert.

Parameter der Gruppenvergleichbarkeit und Untersuchungsgleichheit sind im weiteren: Personendaten, Operationszeiten und Perfusionsdaten, Bläschenmessung vor dem DBT-Korrelat, präoperatives S100-Labor und präoperativer SKT1 (siehe Abschnitte III.2.1. bis III.2.5.).

Die nicht weiter zu prüfende physikalische Effizienz des DBT-Verums wurde unter III.2.6. anhand der Bläschen-Werte nach Passage des DBT-Verums dargelegt und quantifiziert.

Die Prüfparameter für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit der DBT werden im folgenden Abschnitt (III.3.), aufgegliedert nach Gruppenzugehörigkeit, beschrieben und auf signifikante Gruppenunterschiede untersucht.

Prüfparameter sind im weiteren:

die postoperativen SKT2-Werte bzw. die SKT-Wertdifferenz, die neurologischen Outcome-Daten und die postoperativen Laborwerte (Abschnitt III.3.1. bis III.3.3).

Angaben zu Mittelwerten und Standardabweichungen erfolgen auf eine Dezimalstelle genau, Angaben zu Wahrscheinlichkeiten auf zwei (in Tabellen drei) Dezimalstellen genau (d.h. in Relation zum Stichprobenumfang).

### III.2.1. Personenbezogene Daten

Das Geschlecht (GESCHL) der untersuchten Patienten war zum Großteil männlich: Der Männeranteil in unserer Untersuchung betrug 83 %, der Frauenanteil 27 % (39 Männer, 8 Frauen).

Zum Vergleich betrug der durchschnittliche Männeranteil der in der Kerckhoff-Klinik Bypass-operierten Koronarpatienten im Jahr 1999 77,4 %, der Frauenanteil 22,6 % (n = 1490). Der vorbestehende überwiegende Männeranteil in der Grundgesamtheit der operierten Koronarpatienten ist (evtl. durch Einfluss der Ausschlusskriterien) in der Subpopulation der Studienpatienten etwas ausgeprägter.

Um die Vergleichbarkeit der Placebo- und Verumgruppe betreffend der Geschlechterverteilung zu prüfen, wird folgende Kontingenztafel für nicht stetig verteilte Merkmale entworfen (Tab.III.2.1.):

Tab.III.2.1. Geschlechterverteilung der Studienpatienten: n.s. ( $p = 0,81, \chi^2$ -Test)

Gruppe/Geschlecht	männlich	weiblich	Summe
Placebo	19 0,41	4 0,08	23 0,49
Verum	20 0,42	4 0,09	24 0,51
Summe	39 0,83	8 0,17	47 1,00

Für eine Chi-Quadrat-Verteilung mit einem Freiheitsgrad ergibt sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,81$  für die Ablehnung der Gleichheitshypothese. Statistisch besteht also Unabhängigkeit der Geschlechterverteilung von der Gruppenzugehörigkeit. Placebo- und Verumgruppe sind betreffend ihrer Geschlechterzusammensetzung vergleichbar.

Das durchschnittliche Alter ( $ALTER$ ) der Studienpatienten war  $X_{ALTER} = 61,4$  Jahre. Diese Größe war in Näherung normalverteilt mit einer Standardabweichung von  $SD_{ALTER} = 8,3$  Jahren und einer Spannweite von minimal 39 Jahren und maximal 73 Jahren.

Zum Vergleich beträgt das Durchschnittsalter der Patienten, die sich im Jahre 1999 an der Kerckhoff-Klinik einer Koronarbypassoperation unterzogen ( $n = 1490$ ), 66,24 Jahre bei einer Standardabweichung von  $SD_{ALTER} = 8,94$  Jahren. Die Standardabweichung für Mittelwerte einer Stichprobe ( $n = 47$ ) beträgt demnach  $SDM_{ALTER} = 1,3$  Jahre und das Konfidenzintervall des Mittelwerts (mit  $p = 0,05$ ): 63,6 bis 68,8 Jahre. Die Gruppe der Studienpatienten entsprach also, bedingt durch die Ausschlusskriterien, nicht einer repräsentativen Stichprobe für die Grundgesamtheit der Koronarpatienten in der Kerckhoff-Klinik.

Die Placebo-Gruppe hatte einen Altersdurchschnitt von 59,2 Jahren, die Verum-Gruppe einen Altersdurchschnitt von 63,6 Jahren.

Bei einem Standardfehler in beiden Gruppen von etwa  $SDM_{ALTER} = 1,6$  Jahren wurde auf einen signifikanten Altersunterschied geprüft. Beim t-Test für unabhängige Stichproben ergab sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,14$  für die Annahme eines signifikanten Unterschieds. Man kann von einer Vergleichbarkeit der Altersstruktur in beiden Gruppen ausgehen.

Die Körpermaße der untersuchten Patienten waren wie folgt verteilt:

Die Körpergröße ( $GROESSE$ ) war normalverteilt mit einem Mittelwert von  $X_{GROESSE} = 172,0$  cm und einer Standardabweichung von  $SD_{GROESSE} = 7,9$  cm. Die Körpergröße nahm Werte von 155 cm bis 189 cm ein.

In der Placebo-Gruppe verteilten sich die Werte von 156 cm bis 189 cm Körpergröße um einen Mittelwert von  $X_{GROESSE/0} = 173,4$  cm mit einer Standardabweichung von  $SD_{GROESSE/0} = 6,9$  cm.

Die Verumgruppe wies mit Werten von 155 cm bis 187 cm um einen Mittelwert von  $X_{GROESSE/1} = 169,9$  cm mit einer Standardabweichung von  $SD_{GROESSE/1} = 8,6$  cm eine im Durchschnitt etwas kleinere Körpergröße auf. Bei einer Standardabweichung des Mittelwerts  $SDM_{GROESSE/1} = 1,8$  cm wird auf signifikante Unterschiede der Gruppen geprüft, dies erwies sich im t-Test für unabhängige Stichproben mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,06$  als noch nicht signifikant (d.h. muss auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  abgelehnt werden). Die Hypothese der Gleichheit der Mittelwerte für die Körpergröße wird somit beibehalten. Die Patienten der Verum-Gruppe hatten nicht signifikant kleinere Körpergrößen.

Das Körpergewicht (GEW) als mit der Körpergröße korrelierte Größe war normalverteilt und hatte eine Spannweite von 53 kg und 110 kg, der Mittelwert war hier  $X_{GEW} = 80,7$  kg, und die Standardabweichung betrug  $SD_{GEW} = 12,6$  kg.

In der Placebo-Gruppe ergaben sich Werte zwischen 53 kg und 110 kg, die um einen Mittelwert von  $X_{GEW/0} = 82,6$  kg mit einer Standardabweichung von  $SD_{GEW/0} = 13,7$  kg verteilt waren.

In der Verum-Gruppe ergaben sich für das Gewicht Werte zwischen 55 kg und 99 kg, die um den Mittelwert von  $X_{GEW/1} = 79,0$  kg mit  $SD_{GEW/1} = 11,4$  kg variierten.

Bei einem Standardfehler von  $SDM_{GEW/1} = 2,32$  kg wird geprüft auf einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte, nach t-Testung für unabhängige Stichproben stellten sich die beiden Gruppen mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,14$ , somit auf 5 %-Signifikanzniveau als nicht signifikant unterschiedlich dar.

Die Körperoberfläche (BS für body surface), die sich aus den beiden vorgenannten Parametern anhand von Nomogrammen berechnet, war in Näherung normalverteilt mit einem Mittelwert von  $X_{BS} = 1,93$  m<sup>2</sup> und einer Standardabweichung von  $SD_{BS} = 0,2$  m<sup>2</sup> bei Extremwerten von minimaler BS = 1,53 m<sup>2</sup> und maximaler BS = 2,34 m<sup>2</sup>.

Die Placebo-Gruppe hatte eine durchschnittliche Körperoberfläche von  $X_{BS/0} = 1,96$  m<sup>2</sup>, die Standardabweichung betrug  $SD_{BS/0} = 0,2$  m<sup>2</sup>.

Die Verum-Gruppe hatte eine durchschnittliche Körperoberfläche von  $X_{BS/1} = 1,91$  m<sup>2</sup> bei einer vergleichbaren Standardabweichung von  $SD_{BS/1} = 0,2$  m<sup>2</sup>.

Bei einem erwarteten Standardfehler von jeweils  $SDM_{BS} = 0,04$  m<sup>2</sup> wird auf signifikanten Unterschied getestet. Bei Prüfung im t-Test für unabhängige Stichproben ergibt sich mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,108$  keine Signifikanz; dies sprach für ein Beibehalten der Gleichheits-Hypothese.

Zusammenfassend ergaben sich bei Überprüfung mit dem unverbundenen t-Test keine signifikanten Gruppenunterschiede für die Personendaten, dies gilt auch für die Körpergröße. Vor allem in der zur Berechnung des Maschinenflusses herangezogenen Körperoberfläche (BS) zeigte sich kein signifikanter Gruppenunterschied.

*Tab.III.2.2. Alter und Körpermaße der Studienpatienten:*

	Placebo	Verum	Signifikanz
Alter /Jahre	59,2 (SD 7,5)	63,4 (SD 8,5)	n.s. (p = 0,147)
Größe /cm	173,4 (SD 6,9)	170 (SD 8,6)	n.s. (p = 0,059)
Gewicht /kg	82,6 (SD 13,7)	79,0 (SD 11,4)	n.s. (p = 0,143)
Körperoberfläche (BS)/m <sup>2</sup>	1,96 (SD 0,20)	1,91 (SD 0,17)	n.s. (p = 0,108)

### III.2.2. Operationszeiten

Die Daten für die Dauer der extrakorporalen Zirkulation (ECC) waren normalverteilt mit einer mittleren Dauer der extrakorporalen Zirkulation von  $X_{ECC} = 77,4$  min und einer Standardabweichung von  $SD_{ECC} = 20,8$  min, die kürzeste extrakorporale Zirkulation dauerte 37 min, die längste erreichte 139 min Dauer.

In der Placebo-Gruppe war die Dauer der ECC mit einer Standardabweichung von  $SD_{ECC/0} = 23,7$  min um einen Mittelwert von  $X_{ECC/0} = 82,3$  min verteilt, in der Verum-Gruppe mit einer Standardabweichung von  $SD_{ECC/1} = 16,7$  min um einen Mittelwert von  $X_{ECC/1} = 72,7$  min. Bei t-Testung ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0,09$ ).

Die Dauer der Aortenabklemmung (AOABKL) war normalverteilt, die mittlere Abklemmzeit war hier  $X_{AOABKL} = 48,2$  min bei einer Standardabweichung von  $SD_{AOABKL} = 14,7$  min und

erreichten Extremwerten von minimaler Abklemmzeit 22 min und maximaler Abklemmzeit 90 min.

In der Placebo-Gruppe ergab sich eine mittlere Abklemmzeit von  $X_{AOABKL/0} = 52,8$  min mit einer Standardabweichung von  $SD_{AOABKL/0} = 17,4$  min. In der Verumgruppe ergab sich hingegen eine mittlere Abklemmzeit von  $X_{AOABKL/1} = 43,7$  min bei einer Standardabweichung von  $SD_{AOABKL/1} = 10,3$  min. Bei Berechnung mit der Mittelwertsabweichung  $SDM_{AOABKL/1} = 2,1$  min entspräche das einer Abweichung des Mittelwerts um das 4,5fache von SDM. Eine vermutete signifikante Abweichung bestätigt sich im t-Test für unabhängige Stichproben mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,03$ . Die Verumgruppe hatte also signifikant kürzere Aortenabklemmzeiten.

Die Daten der Operationsdauer (OPZEIT) konnten als normalverteilt betrachtet werden, und hatten einen Mittelwert von  $X_{OPZEIT} = 178,9$  min und eine Standardabweichung von  $SD_{OPZEIT} = 34,3$  min. Die kürzeste Operation dauerte 118 min, die längste Operation 295 min.

In der Placebo-Gruppe verhielt sich die Operationsdauer mit durchschnittlich  $X_{OPZEIT/0} = 186,2$  min durchschnittlich etwas länger als in der Verum-Gruppe mit  $X_{OPZEIT/1} = 172,0$  min. Die Standardabweichung betrug in der Placebo-Gruppe  $SD_{OPZEIT/0} = 42,0$  min, in der Verum-Gruppe  $SD_{OPZEIT/1} = 23,7$  min. Bei Prüfung mit dem t-Test für unabhängige Stichproben finden sich bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,12$  keine Signifikanz für Unterschiede in der Operationsdauer.

Zusammenfassend erweist sich unter den intraoperativen Zeitmessungen einzig die Aortenabklemmzeit (AOABKL) als signifikant kürzer in der Verum-Gruppe. Laut Statistik hatte die Verum-Gruppe auch geringfügig, jedoch nicht signifikant kürzere Zeiten der EKZ - Dauer und der Operationsdauer. In diesen zwei Parametern ist das Kriterium der Vergleichbarkeit erfüllt (siehe Tab. III.2.3.).

Die signifikant kürzere Aortenabklemmzeit in der Verum-Gruppe soll in der Diskussion weiter erörtert werden.

Tab.III.2.3.: EKZ-, Abklemm- und Operationszeiten der Studienpatienten:

	Placebo	Verum	Signifikanz (t-Test unverb.Stichproben)
ECC-Dauer (ECC) /min	82,3 (SD 23,7)	72,7 (SD 16,7)	n.s. (p = 0,091)
Aortenabklemmzeit (AOABKI) /min	52,8 (SD 17,2)	43,7 (SD 10,3)	signifikant (p = 0,029)
Operationsdauer (OPZEIT) /min	186,2 (SD 42,0)	172,0 (SD 23,7)	n.s. (p = 0,118)

### III.2.3. Perfusionsdaten der Herz-Lungen-Maschine

Die tiefste erreichte venöse Temperatur (TEMPVEN) im Verlauf der extrakorporalen Zirkulation wird mitbedingt durch die Dauer der Abklemmzeit (längeres Abklemmen bedeutet längere Kühldauer) und die Abkühlgeschwindigkeit. Die angestrebte Körpertemperatur bei Verwendung der Brettschneider-Kardioplegie ist eine moderate Hypothermie mit Werten von ca. 28 °C.

Die untersuchten 47 Studienpatienten hatten im Mittel eine minimale venöse Körpertemperatur von  $X_{TEMPVEN} = 26,8$  °C. Die Verteilung der Temperaturwerte folgte einer Normalverteilung, deren Standardabweichung vom Mittelwert war  $SD_{TEMPVEN} = 1,3$  °C, der Minimalwert der erreichten venösen Temperatur im Verlauf der Abklemmzeit war 24,6 °C, der Maximalwert war eine Hypothermie von 30,3 °C.

In der Placebo-Gruppe streuten die Hypothermiewerte um einen Mittelwert von  $X_{TEMPVEN/0} = 26,9$  °C, die Standardabweichung betrug  $SD_{TEMPVEN/0} = 1,5$  °C.

In der Verum-Gruppe streuten die Hypothermiewerte um einen Mittelwert von  $X_{TEMPVEN/1} = 26,8$  °C bei einer Standardabweichung von  $SD_{TEMPVEN/1} = 1,1$  °C.

Die Prüfung mit Hilfe des t-Tests für unverbundene Stichproben ergab keinen signifikanten Unterschied (Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,746$ ).

Der mittlere Fluss an der Herz-Lungen-Maschine über die Dauer der HLM (FLOWMEAN) wird aus den Daten der Körperoberfläche (BS) und des angestrebten Hypothermiegrades ermittelt und nach Bedarf korrigiert, er folgte einer Normalverteilung.

Der mittlere Fluss an der Herz-Lungen-Maschine über die Dauer der HLM (FLOWMEAN) betrug im Durchschnitt aller Studienpatienten  $X_{FLOWMEAN} = 4,4$  l/min, die Standardabweichung  $SD_{FLOWMEAN} = 0,3$  l/min, der Minimalwert war hier 3,73 l/min, der Maximalwert 5,31 l/min.

In der Placebo-Gruppe berechnete sich ein Mittelwert von  $X_{FLOWMEAN/0} = 4,3$  l/min bei einer Standardabweichung von  $SD_{FLOWMEAN/0} = 0,3$  l/min.

In der Verum-Gruppe ergab sich ein Mittelwert von  $X_{FLOWMEAN/1} = 4,4$  l/min bei einer Standardabweichung von  $SD_{FLOWMEAN/1} = 0,4$  l/min. Bei t-Testung für unverbundene Stichproben ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied ( $p = 0,56$ ).

Die Werte für den ersten gemessenen Hämoglobin-Gehalt an der Herz-Lungen-Maschine (HBECC) waren normalverteilt; der Hämoglobin-Gehalt betrug im Mittel  $X_{HBECC} = 74,6$  mg/ml, bei einer Standardabweichung von  $SD_{HBECC} = 8,7$  mg/ml. Die Werte streuten zwischen 61,0 mg/ml und 97,0 mg/ml.

In der Placebo-Gruppe betrug der Mittelwert  $X_{HBECC/0} = 75,7$  mg/ml bei einer Standardabweichung von  $SD_{HBECC/0} = 9,4$  mg/ml.

In der Verum-Gruppe betrug der Mittelwert  $X_{HBECC/1} = 73,7$  mg/ml bei einer Standardabweichung von  $SD_{HBECC/1} = 7,9$  mg/ml. Bei t-Testung für unverbundene Stichproben ergab sich für diesen Parameter kein signifikanter Unterschied der Gruppen ( $p = 0,24$ ).

Zusammenfassend hatten Placebo- und Verumgruppe für alle Daten der extrakorporalen Zirkulation vergleichbare Untersuchungsbedingungen (siehe Tab.III.2.4.).

Tab.III.2.4.: Perfusionsdaten der Studienpatienten:

	Placebo	Verum	Signifikanz (t-Test)
tiefste venöse Temperatur (TEMPVEN) /°C	26,9 (SD 1,5)	26,8 (SD 1,1)	n.s. ( $p = 0,746$ )
HLM-Fluss (FLOWMEAN) /l/min	4,3 (SD 0,3)	4,4 (SD 0,4)	n.s. ( $p = 0,561$ )
Hb-Wert (HBECC) /mg/ml	75,7 (SD 9,4)	73,7 (SD 7,9)	n.s. ( $p = 0,235$ )

### III.2.4. Präoperative Laborergebnisse für S100

Die im präoperativen Labor ermittelten S100-Werte (S100 pre) waren erwartungsgemäß fast alle gleich null, nur einmal ergab sich in der Placebo-Gruppe ein Wert von 0,21 µg/l. Dieser war unter Berücksichtigung des Grenzwertes für neurologische Schäden von 0,5 µg/l (bezogen auf die postoperative Phase ab dem 1. Tag postop.) nicht als erhöhter Wert zu interpretieren. Aufgrund der fehlenden präoperativen Inzidenz für auffällige S100-Werte erübrigt sich eine statistische Untersuchung, von Gruppengleichheit kann ausgegangen werden.

### III.2.5. Präoperative Ergebnisse des Syndrom-Kurz-Tests

Die SKT-Werte folgten keiner Normalverteilung, sie sind jeweils über die Medianwerte und Spannweite der Werte zu beschreiben. Die systematische Beschreibung der präoperativen SKT-Werte findet sich in Tabelle III.1.1.

Es erfolgte jeweils mittels Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test eine Prüfung auf signifikante Gruppenunterschiede. Auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  konnte für alle präoperativen SKT-Werte Vergleichbarkeit der Gruppen angenommen werden.

Allerdings erfolgt bei Anwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test durch die Verwendung von Rangsummenwerten ein gewisser Informationsverlust im Vergleich mit den Ausgangsdaten.

Absolut betrachtet sind bei den präoperativen SKT-Daten die SKT1-Gesamtwerte in der Verum-Gruppe durchschnittlich etwas höher, d.h. schlechter ausgefallen ( $X_{SKT1GES/0} = 1,8$ ;  $X_{SKT1GES/1} = 2,5$ ), trotz identischem Medianwert von  $M_{SKT1GES} = 2$ .

Dies resultiert logisch durch Normwertberechnung aus den jeweils durchschnittlich etwas höheren Rohwerten, d. h. schlechteren Ergebnissen der Verumgruppe, in der Werkzeugprüfung (SKT1WERK), im aktiven Ultrakurzzeitgedächtnis (SKT1UKA), in der Interferenzaufgabe (SKT1IF), im aktiven Kurzzeitgedächtnis (SKT1KA), und im passiven Kurzzeitgedächtnis (SKT1KP), wie bereits erwähnt jedoch ohne nachweisbare statistische Signifikanz.

Aufgrund des Vorhandenseins einer *baseline*, d.h. eines individuellen Ausgangswertes, wurden im weiteren die postoperativen SKT2-Werte durch Differenzbildung auf den individuellen Ausgangswert SKT1 bezogen und standardisiert (dies entspricht einer validen Auswertung auf Rat der statistischen Doktorandenberatung).

Zusammenfassung: Es gibt keinen signifikanten Gruppenunterschied im präoperativen neuropsychologischen Testergebnis. In der statistischen Auswertung wird als Prüfparameter im weiteren vor allem die SKT-Wert-Differenz (SKTGES\_D) und die Interferenzwertdifferenz (SKTIF\_D) untersucht. Eine Diskussion dieser Vorgehensweise erfolgt im Kapitel IV.1.

### III.2.6. Bläschen-Messung und Effizienz der DBT

Die bei der Bläschen-Messung erhobenen Werte "Bläschenzahl vor dem DBT-Korrelat" (BUBbef) und "nach dem DBT-Korrelat" (BUBaft) waren nicht normalverteilt, sondern streuten über einen weiten Bereich.

Der Parameter (BUBbef) nahm Werte zwischen minimal 415 Bläschen und maximal 16.442 von über die HLM-Dauer aufsummierten Bläschen ein. Der Median lag hierbei für die Verum- und Kontrollgruppe zusammengefasst bei  $M_{BUBbef} = 1666$  Bläschen ( $n = 43$ ).

In der Placebo-Gruppe waren die Werte um einen Median vom  $M_{BUBbef/0} = 1540$  Bläschen mit einem Minimalwert von 453 und einem Maximalwert von 6.114 Bläschen verteilt.

In der Verum-Gruppe hingegen waren die Werte um einen Median  $M_{BUBbef/1} = 2043$  Bläschen mit einem Minimalwert von 415 und Maximalwert von 16.442 Bläschen vor dem DBT-Korrelat verteilt. Die Verumgruppe hatte also einen höheren Median und zusätzlich einen einzelnen Extremwert.

Mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests für nicht normalverteilte unverbundene Stichproben ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen für die Bläschenzahl vor dem DBT-Korrelat (Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,30$ ).

Die Messung des Parameters (BUBaft) schwankte ähnlich stark, aber wie erwartet für die Verum-Gruppe (durch die Effizienz der Verum-DBT) um einen deutlich geringeren Median.

Die Messungen aus der Placebo-Gruppe streuten zwischen 300 und 3243 (Anzahl der über die HLM-Dauer aufsummierten Bläschen), der Median war  $M_{\text{BUBaft}/0} = 1099,5$  bei  $n = 22$  Messungen.

In der Verum-Gruppe, mit funktionstüchtiger Luftfalle, ergaben sich eindeutig niedrigere Werte, sie streuten zwischen 77 und 1627 an über die HLM-Dauer aufsummierten Bläschen bei einem Median von  $M_{\text{BUBaft}/1} = 459$  Bläschen ( $n = 23$  Messungen).

Gruppenunterschied:

Mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Tests für unverbundene Stichproben ergab sich wie zu erwarten für den Parameter (BUBaft) ein hochsignifikanter Gruppenunterschied zwischen den nach Placebo und den nach Verum gemessenen Bläschenzahlen, mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,0001$ .

Unterschied im Vergleich mit den Ausgangsmesswerten vor DBT oder Placebo:

Die Verum-DBT bewirkte eine durchschnittliche Reduktion der Bläschenmenge um ca. 77 % auf ca. 23 % des Ausgangswertes vor DBT (bei Berechnung aus den Medianwerten als zentraler Tendenz). Dies entsprach einer signifikanten Bläschenreduktion im Vergleich mit den Ausgangswerten (Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,001$ ).

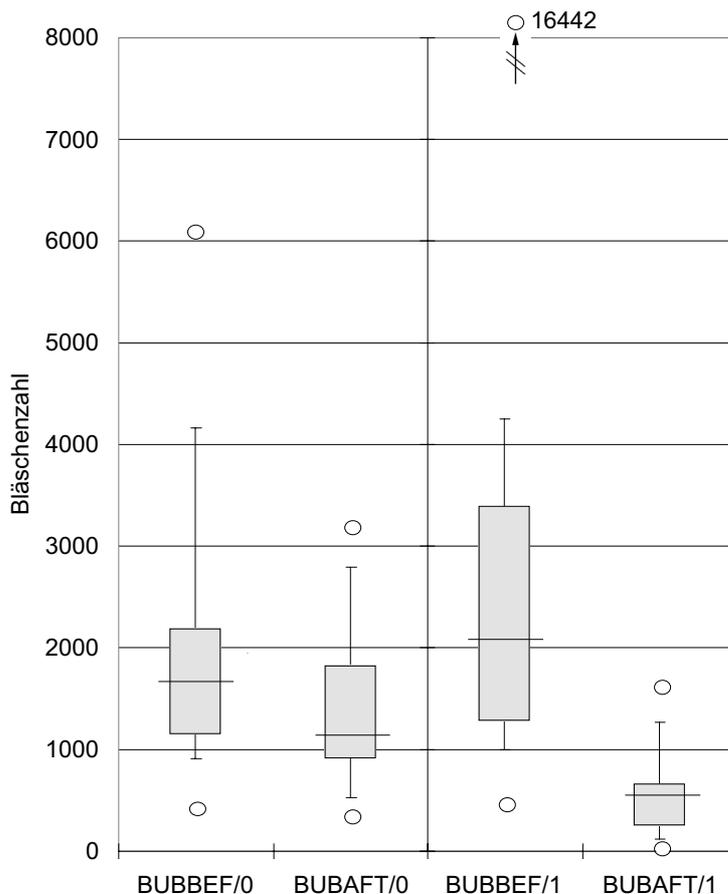
Bemerkenswert ist, dass auch durch die Placebo-DBT eine Bläschenreduktion um ca. 27 % auf ca. 73 % des Ausgangswertes vor DBT erfolgte, dies dürfte an den Strömungseigenschaften der Diffusorkammer kombiniert mit der zentralen Rückführung liegen. Die Messwerte für Bläschen nach dem Placebo sind jedoch nicht signifikant niedriger als die Werte vor dem Placebo (Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,09$ ).

