

Aus dem
Charité Centrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin
Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. habil. W. Konertz

Habilitationsschrift

Untersuchungen zu perioperativen Kognitionsveränderungen und deren Beeinflussbarkeit im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Herzchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Sebastian Holinski

eingereicht:

Dekanin: Frau Prof. Dr. med. A. Grütters-Kieslich

1. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. F.C. Rieß

2. Gutachter: Herr Prof. Dr. med. S. Martens

Abkürzungen

ADAS	-	Alzheimer's Disease Assessment Scale
AKE	-	Aortenklappenersatz
ASS	-	Acetylsalicylsäure
CABG	-	Coronary Artery Bypass Grafting
CPB	-	Cardiopulmonary Bypass
CO ₂	-	Kohlendioxide
DM	-	Diabetes mellitus
ECMO	-	Extrakorporale Membranoxygenierung
HLM	-	Herz-Lungen-Maschine
KHK	-	Koronare Herzerkrankung
LV	-	Left ventricle
LVOT	-	Left ventricular outflow tract
MKE	-	Mitralklappenersatz
OP	-	Operation
SKT	-	Syndrome Kurz Test
SD	-	Standard Deviation
TAVI	-	Transcatheter Aortic Valve Implantation
TEE	-	Transesophageal Echocardiography
vs	-	versus

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungen	
1.	Einleitung	4
1.1.	Epidemiologie, Bedeutung und Prognose von Kognitionsstörungen nach herzchirurgischen Eingriffen	4
1.2.	Pathophysiologie der postoperativen Kognitionsstörungen	6
1.2.1.	Allgemeine nicht-herzchirurgische Ursachen	6
1.2.2.	Allgemeine herzchirurgische Ursachen	7
1.2.3.	Eingriffsspezifische Ursachen	8
1.3.	Gegenstand, Ziele und Fragestellungen der Untersuchungen	9
2.	Eigene Arbeiten	11
2.1.	Untersuchungen zur koronaren Bypass-OP	11
2.1.1.	Pumpentypen	11
2.1.2.	Thrombozytenaggregationshemmer	24
2.1.3.	Piracetam	37
2.2.	Untersuchungen zu Herzklappen-OP	44
2.2.1.	TAVI	44
2.2.2.	Piracetam	58
3.	Diskussion	65
4.	Zusammenfassung	76
5.	Literatur	78
6.	Danksagung	85
7.	Eidesstattliche Erklärung	86

1. Einleitung

1.1. Epidemiologie, Bedeutung und Prognose von Kognitionsstörungen nach herzchirurgischen Eingriffen

Herzchirurgische Eingriffe sind häufige Operationen. So wurden im Jahr 2010 in Deutschland 95.734 solcher Prozeduren (Schrittmacher- und Defibrillatorimplantationen ausgenommen) durchgeführt. Am häufigsten waren dabei 49.549 koronarchirurgische Eingriffe gefolgt von 21.554 Herzklappeneingriffen mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) zu verzeichnen (Gummert 2011).

Störungen der kognitiven Funktion der Patienten können sowohl nach koronaren Bypassoperationen als auch nach Operationen an den Herzklappen auftreten (Zimpfer 2002, Grimm 2002). So sind beispielsweise relevante Kognitionsstörungen, definiert durch eine mehr als zwanzig prozentige Verschlechterung bzw. Verschlechterung um eine Standardabweichung, nach Bypass-Operationen zum Zeitpunkt der Entlassung in über fünfzig Prozent der Patienten nachweisbar. Zwar kommt es im weiteren Verlauf vorerst zu einer Verringerung der Häufigkeit (36 % der Patienten sechs Wochen postoperativ, 24 % sechs Monate postoperativ), jedoch sind sie fünf Jahre nach der Operation erneut bei 42 % der Patienten nachweisbar. Die kognitive Funktion zum Zeitpunkt der Entlassung konnte als signifikanter Prediktor der Langzeit kognitiven Funktion identifiziert werden (Newman 2001).

Herzklappenoperationen können verglichen mit Bypassoperationen sogar zu schwereren, prolongierteren Defiziten führen. So beschrieben Zimpfer et al bei Patienten vier Monate nach isolierten biologischem Aortenklappenersatz signifikant ausgeprägtere Störungen der kognitiven Funktion als bei Bypasspatienten (Zimpfer 2002).

Neben der Tatsache, dass Herzoperationen mit zu den häufigsten chirurgischen Eingriffen gehören wird die Relevanz dieser Komplikationen dadurch gesteigert, dass immer

ältere Patienten operiert werden, die nachweislich ein höheres Risiko aufweisen. So nahm beispielsweise einerseits der Anteil von herzoperierten Patienten über achtzig Jahren in Deutschland von 4.5 % im Jahr 2000 auf 12.5 % im Jahr 2010 zu (Gummert 2011). Andererseits zeigten Newman et al, dass ein höheres Patientenalter zu einer kognitiven Verschlechterung nach Bypassoperation insbesondere des Kurzzeit-Gedächtnisses prädisponiert (Newman 1994).

Besonders wird die prognostische Bedeutung von postoperativen Kognitionsstörungen durch die Ergebnisse einer Untersuchung von Roach et al (Roach 1996) deutlich. So wiesen Patienten mit Verschlechterung der intellektuellen Funktion oder des Gedächtnisses oder Krämpfen eine verdoppelte Aufenthaltszeit im Krankenhaus sowie eine mehr als verdreifachten Anteil von Verlegungen in mittel- und langfristige Pflegeeinrichtungen im Vergleich zu neuropsychiatrisch unauffälligen Patienten auf. Darüber hinaus stieg die Krankenhausmortalität bei diesen Patienten von zwei auf zehn Prozent. Jedoch ist die postoperative neurokognitive Funktion auch für Patienten entscheidend, welche nach der Entlassung eine kardiologische Rehabilitation antreten. So ist diese nämlich eng verbunden mit der empfundenen Lebensqualität und mit deren Steigerungsmöglichkeit durch die Rehabilitation (Cohen 1999).

Schließlich müssen auch die finanziellen Auswirkungen von postoperativen Kognitionsstörungen angesprochen werden. So führen sie zum Beispiel über eine längeren Krankenhausaufenthalt oder einem höheren Pflegeaufwand nach der Entlassung zu einer relevanten Kostensteigerung, welche es angesichts begrenzter finanzieller Ressourcen zu vermeiden gilt (Maziarz 2004).

1.2. Pathophysiologie der postoperativen Kognitionsstörungen

Generell lassen sich die Störungen der kognitiven Funktion nach der Operation und der Narkose durch Störungen im physiologischen Ablauf der zerebralen Funktion erklären. So kann es zum einen zu einer Schädigung durch eine Unterversorgung mit Blut im Allgemeinen z.B. bei Embolien und Hypotonien bzw. seinen für die Aufrechterhaltung der Funktion essentiell wichtigen Bestandteilen Sauerstoff und Glukose kommen. Andererseits können leistungsmindernde und schädliche Wirkungen auf das Gehirn durch Medikamente bzw. deren oder andere Stoffwechselmetabolite hervorgerufen werden. Im Folgenden werden die allgemeinen, also patienten- und narkoseassoziierten ursächlichen Faktoren und Mechanismen erläutert. Anschließend wird auf Schädigungsmechanismen durch prozedurübergreifende, herzchirurgische Techniken und im weiteren auf spezielle Eingriffe mit ihren spezifischen, potentiell zerebroschädigenden Aspekten eingegangen.

