

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 Fern-Präkonditionierung auf die
neurokognitive Funktion drei Monate postoperativ bei
herzchirurgischen Patienten–
eine prospektiv randomisierte kontrollierte Pilotstudie**

Inauguraldissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
vorgelegt von

DANIELA CÉCILE MAAHS

aus Hamburg

Kiel 2012

1. Berichtstatter: PD Dr. med. Patrick Meybohm

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Markus Steinfath

Tag der mündlichen Prüfung: 18.07.2013

Die wahre Kunst der Erinnerung ist die Kunst der Aufmerksamkeit.

(Samuel Johnson)

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| Abkürzungsverzeichnis | 6 |
| Abbildungsverzeichnis: | 7 |
| Tabellenverzeichnis: | 8 |
| Projektbezogene Publikationen | 9 |
| 1. Einleitung | 10 |
| 1.1 Herzchirurgie – Fluch oder Segen? | 10 |
| 1.2 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) | 12 |
| 1.3 Präkonditionierungsverfahren | 14 |
| 1.4 Fragestellung | 16 |
| 2. Material und Methoden | 17 |
| 2.1 Gesamtkollektiv | 17 |
| 2.2 Ein-/Ausschlusskriterien | 18 |
| 2.3 Neurokognitive Testbatterie | 19 |
| 2.4 Narkose | 22 |
| 2.5 Präkonditionierung | 22 |
| 2.6 Management der Herz-Lungen-Maschine (HLM) | 23 |
| 2.7 Statistische Auswertung | 24 |
| 2.8 Definition des neurokognitiven Defizits | 25 |
| 3. Ergebnisse | 26 |
| 3.1 Daten des Patientenkollektivs | 26 |
| 3.2 Mini-Mental-State-Test prä- und postoperativ nach 3 Monaten | 28 |
| 3.3 Überprüfung der Normalverteilung präoperativ | 29 |
| 3.4 Auswertung des präoperativen Tests und des postoperativen Tests nach 3 Monaten | 31 |
| 3.5 z-Score | 33 |
| 3.6 Verbesserung/Verschlechterung in den Domänen – 1 SD Kriterium | 35 |

| | |
|--|-----------|
| 4. Diskussion | 38 |
| 4.1 Ischämische Präkonditionierung und HLM – Auswirkungen auf den Organismus | 38 |
| 4.2 Ischämische Präkonditionierung- nur myokardiale oder auch neurokognitive Protektion? | 39 |
| 4.3 Präkonditionierungsdauer und Zeitraum der erzielten Protektion | 40 |
| 4.4 Auswahl der Kriterien für ein neurokognitives Defizit | 42 |
| 4.5 Beurteilung der Auswertungskriterien sowie Definition eines neurokognitiven Defizits | 42 |
| 4.6 Lerneffekte | 45 |
| 4.7 Vom hundertsten ins tausendste- prä-, peri- und postoperative Einflussgrößen | 46 |
| 5. Zusammenfassung | 48 |
| Literatur: | 49 |
| Danksagung | 56 |
| Lebenslauf | 57 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------------------|---|
| ACB: | Aorto-coronare Bypassoperation |
| AKE: | Aortenklappenersatz |
| BIS: | Bispektralindex |
| CCS: | Canadian Cardiovascular Society |
| COPD: | Chronic obstructive pulmonary disease |
| DSST: | Digit Symbol Substitution Test |
| FEV 1: | forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde, Einsekundenkapazität |
| FWIT: | Farbe-Wort-Interferenztest |
| HAWIE-R: | Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene |
| HLM: | Herz-Lungen-Maschine |
| ISPOCD: | International study on postoperative cognitive dysfunction |
| IQ: | Intelligenzquotient |
| MKE/-R: | Mitralklappenersatz, -rekonstruktion |
| MMST: | Mini Mental Status Test |
| NIH-Stroke Scale: | The National Institutes of Health Stroke Scale |
| NYHA: | New York Heart Association |
| pAVK: | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| POCD: | Postoperative kognitive Dysfunktion |
| RAVLT: | Rey's Auditory Verbal Learning Test |
| RIPC: | Remote ischemic preconditioning |
| SD: | Standardabweichung |
| TMT: | Trail Making Test |

Abbildungsverzeichnis:

| | |
|---|-----------|
| Abbildung 1: Übersicht aller gescreenten Patienten | 17 |
| Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Präkonditionierung | 23 |

Tabellenverzeichnis:

| | | |
|--------------------|---|-----------|
| Tabelle 1: | Übersicht der Eingriffe _____ | 18 |
| Tabelle 2: | Klinische und demographische Daten _____ | 27 |
| Tabelle 3: | MMST präoperativ und postoperativ nach drei Monaten _____ | 28 |
| Tabelle 4: | Gründe für einen nicht vorhandenen neurokognitiven Test drei Monate postoperativ _____ | 30 |
| Tabelle 5: | Überprüfung der Normalverteilung der einzelnen Tests präoperativ _____ | 30 |
| Tabelle 6: | Auswertung des präoperativen Tests _____ | 31 |
| Tabelle 7: | Auswertung des postoperativen Tests nach drei Monaten _____ | 32 |
| Tabelle 8: | Anzahl der individuellen Verschlechterungen/ Verbesserungen in den einzelnen Domänen anhand der z-Score-Berechnung _____ | 33 |
| Tabelle 9: | z-Score _____ | 34 |
| Tabelle 10: | Verbesserung/Verschlechterung in den Domänen bei RIPC und Kontrolle _____ | 36 |
| Tabelle 11: | Anzahl der Verbesserungen/ Verschlechterungen in 1-4 Domänen _____ | 37 |

Projektbezogene Publikationen

Meybohm P, Cremer J, Becher T, Jonigkeit M, Schuett T, **Maahs D**, Möller 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

Albrecht M, Zitta K, Bein B, Renner J, **Maahs D**, Schroeder S, Jonigkeit M, Schuett T, Steinfath M, Meybohm P (2012) Remote Ischemic Preconditioning Regulates Apoptosis and Inflammation in Myocardial Tissue of Cardiac Surgical Patients. Anesthesiology, A-2688, ASA congress

Albrecht M, Zitta K, Bein B, Wennemuth G, Broch O, Renner J, Schuett T, Lauer F, **Maahs D**, Hummitzsch L, Cremer J, Zacharowski K, Meybohm P (2012) Remote Ischemic Preconditioning Regulates HIF-1 α Levels, Apoptosis and Inflammation in Heart Tissue of Cardiosurgical Patients. submitted

1. Einleitung

1.1 Herzchirurgie – Fluch oder Segen?

Die Prävalenz von Herz-Kreislauf-Erkrankungen steigt zunehmend an. Zurückzuführen ist dies unter anderem auf eine steigende Lebenserwartung und auf genetische Komponenten, was sich in der familiären Veranlagung für diese Erkrankungen widerspiegelt (Bloomfield et al. 2006). Risikofaktoren, wie Adipositas, Hyperlipidämie, Diabetes mellitus, Hypertension, aber auch Rauchen und mangelnde Bewegung, nehmen unter anderem durch den „westlichen Lebensstil“ immer weiter zu, sodass sklerotische Veränderungen an Koronararterien, Herzklappen und arteriellen Gefäßen eine unabdingbare Folge sind. Neben der starken körperlichen Einschränkung führt dieses zudem zu einer erhöhten Mortalität. So stellen in Deutschland Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei nahezu jedem Zweiten die primäre Todesursache dar. Die Gruppe der über 65-jährigen hebt sich diesbezüglich besonders hervor: 91% der Herz-Kreislauf-bedingten Todesfälle fallen auf sie zurück (Statistisches Bundesamt 2009). Hierdurch entsteht nicht zuletzt eine hohe ökonomische Belastung für die Krankenhäuser, ein Sechstel der Krankenhauskosten entstehen durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Auch hier fallen die über 65-jährigen mit höheren Zahlen auf, bei denen der Kostenanteil sogar ein Viertel beträgt (Statistisches Bundesamt 2004).

Seit der ersten Operation am offenen Herzen mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine, welche 1953 von John H. Gibbon entwickelt wurde, findet eine ständige Weiterentwicklung und Verbesserung der Operationsmöglichkeiten statt. So können heutzutage angeborene oder erworbene pathologische Veränderungen verschiedener Herzstrukturen, wie der Herzkranzgefäße und der Herzklappen, operativ behandelt und somit die Mortalität gesenkt und die Lebensqualität gesteigert werden, sobald die konservative Therapie keine Verbesserungen mehr verzeichnen kann.

Die koronare Herzkrankheit, welche Angina pectoris als Leitsymptom aufweist, ist weit verbreitet und schränkt die Betroffenen in ihrem täglichen Leben oftmals stark ein. Ursächlich sind meist Stenosen der Herzkranzgefäße, die mittels einer Aorto-coronaren Bypassoperation (ACB) umgangen werden können und so zu einer deutlichen Besserung der Symptomatik führen.

Veränderungen der Aorten- oder Mitralklappe, wie Insuffizienz oder Stenose können mittels eines Klappenersatz oder einer Rekonstruktion behandelt werden. Bei einem Aneurysma der Aorta ascendens besteht die Möglichkeit, den Gefäßabschnitt durch eine Gefäßprothese zu ersetzen.

Insgesamt werden in Deutschland mit steigender Tendenz jährlich rund 350.000 Eingriffe am Herzen durchgeführt. Die häufigste Intervention ist die Implantation eines Defibrillators oder Herzschrittmachers. Bei den operativen Verfahren mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine (HLM) ist die ACB mit 88.000 Operationen pro Jahr als der am häufigsten angewandte Eingriff zu verzeichnen (Statistisches Bundesamt 2010).

Zwar konnte die Mortalitätsrate bei ACB-Operationen in den letzten 10 Jahren immer weiter gesenkt werden (Cremer 2006), allerdings bringt die Operation unter Einsatz der HLM immer noch viele postoperative Komplikationen mit sich, wie beispielsweise Mikroembolien und ischämische Organschädigungen. Als Folge treten Organdysfunktion von Herz, Lunge, Niere und Gehirn auf, weshalb sich die Frage stellen mag: „Fluch oder Segen?“. Insbesondere eine neurokognitive Verschlechterung aufgrund von ischämischen zerebralen Ereignissen sollte in diesem Zusammenhang erwähnt werden, zumal diese für den Patienten und auch für das Umfeld als erheblich größere Einschränkung im Alltag empfunden wird, als die zuvor bestehende kardiale Symptomatik.

Der Apoplex stellt mit 3% eine der schwerwiegendsten Komplikationen nach dem Einsatz der HLM dar. Während die Aorta abgeklemmt wird, kann es zur Embolisation von arteriosklerotischen Plaques kommen, die wiederum eine zerebrale Ischämie hervorrufen. Patienten mit bereits vorangegangenen Schlaganfällen zeigen hierfür ein erhöhtes Risiko. Eine postoperativ auftretende kognitive Verschlechterung der Patienten ist zudem häufig durch Mikroembolisationen zu beobachten, verursacht durch Gas oder kleine Plaqueteilchen. Nicht zu vernachlässigen sind neben den direkten Folgen des HLM-Einsatzes die individuellen Vorerkrankungen und Risikoprofile der Patienten (Taggart et al. 2001).

Die Freisetzung von vasodilatativ und kardiodepressiv entzündlichen Mediatoren im Rahmen des herzchirurgischen Eingriffs führt zu einer arteriellen Hypotension. Die resultierende Minderperfusion kann ebenfalls ischämische Schäden in den verschiedenen Organsystemen auslösen.

Wie eine Studie von Ramlawi und Kollegen zeigt, besteht zudem ein Zusammenhang zwischen der Genexpression von Adhäsions-, Apoptose- und inflammatorischen Genen und dem Auftreten von postoperativen kognitiven Defiziten (Ramlawi et al. 2007). Dementsprechend können die Folgen der Ischämie aufgrund bestimmter genetischer Ausstattung individuell sehr unterschiedlich ausfallen.

Es werden bereits verschiedene protektive Maßnahmen durchgeführt, um postoperative Folgen möglichst gering zu halten. Hierzu gehört unter anderem die milde Hypothermie. Durch das Senken der Körpertemperatur des Patienten auf 32-34°C während der Operation kann eine erhöhte Ischämietoleranz erreicht werden. Auf diese Weise soll vor allem der ischämischen Gewebeschädigung des Herzens und des Gehirns vorgebeugt werden. Möglicherweise wird auch die Konzentration freier Sauerstoffradikale vermindert, die im vorgeschädigten Gewebe sonst weitere Zelluntergänge hervorrufen.

Doch was bedeutet überhaupt „postoperative kognitive Verschlechterung“?

1.2 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)

Die kognitive Funktion umfasst viele Teilbereiche, wie beispielsweise Sprache, Aufmerksamkeit, Gedächtnis, Wahrnehmung, aber auch Flexibilität und abstraktes Denken. Postoperativ können einige dieser Modalitäten beeinträchtigt sein und den Patienten in seinem normalen Alltagsleben einschränken.

Neben einem Delir kann postoperativ typischerweise eine kognitive Dysfunktion (POCD) auftreten.

Die **POCD** wurde 1955 zum ersten Mal durch Bedford beschrieben, der 1.193 Patienten in einem Alter > 50 Jahre, fünf Jahre postoperativ untersuchte und bei 10% der Patienten kognitive Defizite feststellte. Ursächlich sah Bedford die perioperative Hypotension sowie die Anästhesieführung (Bedford 1955).

Auch wenn seit dem mehr als 50 Jahre vergangen sind, gibt es bis heute keine einheitliche Definition der POCD. Allerdings können Abweichungen von postoperativen neuropsychologischen Testergebnissen im Vergleich zu präoperativen Werten, die über Wochen bis hin zu Monaten anhalten, durchaus als relevante kognitive Verschlechterung interpretiert werden (Rasmussen et al. 2001). Die Untersuchung auf eine POCD erfolgt mit einer aufwendigen neuropsychologischen Testbatterie, die die Bereiche Merk-, Lern- und Konzentrationsfähigkeit sowie Aufmerksamkeit abdeckt.

Die POCD tritt üblicherweise bereits ab dem zweiten postoperativen Tag auf und kann im schlimmsten Fall über Jahre andauern. Es können soziale Isolierung und Verlust der Unabhängigkeit, welches zu essentiellen Veränderungen für den Patienten und die Familienangehörigen führt, folgen (Newman et al. 2006). Jüngere Patienten können von Problemen bei der Reintegration ins Arbeitsleben betroffen sein, bis hin zum Verlust der Arbeitsfähigkeit. Eine Studie von Newman et al. zeigte, dass fünf Jahre nach einem kardiochirurgischen Eingriff nur noch 24% der untersuchten Patienten arbeiten, während der überwiegende Teil (76%) keiner Tätigkeit mehr nachgeht. Insgesamt gelten 13% der untersuchten Probanden als erwerbsunfähig.

Bei nicht-herzchirurgischen Patienten wurde das Auftreten einer POCD in 24-79% der Patienten bereits kurz nach der Operation beschrieben, einige Monate später war es noch bei 57% der Patienten nachweisbar (Rasmussen et al. 2001).

Die Pathogenese der POCD scheint multifaktoriell zu sein. Daher wurde in verschiedenen klinischen Studien der Einfluss unterschiedlicher Faktoren auf die Entstehung einer POCD untersucht.

Man könnte annehmen, dass intraoperativ eine verminderte zerebrale Oxygenierung zu vorübergehenden oder auch langanhaltenden kognitiven Defiziten führt. Die Gewebsoxygenierung ist abhängig von dem zerebralen Blutfluss und dem Sauerstoffgehalt des arteriellen Blutes. Sie ist dementsprechend durch eine Hypotension oder einem Abfall des Hämoglobins beeinflusst. Allerdings

wurde in der ISPOCD 1 Studie gezeigt, dass intraoperative Hypotonie und Hypoxämie abhängige Risikofaktoren darstellen. Von den untersuchten Patienten erkrankten dennoch 26% eine Woche postoperativ und 10% drei Monate postoperativ an einer POCD. Als einflussreichster Risikofaktor wurde ein höheres Lebensalter des Patienten festgestellt. Zudem erhöhen niedrige Schulbildung, Re-Operationen, postoperative Infektionen und respiratorische Komplikationen die Erkrankungswahrscheinlichkeit für eine frühe postoperative kognitive Dysfunktion (Moller et al. 1998).