Die nicht normalverteilten Ergebnisse der Bläschenmessung werden hier in Form eines Boxplots dargestellt: Die Box markiert die Lage des 25 %- bzw. 75 %-Quantils, der Strichbalken die Lage des 10 %- bzw. 90 %-Quantils, Extremwerte sind als Punkte dargestellt (Abb.III.2.5.).

Zusammenfassung: Es erfolgte eine hochsignifikante Bläschenreduktion durch das DBT-Verum, und eine leichte, nicht signifikante Bläschenreduktion durch das Placebo. Der Gruppenunterschied für die Messwerte nach DBT-Korrelat ist hochsignifikant.

Abb.III.2.5.: Ergebnisse der Bläschenmessung:

Placebo (n.s.,  $p = 0,09$ ) Verum (signifikant,  $p = 0,001$ )



Legende: Links: Bläschenmessung vor und nach Placebo-DBT (0);

Rechts: Bläschenmessung vor und nach Verum-DBT (1). Signifikanz für Unterschied zwischen BUBaft/0 und BUBaft/1:  $p = 0,0001$  (Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test)

#### Zusammenfassung der Untersuchung auf Gruppenvergleichbarkeit und Beobachtungsgleichheit, Kap.III.2.:

- Mit Ausnahme der Aortenabklemmzeit ergab sich für alle Parameter statistische Untersuchungsgleichheit für beide Gruppen; es gab auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  keine signifikanten Unterschiede zwischen Placebo- und Verumgruppe. Dies gilt für die personenbezogenen Daten, die Perfusionsdaten und die Operationszeiten sowie die präoperativen Laborwerte und die Bläschenzählung vor dem DBT-Korrelat. Jedoch die Aortenabklemmzeit war in der Verum-Gruppe signifikant kürzer ( $p = 0,03$ ).
- Wegen eines leicht, aber nicht signifikant schlechteren präoperativen SKT-Gesamtwertes und Interferenzwertes in der Verum-Gruppe, der die weitere Interpretation der postoperativen Werte erschwert hätte, wurden die SKT-Werte durch Differenzbildung zwischen postoperativem und präoperativem Wert auf den Ausgangswert standardisiert, d.h. im weiteren werden vorrangig die SKT-Gesamtwertveränderung und die Interferenzwertveränderung (SKTGES\_D und SKTIF\_D) als die zwei aussagekräftigsten Werte, jeweils unter Placebo- bzw. Verum-Behandlung betrachtet.
- Die DBT als untersuchtes Therapeutikum bestätigte ihre vorbekannte physikalische Wirksamkeit, es erfolgte im Durchschnitt eine Bläschenreduktion um 77 % des Ausgangswertes. Die Bläschenreduktion unter Verum war signifikant ( $p = 0,001$ ) im Vergleich zum Messwert vor DBT.

- Die Placebo-DBT hatte bedingt durch ihre Innenform ebenso eine geringgradig bläschenreduzierende Effizienz von 27 %. Die Bläschenreduktion war unter Placebo jedoch nicht signifikant ( $p = 0,09$ ) im Vergleich zum Messwert vor dem Placebo.
- Die nach dem DBT-Korrelat gemessenen Bläschenwerte BUBaft waren in der Verum-Gruppe hochsignifikant niedriger als in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,0001$ ). Dieser Gruppenunterschied in den Luftbläschenmessungen nach Placebo und Verum ist die Grundlage für die Suche nach klinischen Unterschieden zwischen den Gruppen.

### III.3. Untersuchung der Prüfparameter auf Signifikanz

Nachdem im wesentlichen Untersuchungsgleichheit für die beiden Gruppen unter Placebo- und unter Verum-Therapie nachgewiesen werden konnte (siehe Diskussion IV.1.) und die Bläschenreduktion als physikalische Effizienz des geprüften Therapeutikum quantifiziert wurde, können nun die Prüfparameter auf signifikante Unterschiede hin untersucht werden.

Tab.III.3.1.: SKT-Ergebnisse: (Signifikanz mit Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test):

	Median	Mittelwert	Minimum	Maximum	Signifikanz
SKT1GES placebo	2	1,8	0	7	
verum	2	2,5	0	10	n.s.( $p = 0,371$ )
SKT1WERK placebo	70	73,5	54	101	
verum	81	82,3	52	139	n.s.( $p = 0,064$ )
SKT1UKA placebo	4	4,5	2	7	
verum	6	5,5	2	9	n.s.( $p = 0,109$ )
SKT1IF placebo	24	26,4	15	42	
verum	28	29,7	18	52	n.s.( $p = 0,209$ )
SKT1KA placebo	4	4,2	0	8	
verum	5	5,0	2	9	n.s.( $p = 0,224$ )
SKT1KP placebo	0	0,6	0	3	
verum	0	0,7	0	5	n.s.( $p = 0,931$ )
<hr/>					
SKT2GES placebo	4	4,8	0	16	
verum	4,5	5,5	0	15	n.s.( $p = 0,429$ )
SKT2WERK placebo	83	87,6	54	159	
verum	92	100,9	55	195	n.s.( $p = 0,085$ )
SKT2UKA placebo	6	6,2	3	9	
verum	7	6,6	3	10	n.s.( $p = 0,403$ )
SKT2IF placebo	31	32,6	15	115	
verum	35,5	39,1	19	81	sign. ( $p = 0,036$ )
SKT2KA placebo	7	6,4	2,0	9	
verum	7	6,7	3,0	11	n.s.( $p = 0,957$ )
SKT2KP placebo	1	1,4	0,0	6	
verum	2	1,7	0,0	7	n.s.( $p = 0,362$ )

### III.3.1. SKT-Auswertung

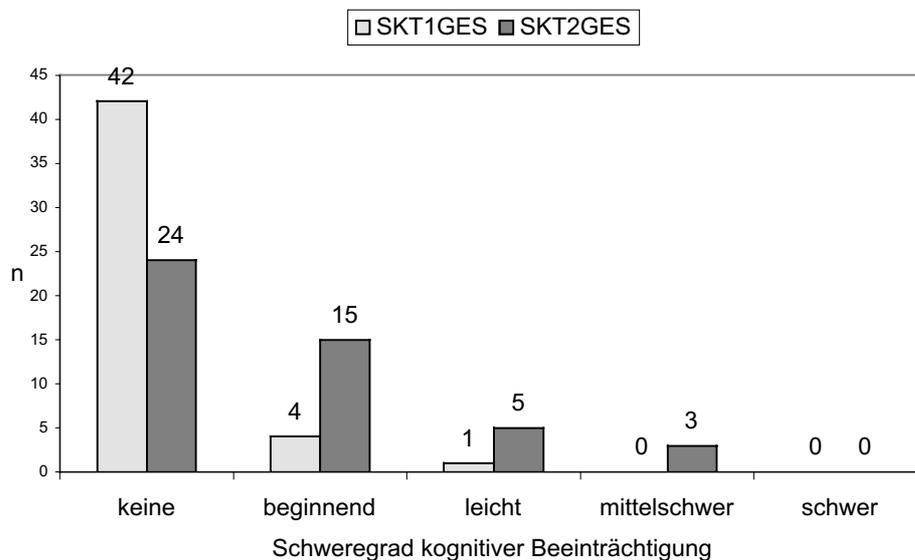
Für den von uns präoperativ und am 2. oder 3. postoperativen Tag erhobenen Syndrom-Kurz-Test (SKT) berichten wir in Tabellenform über die Ergebnisse (s.Tab.III.3.1.).

Für die präoperativen SKT1-Werte fiel, wie schon erwähnt, das Ergebnis geringfügig höher, jedoch nicht signifikant unterschiedlich aus.

Das Ergebnis für den postoperativen SKT-Gesamtwert (SKT2GES) und den postoperativen Interferenzwert (SKT2IF) fiel jeweils für die Verumgruppe etwas höher, d.h. ungünstiger aus. Für den Wert SKT2IF zeigt sich als einzigen mit Rangsummen-Test auf 5 %-Niveau ein signifikanter Unterschied ( $p = 0,04$ ) (Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test), d.h. die Verumgruppe hatte postoperativ signifikant höhere Bearbeitungszeiten für die Interferenz-aufgabe.

Unter Anwendung der Skalenaufteilung aus der Tabelle zur Interpretation der SKT-Ergebnisse (Tab.II.9.1.) erhält man folgende Säulendiagramme zur präoperativen Prävalenz (anhand SKT1GES) und zur postoperativen Inzidenz (anhand SKT2GES) von kognitiven Beeinträchtigungen, aufgegliedert nach deren Schweregrad (Abb.III.3.2.):

Abb.III.3.2. Präoperative Prävalenz (SKT1GES) und postoperative Inzidenz (SKT2GES) kognitiver Beeinträchtigungen



Legende: SKTGES 0-4: keine Anzeichen für HOPS, 5-8: leichte Anzeichen für HOPS, 9-13: leichtes HOPS; 14-18 mittleres HOPS, 19-23: schweres HOPS.

Um die (in der Verumgruppe geringfügig höheren) Ausgangswerte innerhalb der Verlaufsbeobachtung zu berücksichtigen, wurden, wie bereits erwähnt, durch Differenzbildung aus präoperativem und postoperativem Wert die auf den Ausgangswert standardisierten Parameter SKTGES\_D (SKT-Gesamtwertdifferenz) und SKTIF\_D (Differenz der Bearbeitungsdauer für die Interferenz-aufgabe, den sensitivsten Untertest) gebildet und weiter ausgewertet.

Die SKT-Gesamtwert-Differenz (SKTGES\_D) nahm in der Placebo-Gruppe Werte von -1 (Verbesserung postoperativ um einen Punkt) bis 12 (Verschlechterung postoperativ um 12 Punkte) ein. Den Median stellte der Wert 3 (Verschlechterung um 3 Punkte) dar, das arithmetische Mittel der Werte war  $X_{SKTGES\_D/0} = 3,0$ .

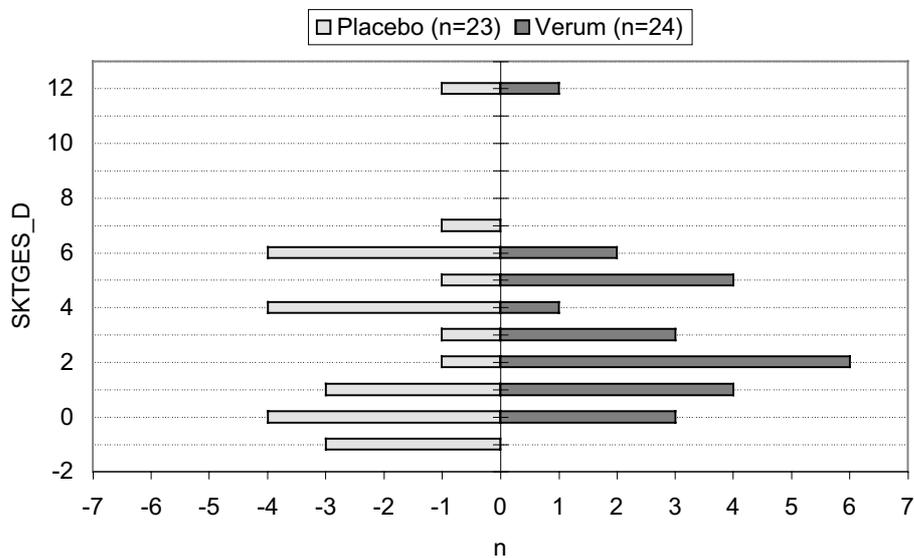
In der Verum-Gruppe ergaben sich SKT-Gesamtwert-Differenzen zwischen 0 und 12 Punkten (Verschlechterung postoperativ um 0 bis max. 12 Punkte), die sich um den Median von 2 Punkten gruppierten bei einem arithmetischen Mittel von  $X_{SKTGES\_D/I} = 3,04$ .

Die Differenz der Bearbeitungsdauer für die Interferenzaufgabe (SKTIF\_D) variierte in der Placebo-Gruppe zwischen -9 sec (im postoperativen Test 9 sec schneller im Sinne eines Lerneffekts) und 21 sec (im postoperativen Test 21 sec langsamer) bei einem Median von 3 sec.

In der Verum-Gruppe schwankte die Differenz der Interferenz-Werte zwischen -12 sec (postoperativ 12 sec schneller) und 32 sec (postoperativ 32 sec langsamer) bei einem Median von 5 sec.

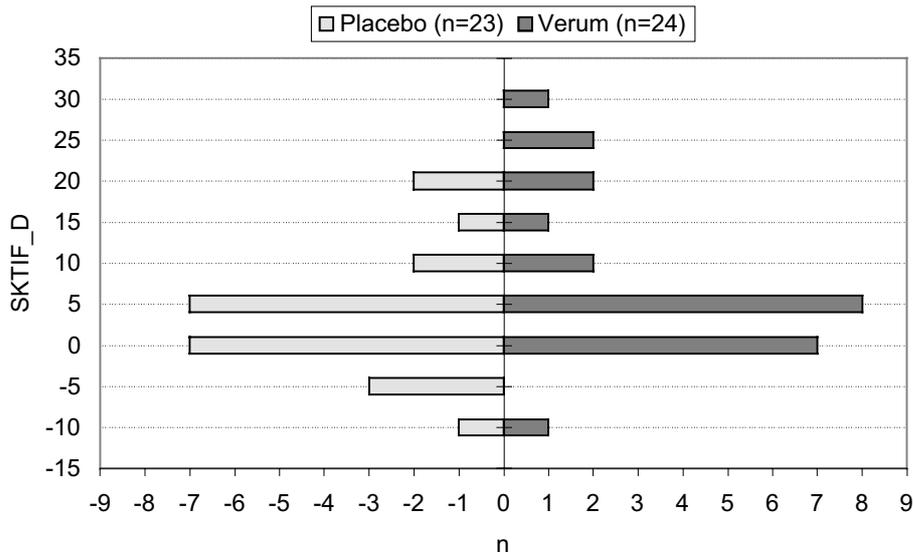
Über die Verteilung dieser SKT-Gesamtwert-Differenz und der Interferenzwert-Differenz unter Placebo und Verum orientieren die beiden symmetrisch aufgezeichneten Diagramme in Abb. III.3.3. und Abb.III.3.4.

Abb.III.3.3.: SKT-Gesamtwert-Differenz:



Legende: x-Achse: Symmetrische Auftragung, nach links (mit neg. Vorzeichen): Anzahl n Patienten mit gleicher SKT-Gesamtwertdifferenz unter Placebo; nach rechts: Unter Verum. y-Achse: Erreichte SKT-Gesamtwertdifferenz (postoperativ gegen präoperativ).

Abb.III.3.4.: Interferenzwert-Differenz:



Legende: x-Achse: Symmetrische Auftragung, nach links (mit neg. Vorzeichen): Anzahl  $n$  Patienten mit gleicher Interferenzwert-Differenz unter Placebo; nach rechts: Unter Verum. y-Achse: Interferenzwert-Differenz (postoperativ gegen präoperativ) in sec, Klassenmitte.

Die SKT-Gesamtwert-Differenz (SKTGES\_D) folgt keiner Normalverteilung. Es wird mit dem non-parametrischen Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test für unverbundene Stichproben (Placebo  $n = 23$  und Verum  $n = 24$ ) auf signifikante Unterschiede in der Rangsummenverteilung getestet. Ergebnis bei einer zweiseitigen Testung ist, dass mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit  $p = 0,814$  für die Ablehnung die Nullhypothese der Gleichheit der beiden Gruppen beibehalten werden muss. Die SKT-Differenzen der Verum-Gruppe nahmen sogar etwas höheren Ränge ein (mittlerer Rangwert 23,5 unter Placebo, 24,5 unter Verum), d.h. es traten unter Verum geringfügig (aber nicht signifikant) größere SKT-Gesamtwertverschlechterungen auf als unter Placebo-Therapie (vgl. Abb.III.3.3.).

Die Differenz der Bearbeitungsdauer für den Interferenztest (Interferenzwert-Differenz, SKTIF\_D) folgt ebenfalls keiner Normalverteilung. Es wird mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test für unverbundene Stichproben zweiseitig auf signifikante Unterschiede in der Rangsummenverteilung getestet. Mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,18$  für die Ablehnung erfolgt die Beibehaltung der Nullhypothese der Gleichheit beider Gruppen bezüglich der Interferenzwert-Differenz. Auch hier hat die Verum-Gruppe einen höheren gemittelten Rangwert (26,7) als die Placebo-Gruppe (21,1), d.h. die Verum-Gruppe hatte im postoperativen Vergleich eine leichte, nicht signifikant höhere Bearbeitungszeitdifferenz für die Interferenzaufgabe als die Placebo-Gruppe (vgl. Abb.III.3.4).

Zusammenfassung: Es gibt keine signifikanten Gruppenunterschiede für die Verlaufsbetrachtung des neuropsychologischen Testergebnisses.

### III.3.2. Klinisches und neurologisches Outcome

Alle zur Beurteilung des neurologischen und klinischen Outcome erfassten Werte waren nicht normalverteilte Ordinal-Werte, d.h. ganze Zahlen auf der neurologischen Grading-Skala (laut Tab. II.9.2., S.26.) bzw. Angaben in ganzen Tagen.

Das neurologische Grading (NEURO) am Tag der postoperativen Testabnahme ergab für die Studienpatienten insgesamt Werte zwischen 0 und 2.

In der Placebo-Gruppe wie auch in der Verumgruppe häuften sich die Werte um einen (virtuellen) Median von 0,5, wobei das arithmetische Mittel für die Placebogruppe  $X_{NEURO/0} = 0,57$  betrug, für die Verum-Gruppe  $X_{NEURO/1} = 0,52$ .

Das klinische Outcome auf der herzchirurgischen Intensivstation gestaltete sich wie folgt: Alle Studienpatienten (bis auf Nr.2, postoperativ apoplektische Patientin, Drop-out) konnten noch am Tag der Operation extubiert werden (laut Nachfrage auf der Intensivstation). Für die Verlegungsfähigkeit von der Intensivstation (DISHCI) kann berichtet werden, dass alle Patienten der Placebo-Gruppe, aber auch der Verum-Gruppe zwischen dem 1. und 2. postoperativen Tag auf Normalstation verlegungsfähig waren. Der Median für die Verlegung auf Normalstation in der Placebo-Gruppe wie auch in der Verum-Gruppe war der 1. postoperative Tag. Auch das arithmetische Mittel für den Verlegungszeitpunkt auf Normalstation war in beiden Gruppen gleich:  $X_{DISHCI/0} = X_{DISHCI/1} = 1,04$  d. In den meisten Fällen (ohne Drop-out-Pat. Nr. 2) bestand also Verlegungsfähigkeit am 1. postoperativen Tag, wobei sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergab.

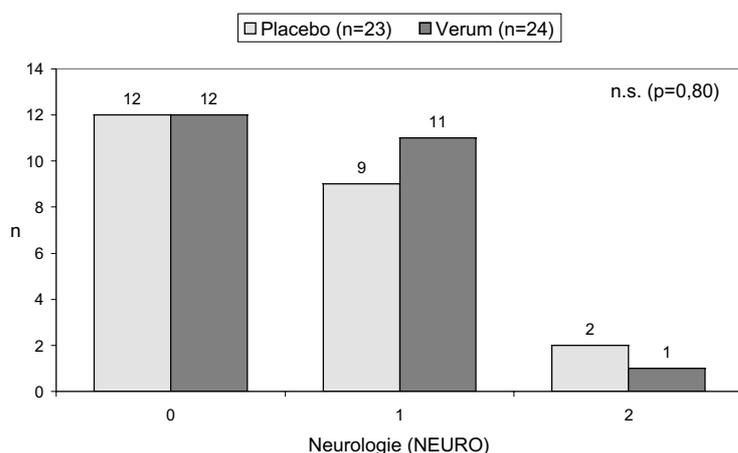
Der Zeitpunkt der möglichen Testabnahme (SKTPO) für den postoperativen SKT2 war für alle Studienteilnehmer frühestens der 2. und spätestens der 3. postoperative Tag, da weitere Verzögerung zum Ausschluss aus dieser Auswertung führte.

In der Placebo-Gruppe gruppierten sich die Werte um den Median vom 2. postoperativen Tag bei einem arithmetischen Mittel von  $X_{SKTPO/0} = 2,39$  (postoperativer Tag der Testabnahme).

Für die Verum-Gruppe gruppierten sich die Werte ebenfalls um den Median des 2. postoperativen Tages bei einem arithmetischen Mittel von  $X_{SKTPO/1} = 2,54$  (postoperativer Tag der Testabnahme).

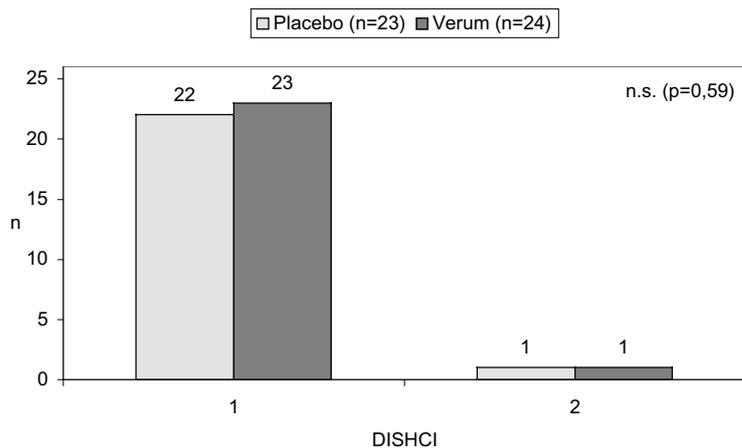
Über die Verteilung der drei zur Beschreibung des neurologischen und klinischen Outcome gewählten Erhebungswerte orientieren die Säulenhistogramme in Abb. III.3.5. bis III.3.7.

Abb.III.3.5.: Neurologisches Outcome (NEURO) am Tag der postoperativen Testabnahme:



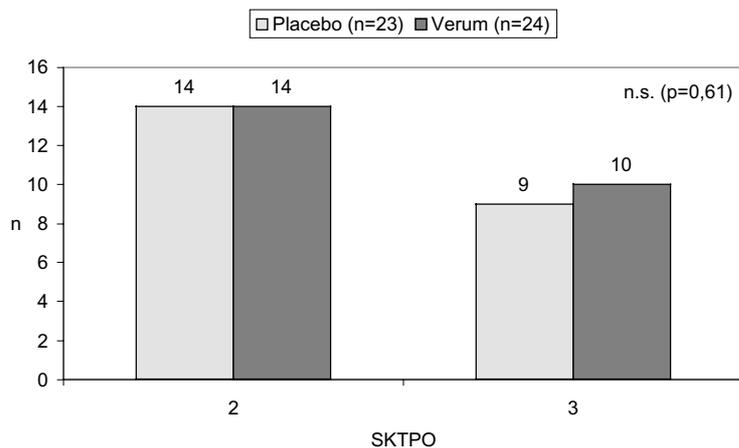
Legende: 0- keine neurologischen Symptome, 1- diskrete neurologische Symptomatik, 2- definierte neurologische Symptomatik, 3- Apoplex (laut Tab. II.9.2, S.25).

Abb.III.3.6. Klinisches Outcome; Verlegungsfähigkeit von Intensivstation:



Legende: Tag der Verlegungsfähigkeit von Intensiv- auf Normalstation.

Abb.III.3.7.: Klinisches Outcome; postoperativer Tag von SKT2:



Legende: postoperativer Tag, an dem der SKT2 erhoben werden konnte.

Die Variable (NEURO) als Grading für das neurologische Outcome wurde mit dem  $\chi^2$ -Test für ordinale Merkmale untersucht. Dabei erhält man folgende Kontingenztafel mit sechs Feldern (s.Tab.III.3.8.):

Tab.III.3.8.:  $\chi^2$ -Tafel Neurologie nach Gruppe:

NEURO GRUPPE	0	1	2	Summe
Placebo	12 0,250	9 0,208	2 0,031	23 0,489
Verum	12 0,261	11 0,217	1 0,033	24 0,511
Summe	24 0,511	20 0,425	3 0,064	47 1,00

Für eine  $\chi^2$ -Verteilung mit zwei Freiheitsgraden und mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,05$  ergibt sich, dass die Nullhypothese der Unabhängigkeit der Parameter Neurologie und Gruppenzugehörigkeit beibehalten wird, die Irrtumswahrscheinlichkeit bei Ablehnung ist  $p = 0,80$  (vgl. Abb.III.3.5.).

Der Tag der Verlegung von der Intensivstation (DISHCI) wird mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test untersucht. Es ergibt sich auf 5 %-Signifikanzniveau keine Signifikanz für einen Unterschied der beiden Gruppen ( $p = 0,59$ , vgl. Abb.III.3.6.).

Der Tag, an dem die postoperative Testabnahme möglich war (SKTPO), wird ebenfalls mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Tests untersucht, es ergibt sich auf dem gewählten Signifikanzniveau keine Signifikanz für eine Ablehnung der Gleichheitshypothese ( $p = 0,61$ , vgl. Abb.III.3.7.).

Zusammenfassung: Es besteht bei DBT-Anwendung kein signifikanter Gruppenunterschied für die Parameter des neurologischen und klinischen Verlaufes.

### III.3.3. S100-Auswertung

Ein erhöhter Messwert über dem in der Literatur erwähnten Grenzwert von  $0,5 \mu\text{g/l}$  wird erst ab 24 h nach OP-Ende als pathologisch angesehen.

Die Werte für alle S100-Testungen folgten keiner Normalverteilung und wurden durch ihren Median und die Spannweite der Werte beschrieben.

Die erste S100-Bestimmung am OP-Ende (S100 end) ergab in der Placebo-Gruppe Werte zwischen  $0,21 \mu\text{g/l}$  und  $1,70 \mu\text{g/l}$ , der Median in der Placebo-Gruppe war  $M_{S100 \text{ end}/0} = 0,42 \mu\text{g/l}$ .