1.2.1. Allgemeine nicht-herzchirurgische Ursachen

Bekanntermaßen existieren eine Reihe von patientenspezifischen Faktoren, welche das Risiko einer postoperativen Kognitionsstörung erhöhen. So können beispielsweise Stenosen der hirnversorgenden Arterien insbesondere der A. carotis interna zu einer zerebralen, intraoperativen Minderperfusion führen, welche sich postoperativ als temporäre Bewußtseinsstörung bis hin zum Apoplex mit fokalen neurologischen Ausfällen manifestieren kann.

Desweiteren können die besonderen, metabolischen Situationen bei Patienten mit Diabetes mellitus im Rahmen einer Hypo- oder Hyperglykämie, bei niereninsuffizienten Patienten bei Vorliegen urämischer Zustände oder aber auch Leberfunktionsstörungen z.B. nach Alkoholabusus zu Kognitionsstörungen führen (Selnes 1999). Respiratorische

Insuffizienzen verursacht z.B. durch Pneumonien können zu Kohlendioxid-Retention mit hyperkapnischer Bewußtseinsstörung führen.

Nicht zuletzt spielt das Patientenalter eine maßgebliche Rolle. Wie bereits erwähnt zeigten Newman et al, dass ein höheres Patientenalter zu einer kognitiven Verschlechterung nach Bypassoperation insbesondere des Kurzzeit-Gedächtnisses prädisponiert (Newman 1994).

Die Narkose ist ein weiterer Komplex der für neuropsychologische Veränderungen der Patienten nach der Operation mitverantwortlich sein kann. So kommt es auch nach anderen als herzchirurgischen Eingriffen mit Allgemeinnarkose zu kognitiven Störungen (Williams-Russo 1995). Dabei sind narkosebedingte Störungen der zerebralen Perfusion, der Sauerstoffausschöpfung und des Metabolismus am ehesten ursächlich für kognitive Defizite bei fünf Prozent der Patienten, welche noch nach sechs Monaten nachweisbar sind. Transiente auf die frühpostoperative Phase limitierte Einschränkungen können durch die verlängerte Halbwertszeit von Sedativa und Narkotika bedingt sein, wie sie beispielsweise bei schon angesprochenen Störungen der hepatischen aber auch der renalen Abbaufunktion auftreten.

1.2.2. Allgemeine herzchirurgische Ursachen

Die HLM, die bei dem überwiegenden Teil der herzchirurgischen Eingriffe verwendet wird, gilt als potentieller Verursacher der postoperativen Kognitionsstörungen. Neben dem Zelltrauma durch die verwendeten Pumpentypen, führt die große Fremdoberfläche trotz Vollheparinisierung zu Mikrothromben in Form von Thrombozytenaggregaten (Linneweber 2002). Weitere Mikro-/Makrothromben sind auch kalkbedingt im Rahmen der Aortenkanülierung denkbar und auch Luftembolien sind möglich (Blauth 1995).

Eine weitere bei dem überwiegenden Teil der kardiochirurgischen Eingriffe verwendete Technik ist der kardioplegische Herzstillstand um in Ruhe und blutarm vor Ort operieren zu können. Dieses Vorgehen setzt allerdings eine totale Aortenabklemmung standardmäßig durch das

externe Platzieren einer metallenen Klemme voraus, um die Verteilung der kardioplegischen Lösung in die Koronarien zu gewährleisten bzw. deren Auswaschen durch normokaliämes Blut der Zirkulation zu verhindern. Da bei vielen Patienten eine Atherosklerose der Aorta vorliegt, kann das Ausklemmen zum Aufbrechen von Kalkplaques und der Freisetzung von Kalkpartikeln kommen, welche u.a. zu zerebralen Embolien mit entsprechenden neurologischen Symptomen einschließlich Bewusstseinsstörungen führen können (Barbuth 1994).

Schließlich treten bei Verwendung der extrakorporalen Zirkulation regelmäßig, wenn auch meist kurze, „low flow“ Phasen auf z.B. bei Platzieren und Deplatzieren der Aortenklammer, welche sich in ihrer Summe und insbesondere bei Patienten mit zerebrovaskulären Stenosen auch auf die neurokognitive Funktion auswirken können.

1.2.3. Eingriffsspezifische Ursachen

Betrachtet man die einzelnen herzchirurgischen Eingriffe so finden sich eingriffsspezifische Faktoren, welche zur zerebralen Schädigung beitragen und damit die neurokognitive Funktion negativ beeinflussen können. So wird bei koronaren Bypassoperationen mit Verwendung von Venengrafts üblicherweise die Aorta ascendens nicht nur total sondern zusätzlich tangential geklemmt und Löcher ausgestanzt, um die proximalen Anastomosen anbringen zu können. Diese zusätzlichen Manipulationen führen bei verkalkter Aorta auch zu einem erhöhten Risiko an kalkembolischen Komplikationen. Zwar versucht man bei palpatorisch oder radiologisch ermittelter Aortenwandverkalkung auf Klemmaneuver weitgehend zu verzichten, jedoch lassen sich weniger stark ausgeprägte Befunde und solche mit „soft plaques“ nicht immer erkennen (Hammon 1997).

Bei allen Operationen am offenen Herzen, insbesondere solchen bei denen die Herzhöhlen bzw. herznahen Gefäße im „linksseitigen“, postpulmonalen Teil eröffnet werden (Eingriffe an Aorten- und Mitralklappe, LV-Aneurysma oder Aorta) kann es zum direkten

Einbringen oder der Freisetzung von potentiell embolischen Material in das arterielle System kommen. So dringt zum einen nach der Herzeröffnung Luft in das Innere ein, welche nach Verschluss der Herzhöhlen und vor Beendigung der extrakorporalen Zirkulation zwar weitgehend durch Entlüftungsmanöver z.B. über den Aortenvent beseitigt wird. Allerdings gelangt ein Teil der intrakardialen Luftansammlung in die Zirkulation und damit auch ins Gehirn (Martens 2008). Darüber hinaus können verschiedene feste Partikel bei diesen Operationen freigesetzt werden, ungewollt in den Herzhöhlen verbleiben und dann zu Embolien führen. So können Kalkstücke bei Eingriffen an verkalkten Herzklappen, thrombotisches Material beispielsweise bei Resektionen von Ventrikulaneurysmen, tumoröses Material z.B. bei großen Myxomen oder endokarditisches Material freigesetzt werden (Blauth 1995) .

