

Aus der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Zerebroprotektiver Effekt einer präoperativen Therapie mit ASS und
Clopidogrel im Vergleich zur alleinigen Medikation mit ASS bei
Patienten mit koronarer Bypassoperation**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Tanja Kätzel

aus Eberswalde

Datum der Promotion: 30.05.2015

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	7
Abstract	9
1. Einleitung	11
1.1 KHK – eine häufige Erkrankung in unserer Wohlstandsgesellschaft.....	11
1.2 ASS und Clopidogrel - ein Balanceakt zwischen antithrombotischem Nutzen und Blutungsrisiko.....	12
1.3 Die CABG-OP mit Hilfe der HLM sowie weitere interventionelle Therapieverfahren.....	13
1.4 Zur Ätiologie der Mikroembolientstehung im Rahmen der Bypassoperation unter Verwendung der HLM und deren Einfluss auf die Gedächtnisleistung	14
1.5 Patientenrelevante Einflussfaktoren auf das postoperative kognitive Defizit	16
1.6 Zielstellung der Arbeit	17
2. Methodik	19
2.1 Patientenspektrum	19
2.2 Fragenkatalog	19
2.3 Organisation der Befragung.....	21
2.4 Präoperative diagnostische Maßnahmen und Interventionen	21
2.5 Operationsassoziierte Maßnahmen	21
2.6 Evaluierung weiterer Patientendaten (Archivrecherche).....	22
2.7 Datenverarbeitung und Datenauswertung.....	24
3. Ergebnisse	27
3.1 Auswertung der Datengrundlage.....	27
3.2 Auswertung der kognitiven Tests	28
3.3 Zusammenfassende Betrachtung der Testergebnisse	36
3.3 Auswertung des Blutungsrisikos.....	38
4. Diskussion	41
4.1 Der Einfluss von ASS und Clopidogrel auf die frühpostoperative kognitive Leistung.....	41
4.2 Der Einfluss von ASS und Clopidogrel auf das Blutungsrisiko	43
4.3 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien	47
4.4 Limitierende Faktoren der eigenen Studie.....	50
Literatur	53
Anhang	55
Lebenslauf	57
Publikationsliste	60
Eidesstattliche Versicherung	61
Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

ADAS	Alzheimer´s Disease Assessment Scale
ADP	Adenosindiphosphat
AMI	akuter Myokardinfarkt
Apo E4	Apolipoprotein E4
A. carotis	Arteria carotis
ACI	Arteria carotis interna
A. mammaria	Arteria mammaria
ASS	Acetysalicylsäure
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
CAD	Coronary Artery Disease
CK	Kreatinkinase
COX	Cyclooxygenase
CPB	Cardiopulmonary Bypass
engl.	englisch
EK	Erythrozytenkonzentrat
FFP	Fresh Frozen Plasma
Hb	Hämoglobin
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
KHK	Koronare Herzkrankheit
RIVA	Ramus interventricularis anterior
OP	Operation
OPCAB	Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass
PCI	Percutaneous coronary intervention
preop	präoperativ
postop	postoperative
SD	Standardabweichung
SKT	Syndrom-Kurztest
SPECT	Single-photon emission computed tomography
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TK	Thrombozytenkonzentrat
vs	versus

Abstrakt

Ziele

Die koronare Bypassoperation (CABG) ist die am häufigsten angewendete kardiochirurgische Operation weltweit.¹ Im Rahmen der Anwendung der Herz-Lungen-Maschine bei koronaren Bypasspatienten kommt es häufig postoperativ zu noch nicht vollständig geklärten kognitiven Leistungseinschränkungen, deren Ursache unter anderem auf eine erhöhte intraoperative Mikroembolientstehung zurückgeführt wird. In der vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss einer dualen Therapie mit den Thrombozytenaggregationshemmern ASS und Clopidogrel im Vergleich zur alleinigen ASS-Gabe unter der Annahme einer verminderten Mikroembolientstehung und damit verminderter postoperativer kognitiver Defizite bei CABG-Patienten evaluiert. Darüber hinaus wurde untersucht, ob ein eventuell erhöhtes Blutungsrisiko, welches unter einer dualen plättchenhemmenden Therapie präoperativ angenommen werden kann, bestand.

Methodik

Die Studie hat eine Stichprobengröße von 99 CABG-Patienten, die sich in zwei Gruppen aufteilen. Die ASS-Gruppe (Gruppe 1) umfasst 50 Patienten, die Clopidogrel-ASS-Gruppe (Gruppe 2) besteht aus 49 Patienten. Diese unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf Alter, des Geschlechts, der HLM-Dauer und der Bypassanzahl. Die kognitive Leistung wurde einen Tag präoperativ, sowie drei bis fünf Tage postoperativ mittels einer psychometrischen Testbatterie, die sich aus dem Syndrom-Kurztest sowie der *Alzheimer's Disease Assessment Scale* zusammensetzt und aus sechs Untertests besteht, gemessen. Zur Überprüfung des Blutungsrisikos wurden die Drainageverluste, sowie Transfusionsprodukte wie EK, TK und FFP und die Rethorakotomiehäufigkeit beider Patientengruppen miteinander verglichen. Bei allen Tests wurde $\alpha < 0,05$ als Signifikanzniveau gewählt.

Ergebnisse

Anhand der Testergebnisse konnte in beiden Patientengruppen postoperativ eine kognitive Leistungsabnahme festgestellt werden. Dabei fiel der Gesamtscore der postoperativen Testergebnisse beider Patientengruppen signifikant schlechter aus als der Gesamtscore im präoperativ durchgeführten Test (Gruppe 1: preop $-0,2 \pm 1,5$; postop $-1,8 \pm 1,7$; $p = 0,000$ und Gruppe 2: preop $0,2 \pm 1,5$; postop $-0,5 \pm 2,1$; $p =$

0,004). Der Gesamtscore nahm in der Patientengruppe, die Clopidogrel und ASS als Prämedikation bekamen, signifikant weniger ab, als in der ASS-Gruppe (Gruppe 1: $1,6 \pm 1,6$, Gruppe 2: $0,7 \pm 1,5$; $p = 0,004$). Die Patienten mit einer dualen Prämedikation zeigten in den nonverbalen Tests bessere Ergebnisse als die Patienten mit ASS im Gegensatz zu den verbalen Untertests. Bezüglich des Vergleichs der Blutverluste wies die ASS-Clopidogrel-Gruppe nicht signifikant höhere Drainageverluste (Gruppe 1: $862,56 \text{ ml} \pm 453,32 \text{ ml}$, Gruppe 2: $1033,57 \text{ ml} \pm 513,52 \text{ ml}$); $p = 0,075$), nicht signifikant höhere Transfusionsmengen von FFP (Gruppe 1: $0,44 \pm 1,12$, Gruppe 2: $0,51 \pm 1,24$; $p = 1,00$), aber signifikant höhere Transfusionsmengen von TK (Gruppe 1: $0,32 \pm 1,04$, Gruppe 2: $0,92 \pm 1,54$; $p = 0,008$) auf. Bezüglich der Anzahl an transfundierten EK bestand zwischen den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied (Gruppe 1: $1,58 \pm 1,69$, Gruppe 2: $1,41 \pm 1,49$; $p = 0,752$).

Schlussfolgerungen

Anhand der Testergebnisse konnte festgestellt werden, dass eine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit einer verminderten kognitiven Leistungsabnahme einhergeht und sich somit positiv auf die frühpostoperative zerebrale Funktion auswirkt. Auch unter dem Gesichtspunkt eines nicht signifikant erhöhten Blutungsrisikos bei dualer Therapie scheint eine generelle Gabe beider Medikamente auch für nicht Risikopatienten vorteilhaft und sollte im Rahmen einer randomisierten Studie weiter evaluiert werden.

Abstract

Background

Coronary artery disease (CAD) represents the most common cause of death in industrialized countries. Coronary artery bypass grafting (CABG) is considered the standard surgical intervention in the therapy of CAD. However, the application of a cardiopulmonary bypass (CPB) in CABG-patients often leads to post-operative cognitive decline, potentially caused by thromboembolism among other factors. Therefore, in the present study, the impact of pre-operative anti-platelet treatment, using either a single (aspirin) or a dual (aspirin/clopidogrel) pharmacotherapy, onto the cognitive performance immediately after surgery was examined. In addition, the risk of increased bleeding due to dual anti-platelet therapy is evaluated.

Methods

Pre- and postoperative memory performance was assessed in consecutive CABG-patients pre-operatively treated either with aspirin alone (n = 50) or with aspirin and clopidogrel combined (n = 49). Psychometric assessment involved six subtests from the “Syndrom-Kurz-Test” as well as the “Alzheimer’s Disease Assessment Scale” and were conducted before surgery as well as between the third and fifth postoperative day. Test-scores were merged by principal component analysis into a combined neurocognitive score. Risk of bleeding was evaluated by measuring the number of transfused blood cell concentrates and blood loss.

Results

Both groups of patients displayed a decline in memory function. The combined neurocognitive score in both groups was significantly higher before surgery than postoperatively (single: preop -0.2 ± 1.5 vs postop -1.8 ± 1.7 , $p = 0.000$) and dual: preop 0.2 ± 1.5 vs postop -0.5 ± 2.1 , $p = 0.004$). However, its decline was substantially less severe with dual anti-platelet therapy (single: 1.6 ± 1.6 , dual: 0.7 ± 1.5 , $p = 0.004$) suggesting a clinically relevant cognitive benefit of combined aspirin/clopidogrel treatment compared to aspirin alone. Blood loss (single: $862 \text{ ml} \pm 453 \text{ ml}$; dual: $1033 \text{ ml} \pm 513 \text{ ml}$), $p = 0.075$) as well as the amount of administered fresh frozen plasma (single: 0.44 ± 1.12 , dual: 0.51 ± 1.24 , $p = 1.00$) and red blood cell concentrates (single: $1,58 \pm 1,69$, dual: $1,41 \pm 1,49$, $p = 0,752$) were not significantly different between both groups.

However, patients with dual antiplatelet therapy received significantly more platelet concentrates (single: 0.32 ± 10 , 1.04, dual: 0.92 ± 1.54 , $p = 0.008$).

Conclusions

Dual anti-platelet therapy in CABG-patients alleviates post-operative decline in memory function more effectively than single anti-platelet treatment, without a significant increase of bleeding complications.

1. Einleitung

1.1 KHK – eine häufige Erkrankung in unserer Wohlstandsgesellschaft

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist die Manifestation der Arteriosklerose an den Herzkranzarterien und mit einer Mortalitätsrate von 20 % die häufigste Todesursache in den Industrieländern mit steigender Inzidenz. Die Ursachen hierfür sind vielfältig und betreffen sowohl Umweltfaktoren wie steigender Fett- und Cholesterinkonsum, eine erhöhte Prävalenz von Diabetes mellitus, Hypertonus, Adipositas, mangelnde Bewegung und der zunehmende Nikotinkonsum auch schon in jungen Jahren, um nur einige der bis heute evaluierten kardiovaskulären Risikofaktoren zu nennen.²

Ergänzend zu den genannten Faktoren wissen wir heute, dass genetische Risikofaktoren einen nicht geringen Einfluss auf die Entstehung einer KHK haben, was das gehäufte Auftreten dieser Erkrankung bei betroffenen Familienangehörigen ersten Grades zeigt. Hier sei das Apo E4-Allel genannt, das auch als ein potentieller Risikofaktor für die Entstehung einer Demenz vom Alzheimer-Typ gilt, sowie zahlreiche Fettstoffwechselstörungen. Zusätzlich muss auf das steigende Lebensalter hingewiesen werden, da arteriosklerotische Veränderungen der Gefäßwände in direktem Zusammenhang mit einem höheren Alter stehen. Mehr als 80 % der Patienten, die an einer KHK versterben, sind älter als 80 Jahre.²

Aus den genannten Kausalbeziehungen, verbunden mit zunehmender Ressourcenknappheit und steigenden Kosten des Gesundheitssystems, muss ein übergeordnetes gesellschaftliches Ziel auf die primäre Prävention ausgerichtet sein. Bei der Manifestation der KHK sind Betroffene mit den derzeit bestmöglichen Therapieverfahren zu behandeln. Dabei stehen die Minderung der postoperativen Sterblichkeit, die Steigerung der krankheitsbezogenen Lebensqualität durch verminderte Angina pectoris Beschwerden und die Steigerung der Belastbarkeit sowie die Verminderung von KHK-assoziierten Erkrankungen (z. B. Depression, Angststörungen) im Vordergrund.

Zur Behandlung der KHK kommen neben der medikamentösen Therapie unter anderem mit Aspirin, Nitraten und Antihypertensiva auch katheterassoziierte Verfahren wie die perkutane transluminale koronare Angioplastie [PTCA, engl. *Percutaneous Coronary*

Intervention (PCI)] zur Anwendung, um stenosierte oder verschlossene Gefäße aufzudehnen und gegebenenfalls mittels Stent den betroffenen Gefäßabschnitt offen zu halten.

Bei Hauptstamm- und Bifurkationsstenosen sowie koronaren Dreifäßerkrankungen ist eine operative Behandlung überlegen.³

1.2 ASS und Clopidogrel - ein Balanceakt zwischen antithrombotischem Nutzen und Blutungsrisiko

Acetylsalicylsäure (ASS) ist ein vielseitig verwendetes Analgetikum und Thrombozytenaggregationshemmer und wirkt darüber hinaus antiinflammatorisch und antipyretisch.⁴ Seit 1977 ist es auf der Liste der unentbehrlichen Arzneimittel der WHO aufgeführt. Der Angriffspunkt von ASS ist die irreversible Hemmung der Cyclooxygenase-1 (COX-1) und mit zunehmender Dosis auch der COX-2.⁵ Die Folge ist eine verminderte Bildung von Prostaglandinen und Thromboxan A₂ aus Arachidonsäure. Thromboxan A₂ wird in Thrombozyten gebildet und aktiviert diese, wodurch sie sich zusammen lagern und Thromben bilden. Außerdem wirkt Thromboxan A₂ chemotaktisch auf Thrombozyten und führt zu einer Gefäßkonstriktion. Da, wie bereits erwähnt, die Enzymhemmung irreversibel ist, hält die antithrombotische Wirkung etwa fünf bis sieben Tage nach Absetzen des Medikamentes an bis sich neue Thrombozyten gebildet haben. Die antithrombotische Wirkung beginnt ab einer Dosis von 30-50 mg. Durch die beschriebene Enzymhemmung weist ASS zahlreiche Nebenwirkungen auf, wie ein erhöhtes Blutungsrisiko, Magen-Darm-Ulkus, Übelkeit, Sodbrennen, Erbrechen, Auslösung von Asthmaanfällen und Verschlechterung der Nierenfunktion.⁴

Ein weiterer Thrombozytenaggregationshemmer ist der zu den Thienopyridinen gehörende Wirkstoff Clopidogrel. Dieses Prodrug hemmt nach seiner Aktivierung durch Cytochrom P-450 3A4 irreversibel die Bindung von Adenosindiphosphat (ADP) an dessen Thrombozytenrezeptor (P2Y₁₂-Rezeptor), so dass die ADP-abhängige Thrombozytenaktivierung und -aggregation über den Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorkomplex unterbleibt.⁵

Auch hier ist ein erhöhtes Blutungsrisiko die entscheidende Nebenwirkung. Darüber hinaus kann es zu Kopfschmerzen, Schwindel und Magen-Darm-Beschwerden kommen.