In der Verum-Gruppe wurden Werte zwischen  $0,20 \mu\text{g/l}$  und  $1,26 \mu\text{g/l}$  um einen Median von  $M_{S100 \text{ end}/1} = 0,41 \mu\text{g/l}$  gemessen. Insgesamt gab es bei der Bestimmung von S100 am OP-Ende (S100 end) zwölfmal erhöhte Messwerte über  $0,5 \mu\text{g/l}$ , sie fanden sich viermal in der Placebo-Gruppe ( $n = 22$ ) und achtmal in der Verum-Gruppe ( $n = 21$ ).

Für S100 nach 6 h (S100 6h) ergaben sich im Vergleich zu unmittelbar nach Operationsende bereits gesunkene Werte. In der Placebo-Gruppe schwankten die Werte von  $0,0 \mu\text{g/l}$  bis maximal  $0,58 \mu\text{g/l}$  bei einem Median von  $M_{S100 \text{ 6h}/0} = 0,1 \mu\text{g/l}$ . In der Verum-Gruppe ergaben sich noch niedrigere Werte von  $0,00 \mu\text{g/l}$  bis zu maximal  $0,24 \mu\text{g/l}$  bei einem Median von  $0,0 \mu\text{g/l}$ . Insgesamt zeigte sich für die Messung von S100 6h nach OP-Ende in nur einem Fall aus der Placebo-Gruppe ein erhöhter Wert über  $0,5 \mu\text{g/l}$ .

Für S100 24 h nach OP-Ende (S100 24h) wurde in der gesamte Studie (ohne Drop-outs) nur ein nach erwähnter Definition pathologischer Wert von  $0,75 \mu\text{g/l}$ , dieser in der Placebo-Gruppe, ermittelt ( $n = 22$ ). In der Verum-Gruppe gab es keine pathologisch erhöhten Werte ( $n = 21$ ).

In der Placebo-Gruppe streuten die Werte zwischen  $0,00 \mu\text{g/l}$  und  $0,75 \mu\text{g/l}$  um einen Median von  $M_{S100 \text{ 24h}/0} = 0,1 \mu\text{g/l}$ .

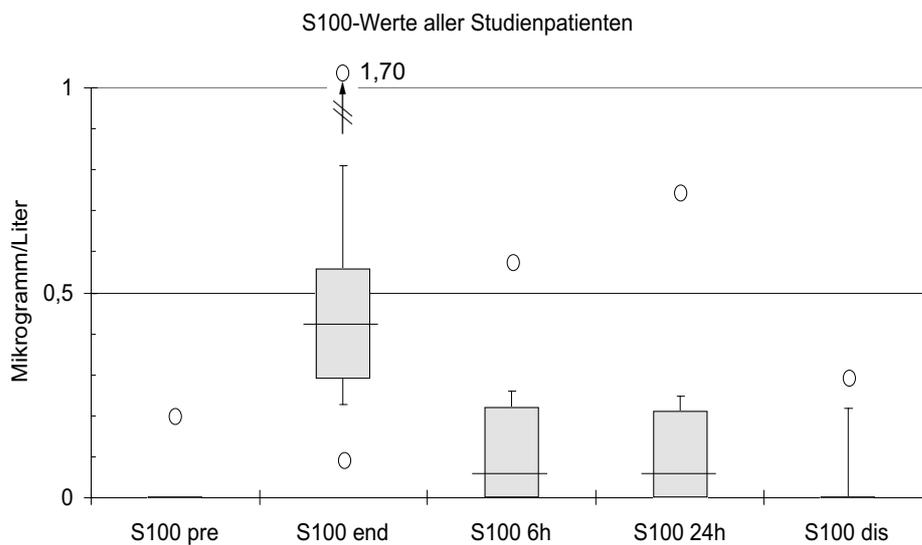
In der Verum-Gruppe ergaben sich wieder, verglichen mit Placebo, geringfügig niedrigere Werte, die zwischen  $0,0 \mu\text{g/l}$  und  $0,24 \mu\text{g/l}$  um den Median von  $M_{S100 \text{ 24h}/1} = 0,0 \mu\text{g/l}$  streuten.

Für die letzte S100-Untersuchung vor Entlassung (S100 dis), die jeweils am 2. oder 3. Tag postoperativ entnommen wurde, ergaben sich durchweg weder in der Placebo- noch in der Verum-Gruppe pathologische Werte. In der Placebo-Gruppe streuten die Werte zwischen

0,00 µg/l und 0,27 µg/l um einen Median von  $M_{S100 \text{ dis}/0} = 0,0 \text{ µg/l}$ . In der Verum-Gruppe wurden Werte zwischen 0,0 µg/l und 0,30 µg/l gemessen, der Median war hier ebenfalls  $M_{S100 \text{ dis}/1} = 0,0 \text{ µg/l}$ .

Insgesamt gab es, mit dem erwähnten kritischen Wert für S100 von 0,5 µg/l ab 24 h post operationem, innerhalb der gesamten Studie nur einen als pathologisch anzusehenden Messwert 24 h nach OP-Ende, dieser unter Placebo-Behandlung. Die nachfolgende Darstellung der Laborwerte für S100 als Boxplott-Graphik orientiert über deren Verteilung (Abb. III.3.9).

Abb.III.3.9.: S100-Werte im Verlauf:



Legende: Boxplotschema der S100-Laborwerte prä-, postoperativ, nach 6h, 24h, 2-3d.

Es werden die Anzahl pathologischer Ergebnisse der Laboruntersuchung auf S100 (S100 Path), d.h. erhöhte Werte in der Probe entweder nach 24 h (S100 24h) oder bei Entlassung (S100 dis) in einer Vierfelder-Kontingenztafel gegen die Gruppenzugehörigkeit aufgetragen und ein  $\chi^2$ -Test ausgeführt:

Tab.III.3.10. Vierfeldertafel Pathologische S100-Werte nach Gruppe:

Path.S100/ Gruppe	S100 Normal	S100 Path.	Summe
Placebo	21 0,50	1 0,01	22 0,51
Verum	21 0,48	0 0,01	21 0,49
Summe	42 0,98	1 0,02	43 1,00

Für eine Verteilung mit einem Freiheitsgrad auf 0,05-Signifikanzniveau ist die Nullhypothese der Gleichheit der Gruppen (mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit bei Ablehnung von  $p = 0,55$ ) beizubehalten. Eine weitere statistische Auswertung entfällt aufgrund der geringen Fallzahlen.

Zusammenfassend ergaben sich unter Verum-Therapie für S100 nach 6h und 24h jeweils nur geringfügig bessere Ergebnisse als unter Placebo. Sie waren zwischen den Gruppen nicht signifikant (siehe Diskussion, Kap.IV.2.3). Eine Auswertung auffälliger S100-Werte als

Einzelfallbetrachtung im Kontext mit auffälligen Ergebnissen des neuropsychologischen Tests folgt im Kapitel III.5.1 (inklusive Drop-outs).

#### Zusammenfassung aller Prüfparameter:

Für alle untersuchten Prüfparameter (SKT-Gesamtwert-Differenz, Interferenzwert-Differenz, Neurologisches Grading, Verlegungstag von Intensivstation, Tag der postoperativen Testabnahme, Pathologische S100-Werte) konnte auf einem Signifikanzniveau von  $p = 0,05$  kein signifikanter Unterschied bei Verwendung einer Verum-Luftfalle gegenüber Verwendung einer Placebo-Luftfalle festgestellt werden. Es folgt eine Zusammenfassung dieser Ergebnisse in Tabelle III.3.11.

Tab.III.3.11.: Prüfparameter, Signifikanz mit Wilcoxon-Mann-Whitney-(U) oder  $\chi^2$ :

Parameter	Placebo Median, Spannbreite	Verum Median, Spannbreite	Signifikanz
SKTGES_D	3 (-1;12)	2 (0;12)	n.s. ( $p = 0,814$ )
SKTIF_D	3 (-9;74)	5 (-12;53)	n.s. ( $p = 0,176$ )
NEURO	0,5 (0;2)	0,5 (0;2)	n.s. ( $p = 0,80, \chi^2$ )
DISHCI	1 (1;2)	1 (1;2)	n.s. ( $p = 0,587$ )
SKTPO	2 (2;3)	2 (2;3)	n.s. ( $p = 0,612$ )
Path.S100, Anzahl	1	0	n.s. ( $p = 0,55, \chi^2$ )

## III.4. Prüfung der Auswirkungen anderer zur Diskussion stehender Parameter

Da sich durch Einsatz der DBT keine signifikanten Veränderungen im neuropsychologischen Outcome zeigen ließen, überprüften wir das Datenmaterial mit statistischen Methoden auf andere mögliche Zusammenhänge.

### III.4.1. Prüfung der Verminderung der Mikrobläschenzahl durch Monitoring

Es soll evaluiert werden, ob es durch das simultane Monitoring von Bläschenmessung und mikroembolischen Signalen im Verlauf der Studie zu einer Verbesserung der Perfusionstechnik im Sinne einer Lernkurve bzw. als Resultat zu einer signifikanten Verbesserung des neuropsychologischen Outcomes gekommen ist. Zu diesem Zweck werden die 47 Studienpatienten nach der chronologischen Reihenfolge ihrer Untersuchung in zwei Hälften aufgeteilt, die chronologisch erste Hälfte ( $n = 24$ ) erhält die Kennzeichnung CHRONO1, die zweite Hälfte ( $n = 23$ ) die Kennzeichnung CHRONO2.

Aus theoretischen Überlegungen muss zuerst gezeigt werden, dass diese beiden chronologischen Hälften bezüglich der Anwendung von Verum oder Placebo beobachtungsgleich sind. Dies geschieht mit einer Vierfelder-Kontingenztafel, s.Tab.III.4.1.:

Tab.III.4.1.: Gruppenzugehörigkeit nach Chronologie:

Gruppe	Placebo	Verum	Summe
Chronologie			
1.Hälfte	10 0,25	14 0,26	24 0,51
2.Hälfte	13 0,24	10 0,25	23 0,49
Summe	23 0,49	24 0,51	47 1,00

Mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests für einen Freiheitsgrad und mit einer Signifikanzgrenze von  $p = 0,05$  muss die Nullhypothese der Verteilungsgleichheit beibehalten werden ( $p = 0,39$ ), d.h. es herrscht statistische Beobachtungsgleichheit zwischen der ersten und der zweiten chronologischen Hälfte.

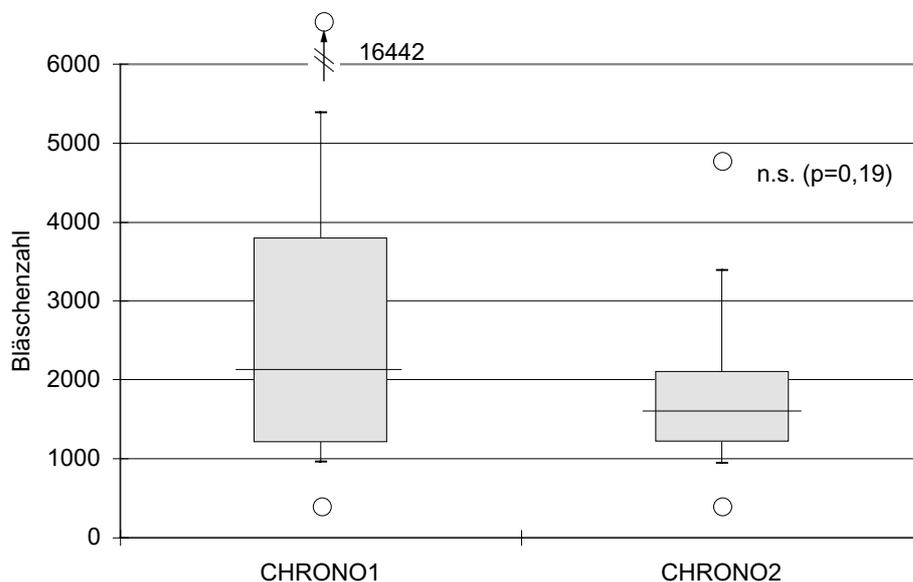
Es soll geprüft werden, ob durch simultanes Monitoring (und Identifikation von z.B. vermehrt bläschenzeugenden Manövern) im chronologischen Verlauf der Studie eine signifikante Reduktion der noch vor Passage der DBT gemessenen Bläschenmenge (BUBbef) auftrat; hierzu erfolgt ein Vergleich der ersten Studien-Hälfte,  $n = 24$ , mit der zweiten Studien-Hälfte,  $n = 23$ .

Die Bläschenzahl vor dem DBT-Korrelat (BUBbef) wurde mit Hilfe des Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test für unverbundene Stichproben auf einen signifikanten Unterschied in der ersten chronologischen gegen die zweite chronologische Hälfte getestet.

Dabei ergibt sich bei zweiseitiger Testung eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,19$  für das Ablehnen der Gleichheitshypothese, die Gleichheitshypothese für die Bläschenzahlen in der ersten und zweiten chronologische Hälfte wurde somit beibehalten. Die chronologisch zweite Hälfte der Patienten hat hierbei das niedrigere Rangsummenmittel für die Bläschenzahl (CHRONOL1: 26, CHRONOL2: 20,8).

Zusammenfassung: Es gibt auf üblichem Signifikanzniveau keine Veränderung der Bläschenmesswerte im chronologischen Verlauf (siehe Diskussion dieses Ergebnisses, IV.1). Zur Illustration dient die Abb.III.4.2.

Abb.III.4.2. Entwicklung der Bläschenzahlen vor DBT im Verlauf der Studie:



Legende: Bläschenzahlen noch vor DBT (BUBbef) im Vergleich der ersten gegen die zweite Studienhälfte (CHRONO1 und CHRONO2)

### III.4.2. Veränderung der SKT-Wert-Differenz durch Monitoringeffekte

Auch das SKT-Gesamtergebnis kann auf signifikante Veränderungen innerhalb der chronologischen Zugehörigkeit untersucht werden.

Wieder muss das Kriterium der Untersuchungsgleichheit geprüft werden.

Der präoperative SKT-Gesamtwert (SKT1GES) hatte für die erste Studiehälfte den Median  $M_{SKTGES1/C1} = 2,0$ , für die zweite Studiehälfte ebenso  $M_{SKTGES/C2} = 2,0$ . Mit dem Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test ergibt sich mit  $p = 0,58$  kein signifikanter Unterschied.

Man geht also von der Gleichverteilung der SKT1-Werte innerhalb der ersten und der zweiten Studiehälfte aus und untersucht nun noch den Differenzwert SKTGES\_D auf signifikante Veränderung in der ersten gegen die zweite Studiehälfte.

Wieder verwendet man den Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test für unverbundene Stichproben bei zweiseitiger Testung. Die zweite chronologische Hälfte hatte im Vergleich ein etwas niedrigeres Rangsummenmittel (erste Hälfte: 25,5; zweite Hälfte 22,5). Man findet eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,45$  für die Ablehnung der Nullhypothese der Gruppengleichheit.

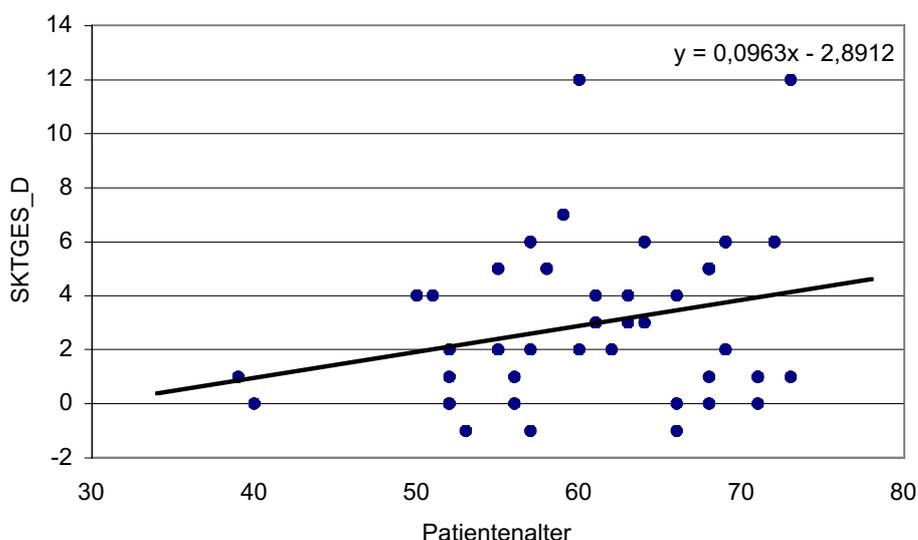
Zusammenfassung: Die SKT-Gesamtwertdifferenz unterliegt beim Vergleich der ersten mit der zweiten chronologischen Hälfte aller Wahrscheinlichkeit nach nur zufälligen Schwankungen, es ergab sich durch die Anwendung vermehrten intraoperativen Monitorings im Verlauf der Studie kein verbessertes oder verändertes neuropsychologisches Outcome.

### III.4.3. Abhängigkeit der SKT-Wert-Differenz vom Alter

Als weitere Auswertung der Studiendaten sollen die SKT-Gesamtwert-Differenzen nach einer Abhängigkeit vom Alter der Patienten untersucht werden. Dazu wird eine geometrische Darstellung mit den beiden Achsen  $x$ : Alter und  $y$ : SKT-Gesamtwertdifferenz angefertigt. Die resultierende Punktwolke ist weit gestreut. Für den Parameter (SKTGES\_D) als den abhängigen und variablen Parameter wird eine lineare Regression nach dem Alter errechnet. Das Ergebnis ist die Regressionsgerade in Abb. II.4.3.

Zusammenfassung: Die berechnete Korrelation zwischen Alter und SKT-Gesamtwertveränderung ist aufgrund der starken Streuung statistisch nicht signifikant ( $r = 0,096$ ). Auffällig ist, dass kein Patient unter 55 Jahren eine Verschlechterung um mehr als 5 Punkte hat (siehe auch die qualitative Auswertung des Auftretens von gestörtem kognitivem Outcome in Abhängigkeit vom Alter, Tab.III.5.1.).

Abb.III.4.3.: Korrelation zwischen Alter und SKT-Gesamtwert-Differenz:



Legende: lineare Regression SKT-Gesamtwertdifferenz nach Alter. Koeffizient  $r = 0,096$

### III.4.4. Abhängigkeit der SKT-Wert-Differenz von der Perfusionsdauer

Als letzter Überblick bei der Suche nach auffälligen Ergebnissen sollen in den zwei folgenden Tabellen die gemittelten SKT-Gesamtwert-Differenzen (SKTGES\_D) und Interferenzwert-Differenzen (SKTIF\_D) in Abhängigkeit von der jeweiligen Perfusionsdauer (ECC) aufgetragen werden. Der Parameter "Perfusionsdauer" wurde nach seiner Spannweite in fünf gleich große Klassen aufgeteilt, es ergibt sich eine unterschiedlich große Patientenzahl in diesen fünf Klassen, mit Häufung in der Gruppe mit 57 bis 77 Minuten Perfusionsdauer.

Da die Anzahl der Studienpatienten für statistische Rückschlüsse nicht ausreicht und nach der Intention der Studie auch nicht für diese Art der Auswertung konzipiert war, erfolgt dies nur als beschreibende Dokumentation (siehe Tab.III.4.4.).

Zusammenfassung: Es findet sich keine offensichtliche größere SKT-Gesamtwertdifferenz in den Gruppen mit längeren Bypasszeiten. Im Gegenteil finden sich in der Gruppe mit den kürzesten Bypasszeiten im Durchschnitt leicht schlechtere Ergebnisse.

Tab.III.4.4.: Gemittelte SKT-Gesamtwert-Differenz und Interferenzwert-Differenz in Abhängigkeit von der Perfusionsdauer:

ECC /min (n =)	37-57 n = 6	58-77 n = 22	78-98 n = 12	99-118 n = 5	119-139 n = 2	Summe n = 47
X <sub>SKTGES_D</sub>	5	2,6	2,3	3,8	1,5	3,0
X <sub>SKTIF_D</sub>	24,2	7,8	6,7	0,4	2,5	7,8
X <sub>NEURO</sub>	0,83	0,61	0,38	0,60	0	0,60

## III.5. Qualitative Analyse

### III.5.1. Auffällige Verläufe

An dieser Stelle folgt eine kurze Auflistung und Beschreibung von auffälligen Untersuchungsergebnissen. Folgende Kriterien gelten für die Einstufung als auffälligen Verlauf :

1. Definierte neurologische Symptome (NEURO = 2),
2. Auffällige SKT-Ergebnisse präoperativ oder postoperativ, d.h.
  - Gesamtwert von SKT > 9 (leichtes hirnorganisches Psychosyndrom),
  - deutliche Verschlechterung um mehr als fünf Punkte (SKTGES-D >= 5) , also um eine Kategorie in der SKT-Bewertungstabelle (s.Tab.II.9.1.),
3. Pathologischer S100-Wert (= S100 > 0,5 µg/l ab 24 h postoperativ).

In dieser Beschreibung werden auch die aus der vorangehenden Auswertung herausgefallenen Patienten (Drop-outs) erwähnt. Es werden jeweils nur die pathologischen Werte jedes Patienten erwähnt, nicht weiter benannte Untersuchungsergebnisse waren folglich unauffällig.

Pat.Nr.1, 72J, m, Placebo-Th.: SKT1 5 Punkte, SKT2 11 Punkte. Werkzeugprüfung postoperativ auffällig, klinisch am 1. postoperativen Tag Abdominalsymptomatik.

Pat.Nr.2, 55J, w, Verum-Th., Drop-out: wie schon erwähnt, erlitt die Patientin unter der Operation, wahrscheinlich beim Abklemmen der atheromatös verkalkten Aorta, einen Apoplex. Da während dem Abklemmen gehäuft mikroembolische Signale in der Arteria cerebri media auftraten, jedoch keine korrespondierende Häufung von Mikrobläschen in der arteriellen Linie auftrat, lässt sich auf feste Emboli mit Ursprung aus der Aorta rückschließen. Ein postoperatives Magnetresonanztomogramm zeigte Infarkte im Thalamus beidseits, im linken Broca-Zentrum und im motorischen Cortex. Eine postoperative SKT-Untersuchung war nicht möglich, da die Patientin in der ersten Woche nach OP eine sensorische Aphasie und Hemiplegie zeigte. Die S100-Werte waren 24h nach Operationsende erhöht.

Pat.Nr.3, 57 J., m, Verum-Th.: SKT1 8 Punkte, SKT2 10 Punkte, das Kurzzeitgedächtnis war präoperativ und postoperativ auffällig.

Pat.Nr.12, 69 J., m, Placebo-Th.: SKT1 0 Pkt., SKT2 6 Pkt., NEURO 2 bei Doppelbildern des linken Auges am 2. postoperativen Tag.

Pat. Nr. 14, 68 J.,m, Verum-Th.: SKT1 2 Pkt., SKT2 7 Pkt., reagierte nicht auf Korrektur im Interferenztest, auffällige Werkzeugprüfung postoperativ.

Pat.Nr.15, 55 J., m, Verum-Th.: SKT1 3 Pkt., SKT2 8 Pkt., sehr langsam bei Werkzeugprüfung postoperativ.

Pat.Nr.16, 73 J, m, Verum-Th.: leicht verstärkter Tremor postoperativ, NEURO 1

Pat.Nr.20, 51 J., m, Placebo-Th.: NEURO = 1. Der Patient war postoperativ im Kurzzeitgedächtnis auffällig und versuchte, durch Erraten zu kompensieren, wies aber keine neurologischen Symptome auf. Das S100 24 h nach OP-Ende war mit 0,75 µg/l erhöht.

Pat.Nr.22, 73 J, m, Verum-Th.: SKT1 2 Pkt., SKT2 14 Pkt., NEURO 2, der Patient war postoperativ auffällig müde und verlangsamt bei starker depressiver Färbung. Die Müdigkeit blieb bis zum 6. Tag postoperativ auffällig.

Pat.Nr. 25, 72 J., w, Verum-Th.: SKT1 1 Pkt., SKT2 7 Pkt., fühlte sich postoperativ überfordert, Werkzeugprüfung und Interferenz war postoperativ auffällig.

Pat.Nr. 33, 59 J., w, Placebo-Th.: SKT1 1 Pkt., SKT2 8 Pkt., die Patientin litt am 2.Tag postoperativ unter Übelkeit und war am 3. postoperativen Tag verlangsamt.

Pat.Nr.34, 60 J., m, Placebo-Th.: SKT1 4 Pkt., SKT2 16 Pkt., der Patient hatte schon vor der Operation b.B. ein niedrigdosiertes Antidepressivum gegen Einschlafstörungen bei Erregtheit eingenommen. Am ersten Tag postoperativ war er ängstlich agitiert, am zweiten Tag postoperativ mit Antidepressivum dann emotional adäquat, postoperativ war er in der Interferenz- und Werkzeugprüfung deutlich verlangsamt.

Pat.Nr.35, 57 J., m., Placebo-Th., SKT1 3 Pkt., SKT2 9 Pkt., NEURO 1, der Patient zeigte postoperativ vermehrt Symbolverwechslungen und Doppeltnennungen bei Gedächtnisprüfungen, war zu Ort und Zeit orientiert, aber kognitiv merklich beeinträchtigt.

Pat.Nr.39, 70 J., m, Placebo-Th., Drop-out: der erhobene SKT2 mit 7 Pkt. war nicht verwertbar wegen starker Schmerzen beim Sprechen aufgrund der noch bis zum 6. postoperativen Tag liegenden Thorax-Drainage bei ansonsten guter klinischer Rekonvaleszenz. Neurologischer Grad NEURO = 1 bei postoperativ leichter Verlangsamung und auffälliger Interferenzprüfung, jedoch ohne definierte neurologische Symptome. Bei diesem Patienten war zusätzlich das postoperative S100 erhöht (auf 0,89 µg/l 24h nach OP-Ende).

Pat.Nr.43, 57 J., m, Verum-Th., Drop-out: Der türkischsprachige Patient hatte einen unauffälligen klinischen und neurologischen Verlauf, NEURO = 0.

Pat.Nr.48, 69 J., m, Verum-Th.: SKT1 4 Pkt., SKT2 10 Pkt, NEURO = 1. Der Patient wirkte präoperativ psychisch auffällig mit zwanghaften Tendenzen; nach Vertrauensbildung

präsentierte er seitenlange selbstverfasste Gedichte mit moralisierenden Inhalten. Postoperativ erschien er unkonzentriert und fahrig, machte Fehler in der Symbol-Erkennung und in der mathematischen Logik. Interferenz und Werkzeugprüfung waren auffällig.