1.3. Gegenstand, Ziele und Fragestellungen der Untersuchungen

Nachdem die herzchirurgischen Standardverfahren wie die Bypassoperation oder der konventionell chirurgische Herzklappenersatz etabliert waren, erkannte man in den 80iger Jahren des letzten Jahrhunderts auch die subtileren Nebenwirkungen der herzchirurgischen Therapie, wie die postoperativen Kognitionsstörungen und begann diese zu studieren (Smith 1986). Seither hat man versucht patienten- und operationsseitig Faktoren zu identifizieren, welche mit der Beeinträchtigung der neuropsychologischen Fähigkeiten assoziiert sind. Dadurch sollen in besserer Kenntnis von Risikopatienten und Techniken sowie durch die Anwendung von modifizierten Operationsverfahren die Rate und Schwere an neurokognitiven Störungen gesenkt werden. Weiterhin sollten neben der Suche nach zerebroprotektiven Materialien und besseren Techniken auch medikamentöse Substanzen mit zerebroprotektiver Wirkung identifiziert und evaluiert werden. Da diese allgemeinen Ziele bisher nur partiell erreicht wurden, haben die nachfolgenden eigenen Arbeiten versucht, sich an dieser komplexen Aufgabe mit zu beteiligen. Sie umfassten folgende konkrete Aspekte:

1. Vergleich von Roller- und Zentrifugalpumpen zur Perfusionsoptimierung aus zerebroprotektiver Sicht
2. Vergleich neurokognitiver Ergebnisse von konventionell chirurgischer mit kathetergestützter Implantationstechnik von Aortenklappenprothesen
3. Evaluation von Piracetam und dualer Plättchenaggregation als zerebroprotektive Medikamente

2. Eigene Arbeiten

2.1. Untersuchung zur Beeinflußung von Kognitionsstörungen bei koronarer Bypassoperation

Die koronararterielle Bypassoperation als häufigster herzchirurgischer Eingriff und mit standardmäßiger Verwendung der Herz-Lungen-Maschine wurde im folgenden hinsichtlich der kognitiven Auswirkungen von verschiedenen in die HLM integrierten Pumpentypen untersucht. Desweiteren wurden aufgrund der stetig steigenden Zahl von Patienten die sich der Bypassoperation unter singulärer oder dualer Thrombozytenaggregationshemmung unterziehen, deren Auswirkung auf die postoperativen Kognitionsleistungen evaluiert. Schließlich wurde der zerebroprotektive Nutzen von Piracetam im Rahmen der koronarchirurgischen Versorgung geprüft.

2.1.1. Pumpentypen und CABG

Holinski S, Claus B, Haeger N, Neumann K, Uebelhack R, Konertz W.

Effect of different pump heads for CPB on early cognitive outcome after coronary artery bypass surgery

Ann Thorac Cardiovasc Surg 2012; Dec 14. [Epub ahead of print]

Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Studie wurden insgesamt 100 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 63.9 ± 8.4 Jahren, die im Rahmen einer isolierten koronaren Bypassoperation 3.0 ± 0.9 Bypasses während einer mittleren Zeit von 80.6 ± 20.7 Minuten an der Herz-Lungen-Maschine (HLM) erhielten,

untersucht. Von diesen wurde die eine Hälfte mittels einer HLM mit Rollerpumpe (System1, Terumo®), die andere Hälfte mit einer HLM angetrieben durch eine Zentrifugalpumpe (Rotaflow, Maquet®) operiert. Die Patientengruppen waren nach Alter und Dauer an der HLM gematched. Sechs neuropsychologische Test, zusammengestellt aus Alzheimer's Disease Assessment Scale und dem Syndrom Kurz Test, wurden vor der Operation und am dritten postoperativen Tag mit allen Patienten doppelblind durchgeführt und aus deren Ergebnissen durch principal component analysis ein kognitiver Gesamtscore ermittelt. Vor dem koronarchirurgischen Eingriff war dieser in beiden Gruppen nicht relevant verschieden (Rollerpumpe: -0.41 ± 2.35 vs. Zentrifugalpumpe: 0.41 ± 2.49 , $p = 0.09$) Nach der Operation kam es zu einer signifikanten Verschlechterung des Gesamtscores in beiden Gruppen (Zentrifugalpumpe: präoperativ 0.41 ± 2.49 vs. postoperativ -2.86 ± 2.70 , $p < 0.0005$ und Rollerpumpe: präoperativ -0.41 ± 2.35 vs. postoperativ -2.73 ± 3.16 , $p < 0.0005$). Allerdings zeigten die Patienten, welche mit Hilfe der Zentrifugalpumpe operiert wurden, einen signifikant größeren Abfall der globalen, kognitiven Funktion im Vergleich zu den Patienten des anderen Pumpentyps (3.3 ± 1.7 vs. 2.3 ± 2.7 , $p = 0.04$). Somit war die Verwendung der Rollerpumpen während der Bypassoperation weniger kognitionsbeeinträchtigend und damit in dieser Hinsicht der Zentrifugalpumpe überlegen.

2.1.2. Thrombozytenaggregationshemmer und CABG

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 2012; Jan 31. [Epub ahead of print]

Zusammenfassung der Ergebnisse

In dieser Untersuchung wurden 50 aufeinanderfolgende Patienten mit präoperativer Einnahme nur einer antithrombozytären Substanz nämlich ASS mit 49 Patienten verglichen, welche sowohl ASS als auch Clopidogrel vor der isolierten Bypassoperation einnahmen. Die Patienten waren durchschnittlich 66.1 ± 9.3 Jahre alt und erhielten im Mittel 2.8 ± 1.0 Bypasses während einer Zeit von 87 ± 31 Minuten an der HLM. In diesen Parametern als auch in dem präoperativen, kognitiven Gesamtscore unterschieden sich die beiden Patientengruppen nicht signifikant. Dieser Score wurde durch principal component analysis von sechs neuropsychologischen Tests zusammengestellt aus Alzheimer's Disease Assessment Scale und dem Syndrom Kurz Test berechnet. Die Tests wurden vor der Operation und am dritten postoperativen Tag mit allen Patienten doppelblind durchgeführt. Nach der Operation kam es zu einer signifikanten Verschlechterung der globalen, neurokognitiven Funktion in beiden Patientengruppen (ASS: präoperativ -0.2 ± 1.5 vs. postoperativ -1.8 ± 1.7 , $p = 0.000$ und ASS+Clopidogrel: präoperativ 0.2 ± 1.5 vs. postoperativ -0.5 ± 2.1 , $p=0.004$). Jedoch wiesen die Patienten mit Einnahme von beiden Thrombozytenaggregationshemmern nur bei zwei von sechs Tests ein schlechteres postoperatives Ergebnis als vor der Operation auf wohingegen sich die ASS-Gruppe in fünf von sechs Tests verschlechterte. Darüber hinaus zeigten sich hinsichtlich des postoperativen, kognitiven Gesamtscores signifikant bessere Ergebnisse in der dual, medizierten Gruppe (ASS+Clopidogrel: -0.5 ± 2.1 vs. ASS: -1.8 ± 1.7 , $p=0.002$). Ferner wiesen die Patienten mit

doppelter Thrombozytenaggregationshemmung einen signifikant geringeren Abfall des kognitiven Gesamtscores auf, verglichen mit der Patientengruppe die nur ASS einnahm (ASS+Clopidogrel: 0.7 ± 1.5 vs. ASS: 1.6 ± 1.6 , $p = 0.004$). Dementsprechend wurde geschlussfolgert, dass eine duale antithrombozytäre Medikation mit ASS und Clopidogrel vor der Bypassoperation verglichen mit der alleinigen Einnahme von ASS eine zerebroprotektive Wirkung entfaltet.

2.1.3. Piracetam und CABG

Holinski S, Claus B, Alaaraj N, Dohmen PM, Kirilova K, Neumann K, Uebelhack R, Konertz W.

Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing coronary bypass surgery

Med Sci Monit 2008; 14: P153-57.

