

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin  
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath,  
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)  
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel  
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

EINFLUSS DER ISCHÄMISCHEN REMOTE- PRÄKONDITIONIERUNG  
AUF DIE NEUROKOGNITIVE FUNKTION IN DER FRÜHEN  
POSTOPERATIVEN PHASE BEI HERZCHIRURGISCHEN PATIENTEN–  
EINE PROSPEKTIV RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades  
der Medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität Kiel

Vorgelegt von

Isabell Möllers

aus Hamm-Heessen

Kiel 2012

**Dekan:**

**Prof. Dr. Stefan Schreiber**

1. Berichterstatter:

Priv.-Doz. Dr. Meybohm

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Frey

3. Tag der mündlichen Prüfung:

03.09.2012

# Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	3
1.1. Bedeutung der Herzchirurgie .....	3
1.2. Langzeitergebnis nach Herzoperationen unter Verwendung der Herz- Lungen-Maschine.....	4
1.3. Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) .....	5
1.4. Ischämische Fern-Präkonditionierung .....	8
1.5. Fragestellung .....	10
2. Material und Methoden: .....	11
2.1. Gesamtkollektiv: .....	11
2.2. Ein-/Ausschlusskriterien .....	11
2.3. Neurokognitive Testung.....	12
2.4. Narkose.....	15
2.5. Ischämische Fern-Präkonditionierung .....	16
2.6. Herz-Lungen-Maschine.....	16
2.7. Statistische Auswertung.....	17
2.8. Verschiedene Definitionen des neurokognitiven Defizits .....	17
3.1. Allgemeine Daten.....	19
3.2. Auswertungsmethode Mini-Mental-Status Test .....	20
3.4. Gegenüberstellung der rohen Testergebnisse von beiden Gruppen - Präoperativ .....	22
3.5. Gegenüberstellung der rohen Testergebnisse von beiden Gruppen - Postoperativ .....	23
3.6. Auswertungsmethode 1 SD Kriterium.....	24
3.7. Auswertungsmethode z-Score.....	27
3.8. Übersicht der Ergebnisse verschiedener Definitionen.....	32

4. Diskussion .....	33
4.1. Gesamtbeurteilung .....	33
4.2. Beurteilung der einzelnen Domänen.....	33
4.3. Beurteilung der POCD nach verschiedenen Definitionen .....	35
6. Literaturverzeichnis.....	44
7. Abbildungsverzeichnis .....	54
8. Tabellenverzeichnis.....	54
9. Abkürzungsverzeichnis .....	55
10. Danksagung .....	56
11. Lebenslauf .....	57

# 1. Einleitung

## 1.1. Bedeutung der Herzchirurgie

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen in Deutschland mit 43% die häufigste Todesursache dar. Ein Großteil der Patienten ist hierbei über 65 Jahre alt (Statistisches Bundesamt 2009).

Dies hat nicht nur gravierende Folgen für die Patienten selbst, sondern ist für die Krankenhäuser auch eine große ökonomische Herausforderung. 16% der gesamten Krankenhauskosten entfallen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen, bei den über 65-Jährigen liegen die Kosten für diesen Erkrankungskreis sogar bei 25% (Statistisches Bundesamt 2004). Zurückführen lässt sich die hohe Prävalenz dieser Erkrankungen unter anderem auf eine steigende Lebenserwartung, familiäre Veranlagung sowie auf die Zunahme von Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Rauchen, Hypertension, Hyperlipidämie, Adipositas und mangelnde Bewegung in der Gesellschaft (Bloomfield et al. 2006). Diese Faktoren wiederum gehen mit einem erhöhten Risiko von degenerativen Veränderungen an Koronararterien, Herzklappen und arteriellen Gefäßen einher, was oftmals mit einer starken körperlichen Einschränkung und einer erhöhten Morbidität und Mortalität für den Patienten verbunden ist.

Durch verschiedene operative Verfahren ist es möglich, pathologische Veränderungen von Herzstrukturen, insbesondere der koronaren Herzkranzgefäße und Herzklappen, zu beheben und damit die Lebensqualität des Patienten zu verbessern.

Derzeit angewendete Verfahren sind die Aortocoronare-Bypassoperation (ACB) bei koronarer Herzkrankheit, der Aortenklappenersatz (AKE) bei Aortenklappenstenose oder -insuffizienz, die Mitralklappenrekonstruktion bzw. -ersatz bei Mitralklappeninsuffizienz und der Ersatz der Aorta ascendens durch eine Gefäßprothese (Aorta ascendens-Ersatz) bei einem Aneurysma.

Durch diese Erkrankungen werden in herzchirurgischen Kliniken in Deutschland ca. 60.000 Patienten jährlich operiert, wobei der überwiegende Anteil der koronaren Bypasschirurgie zuzuordnen ist (Gummert und Funkat 2008). Der Großteil der Operationen wird am kardioplegierten Herzen mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt.

Die von John H. Gibbon entwickelte Herz-Lungen-Maschine kam am 6.5.1953 erstmals zum Einsatz und ermöglichte so die erste erfolgreiche Operation am offenen Herzen. Sie stellt nun seit über 50 Jahren das Standardverfahren zum vorübergehenden Ersatz der Herz- und Lungenfunktion beim überwiegenden Anteil an herzchirurgischen Eingriffen dar und hat somit eine enorme klinische Bedeutung (Cohn 2003).

## **1.2. Langzeitergebnis nach Herzoperationen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine**

Obwohl immer mehr Patienten Begleiterkrankungen aufweisen, die das Operationsrisiko potentiell erhöhen, konnte durch Fortschritte sowohl bei den chirurgischen Techniken, als auch bei der anästhesiologischen und intensivmedizinischen Betreuung des Patienten, das kurzfristige, als auch langfristige Ergebnis, deutlich verbessert werden (Cremer 2006). Protektive Maßnahmen, wie der Einsatz der milden Hypothermie bei 32-34°C, können die Ischämietoleranz des Herzens während der aortalen Klemmphase mit konsekutiver Koronarischämie nahezu verdoppeln.

Auch pharmakologische Verbesserungen wie Kardioplegielösungen, die einen reversiblen Herzstillstand an der HLM bewirken, senken den Sauerstoffbedarf des Herzens, vermindern den Zellstoffwechsel und reduzieren so das Risiko für eine myokardiale Ischämie erheblich (Bokeriia 2005).

Dennoch beträgt die Mortalität je nach Risikofaktoren des Patienten (Alter, Komorbiditäten, linksventrikuläre Pumpfunktion u.a.) nach herzchirurgischen Eingriffen immer noch 1-10% (Paparella et al. 2006; Lu et al. 2008; Eagle et al. 2004). Perioperativ kann es bei Patienten mit vorbestehender Arteriosklerose durch Manipulation an der Aorta zur Embolisation sklerotischer Plaques kommen, die eine zerebrale Ischämie zur Folge haben. Mit 3% stellt der Apoplex eine der bedeutendsten Folgen des Einsatzes der HLM dar. Ein erhöhtes Risiko besteht hierbei für Patienten mit bereits vorangegangenen Schlaganfällen (Taggart and Westaby 2001).

Überdies hinaus kommt es durch den Einsatz der HLM zu einem Kontakt des Patientenblutes mit Fremdoberflächen. Dadurch werden inflammatorische Signalwege initiiert, die eine Aktivierung der Gerinnungskaskade, eine Hyperfibrinolyse und eine Schädigung des Gefäßendothels mit sich bringen. Eine Freisetzung vasodilatativer und kardiodepressiver entzündlicher Mediatoren bewirkt eine arterielle Hypotension und Organminderperfusion, die wiederum ischämische Schäden an verschiedenen Organen auslösen kann. Bemerkenswert ist hierbei auch, dass ein Zusammenhang zwischen der Genexpression von inflammatorischen Genen, Adhäsions- und Apoptosegenen und dem späteren Auftreten einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (siehe auch Kap. 1.3) gezeigt werden konnte (Ramlawi et al. 2007). Obwohl diese Entzündungsreaktion bei Patienten in gutem Allgemeinzustand kaum einen Einfluss auf das postoperative Ergebnis hat, kommt es bei Patienten mit Risikofaktoren wie Diabetes, eingeschränkter Herz- oder Nierenfunktion sowie zerebralen Vorerkrankungen, wie

bestehenden Angiopathien und vorausgegangenen embolischen Ereignissen, sowohl zu einem höheren Risiko für Komplikationen als auch zu einer stärkeren Progression der schon vorhandenen Grunderkrankungen (De Hert 2008; Grimm et al. 2002; Marshall 2001; Hake et al. 2007). Hinzukommend treten durch die kardiale Ischämie während der aortalen Klemmzeit postoperativ häufig Arrhythmien auf. Oftmals lässt es sich nicht verhindern, dass es in Folge des Eingriffs außerdem zu rechts- bzw. linksventrikulären Funktionsstörungen kommt (Selvanayagam et al. 2004; Pegg et al. 2008). Diese lassen sich auf die schlechte Versorgung der Koronararterien mit Sauerstoff während der kardioplegischen Phase zurückführen, was als Resultat eine Freisetzung von Herzenzymen, respektive eine Myokardschädigung, mit sich bringt (Symons und Myles 2006; Bein et al. 2005; Selke et al. 2005).

Ferner kann es postoperativ zu Nierenfunktionsstörungen kommen, wobei sich das Ausmaß von einem leichten Kreatininanstieg bis hin zur Dialysepflichtigkeit erstrecken kann (Doddakula et al. 2007; Stallwood et al. 2004; Yehia et al. 2005). Die Inzidenz liegt hierbei definitionsabhängig für akute Nierenschäden bei 1-30%, wobei 1-5% der Patienten dialysepflichtig werden (Lassnigg et al. 2008; Rosner und Okusa 2006). Bei postoperativ dialysepflichtigen Patienten schwankt die Mortalität je nach Ursache und prädisponierenden Faktoren zwischen 50-90% (Salenger et al. 2003).

### **1.3. Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)**

Ein besonderes Problem nach Operationen mit dem Einsatz der HLM ist die erhöhte Rate an neurologischen und neurokognitiven Ereignissen. Diese zeigen sich einerseits in Form von manifesten Hirninfarkten mit einer Rate von 1-4% und andererseits in Form von neurokognitiven Defiziten. Hierbei reicht die Spannweite von fast unmerklichen kognitiven Ausfällen, psychologischen Veränderungen bis hin zum lang anhaltenden Verlust von neurokognitiven Fähigkeiten (Boodhwani et al. 2006; Zimpfer et al. 2005). Dieses als „postoperativ kognitive Dysfunktion (POCD)“ bezeichnete Phänomen lässt sich kurz nach der Operation bei 65 % der Patienten nachweisen und ist sogar 5 Jahre postoperativ noch bei bis zu 40 % der Patienten vorhanden (Newman et al. 2001; Ramlawi et al. 2007).

Dennoch gibt es bis jetzt keine einheitliche Definition der POCD (Rasmussen et al. 2001). Silverstein und Kollegen definierten die POCD als eine kognitive Störung nach der Operation, welche mittels einer vergleichenden Testbatterie zwischen den präoperativen und postoperativen Werten bestimmt wird. Sie dauert häufig Wochen bis Monate nach der Operation an und kann in einigen Fällen sogar einen chronischen Verlauf annehmen.

Die „postoperative kognitive Dysfunktion“ wurde erstmals 1955 durch *Bedford* beschrieben, der bei einer 5-jährigen postoperativen Untersuchung von 1.193 Patienten über 65 Jahren bei 10% neurokognitive Probleme erkannte. Als Ursache hierfür wurde damals hauptsächlich die Anästhesieführung vermutet (Bedford 1995). Eine Vielzahl von weiteren Risikofaktoren wird diskutiert.

Eine multizentrische Studie um *Moller et al.* zeigte einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD und zunehmendem Alter, welches den größten Risikofaktor sowohl für eine kurz-, als auch für eine langfristig andauernde POCD darstellt.

Auch bereits vorbestehende neurokognitive Beeinträchtigungen, ein niedriges Bildungsniveau, kardiale Funktionsstörungen, Medikamenteneinfluss sowie postoperative Komplikationen können zu einem erhöhten Auftreten von POCD führen.

Zudem besteht ein Zusammenhang zwischen präoperativen Alkoholmissbrauch und POCD. Dies konnte besonders bei jüngeren Patienten nachgewiesen werden (Moller et al. 1998; Johnson et al. 2002 ).

Auch das postoperative Schmerzmanagement spielt eine relevante Rolle. Die postoperative orale Gabe von Analgetika kann einen Schutz vor kognitiver Dysfunktion darstellen (Wang und Sand 2007).

Desweiteren wird das Geschlecht als möglicher Risikofaktor diskutiert. *Hogue et al.* wiesen nach, dass Frauen nach Bypassoperationen häufiger an neurokognitiven Dysfunktionen erkrankten (Hogue et al 2001). Bei ihnen konnte ein erhöhtes Risiko für eine neurokognitive Dysfunktion aufgezeigt werden, die sich besonders durch Schäden im visuell-räumlichen Bereich manifestierte. Zudem litten Frauen postoperativ gehäuft an Ängsten und wiesen eine geringere Lebensqualität auf (Hogue et al. 2003; Phillips et al. 2003).

Der Einfluss von genetischen Faktoren auf das postoperative neurokognitive Ergebnis ist größtenteils noch unerforscht.

Letztendlich stellen auch Art, Dauer und Intensität des chirurgischen Eingriffs relevante Risikofaktoren dar (Moller et al. 1998; Johnson et al. 2002).

Die Folgen der POCD sind mannigfaltig. Durch die Zunahme der Altersstruktur und damit auch der kardialen Interventionen, betreffen die Folgen des defizitären neurologischen und neurokognitiven Ergebnisses nicht nur die persönliche Ebene des Patienten, sondern haben auch einen großen ökonomischen Einfluss. Die Reintegration ins Arbeitsleben ist oftmals erschwert. Es kommt besonders bei jüngeren Patienten zum Verlust der Arbeitsfähigkeit und somit zur teilweisen sozialen Isolation des Betroffenen. Laut *Newman et al.* arbeiten 5 Jahre



postoperativ nur noch knapp 25% der Patienten, 13% werden sogar als arbeitsunfähig eingestuft (Newman et al. 2001).

Die auftretenden Beeinträchtigungen können hierbei sehr unterschiedlich sein und umfassen Gedächtnis-, Lern-, und Konzentrationsfähigkeit sowie Aufmerksamkeit und Feinmotorik. Sie können sowohl das Kurzzeit- als auch das Langzeitgedächtnis betreffen (Gottesman und Wityk 2006; Bokeriia 2005).

Überdies hinaus ist die POCD mit einer erhöhten Sterblichkeit, einer verlängerten Krankenhausverweildauer und häufig einem zusätzlichen Bedarf an kurzfristigen oder langfristigen Pflegemaßnahmen assoziiert. Zudem führt sie zu einer erschwerten häuslichen Wiedereingliederung (Roach et al. 1996). Dies bedeutet meist den Verlust der Selbstständigkeit für den Patienten und eine komplette Lebensumstellung für Patient und Angehörige (Newman 2006).

Die Kosten für Pflege und Versorgung der Patienten und die Mehrbelastung für das Gesundheitswesen können, besonders vor dem Hintergrund der steigenden Anzahl älterer Patienten, zukünftig erheblich ansteigen.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist das erhöhte Risiko zur Entwicklung einer dementiellen Erkrankung, welche eine der erheblichsten Folgen der POCD darstellt (Winblad et al. 2006).