Pat.Nr.49, 68 J., w, Verum-Th.: SKT1 10Pkt., SKT2 15 Pkt, die Patientin wirkte psychisch labil und depressiv mit neurotischen Tendenzen. Präoperatives wie postoperatives Testergebnis waren auffällig in Werkzeugprüfung und Interferenz.

Es lässt sich feststellen, dass einige Patienten mit auch schon präoperativ leichter bzw. beginnender Altersdemenz postoperativ durch einen um mehr als fünf Punkte verschlechterten SKT auffielen. Wenn man als Kriterium für ein ungünstiges neuropsychologisches Outcome eine Verschlechterung um mehr als fünf Punkte bzw. einen Wert über neun Punkten wählt, hatte ein Patient präoperativ einen Gesamtwert höher als neun Punkte, es hatten acht Patienten einen post-operativen SKT-Gesamtwert größer oder gleich neun Punkte, und es zeigten 14 Patienten eine Verschlechterung um fünf Punkte oder mehr (bei möglicher Überschneidung der Kriterien).

Zusammenfassung: Für insgesamt 15 der 47 Studienpatienten (entsprechend einer post-operativen Inzidenz von 32 %) würde man nach obigen Kriterien ein ungünstiges neuropsychologisches Outcome feststellen, darunter ein Patient mit präoperativ schon auffälligem Wert (2 % präoperative Prävalenz).

### III.5.2. Korrelation der qualitativ auffälligen Verläufe mit dem Alter

Erhöhtes Alter und gestörtes neuropsychologisches Outcome nach den oben genannten Kriterien verhielten sich wie in der folgenden Vierfeldertafel (Tab. III.4.3.).

Tab.III.5.1.. Vierfeldertafel zur Prüfung der Unabhängigkeit von Alter und neuropsych. Outcome mit  $\chi^2$  :

Alter/ Neuropsych. Defizit	kein neuropsych. Defizit	neuropsych. Defizit	Summe
Alter kleiner 65J	21 0,39	18,3	6 0,18
Alter größer gleich 65J	11 0,29	13,6	9 0,14
Summe	32 0,68	15 0,32	47 1,0

Mit Hilfe des  $\chi^2$ -Tests ergibt sich für eine Funktion mit einem Freiheitsgrad und mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,10$  auf niedrigem Signifikanzniveau eine Abhängigkeit des gestörten neuropsychologische Outcomes vom Alter ( $\chi^2 = 2,64$ ).

In drei Fällen konnte beobachtet werden, dass Patienten mit präoperativen psychischen Auffälligkeiten (Pat.Nr.34, 48, 49) postoperativ ein auffällig verschlechtertes neuropsychologisches Testergebnis hatten oder sogar eine leichte Durchgangssymptomatik aufwiesen, die 4-5 Tage nach Operation jeweils etwas rückläufig war (Ergebnis späterer Visiten).

Zusammenfassung: Man beobachtet qualitativ einen Zusammenhang zwischen erhöhtem Alter der Patienten bzw. einer präoperativ auffälligen Psyche und postoperativ auffälligem neuropsychologischem Testergebnis.

# IV. Diskussion

Die Diskussion orientiert sich an der bisher eingehaltenen Reihenfolge: Diskussion von Material und Methoden (Kap. IV.1) und Diskussion der Ergebnisse (Kap.IV.2). Es folgt eine Literaturanalyse zum Krankheitsbild Enzephalopathie und dessen Pathologie bzw. Histologie (Kap. IV.3) und eine Literaturanalyse auf aktuelle intraoperative Neuromonitoring-Methoden und Untersuchungsmethoden für das postoperative kognitive Outcome (Kap.IV.4.).

## IV.1. Diskussion von Material und Methoden

### IV.1.1. Doppelblindheit

Die Doppelblindheit der Studie ist durch Randomisierung gewährleistet, mit einer einzigen systembedingten Einschränkung: Der Kardiotechniker konnte durch die Messung und Dokumentation der Effizienz des eingesetzten DBT-Korrelats eventuell Vermutungen über dessen Funktionstüchtigkeit anstellen. Die Boxplottedarstellung der Bläschenmessung (Tab. III.2.5., S.39) orientiert über die mengenmäßigen Bläschenverhältnisse nach DBT (BUBaft) bei Placebo und Verum; eine Identifikation war anhand der Messdaten evtl. zu vermuten, aber sicher nicht eindeutig möglich. Insofern könnten methodische Zweifel an der Doppelblindheit der Studie erhoben werden, diese Einschränkung war organisatorisch jedoch nicht zu umgehen, da ja Messdaten benötigt wurden. Der Kardiotechniker war verpflichtet, keine Mutmaßungen über die Gruppenzugehörigkeit zu äußern.

Eine Einschränkung der Untersuchungsgleichheit im zeitlichen Studienverlauf deutet sich an in der Problematik, ob Chirurgen und Anästhesisten ein Feedback über sich momentan ereignende erhöhte Bläschen-Counts oder mikroembolische Signale erhalten, d.h. ob ein gewisser Lerneffekt (*watch-dog*-Effekt) möglich ist. Auf der einen Seite sollen die Therapiebedingungen im Verlauf einer Studie konstant gehalten und die Beobachtungsgleichheit sichergestellt werden, auf der anderen Seite ist es Sinn und Zweck eines jeden Monitorings, das therapeutische Verhalten nach dessen Maßgabe zu verändern. Die angesprochene Problematik ist die der "doppelverblindeten Monitoring-Studie" (*contradictio in adjectio*).

Dies betrifft zum einen das Bläschenmonitoring: Wenn aufgrund bestimmter Manöver oder Situationen (z.B. Schlagen des venösen Schlauchs, starke Luftaspiration der venösen Kanüle) vermehrte Bläschenzahlen im arteriellen Schenkel gemessen werden konnten, wurde dieses Monitoring-Ergebnis angesagt. Ein gegenteiliges Verhalten wäre, wenn die Bläschenzahl schon durch Monitoring erfasst wird, ethisch nicht zu rechtfertigen; schließlich vermutete man einen Einfluss auf die zerebrale Unversehrtheit des Patienten. Diese Art der Konditionierung führte im Verlauf der Studie zwar nicht zu signifikanten Veränderungen des neuropsychologischen Outcomes, aber eventuell im Verlauf der Studie zu (wenn auch nicht signifikant) verminderten Bläschenzahlen bei Messung noch vor dem DBT-Korrelat (s. Kap.IV.2.4.).

Zum anderen waren in dieser Studie die mikroembolischen Signale der Doppleruntersuchung der Arteria cerebri media in Zimmerlautstärke hörbar (im Gegensatz zu anderen Studien, wo diese per Kopfhörer registriert wurden). Eventuell kam es dadurch zu einer gewissen Konditionierung des Chirurgen betreffend der Ausführung der am meisten embolieträchtigen Manöver. Dies beeinflusst zwar nicht die durch die Herz-Lungen-Maschine abgegebenen Bläschenzahlen, hätte aber eventuell das neuropsychologische Outcome im Verlauf der Studie verändern können (dies war jedoch nach Auswertung der Ergebnisse nicht der Fall).

Beides berührt jedoch durch die randomisierte Reihenfolge der Studienpatienten nicht die Untersuchungsgleichheit in der Placebo- und Verum-Gruppe.

Da die Anästhesie und die Doppler-Untersuchung innerhalb der Studie jeweils durch identische Untersucher ausgeführt wurden und wir somit bei der Operation abwesend waren, erfuhren wir von der Gruppenzugehörigkeit erst aus der Verschlüsselungsliste nach Studienende und können so für die neuropsychologischen Untersuchungen wissenschaftliche Unvoreingenommenheit versichern.

#### **IV.1.2. Ein- und Ausschlusskriterien**

Die Problematik der Selektion durch Ein- und Ausschlusskriterien ist, dass man einerseits das gewählte Thema Enzephalopathie ohne störende Beeinflussung durch die Prädiktoren des Apoplex studieren möchte, also ohne bereits präexistente neurologische Schädigung bzw. Stenosierung der hirnersorgenden Gefäße, ohne Multimorbidität und ohne das erhöhte Operationsrisiko bei fortgeschrittenem Alter. Auf der anderen Seite wurden mit der Altersgrenze von 75 Jahren auch die Patienten ausgeschlossen, die ein höheres Risiko für postoperative kognitive Beeinträchtigung haben. Damit wurde in Kauf genommen, die Patienten, die eventuell einen relativ größeren Benefit von der Anwendung einer luftelimierenden Maßnahme hätten, bewusst nicht zu untersuchen.

Aus dem selben Grund fordern auch Borowicz et al.<sup>17</sup>, für die Untersuchung der kognitiven Beeinträchtigungen minimale Ausschlusskriterien anzuwenden: Wenn man versuche, die wahre Inzidenz und auch Kausalität der neuropsychologischen Beeinträchtigung zu erforschen, so müsse man gerade auch ältere und zerebrovaskulär erkrankte Patienten untersuchen, da diese ja schließlich auch zur Operation kämen. Nur so erreiche man bessere Repräsentativität der Ergebnisse.

Nun handelt es sich innerhalb dieser Studie um eine interventionelle Testung eines neuen medizintechnischen Gerätes, und somit ist die Fragestellung eine andere als in Studien mit der Fragestellung nach Inzidenzen und Prädiktoren. Die Selektion durch Ausschlusskriterien ist für beide Gruppen gleich und dürfte das Ergebnis nicht verfälschen. Man riskiert jedoch eine eingeschränkte Übertragbarkeit der Ergebnisse auf sehr alte, multimorbide oder zerebrovaskulär erkrankte Patienten.

Es wurden nur Patienten zur koronaren Bypassoperation (CABG) untersucht. Nach Beobachtungen bei der intraoperativen TEE-Untersuchung ist der Luftgehalt bei Klappenoperationen jedoch tendenziell größer. Gerade im Vergleich mit diesen Operationen hätte sich vielleicht deutlicher gezeigt, welcher Anteil an Luft durch die Herz-Lungen-Maschine rezirkuliert und welcher primär aus dem OP-Feld kommt, bzw. welchen Nutzen eine zusätzliche Luftelimination aus dem System für den Patienten hätte.

#### **IV.1.3. Therapiestandards**

Der Therapiestandard wird durch Qualitätssicherung in den Abteilungen Chirurgie, Anästhesie und Intensivmedizin jeweils auf aktuellem Stand aufrechterhalten. Weitere Anregungen zur Verbesserung der intraoperativen Therapie in der Literatur, bzw. aktuelle Erkenntnisse werden in den hiesigen Standards möglichst zeitnah umgesetzt.

Durch vermehrtes intraoperatives TEE-Monitoring könnte gegebenenfalls eine fundierte Wahl der Kanülierungsstelle erfolgen, bzw. der Entschluss getroffen werden, nicht zu kanülieren. Im Fall der Patientin Nr.2 zeigte sich, dass Patienten mit stark atheromatöser Aorta von solchen Maßnahmen einen Nutzen haben könnten.

Nach den histologischen Untersuchungen von Moody et al.<sup>42</sup> können lipidförmige Emboli eine mögliche Ursache der diffusen Enzephalopathie sein. Diese könnten potentiell von weichen Atheromen der Aorta stammen und beim Abklemmen mobilisiert werden, bzw. auch die retrograde Plegie könnte atheromatöses Material aus den Koronarien herauspülen.

Blauth<sup>10</sup> fordert eine chirurgische Technik, die sich strikte Vermeidung von größeren Luftembolien, Thrombusbildung und Ablösung von Kalkpartikeln bzw. atheromatösen

Embolien aus der Aorta ascendens zum Ziel macht, da nur hier nach aktuellem Stand noch Verbesserungen möglich wären.

Auch aus Untersuchungen zur Embolisation nach Eröffnung der Herzhöhlen liegen etliche Beobachtungen vor, dass chirurgisch bedingte Luftembolisation durch sorgfältiges Entlüften noch vor Wiedereinsetzen von kardialen Auswurf zu minimieren wäre<sup>43</sup>. Die genannten Maßnahmen gehören weitestgehend zum hiesigen Standard.

#### **IV.1.4. Labordiagnostik**

Nach aktuellen Erkenntnissen wird die Untersuchung auf S100 als Marker-Protein für Zelldefekte im Gehirn einerseits und Defekte an der Blut-Hirn-Schranke andererseits eingesetzt. Dies entnehmen wir aus den Veröffentlichungen von Johnsson<sup>27</sup>, Westaby<sup>26</sup>, und Taggart<sup>4</sup>. S100 wurde zusammen mit der neuronenspezifische Enolase (NSE) als Laboruntersuchung für die Verlaufsbeurteilung des sich spontan ereignenden Apoplex eingeführt, da beide im Ausmaß der Erhöhung mit klinischem Status und Entwicklung des Apoplex in den ersten vier Tagen korrelieren, zudem auch mit dem Ausmaß der neuropsychologischen Beeinträchtigung<sup>44</sup>.

Während für die Untersuchung auf neuronenspezifische Enolase nach extrakorporaler Zirkulation inzwischen erwiesen ist, dass erhöhte Werte auch mit erhöhten Werten von freiem Hämoglobin korrelieren und also auf Hämolyse beruhen können<sup>45</sup>, sind für S100 nach unserem Wissen bisher keine Einschränkungen betreffend Sensitivität und Spezifität dieses Markers im Zusammenhang mit der Anwendung der extrakorporalen Zirkulation veröffentlicht.

Der gewählte Grenzwert, ab dem eine pathologische Situation zu vermuten ist, variiert jedoch: während Taggart<sup>4</sup> in einer Evaluation von arteriellen Filtern den Laborwert als Screeningmarker für subklinische Schäden verwendet und schon reproduzierbare Werte über 0,1 µg/l als auffällig wertet, wird von anderen Autoren<sup>27</sup> ein Wert über 0,5 µg/l erst nach dem 2. postoperativen Tag als pathologisch bzw. als Indikator für klinische Schäden angesehen, bei Anwendung derselben Labormethode. Wir verwandten hier den höheren Grenzwert als Kriterium, jedoch schon ab dem 1. postoperativen Tag.

#### **IV.1.5. Perfusionsregime**

Aus der aktuellen Literatur soll eine kurze Beurteilung der angewandten Perfusionstechnik gezogen werden.

Betreffend der Anwendung von 40 µm-Mikrofiltern befanden sich die Untersucher auf dem aktuellen Stand der Wissenschaft, den eine Veröffentlichung von Taggart<sup>4</sup> anzeigte.

Auch wurden ausschließlich Membranoxygenatoren angewandt. Die Überlegenheit von Membranoxygenatoren verglichen mit Bubble-Oxygenatoren bezüglich der Verringerung von perfusionsbedingten Emboli wurde durch intraoperative Doppleruntersuchung der A.cerebri media und durch retinale Angiographie gezeigt<sup>10</sup>.

Das auch in unserer Studie angewandte  $\alpha$ -stat -Regime für das Säure-Basen-Management hatte sich nach den Ergebnissen von Murkin und Venn<sup>46</sup> als vorteilhaft unter den Bedingungen der gemäßigten Hypothermie von 33 – 35 °C erwiesen. Das ph-stat-Verfahren kann in diesem Temperaturbereich zur inadäquaten Hyperperfusion des Gehirns aufgrund der gestörten zerebralen Autoregulation führen und damit zu nachweislich schlechteren neuropsychologischen Ergebnissen<sup>47</sup>.

Umstritten ist die während des kardiopulmonalen Bypass anzustrebende Temperatur unter dem Gesichtspunkt der neuroprotektiven Wirkung. Während McLean et al.<sup>3</sup> argumentieren, dass die neuropsychologische Funktion nicht von der Temperatur am Bypass abhängt, wird doch präzisiert, dass eine moderate Hypothermie von 33 – 35 °C auf zellulärer Ebene die Freisetzung von Mediatoren der Zellverletzung einschränkt und protektiven Effekt hat.

Im Tierversuch konnte durch experimentelle Embolisation gezeigt werden, dass bei Reduktion der Temperatur und/oder Hypokapnie (Reduktion des  $p_a\text{CO}_2$ ) die Menge der im Gehirn gemessenen Emboli im Vergleich zur Normokapnie bzw. Normothermie verringert ist<sup>48</sup>. In Phasen des erhöhten embolischen Risikos könne so durch simple physiologische Interventionen wie die Temperaturreduktion die zerebrale Embolisation quantitativ vermindert werden. Dieselbe Forschergruppe berichtete ebenso über eine signifikant höhere jugularvenöse Sauerstoffsättigung unter Normothermie versus Hypothermie<sup>49</sup>, auch dies unterstützt die Hypothermie-Befürworter.

Entgegen der vielfach konstatierten neuroprotektiven Vorteile der gemäßigten Hypothermie (33-35 °C) reduziert aber die Hypothermie nach Mc Lean im wesentlichen nur die Infarktgröße bei einer transienten, nicht jedoch bei einer permanenten fokalen Ischämie<sup>3</sup>.

Auf der anderen Seite wurden, als Konsequenz der Hypothermie, zusätzliche Risikofaktoren in der Phase des Wiederaufwärmens beobachtet, z.B. die potentielle Hyperthermie des Gehirns durch die anatomisch bedingte bevorzugte Perfusion mit "heißem" (38 °C warmem) Maschinenblut mit der entsprechend resultierenden Erhöhung der metabolischen Umsatzrate.

Unter Messung der jugularvenösen Sauerstoffsättigung wurde z.B. von einer japanischen Gruppe dokumentiert, dass eine signifikante Entsättigung in der Aufwärmphase eintrat, die zusätzlich mit der Geschwindigkeit des Aufwärmens korrelierte<sup>50</sup>.

Es wurde in unserer Studie ausschließlich die kalte Kardioplegie nach Brettschneider angewandt, sodass das erreichte Temperaturniveau einer gemäßigten Hypothermie (mit durchschnittlich 28 – 32 °C in der Kühlphase) entspricht, die sich durch Rückverteilung der gekühlten Kardioplegie mit der Dauer der Abklemmphase noch vertiefen kann. Angesichts der widersprüchlichen aktuellen Literatur zum Hypothermiegrad entspricht die praktizierte Perfusionstemperatur in dieser Studie in jedem Fall dem bewährten Standard. Sie schränkt unsere neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse bei Beobachtungsgleichheit der Gruppen zumindest nicht in der Validität ein.

Weitere noch widersprüchlich diskutierte Punkte im Perfusionsmanagement sind die Pulsatilität und der mittlere arterielle Druck während der Bypassphase.

Zur Anwendung von pulsatilen Systemen ist die Studienlage kontrovers<sup>15</sup>, beschrieben wurden bei pulsatiler Perfusion zwar keine signifikanten Veränderungen im neurologischen Outcome, aber ein besseres kardiales Outcome (gemessen an der Anzahl von Infarkten, Todesfällen und größeren Komplikationen).

In unserer Studie wurden keine pulsatilen Systeme angewandt. Auf das neuropsychologische Outcome dürfte dies nach bisherigem Kenntnisstand keinen Einfluss haben.

Zum mittleren arteriellen Druck während der EKZ-Phase ist zu sagen, dass er im Prinzip mit zwei Mitteln stabilisiert werden kann: Erstens mit der Anwendung von Vasokonstringentien, deren ischämisierende Wirkung sich im postoperativen Verlauf potentiell an den mesenterialen Gefäßen zeigt, und zweitens mit der Erhöhung des Minutenvolumens, dies ist jedoch mit den Gefahren der Hyperperfusion verbunden. In der Literatur wird das Thema Perfusionsdruck am Bypass recht kontrovers diskutiert, eine Aufrechterhaltung eines relativen Mitteldrucks über 50 mmHg bringt anscheinend bei Patienten mit chronischem Hypertonus oder einer strömungsrelevanten Atherosklerose einen Benefit, fraglich auch beim Diabetiker und bei sehr alten Patienten<sup>51</sup>.

An unserer Klinik wird der mittlere arterielle Perfusionsdruck in der Bypassphase nicht in jedem Fall über solchen Grenzwerten gehalten, sondern nur bei Risikopatienten im wesentlichen deckungsgleich mit den zuvor genannten Indikationen prophylaktisch hoch gehalten. Ansonsten werden nach Maßgabe der Trends der regionalen Sauerstoffsättigung ( $r\text{SO}_2$ ) durchaus auch etwas niedrigere Perfusionsdrücke bis zu einem Mitteldruck von 40

mmHg akzeptiert, dies mit guten Ergebnissen (getreu dem Motto: "Druck ist nichts, Fluss ist alles").

Als Zusammenfassung lässt sich formulieren, dass die in dieser Studie angewandte Perfusionstechnik dem aktuellen Stand der Wissenschaft entspricht, und von daher keine systematische Beeinflussung oder eingeschränkte Übertragbarkeit der Studienergebnisse zu erwarten ist. Lediglich im Punkt der praktizierten Hypothermie von circa 28 – 30 °C lässt sich nach dem gegenwärtigen Stand der Wissenschaft nicht eindeutig postulieren, ob die Neuroprotektion durch das Kühlen oder der metabolische Stress beim Wiederaufwärmen mehr in die Waagschale fällt. Bei Beobachtungsgleichheit in der Placebo- und Verumgruppe wird in jedem Fall kein methodischer Fehler begangen.

#### **IV.1.6. Neuropsychologisches Testverfahren**

Es soll nicht unterlassen werden, den SKT als verwendetes neuropsychologisches Testverfahren mit den aktuellen Zielvorstellungen anderer Forschungsgruppen zu diskutieren. Als Referenz beziehen wir uns auf eine Konferenz mit dem Thema "*CNS Dysfunction after cardiac surgery: defining the problem*"<sup>36</sup>, zu der sich 1994 in Florida Wissenschaftler aus dem theoretischen wie aus dem klinischen Bereich zum Thema der zerebralen Physiologie nach Herzoperationen versammelten. Als Ergebnis wurde ein Konsens über die Untersuchung des *neurobehavioral outcome* nach Herzoperationen erarbeitet, um die Standardisierung und Qualität und damit die Vergleichbarkeit von neuropsychologischen Untersuchungen zu verbessern. Hier sollen in einer kurzen Zusammenfassung die wesentlichen Punkte wiedergegeben werden, die als Standard empfohlen wurden:

1. Einleitend: Das Spektrum der postoperativen ZNS-Dysfunktion, akut oder persistent, reicht von Hirntod, Apoplex, subtilen neurologischen Symptomen bis zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen.
2. Wichtigkeit der Untersuchung der präexistenten ZNS-Abnormalitäten. Erhebung einer präoperativen Untersuchung als *baseline*-Information.
3. Die essentielle Information ist die individuelle Veränderung des Testergebnisses im Vergleich zur *baseline* (also keine alleinige Auswertung von postoperativen Ergebnissen).
4. Bilden einer Kontroll- oder Vergleichsgruppe je nach Indikation.
5. Die Auswahl eines neuropsychologischen Tests sollte von folgenden Überlegungen begleitet sein:
  - a. die kognitive Domäne des Tests,
  - b. die Sensitivität und Reliabilität des Tests,
  - c. die benötigte Zeit zur Erhebung des Tests,
  - d. der Grad von Lerneffekten bei mehrmaliger Ausführung,
  - e. die Verfügbarkeit von Parallelformen,
  - f. die physische Anstrengung beim Ausführen des Tests,
  - g. die Ausgewogenheit der im Test untersuchten kognitiven Domänen.
6. Tests sollten frei von Beurteilungsfehlern durch Geschlecht, Rasse und Volksgruppe sein und ihrer Struktur nach *floor*- und *ceiling*-Effekte vermeiden, also in dem Bereich, in dem sich die zu Untersuchenden mit ihren Leistungen bewegen, sensibel differenzieren.
7. Wegen der multifokalen Natur der potentiellen Läsionen wird kein einzelner Test zuverlässig die Art der postoperativen Dysfunktion detektieren.
8. Sorgfalt bei der Untersuchung in Bezug auf Umwelteinflüsse, psychiatrische, physiologische und pharmakologische Faktoren.
9. Erhebung des Stimmungszustandes.
10. Minimalisierte Subjektivität durch Standardisierung der Testabnahme.
11. Neurologische Untersuchung durch einen qualifizierten Untersucher.

12. Ausführung eines Tests in der frühen postoperativen Periode und eines vergleichenden Tests in der stabilisierten Phase, z.B. drei Monaten postoperativ.
13. Veränderungen innerhalb der frühen postoperativen Phase, z.B. neu aufgetretener Apoplex erst am 2.-7. Tag postoperativ.
14. Miteinbeziehung des Lerneffekts in die Interpretation der Testergebnisse.

Mit diesem recht instruktiven Katalog ist uns ein gutes Instrument zur Bewertung des SKT gegeben. Im folgenden soll der SKT als der verwendete neuropsychologische Test unter diesen Gesichtspunkten diskutiert werden.

### **Diskussion des Testverfahrens**

Wie sich aus der Testbeschreibung im Kap. II.9. entnehmen lässt, entspricht der SKT in den meisten, vor allem in den wesentlichen Punkten den hier erhobenen Maßstäben. Durch die Anwendung von Parallelformen werden Lerneffekte bei Wiederholungstestungen vermieden. Auch zur Reliabilität und Validität gibt es fundierte Angaben der Autoren<sup>22</sup>: Es wurden in großangelegten Studien für die fünf Parallelformen des SKT Test-Retest-Reliabilitäten zwischen 0,86 und 0,88 ermittelt. Zur Validität des Verfahrens liegen Ergebnisse aus klinischen Prüfungen zum Wirksamkeitsnachweis von Nootropika (*cognition enhancers*) und Antidementiva vor, sowie aus faktorenanalytischen Untersuchungen und aus Korrelationsstudien mit anderen Tests.

Seiner Struktur nach vermeidet der SKT eine Beeinflussung durch Geschlecht und ethnische Zugehörigkeit, da die im Test verwendeten Symbole und Bilder sich aus Alltagsgegenständen zusammensetzen, für die man die jeweilige Namensnennung durch den Patienten übernimmt (z.B. die Synonyme: Möhre, Rübe, Karotte). Die erwiesene interkulturelle Vergleichbarkeit mit Hilfe anderssprachiger Testformen deutet ebenfalls darauf hin, dass systematische Beurteilungsfehler vermieden werden können.