Zusammenfassung der Ergebnisse

In diese Studie wurden 120 Patienten vor isolierter Bypassoperation eingeschlossen und erhielten randomisiert entweder 12 g Piracetam i.v. oder eine Placebolösung zu Beginn des koronarchirurgischen Eingriffs. Bei diesem erhielten die durchschnittlich 62.2 ± 8.5 Jahre alten Studienteilnehmer im Mittel 3.1 ± 1.0 Bypasses während einer HLM-Zeit von 78.2 ± 20.7 Minuten. Zur Ermittlung der kognitiven Funktion wurden sechs neuropsychologische Tests, welche der Alzheimer's Disease Assesment Scale und dem Syndrom Kurz Test entstammen, vor der Operation und am dritten postoperativen Tag mit allen Patienten doppelblind durchgeführt. Aus deren Ergebnissen wurde durch principal component analysis ein kognitiver Gesamtscore ermittelt. In diesem unterschieden sich die Gruppen vor der Operation nicht signifikant voneinander (Piracetam: 0.06 ± 1.02 vs. Placebo: -0.06 ± 0.99 , $p=0.386$). Postoperativ kam es zu einer signifikanten Verschlechterung der Testscores in beiden Gruppen (Piracetam: präoperativ 0.06 ± 1.02 vs. postoperativ -0.65 ± 0.93 , $p<0.0005$ und Placebo: präoperativ -0.06 ± 0.99 vs. postoperativ: -1.38 ± 1.11 , $p<0.0005$). Allerdings erbrachte der direkte, postoperative Vergleich der Gruppen signifikant bessere Ergebnisse durch die Piracetam-Patienten (Piracetam: -0.65 ± 0.93 vs. Placebo: -1.38 ± 1.11 , $p<0.0005$). Darüber hinaus ergab die Analyse des Unterschieds zwischen prä- und postoperativer kognitiver Leistungsfähigkeit einen signifikant geringeren Abfall der Gesamtscores bei Patienten, welche Piracetam bekamen im Gegensatz zu den Placebo-Patienten. Dementsprechend konnte ein

zerebroprotektiver Effekt durch die Applikation von Piracetam unmittelbar vor der koronararteriellen Bypassoperation gezeigt werden.

2.2. Untersuchung zur Beeinflussung von Kognitionsstörungen bei Herzklappen-Operationen

Herzklappen-Operationen, welche die zweithäufigsten herzchirurgischen Eingriffe darstellen, werden ebenfalls standardmäßig unter Verwendung der Herz-Lungen-Maschine aber im Gegensatz zur Bypassoperation fast ausnahmslos am offenen Herzen operiert. Dementsprechend treten gerade auch bei diesen kognitive Störungen auf, welche es zu reduzieren gilt. Daher wurde zum einen ein alternatives Verfahren zum herkömmlichen Aortenklappenersatz untersucht, welches kathetergestützt vorgeht und ohne HLM und Herzeröffnung durchgeführt wird. Zum anderen wurde der zerebroprotektive Nutzen von Piracetam auch im Rahmen der Herzklappenchirurgie evaluiert.

2.2.1. TAVI

Holinski S, Staebe P, Geyer T, Neumann K, Uebelhack R, Konertz W.

Transfemoral versus conventional aortic valve implantation – early postoperative cognitive outcome

Ann Thorac Cardiovasc Surg 2013; 19: 195-200.

Zusammenfassung

Im Rahmen dieser Untersuchung wurden insgesamt 100 Patienten eingeschlossen. Von diesen erhielten 50 Patienten einen konventionell-chirurgischen Aortenklappenersatz (AKE) am offenen Herzen und mit Verwendung der HLM. Den anderen 50 Patienten wurde die Aortenklappenprothese mittels eines kathetergestützten Verfahrens (TAVI) transfemoral ohne HLM und Herzeröffnung implantiert. Sechs neuropsychologische Test zusammengestellt aus

Alzheimer's Disease Assessment Scale und dem Syndrom Kurz Test wurden vor der Operation und am dritten postoperativen Tag mit allen Patienten durchgeführt und aus deren Ergebnissen durch principal component analysis ein kognitiver Gesamtscore ermittelt. Dieser war präoperativ nicht signifikant verschieden zwischen den Gruppen (TAVI, präoperativ: -0.2 ± 1.0 vs AKE, präoperativ: 0.2 ± 1.0 , $p=0.06$). Auch nach der Operation ließ sich kein Unterschied bezüglich der globalen kognitiven Funktion zwischen den verschiedenen Implantationstechniken nachweisen (TAVI, postoperativ: -0.6 ± 1.1 vs AKE, postoperativ: -0.6 ± 1.1 , $p=0.9$). Der Gesamtscore verschlechterte sich allerdings signifikant in beiden Gruppen (AKE, präoperativ: 0.2 ± 1.0 vs AKE, postoperativ: -0.6 ± 1.1 , $p<0.0005$ und TAVI, präoperativ: -0.2 ± 1.0 vs TAVI, postoperativ: -0.6 ± 1.1 , $p=0.002$). Darüber hinaus war der perioperative Abfall der globalen kognitiven Leistungsfähigkeit nicht speziell mit einer Operationstechnik assoziiert (TAVI vs AKE, $p=0.1$). Dementsprechend wurde geschlussfolgert, dass das alternative, kathetergestützte Verfahren keinen zerebroprotektiven Vorteil gegenüber dem herkömmlichen chirurgischen Aortenklappenersatz bietet.

2.2.2. Piracetam und Herzklappen-Operationen

Holinski S, Claus B, Alaaraj N, Dohmen PM, Neumann K, Uebelhack R, Konertz W.

Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing open heart surgery

Ann Thorac Cardiovasc Surg 2011; 17: 137-142.

In diese Studie wurden insgesamt 88 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 67.2 ± 9.4 Jahren eingeschlossen, welche während einer mittleren HLM Zeit von 110 ± 49 Minuten verschiedene Aorten- und Mitralklappeneingriffe erhielten. Die Hälfte der Patienten erhielt unmittelbar vor dem Eingriff 12 g Piracetam i.v. währenddessen die anderen Patienten dieselbe Menge Placeboflüssigkeit infundiert bekamen. Die beiden Patientengruppen unterschieden sich nicht signifikant hinsichtlich des Alters, der HLM- und Operationszeit und dem Anteil an verkalkten Vitien. Zur Ermittlung der kognitiven Funktion wurden sechs neuropsychologische Tests, welche der Alzheimer's Disease Assesment Scale und dem Syndrom Kurz Test entstammen, vor der Operation und am dritten postoperativen Tag mit allen Patienten doppelblind durchgeführt. Aus deren Ergebnissen wurde durch principal component analysis ein kognitiver Gesamtscore ermittelt. Der präoperative Score war in beiden Gruppen ähnlich (Piracetam: 0.19 ± 0.97 vs. Placebo: -0.14 ± 0.98 , $p=0.231$). Der Vergleich zwischen präoperativer und postoperativer Leistungsfähigkeit erbrachte einen signifikanten Abfall in beiden Gruppen (Piracetam, präoperativ: 0.19 ± 0.97 vs. Piracetam, postoperativ: -0.97 ± 1.38 , $p<0.0005$ und Placebo, präoperativ: -0.14 ± 0.98 vs. Placebo, postoperativ: -1.35 ± 1.23 , $p<0.0005$). Jedoch zeigte sich im Vergleich der postoperativen Gesamtscores der Behandlungsgruppen kein signifikanter Unterschied ($p=0.113$). Ebenso ergab sich aus der Analyse des perioperativen Abfalls der kognitiven Funktion keine relevante Differenz ($p=0.955$). Somit erwies sich Piracetam im Rahmen von Operationen am linksseitig eröffneten Herzen als nicht zerebroprotektiv.