Diese gravierenden Auswirkungen der POCD zeigen die Notwendigkeit einer intensiveren Erforschung der Problematik.

Der POCD steht das Delir gegenüber, welches nach ICD-10 (Internationale Klassifikation der Krankheiten, World Health Organization) als vorübergehende, kurzfristige Beeinträchtigung des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und der Wahrnehmung (Gedächtnis, Orientierung) klassifiziert ist. Hinzutreten können Verluste der psychomotorischen Fähigkeiten, Schlafstörungen, Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus, Wahnvorstellungen sowie optische Halluzinationen. Auch zeitliche und örtliche Desorientiertheit sind beschrieben. Die Symptomatik kann sich sehr fluktuierend und variabel zeigen. Zeitlich grenzt man hierbei das „akute Delirium“ („emergency Delirium“) vom „postoperativen Delirium“ ab. Das „akute Delirium“ tritt unmittelbar nach einer Operation im Aufwachraum auf und verbessert sich meist nach Minuten bis Stunden. Dennoch erhöht es die Wahrscheinlichkeit des späteren Auftretens eines „postoperativen Deliriums“. Ungeachtet dessen wird es häufig im Aufwachraum nicht detektiert. *Radtko et. al* zeigten in diesem Zusammenhang die Notwendigkeit des frühen Erkennens des „akuten Deliriums“ auf (Radtko et al. 2008). Im Vergleich dazu manifestiert sich das „postoperative Delirium“ (auch früher als

„Durchgangssyndrom“ bezeichnet) 24-72 Stunden postoperativ und verbessert sich meist nach einigen Tagen.

#### **1.4. Ischämische Fern-Präkonditionierung**

In klinischen Beobachtungen zeigt sich häufig, dass Patienten mit einer instabilen Angina pectoris und dadurch verbundenen wiederholten kurzen ischämischen Ereignissen, bei gleichem Schweregrad, einen nachfolgenden Myokardinfarkt häufiger und komplikationsloser überleben, als Patienten, bei denen es ohne vorhergehende Angina pectoris zum akuten Verschluss eines Koronargefäßes gekommen ist (Solomon et al. 2004; Iglesias-Garriz et al. 2001). Desweiteren konnte in diesem Zusammenhang nachgewiesen werden, dass das Auftreten einer TIA vor einem Schlaganfall eine ischämische Toleranz im Gehirn erzeugen kann, die wiederum mit einer geringeren Hirninfarktgröße und damit einem protektiven Effekt einher gehen könnte (Weih et al. 1999). *Moncayo et al.* zeigten auf, dass Patienten mit vorbestehender TIA schon bei Klinikeinweisung eine bessere neurologische Symptomatik aufwiesen (Moncayo et al. 2000).

Zudem bestätigten zahlreiche experimentelle und klinische Studien, dass kurze ischämische Episoden mit anschließender Reperfusion am gleichen Organ, kurz vor (Präkonditionierung) einem länger andauernden Gefäßverschluss, die Gewebsnekrose und somit die Infarktgröße reduzieren können (Kloner und Jennings 2001; Tomai et al. 1999).

Dieses Phänomen beruht auf einem angeborenen Schutzmechanismus, der mit einer Toleranzsteigerung gegenüber einem nachfolgenden ischämischen Ereignis einhergeht. Da eine direkte Konditionierung am betroffenen Organ das Risiko einer ischämisch bedingten Schädigung erhöht, könnte die Präkonditionierung an weiter entfernten Organen (Fern (Remote)-Präkonditionierung) eine viel versprechende Alternative darstellen.

Obwohl die genauen Mechanismen der ischämischen Fern-Präkonditionierung noch nicht vollständig geklärt sind, konnte gezeigt werden, dass die erhöhte Freisetzung neurohumoraler Faktoren wie Adenosin, Opioide, Bradykinin und Calcitonin Gene Related Protein eine Aktivierung endogener Protektionsmechanismen zur Folge hat, was zu einer erhöhten Toleranz gegenüber ischämischen Ereignissen führt (Hausenloy and Yellon 2008). Auf molekularbiologischer Ebene konnte eine Modulation der leukozytären inflammatorischen Genexpression nachgewiesen werden (Konstantinov et al. 2004).

Verschiedene klinische Studien versuchten hierbei, klinische Vorteile des Verfahrens

herauszuarbeiten. *Hausenloy et al.* publizierten hierzu die entsprechende „Proof of principle“-Studie, in der präoperativ eine Ischämie am Oberarm mittels automatischer Blutdruckmanschette, in jeweils drei Fünf-Minuten-Zyklen, bei 57 Patienten mit elektiver ACB-Operation verwendet wurde. Postoperativ wurde der Serum Troponin T Wert nach 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden bestimmt, um die operations-assoziierte myokardiale Zellschädigung zu quantifizieren. Bei Patienten in der präkonditionierten Gruppe zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe zu allen Zeitpunkten eine reduzierte Troponin T Freisetzung. Insgesamt ließ sich eine Reduktion des myokardialen Zellschaden um 43% aufzeigen (*Hausenloy et al. 2007*). Eine Studie von *Cheung und Kollegen* belegte die positiven Ergebnisse der RIPC im pädiatrischen Bereich, bei der Untersuchung von 17 Kindern, nach Korrektur von angeborenen Herzfehlern (*Cheung et al. 2009*). Der Nutzen der ischämischen Remote-Präkonditionierung bei nicht-herzchirurgischen Patienten konnte durch die Arbeitsgruppe von *Gaunt et al.* bei 82 Patienten mit elektiv abdomineller Aortenaneurysma-Operation dargelegt werden (*Gaunt et al. 2007*). Weiterhin wiesen *Hoole et al.* in einer prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie die positiven Effekte der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei 242 Patienten, die sich einer elektiven perkutanen Koronarintervention unterziehen mussten, nach. Patienten, die vor dem Eingriff präkonditioniert wurden, zeigten während des Eingriffs eine geringere thorakale Schmerzsymptomatik und hatten einen geringeren Troponin I Anstieg. Überdies hinaus konnte hier noch sechs Monate nach dem Herzkathetereingriff ein geringeres Risiko für kardiale und neuronale Ereignisse aufgezeigt werden (*Hoole et al. 2009*). Entgegengesetzt der bisherigen Studienergebnisse stellten *Rahman et al.* in ihrer Studie vor kurzem fest, dass die ischämische Fern-Präkonditionierung, bei Patienten mit koronarer Bypassoperationen, weder eine Reduktion der Troponin T Ausschüttung bedingt, noch einen Einfluss auf die hämodynamische Stabilität oder renale Komplikationen nimmt (*Rahman et al. 2010*).

Aufgrund dieser zum Teil kontroversen Studienlage geben die bisher publizierten Studien zwar einen Hinweis auf die potentielle Relevanz des Verfahrens im klinischen Alltag und für den postoperativen Verlauf, der Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf die postoperative neurokognitive Dysfunktion wurde hingegen aber noch nicht untersucht. Zurzeit liegen noch keine Studien vor, die den Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung prospektiv, randomisiert und kontrolliert bei Patienten mit einem komplexen herzchirurgischen Eingriff (ACB, Aortenklappenersatz, Mitralklappenersatz oder -rekonstruktion, Aorta ascendens- Ersatz oder Kombinationseingriff) untersucht haben.

## **1.5. Fragestellung**

In der vorliegenden Studie soll bei Patienten mit einem elektiven herzchirurgischen Eingriff der Einfluss einer absichtlich induzierten wiederholten Ischämie an einem Oberarm mit Hilfe einer Blutdruckmanschette, bestehend aus vier Fünf-Minuten-Zyklen, untersucht werden. Mit Hilfe einer neurokognitiven Testbatterie sollen die neurokognitiven Fähigkeiten des Patienten am Tag vor der Operation und postoperativ nach 5-7 Tagen eruiert werden. Die erhobenen Messwerte werden mit den Daten einer Kontrollgruppe ohne Oberarmischämie verglichen. Hieraus soll ermittelt werden:

**Gibt es insgesamt postoperativ Unterschiede zwischen der neurokognitiven Leistung der RIPC und der Kontrollgruppe?**

Um zudem eine genauere Analyse der Auswirkungen der HLM auf einzelne kognitive Bereiche zu erzielen, werden die durchgeführten Tests in 4 Domänen (Gedächtnis, motorische Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen.) unterteilt. Hierbei soll der folgenden Fragestellung nachgegangen werden:

**Welche neurokognitiven Folgen sind nach einem kardiochirurgischen Eingriff, unter Verwendung der HLM, bei den einzelnen kognitiven Bereichen zu beobachten und welche Unterschiede liegen zwischen der RIPC und der Kontrollgruppe vor?**

Insgesamt soll die vorliegende Dissertation einen Beitrag dazu leisten, den Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf die Bedeutung der postoperativen neurokognitiven Funktionseinbußen, nach einem kardiochirurgischen Eingriff, zu untersuchen.

## 2. Material und Methoden:

### 2.1. Gesamtkollektiv:

Insgesamt wurden 124 Patienten eingeschlossen. Bei 28 Patienten wurde eine Kombinationsoperation durchgeführt. Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Anzahl der Patienten, die mit den unterschiedlichen Operationsverfahren behandelt wurden. Die Untersuchung wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität Kiel unter dem Aktenzeichen A165/08 genehmigt.

**Tabelle 1: Anzahl der unterschiedlichen Operationsverfahren**

Operationsverfahren	Anzahl der Patienten (n)
ACB	69
AKE	18
MKR/MKE	2
Ascendensersatz	7
ACB+ AKE	11
ACB+ Ascendensersatz	8
ACB+MKE/MKR	3
AKE+Ascendensersatz	5
MKR+AKE+Ascendensersatz	1

*ACB, Aortocoronare-Bypassoperation; AKE, Aortenklappenersatz; MKR, Mitralklappenrekonstruktion; MKE, Mitralklappenersatz*

### 2.2. Ein-/Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, die folgende Kriterien erfüllt hatten:

- Elektiver herzchirurgischer Eingriff mit Einsatz der HLM (ACVB, AKE, MKE, MKR, Ascendensersatz oder Kombinationseingriff aus den aufgezählten Operationen)
- Alter >18 Jahre
- Schriftliche Einverständniserklärung

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Minimal Mental Status Test (MMST) Ergebnis kleiner als 24 Punkte
- Kreatininwert  $>2,0$  mg/dL
- Ejektionsfraktion  $< 30\%$
- kognitive oder sprachliche Barrieren
- neurologische Vorerkrankungen (Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie, Morbus Alzheimer)
- COPD mit  $FEV_1 < 50\%$
- Schwere Leberzirrhose
- Schwerer Alkoholabusus
- Myokardinfarkt in den letzten 7 Tagen
- Apoplex in den letzten 2 Monaten
- Herzschrittmacher
- chronisches Vorhofflimmern
- akute Infektion (Leukozytenzahl von  $<20.000$  Tsd./ $\mu$ l oder  $CRP > 30$  mg/l)
- Einnahme von Neuroleptika, Nicrorandil, Sulfonylharnstoffen zum Op-Zeitpunkt
- Heparin-induzierte-Thrombozytopenie Typ II
- pAVK an oberer Extremität
- vorausgegangene Armgefäß-Operation, arteriovenöse Fisteln oder Shunt, Lymphödem

### 2.3. Neurokognitive Testung

Der präoperative Test wurde mit dem Patienten einen Tag vor der geplanten Operation durchgeführt. Postoperativ erfolgte am 5-7 Tag erneut die neurokognitive Testung.

In der neurokognitiven Testbatterie werden verschiedene Kategorien untersucht:

Als Eingangstest diente der **Mini-Mental-Status-Test (MMST)**. Dieser wurde 1975 von Folstein und Kollegen entwickelt (Folstein et al. 1975). Er stellt das am häufigsten verwendete, validierte Verfahren zum Erkennen einer Demenz dar. Durch ihn lassen sich in kurzer Zeit (ca. 5-10 Minuten) bereits bestehende neurokognitive Beeinträchtigungen Dazu wird zunächst in Form von 10 Fragen die zeitliche, örtliche und persönliche Orientierung des Probanden erfragt. Im Weiteren erfolgt die Überprüfung der Merk- und Erinnerungsfähigkeit,

eine Aufmerksamkeitsaufgabe, eine Rechenaufgabe, die Überprüfung von Sprache und Sprachverständnis, außerdem je eine Aufgabe mit dem Inhalt Lesen, Schreiben, Zeichnen und Rechnen. Es kann hierbei maximal eine Punktzahl von 30 Punkten erreicht werden. Werden weniger als zehn Punkte erreicht, ist dies ein Hinweis auf eine schwere, bei 10-17 Punkten auf eine mittelschwere und bei 18-23 Punkten auf eine leichte Demenz. Ein Punktwert von 24-27 zeigt eine leichte neurokognitive Beeinträchtigung an.

Mit dem **Rey's Auditory Verbal Learning Test** (RAVLT; Rey 1964) wurde die verbale Lern-, und Gedächtnisfähigkeit überprüft. Bei diesem Test werden dem Patienten nacheinander 15 Substantive im Abstand von 2 Sekunden gezeigt, die von ihm laut vorgelesen und von denen er sich möglichst viele merken sollte. Nachdem alle Begriffe gezeigt wurden, soll der Patient innerhalb von 90 sec die Wörter aufzählen, die er sich gemerkt hat. Die Reihenfolge der aufgezählten Wörter ist hierbei nicht wichtig. Dieser Ablauf wird dreimal hintereinander wiederholt und sowohl die richtig genannten Begriffe, als auch die Intrusionen notiert. Nach dem dritten Durchgang werden dem Patienten insgesamt 30 Wörter gezeigt, von denen 15 bereits bekannt und 15 neu sind. Dem Probanden sollte es hierbei gelingen zu unterscheiden, welche Begriffe neu sind und welche er bereits kennt (RAVLT erkennen).

Zehn Minuten nach dem letzten Durchgang und der Durchführung weiterer Tests der Testbatterie wird der Patient aufgefordert, erneut innerhalb von 90 sec alle Wörter aufzuzählen, die ihm von den ersten 15 noch in Erinnerung geblieben sind (RAVLT abrufen).

Um die Feinmotorik zu überprüfen wurde das **Pegboard Test** genutzt. Bei diesem Test bekommt der Patient ein Steckbrett mit insgesamt 25 Öffnungen. Die Öffnungen haben immer eine identische Form mit einer runden und einer eckigen Seite, diese sind aber unterschiedlich rotiert. Die dazugehörigen Stifte besitzen auch eine runde und eine eckige Seite und sollten entsprechend der Ausrichtung der Öffnung, der Reihe nach, möglichst schnell in das Brett gesteckt werden. Die Stifte liegen vor Testbeginn in einer Vertiefung und müssen von dort aufgenommen werden. Es gibt zwei Durchgänge, einen mit der dominanten Hand, und einen Zweiten mit der nicht-dominanten Hand. Die Stifte dürfen immer nur mit einer Hand aufgenommen, rotiert und in das passende Loch gesteckt werden. Werden Stifte fallen gelassen oder wird die andere Hand zur Hilfe genommen, so wird dies als "Drop" gewertet und notiert. Die maximale Zeit, in welcher der Test absolviert werden soll, beträgt fünf Minuten.