Der Test ist relativ zügig am Krankenbett ausführbar und erfordert keine physische Anstrengung, das heißt, er prüft die kognitive Leistung und nicht die physische Belastbarkeit oder die Ermüdbarkeit über die Zeit, außerdem hat er sehr geringe Rückweisungsquoten, d.h. es kommt nicht oder nur im geringen Maße zur einseitigen Selektion der postoperativ belastbareren Studienteilnehmer. Diese Gefahr der zunehmenden Selektion erwähnt auch Borrowicz für längere Tests, bedingt durch größere Ablehnungsquoten bei der Wiederholungstestung<sup>17</sup>.

Wie in einer Untersuchung aus dem Bereich der Alzheimer-Forschung gezeigt werden konnte, liefern kurze neuropsychologische Tests mindestens so gute und manchmal sogar bessere Orientierung über den Grad der mentalen Beeinträchtigung<sup>52</sup>. Da der SKT unabhängig von der zugrundeliegenden Diagnose anwendbar ist, können diese Erkenntnisse Hinweise für die Anwendung kurzer Testverfahren in der postoperativen neuropsychologischen Beurteilung geben.

Zusätzlich zu den hier erhobenen Anforderungen bietet der SKT eine Standardisierung nach dem Alter, da die kognitive Leistung physiologischen Altersveränderungen unterworfen ist, d.h. es können ohne systematischen Fehler Werte von verschiedenen alten Individuen verglichen werden. Wenn man eine Testmethode zur Quantifizierung der Intelligenz vorschaltet, besteht auch hierfür eine Standardisierungsmöglichkeit, d.h. es können interindividuelle Vergleiche ohne systematischen Fehler gemacht werden. Bei unbekanntem Intelligenzgrad begeht man durch Annahme eines durchschnittlichen Intelligenzniveaus den geringsten Fehler.

Bei der Auswertung der Testwertveränderung im zeitlichen Verlauf findet lediglich ein intraindividueller Vergleich statt, d.h. eine zusätzliche Standardisierung ist nicht nötig. Beim interindividuellen Vergleich von Testwertveränderungen in Abhängigkeit vom

Therapieregime ist die Standardisierung der Daten durchaus hilfreich. Wir betrachteten darum Rohwertveränderungen und Gesamtwertveränderungen nebeneinander.

### **Diskussion des Settings**

Anderen Punkten dieses Kataloges konnten wir durch das gewählte Setting größtenteils gerecht werden:

- Gemäß der erhobenen Forderung in Punkt 2. und 3. wurde von jedem Patienten eine *baseline* erhoben und zur Auswertung die individuelle Testwertveränderung (SKTGES\_D bzw. SKTIF\_D) errechnet.
- Die präoperative und postoperative Testabnahme durch denselben Untersucher ließ sich verwirklichen.
- Die Testsituation konnte den Anforderungen entsprechend ruhig und konzentriert gestaltet werden, schmerz- und medikamentenbedingte Verfälschungen konnten durch Verschiebung des Testzeitpunktes um einen Tag vermieden werden.
- Eine systematische Fremd- oder Selbstbeurteilung des Stimmungszustandes erfolgte nicht, jedoch wurden auffällige Gestimmtheiten schriftlich festgehalten und gingen in die deskriptive qualitative Analyse in Kap.III.5. ein.
- Der postoperative Testzeitpunkt von zumeist dem 2. oder 3. postoperativen Tag erscheint im Vergleich zu den meisten anderen Studien sehr früh. Viele Studien sehen eine Testung am 3. bis 7. Tag postoperativ bzw. innerhalb der ersten zwei Wochen vor (*short term decline* nach Borrowicz<sup>17</sup>), andere Studien untersuchen zusätzlich oder ausschließlich die Phase von einem Monat bis einem Jahr postoperativ (entsprechend *long term decline*). Borrowicz bemerkte kritisch, dass bei einer Testung am ersten postoperativen Tag durch einen möglichen Nachhang von Narkotika und Analgetika die Mehrzahl der Patienten einen veränderten neuropsychologischen Status habe.

Nach unseren Beobachtungen waren am zweiten postoperativen Tag die meisten Patienten nicht mehr auf starke Schmerzmedikation in Form von Opioiden angewiesen; sie waren nicht mehr durch sonstige häufige postoperative (kardiologische oder internistische) Symptome in ihrer Kognition beeinträchtigt; und sie waren somit einer Testung am 2. postoperativen Tag zugänglich (hier 28 von 47 Patienten). Wenn dies jedoch nicht der Fall war, wurde die Testung um einen Tag verschoben (19 von 47 Pat.).

Unter Berücksichtigung der potentiellen (in Kap. IV.3 weiter ausgeführten) Pathomechanismen und angesichts der kurzen Lebensdauer gasförmiger Emboli, insbesondere aber nach den histologischen Auswertungen<sup>42</sup> der mittleren Aufräumdauer für lipidförmige Mikroembolien von nur einer Woche, ergibt sich das Bild einer sehr kurzandauernden Störung. Deshalb erscheint es sinnvoll, die neuropsychologische Beeinträchtigung möglichst zeitnah zur Einwirkung der untersuchten Noxe (Mikrobläschen) zu unternehmen.

- Die postoperative Periode etwa bis zum 6.Tag konnte auf neuauftretene neurologische Symptome hin beobachtet werden; danach wurde die Mehrzahl der Patienten jedoch verlegt, und es konnte aus organisatorischen Gründen keine vergleichende Beurteilung in der stabilisierten Phase, z.B. ca. drei Monate postoperativ, erfolgen.

### **Beurteilung des Lerneffektes**

Eine Beurteilung des Lerneffektes scheint mit den uns bisher bekannten Mitteln nicht möglich, da beim SKT keine Standardwerte für den erreichbaren Lerneffekt z.B. bei der ersten Wiederholung mit einer Parallelförmigkeit existieren.

Klonoff et al.<sup>53</sup> erwähnen folgende Korrelation zwischen kognitivem Verlauf und Lerneffekt:

1. Normale Individuen zeigen leichte Verbesserungen im Verlauf von wiederholter Testabnahme.

2. Die Wiederholungsergebnisse bleiben virtuell konstant für Patienten mit stabilen neurologischen Erkrankungen (z.B. Epilepsie).
3. Die Wiederholungsergebnisse verschlechtern sich bei Patienten mit degenerativen Erkrankungen (Demenz).

Nach Murkin<sup>36</sup> stellt der erreichbare Lerneffekt sogar den sensitivsten Marker für die neuropsychologische Beeinträchtigung dar. Er fordert eine Beurteilung des Lerneffektes durch einen Vergleich mit einer nichtchirurgischen Kontrollgruppe (als normative Kontrollgruppe). Eine andere Möglichkeit zur Miteinberechnung wäre auch die Validierung von Standardwerten für den zu erwartenden Lerneffekt an einem großen Kollektiv.

Die Wichtigkeit einer Lerneffektsbeurteilung liegt jedoch sicher mehr bei längerfristigen Verlaufsbeobachtungen mit erforderlichen vielfachen Testabnahmen, d.h. es ist fraglich, ob diese Überlegungen bei einfacher Testwiederholung präoperativ versus postoperativ mit einer Parallelform des Tests eine Rolle spielen.

### **Existenz von Kontrollgruppen**

Hinsichtlich der Praktikabilität und Sinnhaftigkeit der geforderten Kontrollgruppe muss nach der Art und Zielsetzung einer Studie unterschieden werden:

Borrowicz<sup>17</sup> fordert idealerweise zwei Kontrollgruppen, eine chirurgische (jedoch nicht herzchirurgische) und eine nichtchirurgische. Diese Vorgehensweise ist vor allem bei einer Inzidenzstudie empfehlenswert, wenn durch Faktorenanalyse nach Prädiktoren und Risikofaktoren gesucht werden soll. Je nach Wahl der Kontrollgruppe kann durch Differenzbildung eine Bereinigung der Daten um die in der Kontrollgruppe genau im selben Maße vorkommenden Faktoren stattfinden; z.B. wählten Bruggemanns et al.<sup>54</sup> als Kontrollgruppe die Ehegatten der operierten Patienten und versuchten damit, die Faktoren des perioperativen Stressgefühls und des Lerneffekts bei Wiederholungstestung zu eliminieren.

Im Falle einer Interventionsstudie reicht eine Kontrollgruppe mit identischen Untersuchungsbedingungen zur Evaluation der durch das Verum hervorgerufenen Veränderungen aus<sup>55</sup>.

### **Diskussion der Testaussage**

Blumenthal et al.<sup>56</sup> geben eine detaillierte Liste von zu untersuchenden kognitiven Domänen. Diese lautet: prämorbid kognitive Funktion, Aufmerksamkeit, Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung, Wortgedächtnis, Bildgedächtnis, Abstraktionsfähigkeit, visuelle Raumvorstellung, Sprache, konstruktive Fähigkeit, motorische Fähigkeit, Gestimmtheit und psychiatrische Störungen. Um diese kognitiven Domänen durch einzelne spezifische Tests zu prüfen, kommen die Autoren auf ein Instrumentarium von 26 Tests. Einschränkend erwähnen sie, dass nach der klinischen Relevanz dieser Domänen und ihrer Wichtigkeit für das alltägliche Leben gewertet werden sollte.

Wenn man das Argument der Relevanz für den Alltag weiterverfolgt, sind viele Patienten in ihren intellektuellen und kognitiven Fähigkeiten durch ihren Lebensalltag gar nicht ausbelastet. Bestimmte detaillierte Teilleistungsschwächen würden folglich im Alltag dem Patienten selber und seiner Umwelt gar nicht auffallen.

Es besteht Übereinstimmung, dass die postoperativ am schwersten betroffenen Domänen Konzentration und Aufmerksamkeit, Gedächtnis und psychomotorische Geschwindigkeit sind<sup>17</sup>. Bruggemanns et al.<sup>54</sup> z.B. untersuchte mit insgesamt 15 kurzen Tests auf die ganz ähnlichen Überbegriffe Ultrakurzzeit-Gedächtnis, Lernen und Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit und psychomotorische Geschwindigkeit, und Wortflüssigkeit. Zusätzlich erfragte er eine Selbstbeurteilung bezüglich Stimmung und Stressgefühl.

Murkin et al.<sup>36</sup> empfahlen als Basis eine minimale, aber noch nicht suffiziente Testbatterie aus vier Tests zur Prüfung von drei Domänen, um eine Vergleichsmöglichkeit zwischen verschiedenen Studien zu gewährleisten. Diese Tests sind:

- für die Domäne verbales Gedächtnis: *Rey auditorverbal learning test, test 1*,
- für die Domäne motorische Fähigkeiten: *Grooved pegboard test*,
- für die Domäne Aufmerksamkeit und Konzentration: *Trail-making test A, B*.

Letztlich ließe sich eine Vielzahl von Tests für spezifische Domänen kreieren. Die eigentlich triviale Tatsache bestätigt sich, dass verschiedene Tests immer verschiedene Hirnfunktionen messen. Keine noch so ausgefeilte Referenzmethode zur psychometrischen Untersuchung könnte der Komplexität und Vielseitigkeit der Hirnfunktion an sich gerecht werden.

Eine Minimalanforderung an die Testmethode könnte also darin bestehen, dass eine relative Ausgewogenheit der nach klinischem Kontext interessierenden Hirnfunktionen im Testmaterial gegeben ist und diese Domänen dann zu einem gleichmäßig gewichteten Gesamturteil führen.

Dies ist für den SKT nach der Beschreibung im Kap. II.9. gegeben. Nach Kim et al.<sup>57</sup> erfasst der SKT die zwei primären Faktoren Gedächtnis und Aufmerksamkeit und korreliert weiterhin mit anderen klinischen Demenzmessungen. Zudem wird in mehreren Aufgaben (zusammengefasst als Werkzeugprüfung) die psychomotorische Geschwindigkeit untersucht, bzw. die Flexibilität des Gehirns, altbekannte Inhalte kurzfristig umzubelegen (Interferenz). Die in Fachkreisen formulierten Anforderungen an einen neuropsychologischen Test sind somit erfüllt.

### **Grundlegende Kritik neuropsychologischer Tests**

Es gibt unter anderen Gesichtspunkten jedoch auch qualifizierte Kritik an jeglicher Art von neuropsychologischem Test: Da nämlich jede Art von Hirnleistungsprüfung vor allem tatsächlich in den Kategorien der Leistung prüft und damit zwangsläufig die Fähigkeiten der dominanten, linken Hirnhemisphäre und die motorischen Fähigkeiten der dominanten Arbeitshand prüft, bezieht sich die Gültigkeit des jeweiligen Tests tatsächlich auf die dominante Hemisphäre. Stump<sup>58</sup> vergleicht das Gehirn zum Beispiel mit einem Auto, in dem ein Fahrer und ein Beifahrer sitzen, (für kontinentaleuropäische Verhältnisse sogar jeweils auf der richtigen Seite) und hinterfragt, ob es berechtigt sei, Unfallschutzmaßnahmen nur jeweils für die linke, die Fahrerseite zu treffen. Genauso müsse man prüfen, welche Unfallfolgen auf der Beifahrerseite zu erwarten wären.

An dieser Kritik muss sich auch der SKT messen lassen. Da die Teilaufgaben jeweils automatisch mit der dominanten, der Arbeitshand ausgeführt werden, müsste man zumindest noch einen zusätzlichen Test für die motorischen Fähigkeiten der nichtdominanten Hand einführen. Weiterführende interessante Erkenntnisse zu den Fähigkeiten der nichtdominanten Hemisphäre fanden wir zum Beispiel in einem Buch mit dem programmatischen Titel "Gefühle - unser erster Verstand"<sup>59</sup>. Die Komplexität dieser Zusammenhänge führt direkt zu der kritischen Frage, ob und wie diese überhaupt adäquat durch einen Test zu erfassen sind.

### **IV.1.7. Erhebung eines neurologischen Gradings**

Die (von Murkin<sup>36</sup> geforderte) postoperative Beurteilung des neurologischen Zustandes versuchten wir durch gezielte Anamnese und Auswertung der Intensivdokumentation zu erlangen. Der neurologische Status wurde in einer Gradingskala verschlüsselt und ausgewertet.

Über das Erheben eines Gradings gibt es kontroverse Auffassungen. Während z.B. Aberg<sup>60</sup> auf der Suche nach klinischen Zeichen der vermuteten Zellschäden seine Patienten nach einer ganz ähnlichen Skala einteilte (offensichtliche zerebrale Komplikationen, subtile zerebrale Zeichen wie Müdigkeit, und keine klinischen zerebralen Zeichen), deren Werte er mit psychometrischen Ergebnissen und Labormarkern korrelierte, mahnte Heyer<sup>61</sup> vor einem Informationsverlust durch neurologische Skalierung. Gerade bei subtilen Veränderungen würden neurologische Scores mangelnde Differenzierung bieten. Wünschenswert wäre eine Definition der neurologischen Komplikation als jegliche Veränderung der

Untersuchungsergebnisse in einem standardisierten detaillierten neurologischen Untersuchungskatalog. Dokumentiert werden sollte vor allem die Art und das Ausmaß der neurologischen Veränderung, was statistisch wiederum eingeschränkt auswertbar ist. Der Sinn eines neurologischen Grading in unserer Studie als Zusatzinformation ist offensichtlich, da das alleinige kognitive Testergebnis uns als nicht ausreichend erscheint. Eine gewisse Vergrößerung der Information durch Skalierung wird in Kauf genommen.

## IV.2. Diskussion der Ergebnisse

### IV.2.1. Vergleichbarkeit und Untersuchungsgleichheit der Gruppen

Die Vergleichbarkeit der Gruppen war hinsichtlich der personenbezogenen Daten, der Körpermaße, der EKZ-Zeiten und der Operationszeiten gegeben. Es kann aus den etwas kürzeren gemessenen Operationszeiten (OPZEIT) und Bypasszeiten (ECC) in der Verumgruppe bei fehlender statistischer Signifikanz nicht auf Kausalität für ein eventuell unterschiedliches neuropsychologisches Outcome geschlossen werden.

Die signifikant kürzere Aortenabklemmzeit (AOABKL) in der Verum-Gruppe ist für die weitere Interpretation von unklarer Bedeutung. Prinzipiell hätte, bei unterstellter kausal pathogener Bedeutung der Aortenabklemmzeit, die Verumgruppe in der Folge bessere Ergebnisse haben müssen, dies ist nicht der Fall.

Nach den Beobachtungen in der Praxis ist die Aortenabklemmzeit eine an operationstechnisch oder perfusionstechnisch embolieauslösenden Aktionen arme Phase. Zumindest könnten in den Koronarien ausgelöste Embolien nach unseren Überlegungen während der Abklemmung nicht "auswandern". Der Parameter der Aortenabklemmzeit wurde in der Literatur nach unserem Wissen nicht als mögliche Ursache für neurologische Komplikationen erwähnt, im Gegensatz zu der Aktion des Abklemmens und KlemmenlöSENS selbst<sup>43</sup>. Die beobachteten mikroembolischen Signale passierten in dieser Studie, in Übereinstimmung mit der Literatur, primär beim Setzen und Öffnen der Klemme.

Als einziger potentieller Embolieauslöser während der Abklemmzeit ist die retrograde Plegie denkbar; es könnten durch den retrograden Spüleffekt Kalk oder thrombotisches Material in Richtung Aorta gespült werden und nach Öffnen der Aortenklemme beim Einsetzen des Körperkreislaufs in Richtung ZNS embolisieren. Diese potentielle Kausalität können wir mit unseren Daten nicht weiter untersuchen, da die Anwendung der retrograden Plegie nicht dokumentiert wurde; diesbezüglich wären weitere Untersuchungen denkbar.

### Vergleichbarkeit der präoperativen neuropsychologischen Testwerte

Die präoperativen SKT-Werte waren nach statistischen Werten in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Bei Anwendung des Wilcoxon-Mann-Whitney-(U)-Test erfolgt jedoch durch die Bildung von Rangsummenwerten ein gewisser Informationsverlust im Vergleich mit den Ausgangsdaten.

Bei Auswertung der postoperativen SKT-Roh- und Gesamtwerte ergab sich in der Folge ein einziger signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen: Die Verumgruppe hatte postoperativ signifikant höhere Bearbeitungszeiten für die Interferenzaufgabe.

Angesichts der leicht höheren, d.h. schlechteren präoperativen Ergebnisse in der Verum-Gruppe ist die Interpretation des postoperativ in der Verumgruppe signifikant schlechteren Interferenzwertes erschwert, da in zufälligen Gruppenunterschieden signifikante Therapieeffekte maskiert sein können. Bei randomisierter Zuteilung zur Placebo- oder Verumgruppe sind zufällige Gruppenunterschiede nicht mit Sicherheit zu vermeiden, eine mögliche Alternative wäre nur die aufwändige Bildung von *matched pairs*.

Aufgrund des Vorhandenseins einer *baseline*, d.h. eines individuellen Ausgangswertes, besteht jedoch eine Möglichkeit zur Berücksichtigung. Durch Differenzbildung wurde auf den

individuellen Ausgangswert standardisiert und dann im weiteren die individuelle Veränderung der neuropsychologischen Situation ausgewertet (auf Rat der statistischen Doktorandenberatung und in Übereinstimmung mit konsensbildenden Literaturstellen<sup>36</sup>).

#### **IV.2.2. Signifikanz von Gruppenunterschieden**

Es gibt keinen signifikanten Effekt der angewandten Luftfalle auf das neuropsychologische Outcome in der frühen postoperativen Phase - wie lässt sich dieses Hauptergebnis unserer Auswertung interpretieren?

Dieses Ergebnis wurde bei der individuellen Verlaufsbetrachtung durch Differenzbildung als statistisch fundierte Methode gefunden.

Bei Betrachtung der Absolutwerte des neuropsychologischen Testergebnisses bleibt der signifikant schlechtere postoperative Interferenzwert in der Verumgruppe unklar. Schließlich war durch die Reduzierung der luftförmigen Mikroembolien eher eine Verbesserung in der Verum-Gruppe erwartet worden, eine Verschlechterung scheint nicht plausibel. Am ehesten handelt es sich um ein statistisches Artefakt.

Zunächst folgende Überlegungen zu Anzahl, Größe und zum Ursprungsort luftförmiger Embolien: Makroskopisch sichtbare Luftbläschen sind bei intraoperativen TEE-Untersuchungen, v.a. während Operationen unter Eröffnung der Herzhöhlen, häufig zu beobachten. Nach Herzklappenoperationen sind die neuropsychologischen Ausfallserscheinungen in dem von uns beobachteten Krankengut dann auch deutlich ausgeprägter. Auch schon bei der Injektion von Medikamenten durch einen pulmonalarteriellen Katheter kommt es z.B. zu simultan im TEE sichtbaren intrakardialen Luftbläschen.

Luftembolien könnten also durchaus ein Verursacher der Beeinträchtigungen sein. Es stellt sich die Frage, zu welchem Anteil potentiell schädigende Luftbläschen tatsächlich aus der Herz-Lungen-Maschine kommen bzw. ob sie nicht zum Großteil ihren Ursprung im Operationsfeld haben und nach Öffnen der Aortenklemme völlig unabhängig von der Filterung auf direktem Wege ins Gehirn gelangen.

Weiterhin kann man als Volumenschätzung aus den von Urbanek et al.<sup>33</sup> angegebenen Messwerten bei einem angenommenen mittleren Radius von 20 µm (also einem Durchmesser von 40 µm) ein mittleres Volumen eines Mikrobälchens von ca.  $3 \times 10^{-8}$  ml errechnen, d.h. bei einer Messung von 20.000 Bläschen über die gesamte Bypass-Dauer hätte man ein geschätztes Luftvolumen von ca.  $7 \times 10^{-4}$  ml aus Mikrobubbles zu erwarten. Nach diesen Überlegungen hätten die von der Herz-Lungen-Maschine kommenden Mikrobälchchen eine andere quantitative Dimension als im TEE sichtbare Bubbles .

Andererseits liegen Mikrobubbles in viel feinerer Dispersion vor und könnten dadurch gerade die Mikrogefäße mit einem Durchmesser von etwa 25 µm diffus irritieren, ähnlich wie in den Daten von Moody<sup>47</sup> Obstruktionen von Mikrogefäßen durch lipidartige Emboli gezeigt wurden. Ähnlich schädigende Mechanismen kleinster Teilchen werden z.B. für die über die Lunge eingeatmeten Feinstäube durch die Irritation von kapillären Strukturen aktuell diskutiert<sup>62</sup>. Unterhalb einer Teilchengröße von 10 µm soll deren Schädlichkeit nach aktuellen Erkenntnissen mit deren Zahl und Oberfläche zunehmen, obwohl die aufsummierte Masse abnimmt.

In der Literatur finden sich mehrere Beobachtungen zur mikroskopischen Luftembolisation: Nach Van der Linden<sup>43</sup> fanden sich bei Operationen unter Eröffnung der Herzhöhlen durch Untersuchung mit der intrakraniellen Dopplersonographie vergleichsweise die meisten Embolien vermutlich gasförmiger Konsistenz, wenn das leere, schon schlagende Herz mit Blut aus der Herz-Lungen-Maschine gefüllt wurde und dabei begann auszuwerfen. Zu keinem anderen Operationszeitpunkt ereigneten sich vergleichbare Luftembolie-Zählungen.

Eine Einschränkung der Bedeutung von perfusionstechnisch bedingten Embolien findet sich in einer Untersuchung von Clark et al.<sup>11</sup>, in der ebenfalls mittels Dopplersonographie die Zahl

der Mikrembolien in der Arteria cerebri media gemessen wurden. Als Ergebnis war insgesamt durchschnittlich etwa die selbe Anzahl von mikroembolischen Signalen jeweils chirurgisch oder perfusionsbedingt gezählt worden. Bei Patienten mit postoperativen neurologischen Symptomen waren rückblickend jedoch etwa dreifach mehr chirurgische als perfusionsbedingte Mikroemboli gezählt worden, während symptomfreie Patienten etwa genau das umgekehrte Verhältnis, also dreifach mehr perfusionsbedingte als chirurgisch bedingte Mikroemboli aufwiesen. Dies bestätigt, dass die Luftembolisation aus der Herz-Lungen-Maschine offensichtlich das geringere Übel ist.

Roach et al.<sup>63</sup> fanden in einer prospektiven Multicenterstudie an 2108 Patienten die prädiktiven Faktoren Alter, Hochdruck, Lungenkrankheit und Alkoholabusus für ein Outcome nach Typ II (Hirnleistungstörungen und Krampfanfälle). Die Luftembolisation bei Benutzung eines Vents als potentieller Lufteintrittsstelle wurde hier als nur schwach mit einem Outcome nach Typ I (fokale Neurologie, Stupor, Koma) assoziierter Faktor erwähnt.

Andere Autoren<sup>64</sup> fanden ebenfalls eine Abhängigkeit der embolischen Zählraten von der Methode des Linksherz-Ventings.

Eine deutsche Studie von Thiel et al.<sup>65</sup> fand im Gegensatz zu Clark et al.<sup>11</sup> überhaupt keine Korrelation zwischen der Anzahl der in der Arteria cerebri media gemessenen Mikroembolien und dem neuropsychologischen Outcome.

Moody et al.<sup>42</sup> spricht in seinen histologischen Untersuchungen hingegen präzisierend eindeutig von lipidförmigen SCADs (*small capillary or arteriolar dilatations*) in den Kapillaren, die nach i.v.- Injektion von Lipidgemisch im Tierversuch auftraten, die sich durch Injektion von schaumigem Luft-Blutgemisch jedoch nicht reproduzieren ließen.

Da in den uns bekannten Studien die Rolle der luftförmigen Mikroembolien nicht eindeutig genannt bzw. kontrovers diskutiert wurde, und zudem oft nicht nach fester oder gasförmiger Konsistenz der Emboli unterschieden werden kann, müssen zumindest die Luftbläschen mit mikroskopischen Ausmaßen in ihrer pathologischen Wertigkeit wahrscheinlich relativiert werden. Unsere Ergebnisse für das unveränderte neuropsychologische Outcome auch bei Anwendung einer Luftfalle unterstützen diese These.