3. Diskussion

Bei allen unseren Untersuchungen wurde dieselbe kurze, neuropsychologische Testbatterie zur Evaluation des verbalen und non-verbalen Kurz-Zeit-Gedächtnisses und der Aufmerksamkeit verwendet. Diese setzte sich aus sechs Untertests zusammen, welche dem Syndrom Kurz Test (Erzigkeit 1989, Kim 1993) und der Alzheimer's Disease Assessment Scale (Mohs 1983) entnommen wurden. Der Syndrom Kurz Test wurde 1977 erstmals publiziert und beinhaltet neun Untertests (Erzigkeit 1989). Er ist bei Erwachsenen anzuwenden und in 15 Minuten durchführbar. Sein Schwerpunkt besteht in der Testung von Aufmerksamkeit- und Gedächtnisleistungen. Der SKT gilt als sensitives Verfahren zur Frühentdeckung von leichten bis mittelschweren kognitiven Defiziten (Ihl 1992). Durch mehrere Parallelversionen kann er vor allem im Therapieverlauf herangezogen werden.

Mittels der von Mohs, Rosen und Davis entwickelten Alzheimer's Disease Assessment Scale lässt sich der Schweregrad demenzieller Syndrome im kognitiven und nicht kognitiven Bereich einschätzen. So werden kognitive Leistungen beispielsweise die Orientierung oder das Gedächtnis aber auch das Verhalten während des Interviews und psychopathologische Symptome erfasst. Die von uns ausgewählten Untertests entstammen dem aktiven Testteil. Die weiteren Teile der ADAS wie das Interview zur Erkennung affektiver und psychotischer Symptome oder die gezielte Verhaltensbeobachtung während der Durchführung der Untersuchung wurde verzichtet.

Die Tests wurden insbesondere so ausgewählt, dass ein Minimum an motorischer Aktivität des Patienten nötig war. Somit wurde die frühpostoperative Situation des Patienten berücksichtigt. Andere kognitive Funktionen außer dem Kurz-Zeit-Gedächtnis und der Aufmerksamkeit können durch die Operation beeinflusst worden sein. Jedoch mussten wir uns aufgrund der begrenzten frühpostoperativen Kooperationsmöglichkeiten eine Auswahl psychometrischer Instrumente treffen.

Die kognitiven Störungen, welche sowohl nach koronararterieller Bypassoperation als auch nach Herzklappeneingriffen auftreten können, sind unbestritten von klinischer Relevanz für die Patienten. So führen sie unter anderem zu einer Verlängerung des Aufenthaltes im Krankenhaus, zu einer erhöhten Rate an Verlegungen in Pflegeeinrichtungen (Roach 1996) als auch zu einem geringeren Rehabilitationspotenzial (Cohen 1999). Sie haben damit auch eine relevante ökonomische Bedeutung insbesondere in Zeiten der angespannten Haushaltssituation von Gesundheitssystemen.

Die Ursachen der Kognitionsveränderungen sind multifaktoriell und sowohl auf der Seite der Patienten als auch der Narkose und der Operationstechnik selbst zu suchen (Selnes 1999). So prädisponieren atherosklerotische Veränderungen insbesondere der Aorta ascendens und der supraaortalen Äste zu postoperativen, neuropsychologischen Defiziten (Blauth 1992). Ebenso relevant sind metabolische Störungen z.B. im Rahmen hepatischer oder renaler Erkrankungen aber auch solche des Glukosestoffwechsels wie beim Diabetes mellitus (Selnes 1999). Schließlich stellt auch ein erhöhtes Patientenalter ein Risiko für kognitive Störungen nach Herzoperationen, insbesondere nach koronarer Bypassoperation dar (Newman 1994). So fanden Newman et al einen Zusammenhang zwischen Alter und kognitiver Verschlechterung von 215 Patienten nach elektiver Bypassoperation. Für die in unseren Studien untersuchten Bypasspatienten fand sich dieser Zusammenhang nicht. Allerdings konnten wir im Rahmen der Wirksamkeitsstudie von Piracetam bei Klappenpatienten einen altersabhängigen Effekt bestätigen. So hatte zwar Piracetam keinen Einfluß auf die Ausprägung von Kognitionsdefiziten nach linksseitigen Herzklappenoperationen, jedoch war ein höheres Patientenalter mit einer größeren Verschlechterung der kognitiven Leistung nach der Operation assoziiert. Eine Erklärung für diese Beobachtung könnte sein, dass insbesondere ältere Patienten besonders anfällig für die potentiellen Schädigungsursachen von Klappeneingriffen wie Luftembolien sind, welche im Rahmen von Bypassoperationen praktisch keine Rolle spielen.

Neben den Patienten und narkoseassoziierten Aspekten der postoperativen Verminderung der Kognitionsleistung spielen die direkt operationsbedingten Faktoren eine entscheidende Rolle. So verdient die Herz-Lungen-Maschine, da sie bei der überwiegenden Zahl von Herzoperationen eingesetzt wird (Gummert 2011) und Auswirkungen auf die zerebrale Funktion besitzt, besondere Aufmerksamkeit. Ihre eigentliche Funktion besteht in der Aufrechterhaltung der Körperperfusion mit oxygeniertem Blut wenn die kardiale und pulmonale Funktion zum Zweck der Operabilität zeitweise im Rahmen des kardioplegischen Herzstillstandes zum Erliegen kommt. Hierzu wird das sauerstoffarme Blut aus dem venösen System, im Regelfall aus dem rechten Vorhof oder den Hohlvenen, in die Maschine geleitet und nach Oxygenierung, Filterung und ggf. Temperierung in das arterielle System, meist die Aorta ascendens, gepumpt. Dabei können sich im Rahmen der arteriellen Kanülierung bei verkalkten Gefäßen Plaques lösen oder Luft eindringen, welche zu zerebralen Embolien führen können (Blauth 1995). Gefäßverkalkungen kann man durch palpatorische und sonografische bzw. radiologische Untersuchungen erkennen und solche Bereich versuchen zu meiden um das Risiko zu minimieren. Luftembolien lassen sich durch penibles Entlüften auf ein Mindestmaß reduzieren. Desweiteren wurde ein intra-aortaler Filter als auch eine dynamische Gasblasenfalle (DBT) zum zerebralen Schutz vor gasförmigen und soliden Mikroemboli evaluiert (Gerriets 2010). Zumindest durch DBT konnte die kognitive Funktion der Bypasspatienten verbessern.