Die Indikationen für eine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie sind alle Formen des akuten Koronarsyndroms sowie PCIs. Nach Stentimplantationen wird die duale Therapie mit den genannten Medikamenten ein Jahr lang fortgesetzt. Bei den genannten Indikationen konnte ein gering erhöhtes Blutungsrisiko festgestellt werden. Aus diesem Grund ist es in der primären und sekundären Prävention eines zerebralen Insultes und ebenso bei Vorhofflimmern nicht indiziert.⁵

Durch die unterschiedlichen Angriffspunkte beider Medikamente an Thrombozyten werden diese effektiver gehemmt. Darüber hinaus kommt es zu einer besseren kollageninduzierten Plättchenhemmung, da der Glykoprotein-Ib/IX-Rezeptor ein Adhäsionsrezeptor für den von-Willebrand-Faktor ist, der das Bindeglied zwischen den Thrombozyten und dem subendothelialen Kollagen darstellt.⁶

1.3 Die CABG-OP mit Hilfe der HLM sowie weitere interventionelle Therapieverfahren

Die 1960 in den USA erstmals durchgeführte koronararterielle Bypassoperation (engl. *Coronary Artery Bypass Graft*, CABG) gilt bis heute als Standardoperationsverfahren in der KHK-Therapie.⁷ Hierbei werden stenosierte Gefäßabschnitte durch Bypässe, meist autologe Transplantate der Vena saphena magna oder der Arteria mammaria, überbrückt, um den Blutfluss und somit die Versorgung des Herzmuskels sicherzustellen. Meist wird die CABG-OP mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine (HLM), die 1953 von JOHN GIBBON zum ersten mal angewendet wurde, am stillstehenden Herzen durchgeführt.⁸ Da es hierbei jedoch zu verschiedenen negativen Auswirkungen unter anderem erheblicher Mikrothrombenbildung kommt, die sich negativ auf die postoperative kognitive Leistung auswirkt (siehe unten), wurde nach alternativen Therapieverfahren gesucht.⁹

An dieser Stelle ist die CABG-OP am schlagenden Herzen, ohne die Verwendung der HLM (engl. *Off-Pump-Coronary-Artery-Bypass*, OPCAB) zu erwähnen. Hierbei kommt es zu geringeren postoperativen vaskulären Komplikationen und geringeren Bluttraumata, wie in vielen Studien bereits untersucht wurde.^{9, 10} Oft wird bei diesem Verfahren das schlagende Herz mit einem Saugmechanismus, der einen Unterdruck erzeugt, aus der Perikardhöhle luxiert, um Zugang zum Operationsgebiet zu gelangen. Mit Hilfe von Saugnäpfen (Octopusverfahren) wird der Bereich des Herzens stabilisiert,

an den die Anastomose angeschlossen werden soll. Ein intrakoronarer Shunt sorgt für den Abfluss des Blutes nach der Eröffnung des Koronargefäßes, da dieses durch die fehlende Abklemmung der Aorta noch durchblutet wird. Nun kann der Bypass anastomosiert werden. Das Verfahren wird vor allem bei multimorbiden Patienten mit einem hohen OP-Risiko angewendet.

Ein weiteres Verfahren ohne die Anwendung der HLM ist die MIDCAB-OP (*Minimally Invasive Direct Coronary Artery Bypass*), bei der über eine links laterale Thorakotomie die A. mammaria mit dem RIVA verbunden wird bei gleichzeitiger Immobilisation der betroffenen Herzwand mit einem Stabilisator.¹¹ In der Charité – Universitätsmedizin Berlin wurden minimal invasive Operationen erstmals in Deutschland 1996 durchgeführt. Ein weiteres, recht aufwendiges Verfahren ist die TECAB-OP (Totaler endoskopischer Koronararterienbypass, engl. *Totally Endoscopic Coronary Artery Bypass*). Hierbei wird ganz auf eine Sternotomie verzichtet und über drei bis vier 1 cm lange Stichinzisionen in den Thorax die Geräte eingeführt. Die OP selbst erfolgt mit einem Telemanipulator (Roboter) unter Kameraeinsicht. Meist wird diese OP-Technik mit der HLM unter kardioplegischem Herzstillstand durchgeführt.^{12, 13}

Es ist jedoch anzumerken, dass 90 % aller koronaren Bypassoperationen standardmäßig unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt werden (KONERTZ, mdl. Mitt.).

1.4 Zur Ätiologie der Mikroembolientstehung im Rahmen der Bypassoperation unter Verwendung der HLM und deren Einfluss auf die Gedächtnisleistung

Obwohl die CABG-OP ein sicheres Therapieverfahren ist, kommt es im Anschluss daran bei vielen CABG-Patienten zu kognitiven Störungen, insbesondere des Kurzzeitgedächtnisses und der Aufmerksamkeit.^{8, 14, 15} Die Häufigkeiten schwanken je nach Studie zwischen 20 %¹⁶ und 79 %.¹⁷

Dabei muss zwischen direkter postoperativ gemessener Leistungsabnahme einiger Gehirnfunktionen in den ersten Tagen nach der Operation und längere Zeit überdauernde Leistungseinschränkungen oder erst später auftretende kognitive Defizite differenziert werden, die andere Gehirnbereiche betreffen können und oft andere Ursachen haben.¹⁵ Dieses multikausale Phänomen wird unter anderem auf die Mikroembolientstehung durch die Anwendung der HLM zurückgeführt.^{10, 18}

Der Kontakt des Blutes mit Fremdoberflächen, die Traumatisierung der Blutzellen durch die Pumpen und die Ischämie-Reperfusionphase sind wichtige Auslöser, die zu einer inflammatorischen Gerinnungsreaktion führen, was u. a. trotz Vollheparinisierung zu Fibringerinnenseln führt.^{10, 19} Auch Plastikabriebpartikel von Schlauchoberflächen können sich negativ auswirken. Zusätzlich können sich beim Abklemmen der Aorta Kalkplaques ablösen, weshalb die Arteriosklerose der Aorta ascendens ein Risikofaktor für vermehrte Makroembolienbildung anzusehen ist, die gehäuft zu postoperativen Schlaganfällen führt.^{10, 18, 20}

Die Mikroemboli aus solidem Material oder Luft können mittels transkranieller Dopplersonografie sichtbar gemacht werden.^{10, 19, 21} In anderen Studien konnte mittels SPECT mit ^{99m}Tc-HMPAO gezeigt werden, dass direkt postoperativ der intrazerebrale Blutfluss vermindert ist.⁹ Postmortale Untersuchungen an den Arterien Verstorbener haben gezeigt, dass sich die Zahl der Makro- und Mikrothromben mit zunehmendem zeitlichen Abstand zur vorangegangenen CABG-OP verringert und die detektierten Mikroemboli zunehmend kleiner werden, was auf ihren Abbau im Gefäßsystem hinweist und in direktem Zusammenhang steht mit den unmittelbar postoperativ am schlechtesten gemessenen Ergebnissen in neuropsychologischen Tests.²² Somit spiegelt sich häufig eine erhöhte Anzahl detektierter Mikrothromben direkt in einer schlechteren kognitiven Leistung wider, die mittels neuropsychologischer Tests quantifiziert werden kann.^{10, 18, 23}

Ein weiterer Parameter ist eine erhöhte Serum- und Liquorkonzentration von S-100 Protein, was auf eine zerebrale Hirnschädigung hinweist.¹⁶ Je länger die HLM-Zeit dauert, desto mehr Emboli können in den Gefäßen nachgewiesen werden.²² Deshalb wird versucht durch Blutfilter die Emboli zu eliminieren und durch kürzere Schläuche als auch verbesserte Oxygenatoren die Fremdoberfläche zu verringern.^{18, 19}

Ein weiterer Faktor, der zur Verschlechterung der postoperativen Gedächtnisleistung führt, ist eine diffuse Ödembildung nach Anwendung der HLM durch die erhöhte Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke.¹⁷ Diese Ödembildung kann mit der MRT nachgewiesen werden.²¹ Zusätzliche Risikofaktoren sind eine zerebrale Hypoperfusion sowie eine verminderte Körpertemperatur.²⁴ Des Weiteren wirken Sedativa und Narkotika limitierend auf die frühpostoperative kognitive Leistung.²³

Insgesamt kann die Anwendung der HLM im Rahmen der CABG-OP die Lebensqualität mindern, die postoperative Mortalität und Pflegebedürftigkeit erhöhen und den

kostenintensiven Krankenhausaufenthalt verlängern.⁸ Um die Nachteile im Rahmen der HLM zu minimieren, besteht einerseits die Möglichkeit technische Verbesserungen vorzunehmen und andererseits kann pharmakologisch positiv eingegriffen werden. Hierzu soll die vorliegende Arbeit einen Beitrag leisten.

1.5 Patientenrelevante Einflussfaktoren auf das postoperative kognitive Defizit

Zu der oben dargestellten multifaktoriellen Problematik der postoperativen Abnahme kognitiver Leistungen kommen zusätzliche patientenspezifische Risikofaktoren.

Ein wichtiger Faktor ist die arteriosklerotische Veränderung der Aorta ascendens, da es bei der Abklemmung zur Ablösung von Kalkplaques kommen kann (siehe oben).¹⁵ Ebenso wie neurologische Vorerkrankungen und höheres Patientenalter führt die Aortensklerose zu vermehrtem Auftreten postoperativer zerebraler Insulte, die vor allem durch Makroemboli entstehen.^{20, 25}

Eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion ist assoziiert mit einer Langzeitverschlechterung globaler kognitiver Leistung.¹⁴ Auch postoperatives Vorhofflimmern und eine bereits vorgenommene CABG-OP in der Vergangenheit gelten als Risikofaktoren.²⁰ Des Weiteren konnte das schon erwähnte Apo E4-Allel als Risikofaktor identifiziert werden.²⁴ Diabetes mellitus ist assoziiert mit einer Abnahme motorischer und psychomotorischer Schnelligkeit und der allgemeinen Ausführung von Handlungen, was sich auch noch Monate nach dem operativen Eingriff nachweisen lässt. Defizite in Sprache, Aufmerksamkeit und Gedächtnis konnten nicht mit dem Risikofaktor Diabetes mellitus assoziiert werden. Bei Diabetikern kommt es nach einer CABG-OP häufiger zu Schlaganfällen, was aber nicht im Zusammenhang mit der zuvor gemessenen verminderten kognitiven Leistung steht. Das zeigt, dass die Ätiologie von postoperativ auftretenden zerebralen Komplikationen eine andere ist, als die der kognitiven Leistungsabnahme.¹⁵

Ein direkter Zusammenhang zwischen einem Risikofaktor und einer bestimmten kognitiven Funktionsabnahme lässt sich auch bei der subkortikalen arteriosklerotischen Enzephalopathie (SAE) feststellen, wobei hier vor allem subkortikale Gehirnbereiche und mit ihnen assoziierte Symptome betroffen sind. Das Risiko ausschließlich frühpostoperativer Leistungsminderungen erhöht sich mit zunehmendem Alter, was auf die erhöhte Vulnerabilität älterer Menschen hinweist, die operative Stresssituationen

schlechter kompensieren können, als jüngere Patienten. Diese Unterschiede lassen sich nach einem Monat nicht mehr nachweisen.¹⁵

Erhöhte Cholesterinwerte führen zu auch noch nach einem Monat nachweisbaren Einschränkungen der motorischen Schnelligkeit. Das gleiche trifft für Patienten mit über zehn Jahre andauerndem Nikotinkonsum zu.¹⁵ Intellektuelle Funktionseinbußen, Gedächtnisstörungen und epileptische Anfälle treten signifikant häufiger bei Patienten mit Hypertonie, Lungenerkrankungen und exzessivem Alkoholkonsum auf.¹⁷ Einen Einfluss haben auch andere Organerkrankungen. Hier ist eine eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion zu erwähnen. Sie treten gerade bei älteren Patienten häufiger auf und führen zu einem eingeschränkten Abbau von Anästhetika und anderen Medikamenten.²⁰

1.6 Zielstellung der Arbeit

Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht in der Untersuchung des Einflusses einer präoperativen dualen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie auf die frühpostoperative kognitive Leistung von CABG-Patienten.

Darüber hinaus wurde untersucht, ob ein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer additiven Gabe von Clopidogrel zu ASS im Vergleich zur alleinigen Medikation mit ASS resultiert.

2. Methodik

2.1 Patientenspektrum

Die Studie umfasst zwei Gruppen mit insgesamt 99 Patienten, die sich einer elektiven primären isolierten koronaren Bypassoperation unterzogen und mit ASS (Gruppe 1: n = 50) oder mit ASS und Clopidogrel (Plavix) (Gruppe 2: n = 49) prämediziert waren. Angaben zur Verteilung der Geschlechter und zum Alter der Patienten beider Gruppen sind unter dem Gliederungspunkt Auswertung der Datengrundlage (3.1) des Ergebnisteils dargelegt. Patienten mit bekannten neurologischen Erkrankungen, wie Demenz sowie sehbehinderte oder hörgeschädigte Patienten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Weitere krankheitsbedingte Ausschlusskriterien in der Patientenanamnese wie zum Beispiel Diabetes mellitus, akuter Myokardinfarkt (AMI) oder zerebraler Insult gab es nicht. Der Testzeitraum umfasst die Zeit von Mai 2010 bis Februar 2012. Die Patienten wurden alle in der herzchirurgischen Klinik der Charité Campus Mitte operiert.

2.2 Fragenkatalog

Beschreibung der Untertests

Die in der Studie verwendete neuropsychologische Testbatterie besteht aus sechs Untertests, die dem Syndrom-Kurztest (SKT) und der *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) entstammen. Das Ziel des Tests ist es, die momentane kognitive Funktion des Patienten, insbesondere Aufmerksamkeit, Konzentration und das Kurzzeitgedächtnis quantitativ zu erfassen und somit mess- und vergleichbar zu machen.⁸

Der 1977 erstmals publizierte und aus neun Untertests bestehende SKT erfasst insbesondere Aufmerksamkeit und Gedächtnisleistung und kann vor allem zur Verlaufsbeurteilung im Rahmen einer Therapie herangezogen werden, da er in fünf Parallelformen vorliegt.²⁶

Die ADAS ist eine Skala zur Verlaufsbeurteilung dementieller Syndrome. Er besteht aus drei Teilen, wobei im ersten Teil Aufgaben direkt bearbeitet werden müssen, wodurch

die kognitive Leistung des Probanden erfasst wird. Die anderen beiden Teile bestehen aus einem Interview und der Verhaltensbeobachtung des Patienten, während er die Aufgaben ausführt. Der in dieser Studie angewendete Test enthielt nur Fragen aus dem ersten Teil der ADAS (<http://www.testzentrale.de/programm/alzheimer-s-disease-assessment-scale.html>; Stand: 20.07.2012).

Durchführung der Untertests

(1) *Immediate pictured objective recall*: Die erste Aufgabe des in der vorliegenden Arbeit verwendeten Tests bestand darin, dass der Patient 45 Sekunden Zeit hatte, sich eine Karte mit zwölf farbigen Abbildungen anzusehen (Anhang, Abb. A1). Nach Ablauf der Zeit waren die Bilder ohne Sicht auf die Karte verbal zu reproduzieren. Die Anzahl der erinnerten Gegenstände wurde erfasst.

(2) *Immediated word recall*: Der zweite Test bestand darin, dass den Patienten zehn Wörter nacheinander jeweils drei Sekunden lang gezeigt wurden. Anschließend wurden die Patienten aufgefordert, jene Wörter zu nennen, an die sie sich noch erinnern konnten.

(3) *Attention*: Der dritte Untertest bestand aus dem Zählen eines bestimmten Symbols, z. B. alle Sterne, die sich auf der ihnen vorliegenden Karte befanden. Die Karte enthielt noch zwei andere Symbole, die nicht mitgezählt werden durften (Anhang, Abb. A2). Es wurde die Zeit erfasst, wie lange die Patienten für das Zählen benötigten und ob sie die richtige Anzahl der jeweils 40 Symbole wiedergaben.

(4) *Letter interference*: Im vierten Untertest wurden die Patienten aufgefordert, zwei Buchstabenreihen, die aus zwei unterschiedlichen Buchstaben bestanden, in der Art wieder zu geben, dass sie genau den Buchstaben der beiden nannten, der gerade nicht an dieser Stelle auf der Karte stand (Anhang, Abb. A3). Es wurden die Fehler gezählt, wie oft die Patienten einen falschen Buchstaben nannten und wiederum die Zeit, die für die Bearbeitung der Aufgabe benötigt wurde.

(5) *Delayed pictured objective recall*: Im vorletzten Untertest sollten die Patienten die Bilder reproduzieren, die sich auf der ersten Karte befanden ohne die Karte zuvor noch einmal gesehen zu haben. Es wurde die Anzahl der erinnerten Abbildungen erfasst.

(6) *Delayed pictured recognition*: Im letzten Test wurden zwei Karten mit insgesamt 48 farbigen Bildern gezeigt, jeweils 24 Abbildungen pro Karte. Die Bilder enthielten auch

die zwölf Bilder der ersten Karte. Die Patienten wurden aufgefordert die Bilder zu zeigen, an die sie sich aus dem ersten Untertest erinnern konnten.

Zur Durchführung des postoperativen Tests wurde eine Parallelvariante verwendet, in der die Aufgaben identisch waren, doch die Bilder beziehungsweise Symbole, Wörter und Buchstaben sich im Vergleich zum ersten Test unterschieden. Damit sollte ein eventueller Lerneffekt umgangen werden, der das Ergebnis beeinflusst hätte.