In der perioperativen Phase sind für die Entstehung einer POCD Schmerzen, „Stress“ durch Blutverlust, Wechsel der hämodynamischen Situation, Schlafstörungen und die Medikamentengabe, insbesondere von Opioiden und Benzodiazepinen, entscheidende prädispositionierende Faktoren (Leung 2010). Bei den Benzodiazepinen sind es vor allem die langwirksamen Präparate, die eine starke Assoziation zum Auftreten eines Delirs aufweisen (Marcantonio et al. 1994). Allerdings können bestimmte Schmerzmedikamente bei postoperativer oraler Gabe der Entstehung eines postoperativen kognitiven Defizits entgegenwirken (Wang et al. 2007). Großer intraoperativer Blutverlust sowie postoperativ eine hohe Anzahl von Blutkonserventransfusion und ein Hämatokritabfall unter 30% stehen im Zusammenhang mit der Entwicklung kognitiver Defizite (Marcantonio et al. 1998). Diese sind Faktoren, die teilweise iatrogen verursacht werden und somit verhindert werden könnten.

Schon sehr lange ist bekannt, dass anticholinerg wirksame Medikamente, wie zum Beispiel das Atropin, postoperatives Delir verursachen können (Miller 1988).

Die Wahl des Anästhesieverfahrens könnte ebenfalls einen großen Einfluss auf die Entwicklung postoperativer kognitiver Defizite haben. So zeigte Radke et al. (2010), dass die Gabe von Fentanyl intraoperativ zu höheren Erkrankungsraten führte als die Gabe von Remifentanyl. Zudem wurde festgestellt, dass eine nur zwei- bis sechsstündige Karenz von Nahrungsmitteln und Flüssigkeit einen protektiven Einfluss haben.

Vorangegangene Depressionen und zerebrovaskuläre Vorfälle, sowie bereits bestehende dementielle Störungen sind weitere Risikofaktoren (Zeleznik 2001).

Des Weiteren konnte ein Zusammenhang mit präoperativem Alkoholabusus festgestellt werden, wobei besonders im exekutiven Bereich Verschlechterungen beobachtet wurden, die mit einer bedeutenden Einschränkung der Lebensqualität einhergehen (Hudetz et al. 2007).

Das Geschlecht wird in verschiedenen Studien als weiterer Risikofaktor diskutiert. Frauen scheinen postoperativ häufiger an neurokognitiven Störungen zu erkranken, wobei besonders die visuell-räumlichen Fähigkeiten betroffen sind (Hogue et al. 2003). Auch ein Jahr postoperativ sind Frauen stärker in ihrem alltäglichen Leben eingeschränkt, so dass Schwierigkeiten im Arbeitsleben und

Einschränkungen in der täglichen Aufgabenbewältigung beobachtet werden (Phillips et al. 2003). Die Lebensqualität wird schlechter bewertet und es bestehen häufiger Ängste.

Nicht zuletzt sind Art des operativen Eingriffs, besonders bezüglich Dauer und Intensität, entscheidende Faktoren.

Postoperative kognitive Dysfunktionen sind eine ernstzunehmende Komplikation, zumal sie mit höheren Mortalitätsraten, einer längeren Hospitalisierungsdauer und auch kurz- oder langfristigen Rehabilitations- und Pflegemaßnahmen verbunden sind (Roach et al. 1996) und nicht selten zu einem Verlust der Selbstständigkeit der Patienten führen.

1.3 Präkonditionierungsverfahren

Klinische Beobachtungen zeigen des Öfteren, dass Patienten mit kurzen ischämischen Ereignissen, wie sie beispielsweise durch eine instabile Angina pectoris hervorgerufen werden, bei nachfolgenden Myokardinfarkten einen Vorteil erzielen. Die Überlebensrate ist höher, während die Komplikationsrate geringer ist als bei Patienten, die ohne vorangegangene Angina pectoris eine Minderperfusion durch den Verschluss eines Koronargefäßes erleiden (Iglesias-Garriz et al. 2001).

Des Weiteren wurde festgestellt, dass auch im Gehirn eine ischämische Toleranz erzeugt werden kann. Eine Studie um Weith et al. zeigte, dass ein protektiver Effekt, sowie eine geringere Hirninfarktgröße resultieren können, wenn einem Schlaganfall eine TIA vorangeht. Dementsprechend weisen diese Patienten eine weniger stark ausgeprägte neurologische Pathologie auf und erholen sich schneller (Moncayo et al. 2000). Diesem Phänomen liegt ein angeborener Schutzmechanismus zugrunde, der zu einer Toleranzsteigerung gegenüber einem nachfolgenden ischämischen Ereignis führt.

Unterstützend wurde in zahlreichen experimentellen und klinischen Studien festgestellt, dass kurze ischämische Episoden mit anschließender Reperfusion am gleichen Organ kurz vor (Präkonditionierung) oder nach (Postkonditionierung) einem länger andauernden Gefäßverschluss die Infarktgröße reduzieren (Kloner et al. 2001; Tomai et al. 1999).

In der Literatur werden sehr unterschiedliche Zeitfenster, von weniger als zwei Stunden bis hin zu zwei Tagen, zur Wirkung der Präkonditionierung angegeben. Die lange Wirkdauer lässt auf eine Aktivierung zytoprotektiver Gene, die beispielsweise für antioxidative Substanzen kodieren, schließen (Yellon et al. 1995).

Eine direkte Präkonditionierung an dem betreffenden Organ, wie zum Beispiel dem Herzen, könnte jedoch auch zu einer zusätzlichen ischämie-bedingten Schädigung führen, weshalb eine Fern-Präkonditionierung an einem peripheren, weniger empfindlichen Körperteil eine vielversprechende Alternative darstellen könnte. Die Mechanismen der Fern-Präkonditionierung sind noch nicht eindeutig geklärt, jedoch scheint die Ausschüttung neurohumoraler Faktoren entscheidend zu sein.

Hierzu zählen Adenosin, Opioide, Bradykinin und Calcitonin Gene Related Protein, wodurch endogene Protektionsmechanismen aktiviert werden und so eine Toleranz gegenüber einem nachfolgenden ischämischen Ereignis im gesamten Organismus induziert wird (Hausenloy and Yellon 2008).

Molekularbiologisch konnte bei Probanden nach einer Fern-Präkonditionierung eine Modulation der leukozytären inflammatorischen Genexpression gezeigt werden (Konstantinov et al. 2004).

Es wurden bereits in verschiedenen klinischen Studien vielversprechende Beobachtungen zum Verfahren der Präkonditionierung gefunden. In der „Proof of principle“-Studie um Hausenloy et al. wurde eine nicht-invasive Ischämie am Oberarm mit Hilfe einer automatischen Blutdruckmanschette in drei Fünf-Minuten-Zyklen bei Patienten mit einer elektiv geplanten koronaren Bypass-Operation durchgeführt. Als Marker für einen myokardialen Zellschaden wurde der Serum Troponin T Wert 6, 12, 24, 48 und 72 Stunden nach der Operation bestimmt. Die präkonditionierte Gruppe zeigte zu allen Zeitpunkten einen geringeren Anstieg des Troponin T Wertes als die Kontrollgruppe. Insgesamt konnte der myokardiale Zellschaden um 43% reduziert werden (Hausenloy et al. 2007).

Sogar im pädiatrischen Bereich konnten bereits positive Ergebnisse durch eine Präkonditionierung vor operativer Korrektur von angeborenen Herzfehlern erzielt werden. Eine geringere Beeinträchtigung der Lungenfunktion und eine geringere myokardiale Schädigung konnten nachgewiesen werden (Cheung et al. 2006).

Dass die Remote-Präkonditionierung auch bei nicht-herzchirurgischen Patienten einen protektiven Nutzen darstellen kann, zeigte die Studie um Gaunt et al. - Patienten mit einer elektiven abdominalen Aortenaneurysma-Operation wurden durch ein direktes Abklemmen der Arteria iliaca communis mit anschließender Reperfusion präkonditioniert. Die myokardiale Schädigung konnte um 27% und die renale Funktionseinschränkung um 23% gesenkt werden (Gaunt et al. 2007).

Zudem konnte in einer weiteren Studie nachgewiesen werden, dass nach einer elektiven perkutanen Herzoperation neben dem Troponin I Anstieg auch die thorakale Schmerzsymptomatik, durch die Präkonditionierung am Oberarm, vermindert werden konnte. Weiter wurden bei diesen Patienten sechs Monate nach der Operation weniger kardiale und zerebrale Ereignisse beobachtet (Hoole et al. 2009).

Allerdings liegen auch Studien vor, in denen keine Verbesserung des kardialen, renalen und zerebralen postoperativen Verlaufs durch eine Präkonditionierung erzielt werden konnte. So wurde in der Studie um Rahman et al. weder eine Verbesserung der hämodynamischen Situation oder der Nieren- und Lungenfunktion noch ein verminderter Anstieg des Troponin T festgestellt (Rahman et al. 2010).

Dementsprechend liegen kontroverse Studienergebnisse zur Bedeutung der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei herz- und gefäßchirurgischen Eingriffen vor. Ein Großteil der Studien setzt den

Schwerpunkt auf die Messung des Troponin T, um eine myokardiale Schädigung abschätzen zu können, während Studien zur Bedeutung der Präkonditionierung im neurokognitiven Bereich bislang nicht veröffentlicht wurden. Zudem wurden die Studien oft mit einer kleinen Fallzahl durchgeführt, was zu idealisierten Ergebnissen führen könnte. Damit können aber keine evidenzbasierten Rückschlüsse für den klinischen Alltag gezogen werden. Des Weiteren liegt derzeit keine prospektiv randomisierte, kontrollierte Studie vor, die Patienten mit einem breiten Indikationsbereich einschließt, welche sich einem elektiven herzchirurgischen Eingriff (ACB, Aortenklappenersatz, Mitralklappenersatz oder -rekonstruktion, Kombinationseingriff aus Herzklappen-Operation/ Aorta Absendens-Ersatz und Kombinationseingriff aus Herzklappen-Operation/ ACB) unterziehen müssen.

1.4 Fragestellung

Patienten mit einem elektiven herzchirurgischen Eingriff erhalten eine ischämische Präkonditionierung am Oberarm, indem in vier Zyklen eine Blutdruckmanschette auf 200 mm Hg je fünf Minuten aufgepumpt wird, worauf jeweils eine fünf-minütige Reperfusionphase folgt.

Es soll der Einfluss dieser Fern-Präkonditionierung auf den postoperativen kognitiven Verlauf untersucht werden. Dazu wird eine neurokognitive Testbatterie einen Tag vor der Operation und drei Monate nach der Operation durchgeführt und miteinander verglichen. Zum Vergleich dienen die Messwerte der Kontrollgruppe, die keine Oberarmischämie erhalten haben.

Hieraus soll ermittelt werden:

Gibt es insgesamt im Langzeitverlauf drei Monate nach der Operation 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 vier Domänen (Gedächtnis, motorische Fähigkeiten, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen.) unterteilt. Hierbei soll der folgenden Fragestellung nachgegangen werden:

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

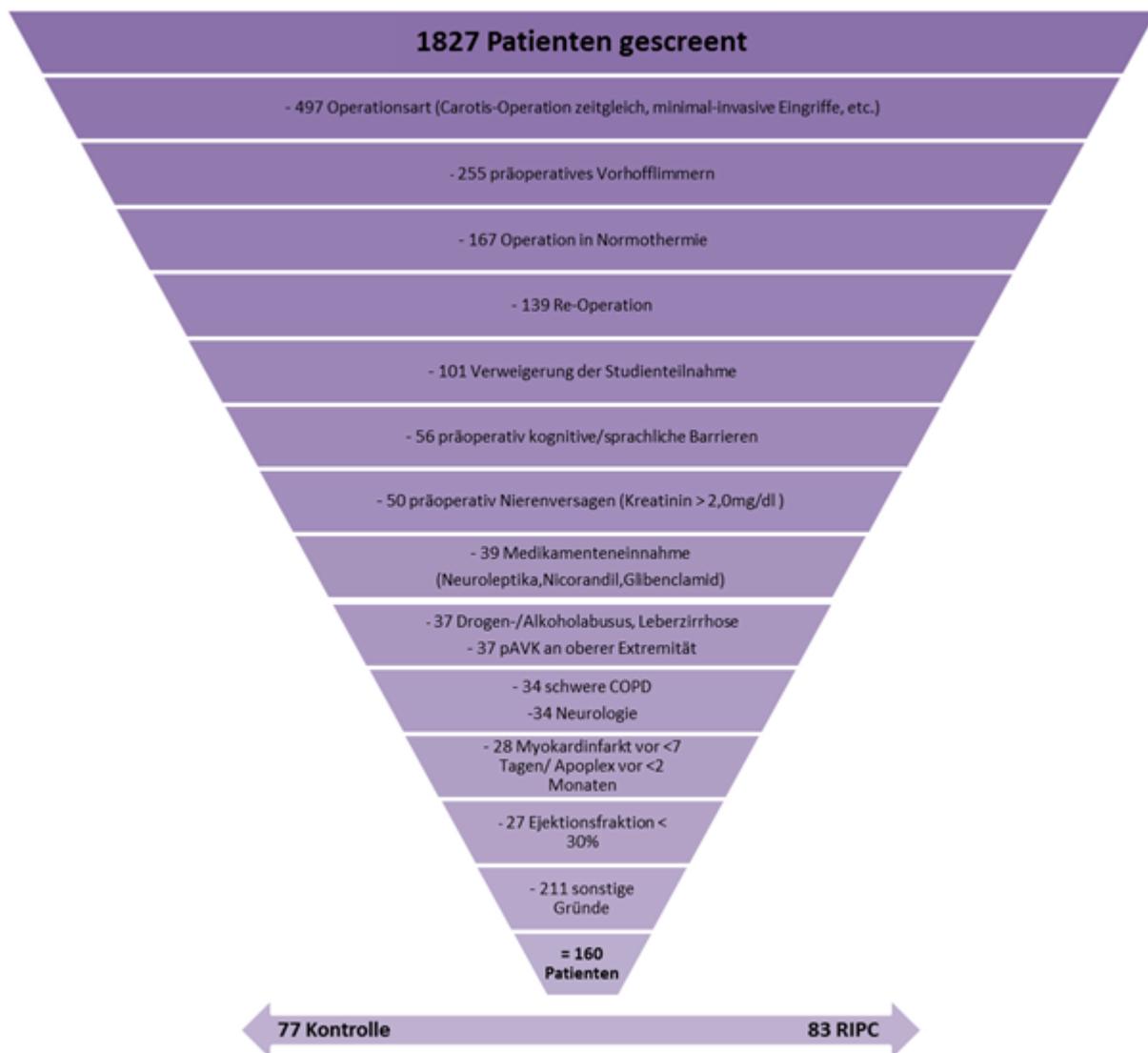
Insgesamt soll die vorliegende Dissertation einen Beitrag dazu leisten, den Einfluss der ischämischen Fern-Präkonditionierung auf die Bedeutung der neurokognitiven Funktionseinbußen drei Monate postoperativ, nach einem kardiochirurgischen Eingriff, zu untersuchen.

2.Material und Methoden

2.1 Gesamtkollektiv

Insgesamt wurden im Zeitraum von Januar 2009 bis Oktober 2011 160 Patienten eingeschlossen. *Abbildung 1* gibt eine Übersicht über die Gesamtzahl der zunächst gescreenten Patienten. Aufgrund verschiedener Ausschlusskriterien wurden letztendlich 83 Patienten in die RIPC-Gruppe und 77 Patienten in die Kontrollgruppe randomisiert.

Abbildung 1: Übersicht aller gescreenten Patienten



Die Abbildung zeigt die gesamte Anzahl der gescreenten Patienten (n = 1827) im Zeitraum von Januar 2009 bis Oktober 2011 und die Gründe für den Ausschluss zur Teilnahme an der RIPC-Studie.

Sonstige Gründe: Infektion, andere Studien, MMST nicht bestanden, etc.; pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit; Neurologie: M. Parkinson, M. Alzheimer, Epilepsie; COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung. Mehrfachnennung war möglich.

Von den eingeschlossenen Patienten hatten 93 Patienten eine ACB-Operation, 22 Patienten einen Aortenklappenersatz, zwei Patienten eine Mitralklappenrekonstruktion und sieben Patienten einen Aorta-Ascendensersatz. Bei 36 Patienten wurde eine Kombinationsoperation durchgeführt (siehe *Tabelle 1*).