Die blutdurchflossenen Teile der HLM (Schläuche, Pumpen, Oxygenator etc.) mit ihrer großen Fremdoberfläche bieten trotz Vollheparinisierung, Prebypassfilter und Standardfilter hinter dem Oxygenator ein weiteres embolisches Potential, welches man schon frühzeitig erkannte (Dutton 1973). Bekanntermaßen lassen sich trotz weiterentwickelter Perfusionssysteme auch in der jüngeren Vergangenheit noch Mikrothromben in Form von Thrombozytenaggregaten nachweisen (Linneweber 2002). Auch eine Heparinbeschichtung von blutdurchströmten HLM-Teilen ist zwar möglich, hat sich allerdings für die den relativ kurzen HLM-Einsatz im Rahmen von Herzoperationen trotz einiger nachgewiesener klinischer Vorteile

z.B. der Transfusionsmenge bisher nicht durchgesetzt (Mangoush 2007). Bei längerer kardiopulmonaler Unterstützung beispielsweise einem ECMO-Einsatz über mehrere Tage kommen heparinbeschichtete Oxygenatoren durchaus zum Einsatz (Magovern 1994). Neben den Oxygenatoren sind auch die verwendeten Blutpumpentypen von besonderem Interesse, da auch ihnen eine besondere Rolle in der Mikrothrombenbildung zugeschrieben wird. Für die HLM stehen zwei verschiedene Pumpensysteme zur Verfügung welche auf verschieden Weise arbeiten. So gibt es zum einen Rollerpumpen, die das Blut innerhalb eines Schlauches durch Kompression mit Hilfe einer Rolle bewegen. Andererseits gibt es die sogenannten Zentrifugalpumpen, welche das Blut durch einen Propeller antreiben. Es gibt Untersuchungen, wonach Zentrifugalpumpen zu einer geringeren Entzündungsreaktion, geringerem Bluttrauma und weniger Mikroemboli führen sollen (Triveldi 1997, Wheldon 1990). Allerdings konnten postoperative Unterschiede hinsichtlich der neuropsychologischen Fähigkeiten in den wenigen bisherigen Studien bisher nicht gezeigt werden (Triveldi 1997, Scott 2002). Dadurch sahen wir uns motiviert ebenso dieser Fragestellung nachzugehen. Überraschenderweise fanden wir einen Vorteil der Rollerpumpen hinsichtlich des Einflusses auf die neurokognitive Funktion. Die Patienten, welche mit Hilfe der Rollerpumpe operiert wurden, zeigten einen signifikant geringeren Abfall der globalen, kognitiven Funktion im Vergleich zu den Patienten des anderen Pumpentyps. Somit war die Verwendung der Rollerpumpen während der Bypassoperation weniger gehirnschädigend und damit in dieser Hinsicht der Zentrifugalpumpe überlegen. Der Einfluß auf die neurokognitiven Fähigkeiten durch Zelltrauma und Mikrobläschen hervorgerufen durch hohe Drücke und Scherkräfte bei Verwendung von Rollerpumpen scheint unserer Ansicht nach eher überbewertet worden zu sein. Auch die Mikrobläschenbildung infolge des Cavitationeffektes sind zumindest für beide Pumpensysteme beschrieben worden (Spurlock 2012). Unsere Ergebnisse sprechen eher für die Verwendung von Rollerpumpen zumindest in kognitiver Hinsicht. Mehrere Studien deuten darauf hin, dass der komplette Verzicht auf die HLM zu einer geringeren Beeinträchtigung der Kognition führt (Diegeler 2000, Strobant 2002,

Chernov 2006). Jedoch konnten andere Studien (Vedin 2006 und Jensen 2006) keinen Unterschied des Kognitionsabfalles zwischen Patienten finden, welche mit und ohne HLM operiert worden waren. In jedem Fall ist eine möglichst komplette und akkurate Revaskularisation, welche ebenso wichtig ist wie die Schonung der kognitiven Funktion, wesentlich schwieriger durch die „Off-pump“ Chirurgie zu erzielen. Dementsprechend wurde in einer aktuellen Studie mit über 2000 randomisierten Patienten gezeigt, daß sowohl die Offenheitsrate für arterielle als auch für venöse Grafts nach einer durchschnittlichen postoperativen Zeit von einem Jahr schlechter mit dem Verfahren ohne HLM ist (Hattler 2012). Valide Langzeitergebnisse zur Offenheitsrate der am schlagenden Herzen gelegten Anastomosen stehen noch aus.

Nach Linneweber lässt sich ein relevanter Anteil von postoperativen Kognitionsstörungen auf die zerebrale Mikroembolisation durch Thrombozytenaggregate zurückführen (Linneweber 2002). Deshalb stellte sich die Frage ob Thrombozytenaggregationshemmer, welche die Patienten fast ausnahmslos und zunehmend in dualer Form vor der Operation einnehmen, eine Auswirkung auf die Entwicklung neuropsychologischen Fähigkeiten haben. Dazu verglichen wir Patienten mit der Einnahme von Acetylsalicylsäure (ASS) und Clopidogrel mit solchen die ausschließlich ASS einnahmen. Wir konnten einen deutlichen Vorteil der dualen, präoperativen Plättchenaggregationshemmung hinsichtlich des Ausmaßes an postoperativen, kognitiven Defiziten feststellen. Das verwundert nicht, da die duale Thrombozytenhemmung in vielen kritischen, thrombogenen Situationen favorisiert wird, beispielsweise im Rahmen des akuten Koronarsyndroms oder von perkutanen Koronarinterventionen (Reaume 2008). Dennoch ist es nach unserem Wissen die erste Studie, welche einen Zusammenhang zwischen Thrombozytenaggregationshemmern und kognitiven Entwicklung im Rahmen der Bypassoperation nachging und zeigen konnte. Einen Hinweis auf die zerebroprotektive Wirkung von dualer Plättchenaggreaction im Rahmen von Koronarrevaskularisationen generell, fand sich im Syntax-Trial (Serruys 2009). Dort kam es bei Patienten die sich einer PCI unterzogen und

entsprechend den Richtlinien alle fast ausnahmslos dual thrombozytenghemmt waren zu signifikant weniger neurologischen Komplikationen im Verlauf eines Jahres im Vergleich zu Bypasspatienten die nur zu 15 Prozent beide Thrombozytenhemmer einnahmen. Darüber hinaus wurde im CHARISMA-Trial der Effekt der dualen Plättchenaggregation mit ASS und Clopidogrel bei Patienten mit einem Risiko für athero-thrombotische Ereignisse untersucht (Baht 2006). Dabei zeigte sich kein Vorteil der dualen Medikation in der Gesamtkohorte von mehr als fünfzehntausend Patienten nach 28 Monaten. Allerdings profitierte die große Untergruppe von Patienten ($n > 12.000$) mit bekannten kardiovaskulären Erkrankungen. In dieser Gruppe wurde der primäre Endpunkt (kombinierte Rate von Myokardinfarkt und Schlaganfall oder Tod aufgrund kardiovaskulärer Gründe) in 6.9 % der dual plättchen-gemhemnten Patienten erreicht. Mit 7.9.% war die Inzidenz signifikant höher bei den singular plättchen-gemhemnten Patienten ($p=0.046$). Ähnlich dieser CHARISMA Untergruppe wiesen auch unsere Studienpatienten alle eine kardiovaskuläre Erkrankung auf, welche die Bypassoperation indizierte. Auch sie profitierten von der dualen Plättchenaggregation, da ihre postoperativen, neurokognitiven Funktionen geringer eingeschränkt waren. Neben der Form der Plättchenaggregation konnte im Rahmen dieser Studie auch ein negativer Effekt durch erhöhte HLM-Dauer auf die Kognitionsentwicklung im generalisierten, linearen Modell gezeigt werden. Dieser kann damit erklärt werden, dass mit zunehmender HLM-Dauer auch eine zunehmende Menge an Plättchenaggregaten gebildet wird (Brown 2000).