Der **Trail Making Test** (TMT) besteht aus zwei Teilen, TMT A und TMT B. Der Test erfordert das Erkennen von Zahlen sowie das Erfassen ihrer Bedeutung. Der erste Teil (TMT A) dient der Überprüfung der allgemeinen kognitiven Leistungsgeschwindigkeit, der zweite Teil (TMT B) trifft zusätzlich eine Aussage über Aufmerksamkeit und Exekutivfunktionen (Bowie and Harvey 2006). Vor jedem Testabschnitt wird der Test erklärt und ein kurzer Probedurchlauf ausgeführt. Beim TMT A soll der Proband dann so schnell wie möglich die Zahlen von 1 bis 25 verbinden. Diese sind ungeordnet über eine Seite verteilt. Sobald der Proband den Stift auf der ersten Zahl angesetzt hat, darf dieser bis zum Erreichen der letzten Zahl nicht mehr abgesetzt werden.

Beim TMT B befinden sich auf dem Blatt Papier die Buchstaben A bis L und die Zahlen 1 bis 13. Hierbei sollen Zahl und Buchstabe der Reihenfolge (bzw. dem Alphabet) nach im Wechsel miteinander verbunden werden, ebenfalls in möglichst kurzer Zeit.

Kommt es innerhalb des Tests zu Fehlern des Patienten, so wird dieser umgehend darauf aufmerksam gemacht und der Test wird ab dem Punkt, an dem der Fehler aufgetreten ist, weiter durchgeführt. Für beide Testteile gilt eine maximale Bearbeitungsdauer von drei Minuten. Wird diese überschritten, wird der Test abgebrochen und die Zahl bzw. der Buchstabe notiert, den der Patient maximal erreicht hat.

Der **Stroop-Test** wurde erstmals 1935 von J.R. Stroop verwendet und dient der Feststellung der selektiven Aufmerksamkeit. (Farbe – Wort - Interferenztest (FWIT)) nach J.R. Stroop. Er besteht aus drei Teilen. Im ersten Teil (Worttest) soll der Patient so schnell wie möglich schwarz gedruckte Wörter, die eine Farbe beschreiben, vorlesen (Rot, Blau, Gelb, Grün). Im zweiten Teil (Farbtest) muss der Patient die vier unterschiedlichen Farben Rot, Blau, Gelb und Grün mehrmals hintereinander und in unterschiedlicher Reihenfolge erkennen. Im dritten Teil (Interferenztest) sind die Wörter zudem in den vier Farben geschrieben und der Patient soll hierbei wieder schnellstmöglich erkennen, in welcher Farbe das Wort jeweils geschrieben ist. Hierbei sind Wort und Farbe nicht immer kongruent zueinander. Neben der Zeit werden auch Fehler des Patienten notiert und ob er diese selbstständig korrigiert hat.

Bei dem **Digit Span Test** handelt es sich um einen Test zur Überprüfung der Aufmerksamkeit und des Kurzzeitgedächtnisses. Er setzt sich aus 2 Teilen zusammen. Zunächst müssen Zahlenreihen vorwärts gelernt werden (Digit Span vorwärts). Hierzu liest der Testleiter die Ziffern der vorgegebenen Zahlenfolge in 1 sec Abstand vor. Der Test beginnt mit 3 Ziffern als



Abfolge und steigert sich bis zu 9 Ziffern. Jede Schwierigkeitsstufe wird doppelt überprüft, sodass insgesamt 14 Zahlenreihen in 7 Stufen vorgegeben sind. Im anschließenden Teil wird der Patient gebeten, die vorgelesenen Zahlenfolgen rückwärts wiederzugeben. Somit erfolgt zusätzlich eine Einbeziehung des Arbeitsgedächtnisses. In diesem Testteil beginnen die Zahlenreihen jeweils mit 2 Ziffern und steigen bis zu 9 Ziffern an. Auch hier sind wieder 14 Zahlenreihen vorgegeben. Der Test wird abgebrochen, sobald der Proband jeweils 2 Zahlenfolgen nicht korrekt wiedergibt.

Der **Symbol Digit Substitution Test** stellt einen weiteren Test zur Bewertung der Aufmerksamkeit dar, wobei hier die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung vordergründig ist. Der Patient erhält ein Blatt Papier, auf dem neun verschiedene Symbole den Zahlen 1 bis 9 zugeordnet sind. Darunter befinden sich jeweils in ungeordneter Reihenfolge die Ziffern 1-9 und jeweils ein leeres Kästchen. Die Aufgabe umfasst nun, dass der Patient das der Ziffer zugehörige Symbol in das leere Kästchen einträgt. Ihm stehen dafür 90 sec. Zeit zur Verfügung, um möglichst viele zugehörige Symbole in die Zahlreihen einzutragen.

Der **Verbal Fluency Test** überprüft die semantische und phonetische Wortfindung der Patienten. Infolgedessen kontrolliert der Test die exekutiven Funktionen. Beim Verbal Fluency Test gibt es erneut zwei Testteile. Im ersten Teil stehen dem Patient 60 sec. Zeit zur Verfügung, in denen er so viele Wörter wie möglich aus einer Wortgruppe (z.B. Tiere, Gemüse/Obst) aufzählen muss. Dies dient der Überprüfung der semantischen Wortfindung. Im zweiten Teil wird dem Patienten ein Anfangsbuchstabe vorgegeben und er hat wiederum 60 sec. Zeit, so viele Wörter wie möglich zu benennen, die mit diesem Buchstaben beginnen. Auf diese Weise wird die phonetische Wortfindung analysiert. Notiert werden neben der

## **2.4. Narkose**

Die Narkose wurde bei allen Patienten standardisiert mit Propofol (1.5 mg/kg) und Sufentanil (0,5 µg/kg) eingeleitet. Zur Muskelrelaxierung wurden 0,6 mg/kg Rocuronium verabreicht.

Die Instrumentierung beinhaltete einen arteriellen und einen zentralvenösen Katheter mit 3 Lumen, das Monitoring umfasste Relaxometrie und Narkosetiefemessung mittels Bispektralindex (BIS).

Die Narkose wurde anschließend mit Propofol ( $\approx 4-6$  mg/kg/h) und Sufentanil ( $\approx 1-1,5$   $\mu\text{g/kg/h}$ ) aufrechterhalten.

## **2.5. Ischämische Fern-Präkonditionierung**

Nach der Narkoseeinleitung wurde am rechten oder linken Oberarm des Patienten mit einer Blutdruckmanschette für 5 Minuten ein Druck von 200 mmHg appliziert. Dem ischämischen Zyklus folgte eine ebenfalls 5-minütige Reperfusionphase mit druckloser Blutdruckmanschette. Dieses Procedere wiederholte sich viermal und erreichte somit eine Gesamtdauer von vierzig Minuten. Der letzte Zyklus wurde stets vor Anschluss der HLM abgeschlossen.

Die Patienten in der Kontrollgruppe erhielten ebenfalls nach Narkoseeinleitung eine Blutdruckmanschette um einen Oberarm, die jedoch nur bis zu einem Druck von 10 mmHg aufgepumpt wurde, um eine Ischämie zu vermeiden.

Die Zuteilung der Patienten in Interventions- oder Kontrollgruppe erfolgte randomisiert.

Die Studie wurde einfach-verblindet durchgeführt, d.h. der Patient war hinsichtlich Gruppenrandomisierung verblindet.

## **2.6. Herz-Lungen-Maschine**

Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein elektiver herzchirurgischer Eingriff unter Einsatz der HLM, welche die Pumpfunktion des Herzens sowie die Gasaustauschfunktion der Lunge übernahm. Um Ischämieschäden des Myokards und anderen Körperregionen wie z.B. des Gehirns vorzubeugen, wurden verschiedene protektive Maßnahmen ergriffen. Hierzu zählten die Kardioplegie, die Hämodilution und die milde Hypothermie.

Die Kardioplegie, zur Erzeugung eines reversiblen Herzstillstandes und Herabsetzung des Myokardstoffwechsels, erfolgte nach *Buckberg*. Hierbei wurde durch Mischen von kristalloider kardioplegischer Lösung mit oxigeniertem Blut im Verhältnis 1:4 die Blutkardioplegielösung hergestellt. Die sogenannte „Kalte Induktion“ erfolgte dann für 4 Minuten bei 300 ml/min bis zum Herzstillstand, dann 200 ml/min, bei hypertrophierten Herzen 5 Minuten. Während der Aortenklammung, nach jeweils 20 Minuten, wurde eine Re-Infusion für 2 Minuten bei 200 ml/min durchgeführt. Vor dem Öffnen der Aortenklamme erfolgte die Re-Infusion mit warmer Blutkardioplegie für 3 Minuten mit einem Fluss von 150 ml/min über die Aorta und ggf. über die Venenbypässe.

Durch das Priming-Volumen, also die Vorfüllung der HLM, wurde eine Hämodilution erreicht, der Hämatokrit sank hierbei auf 25-30%. Der Wärmeaustauscher der HLM sorgte für eine milde Hypothermie bei 32-34°C Körperkerntemperatur. So wurde der Sauerstoffbedarf des Patienten gesenkt.

Notiert wurde die gesamte Bypasszeit als auch die Aortenklemmzeit.

## **2.7. Statistische Auswertung**

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA). Mit Hilfe des Lillifors-Test und des Shapiro-Wilk-Test wurden zunächst die demographischen und klinischen Daten auf ihre Verteilung hin überprüft. Eine Überprüfung der Normalverteilung der präoperativen neurokognitiven Testergebnisse erfolgte mit Hilfe des Kolmogrov-Smirnov-Tests. Bei Feststellung einer Gaußschen Verteilungsform wurden im Weiteren die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen mit dem zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben miteinander verglichen. Bei nicht-parametrischer Verteilung wurden die Gruppenunterschiede über den Mann-Whitney-U-Test analysiert. Der Vergleich der Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen neurokognitiven Domänen bei RIPC und Kontroll- Patienten erfolgte mit Hilfe einer Kontingenztafel und des Fisher's exact Test. Das Signifikanzniveau wurde mit  $p < 0,05$  als statistisch aussagekräftig festgelegt.

## **2.8. Verschiedene Definitionen des neurokognitiven Defizits**

Das Auftreten eines neurokognitiven Defizits wurde über verschiedene Definitionen konkretisiert.

- 1. Mini-Mental-Status-Test (MMST):** Bei einer Zielpunktzahl von  $< 24$  Punkten kann mit hoher Wahrscheinlichkeit von einer neurokognitiven Einschränkung ausgegangen werden (Folstein et al. 1975). Diese Patienten wurden von der weiteren Testung ausgeschlossen.
- 2. Gegenüberstellung der rohen Testergebnisse:** Hierbei erfolgte ein direkter Vergleich der einzelnen Werte jedes Patienten im Vergleich zwischen RIPC und Kontrollgruppe, sowohl einmal präoperativ als auch postoperativ. Lag den Daten eine Normalverteilung zu Grunde, so wurden die beiden Gruppen über einen zweiseitigen

t-Test miteinander verglichen. War dies nicht der Fall, erfolgte die Analyse der nicht-parametrischen Daten über den Mann-Whitney-U-Test.

**3. 1 SD Kriterium:** Als drittes, in der Fachliteratur oft genutztes Kriterium, wird eine kognitive Veränderung definiert, sofern die Differenz zwischen präoperativen und postoperativen Wert in 2, oder auch mehr unterschiedlichen Domänen, mehr als eine SD aufweist. Die neurokognitiven Tests wurden hierbei in 4 verschiedene Domänen unterteilt:

- *Gedächtnis*, (gemessen durch verschiedene Formen des RAVLT Tests),
- *Aufmerksamkeit*, (gemessen durch TMT, Stroop-Test, Digit-Span und DSST)
- *motorische Funktionen* (gemessen durch Pegboard) und
- *exekutive Funktionen* (gemessen durch Verbal Fluency Test)

Dies dient einer besseren Differenzierung der kognitiven Einschränkungen (Smith et al. 1986; Rasmussen et al. 2001). Zusätzlich wurden die Patienten ermittelt, welche eine SD in mindestens 3 Domänen aufwiesen (Hammeke et al. 1988; Patel et al. 1996).

**4. z-Score:** Abschließend wurde der sogenannte z-Score berechnet:

$$z\text{-Score: } (X_{\text{post-op}} - X_{\text{prä-op}}) / SD_{\text{prä-op}}$$

(präoperatives Ergebnis subtrahiert vom postoperatives Ergebnis, dividiert durch die präoperative Standardabweichung des Gesamtkollektivs )

Dieser gibt für jeden Patienten zunächst das individuelle Ergebnis wieder. Falls nötig, wurde das Vorzeichen so verändert, dass positiv eine Verschlechterung und negativ

eine Verbesserung bedeutet. Die z-Scores der einzelnen Tests wurden summiert und so ein kombinierter z-Score gebildet, sodass eine bessere Beurteilung der Gesamtleistung der beiden Gruppen ermöglicht wurde. Definitionsgemäß liegt eine kognitive Veränderung vor, wenn der z-Score in mindestens 2 Domänen über 2 liegt bzw. wenn der kombinierte z-Score über 2 liegt (Moller et al. 1998; Rasmussen et al. 2001). Über einen zweiseitigen t-Test für unabhängige Stichproben wurden die z-Scores der beiden Gruppen für die einzelnen Tests und die kombinierten z-Scores miteinander verglichen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Allgemeine Daten

Es wurden insgesamt 124 Patienten, die sich einer elektiven Herzoperation mit HLM unterzogen, in die Studie eingeschlossen. 62 Patienten wurden mit dem Verfahren der ischämischen Fern-Präkonditionierung behandelt (RIPC Gruppe), 62 Patienten wurden in die Kontrollgruppe aufgenommen. Beim Vergleich der demographischen Daten der Patienten zeigte sich in der RIPC Gruppe ein erhöhtes Auftreten von arteriellen Hypertonien und Hypercholesterinämien. Auch die Rate an vorangegangenen Myokardinfarkten war in der RIPC-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht. Demgegenüber war die HLM-Zeit im Mittelwert der Kontrollgruppe länger. Die weiteren demographischen Daten sowie die intraoperativen Werte unterschieden sich nicht signifikant zwischen den Gruppen (Tabelle 2).