Tabelle 1: Übersicht der Eingriffe

| <i>Art des Kombinationseingriffs</i> | <i>Anzahl der Patienten</i> |
|--------------------------------------|-----------------------------|
| ACB | 93 |
| Aortenklappenersatz | 22 |
| Ascendensersatz | 7 |
| Mitralklappenrekonstruktion | 2 |
| ACB + AKE | 16 |
| ACB + Ascendensersatz | 8 |
| AKE + Ascendensersatz | 6 |
| ACB + MKR | 3 |
| ACB + MKE | 1 |
| ACB + AKE + Ascendensersatz | 1 |
| MKR + AKE + Ascendensersatz | 1 |

ACB: Aortocoronaren Bypass; AKE: Aortenklappenersatz;

MKR: Mitralklappenrekonstruktion; MKE: Mitralklappenersatz

2.2 Ein-/Ausschlusskriterien

Eingeschlossen wurden alle Patienten, bei denen ein elektiver herzchirurgischer Eingriff mit Einsatz der HLM (siehe *Tabelle 1*) durchgeführt wurde. Bei dem Mini-Mental-State-Test musste ein Wert von mindestens 24 Punkten erreicht werden.

Patienten mit minimal-invasiven Eingriffen, zeitgleicher Carotis-Operation oder bereits einem Re-Eingriff wurden ausgeschlossen.

Die Patienten mussten mindestens 18 Jahre alt sein und es sollten keine kognitiven oder sprachlichen Barrieren vorliegen, da eine normale Kommunikation für die neurokognitiven Tests unabdingbar war. Zusätzlich durfte keine positive neurologische Anamnese für z.B. Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Epilepsie und Morbus Alzheimer vorliegen.

Folgende weitere Vorerkrankungen, Medikation und Untersuchungsergebnisse führten zum Ausschluss:

- COPD mit einer FEV1 <50%,
- Nierenversagen mit einem Kreatininwert von > 2,0mg/dl
- Leberzirrhose /schwerer Alkoholabusus
- Myokardinfarkt innerhalb der letzten sieben Tage vor Operation

- Schlaganfall innerhalb der letzten zwei Monate vor Operation
- Ejektionsfraktion < 30%
- Vorhofflimmern/implantierter Schrittmacher
- akute Infektion (Leukozytenanzahl >20.000/μl oder CRP > 30 mg/l unter Antibiose)
- Einnahme von Neuroleptika, Nicorandil oder Glibenclamid (Einfluss auf Präkonditionierungsmechanismen)
- Heparin-induzierte Thrombozytopenie Typ II

Da die ischämische Präkonditionierung am rechten oder linken Arm durchgeführt wurde, durfte keine pAVK an der oberen Extremität, sowie keine vorausgegangene Armgefäßoperation, z.B. arteriovenöser Fisteln, ein Shunt oder Lymphödem vorliegen.

2.3 Neurokognitive Testbatterie

Nach Erfüllung der Einschlusskriterien sowie Zustimmung des Patienten zur Teilnahme an der Studie, wurde der erste neurokognitive Test präoperativ durchgeführt. Dies war in der Regel ein Tag vor dem operativen Eingriff. Drei Monate nach der Operation wurde der Test wiederholt, um im Langzeitverlauf die Entwicklung eines postoperativen kognitiven Defizits anhand der neuropsychologischen Testbatterie zu evaluieren.

In dem neuropsychologischen Test wurden verschiedene Kategorien untersucht.

Als Eingangstest wurde der **Mini-Mental-Status-Test** (MMST), welcher 1975 von Folstein und Kollegen entwickelt wurde (Folstein et al. 1975), durchgeführt. Dieser Test dient dazu, in einer leicht durchführbaren Untersuchung eine Demenz auszuschließen und bereits bestehende kognitive Beeinträchtigungen zu erkennen und zu dokumentieren. Während der etwa fünfminütigen Testdauer wurden zunächst zeitliche, örtliche und persönliche Orientierung in zehn Fragen überprüft. Weiterhin beinhaltet der MMST die Aufforderung an den Patienten, verschiedene kognitive und motorische Leistungen zu erfüllen, wobei Konzentration und Gedächtnis getestet wurden sowie Schwierigkeiten beim Rechnen, Lesen, Schreiben, in der Sprache oder dem Sprachverständnis aufgezeigt werden konnten. Maximal konnten 30 Punkte erreicht werden. Wurden weniger als zehn Punkte erreicht, war 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 zeigte eine leichte neurokognitive Beeinträchtigung an.

Mit dem **Rey's Auditory Verbal Learning Test** (RAVLT; Rey 1964) wurden das verbale Gedächtnis und die Lernfähigkeit überprüft. Dem Patienten wurden nacheinander 15 Wörter im Abstand von zwei Sekunden gezeigt, die von ihm laut vorgelesen wurden und von denen er sich möglichst viele merken sollte. Nachdem alle Begriffe gesehen wurden, sollte der Patient innerhalb 90 Sekunden die Wörter

aufzählen, die er sich gemerkt hatte. Die Reihenfolge und doppelt genannten Wörter hatte keine Bedeutung. Dieser Ablauf wurde dreimal hintereinander wiederholt und sowohl die richtig genannten Begriffe, als auch die Intrusionen notiert (*RAVLT 1-3*). Nach dem dritten Durchgang wurden dem Patienten insgesamt 30 Begriffe gezeigt, von denen 15 Wörter bereits bekannt und 15 Wörter neu waren. Der Patient sollte erkennen welche Begriffe neu waren und welche er bereits kannte (*RAVLT erkennen*).

Zehn Minuten nach dem letzten Durchgang, während die Testbatterie weiter fortgesetzt wurde, sollte der Patient erneut innerhalb 90 Sekunden alle Wörter aufzählen, die er von den ersten 15 noch in Erinnerung behalten hatte (*RAVLT abrufen*).

Um die Feinmotorik zu überprüfen, wurde der **PEGBOARD-Test** durchgeführt. Dazu bekam der Patient ein Steckbrett, in dem insgesamt 25 Löcher waren. Die Löcher waren alle mit einer runden und einer eckigen Seite gleich geformt, allerdings unterschiedlich ausgerichtet. Die dazugehörigen Stifte hatten ebenfalls eine runde und eine eckige Seite und sollten entsprechend der Ausrichtung des Loches, der Reihe nach möglichst schnell in das Brett gesteckt werden. Es gab zwei Durchgänge, wobei die Stifte jeweils nur mit einer Hand aufgenommen und in das Brett gesteckt werden durften. Begonnen wurde mit der dominanten Hand, der zweite Durchgang erfolgte mit der nicht-dominanten Hand. Neben der Zeit wurden ebenso „Drops“ notiert, wozu das Helfen mit der anderen Hand, oder das Fallenlassen von Stiften zählte. Die maximale Zeit in der der Test absolviert werden sollte, betrug fünf Minuten.

Der **Trail Making Test** (Trail Making Test (A und B) aus der Halstead–Reitan Neuropsychological Test Battery (Reitan et al., 1955, 1974)) bestand aus zwei Teilen, TMT A zur kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit und TMT B zur Erfassung der Aufmerksamkeitsteilung.

Vor beiden Testteilen führte der Testleiter einen kurzen Beispielanlauf durch und stellte damit sicher, dass der Patient den Ablauf verstanden hat.

In dem ersten Testteil sollten so schnell wie möglich die Zahlen 1 bis 25 verbunden werden, welche ungeordnet über eine Seite verteilt waren. Der Stift sollte, nachdem er bei der ersten Zahl aufgesetzt wurde, nicht mehr abgesetzt werden, bis die letzte Zahl erreicht wurde.

In dem zweiten Testteil befanden sich auf dem Blatt Papier die Buchstaben A bis L und die Zahlen 1 bis 13. Zahl und Buchstabe sollten der Reihe (bzw. dem Alphabet) nach im Wechsel miteinander verbunden werden (1-A-2-B-3-C...-13), ebenfalls in möglichst kurzer Zeit. Sobald der Patient nicht mehr in der richtigen Reihenfolge war oder ein anderer Fehler auftrat, wurde er von dem Testleiter darauf aufmerksam gemacht und der Test von diesem Punkt an erneut weiter durchgeführt.

Für beide Testteile galt die maximal Bearbeitungsdauer von drei Minuten. Wurde der Test nicht innerhalb dieses Zeitfensters erfüllt, wurde die erreichte Zahl oder der Buchstabe notiert und der Test abgebrochen.

Der **Stroop Test**, zur Beurteilung der selektiven Aufmerksamkeit (Farbe – Wort - Interferenztest (FWIT) nach J.R. Stroop (Bäumler, 1985)) bestand aus drei Teilen. Im ersten Teil (Worttest) sollte der Patient so schnell wie möglich die schwarz gedruckten Farbwörter Rot, Blau, Gelb, Grün vorlesen, welche ohne bestimmte Reihenfolgen hintereinander in drei Spalten standen. Im zweiten Teil (Farbtest) sollten die Balken, die in den vier unterschiedlichen Farben Rot, Blau, Gelb und Grün aufgedruckt waren, richtig benannt werden. Im dritten Teil (Interferenztest) waren die Farbwörter zudem in den vier Farben geschrieben und der Patient sollte auch wieder schnellstmöglich sagen, in welcher Farbe das Wort jeweils gedruckt wurde, was durch Inkongruenz der Druckfarbe zum Farbwort erschwert wurde. Neben der Zeit wurden hier Fehler notiert und ob sie selbstständig korrigiert wurden.

Bei dem **Digit Span Test** (dem HAWIE-R für Erwachsene (Tewes, 1991) entnommen), wurde neben Aufmerksamkeit und Konzentration zusätzlich das Kurzzeitgedächtnis überprüft. Der Test setzte sich aus zwei Teilen zusammen. In beiden Teilen mussten vom Testleiter vorgelesene Zahlenreihen wiederholt werden. Die Zahlen wurden in einem Ein-Sekunden-Abstand ohne besondere Betonung vorgelesen. Zunächst begann der Proband diese vorwärts zu wiederholen. Es wurden 14 Zahlenreihen vorgelesen, begonnen mit drei Zahlen bis zur Steigerung auf neun Zahlen. Jede Schwierigkeitsstufe wurde so zweimal überprüft. Im zweiten Teil sollten die Zahlenreihen rückwärts aufgezählt werden, somit wurde auch das Arbeitsgedächtnis mit einbezogen. Ebenfalls 14 Zahlenreihen, diesmal aber begonnen mit zwei Zahlen hintereinander bis zur Steigerung auf acht Zahlen, wurden vorgelesen. Der Test wurde abgebrochen, sobald der Patient jeweils zwei Zahlenfolgen nicht korrekt wiedergegeben hat. Dementsprechend konnten in beiden Testteilen je zwischen null und 14 Punkte erreicht werden.

Der **Digit Symbol Substitution Test** stellte einen weiteren Test zur Aufmerksamkeit dar, wobei hier die Geschwindigkeit der Informationsverarbeitung vordergründig war. Auf einem Blatt Papier fand der Patient eine Legende mit neun verschiedenen Symbolen, die den Zahlen 1 bis 9 zugeordnet waren. Unter der Legende befanden sich die Zahlen nun in ungeordneter Reihenfolge, mit jeweils einem leeren Kästchen, in welches das zugehörige Symbol eingezeichnet werden sollte. Innerhalb 90 Sekunden sollten so viele Kästchen wie möglich, der Reihe nach, gefüllt werden.

Bei dem **Verbal Fluency Test**, welcher zur Kontrolle der exekutiven Funktionen diente, gab es erneut zwei Testteile. Im ersten hatte der Patient 60 Sekunden Zeit, so viele Wörter wie möglich, die einer Wortgruppe (z.B. Tiere, Gemüse/Obst) zugehörig waren, aufzuzählen. Hiermit wurde die semantische Wortfindung überprüft. Im zweiten Teil wurde dem Patienten ein Anfangsbuchstabe vorgegeben und er hatte wieder 60 Sekunden Zeit alle Wörter zu benennen, die mit diesem Buchstaben begannen. Auf diese Weise wurde die phonetische Wortfindung analysiert. Notiert wurden neben der Anzahl der genannten Wörter, die Wiederholungen sowie Regelbrüche.

Um einen Apoplex auszuschließen wurde die **NIH-Stroke Scale** ausgefüllt. Hierbei konnten sowohl motorische als auch sensible Ausfälle und eingeschränkte Hirnnervenfunktionen erkannt werden.

2.4 Narkose

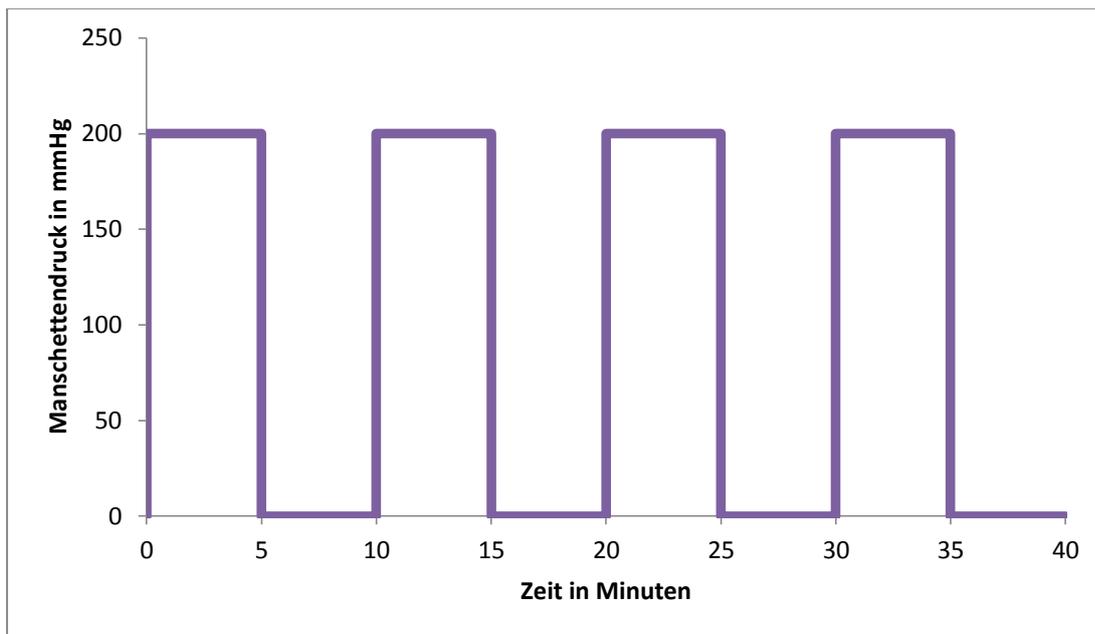
Die Narkose wurde bei allen Patienten standardisiert mit Propofol (1.5 mg/kg) und Sufentanil (0,5 µg/kg) eingeleitet. Zur Muskelrelaxierung wurden 0,6 mg/kg Rocuronium verabreicht. Die Instrumentierung beinhaltete einen arteriellen und einen zentralvenösen Katheter mit drei Lumen. Das Monitoring umfasste Relaxometrie und Narkosetiefemessung mittels Bispektralindex (BIS).

Die Narkose wurde anschließend mit Propofol ($\approx 3-6$ mg/kg/h) und Sufentanil ($\approx 0,8-1,5$ µg/kg/h) aufrechterhalten.

2.5 Präkonditionierung

Nach der Narkoseeinleitung wurde am rechten oder linken Oberarm des Patienten mit einer Blutdruckmanschette für fünf Minuten ein Druck von 200 mmHg appliziert. Dem ischämischen Zyklus folgte eine ebenfalls fünf-minütige Reperfusionphase mit druckloser Blutdruckmanschette. Dieses Procedere wurde viermal wiederholt und erreichte somit eine Gesamtdauer von vierzig Minuten (*Abbildung 2*). Der letzte Zyklus war stets kurz vor Anschluss der HLM abgeschlossen.

Abbildung 2: Zeitlicher Verlauf der Präkonditionierung



Die Abbildung zeigt den zeitlichen Ablauf des 40-minütigen Präkonditionierungsverfahrens.

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 doppelt-blind durchgeführt - sowohl der Patient, die beteiligten Operateure sowie Anästhesisten als auch die verantwortliche Person der Datendokumentation und -auswertung wussten nicht, in welcher Untersuchungsgruppe sich der Patient befand.

2.6 Management der Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein elektiver herzchirurgischer Eingriff unter Einsatz der HLM, welche die Pumpfunktion des Herzen 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 Hypothermie.