Im Unterschied zu den Thrombozytenfunktionshemmern gibt es eine Reihe anderer Substanzen, welchen primär eine zerebroprotektive Wirkung zugeschrieben wird beispielsweise Remacimide (Arrowsmith 1998) oder GM1 ganglioside (Grieco 1996). Ihre Effektivität im Rahmen von Herzoperationen wird allerdings kontrovers diskutiert. Piracetam ist ein weiterer potentiell neuroprotektiver Wirkstoff, welcher aufgrund seiner bekannten gedächtnissteigernden Kapazität in der Behandlung von senilen Demenzerkrankungen zum Einsatz kommt (Waegemans 2002). Eine Pilotstudie an unserer Klinik (Uebelhack 2003) hatte beobachtet, dass

Piracetam zu einer Reduktion des kognitiven Abfalls von Patienten fünf Tage nach koronarer Bypassoperation führt. Diese Ergebnisse und die gute Verträglichkeit des Präparates ohne offenkundige Nebenwirkungen ermutigten uns zur Durchführung einer erweiterten, doppelblinden und randomisiert durchgeführten Untersuchung mit 120 Patienten. In dieser konnten wir den von uns initial beobachteten frühpostoperativen, zerebroprotektiven Effekt von Piracetam an deutlich mehr Patienten verifizieren. Zwischenzeitlich hatte eine andere Arbeitsgruppe um Szalma ebenfalls die kognitionserhaltende Wirkung von Piracetam bei Bypasspatienten nachweisen können (Szalma 2006). Dort zeigten die Piracetam-Patienten noch sechs Wochen nach der Operation signifikant bessere Testergebnisse. Genau so lange erhielten die Patienten allerdings auch das Präparat. Es wäre interessant zu wissen, ob derselbe Effekt sich auch mit einer einmaligen Bolusinfusion zu Beginn der Operation erzielen ließe. Zumindest hatte sich dieses Vorgehen in unserer Studie als effektiv hinsichtlich der frühpostoperativ neuropsychologischen Fähigkeiten erwiesen. Es sollte daher in weiteren Untersuchungen geklärt werden, mit welcher Dosis und Applikationsdauer sich eine optimale Präservierung der Kognition sowohl früh- als auch spätpostoperativ erzielen läßt. Der genaue, kognitionserhaltende Wirkungsmechanismus von Piracetam ist noch nicht abschließend geklärt. Allerdings scheint die neuronale Protektion auf verschiedene Weise zu funktionieren. Zum einen hat die Substanz einen positiven Einfluß auf Erythrozyten, welche besonders durch die HLM beansprucht werden. So wird durch eine erhöhte Deformierbarkeit der Erythrozyten letztlich auch das zerebrale Sauerstoffangebot erhöht (Müller 1999). Desweiteren normalisiert Piracetam hyperreaktive Thrombozytenfunktionen und reduziert dadurch das Risiko von Thrombembolien (Moriau). Zum anderen bewirkt Piracetam Veränderungen der neuronalen Zellmembraneigenschaften, welche sich direkt neuroprotektiv auswirken (Peuvon 1995). Es wird angenommen, dass Piracetam die membran-assoziierten Zellaktivitäten beispielsweise die interzelluläre Kommunikation, second messenger Effekte und den Zellmetabolismus verbessert. Dadurch wird das Neuron wahrscheinlich besser vor negativen Einwirkungen geschützt. Die

vielfältige neuroprotektive Wirkungsweise von Piracetam hat offensichtlich ein ausreichendes Potential, um den ebenfalls vielfältigen, möglichen neuronalen Schädigungsmechanismen im Zusammenhang mit der Bypassoperation effektiv entgegenzuwirken.

Im Weiteren stellte sich die Frage, ob Piracetam auch potent genug sein würde, um Patienten mit anderen Herzoperationen als der Bypassoperation vor postoperativen, kognitiven Defiziten zu schützen. Dazu wurde durch uns eine Untersuchung mit 88 Patienten durchgeführt, welche sich einer Operation am offenen, insbesondere linksseitigen Herzen unterzogen. Konkret wurden dabei Aorten- und/oder Mitralklappeneingriffe auch in Verbindung mit anderen Eingriffen vorgenommen. Die randomisierte, doppelt-verblindete Gabe von Piracetam konnte bei diesen Patienten im Gegensatz zu den Bypasspatienten einen Abfall der kognitiven Fähigkeiten nicht verhindern. Es bestehen zwei Erklärungsmöglichkeiten für das Fehlen eines neuroprotektiven Effektes von Piracetam für Operationen am offenen Herzen. Erstens, könnten die Menge und Applikationsdauer nicht ausreichen, um auch bei diesen Patienten die gewünschte Wirkung zu erzielen. Dies muß als Limitation der durchgeführten Studie angesehen werden. Zwar reichte bei den von uns untersuchten Bypasspatienten eine einmalige Bolusgabe von 12 g Piracetam zu Beginn der Operation aus, jedoch sind auch längere Applikationsdauern von bis zu sechs Wochen nach der Operation beschrieben. Zweitens, könnte die Substanz deswegen nicht wirksam gewesen sein, da bei Operationen am eröffneten linken Herz zusätzliche Schädigungsursachen im Vergleich zu Bypassoperationen vorhanden sind. So kommt es zum einen zum Eindringen von Luft nach Eröffnung der Herzhöhlen, welche trotz verschiedener Entlüftungsmechanismen in gewissen Mengen in die Zirkulation und damit auch in das Gehirn gelangt (Martens 2008). Um diese Komplikation zu reduzieren wird zunehmend die Belüftung des Operationsgebietes mit medizinischem Kohlendioxid (CO₂) durchgeführt. Im Unterschied zur gewöhnlichen Raumluft besitzt CO₂ eine erheblich bessere Löslichkeit im Blut, so dass deutlich weniger Gasbläschen als potentielle Mikroembolieverursacher bei Verwendung von CO₂ vorhanden sind. Dadurch kommt es nachweislich auch zu einer verringerten Rate an

neurologischen Komplikationen (Martens 2008). Weitere Möglichkeiten zur Verringerung von zerebralen Luftembolien kann die Kopftieflage und die kurzfristige Kompression der Karotiden während des Abnehmens der Aortenklamme bzw. während des Anstauens des Herzens, also der Wiederaufnahme des Blut- und ggf. Embolusauswurfs sein. Jedoch sollte dieses Vorgehen bei Patienten mit atherosklerotischen Veränderungen der Karotiden nicht durchgeführt werden, da es zum Aufbrechen von Kalkplaques mit nachfolgendem Schlaganfall kommen kann.

Neben gasförmigen spielen im Rahmen von Klappeneingriffen auch solide Partikel meistens Kalk eine Rolle in der Entstehung von möglichen Mikro- und Makroembolien. Da bei dem überwiegenden Teil der operierten Klappenvitien auch eine Verkalkung zugrunde liegt, kommt es häufig zur Freisetzung von Kalkpartikeln unterschiedlicher Größe während des direkten Arbeitens an der verkalkten Klappe beispielsweise beim Herausschneiden von Segeln oder dem Anlegen von Nähten im Bereich des Annulus (Blauth 1995). So betrug der Anteil von isoliert oder kombiniert verkalkten Vitien in unserer Studie knapp 75 % ohne signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Selbstverständlich wurde auch bei den Eingriffen unserer Patienten penibel auf die Entfernung von sichtbaren Kalkdebris geachtet. Trotz verschiedener, vorgeschlagener unterstützender Maßnahmen wie das Spülen und Absaugen des linken Ventrikels oder das Einbringen eines den LVOT ausfüllenden Tupfers zu Verhinderung des Absinkens von Kalk in den Ventrikel bzw. bei Aortenklappeneingriffen lässt sich nicht in jedem Fall zweifelsfrei der Verbleib von zumindest Mikropartikeln verhindern. Es können im Gegenteil mit dem eingebrachten Tupfer erst recht Kalkpartikel mit in den LVOT eingeschleppt werden.