**Tabelle 2: Demographische und klinische Daten**

	<b>RIPC (n=62)</b>	<b>Kontrolle (n=62)</b>	<b>p-Wert</b>
Alter (Jahre)	70 (63,3-74,3)	67,5 (57-72,3)	0,09
Geschlecht (w:m)	14:49	10:52	0,39
Körpergröße (cm)	174,5 ± 6,4	176,2±7,5	0,17
Gewicht (kg)	81,6±10,7	83,8±10,4	0,26
CCS Klassifikation	2 (0-4)	2 (0-3)	/
Diabetes mellitus	12	10	0,64
Arterieller Hypertonus	55	45	0,02*
Hypercholesterinämie	40	24	<0,0001*
pAVK	5	1	0,09
Raucher	28	27	0,86
Z.n. Myokardinfarkt	18	6	0,006*
Asthma bronchiale	2	1	0,56
COPD	1	5	0,09
NYHA-Klassifikation	2 (1-2)	2 (0,75-2)	0,34
Kreatinin (mg/dl)	0,9 (0,8-1)	0,9 (0,8-1)	0,76
Z.n. Schlaganfall	2	1	0,56
Präoperative Ejektionsfraktion (%)	66±12	65±11	0,69
HLM-Zeit (min)	122,9±37,5	139,9±52,4	0,04*
Aorten-Klemmzeit (min)	72 (57,5-98,5)	87 (70-113)	0,31

Daten sind als Mittelwert (Standardabweichung) bei parametrischer Verteilung und Median (Spannweite) bei nicht-parametrischer Verteilung angegeben. Kategorische Daten sind als absolute Anzahl der Patienten angegeben. *p*-Wert wurde bei parametrischen Daten über den zweiseitigen *t*-Test für unabhängige Daten und bei nicht-parametrischer Verteilung über den Mann-Whitney-U-Test bestimmt; bei kategorischen Daten Verwendung des Pearson's Chi-square-Test. RIPC, ischämische-Fern-Präkonditionierung; w, weiblich; m, männlich; CCS, Canadian Cardiovascular Society; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; NYHA, New York Heart Association; \**p*-Wert<0,05.

### 3.2. Auswertungsmethode Mini-Mental-Status Test

124 Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten, absolvierten den präoperativen MMST mit  $\geq 24$  Punkten. Dies lässt darauf schließen, dass bei keinem Patienten präoperativ eine neurokognitive Einschränkung vorlag. 107 dieser Patienten beendeten den präoperativen Test vollständig, hiervon 50 in der RIPC und 57 in der Kontrollgruppe. Insgesamt schlossen 92 Patienten den postoperativen MMST erfolgreich ab, sowohl 46 Patienten in der RIPC als auch 54 Patienten in der Kontrollgruppe. 85 Patienten beendeten den Test vollständig (Tabelle 3). Gründe für einen nicht bestandenem postoperativen Test waren eine zu geringe Punktzahl im MMST (<24 Punkte). Dies gibt bereits einen ersten Hinweis auf eine übermäßig starke Einschränkung der kognitiven Leistung, sodass eine Durchführung der weiteren Testbatterie nicht sinnvoll erschien. Dies war bei 3 Patienten aus der RIPC und 3 Patienten aus der Kontrollgruppe der Fall. Ein weiterer Grund für die nicht vorhandene Teilnahme am postoperativen MMST war die Verweigerung der weiteren Studienteilnahme, die 9 Patienten aus der RIPC und 8 Patienten aus der Kontrollgruppe betraf. Eine frühzeitige Verlegung oder Entlassung aus dem Krankenhaus führte ebenfalls zu einer fehlenden Durchführung. Dies bezog sich auf 4 Patienten aus der RIPC und 5 Patienten aus der Kontrollgruppe. Die absoluten Zahlen hierzu sind in Tabelle 4 aufgeführt.

**Tabelle 3: Gesamtauswertung MMST**

	Präoperativ MMST $\geq 24$ Punkte	Präoperativ vollständig erhoben	Postoperativ MMST $\geq 24$ Punkte	Postoperativ vollständig erhoben
RIPC (n=62)	62	50	46	42
Kontrolle (n=62)	62	57	46	43

RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status Test

**Tabelle 4: Gründe für nicht vorhandenen/nicht bestandenen MMST 1 Woche postoperativ**

	MMST < 24 Punkte	MMST nicht erfasst durch frühzeitige Verlegung/Entlassung	Studienteilnahme abgebrochen
RIPC (n=62)	3	4	9
Kontrolle (n=62)	3	5	8

*RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status-Test*

### 3.3. Prüfung der Daten auf Normalverteilung

Die präoperativen Testergebnisse wurden auf ihre Normalverteilung hin überprüft. Hierbei unterlagen der RAVLT 1-3, der DSST, der Verbal Fluency 1 und 2 einer Gauschen Normalverteilung, sodass bei diesen Tests im Folgenden der Mittelwert und die Standardabweichung angegeben werden. Der Vergleich der beiden Gruppen untereinander erfolgt hierbei mit dem zweiseitigen t-Test für unabhängige Variablen. Demgegenüber zeichnen sich der RAVLT erkennen, RAVLT abrufen, Pegboard 1 und 2, TMT Teil A und B, Stroop 1, 2 und 3, sowie der Digit-Span vorwärts und rückwärts durch eine nicht-parametrische Verteilungsform aus. Dadurch wird im Weiteren der Median und die Spannweite berechnet, um eine zu starke Gewichtung von möglichen Ausreißern in der Berechnung zu vermeiden. In diesem Fall dient der Mann-Whitney-U-Test als Vergleich der beiden Gruppen untereinander.

**Tabelle 5: Kolmogrov-Smirnov-Test zum Ermitteln der Normalverteilung der präoperativen neurokognitiven Tests**

Neurokognitiver Test	Testung auf Normalverteilung			
	RIPC	Kontrolle	Normalverteilung (0=nein;1=ja)	Anzahl (n)
MMST	<0,0001	<0,0001	0	124
RAVLT 1-3	>0,1	>0,1	1	124
RAVLT erkennen	<0,0001	<0,0001	0	122
RAVLT abrufen	0,01	0,03	0	120
Pegboard dominante Hand	0,0007	0,01	0	118
Pegboard nicht-dominante Hand	0,0002	0,006	0	114
TMT A	0,006	0,04	0	123
TMT B	0,002	0,02	0	120
Stroop Nr.1	<0,0001	<0,0001	0	120
Stroop Nr.2	>0,1	<0,0001	0	120
Stroop Nr.3	0,0005	0,02	0	119
Digit-Span vorwärts	0,0003	0,01	0	123
Digit-Span rückwärts	<0,0001	<0,0001	0	122
DSST	>0,1	>0,1	1	121
Verbal Fluency 1	>0,1	0,05	1	122
Verbal Fluency 2	0,08	>0,1	1	122

*Wenn  $p < 0,05$  ist, dann liegt keine Normalverteilung vor; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test*

### **3.4. Gegenüberstellung der rohen Testergebnisse von beiden Gruppen - Präoperativ**

Beim Vergleich der präoperativen Testergebnisse sind die erzielten Ergebnisse beim MMST in der RIPC sowie in der Kontrollgruppe insgesamt gleich zu werten.

Bei Betrachtung der weiteren Auswertungen lassen sich bei einigen Tests signifikante Unterschiede nachweisen. Bei der Absolvierung des Pegboard mit der nicht-dominanten Hand zeigen sich bereits präoperativ Differenzen auf. Hierbei sind die Patienten der RIPC Gruppe im Vergleich als langsamer und schwächer bei der Bewältigung der Aufgabe zu werten ( $p=0,02$ ). Zudem zeigt die Kontrollgruppe ein besseres Abschneiden beim Verbal Fluency Test 1 mit einem Mittelwert von 25. Im Gegensatz hierzu steht die RIPC Gruppe, bei der ein



Mittelwert von 22 vorliegt ( $p=0,02$ ). Bei den restlichen durchgeführten Tests lässt sich kein bedeutender Unterschied zwischen den Gruppen nachweisen.

**Tabelle 6: Gegenüberstellung der beiden Gruppen – Präoperativ**

Neurokognitiver Test	RIPC		Kontrolle		p-Wert
		Anzahl (n)		Anzahl (n)	
MMST	29 (28-30)	62	30 (29-30)	62	0,05
RAVLT 1-3	19 ± 6	62	21 ± 6	62	0,21
RAVLT erkennen	29 (26-30)	61	29 (28-30)	61	0,09
RAVLT abrufen	5 (4-8)	60	6 (4-8)	60	0,29
Pegboard dominante Hand	92 (80-105)	58	86 (73-100)	60	0,08
Pegboard nicht-dominante Hand	104 (86-121)	55	89 (79-103)	59	0,02*
TMT A	36 (30-49)	61	34 (28-44)	62	0,31
TMT B	98 (75-131)	60	89 (66-114)	60	0,11
Stroop Nr.1	13 (11-14)	60	12 (10-15)	60	0,43
Stroop Nr.2	17 (15-20)	60	15 (14-19)	60	0,19
Stroop Nr.3	36 (29-53)	59	35 (29-45)	60	0,38
Digit-Span vorwärts	6 (5-8)	61	6 (5-8)	62	0,65
Digit-Span rückwärts	5 (4-6)	60	5 (4-6)	62	0,76
DSST	34 ±10	59	36±9	62	0,13
Verbal Fluency 1	22 ±6	60	25±6	62	0,02*

*Daten sind als Mittelwert (Standardabweichung) bei parametrischer Verteilung und Median (Range) bei nicht parametrischer Verteilung angegeben. MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; \* $p<0,05$  statistisch signifikant*

### 3.5. Gegenüberstellung der rohen Testergebnisse von beiden Gruppen - Postoperativ

Bei der Auswertung der postoperativen Testergebnisse (*Tabelle 7*) ist, bezogen auf den p-Wert, kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen festzustellen. Absolute Mittelwerte und Standardabweichung bzw. Median und Spannweite der beiden Gruppen unterschieden sich nicht signifikant voneinander.

**Tabelle 7: Gegenüberstellung der beiden Gruppen - Postoperativ**

Neurokognitiver Test	RIPC		Kontrolle		p-Wert
		Anzahl (n)		Anzahl (n)	
MMST	29 (28-29)	49	29 (27-30)	49	0,88
RAVLT 1-3	21 (17-24)	50	21 (17-26)	49	0,85
RAVLT erkennen	28 (26-29)	45	28 (26-29)	48	0,97
RAVLT abrufen	6 (5-8)	44	6 (4-9)	45	0,58
Pegboard dominante Hand	100 (86-126)	39	95 (87-132)	42	1
Pegboard nicht-dominante Hand	105 (95-125)	36	99 (91-124)	38	0,46
TMT A	42 (30-52)	46	36(28-45)	45	0,16
TMT B	103 (79-127)	42	100 (73-124)	45	0,95
Stroop Nr.1	14 (12-17)	43	14 (12-17)	45	0,47
Stroop Nr.2	20 (16-22)	42	18 (15-21)	46	0,42
Stroop Nr.3	41 (32-56)	43	38 (31-50)	46	0,39
Digit-Span vorwärts	6 (5-8)	45	6 (5-8)	45	0,96
Digit-Span rückwärts	4 (4-6)	45	5 (4-6)	46	0,11
DSST	33 ±11	43	34 ± 9	44	0,67
Verbal Fluency 1	16 (13-19)	45	18 (15-22)	46	0,06
Verbal Fluency 2	10±5	45	10±6	45	0,94

Zweiseitiger *t*-Test für unabhängige Daten bei parametrischer Verteilung und Mann-Whitney-U-Test bei nicht-parametrischer Verteilung; Daten sind als Mittelwert (Standardabweichung) bei parametrischer Verteilung und Median (Range) bei nicht parametrischer Verteilung angegeben; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; *p*-Wert<0,05 statistisch signifikant

### 3.6. Auswertungsmethode 1 SD Kriterium

Um eine bessere Kategorisierung der neurokognitiven Einschränkungen zu ermöglichen, erfolgt eine Einteilung der einzelnen kognitiven Tests in 4 Domänen:

- *Gedächtnis*, (gemessen durch verschiedene Formen des RAVLT Tests),
- *Aufmerksamkeit*, (gemessen durch TMT, Stroop-Test, Digit-Span und DSST)
- *motorische Funktionen* (gemessen durch Pegboard) und
- *exekutive Funktionen* (gemessen durch Verbal Fluency Test).

Für die Analyse wird für jeden Test die Anzahl der Patienten ermittelt, bei der sich das postoperative Testergebnis im Unterschied zum präoperativen Test um 1 SD verbesserte bzw.

verschlechterte. Über einen zweiseitigen t-Test für unabhängige Variablen wurde der p-Wert für jeden einzelnen Test im Gruppenvergleich ermittelt (*Tabelle 8*). Bei Betrachtung der einzelnen Tests wies der "Verbal Fluency Test" ein erhöhtes Vorkommen von "1 SD schlechter" bei der Kontrollgruppe ( $p=0,03$ ) auf. Weitere signifikante Verbesserungen bzw. Verschlechterungen können in diesem Fall bei den anderen durchgeführten Tests nicht festgestellt werden.

Bezogen auf die einzelnen Domänen trat 1 SD Verschlechterung in der Domäne *Gedächtnis* bei 8 RIPC und 7 Kontrollpatienten auf. Die *motorischen Fähigkeiten* verminderten sich um 1 SD bei 15 RIPC und 16 Kontrollpatienten. Eine Abnahme der *Aufmerksamkeitsfähigkeit* zeigte sich bei 35 RIPC und 38 Kontrollpatienten. Die *exekutive Funktion* verschlechterte sich bei 24 Patienten der RIPC und 24 Patienten der Kontrollgruppe. Die Gesamtanzahl der Patienten, die 1 SD Verschlechterung in mindestens 2 Domänen aufwiesen, lag in der RIPC Gruppe bei 33 und in der Kontrollgruppe bei 28 Patienten. 12 Patienten in der RIPC und 15 Patienten in der Kontrollgruppe zeigten eine 1 SD Verschlechterung in mindestens 3 Domänen (*Tabelle 9*).