2.3 Organisation der Befragung

Da die koronararterielle Bypassoperation elektiv durchgeführt wurde, konnte am Tag der stationären Aufnahme die Durchführung des neuropsychologischen Testes erfolgen, nachdem der Patient sein Einverständnis zur Teilnahme an der Studie schriftlich erklärt hatte. Die Operation erfolgte dann am darauf folgenden Tag. Zur Durchführung der sechs Untertests ist ein Zeitraum von etwa zwanzig Minuten nötig. Der postoperative Test wurde drei bis fünf Tage nach der Operation durchgeführt, nachdem der Patient die Intensivstation verlassen hatte und wieder auf die kardiologische Station verlegt worden war. Falls ein länger dauernder Aufenthalt auf der Intensivstation nötig war und eine Testdurchführung auch am fünften postoperativen Tag nicht möglich war, wurde der Patient aus der Studie ausgeschlossen. Ein weiterer Ausschlussfaktor war die unvollständige Erfüllung des prä- oder postoperativ durchgeführten Tests.

2.4 Präoperative diagnostische Maßnahmen und Interventionen

Vor der koronararteriellen Bypassoperation wurde in jedem Fall ein Herzkatheter sowie spezifische Blutuntersuchungen veranlasst. Darüber hinaus wurde bei den meisten Patienten ein Echokardiogramm, eine Doppleruntersuchung der Karotiden sowie eine Lungenfunktionsuntersuchung durchgeführt.

2.5 Operationsassoziierte Maßnahmen

Die Patienten wurden prämediziert mit Benzodiazepinen. Zur Allgemeinanästhesie wurde Propofol oder Isofluran sowie Opiode und Muskelrelaxanzien verwendet. Die Operation wurde unter Normothermie durchgeführt. Nach medianer Sternotomie und Vollheparinisierung wurde die Vena saphena magna entnommen, beziehungsweise die

A. mammaria präpariert. Nach Eröffnung des Perikards und Kanülierung der Aorta ascendens sowie des rechten Atriums wurde die HLM gestartet. In allen Operationen arbeitete die HLM mit Rollerpumpen (System 1, Terumo), die einen nicht pulsatilen Blutstrom erzeugt. Des Weiteren wurde ein Präbypassfilter verwendet, um etwaige Partikel des HLM-Schlauchsystems und der Priminglösung abzufiltern. Nach Abklemmung der Aorta proximal der arteriellen Kanüle konnte die kardioplegische Lösung über eine in die Aorta ascendens eingebrachte Kanüle in die Koronararterien infundiert werden und die distalen Anastomosen am stillstehenden Herzen anastomosiert werden. Nach der Öffnung der Aortenklemme wurde die Aorta ascendens tangential geklemmt, um die proximalen Anastomosen vollenden zu können. Das Herz begann meist spontan wieder zu schlagen. Bei Vorliegen von Kammerflimmern wurde defibriert. Nach der Entwöhnung von der HLM wurde der Thorax wieder geschlossen und der Patient in den Aufwachraum gebracht. Nachdem der Patient die Intensivstation nach einem bis drei Tagen verlassen konnte und auf die Normalstation zurück gekehrt ist, konnte der Test zum zweiten Mal durchgeführt werden.

2.6 Evaluierung weiterer Patientendaten (Archivrecherche)

Weitere für die Fragestellung der Arbeit wichtige Daten wurden aus den Akten des Archivs am Campus Virchow Klinikum sowie aus dem Archiv am Campus Berlin Mitte recherchiert.

Eine weitere Datenquelle war die Patientendatenbank der Charité. Durch die Patientenbefragung lagen Daten zu folgenden Angaben bereits vor:

- (1) Name des Patienten
- (2) Alter des Patienten
- (3) Geschlecht
- (4) Medikation

Aus dem Operationsprotokoll wurden folgende Daten erfasst:

- (5) Bypassanzahl
- (6) HLM-Zeit

Aus der Akte wurden folgende Daten entnommen:

- (7) perioperative Blutproduktgabe: Anzahl von Erythrozyten (EK)- und Thrombozytenkonzentraten (TK), Gabe von Fresh Frozen Plasma (FFP),
- (8) prä- und postoperatives Vorhofflimmern,
- (9) TIA, prä- und postoperativer zerebraler Insult,
- (10) Stenosegrad der A. carotis,
- (11) AMI (dieser lag vor, wenn die CK-MB größer als 10 % der Gesamt-CK war (bei einem präoperativ unauffälligen Gesamt-CK-Wert))
- (12) Versterben des Patienten innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ oder im Rahmen des selben Krankenhausaufenthaltes,
- (13) Notwendigkeit einer Rethorakotomie wegen Blutverlusten.
- (14) Weiterhin wurde aus den Laborprotokollen der Kreatinkinasewert am Tag der Operation oder den Tag vor der Operation erfasst sowie
- (15) aus der Copra die Drainageverluste der einzelnen Tage addiert bis die Drainagen entfernt wurden.
- (16) Vorliegen einer Chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD),
- (17) einer extrakardialen Gefäßerkrankung,
- (18) einer aktiven Endokarditis,
- (19) einem kritischen präoperativen Status,
- (20) einer neurologischen Dysfunktion,
- (21) einer instabilen Angina pectoris oder
- (22) einer pulmonalen Hypertension,
- (23) frühere herzchirurgische Eingriffe,
- (24) Wert der linksventrikulären Ejektionsfraktion.

Nach den Recherchen der oben genannten Daten wurde der additive sowie der logistische Euroscore berechnet zur Einschätzung des präoperativen Risikostatuses des Patienten.

2.7 Datenverarbeitung und Datenauswertung

Die Testdaten der Patienten sowie die zusätzlich erhobenen Daten aus den Akten des Archivs und der Patientendatenbank wurden in einer Excel-Tabelle (MS Windows 7.0) zusammengestellt und anschließend mit dem Statistikprogramm SPSS 12.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) statistisch ausgewertet. Das Signifikanzniveau wurde mit $\alpha < 0,05$ festgelegt.

Zur Beurteilung der kognitiven Funktion und deren postoperativer Veränderung über alle Tests wurden die sechs Testscores mit der Hauptkomponentenanalyse ausgewertet. Somit erhielt jeder der 99 Patienten einen prä- (baseline) und einen postoperativen Scorewert. Die Formel der Hauptkomponentenanalyse für die präoperativen Testergebnisse lautet:

$$S_{pre} = 0.432 * z_{1,pre} + 0.368 * z_{2,pre} - 0.374 * z_{3,pre} - 0.424 * z_{4,pre} + 0.375 * z_{5,pre} + 0.466 * z_{6,pre}.$$

Die selbe Transformation mit den gleichen Testscores wurde auch für die Formel der postoperativen Ergebnisse angewendet:

$$S_{post} = 0.432 * z_{1,post} + 0.368 * z_{2,post} - 0.374 * z_{3,post} - 0.424 * z_{4,post} + 0.375 * z_{5,post} + 0.466 * z_{6,post}.$$

Zur Prüfung des Gesamteinflusses der Kovariaten Alter, Anzahl der Bypässe, HLM-Zeit und der Therapiegruppe wurde das Allgemeine Lineare Modell verwendet.

Zum Vergleich von Alter, HLM-Zeit und Anzahl der Bypässe zwischen den Gruppen wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Dieser fand auch seine Anwendung zum Vergleich der Ergebnisse der beiden Patientengruppen in dem prä- und postoperativ durchgeführten Test.

Zum Vergleich der prä- und postoperativen Testergebnisse innerhalb einer Gruppe wurde der Wilcoxon-Test verwendet, da es sich hierbei um verbundene Stichproben handelt. Die Ergebnisse wurden in gruppierten Boxplots sowie in Fehlerbalkendiagrammen dargestellt.

Zur Beurteilung des Blutungsrisikos wurden die Drainageverluste sowie die Anzahl der drei Blutprodukte EK, TK und FFP mit dem Mann-Whitney-U-Test ausgewertet. Zusätzlich wurden Histogramme erstellt, um die Verteilung der Blutprodukte visuell darzustellen.

Die Patienten, die nur ASS präoperativ eingenommen hatten, werden als Gruppe 1 im Text sowie in den Abbildungen bezeichnet. Patienten, die eine Vormedikation mit ASS und Clopidogrel hatten, sind in der Gruppe 2 zusammengefasst worden.

3. Ergebnisse

3.1 Auswertung der Datengrundlage

In die Studie wurden 99 Patienten eingeschlossen. 50 Patienten in Gruppe 1 nahmen präoperativ nur ASS. In der Gruppe 2 sind 49 Patienten, die präoperativ mit einer Vormedikation von ASS und Clopidogrel kamen.

Die Koronarbypasspatienten waren zur Zeit der CABG-OP zwischen 43 und 83 Jahre alt mit einem mittleren Alter von 66,1 Jahren. Die HLM-Zeit betrug durchschnittlich 87 ± 31 Minuten. Die Patienten erhielten durchschnittlich $2,8 \pm 1,0$ Bypässe (Tab. 3.1).

Die Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich Alter, Bypassanzahl und in der HLM-Zeit, was auf eine homogene Verteilung der Studienteilnehmer hinsichtlich dieser Parameter hinweist. Insgesamt wurden in die Studie 10 Frauen und 89 Männer eingeschlossen. In der ASS-Gruppe gab es 6, in der ASS-Clopidogrel-Gruppe 4 Patientinnen.

Tab. 3.1: Demographische und operationsbezogene Daten der beiden Studiengruppen.

Variable	alle Patienten Mittelwert Range SD	Gruppe 1 Mittelwert Range SD	Gruppe 2 Mittelwert Range SD	p-Wert Gruppe 1 vs Gruppe 2
Alter (Jahre)	66,1 43-83 9,3	65,9 47-80 8,6	66,3 43-83 10,1	0,73
Bypassanzahl	2,8 1-5 1,0	2,7 1-5 1,1	2,8 1-4 0,9	0,86
HLM-Zeit (min)	87 29-137 31	88 34-95 32	82 29-137 28	0,35

Sowohl das Alter der Patienten als auch die Anzahl der Bypässe standen nicht im Zusammenhang mit der kognitiven Entwicklung. Hingegen zeigte sich im Allgemeinen Linearen Modell ein signifikanter Einfluss sowohl der HLM-Zeit, als auch der Art der

Thrombozytenhemmung auf die psychometrische Leistungsentwicklung der operierten Patienten (Tab. 3.2).

Tab. 3.2: Zusammenhang zwischen demographischen und operationsbezogenen Daten der Studiengruppen und kognitiver Veränderungen.

Variable	p-Wert
Alter	0,165
Anzahl der Bypässe	0,102
HLM-Zeit	0,044
Therapiegruppe (Gruppe 1 vs Gruppe 2)	0,003

Bei keinem der 99 Patienten trat bis zu 30 Tagen postoperativ oder im selben Krankenhausaufenthalt eine TIA oder ein AMI auf. Rethorakotomien wegen postoperativen Blutungen mussten nicht durchgeführt werden. Die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage postoperativ betrug ebenfalls 0 %.

3.2 Auswertung der kognitiven Tests

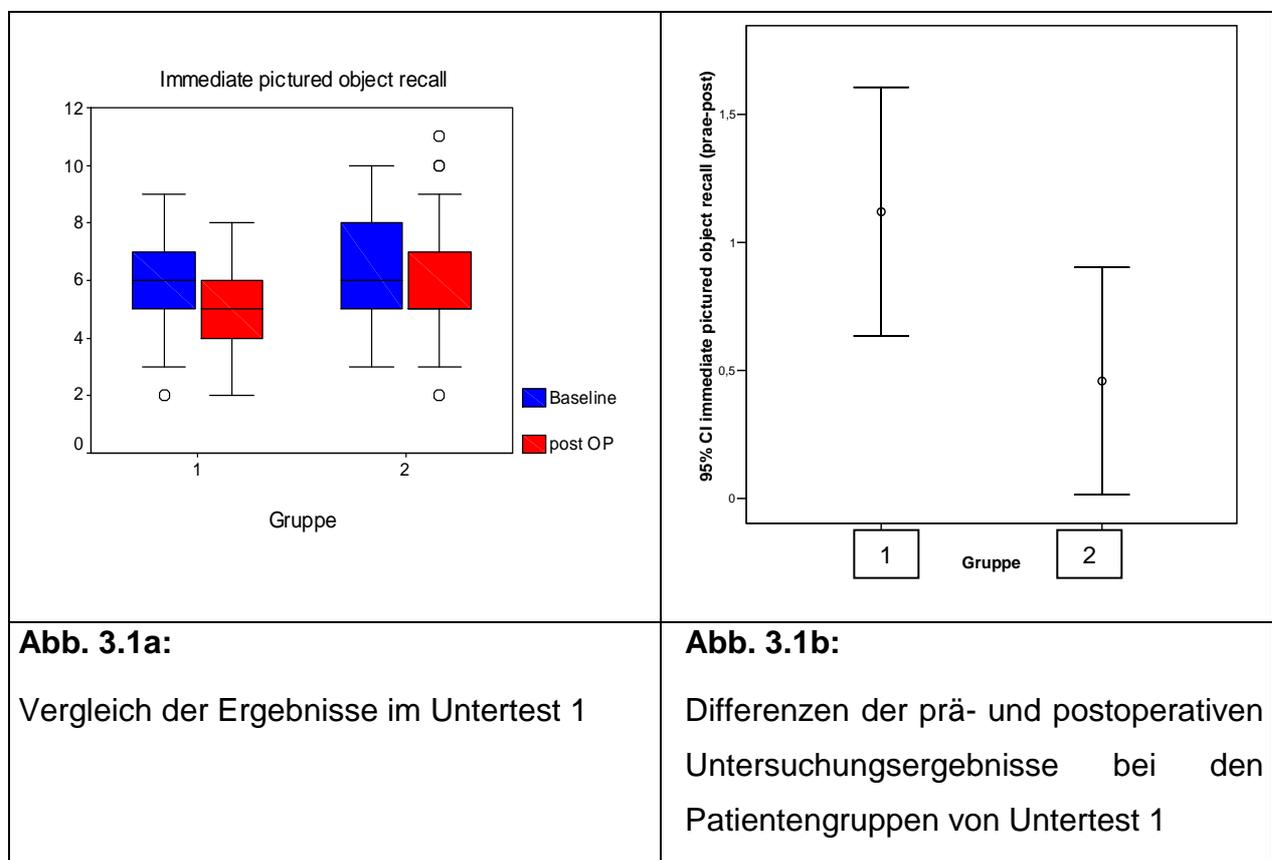
Für die Auswertung der neuropsychologischen Untertests wurden zunächst die prä- und postoperativen Ergebnisse innerhalb der Gruppen bewertet. Anschließend wurden die Leistungen zwischen den Gruppen 1 und 2 verglichen. Die Mediane sowie die Varianz der deskriptiven Ergebnisse wurden mit Hilfe gruppierter Boxplots dargestellt. Der in blau dargestellte Boxplot zeigt die präoperativen Ergebnisse (Baseline), die roten Boxplots die postoperativen Ergebnisse. Im Boxplot sind der Medianwert, die Quartile sowie Ausreißer (in der Grafik als Kreis dargestellt) und Extremwerte (in der Grafik als Sternchen dargestellt) ausgewiesen. Von besonderer Bedeutung sind die Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen Testergebnissen (Differenz des prä- minus postoperativen Wertes). Diese werden für jeden Test als Fehlerbalkendiagramme gezeigt, die den Mittelwert der Differenz zwischen den Stichproben sowie das 95 % - Konfidenzintervall für den Mittelwert ausweisen.

In der Tabelle 3.3 werden die Ergebnisse der statistischen Vergleichstests zwischen den prä- und postoperativen Testergebnissen innerhalb der Gruppen sowie zwischen den Gruppen 1 und 2 dargestellt.

3.2.1 Untertest 1 (*Immediate pictured object recall*)

Im ersten Test (Abb. 3.1a), in dem die Patienten sich an maximal 12 Abbildungen wieder erinnern sollten, wurden in beiden Gruppen präoperativ im Mittel 6 Abbildungen erkannt (keine signifikanten Unterschiede zwischen den präoperativen Ergebnissen beider Gruppen).