Die Kardioplegie, zur Erzeugung eines reversiblen Herzstillstandes und Herabsetzung des Myokardstoffwechsels erfolgte nach Buckberg. Hierbei wurde durch Mischen von kristalloider kardioplegischer Lösung mit oxygeniertem Blut im Verhältnis 1:4 die Blutkardioplegielösung hergestellt. Die sogenannte „Kalte Induktion“ erfolgte dann für vier Minuten bei 300 ml/min bis zum Herzstillstand, dann 200ml/min, bei hypertrophierten Herzen fünf Minuten. Während der Aortenklemmung, nach jeweils 20 Minuten, wurde eine Re-Infusion für zwei Minuten bei 200ml/min

durchgeführt. Vor dem Öffnen der Aortenklemme erfolgte die Re-Infusion mit warmer Blutkardioplegie für drei Minuten mit einem Fluss von 150 ml/min über die Aorta und alle Venenbypässe.

Durch das Priming-Volumen, also die Vorfüllung der HLM, wurde eine Hämodilution erreicht, der Hämatokrit sank hierbei auf 25-30%. So wurde eine Verbesserung der Hirndurchblutung und Mikrozirkulation erzielt.

Der Wärmeaustauscher der HLM sorgte für eine milde Hypothermie von etwa 32-34°C Körperkerntemperatur, bei Patienten mit einem hypothermen Kreislaufstillstand von ungefähr 20-24°C. Somit wurde der Sauerstoffbedarf des Patienten gesenkt.

Dokumentiert wurden die gesamte Bypasszeit als auch die Aortenklemmzeit und gegebenenfalls die Herz-Kreislaufstillstandzeit.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte nach Rücksprache mit dem Institut für medizinische Informatik und Statistik (Herr PD Dr. Hedderich) mittels GraphPad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, Californien). Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests wurden zunächst die demographischen und klinischen Daten sowie die präoperativen neurokognitiven Testergebnisse auf ihre Verteilung hin überprüft. 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 Tests. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ als statistisch aussagekräftig festgelegt. Bei Mehrfachtestung wurde der p-Wert mit der Anzahl der Testungen nach Bonferroni korrigiert.

2.8 Definition des neurokognitiven Defizits

Das Auftreten eines neurokognitiven Defizits wurde über folgende Kriterien definiert:

1. **MMST (Mini-Mental-State-Test):** Bei einem Wert < 24 kann von einem leichteren kognitiven Defizit ausgegangen werden (Folstein et al. 1975). In diesem Fall wurde die restliche Testbatterie nicht weiter durchgeführt.

2. **z-Score** =
$$\frac{\text{präoperatives Ergebnis} - \text{postoperatives Ergebnis}}{\text{präoperative Standardabweichung}}$$

Der z-Score wurde zunächst individuell für jedes Testergebnis der einzelnen Patienten bestimmt. Gegebenenfalls musste das Vorzeichen umgedreht werden, falls ein negativer Wert eine Verbesserung oder ein positiver Wert eine Verschlechterung darstellte. Am Ende waren positive Werte als Verbesserung und negative Werte als Verschlechterung anzusehen. Die einzelnen z-Scores der Testteile wurden zu einem Gesamt-z-Scores zusammengefasst und die beiden Gruppen miteinander verglichen. Definitionsgemäß lag ein kognitives Defizit vor, wenn der z-Score in mindestens zwei Tests über 1,96 lag oder, wenn der Gesamtscore über 1,96 lag. Zur Überprüfung, ob signifikante Unterschiede zwischen den beiden untersuchten Gruppen vorlagen, wurde ein zweiseitiger t-Test für unabhängige Stichproben durchgeführt.

3. **1 SD-Kriterium:** Das 1 SD-Kriterium ist eine in der Literatur häufig angewandte Methode, um das Vorliegen eines kognitiven Defizits zu überprüfen. Zunächst wurde für die einzelnen Testteile die präoperative Standardabweichung der Kontrollgruppe bestimmt und als Referenzwert zur Feststellung eines postoperativen kognitiven Defizits festgelegt. Es wurde die Differenz von post- und präoperativem Testergebnis bestimmt und beurteilt, ob die Ergebnisse um > 1 präoperative Standardabweichung der Kontrollgruppe abwichen. Die einzelnen Tests wurden in den vier Domänen Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Motorik und exekutive Funktion eingeteilt, um besser beurteilen zu können, in welchen Bereichen Veränderungen zu bemerken waren. Neben den Verschlechterungen wurden auch Verbesserungen um eine Standardabweichung oder mehr notiert. Von einem kognitiven Defizit konnte ausgegangen werden, wenn in zwei oder mehr Domänen eine Verschlechterung bemerkt wurde. Ob signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen vorlagen, wurde mittels des Fisher's exact Tests bestimmt.

3. Ergebnisse

3.1 Daten des Patientenkollektivs

Für die vorliegende Arbeit wurden die ersten 160 Patienten mit einem elektiven operativen herz- oder gefäßchirurgischen Eingriff mit Anwendung der HLM bei einer Gesamtanzahl von 180 Patienten (www.clinicaltrials.gov Identifier: NCT00877305) in die Studie eingeschlossen. Nach der randomisierten Zuteilung der Patienten wurden 83 Patienten mit der ischämischen Präkonditionierung behandelt, 77 Patienten bildeten die Kontrollgruppe ohne zusätzliche Interventionen. Durch die Randomisierung und die Zwischenauswertung bei 160 von insgesamt 180 geplanten Patienten sind die Fallzahlen von der Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe nicht identisch.

Die demographischen und klinischen Daten der beiden Untersuchungsgruppen im Vergleich sind in der *Tabelle 2* zu sehen. Auffällig war die signifikant erhöhte Anzahl der vorangegangenen Myokardinfarkte in der RIPC-Gruppe, welche prozentual 32,5% beträgt, während es in der Kontrollgruppe nur 15,6% waren.

Weitere Vorerkrankungen, Risikofaktoren sowie die Alters-, Geschlechts-, Körpergröße- und Gewichtsverteilung unterschieden sich in den Gruppen allerdings nicht signifikant voneinander, wobei tendenzielle Unterschiede festzustellen waren. Beispielsweise waren in der RIPC-Gruppe mehr Patienten an Diabetes mellitus erkrankt, als in der Kontrollgruppe.

Tabelle 2: Klinische und demographische Daten

| | RIPC (n=83) | Kontrolle (n=77) | p-Wert |
|-----------------------------------|--------------------|--------------------|--------|
| Geschlecht (w:m) | 21:62 | 11:66 | 0,11 |
| Alter (Jahren) | 70 (61 - 74) | 68 (59 - 72) | 0,14 |
| Gewicht (kg) | 82 ± 11 | 84 ± 11 | 0,28 |
| Körpergröße (cm) | 175 (170 - 179) | 176 (170 - 179) | 0,55 |
| Raucher (n) | 15 | 19 | 0,34 |
| Arterieller Hypertonus (n) | 74 | 61 | 0,13 |
| Diabetes mellitus (n) | 18 | 12 | 0,42 |
| Hypercholesterinämie (n) | 57 | 43 | 0,10 |
| COPD (FEV1 >50%) (n) | 8 | 5 | 0,57 |
| Asthma bronchiale (n) | 1 | 1 | 1,00 |
| pAVK (n) | 6 | 1 | 0,12 |
| Kreatinin (mg/dl) | 0,82 (0,73 - 0,97) | 0,87 (0,79 - 0,99) | 0,09 |
| Z.n. Schlaganfall (n) | 3 | 4 | 0,71 |
| Z.n. Myokardinfarkt (n) | 27 | 12 | 0,02* |
| Ejektionsfraktion (%) | 68 (59 - 76) | 69 (59 - 76) | 0,84 |
| CCS Klassifikation | 2 (2 - 2) | 2 (2 - 2) | 0,48 |
| NYHA | 2 (1 - 2) | 2 (0 - 2) | 0,39 |
| EuroSCORE | 4 (2 - 6) | 3 (1 - 5) | 0,13 |
| Aorten-Klemmzeit (in min) | 78 (59 - 101) | 86 (63 - 113) | 0,1485 |
| Bypass-Zeit (in min) | 119 (92 - 151) | 129 (98 - 165) | 0,1746 |

Daten sind als Mittelwert (Standardabweichung) bei parametrischer Verteilung und Median (25.-75.Perzentil) 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 wurde der Fisher's exact test verwendet. RIPC, Remote Ischemic Preconditioning; w, weiblich; m, männlich; CCS, Canadian Cardiovascular Society; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD, Chronic Obstructive Pulmonary Disease; NYHA, New York Heart Association; (n), Anzahl der Patienten; *p-Wert<0,05

3.2 Mini-Mental-State-Test prä- und postoperativ nach 3 Monaten

Die 160 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, bestanden den MMST im präoperativen neurokognitiven Test mit ≥ 24 Punkten. Die vollständige Testbatterie wurde jedoch nur bei 68 Patienten der RIPC-Gruppe und 65 Patienten der Kontrollgruppe präoperativ durchgeführt (Tabelle 3). Gründe hierfür waren unter anderem die Verweigerung einzelner Testteile oder auch eine Rot-Grün-Schwäche, die es nicht ermöglicht hatte, den Stroop-Test aussagekräftig zu bewerten.

Der drei Monate postoperativ erneut durchgeführte Test, führte bei 66 Patienten der RIPC-Gruppe zu einem MMST mit ≥ 24 Punkten, in der Kontrollgruppe war dies bei 57 Patienten der Fall (Tabelle 3). Gründe für einen nicht vorhandenen MMST postoperativ waren zum einen ein Punktwert von < 24 Punkten (vier Patienten), zum anderen die Verweigerung der weiteren Studienteilnahme (25 Patienten), Tod (fünf Patienten) und ein weit entfernter Wohnort des Probanden, so dass ein Treffen drei Monate nach der Operation nicht möglich war (drei Patienten; Berlin, Duisburg). Die Verteilung in den beiden Untersuchungsgruppen können der Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 3: MMST präoperativ und postoperativ nach drei Monaten

| | Präoperativ MMST \geq 24 Punkte | Präoperativer Test vollständig erhoben | Postoperativer Test nach 3 Monaten MMST \geq 24 Punkte | Postoperativer Test nach 3 Monaten vollständig erhoben |
|-------------------------|---|--|--|--|
| RIPC (n=83) | 83 | 68 | 66 | 55 |
| Kontrolle (n=77) | 77 | 65 | 57 | 47 |

RIPC; Remote Ischemic Preconditioning; MMST, Mini-Mental-Status-Test;

Tabelle 4: Gründe für einen nicht vorhandenen neurokognitiven Test 3 Monate postoperativ

| | MMST \leq 24 Punkte | Verweigerung der weiteren Studienteilnahme | Tod | Wohnort |
|-------------------------|--------------------------|--|-----|---------|
| RIPC (n=17) | 1 | 9 | 4 | 3 |
| Kontrolle (n=20) | 3 | 16 | 1 | 0 |

RIPC, Remote Ischemic Preconditioning; MMST, Mini-Mental-Status-Test

3.3 Überprüfung der Normalverteilung präoperativ

Die präoperativen kognitiven Tests wurden auf die Normalverteilung hin überprüft (*Tabelle 5*). Hierfür wurde der Kolmogrov-Smirnov-Test angewendet. Wenn der p-Wert $< 0,05$ war, lag keine Gaußsche Verteilung vor. RAVLT 1-3, DSST und der Verbal fluency Test Teil 1 wiesen eine parametrische Verteilung auf. Für die Testergebnisse dieser Tests wurden daher im Weiteren der Mittelwert mit der Standardabweichung angegeben und die p-Werte, zum Vergleich der Untersuchungsgruppen miteinander, mittels eines zweiseitigen t-Tests für unabhängige Variablen berechnet.

Der MMST, RAVLT erkennen, RAVLT abrufen, PEG-Board 1 und 2, TMT A und B, Stroop Test 1-3, Digit-Span vorwärts und rückwärts, Verbal fluency Test Teil 2 und die NIH Stroke Scale zeigten hingegen eine nicht-parametrische Verteilung, weshalb im Folgenden die Testergebnisse mit dem Median und der Spannweite (25.-75.Perzentil) angegeben wurden, da „Ausreißer“ so eine geringere Auswirkung auf die Testergebnisse erzielten. Mit Hilfe des Mann-Whitney-U-Tests wurden die beiden Untersuchungsgruppen miteinander verglichen.

Tabelle 5: Überprüfung der Normalverteilung der einzelnen Tests präoperativ

| Neurokognitive Tests | Normalverteilung (0=nein;1=ja) | Patientenanzahl (n) |
|--|-----------------------------------|---------------------|
| MMST | 0 | 160 |
| <i>Gedächtnis</i> | | |
| RAVLT 1-3 | 1 | 160 |
| RAVLT erkennen (ja/nein Spalte) | 0 | 160 |
| RAVLT abrufen | 0 | 155 |
| <i>Motorische Fähigkeiten</i> | | |
| Pegboard dominante Hand | 0 | 152 |
| Pegboard nicht-dominante Hand | 0 | 147 |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | | |
| TMT A | 0 | 159 |
| TMT B | 0 | 151 |
| Stroop Nr.1 | 0 | 148 |
| Stroop Nr.2 | 0 | 148 |
| Stroop Nr.3 | 0 | 145 |
| Digit-Span vorwärts | 0 | 159 |
| Digit-Span rückwärts | 0 | 158 |
| DSST | 1 | 157 |
| <i>Exekutive Funktion</i> | | |
| Verbal fluency 1 | 1 | 158 |
| Verbal fluency 2 | 0 | 158 |
| NIH stroke scale | 0 | 160 |

MMST, Mini-Mental-Status-Test; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; NIH, National Institute of Health

3.4 Auswertung des präoperativen Tests und des postoperativen Tests nach 3 Monaten

Der Vergleich der beiden Untersuchungsgruppen zeigte präoperativ bei dem PEG-Board Test mit der dominanten ($p=0,02$) und der nicht-dominanten Hand einen Unterschied ($p=0,01$), wobei Patienten der Kontrollgruppe diese Aufgabe schneller erfüllt hatten, der jedoch nach Bonferroni-Korrektur statistisch nicht mehr signifikant war.

Bei den restlichen präoperativen Testergebnissen ließen sich ebenfalls keine signifikanten Differenzen zwischen den beiden Untersuchungsgruppen feststellen, die Mittelwerte bzw. Median und die p -Werte sind in der *Tabelle 6* aufgeführt. Damit waren die beiden Kollektive präoperativ weitgehend vergleichbar.

Tabelle 6: Auswertung des präoperativen Tests

| Neurokognitiver Test | RIPC | | Kontrolle | | p-Wert |
|--|---|------------|---|------------|--------|
| | Median (25.-75.Perzentil)/ Mittelwert \pm SD | Anzahl (n) | Median (25.-75.Perzentil)/ Mittelwert \pm SD | Anzahl (n) | |
| MMST | 29 (28 - 30) | 83 | 29 (29 - 30) | 77 | 0,41 |
| <i>Gedächtnis</i> | | | | | |
| RAVLT 1-3 | 20 \pm 6 | 83 | 20 \pm 6 | 77 | 0,93 |
| RAVLT erkennen (ja/nein Spalte) | 29 (27 - 30) | 83 | 29 (27 - 30) | 77 | 0,94 |
| RAVLT abrufen | 6 (4 - 8) | 81 | 6 (4 - 8) | 74 | 0,99 |
| <i>Motorische Fähigkeiten</i> | | | | | |
| Pegboard dominante Hand | 92 (80 - 113) | 78 | 85 (73 - 100) | 74 | 0,02 |
| Pegboard nicht-dominante Hand | 104 (85 - 123) | 75 | 91 (80 - 105) | 72 | 0,01 |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | | | | | |
| TMT A | 37 (29 - 48) | 82 | 34 (28 - 44) | 77 | 0,40 |
| TMT B | 95(67 - 117) | 78 | 90 (66 - 128) | 73 | 0,77 |
| Stroop Nr.1 | 13 (11 - 14) | 77 | 12 (11 - 15) | 71 | 0,50 |
| Stroop Nr.2 | 16 (14 - 19) | 77 | 15 (14 - 19) | 71 | 0,62 |
| Stroop Nr.3 | 34,5 (29 - 50) | 74 | 36 (29 - 45) | 71 | 0,52 |
| Digit-Span vorwärts | 6 (5 - 8) | 82 | 6 (5 - 8) | 77 | 0,78 |
| Digit-Span rückwärts | 5 (4 - 7) | 81 | 5 (4 - 6) | 77 | 0,87 |
| DSST | 34 \pm 10 | 80 | 35 \pm 10 | 77 | 0,31 |
| <i>Exekutive Funktion</i> | | | | | |
| Verbal fluency 1 | 22 \pm 7 | 81 | 24 \pm 6 | 77 | 0,15 |
| Verbal fluency 2 | 10 (7 - 12) | 81 | 11 (7 - 14) | 77 | 0,28 |
| NIH stroke scale | 0 (0 - 0) | 83 | 0 (0 - 0) | 77 | 0,13 |

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 (25.-75.Perzentil) 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; NIH, National Institute of Health; * $p<0,0029$ statistisch signifikant nach Bonferroni-Korrektur.