**Tabelle 8: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Tests bei RIPC und Kontrollpatienten**

Neurokognitiver Test	RIPC		Kontrolle	
	1 SD besser	1 SD schlechter	1 SD besser	1 SD schlechter
MMST	2	4		5
<b><i>Gedächtnis</i></b>				
RAVLT 1-3	10	3	9	1
RAVLT erkennen	0	0	0	0
RAVLT abrufen	7	5	6	6
<b><i>Motorische Fähigkeiten</i></b>				
Pegboard dominante Hand	1	7	0	9
Pegboard nicht-dominante Hand	0	8	1	7
<b><i>Aufmerksamkeit</i></b>				
TMT A	2	5	4	3
TMT B	2	6	3	5
Stroop Nr.1	2	13	4	8
Stroop Nr.2	4	13	3	7
Stroop Nr.3	1	11	1	10
Digit-Span vorwärts	2	4	2	9
Digit-Span rückwärts	1	11	6	10
DSST	4	5	1	9
<b><i>Exekutive Funktionen</i></b>				
Verbal Fluency 1	0	11	1	15*
Verbal Fluency 2	4	11	5	8

*Fisher's exact test, wenn  $p < 0,05$ , dann statistisch signifikant; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; ; \* $p < 0,05$  statistisch signifikant, RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung*

**Tabelle 9: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Domänen und in der Gesamtbetrachtung bei RIPC- und Kontrollpatienten**

Neurokognitiver Test	RIPC	Kontrolle
	1 SD schlechter	1 SD schlechter
<i>Gedächtnis</i>	8	7
<i>Motorische Fähigkeiten</i>	15	16
<i>Aufmerksamkeit</i>	35	38
<i>Exekutive Funktionen</i>	24	24
<i>Anzahl der Patienten mit 1 SD schlechter in mindestens 2 Domänen</i>	33	28
<i>Anzahl der Patienten mit 1 SD schlechter in mindestens 3 Domänen</i>	12	15

RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung

### 3.7. Auswertungsmethode z-Score

Ein weiteres Verfahren für die Festlegung einer kognitiven Einschränkung stellen die sogenannte "composite scores" dar. Diese dienen dazu, die Testergebnisse der einzelnen Tests als einen Gesamt-Score zusammenzufassen. Dieser kann die Testergebnisse einzelner Tests umfassen oder die Ergebnisse der gesamten neurokognitiven Testbatterie einschließen. Dadurch wird ermöglicht einen Punktwert für die einzelnen Domänen zu ermitteln, sowie einen Gesamt-Score als Zusammenfassung aller Testergebnisse zu bestimmen. Eine Möglichkeit zur Bildung eines sogenannten "composite scores" ist die Bestimmung des z-score. Hierbei wird das präoperative Ergebnis vom postoperativen Ergebnis subtrahiert und durch die Standardabweichung des gesamten präoperativen Kollektivs dividiert (*siehe auch Kapitel 2.8*). Zusätzlich werden die Vorzeichen so modifiziert, dass ein positiver Score eine Verschlechterung und ein negativer Score eine Verbesserung bedeutet. Der z-Score gibt an, inwieweit die RIPC Gruppe/bzw. Kontrollgruppe von der mittleren Durchschnittsleistung der präoperativen Werte der Kontrollgruppe (als Normwert bzw. Richtwert festgesetzt) entfernt ist. Für jeden Patienten wird der individuelle z-Score bestimmt und später als Gesamt-Score summiert. Der Mittelwert wird hierbei als „Null-Punkt“ festgelegt und eine Standardabweichung wird als z-Score von 1 definiert. Somit gibt ein negativer z-Score von -2 eine negative Abweichung vom Mittelwert um 2 SD an. Ein positiver z-Score von 2 gibt eine positive Abweichung vom Mittelwert um wiederum 2 SD an, d.h. die Patienten in der RIPC-Gruppe würden sich in diesem Fall im Vergleich zur Leistung der präoperativ gemessene

Kontrollgruppe (= „Null-Punkt“) um 2 SD verschlechtern. Definitionsgemäß liegt eine neurokognitive Einschränkung vor, wenn der z-Score in mehr als 2 Domänen  $>2$  beträgt, bzw. wenn ein Gesamt-z-Score über 2 vorliegt. Zum Vergleich der Unterschiede der beiden z-Scores untereinander dient der p-Wert. *Tabelle 10* zeigt, dass sich beim Vergleich der einzelnen Tests der RIPC und Kontrollgruppe beim "RAVLT erkennen" eine signifikant schlechtere Leistung der RIPC gegenüber der Kontrollgruppe aufzeigen lässt ( $p < 0,0001$ ). Die Domäne *Gedächtnis* zeigt jedoch einen statistisch aussagekräftigen Unterschied, wobei eine schlechtere Leistung der Kontrollgruppe zu dokumentieren ist ( $p = 0,0007$ ). Die weiteren Testergebnisse weisen im Gruppenvergleich keine signifikanten Differenzen auf. Bei der Berechnung der z-Scores der einzelnen Domänen ergibt sich kein Ergebnis, welches über 2 liegt. Auch der Gesamt-Score mit 0, sowohl in der RIPC als auch in der Kontrollgruppe, überschreitet einen Grenzwert von 2 nicht.

**Tabelle 10 : z-Score und Gesamt z-Score**

Neurokognitiver Test	RIPC	Kontrolle	p-Wert
MMST	0 (0-0,88)	0 (0-0,88)	0,07
<b>Gedächtnis</b>	<b>0 ((-0,3)-0)</b>	<b>0 (0-0)</b>	<b>0,0007*</b>
RAVLT 1-3	-0,1((-0,5)-0,3))	-0((-1,8)-2,3)	0,7
RAVLT erkennen	0,3 (0,3-0,3)	0 (0-0)	< 0,0001*
RAVLT abrufen	0 ((-0,4)-0,4)	0 ((-0,4)-0,4)	0,4
<b>Motorische Fähigkeiten</b>	<b>0,1 (0-0,9)</b>	<b>0,1 (0-0,8)</b>	<b>0,8</b>
Pegboard dominante Hand	0 (0-0,9)	0,3(0-0,9)	0,4
Pegboard nicht-dominante Hand	0 (0-0,4)	0(0-0,6)	0,5
<b>Aufmerksamkeit</b>	<b>0 (0-0,7)</b>	<b>0 (0-0,6)</b>	<b>0,5</b>
TMT A	0(0-0,8)	0((-0,2)-0,5)	0,1
TMT B	0 ((-0,1)-0,2)	0 (0-0,7)	0,1
Stroop Nr.1	0,1 (0)-1,0)	0 (0-0,8)	0,3
Stroop Nr.2	0 (0-1,2)	0 ((-0,2)-0,9)	0,2
Stroop Nr.3	0 ((-0,2)-0,9)	0 ((-0,3)-0,8)	0,5
Digit-Span vorwärts	0 ((-0,5)-0,5)	0 (0-0,6)	0,2
Digit-Span rückwärts	0 (0-0,5)	0 (0-0,5)	0,5
DSST	0 (0-0,4)	0,1 (0-0,6)	0,2
<b>Exekutive Funktionen</b>	<b>0 (0-0,8)</b>	<b>0,3 (0-1)</b>	<b>0,3</b>
Verbal Fluency 1	0,5 (0-1,2)	0,7 (0-1,6)	0,3
Verbal Fluency 2	0 ((-0,1)-0,6)	0(0-0,6)	0,5
<b>Gesamt-z-score</b>	<b>0 (0-0,6)</b>	<b>0 (0-0,7)</b>	<b>0,1</b>

Zweiseitiger t-Test für unabhängige Daten bei parametrischer und Mann-Whitney-U-Test bei nicht parametrischer Verteilung. Daten sind als Mittelwert (Standardabweichung) bei parametrischer Verteilung und Median (Range) bei nicht parametrischer Verteilung angegeben ;p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (über 2-seitigen t- Test ermittelt);RIPC ,ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung

Die individuellere Betrachtung der z-Scores der Patienten in den einzelnen Domänen ist in *Abbildung 1a-d* dargestellt. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Domänen mit Hilfe der z-Scores, ergibt sich in der Domäne *Gedächtnis* ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen. In der RIPC Gruppe stellt sich das 25%-75% Quartil mit niedrigeren z-Score Werten als in der Kontrollgruppe dar, sodass in der RIPC Gruppe eine Leistungsverbesserung

gegenüber dem präoperativen Wert nachzuweisen ist. Zudem liegt die Gesamtleistung der RIPC Gruppe über der Gesamtleistung der Kontrollgruppe. In der Kontrollgruppe zeigt sich keine Veränderung der Leistung des Patientenkollektivs gegenüber dem präoperativen Kollektiv (*Abbildung 1a*). In der Domäne *motorische Fähigkeiten* zeigt sich in beiden Gruppen eher eine Verschlechterung der Ergebnisse. Dennoch besteht zwischen den beiden Gruppen kein signifikanter Unterschied (*Abbildung 1b*). Im Bereich der *Aufmerksamkeit* lässt sich im Mittel eher eine Verschlechterung zwischen präoperativen und postoperativen Ergebnissen aufweisen. Die Spannweite der Daten der Kontrollgruppe liegt weit über derjenigen der RIPC Gruppe, wenngleich sich keine statistisch aussagekräftige Differenz zwischen RIPC und Kontrollgruppe zeigt (*Abbildung 1c*). In der letzten Domäne, dem Bereich der *exekutiven Funktionen*, findet ebenfalls eine Verschlechterung der Leistung beider Gruppe im Vergleich zur präoperativen Testung statt. Hierbei weist die Kontrollgruppe, im Vergleich zur RIPC Gruppe, im Mittel eine schlechtere Leistung auf. Diese ist jedoch nicht signifikant aussagekräftig (*Abbildung 1d*).



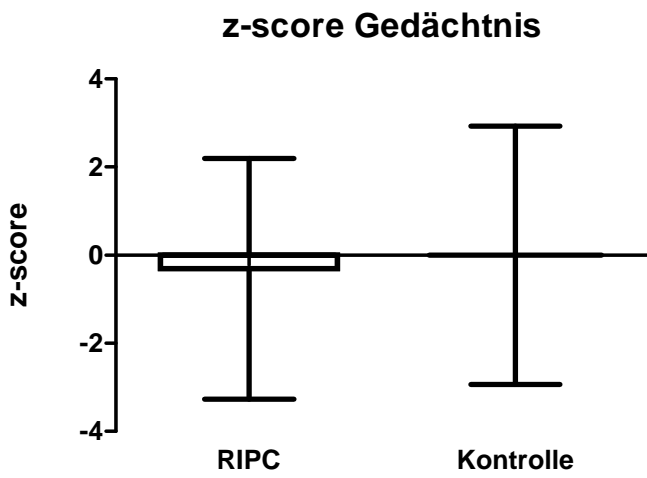


Abbildung 1a

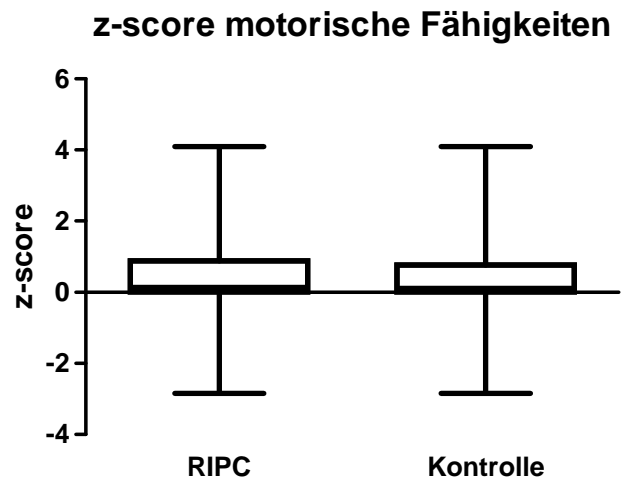


Abbildung 1b

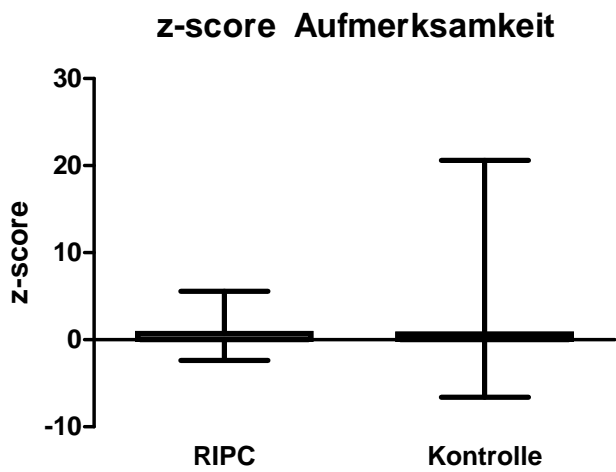


Abbildung 1c

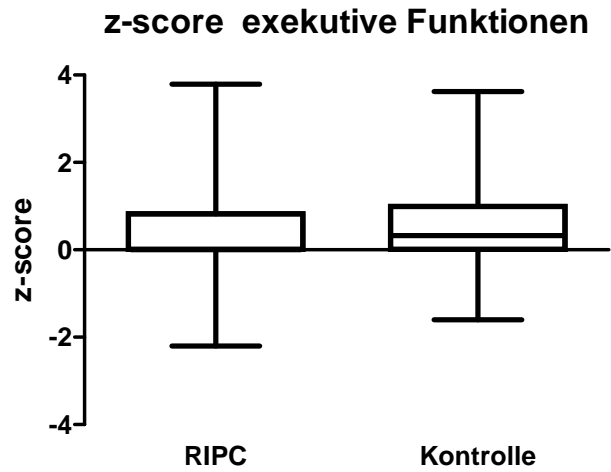


Abbildung 1d

Abbildung 1a-d : Box-Plot Diagramme der einzelnen Domänen. RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung

### 3.8. Übersicht der Ergebnisse verschiedener Definitionen

*Tabelle 11* gibt eine Gesamtübersicht der einzelnen Definitionen für POCD bzw. neurokognitive Verschlechterung. Es lässt sich nachweisen, dass zwischen den beiden Gruppen, im Vergleich zwischen präoperativer und postoperativer Diagnostik, exakt gleich viele Patienten in den beiden Gruppen einen MMST von < 24 Punkten postoperativ erreicht haben. Der Anteil an Patienten, welche postoperativ mindestens 1 SD Verschlechterung in 2 Domänen aufweisen, beträgt in der RIPC Gruppe 33 von 46 Patienten (72%) und in der Kontrollgruppe 28 von 46 (61%). Auch hier liegt demnach kein aussagekräftiger Unterschied zwischen den Gruppen vor. Um die Auswertung noch „strenger“ bzw. spezifischer zu gestalten und „falsch-positive“ Befunde zu kompensieren, sind im Weiteren noch die Patienten aufgeführt, welche mindestens 1 SD Verschlechterung in 3 Domänen besitzen. Dies trifft auf 12 Patienten der RIPC (26%) und 15 Patienten der Kontrollgruppe (33%) zu. Sowohl der z-Score in den einzelnen Domänen, als auch der Gesamt-Score, weisen keinen Wert > 2 auf.

**Tabelle 11: Verschiedene Definitionen von neurokognitiver Verschlechterung**

	RIPC (n=62 )	Kontrolle (n=62)
MMST < 24 Punkte	3 von 49 (6%)	3 von 49 (6%)
1. 1 SD Verschlechterung in mind. 2 Domänen	33 von 46 (72%)	28 von 46 ( 61%)
2. 1 SD in Verschlechterung in mind. 3 Domänen	12 von 46 (26%)	15 von 46 (33%)
3. z-Score über 2 in 2 Domänen	nein	nein
4. kombinierter z-Score über 2	nein	nein

*Daten sind angegeben als absolute Anzahl von Gesamtanzahl (Prozentangabe); MMST, Mini-Mental-Status; RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung; SD, Standardabweichung*

## 4. Diskussion

### 4.1. Gesamtbeurteilung

In der vorliegenden Arbeit sollte untersucht werden, ob sich die neurokognitive Leistung nach elektiven Herzoperationen mit dem Verfahren der ischämischen Präkonditionierung verbessern lässt. Die Patienten wurden hierzu in 2 Gruppen eingeteilt und die neurokognitiven Leistungen beider Gruppen wurden 1 Tag präoperativ und 5-7 Tage postoperativ miteinander verglichen. Die erste Gruppe wurde mit dem Verfahren der ischämischen Präkonditionierung behandelt, die andere Gruppe diente als Kontrolle.

Insgesamt kann man sagen, dass sich die beiden Gruppen hinsichtlich ihrer kognitiven Leistungen postoperativ nicht signifikant unterschieden, bzw. dass das Verfahren der ischämischen Präkonditionierung keine Verbesserung der kognitiven Leistung nach sich zog. Lediglich bei der präziseren Untersuchung der Verschlechterung um 1 SD in 3 Domänen ließ sich die RIPC Gruppe als vorteilhaft erkennen.