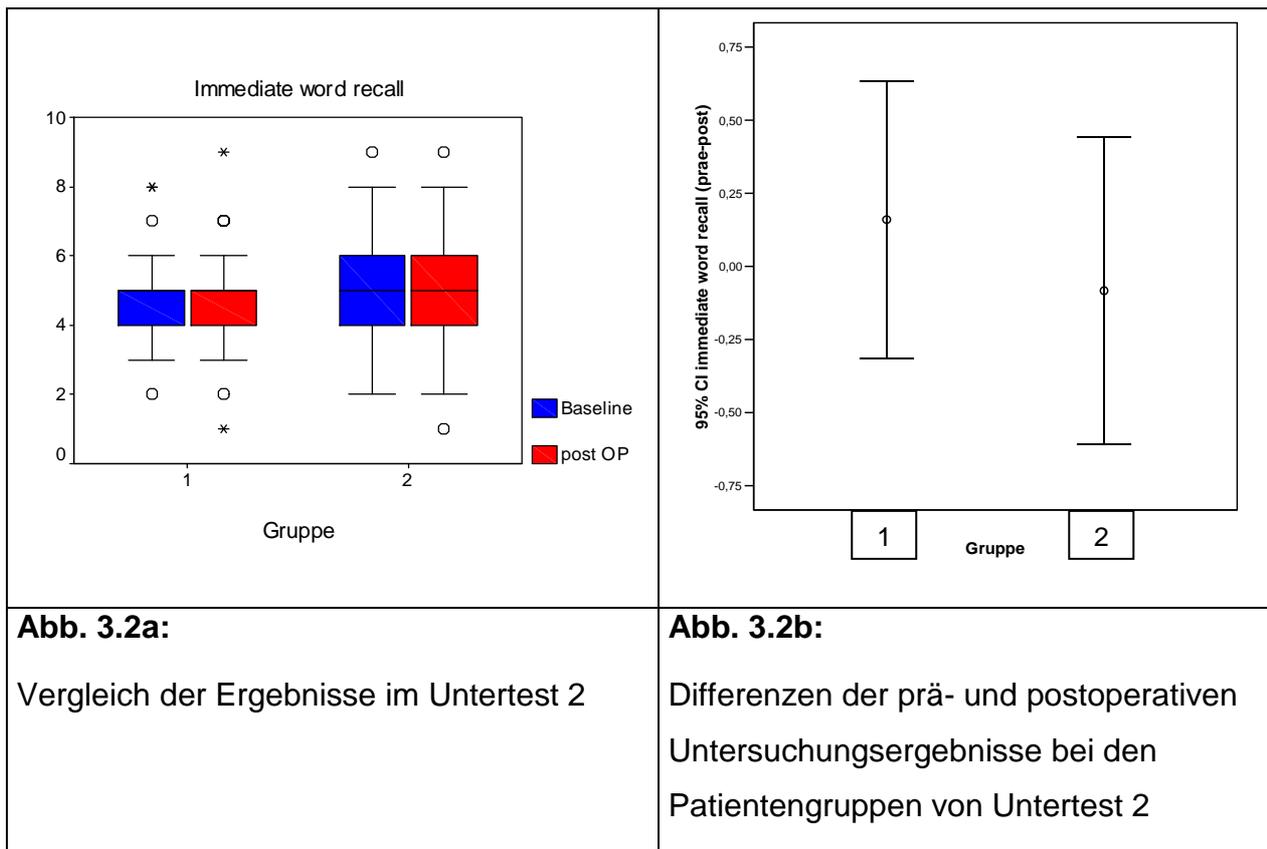
Bei der postoperativen Befragung haben sich beide Gruppen verschlechtert. Die Verschlechterung ist bei der Gruppe 1 hoch signifikant im Vergleich zur Gruppe 2 (nicht signifikant, Tab. 3.3), obwohl die Medianwerte beider Gruppen bei etwa 5 erkannten Abbildungen liegen. Der Median des postoperativen Ergebnisses der Gruppe 2 befindet sich an der unteren Grenze der Box (deshalb in der Abbildung 3.1a nicht erkennbar). Bezogen auf die Mittelwerte konnten sich im postoperativen Ergebnis die Patienten der Gruppe 2 jedoch an eine Abbildung mehr erinnern, weshalb das Gesamtergebnis des ersten postoperativen Tests in der Gruppe 2 signifikant besser ausfällt als in der Gruppe 1. Die Unterschiede zwischen prä- und postoperativem Ergebnis fallen in der Gruppe 1 größer aus als in der Gruppe 2 (Abb. 3.1b). Die Unterschiede der Differenzen sind signifikant (Tab. 3.3).



3.2.2 Untertest 2 (*Immediate word recall*)

Im zweiten Untertest sollten sich die Patienten an maximal 10 Wörter erinnern, die ihnen zuvor gezeigt wurden. Der Median der prä- und postoperativen Ergebnisse der Gruppe 1 liegt bei beiden Ergebnissen an der oberen Grenze der Box, bei etwa 5 erinnerten Wörtern. Die Unterschiede zwischen den prä- und postoperativen Ergebnissen sind in beiden Gruppen nicht signifikant, bei einem Anstieg der Standardabweichungen (Abb. 3.2a und b).

Bezogen auf die Mittelwerte konnten sich die Patienten der Gruppe 2 postoperativ geringfügig verbessern, während sich die Gruppe 1 tendenziell stärker verschlechterte (Abb. 3.2b). Keiner der statistischen Vergleichstests zeigte jedoch signifikante Unterschiede (Tab. 3.3).

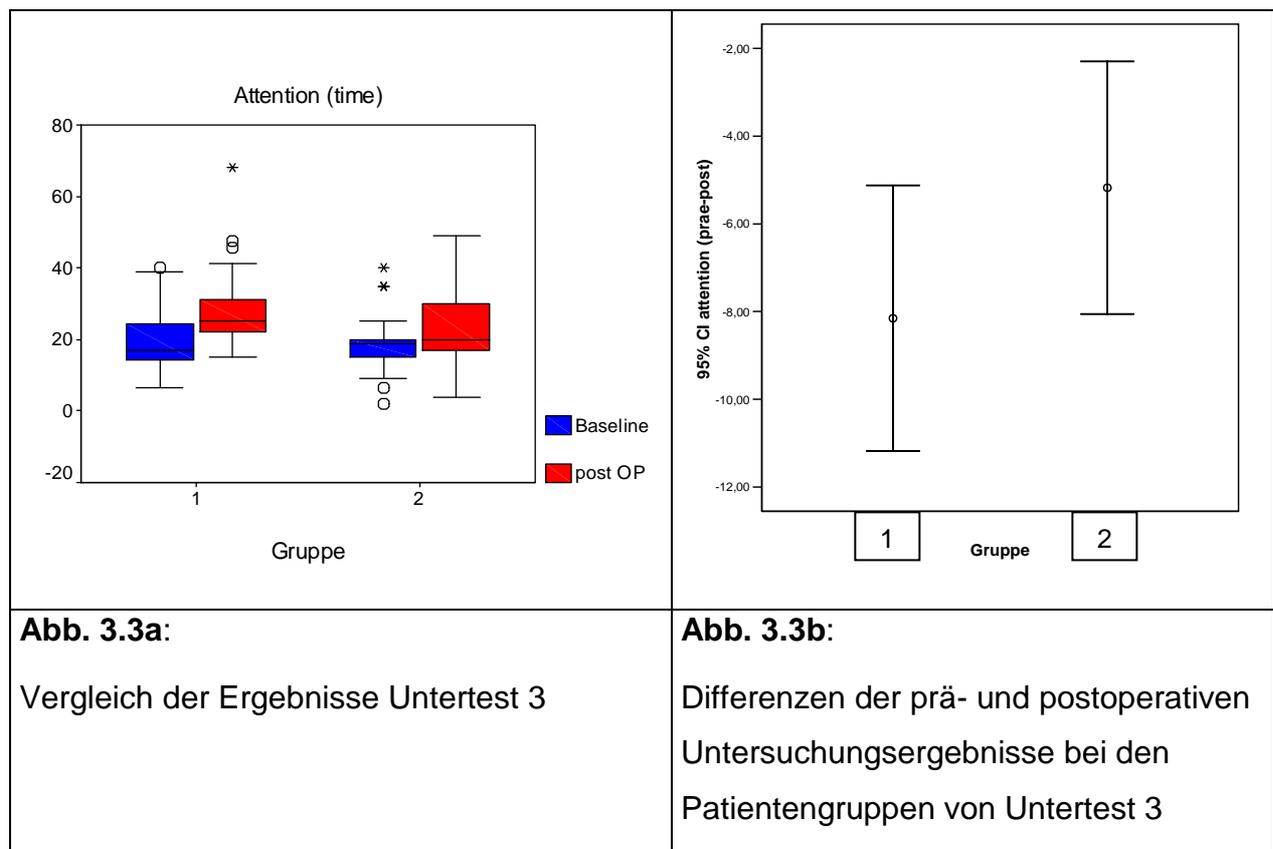


3.2.3 Untertest 3 (*Attention*)

Im Untertest 3 mussten die Patienten 40 Symbole zählen, wobei die Zeitdauer hierfür ermittelt wurde. Präoperativ unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander und benötigten ca. 19 Sekunden für diese Aufgabe.

Postoperativ verschlechterten sich beide Gruppen hoch signifikant, wobei die Ergebnisse der Gruppe 1 (Mittelwert: 27 Sekunden) noch schlechter ausfielen als bei der Gruppe 2 (Mittelwert: 24 Sekunden) (Abb. 3.3a, Tab. 3.3). Auch die Unterschiede zwischen beiden postoperativen Ergebnissen erreichten ebenfalls das Signifikanzniveau (Tab. 3.3).

Die längere Zeitdauer, die postoperativ von den Patienten der Gruppe 1 benötigt wurde, zeigt auch der Vergleich der Differenzen im Fehlerbalkendiagramm (Abb. 3.3b), wobei diese Unterschiede nicht das Signifikanzniveau erreichten (Tab. 3.3).

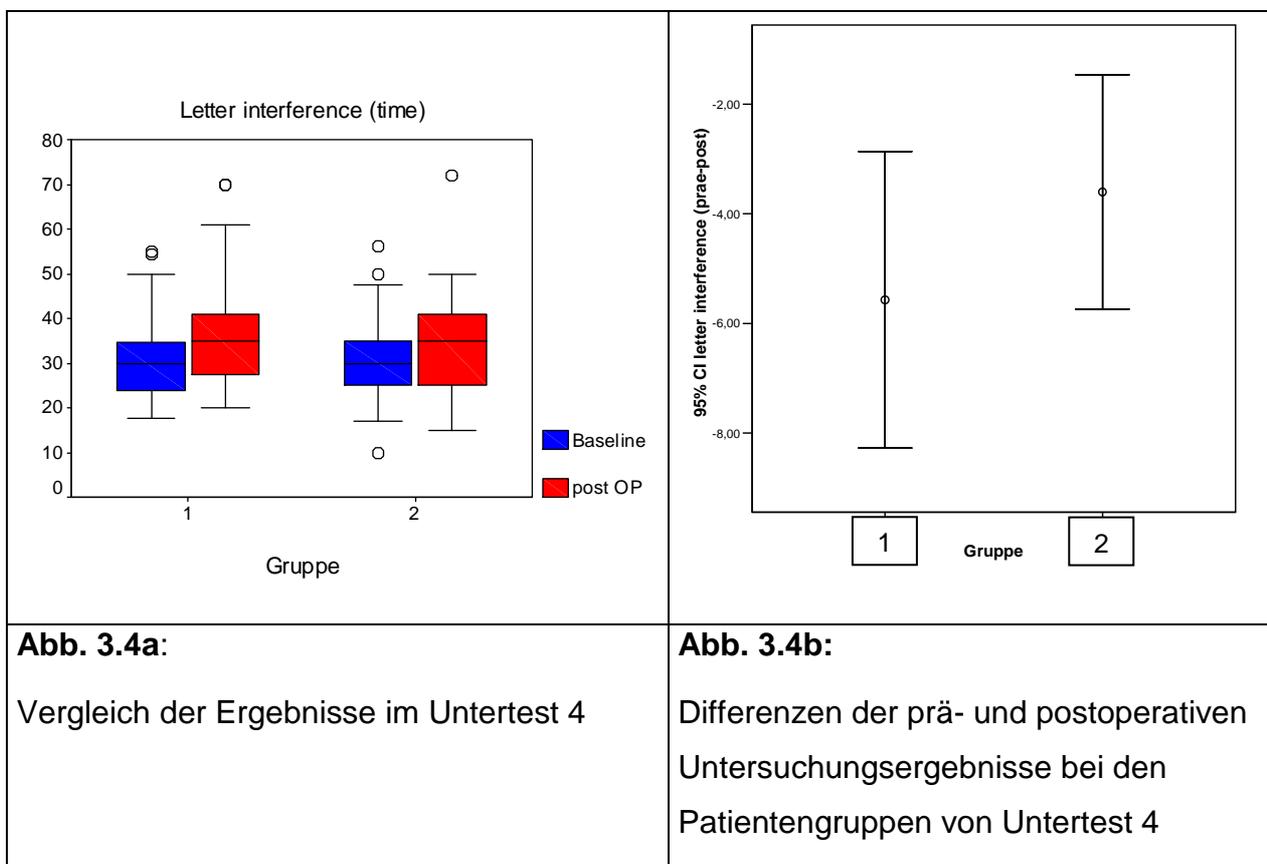


3.2.4 Untertest 4 (*Letter interference*)

Im vierten Untertest wurde wiederum die Zeit ermittelt, die die Patienten benötigten, um eine Konzentrationsaufgabe (Erläuterung siehe Kap. 2.2) zu lösen. Präoperativ unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander und benötigten ca. 31 Sekunden für diese Aufgabe.

Postoperativ verschlechterten sich beide Gruppen hoch signifikant, wobei die Patienten der Gruppe 1 noch mehr Zeit benötigten (Mittelwert: 37 Sekunden) als die der Gruppe 2 (Mittelwert: 34 Sekunden) (Abb. 3.4a, Tab. 3.3). Allerdings erreichten die postoperativen Ergebnisunterschiede bei einer hohen Standardabweichung in beiden Gruppen nicht das Signifikanzniveau (Tab. 3.3).

Die längere Zeitdauer, die postoperativ von den Patienten der Gruppe 1 benötigt wurde, zeigt auch der Vergleich der Differenzen im Fehlerbalkendiagramm (Abb. 3.4b), wobei diese Unterschiede nicht das Signifikanzniveau erreichten (Tab. 3.3).

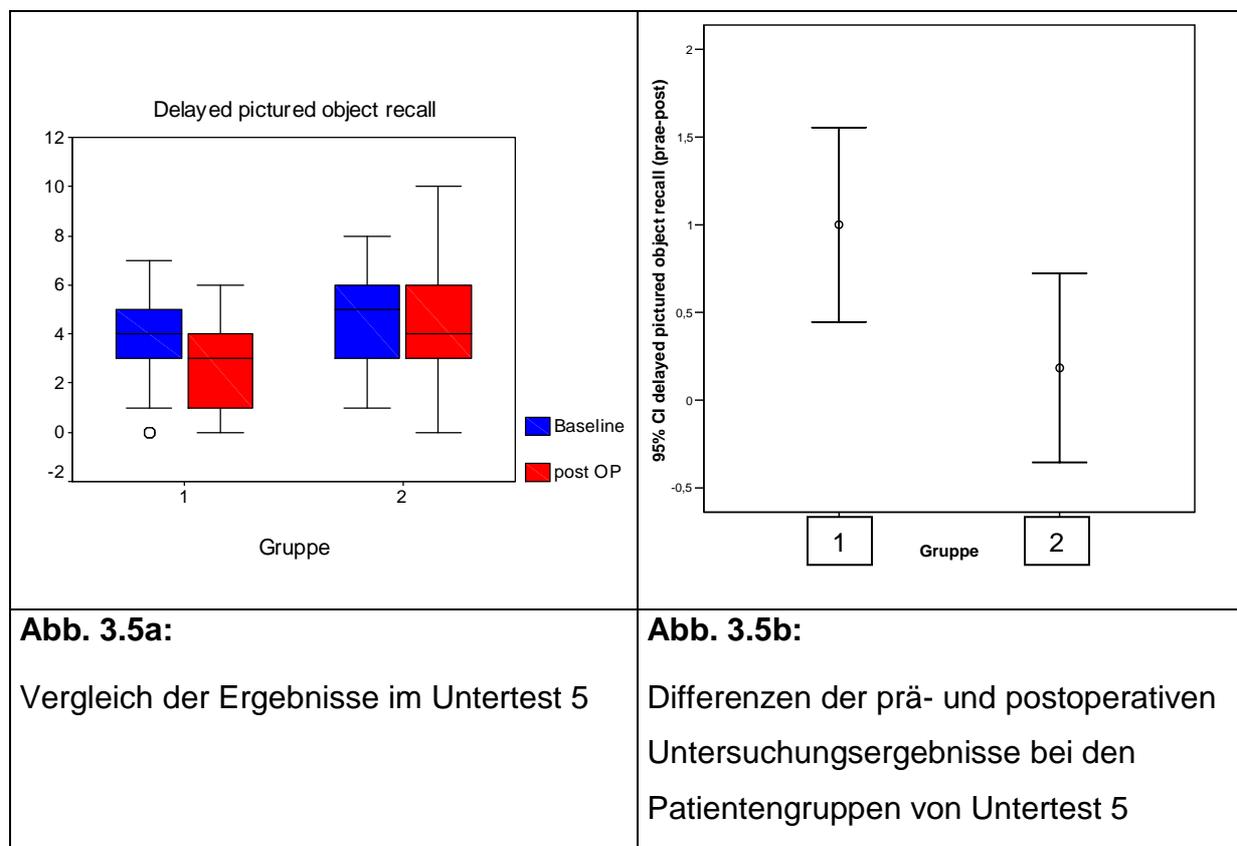


3.2.5 Untertest 5 (*Delayed pictured object recall*)

Im fünften Untertest sollten die Patienten alle Abbildungen aus Untertest 1 nennen, an die sie sich nach Abschluss der Tests 1 bis 4 noch erinnern konnten. Präoperativ unterschieden sich die beiden Gruppen nicht signifikant voneinander, obwohl der Medianwert der Gruppe 2 um eine erinnerte Abbildung höher ausfiel.