Bei den Testergebnissen drei Monate postoperativ blieb der Unterschied bei dem PEG-Board Test mit der dominanten Hand bestehen, wenngleich die Differenz nicht mehr so ausgeprägt war. Die übrigen Ergebnisse unterschieden sich in den beiden Untersuchungsgruppen nicht signifikant voneinander. Median bzw. Mittelwerte sowie die p-Werte können der *Tabelle 7* entnommen werden.

Tabelle 7: Auswertung des postoperativen Tests nach drei Monaten

| Neurokognitiver Test | RIPC | Kontrolle | p-Wert | | |
|--|---|------------|---|------|------|
| | Median (25.-75.Perzentil)/ Mittelwert \pm SD | Anzahl (n) | Median (25.-75.Perzentil)/ Mittelwert \pm SD | | |
| MMST | 29 (28 - 30) | 67 | 29 (28 - 30) | 0,54 | |
| <i>Gedächtnis</i> | | | | | |
| RAVLT 1-3 | 22 \pm 6 | 66 | 24 \pm 7 | 57 | 0,24 |
| RAVLT erkennen (ja/nein Spalte) | 29 (28 - 30) | 66 | 29 (27 - 30) | 57 | 0,76 |
| RAVLT abrufen | 7 \pm 3 | 66 | 7 \pm 3 | 57 | 0,48 |
| <i>Motorische Fähigkeiten</i> | | | | | |
| Pegboard dominante Hand | 83 (75 - 103) | 57 | 78 (68 - 89) | 48 | 0,04 |
| Pegboard nicht-dominante Hand | 92 (77 - 106) | 57 | 85 (77 - 98) | 48 | 0,10 |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | | | | | |
| TMT A | 42 (31 - 50) | 66 | 36(31 - 48) | 57 | 0,35 |
| TMT B | 90 (72 - 121) | 66 | 84 (69 - 110) | 57 | 0,47 |
| Stroop Nr.1 | 13 (11 - 15) | 62 | 12,5 (11 - 15) | 54 | 0,49 |
| Stroop Nr.2 | 16 (13 - 18) | 61 | 15 (13 - 18) | 54 | 0,42 |
| Stroop Nr.3 | 40 (27 - 48) | 62 | 31 (26 - 42) | 54 | 0,06 |
| Digit-Span vorwärts | 6 (5 - 8) | 66 | 6 (5 - 8) | 57 | 0,75 |
| Digit-Span rückwärts | 5 (4 - 6) | 66 | 6 (3 - 7) | 57 | 0,82 |
| DSST | 38 \pm 11 | 66 | 39 \pm 14 | 57 | 0,70 |
| <i>Exekutive Funktion</i> | | | | | |
| Verbal fluency 1 | 22 (19 - 26) | 66 | 23(19 - 28) | 57 | 0,87 |
| Verbal fluency 2 | 9 (7 - 13) | 66 | 11 (8 - 15) | 57 | 0,19 |
| NIH stroke scale | 0 (0 - 0) | 66 | 0 (0 - 0) | 57 | 0,97 |

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 (25.-75.Perzentil) 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; NIH, National Institut of Health; p-Wert<0,0029 statistisch signifikant mit Korrektur aufgrund von Mehrfachtestung.

3.5 z-Score

Mit Hilfe der sogenannten „composite z-scores“ wurde überprüft, ob postoperativ kognitive Defizite vorlagen.

Diese fassten die jeweiligen Testergebnisse der einzelnen Tests zu einem Gesamtscore zusammen. Der Gesamtscore kann sowohl einzelne Bereiche zusammenfassen als auch die gesamte Testbatterie. So war es erneut möglich, zum einen die einzelnen Domänen zu beurteilen, aber auch eine Zusammenfassung aller Testergebnisse zu ermitteln. Der z-Score stellte ein mögliches Verfahren für das Erstellen eines composite scores dar. Hierbei wurde das präoperative vom postoperativen Testergebnis subtrahiert und anschließend durch die Standardabweichung der präoperativen Kontrollgruppe dividiert. Der z-Score gab an, wie weit die RPC-Gruppe von der mittleren Durchschnittsleistung der Kontrollgruppe (als Richtwert festgesetzt) entfernt war. Für jeden Patienten wurde der individuelle z-Score bestimmt und später als Gesamtscore summiert. Ein negativer z-Score von -2 gab eine Verbesserung um 2 SD vom Mittelwert an. Ein positiver z-Score von 2 gab eine Verschlechterung um 2 SD vom Mittelwert an. Definitionsgemäß lag eine kognitive Einschränkung vor, wenn in mehr als 2 Domänen der z-Score > 1,96 war, bzw. ein Gesamtscore > 1,96 vorlag.

Die Anzahl der individuellen z-Score < -1,96 bzw. > 1,96 wurden in *Tabelle 8* zusammengefasst. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in der Anzahl der Verbesserungen und Verschlechterungen zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 8: Anzahl der individuellen Verschlechterungen/ Verbesserungen in den einzelnen Domänen anhand der z-Score Berechnung

| Domäne | RPC | | Kontrolle | | p-Wert | |
|--------------------------------|-----|----|-----------|----|--------|-------|
| | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ |
| MMST (n) | 0 | 2 | 2 | 1 | 0,21 | >0,99 |
| Gedächtnis (n) | 4 | 2 | 5 | 2 | 0,74 | <0,99 |
| Motorische Funktion (n) | 4 | 0 | 0 | 0 | 0,13 | - |
| Aufmerksamkeit (n) | 13 | 12 | 5 | 12 | 0,15 | 0,84 |
| Exekutive Funktion (n) | 5 | 12 | 4 | 19 | >0,99 | 0,09 |

Fisher's exact test, wenn $p < 0,05$, dann statistisch signifikant; ↓ Verschlechterung, ↑ Verbesserung; (n), Anzahl der Verbesserungen/Verschlechterungen

Zum genaueren Vergleich der z-Score der beiden untersuchten Gruppen, wurden die p-Werte der einzelnen Tests bestimmt (Tabelle 9). Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt. Die Werte der kombinierten z-Score der einzelnen Domänen und der Gesamtscore betragen keine Werte >1,96 bzw. < -1,96.

Tabelle 9: z-Score

| Neurokognitiver Test | RPC | Kontrolle | p-Wert |
|--------------------------------------|---|---|-------------|
| | Median (25.-75.Perzentil)/ Mittelwert ± SD | Median (25.-75.Perzentil)/ Mittelwert ± SD | |
| MMST | 0 (-0,85 - 0,21) | 0 (-0,85 - 0,85) | 0,60 |
| Gedächtnis Gesamt | 0,08 (-0,34 - 0,67) | 0,27 (-0,27 - 0,81) | 0,36 |
| RAVLT 1-3 | 0,24 (-0,32 - 0,85) | 0,65 (-0,16 - 1,1) | 0,16 |
| RAVLT erkennen (ja/nein Spalte) | 0 (-0,34 - 0,67) | 0 (-0,27 - 0,47) | 0,58 |
| RAVLT abrufen | 0 (-0,34 - 0,67) | 0 (-0,34 - 1,0) | 0,45 |
| Motorische Fähigkeiten Gesamt | 0,11 (-0,22 - 0,57) | 0,08 (-0,29 - 0,34) | 0,61 |
| Pegboard dominante Hand | 0,11 (-0,31 - 0,40) | 0,15 (-0,26 - 0,39) | 0,96 |
| Pegboard nicht-dominante Hand | 0,08 (-0,21 - 0,59) | 0,05 (-0,3 - 0,27) | 0,50 |
| Aufmerksamkeit Gesamt | 0 (-0,48 - 0,50) | 0 (-0,5 - 0,5) | 0,70 |
| TMT A | -0,06 (-0,54 - 0,41) | -0,12 (-0,58 - 0,23) | 0,57 |
| TMT B | 0,06 (-0,19 - 0,28) | 0,02 (-0,31 - 0,35) | 0,45 |
| Stroop Nr.1 | -0,28 (-0,55 - 0,28) | 0 (-0,55 - 0,28) | 0,84 |
| Stroop Nr.2 | 0,18 (-0,37 - 0,55) | 0,18 (-0,37 - 0,55) | 0,96 |
| Stroop Nr.3 | 0,06 (-0,41 - 0,41) | 0,11 (-0,06 - 0,44) | 0,29 |
| Digit-Span vorwärts | 0 (-0,55 - 0,55) | 0 (-0,55 - 0,55) | 0,40 |
| Digit-Span rückwärts | 0 (-0,5 - 0,5) | 0 (-0,5 - 0,5) | 0,87 |
| DSST | 0,31 ± 0,76 | 0,24 ± 0,78 | 0,64 |
| Exekutive Funktionen Gesamt | 0 (-0,71 - 0,29) | 0 (-0,73 - 0,22) | 0,76 |
| Verbal fluency 1 | -0,15 (-0,73 - 0,44) | 0 (-0,88 - 0,59) | 0,49 |
| Verbal fluency 2 | -0,06 ± 1,06 | -0,09 ± 1,2 | 0,88 |
| NIH stroke scale | 0 (0 - 0) | 0 (0 - 0) | 0,60 |
| Gesamt z-Score | 0 (-0,44 - 0,55) | 0 (-0,43 - 0,54) | 0,81 |

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 (25.-75.Perzentil) bei nicht parametrischer Verteilung angegeben ;p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (über 2-seitigen t-Test ermittelt); RPC, Remote ischemic preconditioning; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; NIH, National Institute of Health;

3.6 Verbesserung/Verschlechterung in den Domänen – 1 SD Kriterium

Eine Möglichkeit, kognitive Defizite festzulegen, stellt das 1 SD Kriterium dar. Die einzelnen kognitiven Tests wurden in vier verschiedene Domänen eingeteilt, um Unterschiede in den einzelnen Testergebnissen den Kategorien besser zuordnen zu können:

- *Gedächtnis* (RAVLT 1-3, RAVLT erkennen, RAVLT abrufen)
- *Motorische Funktion* (PEG-Board)
- *Aufmerksamkeit* (TMT A und B, Stroop 1-3, Digit-Span vor-/rückwärts, DSST)
- *Exekutive Funktion* (Verbal fluency Test 1 und 2)

Für die Analyse wurde für jeden Test die Anzahl der Patienten ermittelt, bei der sich das postoperative Testergebnis im Vergleich zum präoperativen Test um 1 SD verbessert oder verschlechtert hatte.

Mit Hilfe des Fisher's exact test wurde der p-Wert für jeden einzelnen Test im Gruppenvergleich ermittelt (*Tabelle 10*).

Verbesserungen um 1 SD ließen sich in der Domäne *Gedächtnis* bei 31 RIPC-Patienten und bei 33 Kontrollpatienten nachweisen. Eine Verschlechterung wurde bei 10 RIPC-Patienten und bei neun Kontrollpatienten festgestellt.

Die *motorischen Fähigkeiten* zeigten bei 12 RIPC-Patienten und bei 10 Kontrollpatienten eine Verbesserung um 1 SD. Verschlechterungen wurden bei je 5 RIPC- und Kontrollpatienten registriert.

Verbesserungen um 1 SD in der Domäne der *exekutiven Funktionen* wurden bei 22 RIPC-Patienten und bei 12 Kontrollpatienten nachgewiesen. Eine Verminderung zeigte sich bei 23 RIPC-Patienten und 24 Kontrollpatienten.

In den Domänen *Gedächtnis*, *motorische Fähigkeiten* und *exekutive Funktion* wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen der RIPC- und der Kontrollgruppe festgestellt.

In der Domäne der *Aufmerksamkeit* wurden jeweils acht verschiedene Tests mit jedem Probanden durchgeführt. Den RIPC-Patienten gelang in 63 und den Kontrollpatienten in 40 einzelnen Tests eine Verbesserung um 1 SD. 61 Testergebnisse der RIPC-Patienten und 45 der Kontrollpatienten zeigten eine Verschlechterung. Nach Korrektur aufgrund von Mehrfachtestung sind diese Unterschiede zwischen den Versuchsgruppen jedoch nicht mehr signifikant.

Tabelle 10: Verbesserung/Verschlechterung in den Domänen bei RIPC und Kontrolle

| Neurokognitiver Test | RIPC | | Kontrolle | | p-Wert | |
|--|-------------|-----------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| | 1 SD besser | 1 SD schlechter | 1 SD besser | 1 SD schlechter | 1 SD besser | 1 SD schlechter |
| MMST (n) | 6 | 9 | 4 | 11 | 0,75 | 0,47 |
| <i>Gedächtnis</i> | | | | | | |
| RAVLT 1-3 (n) | 13 | 2 | 15 | 2 | 0,40 | 1,00 |
| RAVLT erkennen (ja/nein Spalte) (n) | 2 | 0 | 2 | 2 | >0,99 | 0,21 |
| RAVLT abrufen (n) | 16 | 8 | 16 | 5 | 0,68 | 0,77 |
| <i>Motorische Fähigkeiten</i> | | | | | | |
| Pegboard dominante Hand (n) | 5 | 3 | 4 | 1 | >0,99 | 0,62 |
| Pegboard nicht-dominante Hand (n) | 7 | 2 | 6 | 4 | >0,99 | 0,41 |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | | | | | | |
| TMT A (n) | 5 | 8 | 3 | 7 | 0,72 | >0,99 |
| TMT B (n) | 4 | 3 | 7 | 8 | 0,34 | 0,11 |
| Stroop Nr.1 (n) | 7 | 8 | 4 | 8 | 0,54 | 0,79 |
| Stroop Nr.2 (n) | 6 | 4 | 0 | 1 | 0,03 | 0,37 |
| Stroop Nr.3 (n) | 7 | 10 | 5 | 1 | 0,77 | 0,01 |
| Digit-Span vorwärts (n) | 12 | 10 | 2 | 8 | 0,01 | >0,99 |
| Digit-Span rückwärts (n) | 13 | 15 | 12 | 10 | >0,99 | 0,51 |
| DSST (n) | 9 | 3 | 7 | 2 | 0,80 | >0,99 |
| <i>Exekutive Funktionen</i> | | | | | | |
| Verbal fluency 1 (n) | 11 | 10 | 4 | 13 | 0,11 | 0,36 |
| Verbal fluency 2 (n) | 11 | 13 | 8 | 11 | 0,80 | >0,99 |
| NIH stroke scale (n) | 0 | 0 | 0 | 0 | - | - |

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; NIH, National Institute of Health; (n), Anzahl der Verbesserungen/Verschlechterungen; $p < 0,0029$ statistisch signifikant

Patienten, die in mehreren Domänen Verbesserungen oder Verschlechterungen zeigten, sind in *Tabelle 11* dargestellt. Patienten der RIPC-Gruppe zeigen häufiger Verbesserungen in einer Domäne (27 Patienten) als die der Kontrollgruppe (17 Patienten), jedoch lag statistisch gesehen kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vor.

Tabelle 11: Anzahl der Verbesserungen/ Verschlechterungen in 1-4 Domänen

| | RIPC | | Kontrolle | | Statistisch signifikant 0 = nein 1= ja |
|----------------------|------|----|-----------|----|--|
| | ↑ | ↓ | ↑ | ↓ | |
| 1 Domäne (n) | 27 | 28 | 17 | 22 | 0 |
| 2 Domänen (n) | 20 | 13 | 16 | 11 | 0 |
| 3 Domänen (n) | 7 | 5 | 8 | 3 | 0 |
| 4 Domänen (n) | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 |

↑: Verbesserung, ↓: Verschlechterung; (n) Anzahl der Verbesserungen/Verschlechterungen in den Domänen; statistisch signifikant wenn $p < 0,05$

4. Diskussion

Postoperative kognitive Defizite sind eine ernstzunehmende Komplikation, welche sowohl direkt im Anschluss der Operation als auch noch Monate danach bestehen können. Die Ausprägung kann sehr unterschiedlich sein: Konzentrationsstörungen, mangelnde Motivation aber auch Probleme in der Orientierung können kennzeichnend sein. Besonders im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen unter Anwendung der HLM wurden häufiger postoperative kognitive Defizite beobachtet. Doch wo liegt eigentlich die Ursache hierfür und was bewirkt die Präkonditionierung?