#### **IV.2.3. Pathologische Laborwerte und Korrelation mit auffälligen postoperativen SKT-Werten**

Die Ergebnisse für S100 sind schwierig zu interpretieren. Der einzige gefundene Gruppenunterschied waren leicht, jedoch nicht signifikant bessere S100-Werte unter Verum-Therapie nach 6h und nach 24 h im Vergleich mit Placebo-Therapie. Nach Ergebnissen der mitbeteiligten Untersuchergruppe<sup>66</sup> ist die einzige beobachtbare Signifikanz jene, dass die S100-Werte 6 h und 24 h nach Verumtherapie wieder auf Ausgangswerte zurückgehen (kein signifikanter Unterschied mehr zu S100 pre), während die S100-Werte 6 h und 24 h nach Placebo-Therapie im Vergleich zu den präoperativen Werten signifikant erhöht bleiben. Nach zwei bis drei Tagen (S100 dis) lässt sich weder unter Placebo noch unter Verum eine signifikante Erhöhung im Vergleich zum Ausgangswert feststellen. Daraus folgt, dass man unter Verumtherapie immerhin eine schnellere Normalisierung der S100-Werte nach Operation im Vergleich mit präoperativen Werten feststellen kann, die Signifikanz ist jedoch im Vergleich mit der Placebo-Gruppe nicht konsistent.

Angesichts der offensichtlichen Schwierigkeit, anhand von S100-Werten einen gut einzugrenzenden Gruppenunterschied herauszuarbeiten, beschränken wir uns in dieser Arbeit deshalb auf die kasuistische Auswertung der wenigen Patienten mit pathologischen Werten zu irgendeinem Studienzeitpunkt.

Wie die beschreibende Liste pathologischer Ergebnisse in Kap.III.5. zeigt, kamen verschiedene Kombinationen von pathologischen Werten unabhängig voneinander vor. Es lässt sich keine Korrelation erhöhter S100-Werte mit auffälligen postoperativen SKT-Werten nachweisen. Der einzige Patient mit pathologisch erhöhtem S100 hatte keinen auffälligen

SKT-Gesamtwert, während alle Patienten mit auffälligen SKT-Werten keine Erhöhung der S100-Werte aufwiesen.

Aufgrund der insgesamt geringen Inzidenz für pathologisch zu wertende postoperative S100-Werte lassen sich pathologische S100-Werte hier nicht statistisch verwerten.

Bei der Literaturanalyse zum Thema Monitoringmethoden und Laboruntersuchungen finden sich einige Einschränkungen betreffend die Prädiktion von laborchemisch repräsentierten Veränderungen auf die durch neuropsychologische Testmethoden gefundenen Ergebnisse. Möglicherweise sind durch unterschiedliche Untersuchungen unterschiedliche ZNS-Beeinträchtigungen bzw. kognitive Domänen repräsentiert.

Hinweise zur Interpretation dieser fehlenden Korrelation geben z.B. vielleicht die Ergebnisse von Babin-Ebell<sup>67</sup> an 40 Patienten bei koronarer Bypassoperation. Es wurden Parameter der Gerinnungsaktivierung und der Entzündungsreaktion untersucht und eine Emboluszählung in der arteriellen Linie vorgenommen. In dieser Studie korrelierte das Ausmaß der Thrombinbildung wie auch der S100-Freisetzung mit der Bypassdauer, nicht jedoch mit der Anzahl der vor allem beim Aufwärmen und Entlüften detektierten high intensity transient signals (HITS). Anhand dessen vermuteten die Autoren, dass die Zählung der HITS zu einem Großteil gasförmige Emboli berücksichtigt, während speziell der Anteil an thrombofibrinöser Embolusbildung der Grund für die Abhängigkeit der S100-Freisetzung von der Bypassdauer sein könnte. In Addition wurde auch noch ein möglicher Einfluss der Aprotinin-Anwendung auf das Ausmaß der S100-Freisetzung vermutet.

Müllges<sup>68</sup> als Mitglied der zuletzt genannten Forschergruppe formulierte in einem zusammenfassenden Artikel, dass die Hirnmasse als Ganzes im Sinne einer diffusen Enzephalopathie betroffen sei und dies durch den Nachweis von S100 diagnostiziert werden könne. Aber da sich neuropsychologische Domänen nicht auf eine bestimmte Hirnregion beziehen lassen und kognitive Leistungen nach den individuellen Reservekapazitäten in unterschiedlichstem Maße kompensiert werden können, könne das klinische Bild unverändert erscheinen trotz einer laborchemisch detektierten Enzephalopathie.

Unsere Ergebnisse deuten auf die geringe Prädiktion von einem Laborwert auf die Klinik hin. Es könnte sich tatsächlich um unterschiedliche, von den einzelnen Methoden jeweils repräsentierte Aspekte der Hirnschädigung handeln.

#### **IV.2.4. Auswirkung von intraoperativem Monitoring im Sinne eines Lerneffektes**

Wie in Kap. III.4.1. dargelegt, führte das Monitoring der in der arteriellen Linie gemessenen gasförmigen Mikroembolien im Verlauf der Studie zu einer offensichtlichen Abnahme der Bläschenzahlen bei Messung noch vor der DBT-Passage. Aus der simultanen Beobachtung von kardiotechnischen, operativen Maßnahmen und der Bläschenmessung resultierte die Vermutung, dass durch das simultane Feedback nach bestimmten Manipulationen ein Lerneffekt im Sinne einer Konditionierung möglich sei. Situationen mit vermehrten Bläschenembolisationen wurden beobachtet, verifiziert und quantifiziert, z.B. die Probenabnahme mit Durchspülen der Einmalspritze, das Vibrieren bzw. rhythmische Schlagen des venösen Schlauches in bestimmten Fluss-Situationen (mit vermehrtem Freiwerden von Blasen), und vor allem die vermehrte Luftaspiration durch die venöse Kanüle oder den Kardiotomiesauger. In allen genannten Situationen konnten Mikrobläschen die eingebauten Mikroporenfilter immer noch zum Teil passieren und vermehrt arteriell gemessen werden. In der zweiten Studienhälfte wurden dann durchschnittlich geringere Bläschenzahlen vor dem DBT-Korrelat gemessen.

Unter der Vermutung, dass durch Monitoring und simultanes Feedback eine gewisse Verfahrensoptimierung der extrakorporalen Zirkulation eintreten konnte, untersuchten wir, ob sich eine signifikante Verminderung der Bläschenzahl vor der DBT (BUBbef) über die Dauer der Studie ergab. Dies war bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,19$  auf dem in

wissenschaftlichen Studien meist gewählten 5 %-Signifikanzniveau statistisch nicht zu beweisen.

Da es sich bei der Verwendung der beschriebenen Monitoring-Maßnahmen jedoch um eine nichtinvasive Erweiterung des Procederes handelt, die nicht mit Nebenwirkungen belastet ist, kann man das zu verwendende Signifikanzniveau durchaus auch höher wählen und in diesem Sinne eine wirksame Konditionierung durch Monitoring schon bei weniger signifikanten Veränderungen annehmen. Wenn man z.B. ein Signifikanzniveau von  $p = 0,20$  wählt, erkennt man für die 2. Studienhälfte eine Verringerung der Bläschenzahlen auf niedrig signifikantem Niveau, welche unabhängig vom DBT-Einsatz allein durch Monitoringeffekte resultiert. Dies bestätigt uns in der Sichtweise, dass standardmäßiges nichtinvasives Monitoring eine unverzichtbare Voraussetzung für weitere Verfahrensoptimierung ist.

Leider ließ sich aus diesem positiven Monitoringeffekt keine therapeutische Relevanz im Sinne einer Verbesserung des neuropsychologischen Outcomes nachweisen. Was wäre ein ideales Monitoring und welche Implikationen hätte es für die Therapie? Eine weitere Diskussion der diesbezüglichen Literatur soll im Kapitel IV.4. folgen. Unsere Ergebnisse untermauern in jedem Fall die Sinnhaftigkeit und Notwendigkeit von geeignetem Monitoring.

#### **IV.2.5. Assoziation auffälliger postoperativer Ergebnisse mit dem Alter**

Die in Abb. II.4.3. berechnete Korrelation zwischen Alter und SKT-Gesamtwertveränderung ist bei weiter Streuung der resultierenden Punktwolke von statistischer Seite nicht signifikant ( $r = 0,096$ ), aber trotzdem fällt auf, dass kein Patient unter 55 Jahren eine Verschlechterung um mehr als fünf Punkte im SKT aufwies.

Mehrere Autoren beschrieben in Übereinstimmung eine Zunahme von pathologischen Outcomes mit höherem Alter: Borrowicz et al.<sup>17</sup> bestätigt in seiner Literaturübersicht das Patientenalter als meistgefundenen Risikofaktor. Gill<sup>69</sup> sieht die kognitive Dysfunktion als Nebenphänomen innerhalb eines globalen Bildes intellektueller Störungen bei älteren Patienten mit multiplen medizinischen Problemen unter dem zusätzlichen Stress von Hospitalisation und Chirurgie.

Auch Roach<sup>63</sup> et al. fanden in ihrer großangelegten Multicenter-Studie das Alter als generellen Risikofaktor für ein Outcome nach Typ I und nach Typ II (s.o.).

Townes et al.<sup>70</sup> fanden sogar das Alter als einzigen Faktor von prädiktivem Wert, unter anderem auch für das Ausmaß der Rekompensation.

Tuman et al.<sup>71</sup> betonten ebenso die Wichtigkeit des Alters als einzigen präoperativen Prädiktor, dies mit eindrücklichen Inzidenzzahlen.

Stump<sup>64</sup> erweiterte dies noch durch die Beobachtung, dass in älteren Individuen intraoperativ signifikant höhere Embolisationszahlen gefunden werden können.

In der Literatur herrscht Einstimmigkeit, dass mit erhöhtem Patientenalter das Risiko für eine postoperativ gestörte kognitive Funktion wächst. Unsere Beobachtungen unterstützen dies.

#### **IV.2.6. Assoziation auffälliger Ergebnisse mit der Perfusionsdauer**

In der Literatur wurde die Perfusionsdauer bisher kontrovers diskutiert. Aberg<sup>60</sup> hatte das Thema Perfusionsdauer seit 1978 als Risikofaktor ausgeschlossen, dies im Bezug auf offene Herzoperationen. Borrowicz<sup>17</sup> vermutete in der Perfusionsdauer einen Surrogatparameter für die letztendlich via Perfusion abgegebene embolische Fracht.

Es zeigte sich in unserer Auswertung keine Assoziation von pathologischen postoperativen neuropsychologischen Testergebnissen mit der Perfusionsdauer, bzw. es ergibt sich kein schlüssiges Resultat. Dies ist als Folge der kleinen Patientenzahlen in den Gruppen mit extrem langem und extrem kurzem Bypass zu sehen und verhindert eine Stellungnahme zu der Auswirkung der Perfusionsdauer auf das neuropsychologische Outcome.

#### **IV.2.7. Assoziation präoperativ auffälliger Psyche mit postoperativ auffälligen SKT-Ergebnissen**

Obschon sich dieses Ergebnis nach der geringen Fallzahl statistisch nicht absichern lässt, wollen wir folgende interessante Beobachtung innerhalb der Studie hervorheben: Mit auffälliger Übereinstimmung nahmen drei präoperativ psychologisch auffällige Patienten alle einen gestörten Verlauf. Das führt zu der Vermutung, dass ein durch Neurose in seiner assoziativen Freiheit beeinträchtigter Geisteszustand eine eingeschränkte Kompensationsfähigkeit gegen von außen einwirkende Noxen haben könnte.

Ähnliche Beobachtungen fanden wir bei Gill<sup>69</sup>, der von einer überraschend hohen Inzidenz von neuropsychologischen Defiziten schon vor der Operation mit kardiopulmonalem Bypass spricht und die resultierende postoperative kognitive Dysfunktion als Nebenphänomen der präexistierenden Beeinträchtigung wertet.

Die kognitive Beeinträchtigung über einen längeren Zeitraum hinweg sei zudem ein Effekt, der durch temporär mögliche Kompensation maskiert werden könne. Dies erschwere die Quantifizierung der Prävalenz und Inzidenz.

Tuman et al.<sup>71</sup> sprach von einem Verlust an physiologischer Reserve vor allem im Alter, und zwar von einem Verlust an kompensierender Gehirnmasse infolge von Altersatrophie und abnehmender Durchblutungsreserve. Dies äußert sich als Defizit an immanenter, neuropsychologisch definierter Kompensationsfähigkeit, analog dem Begriff des biologischen Alterns.

Newman<sup>9</sup> beobachtete wie schon erwähnt, dass absolvierte "*years of education*" vor postoperativer kognitiver Beeinträchtigung schützen konnten; er vermutete, dass die absolvierte Ausbildung eine kognitive Reserve fördere, die Testfähigkeiten verbessere oder vielleicht sogar die neuronale Homöostase beeinflusse, sodass die Patienten resistenter gegen eine Abnahme der kognitiven Fähigkeiten (unabhängig vom Ausgangswert) wären.

Unsere Ergebnisse bestätigen die in diesen Studien gefundene Wichtigkeit der präexistenten Störung bzw. des Mangels an Kompensationsfähigkeit. Vielleicht kann man unseren klinischen Beobachtungen entsprechend z.B. auch beim Vorliegen einer zwanghaften Neurose von einem Verlust an Flexibilität und funktioneller Reserve der Gehirnkapazität sprechen.

In einer abschließenden Wertung beurteilen wir unsere Untersuchung auf das postoperative neuropsychologische Outcome bezüglich ihres Settings, des verfolgten Perfusions- und Therapieregimes als informativ und valide. Die Grundvoraussetzungen für eine objektive Beurteilung waren gegeben. Obwohl wir keinen klinischen Effekt der objektivierbaren physikalischen Effizienz der DBT verifizieren konnten, konnten wir dennoch interessante Beobachtungen zu der Wirksamkeit intraoperativen Monitorings und zu auffälligen Verläufen bei individuell unterschiedlicher kognitiver Kompensationsfähigkeit und Reservekapazität machen. Auch wenn für die häufigen postoperativen kognitiven Störungen nach extrakorporaler Zirkulation keine eindeutige Kausalität der Luftembolisation bewiesen werden konnte, sollte man trotzdem getreu dem Motto "*keep everything optimal*" eine Reduktion von gasförmigen Mikroembolien anstreben, und andererseits durch experimentelles Monitoring andere mögliche Noxen weiter untersuchen.

### **IV.3. Pathologie der Enzephalopathie**

#### **IV.3.1. Literaturanalyse zur Definition und Abgrenzung des untersuchten Krankheitsbildes**

Nach dem jetzigen Wissensstand zeichnet sich ab, dass man die zwei Krankheits-Entitäten mit unterschiedlicher Genese auch anhand der unterschiedlichen Risikofaktoren abgrenzen kann, nämlich den Hirninfarkt auf der einen Seite, der als Resultat von lokaler Hypoperfusion

bei Verengung oder embolischer Obstruktion von makroskopischen zerebralen Gefäßen erklärt wird, und auf der anderen Seite die Enzephalopathie, die mit der diffusen Mikroembolisation von festen biologischen Partikeln oder auch Luftbläschen assoziiert zu sein scheint. Eine Differenzierung der zwei Krankheitsbilder durch die statistisch gefundenen Risikofaktoren wird zusehends deutlicher.

Hinweise hierfür gibt eine 1996 veröffentlichte prospektive Multicenterstudie<sup>63</sup> (Roach et.al.) an 2108 Bypass-operierten Patienten, in der eine Inzidenz von 3,1 % für ein neurologisches Outcome vom Typ I (fokale Hirnschäden, Stupor, Koma) mit einer 21 %igen Morbidität noch in der Klinik gefunden wurde, und davon abgegrenzt eine Inzidenz von 3,0 % für neurologisches Outcome vom Typ II (Hirnleistungsstörungen, Gedächtnisdefizit und Krampfanfälle) mit einer Morbidität in der Klinik von 10 % konstatiert wurde. Bei ungestörtem neurologischen Outcome (weder Typ I noch Typ II) betrug die Morbidität in der Klinik hingegen nur 2 %.

Als Risikofaktoren bzw. als Prädiktoren für ein Typ I-Outcome fanden Roach et.al. die proximale Aortensklerose, bestehende neurologische Anamnese und erhöhtes Alter über 70 Jahren, als Prädiktoren für ein Outcome vom Typ II fanden sie ebenfalls höheres Alter, aber zusätzlich systolische Hypertension, pulmonale Vorerkrankungen und Alkoholabusus. Diese Faktorenanalyse lässt eine vom Apoplex unterscheidbare Genese der Hirnleistungsstörungen vermuten.

#### **IV.3.2. Apoplex**

Einige Autoren befassen sich mit der Analyse von Prädiktoren und Risikofaktoren für den perioperativen Apoplex.

In einer Studie von Puskas et al.<sup>72</sup> werden als Prädiktoren für den intraoperativ verursachten Schlaganfall vor allen anderen die drei unabhängigen Variablen fortgeschrittenes Alter, vorausgegangene transitorische ischämische Attacken (TIA's) und Strömungsgeräusche der Arteria carotis genannt.

Eine aktuelle Studie<sup>73</sup> gibt sehr detailliert präoperative chronische Morbiditätsrisiken für den Apoplex nach Bypassoperation an: Als präoperative Risiken werden die Gefäßkrankheit, die chronische Lungenkrankheit, das Nieren- oder Leberversagen, eine zuvor erfolgte perkutane transluminale Koronarangioplastie (PTCA) oder Thrombolyse genannt, als intraoperative Risikofaktoren die Anwendung einer intraaortalen Ballonpumpe (IABP) bzw. hämodynamische Instabilität unter der Operation.

Tuman et al.<sup>71</sup> fanden in einer prospektiven Studie über die neurologischen Risiken bei CABG-Operation an 2000 Patienten, dass einzig das Morbiditätsrisiko durch neurologisches Defizit überproportional mit dem Alter zunahm, während das Morbiditätsrisiko durch Myokardinfarkt und Low-output-Syndrom konstant und unabhängig vom Alter erschien. Als neurologische Komplikationen zählten im strengen Sinne neue klinische Symptome eines fokalen Defizits. Als Prädiktoren hierfür wurden das fortgeschrittene Alter, eine vorbestehende neurologische Anamnese, ein Myokardinfarkt vor bis zu drei Monaten und die Dauer der extrakorporalen Zirkulation benannt. Die Kausalität der neurologischen Komplikationen wird beschrieben als Embolisation, Hypotension und Hypoperfusion bei zerebrovaskulärer Krankheit.

Zusammenfassend wird die Genese des perioperativen Apoplex bzw. der klinisch definierbaren fokalen Läsion also mit den Faktoren der zerebrovaskulären Erkrankung, der Wahrscheinlichkeit von makroskopischen Embolien und Infarzierungen, des Alters und der Multimorbidität in Zusammenhang gebracht. Das Ausmaß der Störungen hängt vor allem von der Lokalisation der Schädigung ab, bei partieller Reversibilität oder Kompensation der Symptome.

### IV.3.3. Enzephalopathie

Die hier betrachtete Krankheits-Entität mit dem klinischen Symptom des postoperativen neuropsychologischen Defizit resultiert aus einer vermutlich zugrundeliegenden diffusen Enzephalopathie. Die Diskussion zu den Prädiktoren und Risikofaktoren ist vielstimmig.

In einer zusammenfassenden Übersicht von insgesamt 35 Studien aus den Jahren 1980 bis 1994 zum Thema neuropsychologische Veränderungen nach Herzoperationen beschrieben Borowicz et al.<sup>17</sup> die aktuellen Ansätze. Demnach finden sich in der Literatur Beobachtungen für kognitive Beeinträchtigung sowohl in dem direkten postoperativen Zeitraum von bis zu zwei Wochen (mit Inzidenzen von 26 % bis 79 %) als auch für Untersuchungen bis zu einem Jahr postoperativ (mit Inzidenzen von 0 bis 37 %). Als (in 35 untersuchten Studien) meistgenannter Prädiktor für eine postoperative kognitive Beeinträchtigung wird das fortgeschrittene Alter genannt, in einem Teil der Studien wurde eine verlängerte Bypass-Zeit als Risikofaktor genannt<sup>17</sup>. Mit der Anwendung von Membranoxygenatoren, arteriellen Mikrofiltern und dem geeigneten Blutgasmanagement ließe sich laut einigen Studien die Inzidenz der kognitiven Beeinträchtigung vermindern. Im Bezug auf andere mögliche Prädiktoren wie den intraoperativen Blutdruck und den Perfusionsfluss herrsche noch geteilte Meinung. Die auffällig große Variabilität der Ergebnisse erkläre sich aus den sehr verschiedenen Studiendesigns, bei geringer Standardisierung und Vergleichbarkeit. Die Existenz von vergleichbaren Kontrollgruppen und das Erheben einer *baseline* als dem patientenspezifischen Ausgangswert, weiterhin die Qualifikation des Prüfenden entscheide über die Brauchbarkeit der erhobenen Werte.

Auch andere Autoren sehen dies Problem mangelnder neuropsychologischer Untersuchungsstandards: Angesichts der großen methodischen Variationsbreite war in der schon erwähnten Konsens-Konferenz<sup>36</sup> von Wissenschaftlern der Versuch gemacht worden, Qualitätskriterien und Standards für neuropsychologische Untersuchungsmethoden zu schaffen und sich zudem auf einen eingeschränkten Satz von Standard-Tests zu einigen, um so die Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Studien herzustellen.

Als entgegengesetzte Extremposition betreffend Kausalität und Prädiktoren urteilte von Vingerhoets<sup>74</sup> im Vergleich mit einer thorax- und gefäßchirurgischen Kontrollgruppe, die kognitive Beeinträchtigung nach Routine-Herzoperationen beruhe auf unspezifischen Effekten der Chirurgie schlechthin, d.h. sie sei quasi als eine unvermeidliche Komponente des Postaggressions-Syndroms zu sehen und somit fast eine physiologische Reaktion auf die Operation. Als methodische Einschränkung bemerkte er, es lasse sich kaum eine vergleichbare operative Kontrollgruppe zu CABG-Patienten finden.

Newman MF et al.<sup>9</sup> kamen in einer aktuellen Zusammenfassung zu recht aufschlussreichen Ergebnissen hinsichtlich der Prädiktoren der postoperativen kognitiven Beeinträchtigung: In einer prospektiven Inzidenzstudie an 215 Patienten fanden sie durch multivariate lineare Regression die vier primären Faktoren: präoperatives Testergebnis, Alter, Jahre an absolvierter Ausbildung und zerebrale arteriovenöse Sauerstoff-Differenz. Das Überraschende an diesem Ergebnis ist der Einfluss der absolvierten Ausbildungsjahre, somit wäre also als Faktor auch die zerebrale Leistungsfähigkeit und Reservekapazität zu vermuten. Die vier Faktoren verursachten aber zusammen nur 10 bis 40 % der Varianz in diesem Modell. Auf der Suche nach anderen Faktoren fanden Newman et al. durch multivariate Datenanalyse, dass ein weiterer Prädiktor auch das Vorkommen des Apolipoprotein E- $\epsilon$ 4-Allels ist, welches schon als Risikofaktor für das Auftreten einer späten Alzheimer-Demenz bekannt ist. Somit wären auch Faktoren des Genotyps als prädiktiv für die kognitive Dysfunktion nach kardiopulmonalem Bypass denkbar.

Betreffend die Diagnose und Prognose der kognitiven Störung gibt es in der Literatur eine erhebliche Variationsbreite. Im zeitlichen Verlauf wird öfter eine Rekompensation innerhalb

des Zeitraumes von drei bis zwölf Monaten nach Operation beschrieben, wenn diese auch nicht vollständig zu sein scheint. Zu der Reversibilität der kognitiven Beeinträchtigungen gibt es durchaus widersprüchliche Ergebnisse: Während Townes et al.<sup>70</sup> noch von einer günstigen Prognose gerade bei nicht so alten Patienten ausgehen, berichten andere Autoren von einer dauerhaft eingeschränkten Lebensqualität<sup>53</sup> bzw. von einer persistierenden Beeinträchtigung kognitiver Funktionen<sup>54</sup>. Mit zunehmendem zeitlichem Abstand von der Operation können kognitive Beeinträchtigungen natürlich auch eine andere Kausalität haben, z.B. eine inzwischen neu aufgetretene Demenz vom Alzheimer-Typ.

Zusammenfassend besteht kein Konsens über die präoperativen und intraoperativen Prädiktoren der spezifischen neuropsychologischen Beeinträchtigung. Im Punkte des fortgeschrittenen Alters als Risikofaktor herrscht die meiste Evidenz, ebenso ist die schädliche Rolle der gerinnungsassozierten biologischen Mikroaggregate unumstritten, da mit der Minimierung der embolischen Fracht nachweislich verbesserte Ergebnisse einhergehen. Einige Studien kommen zu einem Einfluss der Dauer des kardiopulmonalen Bypasses, dies könnte jedoch auch ein Surrogatparameter für die über die Zeit aufsummierte Mikroembolisation sein. Neuere Ergebnisse sehen die Ausbildungsanamnese des Patienten als Indikator für die Kompensationsfähigkeit des Gehirns, und deuten auf eine mögliche Rolle der genetischen Veranlagung hin.

Die kognitiven Veränderungen sind ihrer Natur nach zum Teil reversibel und von dezenter Ausprägung, sind aber in jedem Fall allumfassend, da die ganze Kognition betreffend. Sie gewinnen mit dem zunehmenden Durchschnittsalter der herzchirurgischen Patienten an Häufigkeit, während die Inzidenz des perioperativen Apoplex konstant niedrig (zwischen 1 % und 5 %)<sup>19</sup> zu bleiben scheint.

#### **IV.3.4. Histologie und Pathomechanismus der zerebralen Mikroembolie**

Wichtige Hinweise über die histologisch vermutete Ätiologie und Kausalität der diffusen Enzephalopathie erhalten wir aus den histologischen Untersuchungen von Moody<sup>42</sup>. Diese Forschungsgruppe untersuchte Autopsiematerial von Patienten, die kurz nach einem kardiopulmonalen Bypass verstarben, und fand verstreute Ansammlungen von azellulärem fettreichen Material in den zerebralen Mikrogefäßen. Der Durchmesser dieser länglichen, die Form der Mikrogefäße von innen nachformenden SCADs (*small capillary and arteriolar dilatations*), die sich nur auf der arteriolen Seite fanden, schwankte zwischen 10 und 70 µm. Ihre Anzahl im ganzen Gehirn, untersucht innerhalb der ersten 24 Stunden nach kardiopulmonalem Bypass, dürfte sich nach Hochrechnung aus deren Dichte in der Größenordnung von Millionen bewegen.

Diese SCADs werden auch als *footprints* von stattgehabter Mikroembolisation interpretiert und sind vermutlich (ein Beweis steht noch aus) das histologische Korrelat einer diffusen Hirnschädigung durch die von der künstlichen Zirkulation angeflutete embolische Fracht.