### 4.2. Beurteilung der einzelnen Domänen

Die einzelnen Tests der Untersuchung wurden in 4 Domänen (Gedächtnis, motorische Funktionen, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen) unterteilt, um diese Teilbereiche spezifischer untersuchen zu können:

Im Bereich der *Gedächtnisleistung* ließ sich postoperativ ein geringer signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen mit Hilfe der Berechnung des z-Scores feststellen. Dennoch verzeichneten beide Gruppen im postoperativen Durchlauf sogar eher leichte Verbesserungen in diesem Bereich. Dieses Phänomen lässt sich nicht zuletzt auch darauf beziehen, dass die Testverfahren in der postoperativen Testung bereits bekannt waren. Die Patienten wussten, dass die erlernten Wörter im RAVLT 1-3 dreimal hintereinander abgefragt wurden, und auch noch für den RAVLT erkennen und den RAVLT abrufen, genutzt wurden. Dies ermöglichte es den Patienten von vornherein zu versuchen sich die Wörter länger einzuprägen. Dieses Wissen war ihnen beim präoperativen Testdurchlauf vermutlich in der Bedeutung noch nicht präsent, sodass man in dieser Domäne von einem gewissen Lerneffekt ausgehen kann. Es ist bekannt, dass dieser Effekt sowohl bei Patienten mit chronisch neurologischen Erkrankungen, bei operativ versorgten Patienten, sowie bei freiwillig getesteten Probanden auftritt. Inwieweit das Zeitintervall zwischen den einzelnen Testungen

diesen Effekt minimiert ist bis jetzt jedoch noch unklar (Rasmussen et. al 2001).

Auch die kognitive Leistungsfähigkeit, sowie andere demographische Faktoren, verändern das Ausmaß des zu erwartenden Lerneffekts. Diese Diskrepanzen können mit der Verwendung einer Kontrollgruppe optimiert werden. (Mitrushina und Satz 1991; Rasmussen et al. 2001). Um den potentiellen Lerneffekt zu minimieren kam es zum Einsatz von Parallelversionen, sodass das Grundprinzip des RAVLT von den Patienten zwar wiedererkannt werden konnte, einzelne Wörter aber nicht erneut vorkamen. Eine weitere Möglichkeit zur Reduktion des Lerneffekts wird durch den Einsatz eines zweiten Untersuchers für die Nachuntersuchung gegeben (Prior and Chander 1982). Dies führt aber im Endeffekt wiederum zu einer unterschiedlichen Durchführung der beiden Testversionen und somit zu Ungenauigkeiten bei der Auswertung der präoperativen im Vergleich zu den postoperativen Ergebnissen. Zusammenfassend ist es also nicht möglich einen Lerneffekt ganzseitig auszuschließen. Durch die Hinzunahme einer Parallelversion, sowie einer Kontrollgruppe, kommt es aber zu einer Minimierung dieses Effekts.

In der Domäne *motorische Fähigkeiten*, die durch das Pegboard untersucht wurden, ließen sich nur leichte Unterschiede im Gruppenvergleich erkennen, die jedoch nicht signifikant aussagekräftig waren. Insgesamt zeigten die Patienten in diesem Teilbereich aber keine Verbesserung ihrer Leistung, sondern es ließ sich postoperativ in beiden Gruppen eine globale Leistungsverminderung nachweisen und somit eine Verschlechterung der feinmotorischen Fähigkeiten. Teilweise beklagten die Patienten postoperativ auch Kribbelparästhesien und Schmerzen in den Fingern, die dazu führten, dass die Feinmotorik verlangsamt war bzw. dass es teilweise zu einem Abbruch des Tests kam. Auch eine allgemeine Kraftlosigkeit in den Händen wurde von einigen Patienten als Ursache der schlechten Greiffähigkeit und Koordination der Finger angegeben.

Vom Ausmaß geringe Unterschiede zeigten sich auch im Vergleich der RIPC und Kontrollgruppe im Bereich der *Aufmerksamkeit*. Dennoch ließ sich in diesem Bereich eine große Anzahl an Patienten detektieren, die einen Leistungsabfall aufwiesen. Hierbei war das Ergebnis besonders im Bereich der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit (getestet durch den TMT) und der selektiven Aufmerksamkeit (getestet durch den Stroop-Test) im Vergleich zur präoperativen Messung reduziert. Demgegenüber steht eine kleinere Anzahl an Patienten, bei denen es postoperativ zu einer Verbesserung der Aufmerksamkeit kam. Auch andere Studien

zeigten einen Leistungsabfall der Patienten im Bereich der Aufmerksamkeit, der sich aber über einen Zeitspanne von 1 Jahr betrachtet wieder verbesserte (Guy et al. 1996). Auch ist bekannt, dass gerade emotionale Zustände wie Angst und Depression, die Aufmerksamkeitsleistung des Patienten stark beeinflussen. Bezogen auf das Ausmaß der durchgeführten Operationen und den damit einhergehenden präoperativen und postoperativen Maßnahmen, kann man davon ausgehen, dass beim Patienten sowohl präoperativ als auch postoperativ solche emotionalen Zuständen auftreten können. Obwohl der Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer POCD und dem Vorhandensein einer Depression noch nicht endgültig geklärt ist, wäre es möglicherweise dennoch sinnvoll, bei den beiden Testdurchläufen zusätzlich eine Untersuchung mit Hilfe von Depressions- und Angstinventaren durchzuführen (Rasmussen et al. 2001). Hierdurch könnte eine gezieltere Aussage der Aufmerksamkeitsleistung im Bezug zur gegebenenfalls vorhandenen POCD, unabhängig vom emotionalen Zustand des Patienten, getroffen werden.

In der vierten Domäne, der *exekutiven Funktion*, ließen sich im Gesamten auch keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen ermitteln. Dennoch zeigte auch hier der Vergleich der Mittelwerte der beiden Gruppen -zwischen präoperativ und postoperativ- eine starke Verminderung der Testergebnisse. Besonders betroffen ist hiervon der "Verbal Fluency 1" Test. Interessant hierbei wäre in einer langfristig angelegten Studie zu untersuchen, inwiefern sich die exekutive Funktion wieder verbessert. Studien berichten, dass ein Großteil der Patienten, 5 Jahre nach kardiochirurgischen Eingriffen, die größten Defizite im Bereich der exekutiven Funktionen aufweisen. (Newman et al. 2001; Stygall et al. 2003).

Im Ganzen betrachtet scheinen die Bereiche *motorische Fähigkeiten* und *exekutive Funktionen* am stärksten im postoperativen Verlauf beeinträchtigt zu sein. Insgesamt zeigte sich zwar tendenziell ein Vorteil für die RIPC, jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

#### **4.3. Beurteilung der POCD nach verschiedenen Definitionen**

Die POCD wurde in dieser Studie über 4 verschiedene Definitionen beschrieben:

Zunächst einmal an der Rate der Patienten, die es nicht geschafft hatten, den **MMST** mit  $\geq 24$  Punkten postoperativ zu bestehen. Dieser trifft eine grobe Aussage darüber, wie stark die kognitiven Funktionsverluste bei den Patienten waren. In diesem Zusammenhang zeigte sich,

dass sowohl in der RIPC, als auch in der Kontrollgruppe, 6% der Patienten betroffen waren und somit postoperativ starke kognitive Beeinträchtigungen aufwiesen. Dennoch stellt dieser Test nur ein grobes Screening-Verfahren zur Einschätzung einer kognitiven Einschränkung dar. Welche kognitiven Funktionen hierbei besonders betroffen sind kann nicht differenziert gemessen werden. Kritisch zu betrachten ist zusätzlich, dass der MMST einer großen Störanfälligkeit unterliegt, z.B. aufgrund nicht vorhandener Zeitangaben zur Bewältigung der Aufgaben bzw. Schmerzen oder diversen äußeren Störfaktoren, die durch den Klinikalltag bedingt sind. Auch findet keine Überprüfung der exekutiven Funktionen anhand des MMST statt. Zudem wird der soziale und demographische Status des Patienten nicht berücksichtigt, was zu geringeren bzw. erhöhten Punktzahlen führen kann (Rosa et al. 1993). Die Patienten, die den MMST nicht bestanden hatten, wurden in die weitere Auswertung nicht mit einbezogen.

In einer Studie legten *Rasmussen et al. 2001* eine Definition fest, um die POCD einheitlicher zu diagnostizieren, das sogenannte "**1 SD Kriterium**". Bis dahin war ein Vergleich zwischen verschiedenen Studien zum Thema POCD oftmals erschwert, da diese uneinheitliche Definitionen benutzten, welche die POCD über verschiedene Testverfahren interpretierten und zudem der Untersuchungszeitpunkt stark variierte. Das "1 SD Kriterium" geht davon aus, dass bei Auftreten einer Standardabweichung in mindestens 2 Domänen eine POCD beim Probanden vorhanden ist. Bezogen auf die vorliegenden Daten ist dies bei 72% der RIPC Patienten und 61% der Kontroll-Patienten der Fall. Somit lag nach dem "1 SD Kriterium" bei einem Großteil der Patienten, sowohl in der RIPC als auch in der Kontrollgruppe, eine POCD 5-7 Tage postoperativ vor. Die Inzidenz der POCD wird in der Literatur meist bei ca. 65% Prozent angegeben. Sie schwankt jedoch stark, je nach Untersuchungsvorgehen (Newman et al. 2001; Ramlawi et al. 2007). Demnach kann man sagen, dass die gemessenen Daten den bisherigen Studienlagen weitestgehend entsprechen, bzw. der gemessene prozentuale Anteil der betroffenen Patienten den anderer Studien sogar übertraf. Das „1 SD Kriterium“ erscheint allerdings ungenau, wenn man bedenkt, dass das Risiko besteht bei Patienten durch Zufall erst im postoperativen Test Defizite aufzufinden, die im präoperativen Test übersehen wurden und somit schnell "1 SD Verschlechterung" in einer Domäne auftreten kann. Zudem erhöht sich diese Gefahr mit der Anzahl der durchgeführten Tests der Testbatterie (Rasmussen et al. 2001). Um eine Reduktion dieses von *Rasmussen et al.* beschriebenen und kritisierten

Zufalls zu vermeiden, wurde in die vorliegende Studie eine Kontrollgruppe eingeführt, sowie eine hohe Anzahl an Patienten gewählt, sodass der Einfluss von zufällig präoperativ übersehenen Patientendefiziten minimiert wurde.

Um die Schwere der POCD weiter einzugrenzen und die hohe Anzahl der Patienten, welche aufgrund des oben genannten „1 SD Kriteriums“ als „POCD positiv“ eingestuft wurden, weiter zu differenzieren, wurden zusätzlich die Patienten untersucht, welche 1 SD in mindestens 3 Domänen aufwiesen. Der Anteil lag hierbei in der RIPC Gruppe bei 26% und in der Kontrollgruppe bei 33%. Dies zeigt, dass über ein Viertel der Patienten in stärkerem Ausmaß von einem neurokognitiven postoperativen Defizit betroffen waren. Zusätzlich geben die Daten einen Hinweis darauf, dass die ischämische Präkonditionierung einen positiven Einfluss auf die Schwere der POCD postoperativ haben könnte, da der Anteil der Patienten mit 1 SD Verschlechterung in der RIPC Gruppe unter dem der Kontrollgruppe liegt. Der Unterschied ist statistisch jedoch nicht signifikant.

Als letztes eingesetztes Kriterium zur Bewertung einer POCD diente der **z-Score**. Er stellt die Gesamtauswertung aller Domänen bzw. aller Testergebnisse dar. Hierbei sei anzumerken, dass dadurch das Bewerten von spezifischen Funktionsverlusten nicht mehr möglich und die Gesamtauswertung sehr stark vereinfacht wird, ähnlich wie beim MMST. Dennoch ermöglicht der z-Score einen sehr übersichtlichen Vergleich zwischen POCD und Kontrollgruppe. Laut Definition von *Rasmussen et al.* liegt eine POCD vor, wenn der z-Score in 2 Domänen über 2 und als Gesamtscore auch über 2 liegt (Rasmussen et al. 2001). Bei der Auswertung der eigenen Daten ergab sich hierbei in keiner Domäne ein z-Score von 2 und der Gesamt-z-score lag in der RIPC Gruppe bei 0 (0-0,6) und in der Kontrollgruppe bei 0 (0-0,7). Dies bedeutet, dass es zumindest anhand der z-Score Definition weder in der RIPC noch in der Kontrollgruppe zum Auftreten einer relevanten POCD gekommen ist und es keine aussagekräftigen Veränderungen im Vergleich zwischen postoperativer und präoperativer Testung gibt. Desweiteren konnte auch ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht verzeichnet werden. Ein Vergleich mit anderen Studien erschwert sich dadurch, dass die Grenzen des z-Scores, bei denen es zum Auftreten einer POCD kommt, unterschiedlich festgelegt werden. *Moller et al.* beschrieben in einer großangelegten Langzeitstudie eine POCD bei einem z-Score von über 1,96. Hierbei zeigten sich eine Woche postoperativ bei 25,8% der Patienten kognitive Funktionseinbußen. Diese hohe Anzahl der betroffenen Patienten lässt sich zum einen in der hohen Anzahl älterer Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden begründen, zum anderen war aber auch keine ausreichend

adäquate Kontrollgruppe zu verzeichnen (Moller et al. 1998). Eine strengere Definition legten *Guy et al.* in einer prospektiven Studie zur Untersuchung der POCD nach aortocoronarer Bypass-Operation fest. Hierbei deutete ein z-Score von 0,5 auf eine signifikante neurokognitive Einschränkung hin. Eine neurokognitive Verbesserung ließ sich bei einem z-Score von -0,5 ableiten. Die Studie wies präoperativ einen mittlere z-Score von 0,339 und postoperativ von 0,081 auf, sodass es bei Betrachtung einzelner Domänen, bei bis zu 30% der Patienten zum Auftreten einer POCD eine Woche postoperativ kam (Guy et al. 1997). Bezogen auf das vorliegende Patientenkollektiv und die daraus resultierenden Ergebnisse, würde eine Festlegung des z-score bei 0,5 in Teilbereichen wie dem "Verbal fluency Test" einen aussagekräftigen z-score und damit eine signifikante Verschlechterung ergeben. Beim Vergleich mit der Definition nach *Rasmussen et al.* mit einer Grenzsetzung des z-Score bei 2, als Begründung für eine POCD, würden sich in der Studie von *Guy et al.* keine kognitiven Funktionseinbußen bei den Patienten nachweisen lassen, sodass sich schließlich die Frage stellt, welcher Grenzwert beim z-Score letztendlich sinnvoll erscheint. In diesem Kontext berichten mehrere Studien, dass der befürchtete Lerneffekt, der auch einen weitgehenden Einfluss auf die Höhe des z-Score hat, bei einer jüngeren Studienpopulation <75 Jahre, weitestgehend ausgeschlossen werden kann, sodass eine Festlegung des z-Score von 0,5 als Grenzwert als angemessen betrachtet werden sollte (Mitrushina und Satz 1991; Schaie 1989). Abschließend müsste jedoch in Studien mit einem größerem Patientenkollektiv nachgewiesen werden, welche Definition des z-Score als Standard festgelegt werden sollte.

#### **4.4. Kritik und Limitation der Studie**

Die zahlreichen Ausschlusskriterien führten zwar dazu, dass eine sehr homogene Gruppe von Patienten in die Studie eingeschlossen wurde, jedoch keine schwerstkranken Patienten, die von unterschiedlichen Vorerkrankungen betroffen waren. Es ist bekannt, dass gerade Patienten mit zerebralen, vaskulären, renalen und kardialen Vorerkrankungen häufig von einer postoperativen POCD betroffen sind (Paparella et al. 2006; Lu et al. 2008; Eagle et al. 2004). Der Anteil an Patienten mit einem arteriellen Hypertonus, Hypercholesterinämie sowie Z.n. älterem Myokardinfarkt war in der RIPC-Gruppe signifikant höher. Diesem höheren Anteil an Patienten mit relevanten kardiovaskulären Begleiterkrankungen könnte ein potentieller positiver Interventionseffekt durch die Präkonditionierung entgegengestanden haben. Spannend wäre hierbei gegebenenfalls in weiteren Untersuchungen zu differenzieren,



inwieweit die einzelnen Grunderkrankungen Einfluss auf die postoperative neurokognitive Leistung und vor allem auf einen Therapieeffekt der RIPC haben.