Postoperativ fielen die Ergebnisse insbesondere in der Gruppe 1 sowohl gegenüber dem eigenen präoperativen Ergebnis als auch gegenüber der Gruppe 2 (postoperativ) hochsignifikant schlechter aus.

Das Fehlerbalkendiagramm (Abb. 3.5b) zeigt die großen Unterschiede in der Gruppe 1 gegenüber der Gruppe 2. Die Patienten der Gruppe 2 verschlechterten sich nur geringfügig ohne Signifikanz (Abb. 3.5a und b, Tab. 3.3). Der Vergleich der Differenzen (prä- minus postoperativ) zwischen den beiden Gruppen verfehlte knapp das Signifikanzniveau (Tab. 3.3).

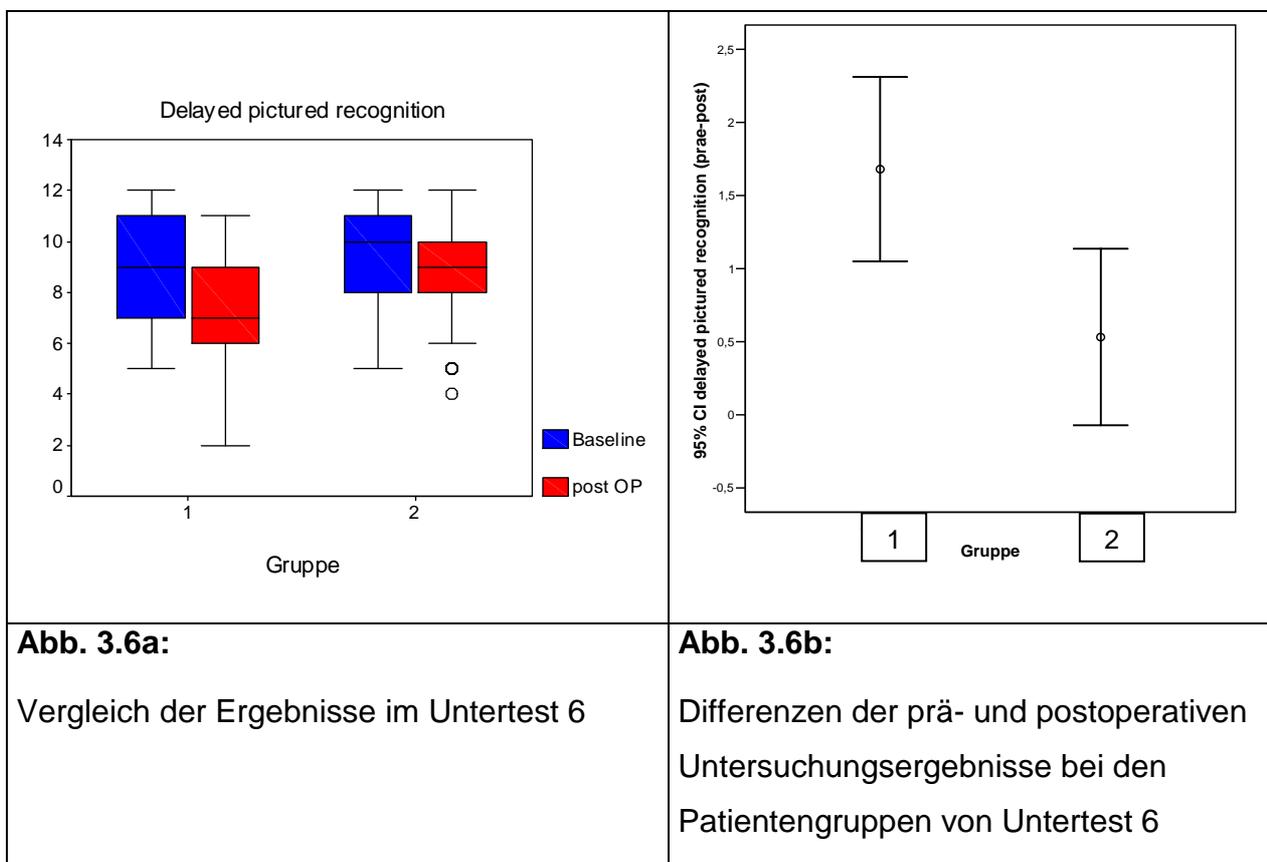


3.2.6 Untertest 6 (*Delayed picture recognition*)

Im letzten Untertest mussten die Patienten die 12 Bilder aus Aufgabe 1 wiedererkennen, die unter 48 Bildern auf 2 Karten aufgeführt waren. Wie auch in Untertest 5 waren die Patienten der Gruppe 2 präoperativ geringfügig, jedoch statistisch nicht signifikant, besser gegenüber der Gruppe 1. Beide Gruppen erkannten präoperativ durchschnittlich neun Abbildungen wieder (Abb. 3.6a, Tab. 3.3).

Wie auch in Untertest 5 verschlechterten sich beide Gruppen postoperativ, wobei das Ergebnis in der Gruppe 1 hoch signifikant war (Abb. 3.6a). Die geringen Unterschiede (prä- minus postoperativ) der Gruppe 2 waren nicht signifikant. Der postoperative Vergleich zwischen beiden Gruppen fiel hoch signifikant aus (Tab. 3.3).

Das Fehlerbalkendiagramm (Abb. 3.6b) zeigt die großen Unterschiede insbesondere für die Patienten der Gruppe 1. Insgesamt waren die Differenzen zwischen den Gruppen signifikant (Tab. 3.3).



Tab. 3.3: Statistischer Vergleich der kognitiven Testergebnisse zwischen den Patientengruppen (Gruppe 1: ASS-Medikation, Gruppe 2: duale Medikation aus ASS und Clopidogrel).

Variable	Gruppe	Präop. Mittelwert ± SD	Postop. Mittelwert ± SD	p Wert Präop vs postop	p Wert Präop-Postop: 1 vs 2
Untertest 1 <i>Immediate pictured object recall</i>	1	5,9±1,5	4,8±1,6	0,000	0,025
	2	6,3±1,6	5,8±2,0	0,072	
	p (1 vs 2)	0,28	0,013		
Untertest 2 <i>Immediate word recall</i>	1	4,8±1.3	4,6±1.4	0,474	0,317
	2	4,8±1.5	4,9±1.8	0,478	
	p (1 vs 2)	0,919	0,377		
Untertest 3 <i>Attention</i>	1	19,1±7.7	27,3±9.8	0,000	0,108
	2	18.5±7.1	23.7±9.6	0,001	
	p (1 vs 2)	0,944	0,041		
Untertest 4 <i>Letter interference</i>	1	31,0±9,4	36,6±12,7	0,000	0,485
	2	30,9±9,2	34,5±10,4	0,002	
	p (1 vs 2)	0,847	0,724		
Untertest 5 <i>Delayed pictured object recall</i>	1	3,8 ± 1,7	2,8 ± 1,9	0,001	0,055
	2	4,5 ± 1,9	4,3 ± 2,4	0,634	
	p (1 vs 2)	0,076	0,002		
Untertest 6 <i>Delayed picture recognition</i>	1	8,9 ± 2,1	7,2 ± 2,1	0,000	0,007
	2	9,2 ± 1,9	8,7 ± 2,2	0,129	
	p (1 vs 2)	0,399	0,001		
Gesamte kognitive Funktion	1	-0,2 ± 1,5	-1,8 ± 1,7	0,000	0,004
	2	0,2 ± 1,5	-0,5 ± 2,1	0,004	
	p (1 vs 2)	0,273	0,002		

3.3 Zusammenfassende Betrachtung der Testergebnisse

Die Gesamtbetrachtung aller Untertests zeigt, dass sich die postoperativen Ergebnisse im Vergleich der präoperativen Testergebnisse bei beiden Gruppen mit Ausnahme des Untertests 2 (Gruppe 2) verschlechterten. Die postoperativen Ergebnisse der Patientengruppe 1 fielen in allen Untertests schlechter aus, in fünf der sechs Tests signifikant. Die Patienten der Gruppe 2 verschlechterten sich nur in zwei Tests statistisch signifikant. Besonders stark war der Leistungsabfall in beiden Gruppen im Test 4, der auf die Konzentrationsfähigkeit ausgerichtet war. Dagegen fielen die Ergebnisse im Test 2 bei beiden Gruppen am besten aus, in dem die Patienten sich an die gezeigten Wörter erinnern mussten (Abb. 3.7, Tab. 3.3).

Besonders in den nonverbalen Tests (Untertest 1, 5 und 6) schnitten die Patienten der Gruppe 2 besser ab als die der Gruppe 1. Bei diesen Aufgaben wurden besonders die Gehirnbereiche der Bilderkennung und das Kurzzeitgedächtnis in Anspruch genommen sowie das spätere Abrufen von eingprägten Bildinhalten.

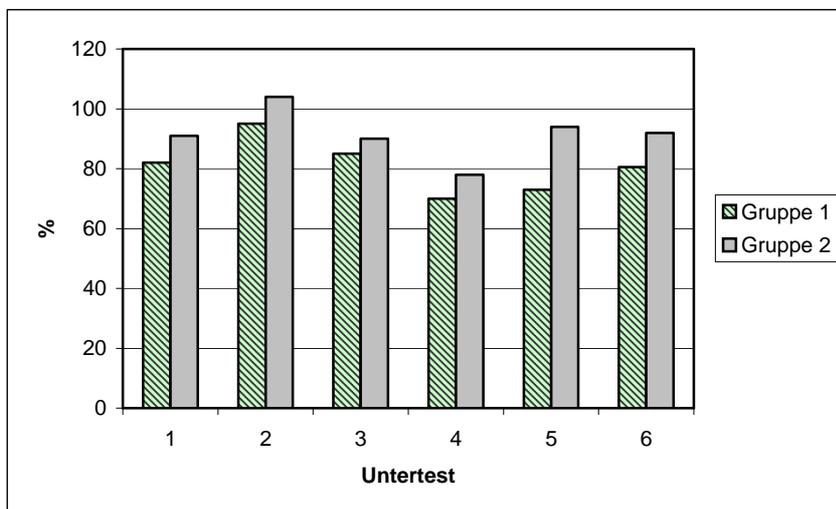


Abb. 3.7: Vergleich der postoperativen Ergebnisse der sechs Untertests zwischen den Patientengruppen im Vergleich zum präoperativen Testergebnis (100 %)

Untersucht man den Gesamtscore über alle sechs Untertests auf der Grundlage einer Hauptkomponentenanalyse, bestätigt sich die große Übereinstimmung beider Patientengruppen bei den präoperativ durchgeführten Tests, zwischen denen es keine signifikanten Unterschiede gab (Abb. 3.8, Tab. 3.3).

Im Vergleich zwischen dem prä- zum postoperativen Ergebnis fiel der Gesamtscore aller Untertests bei beiden Gruppen hoch signifikant schlechter aus (Tab. 3.3).

Im Vergleich der postoperativen Ergebnisse zwischen den Gruppen 1 und 2 bestätigten sich im Gesamtscore die signifikant schlechteren Ergebnisse der Gruppe 1 gegenüber den Patienten der Gruppe 2, die zwei gerinnungshemmende Medikamente präoperativ eingenommen hatten (Abb. 3.8, Tab. 3.3).

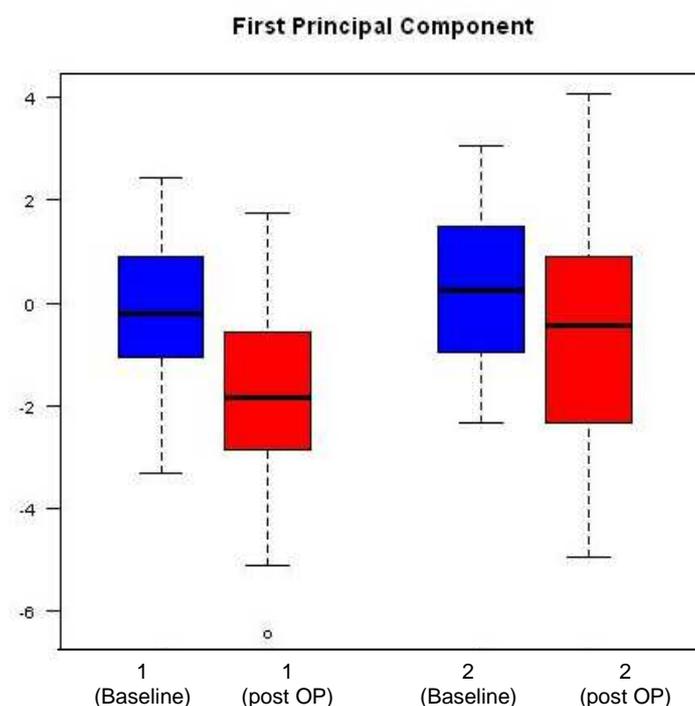


Abb. 3.8: Gesamtergebnis der prä- und postoperativen kognitiven Leistung der Gruppen 1 und 2 im Vergleich als Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse

Dies wird ebenso in der Differenz des Gesamtscores des prä- und postoperativen Ergebnisses beider Gruppen auf der Grundlage der Hauptkomponentenanalyse

deutlich. Die Differenzen der Gesamtscorewerte (prä- minus postoperativ) unterschieden sich in beiden Gruppen signifikant mit ebenfalls signifikant größeren Unterschieden in der Gruppe 1 (Abb. 3.9, Tab. 3.3).

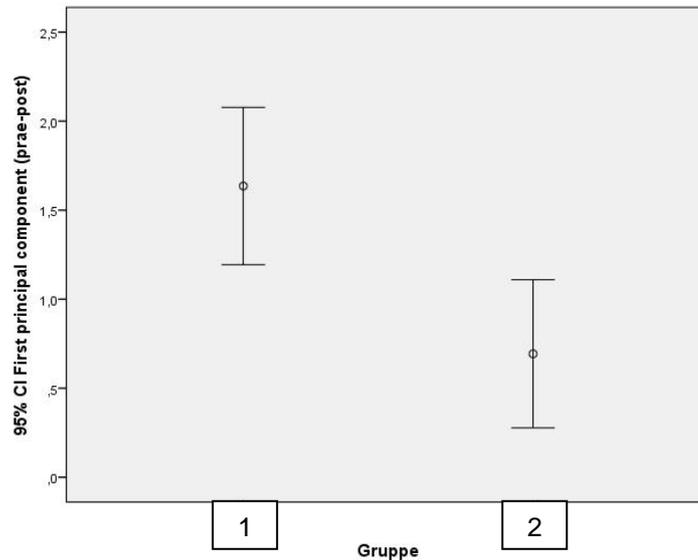


Abb. 3.9: Darstellung der Differenz des Gesamtscores des prä- und postoperativen Ergebnisses beider Gruppen im Vergleich als Ergebnis der Hauptkomponentenanalyse

3.3 Auswertung des Blutungsrisikos

Wie bereits erwähnt, musste kein Patient wegen vermehrter Blutverluste rethorakotomiert werden. Andere schwere Blutungskomplikationen wie eine intrakranielle Blutung traten ebenfalls nicht auf. Gruppe 2 wies nicht signifikant höhere Drainageverluste auf als Gruppe 1 (Gruppe 1: 862,56 ml \pm 453,32 ml, Gruppe 2: 1033,57 ml \pm 513,52 ml, $p = 0,075$).