Wenn Moody et al. die Dichte der gefundenen Emboli pro Gesichtsfeld gegen den zwischen der extrakorporalen Zirkulation und dem Exitus verstrichenen Zeitraum aufträgt, stößt er auf eine angenäherte Halbwertszeit der Emboli von ca. einem Tag. Es scheint, dass die meisten SCADs sich nach einer Woche aufgelöst haben, was jedoch nichts über die erforderliche Dauer der Reparaturmechanismen an der Hirnsubstanz aussagt. Die SCADs schienen eine Stress-Protein-Reaktion im umgebenden Neuropil auszulösen.

Moody et al.<sup>42</sup> versuchten im Tierexperiment, diese SCADs zu provozieren. Das gelang ihnen mit einer fetthaltigen Emulsion, nicht jedoch mit einem schaumigen Luft-Blut-Gemisch. Diese Beobachtung kann die fehlende therapeutische Relevanz der Luftfalle in unserer Arbeit erklären.

Interessante Histologie-Untersuchungen zum Pathomechanismus der zerebralen Embolie stammen von Blauth<sup>10</sup>. Je nach Beschaffenheit der Emboli unterscheidet er verschiedene Gewebeeffekte:

Gasförmige Emboli stehen danach im dynamischen Gleichgewicht mit in der Flüssigkeit gelöstem Gas (Sauerstoff, CO<sub>2</sub> und Narkosegas) und können je nach Partialdruck wachsen bzw. schrumpfen. Folglich ist in der Aufwärmphase ein Anwachsen der Emboli wahrscheinlicher. Weil der Druck in einer Mikroblase, welcher das enthaltene Gas zur Lösung zwingt, umgekehrt proportional zu ihrem Radius ist, sind Blasen kleiner als 10 µm im Blut nicht stabil und kollabieren. Wenn ein gasförmiger Embolus ein Blutgefäß okkludiert, scheint eine Auflösung aus den selben Gründen schnell zu passieren, obwohl die Endothel-Affektion und der Schaden am Endorgan persistieren können.

Für biologische Aggregate aus Thrombus, Plättchenaggregaten und Fett besteht ebenfalls ein Gleichgewicht zwischen Wachstum und Schrumpfung je nach dem umgebenden Millieu. Die Auflösung hängt ab von chemischen und biologischen Mechanismen und passiert vermutlich langsamer als bei Luftembolien. Experimentelle Mikrogefäßokklusionen mit Plättchenaggregaten zeigten z.B. eine Reperfusion innerhalb von 20 Minuten. Plättchen enthalten jedoch vasoaktive endothelschädigende Substanzen. Die Thrombenbildung wird zwar durch die Heparinisierung inhibiert, nicht jedoch die Plättchenaktivierung und Aggregation. Heparin könnte andererseits selber durch die Stimulation der endothelialen Lipoprotein-Lipase zu Fettembolien führen. Die stattfindende Eiweiß-Denaturierung während des kardiopulmonalen Bypass könnte ihrerseits die Ausfällung von Plasmalipiden mit sich bringen. Die Hauptquelle von Fettembolien dürfte insgesamt nach Blauth jedoch die Atherosklerose der großen Gefäße sein.

Kalkembolien und verhärtete Atherome aus einer stark veränderten Aorta sind nicht dispersionsfähig und haben makroskopische Dimension, sodass ihr Auftreten potentiell zur Ausbildung eines Apoplex führt.

Auch die Embolisierung von festen anorganischen Partikeln könnte stattfinden, wenn z.B. Fragmente aus den in der Rollerpumpe liegenden PVC-Schläuchen gelöst werden; so wurden auch schon Silikon-Antischaummittel als Emboli beschrieben und als Konsequenz per Herstellungsstandard eliminiert. Solche anorganischen festen Emboli können sich nicht am Embolisationsort auflösen.

Eine diffuse Enzephalopathie wäre nach Betrachtung der histologischen Untersuchungen und der Embolus-Arten vor allem durch solide oder gasförmige Mikroemboli zu erwarten, die sich beide am Embolisationsort nach einiger Zeit auflösen. Da die Auflösung im Zeitraum von Tagen stattfindet, erweist es sich als interessant, gerade auch frühe postoperative Veränderungen zu untersuchen.

## IV.4. Perioperatives Neuromonitoring und postoperatives Outcome

Angesichts der in unserer Studie beobachteten Lerneffekte und Optimierungsmöglichkeiten durch perioperatives Neuromonitoring und postoperative Untersuchung sollen aus der Literatur weitere aktuell angewandte Methoden erwähnt werden.

#### **IV.4.1. Perioperatives Neuromonitoring**

Ein wünschenswertes perioperatives Neuromonitoring kann sinnvolle intraoperative therapeutische Konsequenzen ermöglichen. Es ist *online* verfügbar und damit simultan interpretierbar. Es ist schnell reagibel auf Veränderungen und zeichnet sich durch angemessene Sensitivität und Spezifität aus. Idealerweise gäbe es Auskunft über die Art und Ausdehnung der Schädigung.

Methodisch und therapeutisch wäre größtmögliche Relevanz der Monitoringparameter zu fordern.

#### **Intrazerebrale Dopplersonographie**

Die intrazerebrale Doppleruntersuchung der Arteria cerebri media kann aktuell eingeschränkten Flow bzw. zerebrale Hyperperfusion detektieren oder aktuell sich ereignende Embolien mit eindeutigem Dichteunterschied bezogen auf die Dichte des Blutes detektieren. Dies ergibt eine Einschränkung auf die Detektion grenzflächenbildender Emboli (also gasförmige Emboli oder solide Emboli mit Luftumhüllung). Wünschenswert für weitere Forschungsansätze wären technische Neuerungen zur Diskrimination der Embolus-Beschaffenheit.

Die dopplersonographische Flowmessung kann auch zur präoperativen Messung der zerebralen Perfusionsreserve (CPR) unter Hyperkapnie dienen und bietet eine funktionelle Evaluation von mit anderen Mitteln nachgewiesenen Stenosen. Man findet bei Dauerweitstellung der Hirnstrombahn distal von Stenosen eine eingeschränkte Regulations- und Adaptationsfähigkeit und damit eine nur grenzwertig kompensierte Hirnperfusion.

#### **EEG**

Das Elektroenzephalogramm (EEG) detektiert aktuell stattfindende Ischämien mit einer zeitlichen Verzögerung (*delay*) von eintretender Ischämie bis zur beginnenden hypoxischen Zellschädigung. Bei Ableitung über die gesamte Schädelkalotte erhält man Informationen über Lokalisation und Ausmaß der Schädigung.

#### **SSEP**

Auch die Ableitung der im Hirnstamm entstehenden frühen sensibel-sensorisch evozierten Potentiale (SSEP) bei peripherer Nervenreizung z.B. des Nervus medianus kann anzeigen, wann die intraoperativ verursachte Ischämie ein kritisches Ausmaß für Gewebeschädigung erreicht. Aus hirnphysiologischen Zusammenhängen kann man auf Art, Kausalität, Lokalisation und Ausdehnung der Schädigung zum Teil rückschließen. Die Methode ist ein sensibler Funktionsparameter für akut stattfindende Schädigungen und die Referenzmethode für die Detektion zerebraler Ischämien bei Carotis-Operationen.

#### **rSO<sub>2</sub>**

Die pulsoxymetrische Messung von regionalem zerebralen Sauerstoffsättigungsanteil (noninvasives rSO<sub>2</sub>, NIRS) durch die Schichten der Schädelkalotte hindurch kann durch die Überlagerung verschiedener arterieller und venöser mitgemessener Schichten keine genauen Sauerstoff-Sättigungswerte liefern, bietet aber (wie in Hyperkapnie-Versuchen gezeigt) einen Trend für die aktuelle zerebrale Durchblutungssituation. Es existieren keine Normwerte für diese Methode, sondern der individuelle Ausgangswert bietet Anhalt für die Interpretation. Beurteilt werden muss auch die jeweilige Generalisierbarkeit dieses lokalen Ischämie-Monitorings. Für die Sensitivität der Methode liegen Werte von 40 bis 88 % vor, für die Spezifität von 88 bis 94 %. Das NIRS reagiert im Mittel etwa drei bis neun Minuten schneller auf eine ischämische Veränderung als funktionelle Parameter der gestörten neuronalen Funktion.

#### **IV.4.2. Postoperatives Outcome**

Nicht mehr therapeutisch nutzbar, aber für langfristige Qualitätssicherung und Forschung unverzichtbar sind die Verfahren der postoperativen individuellen Diagnostik. Sie liefern jedoch keine unmittelbare Information über den Schadenszeitpunkt und die folglich zu vermutende kausale Genese.

#### **Bildgebende Verfahren**

Die bildgebenden Verfahren wie MRT und CT sind zwar aufwändig, wären aber reich an Informationsgewinn für klinisch nicht detektierbare Störungen, vor allem durch neue Methoden, wie z.B. durch funktionelles biochemisches Imaging der selektiven Aufmerksamkeit und des Arbeitsgedächtnisses (z.B. Deslauriers et al.<sup>75</sup>).

#### **Latenzzeit für P300**

Die Latenzzeit für P300, ein spätes auditorisch evoziertes Potential, wurde als postoperatives objektives Monitoring für eine Beeinträchtigung der kognitiven Funktion von Engelhardt et al.<sup>76</sup> vorgeschlagen. Da eine verlängerte Latenzzeit in dieser Untersuchung nicht mit verschlechterten SKT-Werten korrelierte, vermuteten die Autoren, dass durch diese Methoden jeweils differente Partialfunktionen des Gehirns erfasst wurden.

#### **Laboruntersuchungen**

Die Untersuchung auf S100 (und auf NSE mit der Einschränkung der falsch positiven Werte bei Hämolyse<sup>73</sup>), und andere biochemische Marker<sup>77</sup> können zur Einschätzung der pathologischen Hirnreaktion herangezogen werden; je nach Kompensationsreserve des einzelnen Patienten wird sich jedoch vermutlich oft ein widersprüchliches Bild zwischen Laborwerten und Klinik ergeben.

#### **Neuropsychologische Tests**

Diese bieten u.E. in Abhängigkeit von der recht unterschiedlichen kompensatorischen Reserve des einzelnen Patienten ein in jedem Fall auf das individuelle funktionelle Outcome des Patienten fokussiertes Untersuchungsergebnis. Es können aber durch Konditionierungs- und Trainingseffekte nach längeren Ausbildungszeiträumen individuell sehr verschiedene Reservekapazitäten zur Kompensation neuropsychologischer Noxen vorliegen und zu ähnlichen Ergebnissen trotz unterschiedlichem Schädigungsmaß führen.

Die Untersuchung kann auf quantifizierbare und reproduzierbare Art vorgenommen werden, sodass die Ergebnisse vergleichbar sind. Lediglich die untersuchten Individuen sind untereinander nicht vergleichbar.

#### **Wertung der hier angewandten Monitoring- und Screening-Methoden:**

Zusammenfassend gibt es bisher kein in allen Punkten unanfechtbares intraoperatives oder postoperatives Neuromonitoring. Um so wichtiger scheint die standardmäßige Anwendung von mindestens zwei gut eingeführten Monitoring-Methoden, um die Perspektiven und Interpretationsmöglichkeiten trotz der Beschränktheit der einzelnen Methode etwas zu erweitern. Die Verfeinerung einzelner Methoden, z.B. der transkraniellen Dopplersonographie zur Diskrimination fester und gasförmiger Partikel, wäre wünschenswert.

Das in dieser Studie angewandte Bläschenmonitoring verhalf zu neuen Erkenntnissen über die Ursprünge von vermehrten luftförmigen Mikroembolien, bei unsicherer therapeutischer Relevanz. Die prä- und postoperative neuropsychologische Untersuchung führte zu interessanten Beobachtungen und ist auf jeden Fall in der Evaluation weiterer technischer Neuerungen sinnvoll anwendbar.

# V. Zusammenfassung

In einer prospektiven, interventionellen, doppelverblindeten Studie an 50 Patienten bei geplanter CABG wurde der Einsatz einer neuartigen Dynamischen Luftfalle (DBT, *dynamic bubble trap*) im arteriellen Schenkel der Herz-Lungen-Maschine getestet. Die Hauptfragestellung in dieser Arbeit war deren Einfluss auf das neuropsychologische Outcome in der frühen postoperativen Phase (2.-3.Tag).

Material und Methoden: Wir untersuchten mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission 50 Patienten, die sich einer geplanten koronaren Bypassoperation unterzogen. Ausschlusskriterien waren u.a. Alter über 75 Jahren, neurologische Anamnese und relevante Stenosen der hirnversorgenden Arterien. Es wurden 24 Patienten doppelblind mit dem DBT-Placebo behandelt, 26 Patienten mit dem DBT-Verum. Das Säure-Basen-Management am Bypass erfolgte nach dem  $\alpha$ -stat-Prinzip, in der Herz-Lungen-Maschine wurden Membranoxygenatoren und arterielle Filter von 40  $\mu\text{m}$  Porengröße angewandt. Die Kardioplegie erfolgte mit kalter kristalloider Lösung nach Brettschneider, die durchschnittliche tiefste venöse Temperatur betrug 26,8 °C. Weitere intraoperative Messgrößen waren die Operationszeit, die Bypassdauer, die Bläschenzählung vor und nach der DBT (bzw. -Placebo). Präoperativ und am 2. oder 3.Tag postoperativ wurden die Patienten mit einem standardisierten neuropsychologischen Test (SKT nach Erzigkeit) untersucht. Diese Ergebnisse wurden in Zusammenhang mit auffälligen S100-Laborwerten ausgewertet (ohne drei Drop-outs).

Ergebnisse: Es besteht kein signifikanter Zusammenhang zwischen Anwendung einer Dynamischen Luftfalle und dem postoperativen neuropsychologischen Outcome, trotz der effizienten Reduktion der gasförmigen Mikroembolien durch die DBT mit hohem Wirkungsgrad. Die Bläschenreduktion durch DBT betrug durchschnittlich 77 % (gegen durchschnittlich 27 % unter Placebo).

Es wurde keine Prädiktion erhöhter S100-Laborwerte auf ein gestörtes neuropsychologisches Outcome gefunden, bei geringer Inzidenz erhöhter Werte für S100 (S100 >0,5  $\mu\text{g/l}$  ab dem ersten postoperativen Tag).

Neuropsychologisches Outcome: Ein Patient zeigte schon präoperativ einen auffälligen neuropsychologischen Wert (Prävalenz von 2 %). 15 der 47 Patienten (Inzidenz von 32 %) zeigten postoperativ ein gestörtes neuropsychologisches Outcome nach folgenden Kriterien: Definierte Verschlechterung um einen Grad im SKT oder postoperative Werte entsprechend Grad I des SKT (leichtes hirnrorganisches Psychosyndrom).

Wir zeigten eine auf niedrigem Niveau ( $p = 0,19$ ) signifikante Auswirkung von Monitoring im Sinne eines Lerneffekts: In der zweiten Hälfte der Untersuchung verringerten sich die gemessenen Bläschenzahlen vor der DBT.

Es ergab sich eine Assoziation von präoperativ beobachteten psychologischen Auffälligkeiten mit postoperativ verschlechterten neuropsychologischen Ergebnissen. Eine Korrelation zwischen erhöhtem Alter der Patienten (älter als 65 Jahre) und postoperativer kognitiver Beeinträchtigung bestätigte sich auf niedrigem Signifikanzniveau ( $p = 0,10$  mit  $\chi^2$ ).

Schlußfolgerung: Es gibt trotz effizienter Reduktion der Mikrobläschen (um 77 %) keine objektivierbare Auswirkung der angewandten Luftfalle (DBT) auf das neuropsychologische Outcome in der frühen postoperativen Phase. Die pathologische Bedeutung luftförmiger Mikroembolien für das ZNS muss relativiert werden.

Die relativ hohe Inzidenz der neuropsychologischen Beeinträchtigung nach extrakorporaler Zirkulation bestätigt sich (hier 32 %), bei erhöhtem Risiko für Patienten über 65 Jahren.

# VI. Tabellarischer Anhang

## VI.1. Ergebnistabelle

Patientenbezogene Daten, Perfusionsdaten, Laborwerte, SKT-Werte, Neurologisches Grading aller 50 Patienten (inklusive Drop-outs, grau unterlegt).

(identisch mit Tab.II.10.1.): Abkürzungsliste für die Ergebnistabelle

Variable	Einheit	Beschreibung	Datenherkunft
PATNR	-	Patientennummer in chronolog.Reihenfolge	studieneinheitlich
GRUPPE	-	Verumgruppe = 1 oder Placebogruppe = 0	Schlüsselliste retrosp.
GESCHL	-	maskulin = 1, feminin = 0	Akte
ALTER	Jahre	abgeschlossene Lebensjahre	Akte
GROESSE	cm	Größe	Stationskurve
GEW	kg	präoperatives Gewicht	Stationskurve
BS	cm <sup>2</sup>	Körperoberfläche	Kardiotechn.Protokoll
ECC	min	Dauer der Extrakorporalen Zirkulation	Kardiotechn.Protokoll
AOABKL	min	Aortenabklemmzeit	Kardiotechn.Protokoll
OPZEIT	min	Operationsdauer	Anästhesie-Daten
TEMPVEN	°C	tiefste erreichte venöse Temperatur	(Bläschenmessung)
FLOWMEAN	l/min	Fluss der Herz-Lungen-Maschine (HLM)	(Bläschenmessung)
HBECC	mg/ml	Hämoglobingehalt im ersten Labor an HLM	Anästhesie-Daten
BUBbef	-	Bläschenzahl vor dem DBT-Korrelat	Bläschen-Messung
BUBaft	-	Bläschenzahl hinter dem DBT-Korrelat	Bläschen-Messung
S100 pre	µg/l	S100-Wert präoperativ	Labor
S100 end	µg/l	S100-Wert zum Ende der Operation	Labor
S100 6h	µg/l	S100-Wert 6h nach OP-Ende	Labor
S100 24h	µg/l	S100-Wert 24 h nach OP-Ende	Labor
S100 dis	µg/l	S100-Wert vor Entlassung (2./3.d postop)	Labor
SKT1GES	-	präop. SKT-Gesamtwert	selbst
SKT1WERK	sec	präop. Rohwert-Summe Werkzeugprüfung	selbst
SKT1UKA	-	präop.Rohwert Ultra-Kurzzeitgedächtn. aktiv	selbst
SKT1IF	sec	präop. Rohwert Interferenz	selbst
SKT1KA	-	präop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis aktiv	selbst
SKT1KP	-	präop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis passiv	selbst
SKT2GES	-	postop. SKT-Gesamtwert (2.-3.Tag po)	selbst
SKT2WERK	sec	postop. Rohwert-Summe Werkzeugprüfung	selbst
SKT2UKA	-	postop. Rohwert UltraKurzzeitgedächtn.aktiv	selbst
SKT2IF	sec	postop. Rohwert Interferenz	selbst
SKT2KA	-	postop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis aktiv	selbst
SKT2KP	-	postop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis passiv	selbst
DISHCI	d	Tag d.Verlegungsfähigkeit v.Intensivstation	Mitternachtsstatistik
SKTPO	d	postoperativer Tag der SKT-Erhebung	selbst
NEURO	-	Einstufung neurologischer Symptomatik (0-3)	selbst

Patnr	Gruppe	Geschl	Alter	Groesse	Gew	Bs	Ecc	Aoabkl	Opzeit	Tempven	Flowmean	Hbecc	Bubbef	Bubaft
1	0	1	72	170	84	1,95	54	32	118	26	5,31	75	4080	1905
2	1	2	55	163	48	1,46	75	48	141	26	4,45	57	3930	1214
3	1	1	57	173	70	1,84	70	49	197	26,5	4,19	78	2850	186
4	1	1	69	183	84	2,05	81	55	148	25,3	4,69	87	1044	222
5	0	2	63	170	78	1,89	75	46	167	24,6	4,36	67	1163	713
6	1	2	71	158	55	1,57	73	37	167	26	3,95	77	2418	665
7	0	1	57	170	76	1,75	86	49	175	25,4	4,3	73	2085	1315
8	0	1	61	177	95	2,1	84	56	182	26,6	3,89	77	1029	505
9	0	1	66	176	96	2,12	100	57	210	26,9	4,86	84	1634	985
10	0	1	66	165	72	1,78	69	46	204	26,8	4,34	71	1258	976
11	0	1	64	170	75	1,9	94	49	187	27,8	4,44	82	6114	3111
12	0	1	69	168	79	1,9	73	46	153	27,5	4,06	74	950	829
13	1	1	71	175	69	1,82	80	33	191	27,4	4,53	73	4119	658
14	1	1	68	168	87	1,95	85	54	158	26,6	4,22	85	810	117
15	1	1	55	165	82	1,97	109	60	203	30,2	4,31	79	5662	1386
16	1	1	73	172	94	2,08	59	34	157	26,5	4,8	78	1735	553
17	1	1	61	172	79	1,92	61	37	168	27,3	4,56	79	1711	685
18	1	2	64	168	77	1,93	65	35	200	26,8	4,21	65	4288	1397
19	1	1	62	172	78	1,95	90	60	184	27	4,49	91	3457	790
20	0	1	51	176	86	2,07	63	39	205	27,2	4,24	65		1045
21	1	1	52	179	85	2,02	89	50	200	27,6	4,23	70	16442	438
22	1	1	73	167	84	1,9	63	35	137	27,6	4,42	73	2069	521
23	0	2	56	156	53	1,53	96	65	180	25	3,89	62	3512	3243
24	1	1	66	168	83	1,92	63	44	174	26	4,64	71	415	77
25	1	2	72	155	62	1,6	95	52	173	25,3	4,13	61	1314	397
26	0	1	52	173	78	1,9	74	55	180	25,9	4,13	74	1107	1389
27	0	1	39	177	110	2,3	47	28	155	29	4,15	97	1468	1379
28	1	1	68	173	91	2,02	85	51	188	28,1	4,89	72		
29	1	1	52	186	97	2,18	77	49	169	27,6	5,06	68	3328	1627
30	0	1	68	169	72	1,86	86	56	178	28,3	4,24	90	1413	1067
31	1	1	60	170	78	1,89	62	43	167	26,2	5,01	65	1565	369
32	0	1	58	178	77	1,92	101	71	247	30,3	4,45	83	2090	924
33	0	2	59	168	72	1,8	59	40	151	29,2	4,51	64	4934	2837
34	0	1	60	178	91	2,1	52	26	119	27,1	4,3	83	612	300
35	0	1	57	189	107	2,34	117	84	248	26,2	4,47	68	1433	1132
36	1	1	40	187	99	2,2	37	22	122	25,7	4,46	79	983	96
37	0	1	56	182	100	2,27	139	90	295	26,2	4,38	73		
38	1	1	71	164	82	1,88	92	52	196	26,2	4,08	77	1259	264
39	0	1	70	182	90	2,15	78	47	168	26,6	4,39	82	1866	1247
40	0	1	50	176	80	1,95	62	35	157	26	4,37	66	2469	2148
41	1	1	69	170	74	1,86	75	51	189	25,1	4,3	77	1042	555
42	0	1	53	180	90	2,1	72	59	163	25,8	4,38	90	1540	913
43	1	1	57	162	69	1,76	63	43	163	27,2	4,03	71	1799	188
44	1	1	52	173	85	2,09	75	48	204	26	4,55	71	2043	154
45	0	1	68	173	74	1,88	66	40	166	27,1	4,03	83	453	400
46	0	2	61	167	62	1,66	105	77	201	25	3,73	65		2453
47	1	1	63	155	67	1,66	60	38	154	26,1	3,79	61	2176	517
48	1	1	69	168	75	1,85	46	30	138	28,1	3,79	67	3956	357
49	1	2	68	157	58	1,58	53	30	144	27,4	3,97	64	1324	459
50	0	1	55	180	92	2,12	119	69	241	28,6	4,45	74	1666	1593

Legende: Patientendaten, Perfusionsdaten und Bläschenmessung; Drop-outs sind grau unterlegt.

PATNR	-	Patientennummer in chronolog.Reihenfolge
GRUPPE	-	Verumgruppe =1 oder Placebogruppe =0
GESCHL	-	maskulin =1, feminin =0
ALTER	Jahre	abgeschlossene Lebensjahre
GROESSE	cm	Größe
GEW	kg	präoperatives Gewicht
BS	cm <sup>2</sup>	Körperoberfläche
ECC	min	Dauer der Extrakorporalen Zirkulation
AOABKL	min	Aortenabklemmzeit
OPZEIT	min	Operationsdauer
TEMPVEN	°C	tiefste erreichte venöse Temperatur
FLOWMEAN	l/min	Fluss der Herz-Lungen-Maschine (HLM)
HBECC	mg/ml	Hämoglobingehalt im ersten Labor an HLM
BUBbef	-	Bläschenzahl vor dem DBT-Korrelat
BUBaft	-	Bläschenzahl hinter dem DBT-Korrelat

Patnr	S100pre	S100end	S1006h	S10024h	S100dis	Skt1ges	Skt1werk	Skt1uka	Skt1if	Skt1ka	Skt1kp
1	0	0,265	0	0	0	5	97	4	39	6	3
2	0	0,585	0,36	0,585	0,315	0	74	4,0	24	6	0
3	0	0,39	0	0	0	8	86	9	32	8	5
4	0	0,36	0	0	0	0	70	4	21	5	1
5	0	1,7	0,575	0,47	0,265	1	73	5	20	4	1
6	0	0,665	0	0	0,19	2	78	8	23	3	0
7	0	0,27	0	0	0	2	69	7	16	4	0
8	0	0,235	0	0	0	0	62	3	16	6	0
9	0	0,395	0,2	0	0	2	84	4	42	2	0
10	0	1,07	0,385	0,24	0,185	7	101	7	36	8	3
11	0	0,365	0	0	0	3	75	6	29	5	0
12	0	0,435	0	0	0	0	74	2	22	5	0
13	0	0,795	0,24	0,245	0	3	96	6	38	6	1
14	0	0,49	0,23	0	0	2	70	6	52	4	0
15						3	76	8	37	5	1
16	0	0,745	0	0	0	6	139	4	42	5	1
17	0	0,225	0	0	0	1	83	6	24	6	0
18	0	0,675	0	0	0	1	82	4	28	4	0
19	0	0,215	0	0	0	1	81	7	25	5	1
20	0	0,3	0	0,75	0	2	70	4	34	4	1
21	0	0,595	0,22	0	0	1	78	3	18	4	0
22	0	0,365	0	0	0	2	90	6	28	6	0
23	0	0,205	0	0	0	0	80	2	22	0	0
24	0	0,305	0	0	0	2	86	2	25	4	0
25	0	1,255		0,315	0,3	1	68	4	21	4	0
26	0	0,43	0	0	0	2	82	3	24	3	0
27	0	0,285	0,21	0,23	0	2	61	3	26	1	0
28	0	0,2		0		1	83	7	31	4	0
29	0	0,375	0	0	0	4	93	3	33	6	0
30	0	0,3	0	0	0	1	66	6	20	3	0
31	0	0,295	0	0	0	2	58	5	34	5	2
32	0	0,43	0,24	0,215	0	1	70	5	23	4	1
33	0	0,815	0,32	0,25	0,24	1	70	5	27	7	1
34	0,21	0,415	0,21	0,21	0,2	4	99	5	41	5	0
35	0	0,475	0,26	0,24	0,22	3	70	6	36	5	1
36	0	0,2	0	0	0	0	52	4	21	3	0
37	0	0,495	0	0	0	0	55	4	20	2	0
38	0	0,485	0,21	0	0	0	72	6	32	5	0
39	0	0,665	0,31	0,89	0						
40	0	0,26	0	0	0	1	56	4	24	5	2
41	0	0,525	0,235	0	0	1	79	3	19	2	0
42						2	75	4	26	1	0
43	0	0,5	0	0	0,27						
44	0	0,275	0	0	0	2	62	6	23	5	0
45	0	0,495	0,225	0,22	0	2	89	6	22	6	0
46	0	0,86	0,345	0,31	0,25	0	59	5	26	4	0
47	0					2	90	4	25	5	1
48	0					4	81	8	40	7	0
49	0	0,595	0	0	0	10	122	9	40	9	3
50	0	0,39	0,2	0,2	0	0	54	4	15	6	1

Legende: Laborwerte S100, präoperativer neuropsychologischer Test; Drop-outs sind grau unterlegt.