4.1 Ischämische Präkonditionierung und HLM – Auswirkungen auf den Organismus

In der vergangenen Zeit sind viele technische Fortschritte zu verzeichnen, durch welche intraoperativ die Zeit der Minderdurchblutung von lebenswichtigen Organen verringert werden konnten. Dennoch können zum Zeitpunkt der artifiziellen Kreislafsituation während der HLM-Zeit, Phasen einer Minderperfusion in verschiedenen Organen, insbesondere dem Gehirn als Ischämie-empfindliches Organ, auftreten. Umso mehr stellt sich daher die Frage, wie die Ischämietoleranz von Geweben zukünftig weiter erhöht werden kann. Welche Effekte kann die ischämische Fern-Präkonditionierung diesbezüglich erzielen?

In der Literatur findet man viele tierexperimentelle Studien. Einen Erklärungsansatz für die Wirksamkeit der ischämischen Fern-Präkonditionierung liefert eine Studie um Wei et al., in der an Ratten untersucht wurde, ob eine ischämische Präkonditionierung postoperativ einen langfristigen Einfluss auf die neurologische Funktion hat. Des Weiteren wurde untersucht, welche Signalwege und inflammatorischen Stoffe an der langfristigen Wirkung beteiligt sind. Durch eine ischämische Fern-Präkonditionierung an den Femoralarterien, konnte sowohl die Infarktgröße im Gehirn kurz- und langfristig reduziert werden, als auch eine verbesserte Erholung bezüglich des Verhaltens postoperativ festgestellt werden. Den langfristigen Effekt erklärten Wei et al. über eine Hemmung von dem Galectin-9/Tim-3 Signalweg sowie der gehemmten Bildung von induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthasen und Nitrotyrosin (Wei et al. 2012). Interessant in Bezug auf die Wirkung der ischämischen Fern-Präkonditionierung ist zudem eine Studie um Zhou et al., in der neben den üblichen Parametern, wie Troponin I und CK-MB, mittels Western Blot, die Expression des Hitzeschockproteins HSP-70 untersucht wurde. In der ischämisch präkonditionierten Gruppe fand in den Kardiomyozyten eine Hochregulierung der Expression dieses Proteins statt (Zhou et al. 2010). Die Hitzeschockproteine sorgen in Stresssituationen des Körpers, wie beispielsweise einer Ischämie, dafür, dass einer Denaturierung von Proteinen vorgebeugt wird und somit die Gewebeschäden geringer gehalten werden. Durch die milde ischämische Präkonditionierung könnte bereits die

Proteinexpression gesteigert werden und somit bei einer darauffolgenden schwereren Ischämie die positive Wirkung der Hitzeschockproteine genutzt werden.

Doch ist die protektive Auswirkung der ischämischen Fern-Präkonditionierung bei jedem Patienten gleich oder bestehen individuelle Unterschiede? Entscheidend für die Wirksamkeit der ischämischen Präkonditionierung könnte unter anderem als Kofaktor das Alter des Patienten sein. Während klinische Beobachtungen zeigten, dass bei jüngeren Patienten Angina pectoris als äquivalent zur ischämischen Präkonditionierung die Mortalität nachfolgender Myokardinfarkte reduzieren könnte, scheint dieses bei älteren Patienten nicht so eindrucksvoll der Fall zu sein. Jüngere Patienten könnten demnach durch die Präkonditionierung mit einer kurzzeitigen induzierten Ischämie bevorteilt sein, während die Verbesserungen bei älteren Patienten eher geringer ausfallen könnten (Abete et al. 2011). Ebenso ist es wahrscheinlich, dass die Aktivierung der verschiedenen Signalwege und Proteinexpressionen, welche die ischämische Fern-Präkonditionierung bedingt, individuell stark variieren können.

4.2 Ischämische Präkonditionierung- nur myokardiale oder auch neurokognitive Protektion?

Im Bereich der myokardialen Protektion gibt es bereits viel versprechende Studien. So wurde beispielsweise in einer Studie um Venugopal et al. ein verringerter Troponin T Anstieg in der ischämisch präkonditionierten Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe um 24% festgestellt (Venugopal et al. 2009). Wu et al. zeigten, dass durch eine ischämische Präkonditionierung neben dem verminderten Anstieg des Troponin I auch der postoperative Katecholaminbedarf gesenkt werden konnte, was ebenfalls als Indikator für eine geringere myokardiale Schädigung zu werten ist (Wu et al. 2011).

Vor dem Hintergrund der zahlreichen RIPC-Studien zur myokardialen Protektion stellt sich die Frage, welche weiteren Organe von dieser speziellen Form der Präkonditionierung, der ischämischen Fern-Präkonditionierung, im Rahmen von Ischämie-/Reperfusionsschädigung profitieren könnten. Die aktuelle Studie diente der Untersuchung der postoperativ neurokognitiven Funktion.

Es konnten in dieser Studie keine signifikanten Ergebnisse im neurokognitiven Bereich zwischen der RIPC-Interventionsgruppe und der Kontroll-Gruppe nachgewiesen werden. Die Domänen Gedächtnis, motorische Funktionen und exekutive Funktionen unterschieden sich in den untersuchten Gruppen nicht signifikant. In der Domäne der Aufmerksamkeit fielen tendenziell Unterschiede auf. In den Testteilen Digit-Span und Stroop 2 zeigte die RIPC-Interventionsgruppe Verbesserungen im Gegensatz zur Kontrollgruppe, welche jedoch statistisch nicht signifikant waren.

Bisherige Studien, die den Zusammenhang zwischen ischämischer Präkonditionierung und postoperativer neurokognitiver Funktion unter verschiedenen Aspekten untersucht haben, berücksichtigten bislang überwiegend nur Tierexperimente. So zeigten Dave et al. mit Erfolg die

Toleranzsteigerung des Gehirns durch eine ischämische Präkonditionierung an Ratten: Die vorangegangene Fern-Präkonditionierung an den Extremitäten reduzierte den ischämisch bedingten Untergang von Neuronen im Rahmen eines Herzstillstands um bis zu 70% (Dave et al. 2006). Weitere Studien zur erfolgreichen neurokognitiven Protektion durch ischämische Fern-Präkonditionierung wurden unter folgenden Fragestellungen angeschaut: Welche Präkonditionierungsdauer führt zu einer Wirksamkeit und wie lange besteht ein Wirkungszeitraum nach der Präkonditionierung?

4.3 Präkonditionierungsdauer und Zeitraum der erzielten Protektion

Interessant bezüglich der Zeiträume der ischämischen Fern-Präkonditionierung ist ein Tierversuch an Ratten, der zeigte, dass die ischämische Fern-Präkonditionierung an den Femoralarterien sowohl im „frühen Fenster“ unmittelbar nach der Präkonditionierung als auch in einem „späten Fenster“ bis 2 Tage nach der Konditionierung protektive Wirkungen zeigte. Diese Studie um Ren et al. hebt hervor, dass bei ausreichender Präkonditionierung auch ein längeres Zeitfenster der Wirksamkeit besteht. Zugleich verdeutlicht diese Studie jedoch auch, dass die eigentliche Präkonditionierungsdauer bzw. das Präkonditionierungsprotokoll ein entscheidender Faktor ist. Bezüglich des induzierten Hirninfarktes zeigten drei fünfminütige und zwei 15-minütige Zyklen der ischämischen Fern-Präkonditionierung keinen Effekt, sehr wohl jedoch drei 15-minütige Zyklen (Ren et al. 2008). Andere Studien zeigten dagegen, dass auch eine kürzere Präkonditionierungsdauer vielversprechend sein kann. Tropack et al. präkonditionierten Ratten mittels einer dreimal fünf Minuten andauernden induzierten Ischämie an den hinteren Gliedmaßen, gefolgt von jeweils einer Reperfusionphase. Durch eine darauf folgende einseitige Ligation der Arteria carotis interna und einer induzierten Hypoxämie von 8% war der zerebrale Ischämie-bedingte Folgeschaden in der Interventionsgruppe deutlich geringer. Es konnte eine Reduktion des Infarktolumens im Gehirn um etwa 70% erzielt werden (Tropack et al. 2011). Ebenfalls zeigten Hahn et al. in einem Versuch mit Ratten, dass durch vier Präkonditionierungszyklen von jeweils fünf Minuten, die vierzig Minuten vor einer zweistündigen zerebralen Ischämie durchgeführt wurden, eine neurokognitive Protektion erzielt werden konnte (Hahn et al. 2011). Und noch eine weitere Studie war mit kurzen Präkonditionierungszyklen erfolgreich: Jensen et al. führten bei Ferkeln vier fünfminütigen Zyklen der ischämischen Fern-Präkonditionierung durch und bereiteten sie so auf den folgenden 60-minütigen Anschluss an die HLM vor. Postoperativ wurden der Stoffwechsel des Gehirns sowie die elektroenzephalographische Aktivität aufgezeichnet. Die Lactatkonzentration im Gehirn blieb in der Interventionsgruppe gering, während die elektroenzephalographische Aktivität gegenüber der Kontrollgruppe überlegen war. Auch nach einer Woche bestanden noch Vorteile für die präkonditionierten Ferkel. Passend hierzu konnte histologisch zudem eine Verringerung der neuronalen Schädigungen festgestellt werden (Jensen et al. 2011).

Es stellt sich nun folgende Frage: Ist eine Präkonditionierungsdauer von vier fünfminütigen Ischämie- und Reperfusionenzyklen dann auch im humanen Bereich für die neurokognitive Protektion ausreichend?

Für das Präkonditionierungsprotokoll in der vorliegenden Arbeit wurde auf Studien, die durch ischämische Fern-Präkonditionierung eine myokardiale Protektion erzielten, zurückgegriffen. So beinhaltet diese Studie in Anlehnung an die „Proof of principle“-Studie von Hausenloy et al. vier fünfminütige Zyklen. Hausenloy et al. erzielten durch eine nicht-invasive Ischämie am Oberarm, mit Hilfe einer automatischen Blutdruckmanschette in drei Fünf-Minuten-Zyklen, bei Patienten mit einer elektiv geplanten koronaren Bypass-Operation, eine Reduktion der myokardialen Zellschädigung um 43%. Zu sämtlichen Untersuchungszeitpunkten zeigte die präkonditionierte Gruppe einen geringeren Anstieg des Troponin T Wertes als die Kontrollgruppe (Hausenloy et al. 2007). Ebenfalls waren Thielmann et al. mit einer Präkonditionierungsdauer von dreimal fünf Minuten am Oberarm erfolgreich. So konnten mittels der ischämischen Präkonditionierung der Troponin I Anstieg innerhalb der ersten 72h postoperativ bei den Bypass-operierten Patienten um 44,5% gegenüber der Kontrollgruppe gesenkt werden (Thielmann et al. 2010).

Im myokardialen Bereich scheinen für die Reduktion von Ischämie-/Reperfusionsschäden kurze und milde ischämische Präkonditionierungszyklen adäquat zu sein. Für die neuronale Ischämie bzw. auch potentiell für neurokognitive Dysfunktion, könnte die angewandte Präkonditionierungsdauer von viermal fünf Minuten nicht ausreichend gewesen sein, um Signalwege zu aktivieren und Stoffe zu bilden, die den Effekt der Präkonditionierung bedingen. Nicht vergessen werden darf an dieser Stelle, dass die in dieser Studie angewandte Präkonditionierungsmethode einfach und risikoarm war. Eine ischämische Präkonditionierung direkt an dem betreffenden Organ, z.B. durch ein wiederholtes Abdrücken der A. carotis, könnte theoretisch effektiver sein, verbietet sich jedoch und ist somit nicht umsetzbar.

Dies ist nur ein kleiner Einblick in die derzeitige Studienlage, der jedoch verdeutlicht, dass noch viele Fragen zum Gelingen einer potentiell neurokognitiven Protektion durch die kurze und milde ischämische Fern-Präkonditionierung offen sind. So konnten bisher noch keine gesicherten Ergebnisse erfasst werden, so zum Beispiel welche Präkonditionierungsdauer im Detail erforderlich ist, um einen nachweisbaren positiven Effekt auf die postoperative Entwicklung zu erzielen oder welches Zeitfenster der Wirksamkeit nach der Präkonditionierung besteht. Weiterhin bleibt die Frage offen, ob eine bessere Wirksamkeit bei einem höher applizierten Manschettendruck mit dem die Ischämie induziert wird, oder die Kombination von verschiedenen Fern-Präkonditionierungsorten bei gleicher Präkonditionierungszeit bedeutsam sein könnten.

Der klinische Nutzen blieb in den meisten Studien jedoch weitestgehend unklar. Daher wurde in dieser Studie eine neurokognitive Testbatterie ausgewählt.

4.4 Auswahl der Kriterien für ein neurokognitives Defizit

Die Auswertung der absoluten Ergebnisse hat gezeigt, dass keine signifikanten Unterschiede zwischen der RIPC-Interventionsgruppe und der Kontrollgruppe nachgewiesen werden konnten.

Neben den absoluten Testergebnissen wurden in der Literatur häufig zwei weitere Auswertungsmethoden angewandt:

→ **Z-Score**

→ **1 SD-Kriterium**

Hierbei wurden sowohl die individuellen Werte der Patienten berücksichtigt, als auch die einzelnen Testergebnisse zusammengefasst, so dass eine Beurteilung der vier Domänen *Gedächtnis*, *motorische Funktion*, *Aufmerksamkeit* und *exekutive Funktion* erfolgen konnte.

In der aktuellen Arbeit ließen sich auch dem z-Score folgend keine signifikanten Unterschiede nachweisen.

Ebenso war es bei der Methode des 1 SD-Kriteriums: Während die Domänen Gedächtnis, motorische Funktion und exekutive Funktion sich in den untersuchten Gruppen nicht voneinander unterschieden, wies die Domäne der Aufmerksamkeit zwar tendenzielle Unterschiede auf, die nach der Korrektur für Mehrfachtestung jedoch nicht mehr statistisch signifikant waren. In den Testteilen Digit-Span und Stroop 2 zeigte die RIPC-Interventionsgruppe Verbesserungen im Gegensatz zur Kontrollgruppe.

4.5 Beurteilung der Auswertungskriterien sowie Definition eines neurokognitiven Defizits

Es stellt sich die Frage, ob die gewählten Auswertungskriterien Schwachstellen haben und es so zu einer Fehlinterpretation der Testergebnisse gekommen sein könnte.

In der Literatur werden die verschiedenen Auswertungsmethoden und entsprechend auch die Definitionen für das Vorhandensein einer POCD sehr kontrovers diskutiert. Mit den Leitlinien von Murkin et al. (1994) wurde bereits ein großer Schritt in Richtung einer einheitlicheren Beurteilung von postoperativ kognitiven Defiziten getan. Dass die Kriterien dennoch bislang nicht in allen Studien eingehalten werden, zeigen Zusammenfassungen und Vergleiche von beispielsweise van Dijk et al. sowie Rudolph et al. (van Dijk et al. 2000; Rudolph et al. 2010). Bei diesen Vergleichen wurde eine Vielzahl von Studien ausgeschlossen, weil sie diesen Richtlinien nicht entsprachen. Zudem sind in den Leitlinien von Murkin et al. die Auswertungsmethoden und -kriterien nicht näher berücksichtigt, so dass nach wie vor das Problem einer nicht vorhandenen einheitlichen Definition für das Vorhandensein einer POCD besteht.

Die Entscheidung den *z-Score* sowie das *1 SD-Kriterium* als Methoden zur Aufdeckung eines postoperativen kognitiven Defizits zu nutzen, wurde nach Abwägen der in der Literatur beschriebenen Vor- und Nachteile getroffen.