Patienten der Gruppe 1 wurde eine nicht signifikant höhere Anzahl von EK transfundiert (Gruppe 1: 1,58 \pm 1,69; Gruppe 2: 1,41 \pm 1,49; $p = 0,752$). Wie in der Abbildung 3.10a zu sehen ist, haben 30 der 50 Patienten insgesamt 79 EK bekommen. Der Median lag bei einem EK. In Gruppe 2 haben 31 der 49 Patienten insgesamt 69 EK bekommen (Abb. 3.10b). In dieser Gruppe lag der Zentralwert ebenfalls bei einem EK.

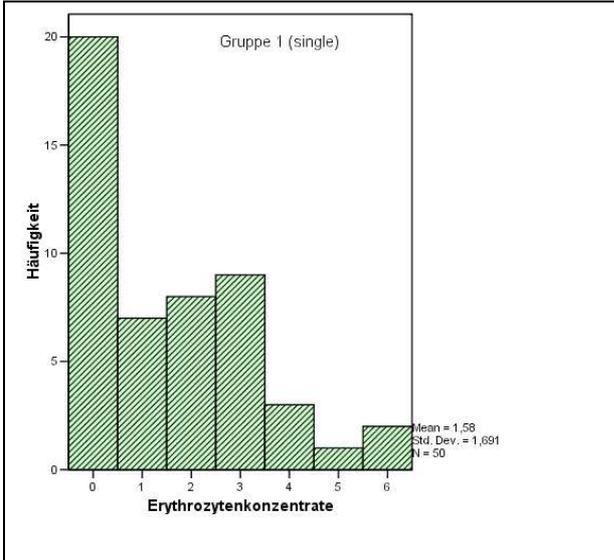


Abb. 3.10a: Häufigkeitsverteilung der Erythrozytenkonzentrate Gruppe 1

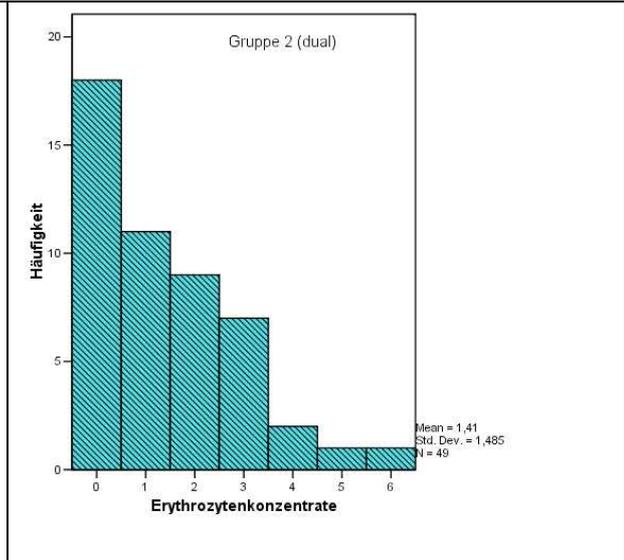


Abb. 3.10b: Häufigkeitsverteilung der Erythrozytenkonzentrate Gruppe 2

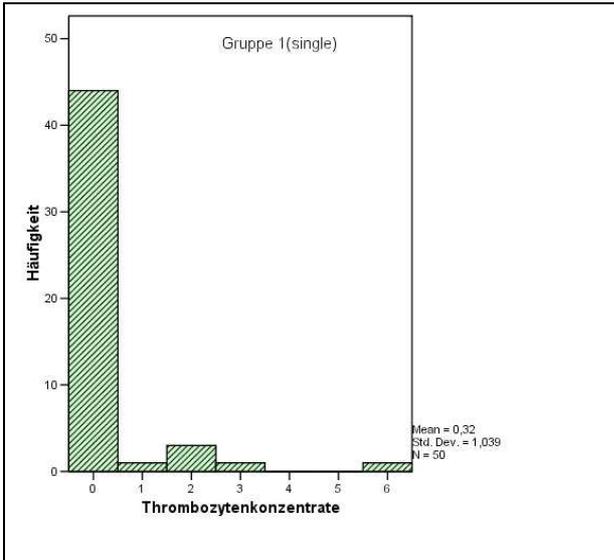


Abb. 3.11a: Häufigkeitsverteilung der Thrombozytenkonzentrate Gruppe 1

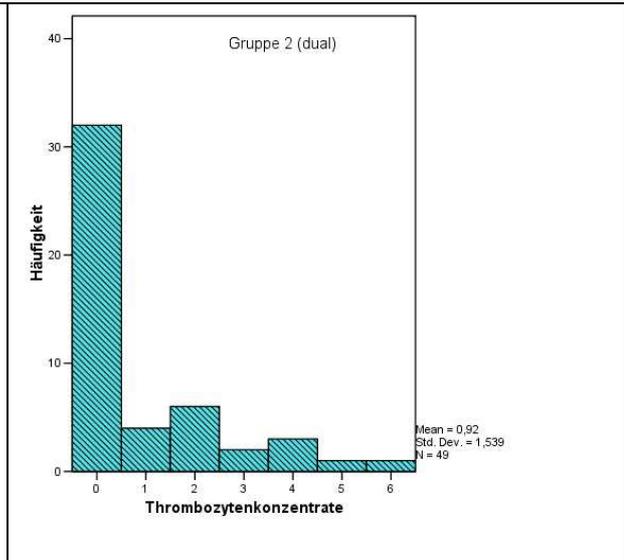
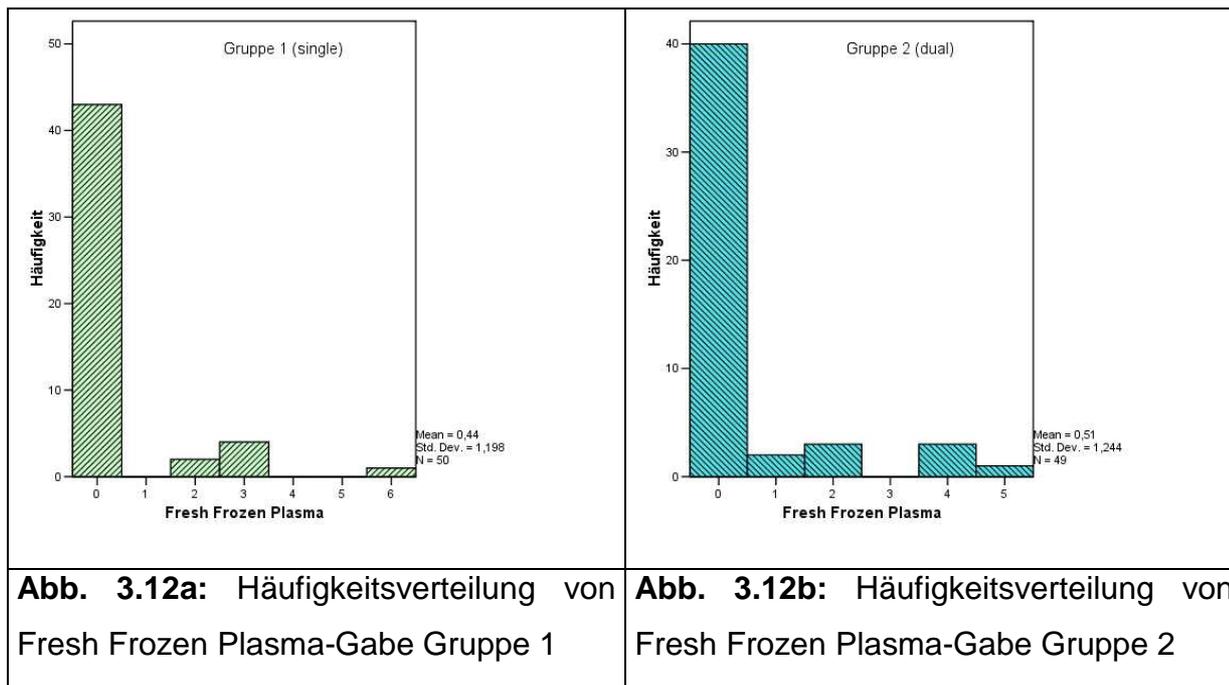


Abb. 3.11b: Häufigkeitsverteilung der Thrombozytenkonzentrate Gruppe 2



Beim Vergleich der TK wurden 6 Patienten aus Gruppe 1 insgesamt 16 TK verabreicht, wohingegen 17 Patienten aus Gruppe 2 insgesamt 45 TK bekamen. Der Median lag in beiden Gruppen bei 0 TK. Somit wurden den Patienten der Gruppe 2 insgesamt signifikant mehr TK verabreicht als den Patienten der Gruppe 1 (Gruppe 1: $0,32 \pm 1,04$; Gruppe 2: $0,92 \pm 1,54$; $p = 0,008$) (Abb. 3.11).

9 Patienten der Gruppe 2 mussten insgesamt 25 FFP verabreicht werden. In Gruppe 1 wurden sieben Patienten insgesamt 22 FFP gegeben. Der Zentralwert lag in beiden Gruppen bei 0 FFP. Damit musste den Patienten der Gruppe 2 mehr FFP verabreicht werden als der Gruppe 1, wobei der Unterschied hier nicht signifikant war (Gruppe 1: $0,44 \pm 1,12$; Gruppe 2: $0,51 \pm 1,24$; $p = 1,00$) (Abb. 3.12).

4. Diskussion

4.1 Der Einfluss von ASS und Clopidogrel auf die frühpostoperative kognitive Leistung

KHK ist die Erkrankung mit der höchsten Mortalitätsrate in den Industrienationen.² Zur operativen Behandlung ist die CABG-OP mit der HLM unter kardioplegischem Herzstillstand seit mehr als vier Jahrzehnten die Therapie der Wahl.^{7, 8, 27}

Trotz guter operativer Ergebnisse ist das Problem der postoperativen kognitiven Leistungsminderung seit der Durchführung der koronaren arteriellen Bypassoperation bekannt und mit einer Prävalenz von bis zu 80 % eine bedeutende Komplikation.²⁸ Zahlreiche Studien untersuchten die Ursachen der sowohl frühpostoperativ, das heißt in den ersten Tagen nach der Operation als auch noch teilweise nach Monaten und Jahren nachweisbaren zerebralen Defizite bis hin zum zerebralen Insult.²⁰ Gleichzeitig wird versucht, die bisher bekannten Ursachen für die Defizite zu minimieren.^{8, 18, 19}

Als einen Hauptfaktor in dieser multikausalen Genese sieht man die Mikroembolientstehung, die man mit bildgebenden Verfahren wie transkranieller Dopplersonografie und SPECT (Single Photon Emission Computered Tomography) nachweisen kann.^{9, 19} Eine längere HLM-Dauer steht in direktem Zusammenhang mit einer erhöhten Mikroembolizahl.²² Darüber hinaus konnte in Studien gezeigt werden, dass die neurologischen Defizite vermindert auftreten, wenn Blutfilter verwendet werden, die Emboli und Gasblasen zurückhalten.^{19, 22} In einigen Studien wurde auch eine höhere Embolirate der linken A. cerebri media gemessen. Diese Seitenasymmetrie steht im Einklang mit der anatomischen Lage der linken ACI, die direkt vertikal aus der Aorta abgeht, wohingegen die rechte ACI aus dem Truncus brachiocephalicus entspringt und die Wahrscheinlichkeit, dass Emboli diesen Weg nehmen, geringer ist, da sie auch die A. subclavia passieren können.²⁹

Das Hauptziel der vorliegenden Dissertation war es, den Effekt einer dualen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie mit ASS und Clopidogrel im Vergleich zur alleinigen ASS-Gabe im Hinblick auf die frühpostoperativen kognitiven Leistungen nachzuweisen. Zusätzlich sollte geprüft werden, ob bei einer dualen plättchenhemmenden Therapie die Blutungskomplikationen höher waren als in der

Vergleichsgruppe. Hierzu wurden die Drainageverluste und die Gabe von Blutprodukten miteinander verglichen.

99 CABG-Patienten, aufgeteilt in zwei Gruppen mit einer Gruppengröße von 50 (nur ASS) und 49 (ASS plus Clopidogrel) Patienten wurden in die Studie eingeschlossen.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass es postoperativ zu einer signifikanten Leistungsabnahme in beiden Gruppen kam im Vergleich zum präoperativ durchgeführten Test. Dabei haben die Patienten mit einer präoperativen ASS-Clopidogrel-Medikation in dem angewendeten postoperativen neuropsychologischen Test signifikant besser abgeschnitten als Patienten, die zuvor nur ASS eingenommen hatten.

Die Ergebnisse stehen im Einklang mit der angenommenen Hypothese, dass die Mikroembolienstehung im Rahmen der HLM-Anwendung eine Hauptursache für die auftretenden zerebralen Defizite der operierten Patienten ist, die durch die Medikamente vermindert wird. Die dargestellte Kausalität lässt sich anhand von Studien belegen, die Blutfilter verwendet haben, welche die Emboli zurückhalten. Patienten, bei denen ein Filter mit einer Porengröße von 40 µm angewendet wurde, wiesen weniger Mikroemboli und gleichzeitig signifikant bessere Leistungen auf als Patienten ohne angewendeten Filter.¹⁸ Somit kann anhand der vorliegenden Daten geschlossen werden, dass sich eine duale thrombozytenaggregationshemmende Therapie positiv auf die frühpostoperativen kognitiven Leistungen auswirkt.

Bezugnehmend auf die Ausführungen im Kapitel zur Auswertung der kognitiven Tests des Ergebnisteils hat sich die Gruppe 2 in den nonverbalen Tests, in denen vor allem die Bilderkennung und die Funktion des Kurzzeitgedächtnisses entscheidend waren, am wenigsten verschlechtert. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Testergebnissen einer anderen Studie.²⁹ Sowohl für das Kurzzeitgedächtnis als auch für die Transformation von Inhalten aus dem Kurz- in das Langzeitgedächtnis ist insbesondere der Hippocampus zuständig. Eine Erklärung, warum der Unterschied der Ergebnisse zwischen den beiden Patientengruppen in den nonverbalen Tests besonders groß war, könnte sein, dass an der Erfüllung dieser Aufgaben in stärkerem Maße der Hippocampus beteiligt ist. Dieser Gehirnbereich ist besonders vulnerabel. Im Fall einer Ischämie des Gehirns zeigen sich hier zuerst gravierende Auswirkungen.^{29, 30} Da in der Gruppe 1 vermutlich mehr Mikroemboli durch eine geringere Thrombozytenaggregationshemmung entstehen, könnten sich die Auswirkungen der

Minderperfusion in dieser Gehirnregion besonders stark zeigen, was in den schlechteren Leistungen in den Tests ersichtlich wird.

Im Widerspruch hierzu steht die Tatsache, dass zwar bekannt ist, dass die Mikroemboli durch die Anwendung der HLM entstehen, die kognitiven Defizite jedoch nicht immer geringer waren, wenn CABG-OPs ohne HLM durchgeführt wurden (Off-Pump), wie in vielen Studien immer wieder publiziert wurde.^{16, 23, 25, 31} Das unterstützt die These, dass das Problem der Leistungsminderung multikausal ist und es noch weitere bedeutende Faktoren hierfür geben muss.⁸ Dabei überrascht zunächst, warum die untersuchten Patienten mit der ASS-Clopidogrel-Therapie trotzdem von der dualen Medikation stärker profitiert haben als die ASS-Patienten, wenn die Gedächtnisstörungen auch ohne Mikroembolbildung auftreten. Eine Erklärung könnte sein, dass bei Off-Pump-Verfahren andere Ursachen der Leistungsabnahme stärker ins Gewicht fallen, als bei der HLM-Anwendung, bei der die Mikroembolientstehung als der entscheidende Faktor angesehen wird.¹⁰ Durch die Luxation des Herzens im Rahmen des Off-Pump-Verfahrens kann es zu systemischen Zirkulationsstörungen und einer verminderten Ejektionsfraktion des Herzens kommen.¹¹ Die Folge wäre eine zerebrale Minderperfusion, die bis zur Hirnödembildung und zur Leistungsminderung führen kann. Es stellt sich die Frage, ob alle CABG-Patienten prophylaktisch eine duale Therapie aus ASS und Clopidogrel erhalten sollten. Hierzu sind die Ergebnisse zur Untersuchung der peri- und postoperativen Blutungsneigung mit einzubeziehen.