S100 pre	µg/l	S100-Wert präoperativ
S100 end	µg/l	S100-Wert zum Ende der Operation
S100 6h	µg/l	S100-Wert 6h nach OP-Ende
S100 24h	µg/l	S100-Wert 24 h nach OP-Ende
S100 dis	µg/l	S100-Wert vor Entlassung (2./3.d postop)
SKT1GES	-	präop. SKT-Gesamtwert
SKT1WERK	sec	präop. Rohwert-Summe Werkzeugprüfung
SKT1UKA	-	präop. Rohwert Ultra-Kurzzeitgedächtn. Aktiv
SKT1IF	sec	präop. Rohwert Interferenz
SKT1KA	-	präop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis aktiv
SKT1KP	-	präop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis passiv

Patnr	SkT2ges	SkT2werk	SkT2uka	SkT2if	SkT2ka	SkT2kp	Dishci	Sktpo	Neuro
1	11	134	7	48	9	0	1	2	1
2							7	2	3
3	10	93	8	35	11	3	1	2	1
4	2	87	8	24	7	1	1	3	0
5	5	82	6	32	7	0	2	3	1
6	2	101	6	30	6	2	1	3	0
7	1	77	4	20	3	0	1	2	0
8	3	77	5	20	6	2	1	3	0
9	1	90	6	33	5	1	1	2	0
10	7	128	7	33	7	0	1	2	1
11	9	99	9	31	8	3	1	2	1
12	6	110	8	43	8	4	1	3	2
13	4	91	6	46	6	2	1	2	0
14	7	107	8	40	7	3	1	2	1
15	8	121	3	39	4	2	1	2	1
16	7	144	5	40	7	1	1	2	1
17	4	81	6	29	8	2	1	2	0
18	4	79	6	27	8	0	1	2	0
19	3	77	4	30	8	2	1	2	0
20	6	84	6	31	8	3	1	2	1
21	1	79	5	20	5	1	2	3	0
22	14	137	10	60	8	7	1	2	2
23	0	63	3	25	2	0	1	2	0
24	6	88	7	50	8	1	1	2	1
25	7	133	7	46	5	1	1	3	1
26	2	71	6	22	4	1	1	2	0
27	3	67	3	26	3	0	1	3	0
28	6	116	8	36	7	2	1	2	1
29	6	91	6	32	7	0	1	3	1
30	2	57	7	19	8	1	1	2	0
31	4	77	7	39	7	2	1	3	0
32	6	76	8	27	8	3	1	3	1
33	8	94	6	33	7	3	1	3	1
34	16	159	8	60	8	6	1	2	2
35	9	94	8	36	8	4	1	2	1
36	0	55	5	19	3	0	1	2	0
37	1	65	6	25	6	0	1	2	0
38	1	73	7	34	6	0	1	3	0
39	7	93	8	86	8	3	1	6	1
40	5	88	5	39	7	0	1	2	1
41	3	96	6	30	5	0	1	2	0
42	1	68	5	21	5	0	1	2	0
43							1		0
44	3	68	7	36	6	1	1	3	0
45	2	95	5	24	7	0	1	3	0
46	4	83	7	31	8	0	1	3	0
47	5	96	7	31	5	3	1	3	1
48	10	136	8	60	8	3	1	2	1
49	15	195	8	60	8	2	1	3	1
50	2	54	7	15	6	2	1	3	0

Legende: Postoperativer neuropsychologischer Test, postop. Verlauf; Drop-outs sind grau unterlegt.

SKT2GES	-	postop. SKT-Gesamtwert (2.-3.Tag po)
SKT2WERK	sec	postop. Rohwert-Summe Werkzeugprüfung
SKT2UKA	-	postop. Rohwert UltraKurzzeitgedächtn.aktiv
SKT2IF	sec	postop. Rohwert Interferenz
SKT2KA	-	postop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis aktiv
SKT2KP	-	postop. Rohwert Kurzzeitgedächtnis passiv
DISHCI	d	Tag d.Verlegungsfähigkeit v.Intensivstation
SKTPO	d	postoperativer Tag der SKT-Erhebung
NEURO	-	Einstufung neurologischer Symptomatik (0-3)

## VI.2. Tabelle zur SKT-Auswertung

Tabelle zur Umwandlung von Rohwerten in Normwerte für vier Altersgruppen bei angenommener durchschnittlicher Intelligenz (IQ von 90 bis 110)<sup>22</sup>.

Der Rohwert der jeweiligen Aufgabe wird unter der entsprechenden Altersgruppe in die angegebenen Normintervalle eingeordnet und so einem Normwert zugeordnet.

Normwert Aufgabe	Alter 17 bis 44 Jahre				45 bis 54 Jahre				55 bis 65 Jahre				65 Jahre und älter			
	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3	0	1	2	3
1 /sec	0-13	14-19	20-32	33-60	0-14	15-22	23-40	41-60	0-17	18-25	26-40	41-60	0-19	20-29	30-45	46-60
2 /Fehler	0-5	6-7	8-9	10-12	0-5	6-7	8-9	10-12	0-5	6-7	8-9	10-12	0-6	7-8	9-10	11-12
3 /sec	0-7	8-11	12-20	21-60	0-7	8-13	14-22	23-60	0-8	9-13	14-25	26-60	0-8	9-14	15-30	31-60
4 /sec	0-18	19-27	28-40	41-60	0-23	24-30	31-45	46-60	0-23	24-35	36-50	51-60	0-25	26-40	41-50	51-60
5 /sec	0-16	17-25	26-37	38-60	0-20	21-28	29-45	46-60	0-21	22-30	31-50	51-60	0-24	25-38	39-50	51-60
6 /sec	0-17	18-26	27-40	41-60	0-18	19-28	29-42	43-60	0-21	22-30	31-45	46-60	0-25	25-35	36-50	51-60
7 /sec	0-24	25-36	37-45	46-60	0-28	29-38	39-45	46-60	0-30	31-39	40-50	51-60	0-35	36-45	46-55	56-60
8 /Fehler	0-5	6-7	8-9	10-12	0-6	7-8	9-10	11-12	0-6	7-8	9-10	11-12	0-6	7-8	9-10	11-12
9 /Fehler	0-1	2-3	4-7	8-12	0-1	2-3	4-7	8-12	0-1	2-3	4-7	8-12	0-2	3-4	5-8	9-12

## VII. Literaturverzeichnis

- <sup>1</sup> Schulte HD: Geschichte der Herzchirurgie – Entwicklungen während 100 Jahren Herzchirurgie. In: Lauterbach E (Hrsg.): Kardiotechnik. Gustav Fischer; Stuttgart; 8. Aufl. 1997: 1-19
- <sup>2</sup> Fox HM, Rizzo ND, Gifford S : Psychological observations of patients undergoing mitral surgery. Psychosom Med 1954; 16: 186-208
- <sup>3</sup> McLean RF, Wong BI: Normothermic versus hypothermic Cardiopulmonary Bypass: central nervous system outcomes. J Cardiothor Vasc Anesth 1996;10: 45-53
- <sup>4</sup> Taggart DP, Bhattacharya K, Meston N, Standing S, Kay JDS, Pillai R, Johnsson P, Westaby S: Serum S100 protein concentration after cardiac surgery: a randomized trial of arterial line filtration. Eur J Card thor Surg 1997;11: 645-649
- <sup>5</sup> Dietrich W: Aprotinin in der Herzchirurgie. In: Tschaut RJ (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Pabst; Lengerich; 1999: 455-460
- <sup>6</sup> Severdija, E: Säure-Basen-Management während hypothermem kardiopulmonalem Bypass. In: Tschaut RJ (Hrsg.): Extrakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. Pabst; Lengerich; 1999: 400-419
- <sup>7</sup> Murkin JM, Martszke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ.: A randomized study of the influence of perfusion technique and ph-management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. JThor Cardiovasc Surg 1995; 110: 349-362
- <sup>8</sup> Birnbaum DE: Grundlagen und Spezielle Pathophysiologie. In Lauterbach E (Hrsg.): Kardiotechnik. Gustav Fischer; Stuttgart; 1997: 165-184
- <sup>9</sup> Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, Lowry E, White WD, Spillane W, Davis RD, Glower DD, Smith LR, Mahanna EP, Reves JG: Predictors of cognitive decline after cardiac operation. Ann Thorac Surg 1995; 59: 1326-30
- <sup>10</sup> Blauth CI: Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1995; 59: 1300-3
- <sup>11</sup> Clark RE, Brillman J, Davis DA, Lovell MR, Price TR, Magovern GJ: Microemboli during coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 1995; 109: 249-258
- <sup>12</sup> Orkin FK: Complications of extracorporeal circulation. In: Orkin FK, Cooperman LH: Complications in Anesthesiology. Lippincott, Oxford; 1983: 599
- <sup>13</sup> Gilman S: Cerebral disorders after open heart operations. NEJM 1965; 272 : 489-498
- <sup>14</sup> Sachdev NS, Carter CC, Swank RL, Blachly PH: Relationship between post-cardiotomy and clinical neurological changes and EEG abnormalities. J Thorac Cardiovasc Surg 1967; 54: 457-59
- <sup>15</sup> Frank KA, Heller SS, Kornfeld DS, Malm JR: Long-term effects of open heart surgery on intellectual function. J Thorac Cardiovasc Surg 1972; 64: 811-815
- <sup>16</sup> Sotaniemi KA: Long-term neurologic outcome after cardiac operation. Ann Thorac Surg 1995; 59: 1336-9
- <sup>17</sup> Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, McKhann GM: Neuropsychologic change after cardiac surgery: A critical review. J Cardiothor Vasc Anesth 1996; 10: 105 -112
- <sup>18</sup> Zahlen von Herrn Schwarz, Statistiker, Abt. für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie an der Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim, Jahresstatistik 1999
- <sup>19</sup> Data Analyses of the Society of Thoracic Surgeons national cardiac Surgery database. Chicago: The Society of Thoracic Surgeons, 1994. Zitat nach 11
- <sup>20</sup> Kurusz M, Butler B, Katz J, Conti VR: Air embolism during cardiopulmonary bypass. Perfusion 1995 ; 10(6): 361-391

- <sup>21</sup> Taborski U, Urbanek P, Erhardt G, Tiedtke HJ, Schönburg M, Basser S, Wohlgemut L, Heidinger K, Klövekorn WP: In vitro biocompatibility evaluation of the dynamic bubble trap. Abstract. Int J of Artif Organs 1999; 22: 438
- <sup>22</sup> Erzigkeit Hellmut: SKT - Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. (Testmaterial und Manual-Kurzfassung). 4. Aufl. Beltz, Weinheim; 1992
- <sup>23</sup> Landesärztekammer Hessen, Antrag zur Studienbewilligung: Reduzierung der durch Luftbläschen verursachten Gehirnschädigungen bei herzchirurgischen Operationen mittels der dynamischen Luftfalle DBT (dynamic bubble trap); (Datum des Antrags: 30.11.1998)
- <sup>24</sup> Luftfalle DBT (dynamic bubble trap) (Europäisches Patent 98103978.7, USA-Patent 08/938173), Firma HP-medica, GmbH für medizintechnische Systeme, Bahnhofstr.30, 86150 Augsburg
- <sup>25</sup> Studienort: Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim (Direktor: Prof.Dr.WP Klövekorn); Verantwortlicher Studienleiter: Dr. Uwe Taborski (Laboruntersuchung auf S100), Abt. Hämostaseologie und Transfusionsmedizin; Untersucher in der Studie: Abt. für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie: Dr. M. Schönburg; Abteilung für Anästhesiologie und Intensivmedizin (Prof.Dr.G.Karliczek): Dr. B. Kraus, A. Mühlhing (intraop.Doppleruntersuchung), Dr. D. Renz (SKT), G. Mathias (SKT), U. Welwarski (SKT -Vertretung); Kardiotechnik: G. Erhardt; Firma HP-medica GmbH: Dipl.-Ing. P. Urbanek (Bubble-Messung); Dr. M. Karl, Neurologe (intraop. Doppleruntersuchung).
- <sup>26</sup> Westaby S, Johnson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C, Pillai R, Taggart DP, Grebnik C, Stahl E: Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. Ann Thorac Surg 1996; 61: 88-92
- <sup>27</sup> Johnson P, Lundqvist C, Lindgren A, Ferencz I, Alling C, Stahl E: Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S100 and NSE levels in blood. J Cardiothor Vasc Anaesth 1995; 9: 694-699
- <sup>28</sup> Membranoxygenator Biocor, Fa. Minntec
- <sup>29</sup> Arterieller Filter AF 40, Fa. Bentley
- <sup>30</sup> Ultraschall-Doppler-Messgerät UDBT der Fa.GAMPTmbH, Halle/Saale
- <sup>31</sup> Jenderka KV, Dietrich G, Cobet U, Kopsch B, Klemenz A, Urbanek P: Detection and estimation of microbubble size distribution in blood. Proceedings 16<sup>th</sup> Int. Congr. on Acoustics 1998; 3: 1845-184
- <sup>32</sup> Taborski U: Investigator's brochure. In: Antrag zur Studienbewilligung: Reduzierung der durch Luftbläschen verursachten Gehirnschädigungen bei herzchirurgischen Operationen mittels der dynamischen Luftfalle DBT (dynamic bubble trap); (Datum des Antrags: 30.11.1998).
- <sup>33</sup> Urbanek P, Erhardt G, Taborski U, Schönburg M, Tiedtke HJ, Klövekorn WP: Dynamische Luftfalle - Methode zur Beseitigung von Luftmikrobläschen aus arteriellem Blut während extrakorporaler Zirkulation. Kardiotechnik 4/1999; 100-102
- <sup>34</sup> Erzigkeit H: Syndrom-Kurz-Test. Erlangen, 1986
- <sup>35</sup> Lehfeld H, Rudinger G, Rietz C, Heinrich C, Wied V, Fornazzari L, Pittas J, Hindmarch I, Erzigkeit H: Evidence of the cross-cultural stability of the factor structure of the SKT short test for assessing deficits of memory and attention. Int Psychogeriatr 1997;9(2):139-153. (Interkultureller Vergleich Deutschland, Chile, Griechenland, Russland, England)
- <sup>36</sup> Murkin JM, Newman SP, Stump DA, Blumenthal,JA: Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. Presented at the conference on: CNS Dysfunction after cardiac surgery : Defining the Problem, Fort Lauderdale, FL, Dec 10-11, 1994. Ann Thor Surg 1995; 59: 1289-95

- <sup>37</sup> Bödeker RH, Pabst W: Klinische Prüfungen bzw: Biomathematische Übungen für Mediziner. Institut für med.Informatik, JLU Giessen
- <sup>38</sup> Bronstein IN, Semendjajew KA: Taschenbuch der Mathematik.22.Aufl. Frankfurt/Main; Verl. Harri Deutsch; 1985
- <sup>39</sup> Voß W: Praktische Statistik mit SPSS. München, Hanser,1997
- <sup>40</sup> Klemm P: Keine Angst vor Biomathematik. Medizinische Statistik ohne Formeln. Ullstein Mosby, Berlin, 1993, 1.Aufl.
- <sup>41</sup> Baur EM, Greschner M, Schaaf L: Praktische Tipps für die medizinische Doktorarbeit. Springer Berlin Heidelberg NewYork 2000, 4. Aufl.
- <sup>42</sup> Moody DM, Brown WR, Challa VR, Stump DA, Reboussin DM, Legault C: Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. *Ann Thorac Surg* 1995; 59:1304-7
- <sup>43</sup> Van der Linden J, Casimir-Ahn H: When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial doppler study. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 237-41
- <sup>44</sup> Ziegler T: Biochemische Marker ermöglichen Prognose. *DÄ* 1999; 96: 2386
- <sup>45</sup> Johnsson P, Blomquist S, Lühns C, Malmkvist G, Alling C, Solem JO, Stahl E: Neuron-Specific Enolase increases in plasma during and immediately after extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 750-4
- <sup>46</sup> Venn GE, Patel RL, Chambers DJ: cardiopulmonary bypass: Perioperative cerebral blood flow and postoperative cognitive deficit. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1331-5
- <sup>47</sup> Murkin JM: The role of CPB management in neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1308-11
- <sup>48</sup> Cook DJ, Plöchl W, Orszulak TA: Effect of temperature and paCO<sub>2</sub> on cerebral embolization during cardiopulmonary bypass in swine. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 415-20
- <sup>49</sup> Cook Dj, Oliver WC, Orszulak TA: A prospektive randomized comparison of cerebral venous oxygen saturation during normothermic and hypothermic cardiopulmonary bypass. *J Thora Cardiovasc Surg* 1994; 107: 1020-9
- <sup>50</sup> Nakajima T, Kuro M, Hayashi Y, Kitaguchi K, Uchida O, Takaki O: Clinical evaluation of cerebral oxygen balance during cardiopulmonary bypass: on-line continuous monitoring of jugular venous oxyhemoglobin saturation. *Anest Analg* 1992; 74: 630-5
- <sup>51</sup> Cartwright CR, Mora Mangano C: Con: During cardiopulmonary bypass for elective coronary artery bypass grafting, perfusion pressure should not routinely be greater than 70 mmHg. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1998;12: 361-364
- <sup>52</sup> Stuss DT, Meiran N, Guzman DA, Lafleche G, Willmer J.: Do long tests yield a more accurate diagnosis of dementia than short tests? A comparison of 5 neuropsychological tests. *Arch Neurol* 1996; 53: 1033-9
- <sup>53</sup> Klonoff H, Clark C, Kavanagh-Gray D, Mizgala H, Munro I: Two-year follow-up study of coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 78-85
- <sup>54</sup> Bruggemanns EF, Van Dijk JG, Huysmans HA: Residual cognitive dysfunction at 6 months following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardio-thorac Surg* 1995; 9:636-643
- <sup>55</sup> Newman SP: Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1351-5
- <sup>56</sup> Blumenthal JA, Mahanna EP, Madden DJ, White WD, Croughwell ND, Newman MF: Methodological Issues in the assessment of neuropsychologic function after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1345-50
- <sup>57</sup> Kim YS, Nibbelink DW, Overall JE: Factor structure and scoring of the SKT test battery. *J Clin Psych* 1993; 49: 61-71
- <sup>58</sup> Stump DA: Selection and clinical significance of neuropsychological tests. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1340-4

- <sup>59</sup> Zimmer K: Gefühle - unser erster Verstand. Diana Verlag; München,Zürich; 1999
- <sup>60</sup> Aberg T: Signs of brain cell injury during open heart operations. Past and present. *Ann Thorac Surg* 1995;59: 1312-5
- <sup>61</sup> Heyer EJ, Adams DC: Neurologic Assessment and cardiac surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1996; 10: 99-104
- <sup>62</sup> Schuh H: Tod vom Allerfeinsten. *ZEIT -Wissen* 2001; Nr.53, 23-24
- <sup>63</sup> Roach GW, Kanchuger M, Mora Mangano C, Newman M, Nussmeier N, Wolman R., Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C, Ozanne G, Mangano DT: Adverse cerebral Outcomes after coronary Bypass surgery. *NEJM* 1996,335: 1857-63
- <sup>64</sup> Stump DA, Rogers AT, Hammon JW, Newman SP: Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1996; 10: 113-119
- <sup>65</sup> Thiel A, Zimmer M, Stertmann WA, Kaps M, Hempelmann G: Mikroembolisation während Herzoperationen unter extrakorporaler Zirkulation. *ains* 1997; 32: 715-20
- <sup>66</sup> Kraus B: Auswertung der S100-Werte in Korrelation mit Embolie-Zählung, im Rahmen der Studie, bisher nicht veröffentlicht.
- <sup>67</sup> Babin-Ebell J, Misoph M, Müllges W, Neukam K, Reese J, Elert O: Intraoperative Embolus formation during cardiopulmonary bypass affects the release of S100. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47: 166-169
- <sup>68</sup> Müllges W: Neuropsychologische Veränderungen nach ACVB-Operationen. *Kardiotechnik* 4/1999: 93-99
- <sup>69</sup> Gill R, Murkin GM: Neuropsychologic dysfunction after cardiac surgery: what is the problem? *J Cardiothor Vasc Anesth* 1996; 10: 91-98
- <sup>70</sup> Townes BD, Bashein G, Hornbein TF, Coppel DB, Goldstein DE, Davis KB, Nessly ML, Bledsoe SW, Veith RC, Ivey TD, Cohen MA: Neurobehavioral outcomes in cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 774-82
- <sup>71</sup> Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD: Differential effects of advanced age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 104: 1510-17
- <sup>72</sup> Puskas JD, Winston D, Wright CE, Gott GP, Brown WM, Craver JM, Jones EL, Guyton RA, Weintraub WS: Stroke after coronary artery operation: incidence, correlates, outcome, and cost. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1053-6
- <sup>73</sup> John et. al. : Risk factors for stroke after CABG. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 30-36
- <sup>74</sup> Vingerhoets G, an Nooten G, Vermassen F, De Soete G, Jannes C: Short-term and longterm neuropsychological consequences of cardiac surgery with extracorporeal circulation. *E J Cardiothor Surg* 1997; 11: 424-431
- <sup>75</sup> Deslauriers R, Saunders JK, McIntyre MC: Magnetic Resonance Studies of the effects of cardiovascular surgery on brain metabolism and function. *J Cardiothor Vasc Anesth* 1996; 10: 127-138
- <sup>76</sup> Engelhardt W, Dierks T, Pause M, Sold M, Hartung E, Silber R: P300-mapping - a neurophysiological tool to quantify cerebral dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothor Surg* 1995; 9: 12-17
- <sup>77</sup> Johnsson P: Markers of cerebral ischemia after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 120-126

# Lebenslauf

Mathias, Gertraut

geb.: 03.11.1967 in Hermannstadt/ Rumänien

Familienstand: ledig, drei Kinder (geb. 1990, 1993 und 2002)

Eltern: Mathias, Adolf, Physiklehrer Oberstufe und  
Mathias, Ilse, geb. Schuller, Mathematiklehrerin Oberstufe

Schulbildg.: Grundschule und Gymnasium in Baden-Württemberg, Abitur 1986, Note 1,3

Studium:	Studium der Geoökologie, Bayreuth	8/86 - 7/87
	Landwirtschaftliches Praktikum	8/87 - 4/88
	Krankenpflegepraktika	9/88 - 3/89
	Medizinstudium an der JLU Giessen	4/89 - 10/96
	Physikum	3/91 Note 2,3
	1. Staatsexamen	8/92 Note 3,0
	2. Staatsexamen	9/95 Note 2,6
	3. Staatsexamen	10/96 Note 2,49
	AiP Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim	11/96 - 4/98
	Approbation	1.5.98

Berufl. Werdegang:

5/98 - 7/2000 Assistenzärztin Abt. für Anästhesiologie und Intensivmedizin der  
Kerckhoff-Klinik Bad Nauheim (Teilzeit)

8/00 - 1/01 Ärztliche Betreuung Drogensüchtiger, Drogenanlaufstelle Stuttgart

2/01 - 5/03 Assistenzärztin Zentralinstitut für Transfusionsmedizin und Blutspendedienst  
am Katharinenhospital Stuttgart (Teilzeit)

Seit 6/03 Assistenzärztin für Anästhesie in einer Gemeinschaftspraxis an ambulantem  
OP-Zentrum (Teilzeit)

## Danksagung

Ich danke Prof.Dr.Dr.h.c. Hempelmann an der Justus-Liebig-Universität Gießen;  
Dr. Karliczek und den Oberärzten Dr. Renz und Dr. Kraus, Bad Nauheim, für die  
Überlassung dieses Themas und für die tatkräftige Unterstützung bei der Abfassung dieser  
Doktorarbeit; Frau U. Welwarski für die Vertretung bei unabwendbarer Abwesenheit; Dr. M.  
Schönburg für kollegiale Hilfe; Dr. Taborski für die Überlassung der S100-Laborwerte nur  
zur Verwendung in dieser Doktorarbeit; Hr. Urbanek für die Überlassung der Daten aus der  
Bläschenmessung; Dr. Pabst vom Institut für medizinische Informatik am Klinikum der JLU  
für die Hilfe bei der statistischen Auswertung; Hr. A. E. Schwarz für statistische Werte des  
Patientenkollektives 1999 und Hr. M. Schäfer für die Hilfe bei computertechnischen  
Problemen und beim Layout.

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe  
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. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation  
erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie  
in der "Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher  
Praxis" niedergelegt sind, eingehalten.