Die Auswertungsmethode des **z-Scores** ist vorteilhaft für die individuelle Beurteilung der Testergebnisse. Zudem wurde jeder Testanteil separat gewertet. Des Weiteren ist aber auch die Möglichkeit der Gruppen-Scores möglich, indem verschiedene Tests zu einer Domäne zusammengefasst wurden und so die Beurteilung nach Funktionsbereichen erfolgen konnte. Relativ einheitlich ist zudem die Definition zum Vorliegen einer POCD: Entweder wird ein Gesamtscore über 1,96 oder in zwei individuellen Tests ein Wert über 1,96 erreicht. Im Umkehrschluss kann von einer Verbesserung ausgegangen werden, wenn der z-Score $< -1,96$ beträgt. Nachdem in dieser Studie mittels z-Score keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden konnten, wurde wie in vielen anderen Studien, noch eine zweite Methode zur Beurteilung der kognitiven Leistung herangezogen: das 1 SD-Kriterium.

Mittels des **1 SD-Kriteriums** konnten Unterschiede in der Domäne der Aufmerksamkeit festgestellt werden. Ebenso wie bei der Methode des z-Scores findet eine individuelle Beurteilung statt. Diese, in der Literatur sehr häufig angewandte Methode, bringt allerdings nicht nur Vorteile mit sich. So wird in dieser Studie die natürliche Verschlechterung oder Verbesserung nicht berücksichtigt, sondern als Grundlage/Baseline dient die Kontrollgruppe, die sich ebenfalls einer großen Operation unterzogen hat.

Des Weiteren kann es zu dem sogenannten „floor effect“ kommen. Dies bedeutet, dass es bei einem präoperativ bereits sehr niedrigen Ausgangswert in der postoperativen Untersuchung sehr unwahrscheinlich ist, dass sich das Testergebnis noch um eine Standardabweichung verschlechtert (Keizer et al. 2005). Umgekehrt ist auch der sogenannte „ceiling effect“ möglich: Das präoperative Testergebnis eines Patienten ist bereits so gut, dass keine Verbesserung mehr erreicht werden kann. Betrachtet man die Auswertung verschiedener Studien, so lassen sich Uneinheitlichkeiten bezüglich der Population aus der man die Standardabweichung bestimmt, sowie der Anzahl der Standardabweichungen zur Definition einer POCD zwischen den Studien feststellen (Rudolph et al. 2010). Während in dieser Studie erst bei einer Abweichung von zwei Standardabweichungen von einer kognitiven Verbesserung oder Verschlechterung ausgegangen wurde, gibt es Studien, in denen bereits eine oder 1,5 Standardabweichungen als entscheidende Veränderung bewertet wurde.

Durch die Zuteilung der einzelnen Testanteile in die vier Domänen *Gedächtnis*, *motorische Funktion*, *Aufmerksamkeit* und *exekutive Funktion* wird erhofft, die Bereiche in denen sowohl positive als auch negative Veränderungen der Kognition stattgefunden haben, herauszufiltern. Allerdings beinhalten Teile der Tests Anteile mehrerer Domänen. Zum Beispiel ist es beim PEG-Board-Test der Fall: Vordergründig steht die Motorik, jedoch spielt die Aufmerksamkeit ebenso eine nicht zu vernachlässigende Rolle. Umgekehrt ist beispielsweise der Trail-Making-Test der Domäne der Aufmerksamkeit zugeteilt, während Einschränkungen in der Motorik ebenfalls zu schlechteren Testergebnissen führen können. Dementsprechend lässt die Einteilung in die Domänen im

Umkehrschluss keine sichere Zuordnung zu einem Problemgebiet zu. Es ist allerdings zu erwähnen, dass kognitive Defizite zumeist nicht nur auf ein Gebiet beschränkt sind, sondern dass die Patienten unter übergreifenden Einschränkungen leiden.

Weitere in der Literatur beschriebene zur Verfügung stehende Auswertungsmethoden stellen unter anderem die *20%-Verschlechterung in 20% der Tests* und die *individuelle Veränderung* dar.

Die Methode der **20%-Verschlechterung in 20% der Tests** wurde beispielsweise von Keizer et al. angewendet. Vorteilhaft ist, dass die individuellen Werte der einzelnen Patienten berücksichtigt werden. Während auf diese Weise zwar viele kognitive Defizite aufgedeckt wurden, stellt sich die Frage, wie hoch die falsch-positive Rate ist. Zudem liegt keine statistische Begründung für die 20% vor (Keizer et al. 2005). In anderen Studien wurde von einem kognitiven Defizit der Patienten ausgegangen, sobald eine Verschlechterung um 20% vom präoperativen Wert in mindestens zwei Tests nachweisbar waren (Rudolph et al. 2010).

Bei der Methode der **individuellen Veränderung** stellen die Testergebnisse der jeweiligen Patienten sowohl die Ausgangs- als auch die Referenzwerte für die Beurteilung kognitiver Veränderungen dar. Von Vorteil ist, dass auf diesem Wege die individuelle Veränderung genau erfasst werden können. Allerdings werden in den verschiedenen Studien die individuellen Veränderungen unterschiedlich beurteilt und somit das Vorhandensein von einer POCD unterschiedlich definiert. Während viele Studien die Standardabweichung berechnen, gibt es andere, in denen die prozentuale Veränderung bestimmt wird. In einer Studie um Williams-Russo et al. wurde für jeden Test zu Beginn die minimale klinisch entscheidende Veränderung festgelegt. Die Testergebnisse wurden dann mit +1, 0 oder -1 bewertet und schließlich von allen Tests zusammengefasst. Ab einem Gesamtwert von -3, wurde von dem Vorhandensein einer POCD ausgegangen (Williams-Russo et al. 1995). Wie bereits bei der Methode des 1 SD-Kriteriums erläutert, variieren zudem Anzahl der Standardabweichungen, Anzahl der Tests in denen eine Verschlechterung erfasst wurde, aber auch die Anzahl der Tests insgesamt in einer Testbatterie. So ist die Aussagekraft eine ganz andere, wenn beispielsweise 20 Einzeltests durchgeführt wurden und in zwei Tests eine Verschlechterung bemerkt wurde, als bei einer Testbatterie mit vielleicht nur 10 Tests.

Aufgrund der beschriebenen großen Varianzen zwischen den verschiedenen Studien, wurden die Auswertungsmethoden *20%-Verschlechterung in 20% der Tests* und die *individuelle Veränderung* in dieser Studie nicht angewendet.

Nicht vernachlässigt werden darf, dass des Weiteren eine Diskrepanz zwischen Testleistung sowie funktioneller Verschlechterung bestehen könnte. Es bleibt zu überlegen, ob eine feinere Abstufung und genauere Dokumentation der kognitiven Veränderung, den individuellen Patienten besser darstellt und insofern von Vorteil sein könnte.

4.6 Lerneffekte

Eine entscheidende Einflussgröße der neurokognitiven Testverfahren stellt der Lerneffekt dar. Trotz unserer Bemühungen, die präoperative und postoperative Testbatterie zu variieren, blieb die Grundstruktur der Testteile gleich. Daher ist es wahrscheinlich, dass die Probanden Strategien zur Bewältigung der einzelnen Tests entwickelt haben. Zudem erinnerte sich ein Großteil der Patienten an den Testablauf, sodass deutlich weniger Unsicherheiten bei der Durchführung der Tests auftraten. Da in dieser Studie die Standardabweichungen der Kontrollgruppe die Referenzwerte darstellen, wird erhofft, dem Lerneffekt keinen großen Einfluss mehr beimessen zu müssen. Um den wirklichen Lerneffekt herausfiltern zu können, müsste allerdings eine gesunde Kontrollgruppe ohne jegliche Intervention zum Vergleich herangezogen werden. Dies war jedoch in dieser Studie nicht möglich, da der Einfluss der Präkonditionierung nur beurteilt werden kann, wenn eine Kontrollgruppe mit der gleichen operativen Intervention das Vergleichskollektiv darstellt.

Während bislang der Schwerpunkt bei der Verschlechterung lag, sollten auch die Verbesserungen berücksichtigt werden. Die Anzahl der Verbesserungen/ Verschlechterungen in den einzelnen Domänen (*Tabelle 8*) zeigt, dass sich in der RIPC-Gruppe häufiger Verbesserungen finden lassen als in der Kontrollgruppe: Während dies in der RIPC-Gruppe 27 Patienten betrifft, ist dies in der Kontrollgruppe nur bei 17 Patienten der Fall. Zwar wird das statistische Signifikanzniveau nicht erreicht, aber es ist trotzdem auffällig. Eventuell ist dies ein Hinweis darauf, dass die RIPC-Patienten von einem Lerneffekt profitieren. Es könnte jedoch auch sein, dass die Kontrollpatienten ein „verstecktes“ kognitives Defizit durch den Lerneffekt ausgleichen und es daher so erscheint, als wäre die neurokognitive Funktion postoperativ unverändert.

Infolgedessen liefert die ausgewählte Testbatterie verlässliche Ergebnisse für den ersten, präoperativen Test, während bei der postoperativen Wiederholung der Lerneffekt möglicherweise einen zu großen Einfluss hat.

4.7 Vom hundertsten ins tausendste- prä-, peri- und postoperative Einflussgrößen

Zuzüglich der bereits beschriebenen Probleme in der Definitionsfindung eines kognitiven Defizits, sowie dem Einfluss des Lerneffekts, können weitere Faktoren die Leistung des Patienten am Testtag beeinflussen und so zu verfälschten Testergebnissen führen.

„Jeder hat einmal einen schlechten Tag.“ Auf die individuelle Tagesform und Motivation konnte kein Einfluss genommen werden, so dass das Testergebnis präoperativ, besonders in Bezug auf die bevorstehende Operation, schlechter ausgefallen sein könnte, als es an einem anderen Tag der Fall gewesen wäre.

Der Ausbildungsgrad sowie der IQ könnten ebenfalls eine entscheidende Rolle spielen. Zwar erhofft man sich durch die Randomisierung ein möglichst ausgeglichenes Kollektiv, jedoch wurde Ausbildungsgrad sowie IQ nicht vorbestimmt, sodass es möglich ist, dass sowohl Akademiker als auch Personen ohne Schulabschluss Studienteilnehmer waren. Aufgrund dessen ist es theoretisch möglich, dass Probanden mit einem höheren IQ präoperativ keine größeren Probleme hatten den Test zu lösen und so postoperativ bei geringer kognitiver Einschränkung eine Art Überdeckung der Beeinträchtigung stattfindet. Umgekehrt besteht die Überlegung, ob Personen mit einem niedrigeren Intelligenzquotienten oder geringerem Ausbildungsgrad auch anfälliger für die Entwicklung einer POCD sind oder ob ein höherer Ausbildungsgrad vor der Entwicklung eines POCD schützt. Eine entsprechende Hypothese wurde hierzu bereits 2006 von Elkins et al. aufgestellt (Elkins et al. 2006).

Der Einfluss der Medikation der Patienten darf des Weiteren nicht vergessen werden. 74 der 83 RIPC-Patienten, was ca. 89% entspricht, litten unter einem arteriellen Hypertonus, welcher zumeist mit einem Betablocker behandelt wurde. Die Wirkung der Betablocker kann die durch die Konditionierung eigentlich aktivierten Signalwege beeinflussen und sogar hemmen. So spielen betadrenerge Signalwege eine entscheidende Rolle in der Kardioprotektion während der Reperfusionphase (Lange et al. 2009). Des Weiteren waren in der RIPC-Interventionsgruppe tendenziell mehr Patienten mit einem Diabetes mellitus erkrankt als in der Kontrollgruppe. Durch einen Diabetes mellitus können verschiedene Folgeerkrankungen entstehen, viele Diabetiker leiden unter einer diabetischen Polyneuropathie. Eine aktuelle Studie um Jensen et al. zeigt, dass der Effekt der ischämischen Präkonditionierung durch eine diabetische Polyneuropathie abgemildert werden kann (Jensen et al. 2012).

Ungeklärt bleibt auch die neurokognitive Funktion der Patienten, bei denen der postoperative Test nach drei Monaten nicht durchgeführt werden konnte. In der RIPC-Gruppe betrifft dies 17, in der Kontrollgruppe 20 Patienten. Interessant ist, dass davon 16 Kontrollpatienten den Test aus persönlichen Gründen ablehnten, während nur 9 RIPC-Patienten eine weitere Untersuchung verweigerten. Es stellt sich also die Frage, ob eine Verschlechterung der Kognition die Patienten dazu veranlasste, den postoperativen Test zu verweigern. Eine Studie um Rasmussen et al. untersuchte

anhand der Ergebnisse der ISPOCD-Studie, ob eine kognitive Verbesserung oder Verschlechterung wirklich vorliegt oder ob es der natürlichen Variation entspricht. Auch hier wurden mögliche Ursachen für ein eventuelles Übersehen postoperativer kognitiver Defizite untersucht. Für den Fall, dass alle Patienten, die den erneuten kognitiven Test nach drei Monaten ablehnten ein kognitives Defizit hätten, würde die Inzidenz für kognitives Defizit bei 30% anstatt bei 8% liegen (Rasmussen et al. 2004). Da die Fallzahl der RIPC-Studie fast um das 10fache geringer ist als in der ISPOCD-Studie und weil nicht davon ausgegangen werden kann, dass alle Patienten, die die postoperative Testung ablehnten, ein kognitives Defizit haben, wird es zu keinen signifikanten Veränderungen im Gesamtergebnis führen, jedoch sollte nicht vergessen werden, dass hier einige postoperativ kognitive Defizite „unentdeckt“ sein könnten.

Erwähnenswert ist nicht zuletzt, dass das Kieler Universitätsklinikum in der die Studie stattgefunden hat, eine Schwerpunktklinik für die Herzchirurgie darstellt. Herzchirurgische Eingriffe unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine sind hier Routine, so dass sowohl die Chirurgen als auch die Anästhesisten und Kardiotechniker sehr erfahren sind.

So kommt man vom hundertsten ins tausendste und kann immer mehr möglichen Einflussgrößen entdecken.

5. Zusammenfassung

Herzchirurgische Eingriffe unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine sind trotz sinkender Mortalitätsrate immer noch mit der Gefahr von weitreichenden Komplikationen verbunden. Die postoperative kognitive Dysfunktion durch intraoperative ischämische Ereignisse stellt eine mögliche Ausprägung dar. Eine neurokognitive Verschlechterung wird von den Patienten und ihrem Umfeld als erhebliche Einschränkung im Alltag erlebt. Verschiedene Studien zeigten bereits, dass mittels einer ischämischen Fern-Präkonditionierung vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine die ischämische Zellschädigung reduziert werden konnte und eine myokardiale Protektion erfolgte. In dieser Studie wurden Patienten mittels vier fünfminütigen Zyklen milder Oberarmischämie durch eine 200mmHg Blutdruckmanschette präkonditioniert. Kurz darauf folgte der Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine im Zuge ihrer herzchirurgischen Operation. Insgesamt wurden 160 Patienten eingeschlossen, 83 Patienten wurden präkonditioniert und 77 Probanden stellten das Kontrollkollektiv dar. Sowohl präoperativ als auch drei Monate postoperativ wurde eine Reihe von Tests mit den Patienten durchgeführt, die die Bereiche Gedächtnis, Aufmerksamkeit, Motorik und exekutive Funktionen untersuchten. Auf diese Weise sollten postoperative kognitive Dysfunktionen aufgedeckt werden. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen der RIPC-Gruppe und der Kontrollgruppe beobachtet werden, obwohl in der RIPC-Gruppe postoperativ tendenziell eine Verbesserung im Bereich der Aufmerksamkeit festzustellen war. Zudem lehnten weniger Patienten der RIPC-Gruppe den postoperativen Test ab, möglicherweise aufgrund einer weniger stark ausgeprägten kognitiven Beeinträchtigung im Vergleich zu den Patienten der Kontrollgruppe.

Das Erkennen einer postoperativ kognitiven Dysfunktion ist aktuell noch schwierig. Es liegt keine eindeutige, einheitliche Definition für ein postoperatives kognitives Defizit vor. Betrachtet man andere Studien, wird klar, dass sowohl angewendete Tests als auch Auswertungsmethoden und somit die Definition des Defizits variieren. Zudem bestehen unterschiedliche Untersuchungsintervalle und mögliche Einflussfaktoren, wie Vorerkrankungen und Medikamente, die die Testergebnisse beeinflussen können. Die Methode der ischämischen Fern-Präkonditionierung wurde in vielen Studien sehr unterschiedlich appliziert. So bestehen Variationen in der Dauer der induzierten Ischämie, sowie der Orte und dem Zeitraum der Präkonditionierung vor dem eigentlichen ischämischen Ereignis. Mechanismen und Signalwege, die durch die ischämische Fern-Präkonditionierung bewirkt werden, sind erst in ersten Ansätzen erforscht. Die postoperative kognitive Dysfunktion wird weiterhin ein Thema mit großem Stellenwert sein, da nach wie vor viele Fragen zur Genese sowie genauen Auswirkungen und zur Prävention offen bleiben. Aufgabe der Zukunft ist es die Methode der ischämischen Fern-Präkonditionierung zu optimieren, um im neurokognitiven Bereich protektive Erfolge zu erzielen.