4.2 Der Einfluss von ASS und Clopidogrel auf das Blutungsrisiko

Insgesamt wiesen die ASS-Clopidogrel-Patienten eine stärkere Blutungsneigung auf als die ASS-Patienten. Dieses Ergebnis spiegelt sich in leicht höheren Drainageverlusten, in nicht signifikant höheren Transfusionsraten für FFP, aber in signifikant höheren Transfusionsraten für TK wider.

Im Gegensatz dazu steht eine seltenere Gabe von EK im Vergleich zu den ASS-Patienten. Zu größeren Blutungskomplikationen oder Rethorakotomien wegen Blutungen kam es in keiner Gruppe. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit der additiven Wirkung von ASS und Clopidogrel auf die Thrombozyten, die dadurch stärker gehemmt werden und einen vermehrten Blutverlust zur Folge haben.³² Theoretisch wäre auch eine höhere EK-Gabe bei den ASS-Clopidogrel-Patienten zu erwarten

gewesen. Da der Unterschied zwischen den Gruppen aber nur gering war, schließen sich die Ergebnisse nicht aus. Präoperative Laborwerte wurden in die Studie nicht mit einbezogen. Es ist bekannt, dass Patienten mit geringen Hb- und Hkt-Werten oder sogar einer Anämie eine erhöhte perioperative Transfusionsrate von EK haben.³³

Die vorliegenden Ergebnisse stehen partiell im Einklang mit einer Studie von HONGO et al. (2002), in der ebenfalls eine stärkere Blutungsneigung bei Patienten mit einer dualen plättchenhemmenden Medikation nachgewiesen wurde.³⁴ Hierbei wurde die präoperative additive Gabe von Clopidogrel zu ASS bei CABG-Patienten im Vergleich zur alleinigen ASS-Medikation evaluiert. Es zeigte sich eine nicht signifikant höhere Transfusionsrate, auch für EK, sowie höhere Drainageverluste in den ersten 24 Stunden postoperativ (1224 ml vs 840 ml, $p = 0,001$). Darüber hinaus wiesen die ASS-Clopidogrel-Patienten eine zehnfach höhere Rethorakotomierate auf im Vergleich zu Patienten ohne duale gerinnungshemmende Vormedikation. Außerdem konnten in dieser Gruppe weniger Patienten innerhalb der ersten acht Stunden nach der OP extubiert werden (54,2 % vs 75,8 %, $p = 0,002$) im Vergleich zu Patienten, die keine blutgerinnungshemmenden Medikamente genommen hatten.

Wie stark die Thrombozyten in ihrer Funktion beeinträchtigt werden, ist unter anderem von der Medikamentendosis abhängig. Es konnte gezeigt werden, dass unter einer ASS-Dosis von 325 mg das Blutungsrisiko nicht erhöht ist, wohingegen es mit einer höheren Medikamentendosis stark ansteigt.³⁵

Ein weiterer wichtiger Faktor ist der Zeitpunkt des Absetzens der Medikamente präoperativ. Eine Studie von HEYMANN et al. (2005), die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführt wurde, konnte einen Unterschied hinsichtlich des Blutungsrisikos zwischen Patienten, die ASS und Clopidogrel zwei Tage präoperativ pausiert haben und Patienten, die die Medikation länger als drei Tage vor der OP abgesetzt haben, zeigen. Die letztgenannte Gruppe hatte im Vergleich zu den Patienten ohne gerinnungshemmender Medikation nicht signifikant höhere Drainageverluste innerhalb der ersten fünf Tage postoperativ und höhere Transfusionsmengen. Wurden die Medikamente jedoch erst kurz vor der OP abgesetzt, wurden die Unterschiede signifikant (1840 ml vs 280 ml, $p = 0,005$).³² Mit jedem Tag, der zwischen der letzten ASS- und Clopidogrelmedikation und des Operationszeitpunktes liegt, vermindert sich das Blutungsrisiko, da zunehmend neue Thrombozyten gebildet werden, die für die Blutstillung verantwortlich sind.³⁵ Deshalb

empfiehlt „*The American College of Cardiology/American Heart Association (ACC/AHA)* eine Einnahmepause von Clopidogrel für fünf Tage vor der CABG-OP. Doch gerade bei Hochrisikopatienten ist ein zu langes Warten kontraproduktiv, da die ischämischen Folgen schwerer wiegen können, als das erhöhte Blutungsrisiko. Deshalb ist von Fall zu Fall abzuwägen, wie lange die CABG-OP hinausgezögert werden kann und wie hoch das individuelle Blutungsrisiko des Patienten ist. Hochrisikopatienten sollten so bald wie möglich operiert werden unter der bestmöglichen Reduktion vermehrter perioperativer Blutungen zum Beispiel durch die Gabe des Antifibrinolytikums Tranexamsäure oder ϵ -Aminocaprinsäure.³³ Im Fall von gestenteten Patienten, die ein hohes Risiko für eine Stentthrombose haben, wird empfohlen Clopidogrel unter der weiteren ASS-Einnahme abzusetzen und die Einnahmepause bis zur CABG-OP mit der Gabe von Heparin oder reversiblen GP IIb/IIIa-Rezeptorantagonisten wie Eptifibatid und Tirofiban, die eine Wirkdauer von vier (Eptifibatid) bis acht (Tirofiban) Stunden haben, zu überbrücken.³³

Es ist zu bemerken, dass ein direkter Vergleich der perioperativen Blutverluste schwierig ist und die Studienlage auch in dieser Frage stark differiert. Das hat verschiedene Ursachen, die im Folgenden dargestellt werden sollen.

Unter welchen Bedingungen Transfusionsprodukte gegeben werden, schwankt in den einzelnen Ländern, abhängig von den verschiedenen Transfusionsstandards. Häufig wird präoperativ keine erweiterte Gerinnungsdiagnostik durchgeführt, so dass seltene Gerinnungsstörungen unerkannt bleiben, welche die perioperative Blutungsneigung beeinflussen können.

Der Vergleich der Drainageverluste ist ebenfalls schwierig, da die Studien unterschiedliche Zeitspannen für die Dokumentation festlegen. Zum Beispiel legten EBRAHIMI et al. (2009) in der Studie „*THE ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategy)*“³⁶ einen Zeitraum von 24 Stunden postoperativ fest, um die Drainageverluste der 13.819 Patienten zu vergleichen, die entweder Clopidogrel oder Placebo bekamen. In der vorliegenden Studie wurden die gesamten Drainageverluste verglichen, bis die Drainagen entfernt wurden.

Des Weiteren ist nicht immer der Zeitpunkt bekannt, wann die blutgerinnungshemmenden Medikamente abgesetzt worden sind, wobei der genaue Zeitpunkt sehr wichtig ist, was aus den oben dargelegten Gründen hervorgeht.³⁶

Die meisten recherchierten Studien, verglichen die Blutverluste zwischen Patienten ohne Medikation beziehungsweise Placebogabe mit ASS- oder Clopidogreleinnahme oder mit beiden Medikamenten beziehungsweise die alleinige Gabe von Clopidogrel im Vergleich zur kombinierten Gabe mit ASS.³⁷ Ein Vergleich wie in der vorliegenden Studie zwischen ASS und ASS plus Clopidogrel ist schwierig zu finden.

Eine Studie die, wie die bereits erwähnte aus dem Jahr 2005 an der Charité – Universitätsmedizin Berlin durchgeführte Untersuchung, die den genauen Zeitpunkt des Wirkverlustes der Thrombozytenhemmer erfasst hat, ist schwer durchführbar, da auf Grund der auftretenden schweren ischämischen Folgen oft nicht bis zum gewünschten Termin gewartet werden kann.³²

Das Blutungsrisiko wird durch weitere Medikamente beeinflusst, die einen direkten Vergleich von Studien erschweren. So vermindern Antifibrinolytika wie Tranexamsäure oder das früher in der Kardiochirurgie häufig verwendete Aprotinin, welches jetzt auf Grund erhöhter Morbidität und Mortalität außer Handel ist (BART-Studie 2008)³⁸, das Blutungsrisiko.^{34, 37}

Ein Parameter, der oft nicht beachtet wird, ist die HLM-Zeit. Die extrakorporale Zirkulation führt zu einer Aktivierung der Gerinnung mit Verbrauch von Gerinnungsfaktoren und Thrombozyten. Je länger die Patienten an die HLM angeschlossen sind, desto höher ist ihr Blutungsrisiko, was mit einer höheren Transfusion von EK korreliert.³⁹

In einer Studie konnte auch der Einfluss der Temperatur auf die Gerinnung gezeigt werden. Demnach sollen unter Hypothermie durchgeführte CABG-OPs mit einer vermehrten Plättchenaktivierung und endothelialen Dysfunktion einhergehen als unter normothermen Bedingungen, was an einer größeren postoperativen Komplikationsrate erkennbar wird.⁴⁰

Zusammengefasst ist die Blutgerinnung ein sensibler Mechanismus, der durch viele operationsassoziierte, medikamentenabhängige und individuelle Komponenten beeinflusst wird, was eine direkte Quantifizierung des Einflusses von ASS und Clopidogrel auf das peri- und postoperative Blutungsrisiko und den Vergleich von Studien erschwert.

4.3 Vergleich der Ergebnisse mit anderen Studien

In der vorliegenden Studie wurde davon ausgegangen, dass Mikroemboli maßgeblich für die kognitive Leistungsminderung verantwortlich sind, denn sonst hätte eine eventuelle positive Wirkung einer dualen antithrombozytären Therapie nicht in Betracht gezogen werden können.

Es soll aber nicht unerwähnt bleiben, dass sich die bisher publizierten Studienergebnisse hinsichtlich eines direkten Zusammenhanges zwischen Emboli und durch sie verursachte Leistungsminderung widersprechen. Die oben erwähnten Argumente, die die angenommene Hypothese unterstützen, werden durch mehrere Studien geschwächt, die keine besseren frühpostoperativen kognitiven Leistungen aufzeigen konnten, wenn ohne die Anwendung der HLM operiert wurde (Off-Pump).^{23, 25, 31}

Außerdem konnte nicht immer ein direkter Zusammenhang zwischen einer erhöhten, mittels transkranieller Dopplersonografie detektierten Embolirate und erhöhter kognitiver Beeinträchtigung gezeigt werden.²⁹ Es gibt verschiedene Ursachen für die unterschiedlichen Studienergebnisse. Ein Grund könnte sein, dass nicht alle Studien transkranielle Dopplersonografiegeräte verwendet haben, die Gas- von Blutemboli unterscheiden können. Da man davon ausgeht, dass sich Gasblasen leichter wieder auflösen und im Rahmen der Bypassoperation eher eine geringe Relevanz für die Pathogenese kognitiver Defizite haben, kann dies zu falschen Ergebnissen und Schlussfolgerungen führen.²¹

STROOBANT et al. (2010) gehen davon aus, dass die Mikroembolirate um einiges höher ist als mittels transkranieller Dopplersonografie gemessen wurde.²⁹ Des Weiteren sind die Autoren der Meinung, dass nicht allein die Anzahl der Emboli eine Rolle spielt, sondern auch ihre Größe und welche Gehirnareale sie schädigen. Die Aussagekraft der Ergebnisse erhöht sich bedeutend, wenn Geräte verwendet werden, die Gas- von Blutemboli unterscheiden können. Eine zusätzliche Anwendung von diffusionsgewichteten MRTs, mit denen ischämische Gehirnbereiche und alte von neuen Gehirnläsionen unterschieden werden können, wäre eine weitere Möglichkeit, die Studie zu optimieren.²¹

Eine weitere Ursache für die differierenden Ergebnisse der Studien beruht auf der unterschiedlichen Definition „kognitive Leistungsminderung“ hinsichtlich der Qualität und

Quantität. Dies ist zum einen auf die verwendeten Tests zurückzuführen, die Leistungsminderung unterschiedlich definieren.³¹ Zum anderen manifestieren sich früh auftretende postoperative Veränderungen anders als später auftretende mit einer meist anderen Ätiopathogenese. Frühpostoperative kognitive Einschränkungen scheinen sowohl CABG-OP assoziiert zu sein als auch von allgemeinen operationsassoziierten und medikamentösen Nebenwirkungen wie Anästhetika abzuhängen. Später nachweisbare kognitive Defizite sollen spezifischer CABG-OP assoziiert sein.¹⁵ In Studien, die psychometrische Tests anwendeten, die Schwerpunkte auf ganz bestimmte Gehirnleistungen setzten, konnte gezeigt werden, dass die Funktionseinbußen nicht diffus und global waren, sondern spezifische kognitive Leistungen schlechter ausfielen als andere. Bei Patienten mit Diabetes mellitus konnte einen Monat postoperativ eine verminderte psychomotorische Geschwindigkeit gemessen werden. Nach einem Jahr hatten diese Patienten zusätzlich auch Funktionseinschränkungen des Frontallappens, der für das Ausführen von Handlungen und Bewegungen zuständig ist. Veränderungen der Aufmerksamkeit, der Sprache und des Gedächtnisses traten nicht häufiger auf als bei Patienten ohne Diabetes mellitus. Patienten mit präoperativ erhöhten Cholesterinwerten wiesen einen Monat postoperativ verstärkt Einschränkungen in der motorischen Geschwindigkeit auf im Vergleich zu Patienten mit Werten im Normbereich.¹⁵

Ein weiterer Punkt sind die verwendeten Tests, die nicht immer für die hier geforderte Aufgabe und für Nachbeobachtungen geeignet sind.²¹ Einige Studien verfolgen nicht vordergründig das Ziel, einen Zusammenhang zwischen Mikroembolirate und kognitiver Leistung aufzuzeigen. Falls ein Zusammenhang gefunden wurde, sind die Ergebnisse oft überbewertet worden ohne Einbeziehung eventuell weiterer wichtiger Ursachen.²¹ Einige Studien verwenden bei Nachbeobachtungen, im Gegensatz zu der hier vorliegenden, keinen Paralleltest, um einen eventuell auftretenden Lerneffekt auszuschließen.²¹

Ein weiterer Nachteil ist der unterschiedliche Zeitpunkt der Testdurchführung. Die Ergebnisse einer Testung nahe am Operationszeitpunkt werden stark von operationsspezifischen Parametern beeinflusst, wie zum Beispiel der Nachwirkung von Anästhetika und anderer im Rahmen der OP verabreichter Medikamente. Zusätzlich wird als Folge der HLM eine inflammatorische Reaktion ausgelöst, die zum Hirnödem führt, welches mit Hilfe von MRT-Untersuchungen sichtbar gemacht werden konnte.³¹

Darüber hinaus ist die postoperative psychische Verfassung der Patienten zu beachten. Es ist offensichtlich, dass die Ergebnisse stark von der Mitarbeit der Patienten abhängen und diese schlechter ausfallen bei ängstlichen und psychisch labilen Patienten.³¹ Eine genaue Unterscheidung zwischen wirklicher kognitiver Leistungsabnahme durch die genannten operationsassoziierten Komplikationen und natürlichen Schwankungen der Testergebnisse ist schwierig. Um die Relevanz der natürlichen Ergebnisschwankungen zu minimieren, wären noch größere Untersuchungsgruppen nötig.²¹

Beachtet werden sollten auch die verschiedenen Ein- und Ausschlusskriterien der Studien wie Alter oder patientenspezifische Risikofaktoren. Die Gruppen repräsentieren oft nicht das Patientenspektrum, welches uns im klinischen Alltag begegnet.⁴¹ Um aus den Studien verwertbare Schlüsse ziehen zu können, ist die Betrachtung gerade dieser Risikopatienten von großer Wichtigkeit. Studien, wie die von CHERNOV et al. (2006), die unter anderem Patienten mit Arrhythmien, neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen einschließlich Schlaganfall, Drogen- und Alkoholabusus, ACI-Stenosen über 30 % und über 75-jährige Patienten ausschließen, führen zu anderen Ergebnissen.⁹ Gerade in der heutigen Zeit ist die Einbeziehung der Nebendiagnosen wichtig, da immer mehr multimorbide und ältere Patienten mit KHK operiert werden. Aus diesem Grund hat sich die vorliegende Studie auf neurologische Vorerkrankungen wie Demenz, Hör- und Sehbehinderung als Ausschlusskriterien begrenzt.