Desweiteren ist zu bedenken, dass Patienten mit vorbestehenden kognitiven Einschränkungen ausgeschlossen wurden. Bei ihnen wäre ein operationsbedingter ischämischer Effekt auf ihre kognitive Leistungsfähigkeit am ehesten zu erwarten. Gerade diese Hochrisikopatienten würden wiederum von einem potentiell positiven Therapieeffekt profitieren.

Weitere Faktoren könnten einen Einfluss auf die Testergebnisse gehabt haben: Das Vorhandensein von präoperativen Stressoren wie Angst, Depression, sowie andere emotionale Zustände, könnten die Konzentration und kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten präoperativ verändert haben.

Überdies hinaus wirkte sich der gesamte perioperative Ablauf, und auch das chirurgische Operationsergebnis, auf das individuelle Empfinden und somit auch die neurokognitive Leistung des Patienten aus.

Sicherlich spielte auch die Motivation des einzelnen Patienten eine relevante Rolle beim neurokognitiven Testergebnis. Patienten, die eine weitere Studienteilnahme beim postoperativen Test abgelehnt hatten, bzw. bei denen wegen verzögerter Genesung eine vorzeitige Verlegung auf eine Intensivstation in ein peripheres Krankenhaus stattgefunden hatte, sodass der Test nicht durchgeführt werden konnte, könnten eher eine weniger motivierende Einstellung gegenüber der Studie und ggf. sogar eine schlechtere neurokognitive Funktion gehabt haben. Dies betraf insgesamt 26 Patienten, was leider eine Reduktion der Power der Studie leider mit sich zog. Hierbei ist allerdings letztendlich nicht vorhersehbar, ob diese Patienten einen besseren bzw. schlechteren Verlauf gezeigt hätten. Wahrscheinlich ist jedoch eher, dass es hierdurch zu einem positiven Selektionsbias kam, da schlechte Patienten verlegt wurden bzw. die Studienteilnahme eher ablehnten und nur die Patienten mit besserem postoperativen Verlauf an der weiteren Studienteilnahme beteiligt waren. Der Einfluss der unterschiedlichen Operationsarten (Aortocoronare-Bypassoperation, Aortenklappenersatz, Ascendensersatz sowie Kombinationsoperation) ließ sich auf das Ausmaß der POCD in dieser Studie nicht vorhersagen.

#### **4.5. Ausblick**

Trotz des Vergleichs der beiden Gruppen und Testung auf Homogenität der demographischen Daten müsste zusätzlich weiter untersucht werden, inwieweit Vorerkrankungen und demographische Faktoren, hierbei insbesondere das Alter, da dies einen der größten Risikofaktoren für das Auftreten einer POCD darstellt, Einfluss auf die postoperative Leistung haben. Auch müsste zusätzlich der Verlauf der POCD weiter untersucht werden. Hierbei ist seit längerem bekannt, dass Faktoren wie die Anästhesie, Schlafdefizite und weitere operativ bedingte Stressoren (z.B. Schmerz), die Studienergebnisse verzerren können (Newman et al. 2007; Wilkinson 2006). Hierzu sollten zusätzliche Testungen im Verlauf der Rehabilitation des Patienten und nach Abschluss der kompletten Behandlung stattfinden.

Um letztendlich eine bessere Power und eine differenziertere Aussagekraft der Studie zu erreichen, ist die Untersuchung einer umfassenderen und heterogeneren Patientengruppe notwendig. Dies erfolgt gerade im Rahmen einer prospektiven, multizentrischen, doppelblinden, kontrollierten klinischen Studie.

(siehe: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01067703?term=meybohm&rank=2>)

## 5. Zusammenfassung

Nach kardiochirurgischen Eingriffen unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) treten, besonders bei multimorbiden Patienten, gehäuft ischämisch bedingte neurologische Funktionsstörungen auf, die sich in 1-4% der Fälle als ischämischer Infarkt, aber wesentlich häufiger als postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) darstellen. Dabei reicht die Spannweite von fast unmerklichen kognitiven Ausfällen, über psychologische Veränderungen, bis hin zum lang anhaltenden Verlust von kognitiven Fähigkeiten. Die Funktionseinschränkungen umfassen das Gedächtnis-, die Lern-, und die Konzentrationsfähigkeit, sowie die Aufmerksamkeit und die Feinmotorik. Durch die zunehmende Anzahl an kardiochirurgischen Interventionen erstreckt sich die Problematik nicht nur auf die persönliche Ebene des Patienten, sondern hat auch große ökonomische Bedeutung. Bisher publizierte Studien geben erste Hinweise darauf, dass die ischämische Präkonditionierung an weiter entfernten Organen einen positiven Einfluss auf die ischämische Toleranz des Zielorgans hat. Dennoch weicht die derzeitige Datenlage hinsichtlich der potentiellen Relevanz des Verfahrens im klinischen Alltag voneinander ab. Zudem liegen noch keine Studien vor, die den Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung prospektiv, randomisiert und kontrolliert bei Patienten mit einem komplexen herzchirurgischen Eingriff (ACB, AKE, Mitralklappenersatz oder -rekonstruktion, Aorta ascendens- Ersatz oder Kombinationseingriff) auf die postoperative neurokognitive Dysfunktion untersucht haben.

Die vorliegende Arbeit sollte klären, inwiefern sich der Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung (RIPC) auf die postoperative neurokognitive Leistung von Patienten nach elektiven kardiochirurgischen Eingriffen, unter Verwendung der HLM, auswirkt.

124 Patienten wurden insgesamt in die Studie eingeschlossen, 62 Patienten in die RIPC und 62 Patienten in die Kontrollgruppe. Bei den Patienten wurde absichtlich eine wiederholte Ischämie am Oberarm, bestehend aus vier Fünf-Minuten-Zyklen, mit Hilfe einer Blutdruckmanschette induziert. Zusätzlich fand eine Testung der neurokognitiven Funktionen präoperativ und 5-7 Tage postoperativ statt. Die erhobenen Werte wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen. Mit Hilfe einer neurokognitiven Testbatterie erfolgte die Untersuchung einzelner kognitiver Funktionen der Patienten. Eine grobe Orientierung auf das Vorliegen einer POCD wurde über den Mini-Mental-Status Test detektiert. Desweiteren wurden die rohen Testergebnisse der einzelnen Patienten analysiert und miteinander

verglichen. Um einzelne kognitive Bereiche besser beurteilen zu können, wurde die Testbatterie noch in 4 Domänen gegliedert: Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Feinmotorik und exekutive Funktion. Die einzelnen Domänen wurden mit Hilfe des "1 SD Kriteriums" und des "z-Score" untersucht.

Zunächst erfolgte die Beurteilung der Ergebnisse anhand des Mini-Mental-Status-Test (MMST). Hiermit ließ sich feststellen, dass 6% der Patienten sowohl der RIPC, als auch der Kontrollgruppe große neurokognitive Defizite aufwiesen und nicht am postoperativen Test teilnehmen konnten. Im Weiteren wurden mit Hilfe des "1SD Kriteriums" zunächst die Patienten ausgewertet, welche eine Standardabweichung in 2 Domänen aufwiesen. Der Anteil lag bei 72% der RIPC und 61% der Kontrollpatienten. Um die Schwere der POCD weiter einzugrenzen wurden die Patienten ermittelt, welche eine Standardabweichung in mindestens 3 Domänen aufzeigten. Dies waren in der POCD Gruppe 26% und in der Kontrollgruppe 33%. Hierbei ist zu vermerken, dass bei über einem Viertel der Patienten eine stärkere kognitive Leistungseinschränkung postoperativ vorlag. Es bestanden aber keine signifikanten Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen. Als letztes wurde der z-Score ermittelt. Bei der Datenauswertung ergab sich in keiner Domäne ein z-Score über 2 und der Gesamt-z-score lag in beiden Gruppen bei 0, was zumindest anhand der gewählten z-Score Definition in keiner Gruppe für das Vorliegen einer relevanten POCD sprach. Bei genauerer Betrachtung der einzelnen Domänen ließ sich im Bereich Gedächtnis ein geringer, signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen herstellen, dennoch zeigte sich insgesamt sogar eine Verbesserung der Gedächtnisleistung postoperativ. Im Bereich der motorischen Fähigkeiten, der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen. In den Bereichen motorische Fähigkeiten und exekutive Funktionen zeichneten sich die stärksten Leistungseinbußen ab. Abschließend zeigte sich zwar tendenziell ein Vorteil für die RIPC Gruppe, jedoch kam es zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Gruppen.

Zusammenfassend erwies sich die Differenz zwischen den beiden Gruppen durch die Fern-Präkonditionierung nicht so ausgeprägt wie erwartet. Nur in einzelnen Teilbereichen ließ sich ein signifikanter Unterschied vermerken. Dennoch ist zu bedenken, dass gerade Patienten mit zerebralen, vaskulären, renalen und kardialen Vorerkrankungen, bei denen das Risiko einer postoperativen POCD erhöht ist, ausgeschlossen wurden. Auch ist seit längerem bekannt, dass Faktoren wie die Anästhesie, Schlafdefizite und weitere operativ bedingte Stressoren, die Studienergebnisse verzerren können, sodass im Weiteren untersucht werden müsste, inwiefern

diese Faktoren das Auftreten einer POCD beeinflussen. Um letztendlich eine bessere Power und eine differenziertere Aussagekraft der Studie zu erreichen, ist die Untersuchung einer umfassenderen und heterogeneren Patientengruppe notwendig. Aus diesem Grund erfolgt zur Zeit eine Weiterführung der Thematik innerhalb einer prospektiven, multizentrischen, doppelblinden , kontrollierten klinischen Studie.

## 6. Literaturverzeichnis

Bedford PD (1955): Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 2, 257-263

Bein B, Renner J, Caliebe D, Scholz J, Paris A, Fraund S, Zaehle W, Tonner PH (2005): Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg*, 100(3),610-616.

Bloomfield P, Bradbury A, Grubb N.R., Newby D.E. (2006): Cardiovascular Disease. In: Davidson's principles and practice of medicine, Nicki R. Colledge, Sir Stanley Davidson, Brian R. Walker, 579-580, Elsevier, Churchill Livingstone

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

Boodhwani M, Rubens FD, Wozny D, Rodriguez R, Alsefaou A, Hendry PJ, Nathan HJ (2006): Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation*,114(1 Suppl), 461-466.

Bowie C, Harvey P (2006): Administration and interpretation of the Trail Making Test. *Nature Protocol*, 1, 2277 - 2281

Cheung MM, Kharbanda RK, Konstantinov IE, Shimizu M, Frndova H, Li J, Holtby HM, Cox PN, Smallhorn JF, Van Arsdell GS, Redington AN (2006): Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans. *J Am Coll Cardiol*, 47(11), 2277-2282

Cohn L.H. (2004): Fifty Years of Open-Heart Surgery. *Circulation*, 107, 2168-2170

Cremer J (2006): Koronarchirurgie noch besser als ihr Ruf. Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, DGTHG, Online zu finden unter:  
[http://www.dgthg.infoworks.de/downloads/presse\\_pressemappe\\_200206.pdf](http://www.dgthg.infoworks.de/downloads/presse_pressemappe_200206.pdf)

De Hert SG (2006): Outcome after cardiovascular surgery: where do we stand? Current opinion in anaesthesiology, 21(1), 47-49.

Doddakula K, Al-Sarraf N, Gately K, Hughes A, Tolan M, Young V, McGovern E (2007): Predictors of acute renal failure requiring renal replacement therapy post cardiac surgery in patients with preoperatively normal renal function. Cardiovasc Thorac Surg, 6(3), 314-318

Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, Hart JC, Herrmann HC, Hillis LD, Hutter AM, Jr., Lytle BW, Marlow RA, Nugent WC, Orszulak TA (2004): ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). Circulation, 110(14), 340-437

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975): Mini-mental state. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res., 12(3), 189-198

Gaunt ME, Ali ZA, Callaghan CJ, Lim E, Ali AA, Nouraei SA, Akthar AM, Boyle JR, Varty K, Kharbanda RK, Dutka DP (2007): Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. Circulation, 116(11 Suppl), 98-105

Gottesman, RF, Wityk, RJ (2006): Brain injury from cardiac bypass procedures. Seminars in Neurology, 26 (4), 432-439

Grimm M, Czerny M, Haider D, Kilo J, Wolner E, Zimpfer D (2002): Stellenwert der Herz-Lungen-Maschine in der modernen Bypasschirurgie, Journal für Kardiologie – Austrian Journal of Cardiology, 9 (1-2), 25-29

Gummert J.F., Funkat A.(2008): Erläuterungen und Kommentar zur aktuellen DGTHG-Leistungsstatistik (Verfahrensjahr 2007). Zeitung für Herz- Thorax- Gefäßchirurgie 22(6), 329-330

Guy M. McKhann, MD, Maura A. Goldsborough, MSN, Louis M. Borowicz, Jr, MS, Ola A. Selnes, PhD, E. David Mellits, ScD\*, Cheryl Enger, PhD, Shirley A. Quaskey, BS, William A. Baumgartner, MD, Duke E. Cameron, MD, R. Scott Stuart, MD, Timothy J. Gardner, MD (1997): Cognitive Outcome After Coronary Artery Bypass: A One-Year Prospective Study. *Ann Thorac Surg*, 63, 510-515

Hake U., Dahm M., Böning A., Massoudy P., Schmitz C., Tzanova I. (2007): Koronaroperationen ohne Herz-Lungen-Maschine, *Dtsch Arztebl* 104(30), 2127–2132

Hammeke TA, Hastings JE. (1988): Neuropsychologic alterations after cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 96, 326–331

Hausenloy DJ, Yellon DM. (2008): Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res.*, 79(3), 377-86

Hausenloy DJ, Mwamure PK, Venugopal V, Harris J, Barnard M, Grundy E, Ashley E, Vichare S, Di Salvo C, Kolvekar S, Hayward M, Keogh B, MacAllister RJ, Yellon DM. (2007): Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial. *Lancet*, 370(9587), 575-579

Hoole SP, Heck PM, Sharples L, Khan SN, Duehmke R, Densem CG, Clarke SC, Shapiro LM, Schofield PM, O'Sullivan M, Dutka DP. (2009): Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation* 119(6), 820-7

Hogue, Charles W. Jr., M.D.\*; Sundt, Thoralf III, M.D.†; Barzilai, Benico M.D.‡; Schechtman, Kenneth B. Ph.D. Dávila-Román, Victor G. M.D. (2001): Cardiac and Neurologic Complications Identify Risks for Mortality for Both Men and Women Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesiology*, 95 (5), 1074-1078



Hogue CW, Lillie R, Hershey T, Birge S, Nassief AM, Thomas B, Freedland KE. (2003): Gender influence on cognitive function after cardiac operation. *Ann Thorac Surg.* 76(4), 1119-1125.