Literatur:

Abete, P., Testa, G., Cacciatore, F., Della-Morte, D., Galizia, G., Langellotto, A., Rengo, F. (2011): Ischemic preconditioning in the younger and aged heart. *Aging Dis.*, 2(2), 138-148

Bedford, P.D. (1955): Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet*, 269(6884), 259-263

Bloomfield, P., A. Bradbury, N.R. Grubb, D.E. Newby " Cardiovascular Disease" in " Davidson's principles and practice of medicine" Von Nicholas A. Boon, Nicki R. Colledge, Sir Stanley Davidson, Brian R. Walker; (2006) S. 579-580

Boon, AN and Colledge, NR and Walker, B and Hunter, JAA and Bloomfield, P and Bradbury, AW and Grubb, NR and Newby, DE (2006) Cardiovascular Disease. In: Davidson's Principles and Practice of Medicine 20th Edition. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Cheung, M.M., Kharbanda, R.K., Konstantinov, I.E., Shimizu, M., Frndova, H., Li, J., Holtby, H.M., Cox, P.N., Smallhorn, J.F., Van Arsdell, G.S., Redington, A.N. (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

Cremer J. (20. Februar 2006): Koronarchirurgie noch besser als ihr Ruf.

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie, zu finden unter http://www.dgthg.infoworks.de/downloads/presse_pressemappe_200206.pdf (Stand 15.03.2011)

Dave, K.R., Saul, I., Prado, R., Busto, R., Perez-Pinzon, M.A. (2006): Remote organ ischemic preconditioning protect brain from ischemic damage following asphyxial cardiac arrest. *Neurosci Lett.*, 404(1-2), 170-175

Elkins, J.S., Longstreth, W.T. Jr., Manolio, T.A., Newman, A.B., Bhadelia, R.A., Johnston, S.C. (2006): Education and the cognitive decline associated with MRI-defined brain infarct. *Neurology*, 67(3), 435-440

Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R. (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, M.E. , Ali, Z.A., Callaghan, C.J., Lim, E., Ali, A.A., Reza Nouraei, S.A., Akthar, A.M., Boyle, J.R., Varty, K., Kharbanda, R.K., Dutka, D.P. (2007): Remote ischemic preconditioning reduces myocardial and renal injury after elective abdominal aortic aneurysm repair: a randomized controlled trial. *Circulation*, 116(11), 98-105.

Hahn, C.D., Manlihot, C., Schmidt, M.R., Nielsen, T.T., Redington, A.N. (2011): Remote ischemic preconditioning: a novel therapy for acute stroke? *Stroke*, 42(10), 2960-2962

Hausenloy, D.J., Mwamure, P.K., Venugopal, V., Harris, J., Barnard, M., Grundy, E., Ashley, E., Vichare, S., Di Salvo, C., Kolvekar, S., Hayward, M., Keogh, B., MacAllister, R.J., Yellon, D.M. (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

Hausenloy, D.J., Yellon, D.M. (2008): Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Cardiovasc Res*, 79(3),377-386

Hogue, C.W., Lillie, R., Hershey, T., Birge, S., Nassief, A.M., Thomas, B., Freedland, K.E. (2003): Gender influence on cognitive foafter cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 76(4), 1119-1125

Hoole, S.P., Heck, P.M., Sharples, L., Khan, S.N., Duehmke, R., Densem, C.G., Clarke, S.C., Shapiro, L.M., Schofield, P.M., O'Sullivan, M., Dutka, D.P. (2009): Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial. *Circulation*, 119(6), 820-827

Hudetz, J.A., Iqbal, Z., Gandhi, S.D., Patterson, K.M., Hyde, T.F., Reddy, D.M., Hudetz, A.G., Wartier, D.C. (2007): Postoperative cognitive dysfunction in older patients with a history of alcohol abuse. *Anesthesiology* , 106(3), 423-430

Iglesias-Garriz, I., Corral, F., Rodriguez, M.A., 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

Jensen, H.A., Loukogeorgakis, S., Yannopoulos, F., Rimpiläinen, E., Petzold, A., Tuominen, H., Lepola, P., Macallister, R.J., Deanfield, J.E., Mäkelä, T., Alestalo, K., Kiviluoma, K., Anttila, V., Tsang, V., Juvonen, T. (2011): Remote ischemic preconditioning protects the brain against injury after hypothermic circulatory arrest. *Circulation*, 123(7), 714-721

Jensen, R.V., Støttrup, N.B., Kristiansen, S.B., Bøtker, H.E. (2012): Release of a humoral circulating cardioprotective factor by remote ischemic preconditioning is dependent on preserved neural pathways in diabetic patients. *Basic Res Cardiol.*, 107(5) 285

Keizer, A.M., Hijman, R., Kalkman, C.J., Kahn, R.S., van Dijk, D.; Octopus Study Group (2005): The incidence of cognitive decline after (not) undergoing coronary artery bypass grafting: the impact of a controlled definition. *Acta Anaesthesiol Scand*, 49(9), 1232-1235

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

Konstantinov, I.E., Arab, S., Kharbanda, R.K., Li, J., Cheung, M.M., Cherepanov, V., Downey, G.P., Liu, P.P., Cukerman, E., Coles, J.G., Redington, A.N. (2004): The remote ischemic preconditioning stimulus modifies inflammatory gene expression in humans. *Physiol Genomics*, 19(1), 143-150

Lange, M., Redel, A., Lotz, C., Smul T.M., Blomeyer, C., Frank, A., Stumpner, J., Roewer, N., Kehl, F. (2009): Desflurane-induced postconditioning is mediated by beta-adrenergic signaling: role of beta 1- and beta 2-adrenergic receptors, protein kinase A, and calcium/calmodulin-dependent protein kinase II. *Anesthesiology*, 110(3), 516-528

Leung, J.M. (2010): Postoperative delirium: are there modifiable risk factors? *Eur J Anaesthesiol*, 27(5), 403-405

Marcantonio, E.R., Goldman, L., Orav, E.J., Cook, E.F., Lee, T.H. (1998): The association of intraoperative factors with the development of postoperative delirium. *Am J Med*, 105(5), 380-384

Marcantonio, E.R., Juarez, G., Goldman, L., Mangione, C.M., Ludwig, L.E., Lind, L., Katz, N., Cook, E.F., Orav, E.J., Lee, T.H. (1994): The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *JAMA*, 272(19), 1518-1522

Miller, P.S., Richardson, J.S., Jyu, C.A. (1988): Association of low serum anticholinergic levels and cognitive impairment in elderly presurgical patients. *Am J Psychiatry*, 145(3), 342–345

Moller, J.T., Cluitmans, P., Rasmussen, L.S., Houx, P., Rasmussen, H., Canet, J., Rabbitt, P., Jolles, J., Larsen, K., Hanning, C.D., Langeron, O., Johnson, T., Lauven, P.M., Kristensen, P.A., Biedler, A., van Beem, H., Fraidakis, O., Silverstein, J.H., Beneken, J.E., Gravenstein, J.S. (1998): Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet*, 351(9106), 857-861

Moncayo, J., de Freitas, G.R., Bogousslavsky, J., Altieri, M., van Melle, G. (2000): Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect? *Neurology*, 54(11), 2089–2094

Murkin, J.M., Newman, S.P., Stump, D.A., Blumenthal, J.A. (1995): Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 59(5), 1289-1295

Newman, M.F., Mathew, J.P., Grocott, H.P., Mackensen, G.B., Monk, T., Welsh-Bohmer, K.A., Blumenthal, J.A., Laskowitz, D.T., Mark, D.B. (2006): Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet*, 368(9536), 694-703

Phillips Bute, B., Mathew, J., Blumenthal, J.A., Welsh-Bohmer, K., White, W.D., Mark, D., Landolfo, K., Newman, M.F. (2003): Female gender is associated with impaired quality of life 1 year after coronary artery bypass surgery. *Psychosom Med*, 65(6),944-951

Radtke, F., Franck, M., MacGuil, I M., Seeling, M., Lütz, A., Westhoff, S., Neumann, U., Wernecke, K.D., Spies, C.D. (2010): Duration of fluid fasting and choice of analgesic are modifiable factors for early postoperative delirium. *Eur J Anaesthesiol* , 27(5), 411–416

Rahman, I.A., Mascaro, J.G., Steeds, R.P., Frenneaux, M.P., Nightingale, P., Gosling, P., Townsend, P., Townend, J.N., Green, D., Bonser, R.S. (2010): Remote Ischemic Preconditioning in Human Coronary Artery Bypass Surgery From Promise to Disappointment? *Circulation*, 122(11), 53-59

Ramlawi, B., Otu, H., Rudolph, J.L., Mieno, S., Kohane, I.S., Can, H., Libermann, T.A., Marcantonio, E.R., Bianchi, C., Sellke, F.W. (2007): Genomic expression pathways associated with brain injury after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 134(4), 996-1005

Rasmussen, L.S., Larsen, K., Houx, P., Skovgaard, L.T., Hanning, C.D., Moller, J.T.; The ISPOCD group (2001): The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 45(3), 275–289

Rasmussen, L.S., Siersma, V.D.; The ISPOCD group (2004): Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 48(9), 1137-1143

Reitan, R.M. (1955): Validity of the Trail Making Test as an indication of organic brain damage. *Percept Mot Skills*, 8(3), 271-276

Ren, C., Gao, X., Steinberg, G.K., Zhao, H. (2008): Limb remote-preconditioning protects against focal ischemia in rats and contradicts the dogma of therapeutic time windows for preconditioning. *Neuroscience*, 151(4), 1099–1103

Roach, G.W., Kanchuger, M., Mangano, C.M., Newman, M., Nussmeier, N., Wolman, R., Aggarwal, A., Marschall, K., Graham, S.H., Ley, C. (1996): Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med*, 335(25), 1857-1863

Rudolph, J.L., Schreiber, K.A., Culley, D.J., McGlinchey, R.E., Crosby, G., Levitsky, S., Marcantonio, E.R. (2010): Measurement of post-operative cognitive dysfunction after cardiac surgery: a systematic review. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 54(6), 663-77

Statistisches Bundesamt Deutschland (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/2004/07/PD04__288__23631.psml (Stand: 17.3.2011)

Statistisches Bundesamt Deutschland (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 (Stand: 17.03.2011)

Statistisches Bundesamt Deutschland (Zahl der Woche Nr.048 vom 30.11.2010):

„347 000 Operationen am Herzen im Jahr 2009“, zu finden unter http://www.destatis.de/jetspeed/portal/cms/Sites/destatis/Internet/DE/Presse/pm/zdw/2010/PD10__048__p002.psml (Stand 1.5.2011)

Taggart, D.P., Westaby, S. (2001): Neurological and cognitive disorders after coronary artery bypass grafting. *Curr Opin Cardiol*, 16(5), 271-276

Thielmann, M., Kottenberg, E., Boengler, K., Raffelsieper, C., Neuhaeuser, M., Peters, J., Jakob, H., Heusch, G. (2010): Remote ischemic preconditioning reduces myocardial injury after coronary artery bypass surgery with crystalloid cardioplegic arrest. *Basic Res Cardiol.*, 105(5), 657-664

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

Tropak, M.B., Shi, H., Li, J., Dai, X., Redington, A.N., Askalan, R. (2011): Potent neuroprotection induced by remote preconditioning in a rat model of neonatal cerebral hypoxic-ischemic injury. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 142(1), 233-235

van Dijk, D., Keizer, A.M., Diephuis, J.C., Durand, C., Vos, L.J., Hijman, R. (2000): Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 120(4), 632-639

Venugopal, V., Hausenloy, D.J., Ludman, A., Di Salvo, C., Kolvekar, S., Yap, J., Lawrence, D., Bognolo, J., Yellon, D.M. (2009): Remote ischaemic preconditioning reduces myocardial injury in patients undergoing cardiac surgery with cold-blood cardioplegia: a randomised controlled trial. *Heart*, 95(19), 1567-1571

Wang, Y., Sands, L.P., Vaurio, L., Mullen, E.A., Leung, J.M. (2007): The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive Dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15(1), 50-59

Wei, D., Ren, C., Chen, X., Zhao, H. (2012): The Chronic Protective Effects of Limb Remote Preconditioning and the Underlying Mechanisms Involved in Inflammatory Factors in Rat Stroke. *PLoS One*, 7(2), e30892

Weih, M., Kallenberg, K., Bergk, A., Dirnagl, U., Harms, L., Wernecke, K.D., Einhäupl, K.M. (1999): Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain? *Stroke*, 30(9), 1851–1854

Williams-Russo, P., Sharrock, N.E., Mattis, S., Szatrowski, T.P., Charlson, M.E. (1995): Cognitive effects after epidural vs. general anesthesia in older adults: A randomized trial. *JAMA*, 274(1), 44-50

Wu, Q., Gui, P., Wu, J., Ding, D., Purusram, G., Dong, N., Yao, S. (2011): Effect of limb ischemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing mitral valve replacement surgery. -A randomized controlled trial-. *Circ J.*, 75(8), 1885-1889

Yellon, D.M., Baxter, G.F. (1995): A “second window of protection” or delayed preconditioning phenomenon: future horizons for myocardial protection? *J Mol Cell Cardiol*, 27(4), 1023–1034

Zeleznik, J. (2001): Delirium: still searching for risk factors and effective preventive measures. *J Am Geriatr Soc*, 49(12), 1729–1732

Zhou, W., Zeng, D., Chen, R., Liu, J., Yang, G., Liu, P., Zhou, X. (2010): Limb ischemic preconditioning reduces heart and lung injury after an open heart operation in infants. *Pediatr Cardiol.*, 31(1), 22-29

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinem Doktorvater Dr. Patrick Meybohm für die Betreuung meiner Dissertationsarbeit danken. Zu jeder Zeit konnten Fragen besprochen und gemeinsam Lösungen gefunden werden.

Für die gute Zusammenarbeit in unserer Studiengruppe danke ich Moritz, Isabell und Torben.

Mein besonderer Dank gilt Lena Krellenberg, die mich besonders in Zeiten der Patientenrekrutierung sowohl als Mitbewohnerin als auch als Freundin unterstützt hat und immer ein offenes Ohr auch für „wiederkehrende“ Probleme hatte.

Von meinen Eltern Petra und Willi, die mir das notwendige Durchhaltevermögen mit auf den Weg gegeben haben, sowie meiner Schwester Claudia mit Wulf habe ich zu jeder Zeit Zuspruch und Ermutigung erhalten. An vielen Wochenenden konnte ich bei Euch, besonders durch Auszeiten mit nicht medizinischen Tätigkeiten, Kraft tanken - ein großes „Dankeschön“ hierfür.

Lebenslauf

Persönliches:

Name: Daniela Cécile Maahs
Geburtsdatum: 18.09.1986
Geburtsort: Hamburg
Anschrift: Mittelstraße 19, 24103 Kiel
E-Mail: daniela.maahs@gmx.de

Bildung:

08.1993 – 06.1997: Grundschule Klein Offenseth-Sparrieshoop
08.1997 – 06.2006: Kooperative Gesamtschule Elmshorn
06.2006: Abschluss Hochschulreife
10.2006 – 12.2012: Medizinstudium an der CAU Kiel:
08.2008: Erstes Staatsexamen
05.2009: Beginn Promotion
08.2011 – 07.2012: Praktisches Jahr
1. Terial: Innere Medizin Universitätsklinikum Kiel
2. Terial: Gynäkologie und Geburtshilfe
Westküstenklinikum Heide
3. Terial: Chirurgie Imland Klinikum Eckernförde

Praktika und Famulaturen:

07.2006 – 10.2006: Krankenpflegepraktikum im Klinikum Itzehoe
03.2009: Kinderarztpraxis Frau Dr. Lindner (Elmshorn)
08.2009: Innere Medizin (Elmshorner Krankenhaus)
09.2009: Kinder- und Jugendpsychiatrie Elmshorn
10.2010: Anästhesiologie Universitätsklinikum Kiel
02.2011: Allgemeinmedizin und Naturheilkunde Praxis Dr. Kühne (Kiel)
03.2011: Gynäkologie und Geburtshilfe Imland Klinikum Rendsburg