Ein weiterer Punkt sind die differierenden Gruppenzusammensetzungen. So haben Patienten, die on-pump operiert werden, häufiger einen schlechteren Koronargefäßstatus beziehungsweise erhalten mehr Grafts und weisen somit ein erhöhtes Operationsrisiko auf.^{9, 29} Dass diese Patienten insgesamt schlechter bei den Tests abschneiden, liegt nahe.

Als ein weiterer Grund für die Heterogenität der Ergebnisse ist auf den Publikationsbias hinzuweisen. Gerade in nicht doppelblind durchgeführten Studien kann sich eine eventuelle Bevorzugung bestimmter Operations- und Therapieverfahren negativ auf die Aussagekraft der Studienergebnisse auswirken.⁴¹

In der Gesamtbetrachtung besteht Übereinstimmung darin, dass Mikroembli im Rahmen der HLM entstehen. Somit sind bei off-pump operierten Patienten weitaus weniger Mikrothromben nachweisbar, welche für die Pathogenese der postoperativen kognitiven Defizite hier keine Rolle spielen. Inwieweit die Leistungsminderung bei on-pump

operierten CABG-Patienten auf die erhöhte Embolirate zurückgeführt werden kann, ist bisher nicht abschließend geklärt.¹⁶

4.4 Limitierende Faktoren der eigenen Studie

Die Aussagekraft der Studie wird dahingehend limitiert, dass die Patienten nicht auf die zwei Gruppen randomisiert werden konnten, da sie bereits mit der gegebenen Prämedikation aufgenommen wurden. Jedoch unterschieden sich die Gruppen nicht signifikant hinsichtlich Alter, Bypassanzahl und HLM-Zeit.

Ein weiterer limitierender Faktor ist die Anzahl der Patienten, die in die nicht doppelblind durchgeführte Studie eingeschlossen wurden. Eine ursprünglich geplante und zunächst begonnene dritte Patientengruppe, die präoperativ keine Thrombozytenaggregationshemmer nahm, konnte mangels Patientenzahl nicht weitergeführt werden. Hier wäre es interessant gewesen zu untersuchen, wie sich gar keine plättchenhemmende Prämedikation auf die Testergebnisse ausgewirkt hätte.

Ein weiterer begrenzender Faktor der Studie ist die zu kurze Beobachtungszeit. Langzeitfolgen einer dualen Therapie im Vergleich zur alleinigen ASS-Gabe sind somit nicht bekannt, doch zur eventuellen generellen Prämedizierung aller CABG-Patienten mit einer dualen thrombozytenaggregationshemmenden Therapie von Wichtigkeit.

Angesichts des großen zeitlichen und finanziellen Aufwandes konnte ein weiteres *follow-up* der Studienteilnehmer nicht durchgeführt werden.

Um die Kausalität zwischen einer erhöhten Mikroembolizahl und damit erhöhtem Abfall der kognitiven Leistung bei der alleinigen ASS-Gabe direkt darzustellen, wäre eine intraoperative transkraniale Dopplersonografie der A. cerebri media interessant gewesen. Mittels MRT hätte man eine erhöhte Ödembildung als weitere Ursache des kognitiven Leistungsabfalls sichtbar machen können. Da es jedoch nicht zu größeren neurologischen Komplikationen wie zerebralem Insult, fokalen Ischämien oder Somnolenz kam, waren die genannten bildgebenden Verfahren nicht indiziert.

Der zur Quantifizierung der kognitiven Defizite verwendete Test deckt nur einige Hirnfunktionen ab. Wie oben erwähnt kommt es durch die CABG-OP zu weiteren neurologischen Beeinträchtigungen, wie z. B. verminderter motorischer Schnelligkeit und Flexibilität, die in dieser Studie nicht beachtet wurden.

Bezüglich der Untersuchungen zum Blutungsrisiko ist zu bemerken, dass keine präoperativen Blutwerte der Patienten mit einbezogen wurden, um eventuelle Risikopatienten herauszufiltern, die die Studienergebnisse auf Grund der geringen Stichprobengröße stark beeinflusst haben könnten.

Literatur

1. de Leon N, Jackevicius CA. Use of aspirin and clopidogrel after coronary artery bypass graft surgery. *Ann Pharmacother*;46:678-87.
2. Herold G. *Innere Medizin 2012*: Herold, Gerd; 2011.
3. Caparrelli DJ, Ghazoul M, Diethrich EB. Indications for coronary artery bypass grafting in 2009: what is left to surgery. *J Cardiovasc Surg* 2009;50:19-28.
4. Thomas Karow, Lang-Roth R. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 18 ed: Dr. med. Thomas Karow; 2012.
5. Reaume KT, Regal RE, Dorsch MP. Indications for Dual Antiplatelet Therapy with Aspirin and Clopidogrel: Evidence-Based Recommendations for Use. *The Annals of Pharmacotherapy* 2008;42:550-7.
6. Schafer AI. Antiplatelet therapy. *The American journal of medicine* 1996;101:199-209.
7. Favaloro RG. Saphenous Vein Autograft Replacement of Severe Segmental Coronary Artery Occlusion: Operative Technique. *Ann Thorac Surg* 1968;5:334-9.
8. Holinski S, Claus B, Alaaraj N, et al. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing coronary bypass surgery. *Med Sci Monit* 2008;14:153-7.
9. Chernov VI, Efimova NY, Efimova IY, Akhmedov SD, Lishmanov YB. Short-term and long-term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2006;29:74-81.
10. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *The Annals of Thoracic Surgery* 2000;69:1162-6.
11. Doris Henne-Bruns, Bernd Kremer MD. *Duale Reihe Chirurgie*. 3. vollständig überarbeitete Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2007.
12. Currie ME, Romsa J, Fox SA, et al. Long-term angiographic follow-up of robotic-assisted coronary artery revascularization. *Ann Thorac Surg* 2011;93:1426-31.
13. Schachner T, Feuchtner GM, Bonatti J, et al. Evaluation of robotic coronary surgery with intraoperative graft angiography and postoperative multislice computed tomography. *Ann Thorac Surg* 2007;83:1361-7.
14. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, et al. Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary-Artery Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine* 2001;344:395-402.
15. Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz Jr LM, Enger C, Quaskey SA, McKhann GM. Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem. *The Annals of Thoracic Surgery* 1999;67:1669-76.
16. van Dijk D, Kalkman CJ. Why Are Cerebral Microemboli Not Associated with Cognitive Decline? *Anesthesia & Analgesia* 2009;109:1006-8.
17. McKhann MDGM, Goldsborough MSNMA, Borowicz MSJLM, et al. Cognitive Outcome After Coronary Artery Bypass: A One-Year Prospective Study. *The Annals of Thoracic Surgery* 1997;63:510-5.
18. Pugsley W, Klinger L, Paschalis C, Treasure T, Harrison M, Newman S. The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994;25:1393-9.
19. Lou S, Ji B, Liu J, Yu K, Long C. Generation, detection and prevention of gaseous microemboli during cardiopulmonary bypass procedure. *Int J Artif Organs* 1039;34:1039-51.
20. Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse Cerebral Outcomes after Coronary Bypass Surgery. *New England Journal of Medicine* 1996;335:1857-64.
21. Kruis RWJ, Vlasveld FAE, Van Dijk D. The (Un)Importance of Cerebral Microemboli. *Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2010;14:111-8.
22. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA, Hammon JW. Longer Duration of Cardiopulmonary Bypass Is Associated With Greater Numbers of Cerebral Microemboli. *Stroke* 2000;31:707-13.

23. Stroobant N, Van Nooten G, Belleghem YV, Vingerhoets G. Short-term and long-term neurocognitive outcome in on-pump versus off-pump CABG. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 2002;22:559-64.
24. Szalma I, Kiss Ág, Kardos Ls, et al. Piracetam Prevents Cognitive Decline in Coronary Artery Bypass: A Randomized Trial Versus Placebo. *The Annals of Thoracic Surgery* 2006;82:1430-5.
25. Liu Y-H, Wang D-X, Li L-H, et al. The Effects of Cardiopulmonary Bypass on the Number of Cerebral Microemboli and the Incidence of Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Anesthesia & Analgesia* 2009;109:1013-22.
26. Lehfeld H, Erzigkeit, H. Die Störungssensitivität des SKT. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie* 2005:131-41.
27. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, et al. Percutaneous Coronary Intervention versus Coronary-Artery Bypass Grafting for Severe Coronary Artery Disease. *New England Journal of Medicine* 2009;360:961-72.
28. Motalebzadeh R, Bland JM, Markus HS, Kaski JC, Jahangiri M. Neurocognitive Function and Cerebral Emboli: Randomized Study of On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery* 2007;83:475-82.
29. Stroobant N, Van Nooten G, Van Belleghem Y, Vingerhoets G. Relation Between Neurocognitive Impairment, Embolic Load, and Cerebrovascular Reactivity Following On- and Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting*. *CHEST Journal* 2005;127:1967-76.
30. Oliveira JF, Dias NS, Correia M, et al. Chronic stress disrupts neural coherence between cortico-limbic structures. *Front Neural Circuits* 2013;7:6.
31. Marasco SF, Sharwood LN, Abramson MJ. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008;33:961-70.
32. von Heymann C, Redlich U, Moritz M, et al. Aspirin and clopidogrel taken until 2 days prior to coronary artery bypass graft surgery is associated with increased postoperative drainage loss. *Thorac Cardiovasc Surg* 2005;53:341-5.
33. Fitchett D, Eikelboom J, Fries S, et al. Dual antiplatelet therapy in patients requiring urgent coronary artery bypass grafting surgery: a position statement of the Canadian Cardiovascular Society. *Can J Cardiol* 2009;25:683-9.
34. Hongo RH, Ley J, Dick SE, Yee RR. The effect of clopidogrel in combination with aspirin when given before coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:231-7.
35. Berger JS. Platelet-directed therapies and coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2009;104:44C-8C.
36. Ebrahimi R, Dyke C, Mehran R, et al. Outcomes following pre-operative clopidogrel administration in patients with acute coronary syndromes undergoing coronary artery bypass surgery: the ACUITY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1965-72.
37. Badreldin A, Kroener A, Kamiya H, Lichtenberg A, Hekmat K. Effect of clopidogrel on perioperative blood loss and transfusion in coronary artery bypass graft surgery. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2009;10:48-52.
38. Fergusson DA, Hebert PC, Mazer CD, et al. A comparison of aprotinin and lysine analogues in high-risk cardiac surgery. *N Engl J Med* 2008;358:2319-31.
39. Wahba A, Rothe G, Lodes H, Barlage S, Schmitz G. The influence of the duration of cardiopulmonary bypass on coagulation, fibrinolysis and platelet function. *Thorac Cardiovasc Surg* 2001;49:153-6.
40. Speziale G, Ferroni P, Ruvolo G, et al. Effect of normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass on cytokine production and platelet function. *J Cardiovasc Surg* 2000;41:819-27.
41. Takagi H, Matsui M, Umemoto T. Off-Pump Coronary Artery Bypass May Increase Late Mortality: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *The Annals of Thoracic Surgery* 2010;89:1881-8.

Anhang

Bilder der verwendeten Untertests

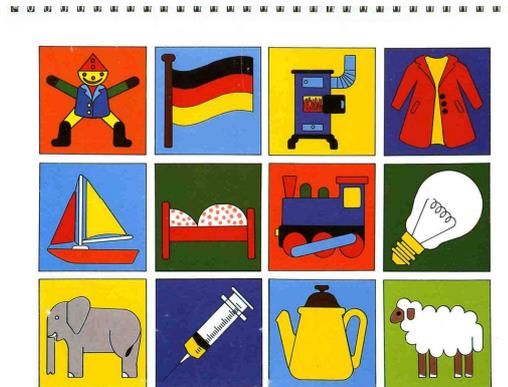


Abb. A1: Bildkarte für die Untertests 1 (Immediate pictured object recall), 5 (Delayed pictured object recall) und 6 (Delayed picture recognition)

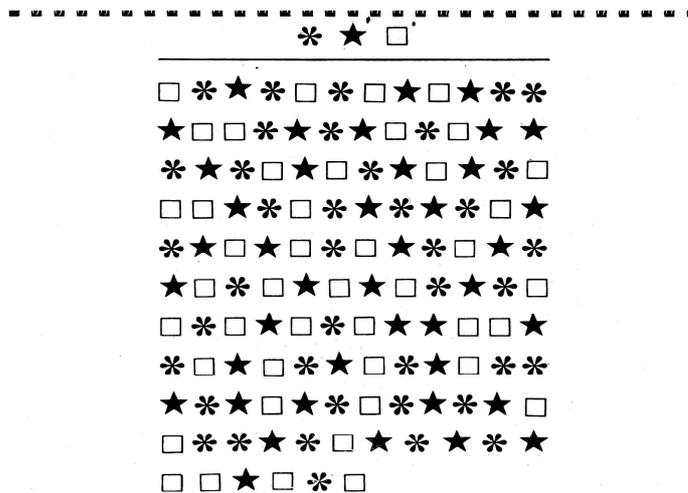


Abb. A2: Bildkarte für den Untertest 3 (Attention)



ABBABA
 ABAABABBAABABABBA
 AABABABBBABAABABA

Abb. A3: Bildkarte für den Untertest 4 (Letter interference)

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikation 1:

Holinski, S.; Claus, B.; Barajas, T.; Neumann, K.; Uebelhacker, R.; Konertz, W.:

Cerebroprotective effect of preoperative dual antiplatelet therapy in patients undergoing coronary bypass surgery., *Ann Thorac Cardiovasc Surg.*, 2013,31:1-6

doi:10.5761/atcs.oa.12.02011

Eidesstattliche Versicherung

Ich, Tanja Kätzel (gesch. Barajas) versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: *„Zerebroprotektiver Effekt einer präoperativen dualen antithrombozytären Therapie mit ASS und Clopidogrel im Vergleich zur alleinigen Medikation mit ASS bei Patienten mit koronarer Bypassoperation“* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.

Datum

Unterschrift

Anteilerklärung an erfolgten Publikationen

Tanja Kätzel hatte folgenden Anteil an der folgenden Publikation:

Publikation 1:

Holinski S, Claus B, Barajas T, Neumann K, Uebelhack R, Konertz W, Cerebroprotective Effect of Preoperative Dual Antiplatelet Therapy in Patients Undergoing Coronary Bypass Surgery., Ann Thorac Cardiovasc Surg., 2013, 31:1-6
doi:10.5761/atcs.oa.12.02011

Beitrag im Einzelnen (bitte kurz ausführen):

Mein wissenschaftlicher Beitrag bei der Erstellung der Publikation bestand in der Datenerhebung und -auswertung.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Danksagung

Für die Bereitstellung des Themas und für die hilfreichen Anregungen für die Endauswertung der Dissertation möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Wolfgang Konertz, Chefarzt der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte, herzlich bedanken.

Mein Dank gilt ebenfalls Herrn Dr. Sebastian Holinski, Oberarzt der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité - Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte für die Betreuung während der Zeit der Datenerfassung, der Datenauswertung sowie für die Anregungen zur Erstellung der Dissertation.

Mein besonderer Dank gilt den CABG-Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen. Ohne ihre Mitarbeit und Anstrengungen wäre die Untersuchung der Medikamentenwirkung auf die frühpostoperative kognitive Leistung nicht möglich gewesen. Trotz der Ängste und Sorgen, die mit der CABG-OP verbunden waren, hatten sie noch den Willen und die Freude sich den Konzentrationsaufgaben zu stellen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Herrn Dr. Konrad Neumann bedanken, der mir bei den statistischen Auswertungen der kognitiven Testergebnisse hilfreich zur Seite stand.

Ein weiterer Dank gilt den Sekretärinnen der kardiochirurgischen Klinik Frau Jana Flesch und Frau Andrea Pritz, die mich täglich über die anstehenden Operationen informierten.

Außerdem möchte ich den kardiochirurgischen Ärzten und Ärztinnen der Station 114 danken, die mir Auskunft zu den Patienten gaben.

Meiner Familie danke ich für ihr Verständnis und ihre Unterstützung auf meinem Lebensweg.