Iglesias-Garriz I, Corral F, Rodriguez MA, Garrote C, Montes M, Sevillano E. (2001): Preinfarction angina elicits greater myocardial viability on reperfusion after myocardial infarction: a dobutamine stress echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol*, 37(7), 1846-1850

Ishtiaq A. Rahman, MRCS; Jorge G. Mascaro, MD, FRCS; Rick P. Steeds, MD, FRCP; Michael P. Frenneaux, MD, FRCP; Peter Nightingale, PhD; Peter Gosling, PhD, FRCPATH; Peter Townsend, FRCA; John N. Townend, MD, FRCP; David Green, FRCA; Robert S. Bonser, MD, FRCP, FRCS (2010): Remote Ischemic Preconditioning in Human Coronary Artery Bypass Surgery From Promise to Disappointment? *Circulation*, 122, 53-59

Johnson T., Monk T., Rassmussen Ls. et al. (2002): Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients *Anaesthesiologie*, 96 (6), 1351-1357

Kloner RA, Jennings RB. (2001): Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation*, 104(24), 2981-2989 and Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. *Circulation*, 104(25), 3158-3167

Konstantinov IE, Arab S, Kharbanda RK, Li J, Cheung MM, Cherepanov V, Downey GP, Liu PP, Cukerman E, Coles JG, Redington AN. (2004): The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*, 2 19(1), 143-150

Lassnigg A, Schmid ER, Hiesmayr M, Falk C, Druml W, Bauer P, Schmidlin D. (2008): Impact of minimal increases in serum creatinine on outcome in patients after cardiothoracic surgery: do we have to revise current definitions of acute renal failure? *Crit Care Med.* 36(4), 1129-1137

Lu JC, Shaw M, Grayson AD, Poullis M, Pullan M, Fabri BM. (2008): Do beating heart

techniques applied to combined valve and graft operations reduce myocardial damage?  
*Interact. Cardiovasc Thorac Surg.* 7(1), 111-115

Marcantonio MD, SM<sup>1</sup>Timothy Ta MD<sup>3</sup>, Duthie MD<sup>3</sup>, Neil M. Resnick MD (2002): Delirium Severity and Psychomotor Types: Their Relationship with Outcomes after Hip Fracture Repair. *Journal of the American Geriatrics Society*, 50(5), 850–857

Marshall, J. C. (2001): Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome, *Crit Care Med*, 29(7), 99-106

Mitrushina M, Satz P. (1991): Effect of repeated administration of neuropsychological test battery in the elderly. *J Clin Psychol* , 47, 790–801

Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, Van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS (1998): Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351, 857-861

Moncayo J, de Freitas GR, Bogousslavsky J, Altieri M, van Melle G. (2000): Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology*, 54, 2089–2094

Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA. (1995): Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.*, 59(5), 1289-1295

Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA. (2001): Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *The New England journal of medicine*, 344(6), 395-402

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

Newman S, Stygall J, Hirani S, et al. (2007): Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology*, 106, 572–590

Paparella D, Mickleborough LL, Carson S, Ivanov J. (2003): Mild to moderate mitral regurgitation in patients undergoing coronary bypass grafting: effects on operative mortality and long-term significance. *Ann Thorac Surg.*, 76(4), 1094-1100

Patel RL, Turtle MR, Chambers DJ, James DN, Newman S, Venn GE. (1996): Alpha-stat acid-base regulation during cardiopulmonary bypass improves neuropsychological outcome in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 111, 1267–1279

Pegg TJ, Selvanayagam JB, Karamitsos TD, Arnold RJ, Francis JM, Neubauer S, Taggart DP.(2008): Effects of off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting on early and late right ventricular function. *Circulation*, 117(17), 2202-2210

Phillips Bute B, Mathew J, Blumenthal JA, Welsh-Bohmer K, White WD, Mark D, Landolfo K, Newman MF (2003): Female gender is associated with impaired quality of life 1 year after coronary artery bypass surgery. *Psychosom Med.*, 65(6), 944-51

Prior FN, Chander P.(1982): Air as a vaporizing gas. Cognitive functions in elderly patients undergoing anaesthesia. *Br J Anaesth*, 54, 1207–1211

Radtke M, Franck, M, Schneider, A, Luetz, M, Seeling, A, Heinz, K, D. Wernecke and C. D. Spies (2008): Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room *Br. J. Anaesth*, 101(3), 338-343

, Mascaro

Rahman IA JG, Steeds RP, Frenneaux MP, Nightingale P, Gosling P, Townsend P, Townend JN, Green D, Bonser RS. (2010): Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment? *Circulation*, 14 (122), 53-59

Ramlawi B, Otu H, Rudolph JL, Mieno S, Kohane IS, Can H, Libermann TA, Marcantonio ER, Bianchi C, Sellke FW.(2007): Genomic expression pathways associated with brain injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg.*, 134(4), 996-1005

Rasmussen LS, Larsen K, Houx P, Skovgaard LT, Hanning CD, Moller JT; ISPOCD group (2001): The International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand.*, 45(3), 275-89.

Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham SH, Ley C.(1996): Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*, 335, 1857-1863

Rosa M. Crum, MD, MHS; James C. Anthony, PhD; Susan S. Bassett, PhD; Marshal F. Folstein, MD (1993): Population-Based Norms for the Mini-Mental State Examination by Age and Educational Level. *JAMA*, 269, 2386-2391

Rosner MH, Okusa MD.(2006): Acute kidney injury associated with cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol.*, 1(1), 19-32

Salenger Ri, Gammie J Si , Vander Salm T Ji .(2003): Postoperative Care of Cardiac Surgical Patients. In: Cohn LH, Edmunds LH Jr, eds. *Cardiac Surgery in the Adult*. 439-469, McGraw-Hill, New York

Schaie KW.(1989): Individual differences in rate of cognitive change in adulthood. In: Bengtson VL, Schaie KW, eds. *The course of later life: research and reflections*. 65-86, Springer, New York

Smith PL, Treasure T, Newman SP, Joseph P, Ell PJ, Schneidau A, HarrisonMJ. (1986): Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *Lancet*, 1, 823-825

Stallwood MI, Grayson AD, Mills K, Scawn ND. (2004): Acute renal failure in coronary artery bypass surgery: independent effect of cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg.* 77(3), 968-972

Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung Nr.344 vom 15.09.2009 „Herz-/Kreislauf-Erkrankungen sind die häufigste Todesursache“ zu finden unter [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/09/PD09\\_\\_344\\_\\_232.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2009/09/PD09__344__232.psml) (Stand: 2.8.2010 21:32)

Statistisches Bundesamt, Pressemitteilung Nr.288 vom 06.07.2004, „Jeder sechste Euro im Gesundheitswesen für Herz-Kreislauf-Erkrankungen“ zu finden unter [http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/03/PD07\\_\\_130\\_\\_231.psml](http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/2007/03/PD07__130__231.psml) (Stand: 2.8. 2010 21:35)

Sellke FW, DiMaio JM, Caplan LR, Ferguson TB, Gardner TJ, Hiratzka LF, Isselbacher EM, Lytle BW, Mack MJ, Murkin JM, Robbins RC. (2005): Comparing on-pump and off-pump coronary artery bypass grafting: numerous studies but few conclusions: a scientific statement from the American Heart Association council on cardiovascular surgery and anesthesia in collaboration with the interdisciplinary working group on quality of care and outcomes research. *Circulation*, 111(21), 2858-2864

Selvanayagam JB, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Kardos A, Neubauer S, Taggart DP. (2004): Effects of off-pump versus on-pump coronary surgery on reversible and irreversible myocardial injury: a randomized trial using cardiovascular magnetic resonance imaging and biochemical markers. *Circulation*, 109(3), 345-350

Silverstein Jeffrey H., M.D., Timberger Matthew, B.A., et al. (2007): Central Nervous System Dysfunction after Noncardiac Surgery and Anesthesia in the Elderly, *Anesthesiology*, 106, 622-628

Smith RJ, Roberts NM, Rodgers RJ, Bennett S (1986): Adverse cognitive effects of general anaesthesia in young and elderly patients. *Int Clin Psychopharmacol*, 1, 253-9

Solomon SD, Anavekar NS, Greaves S, Rouleau JL, Hennekens C, Pfeffer MA. (2004): Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling. *J Am Coll Cardiol.*, 43(9), 1511-1514

Stygall J.,Newman S.P.,Fitzgerald G.,Steed L.,Mulligan K. and Arrowsmith J.E., et al (2003): Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychology*, 22, 579-586.

Symons JA, Myles PS (2006): Myocardial protection with volatile anaesthetic agents during coronary artery bypass surgery: a meta-analysis. *Br J Anaesth.*, 97(2), 127-136

Taggart DP, Westaby S (2001): Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin. Cardiol.*, 16, 271–6

Tomai F, Crea F, Chiariello L, Gioffre PA. (1999): Ischemic preconditioning in humans: models, mediators, and clinical relevance. *Circulation*, 100(5), 559-563

Venugopal V, Hausenloy DJ, Ludman A, Di Salvo C, Kolvekar S, Yap J, Lawrence D, Bognolo J, Yellon DM. (2009): Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*, 95(19), 1567-71

Wang Y, Sand P (2007): The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive Dysfunction. *Am J Geriatric Psychiatry*, 50, 50-53

Weih M, Kallenberg K, Bergk A, Dirnagl U, Harms L, Wernecke KD, Einhüpl KM. (1999): Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*, 30, 1851-1854

Wilkinson HA.(2006): Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 59,1152

Winblad P, Palmer K, Kivipelto M, et al. (2004): Mild cognitive impairment-beyond controversies, towards a consensus: Report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. *J Intern Med*, 256, 240-246

Yehia M, Collins JF, Beca J.(2005): Acute renal failure in patients with pre-existing renal dysfunction following coronary artery bypass grafting. *Nephrology* 10(6), 541-543

Zimpfer D, MD, Czerny M, MD, Vogt F, MD, Schuch, P MS, Kramer L, MD, Wolner E, MD, PhD, and Grimm M, MD Departments of Cardiothoracic Surgery and Internal Medicine, University of Vienna, Vienna, Department of Cardiac Surgery, University of Innsbruck, Innsbruck, Austria (2004): Neurocognitive Deficit Following Coronary Artery Bypass Grafting: A Prospective Study of Surgical” Patients and Nonsurgical Controls. *Ann Thorac Surg* 78,513–519

## 7. Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung</b>	<b>Seite</b>
Abbildung 1a-1d: Box-Plot Diagramme der einzelnen Domänen	34

## 8. Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle</b>	<b>Seite</b>
Tabelle 1 : Anzahl der unterschiedlichen Operationsverfahren	13
Tabelle 2 : Demographische und klinische Daten	22
Tabelle 3 : Gesamtauswertung MMST	23
Tabelle 4 : Gründe für nicht vorhandenen/nicht bestanden MMST 1 Woche postoperativ	24
Tabelle 5 : Kolmogrov-Smirnov-Test zum Ermitteln der Normalverteilung der präoperativen neurokognitiven Tests	25
Tabelle 6 : Gegenüberstellung der beiden Gruppen-präoperativ	26
Tabelle 7 : Gegenüberstellung der beiden Gruppen-postoperativ	27
Tabelle 8 : Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Tests bei bei RIPC und Kontrollpatienten	29
Tabelle 9 : Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Domänen und in der Gesamtbetrachtung bei RIPC- und Kontrollpatienten	30
Tabelle 10: z-Score und Gesamt-z-Score	32
Tabelle 11: Verschiedene Definitionen von neurokognitiver Verschlechterung	35



## 9. Abkürzungsverzeichnis

ACB	Aortocoronare-Bypassoperation
AKE	Aortenklappenersatz
CCS	Canadian Cardiovascular Society
COPD	chronic obstructive lung disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung)
DSST	Digit Symbol Substitution Test
FEV1	Forced Expiratory Volume in 1 second (Einsekundenkapazität)
HLM	Herz-Lungen-Maschine
MKE	Mitralklappenersatz
MKR	Mitralklappenrekonstruktion
MMST	Mini-Mental-Status-Test
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
POCD	postoperativ kognitive Dysfunktion
RAVLT	Rey's Auditorial Verbal Learning
RIPC	ischämische Fern-Präkonditionierung

## 10. Danksagung

Auf diesem Wege möchte ich mich bei allen bedanken, die an der Vollendung dieser Arbeit beteiligt waren.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm für seine hervorragende Betreuung und seine Geduld, die er mir trotz Belastung in Klinik und Forschung immer entgegenbrachte. Auch für seine Hilfsbereitschaft und seine zahlreichen Anregungen sowohl während der Datenerhebung, als auch beim Niederschreiben der Arbeit, bin ich ihm zu großem Dank verpflichtet.

Herrn Prof. Dr. med. Berthold Bein, stellvertretender Direktor der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin, gilt mein Dank für die Unterstützung bei der Betreuung der Patienten im OP-Bereich.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer, Direktor der Klinik für Herz-, und Gefäßchirurgie, seinem gesamten Team sowie dem Pflegepersonal der Stationen A4, A5 und A6 für die tolle Zusammenarbeit auf den peripheren Stationen, bei der Patientenrekrutierung und auch der Nachsorge der Patienten.

Außerdem bedanke ich mich bei Moritz Jonigkeit, Fabian Lauer, Daniela Maahs, Sonja Schröder und Torben Schütt für die angenehme Atmosphäre und die gute Zusammenarbeit.

Ein weiterer besonderer Dank gilt allen Patienten, die freiwillig an der Studie teilgenommen haben. Ohne sie wäre diese Studie erst gar nicht möglich gewesen.

## 11. Lebenslauf

**Name:** Möllers

**Vorname:** Isabell

**Geburtsdatum:** 29.07.1985

**Geburtsort:** Hamm-Heessen

**Staatsangehörigkeit:** deutsch

### Schulbildung:

1992-1993 Eichendorff-Grundschule in Rheda-Wiedenbrück

1993-1996 Martins-Grundschule in Beckum

1996-2005 Albertus-Magnus-Gymnasium in Beckum

2005 Allgemeine Hochschulreife

### Studium:

2005-2007 Humanmedizin WWU

2007 Physikum

seit 2008 Humanmedizin an der CAU

### Praktisches Jahr:

30.08.2010-19.12.2010 Universitätsklinikum Kiel (Psychiatrie)

20.12.2010-04.10.2011 Diakonissenanstalt Flensburg (Chirurgie)

11.04.2011-31.07.2011 Diakonissenanstalt Flensburg (Innere)

**Seit Januar 2009:** Arbeit an meiner Dissertation im Rahmen der RIP-Heart-Studie bei Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin der Christian-Albrechts-Universität Kiel.

**Veröffentlichungen:** Meybohm P, Cremer J, Becher T, Jonigkeit M, Schuett T, Maahs D, Möllers I, Zacharowski K, Steinfath M, Bein B (2010) Ischämische Remote Präkonditionierung- Eine neue Option zur perioperativen Organprotektion bei herzchirurgischen Patienten? Anästhesiologie und Intensivmedizin 51, 411

## **12. Eidesstattliche Erklärung**

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Einfluss der ischämischen Remote-Präkonditionierung auf die neurokognitive Funktion in der frühen postoperativen Phase bei herzchirurgischen Patienten -eine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie" in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin unter der Leitung von Priv.-Doz. Dr. med. Patrick Meybohm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.