Somit können also Mikroembolien gasförmiger und solider Partikel während der Aorten- und Mitralklappeneingriffe zu zerebralen Schädigungen mit nachfolgenden kognitivem Leistungsabfall geführt haben, welche durch den Einsatz von Piracetam nicht kompensiert werden konnten. Die von Reichenspurner initiierte Anwendung von intra-aortalen Filtern bei Herzoperationen sollte speziell für Herzklappeneingriffen weiter evaluiert werden, da bisher zu

wenig Klappenpatienten für eine Beurteilung der Effektivität mit diesem Verfahren behandelt wurden (Reichenspurner 2000, Eiffert 2003).

Neuartige Aortenklappenimplantationen mit Hilfe kathetergestützter Verfahren (TAVI) (Grube 2007) sollten zwar auch möglicherweise Kalk- jedoch kaum Luftembolien aufweisen. Da über den Seldinger Zugang die kathetermontierte Klappe von den Leistengefäßen retrograd bis zur Aortenklappe gelangt, wird keine Herzhöhle direkt eröffnet. Somit dringt auch keine Luft auf herkömmlichem Wege in diese ein. Eine Luftembolie ist bei diesem Verfahren nur durch eine unzureichende Entlüftung des Kathetersystems selbst möglich. Die native Aortenklappe wird im Unterschied zu den konventionellen Verfahren nicht reseziert, sondern vor Platzieren der Prothese ballondilatiert. Hierbei ist die Freisetzung von Kalkpartikeln denkbar. Dennoch war zu erwarten, dass TAVI aufgrund der vermeintlich geringeren Gasembolien zu einem geringeren postoperativen Defizit im Vergleich zum Standardverfahren führt. Diese Hypothese wurde von uns durch eine Studie mit 100 Patienten untersucht von denen die eine Hälfte sich einer TAVI Prozedur, die andere Hälfte einem herkömmlichen Aortenklappenersatz unterzog. Die Hypothese konnte nicht bestätigt werden. Es kam in beiden Gruppen zu einem vergleichbaren Abfall der kognitiven Funktion nach dem Eingriff. Somit beinhaltet auch die TAVI Prozedur obwohl sie ohne HLM, Aortenklammung und Klappenresektion durchgeführt wird zerebroschädigende Komponenten. Am ehesten dürfte die angesprochene Ballondilatation der nativen Aortenklappe ursächlich sein, da die „Klappensprengung“ zum Aufbrechen und Ablösen von Kalkdepots führen kann. So wurden neurologische Komplikationen durch Makroembolien nach Ballondilatation bereits beschrieben (Davidson 1988). Andere Gründe können Kalkembolien verursacht durch die retrograde Passage des Kathetersystems über die native, verkalkte Aortenklappe oder Luftembolien durch eine unvollständige Entlüftung des Kathetersystems sein. Zumindest traten bei den Patienten unserer Studie keine Schlaganfälle auf was gegen Makroembolien spricht. Allerdings sind die kognitiven Verschlechterungen am ehesten durch Mikroembolien verursacht ähnlich denen bei dem Standardverfahren mit HLM.

Obwohl das Alter der Patienten nicht mit dem postoperativen Kognitionsvermögen assoziiert war, ist der Altersunterschied zwischen den Behandlungsgruppen eine Limitation der Studie. Dieser resultiert grundlegend aus der Tatsache, dass TAVI derzeit nur für Hochrisiko-Patienten indiziert ist, welche meistens sehr alt sind. Allerdings existieren Bestrebungen die Indikationen auch für jüngere und weniger morbide Patienten zu erweitern trotz des Mangels an Langzeit-Ergebnissen und der Möglichkeit des minimal invasiven AKE mit HLM. Die kognitiven Ergebnisse unserer Studie unterstützen diesen Ansatz nicht, da in dieser Hinsicht kein Vorteil für das TAVI Verfahren besteht. Zukünftig sollte die transfemorale mit der transapikalen Aortenklappenimplantation verglichen werden, da hierbei eine antegrade Passage der nativen Aortenklappe mit möglicherweise geringerer Kalkfreisetzung durchgeführt wird.

4. Zusammenfassung

Hintergrund:

Kognitionsstörungen nach Herzoperationen insbesondere mit HLM lassen sich häufig sowohl frühpostoperativ aber auch noch nach Monaten nachweisen. Sie treten zunehmend häufiger auf, da immer ältere Patienten operiert werden, welche ein höheres Risiko für diese Komplikation aufweisen. Klinisch sind sie vor allem deswegen relevant, weil sie mit einer erhöhten Liegezeit im Krankenhaus, einem geringeren Rehabilitationspotential und nicht zuletzt mit einer erhöhten Mortalität assoziiert sind. Die Genese von Kognitionsstörungen ist multifaktoriell und umfasst sowohl patientenseitige als auch operationstechnische Aspekte. Neben der Narkose spielen auf Seiten der Operation vor allem diverse Mikro- und Makroembolien verursachende Techniken und Materialien eine Rolle, welche es zu optimieren gilt.

Ziele:

Es wurde angestrebt, durch die kognitionsbezogene Evaluation verschiedener bei Herzoperationen verwandter Materialien und Techniken als auch möglicher zerebroprotektiver Medikamente, weitere Möglichkeiten aufzuzeigen, um perioperative Kognitionsstörungen zu reduzieren.

Methode:

Dazu wurden herzchirurgische Patienten mit Hilfe einer neuropsychologischen Testbatterie vor und nach der Operation untersucht. Es wurden jeweils in einzelnen, klinischen Untersuchungen konventionell chirurgische gegen kathetergestützte Aortenklappenimplantationen, Zentrifugalpumpen gegen Rollerpumpen der HLM, einfache gegen duale Plättchenaggregation, und Piracetam gegen Placebo bei Bypassoperationen und bei linksseitigen Klappeneingriffen verglichen.

Ergebnisse:

Es zeigte sich zum einen, dass sich mit der kathetergestützten Aortenklappenimplantation als auch mit der Gabe von Piracetam bei linksseitigen Klappeneingriffen keine Verringerung der

Kognitionsstörungen im Vergleich zum herkömmlichen Vorgehen erzielen lässt. Andererseits konnten für die Bypassoperation mehrere effektive Ansätze zur perioperativen Protektion der kognitiven Fähigkeiten aufgezeigt werden. So führte sowohl die präoperative Gabe von Piracetam als auch eine duale Thrombozytenaggregationshemmung mit Aspirin und Clopidogrel zu einem signifikant geringeren Abfall der neuropsychologischen Funktion der Patienten. Ein ähnlich positiver Effekt ließ sich bei der Verwendung von Rollerpumpen als Teil der HLM während der chirurgischen Koronarrevaskularisation nachweisen.

Schlussfolgerung:

Somit konnten vor allem für die Bypassoperation das gesetzte Ziel erreicht werden, da drei effektive Maßnahmen zur Reduktion des postoperativen Kognitionsdefizites aufgezeigt werden konnten.

Ausblick:

Zukünftig ist eine weiterführende Erforschung von kognitionserhaltenden Strategien im Rahmen von Herzoperationen nötig, da für Bypassoperationen der Kognitionsabfall durch die Einzelmaßnahmen zwar reduziert aber nicht vollständig verhindert werden konnte. Für Herzklappeneingriffe sollte u.a. die kognitive Wirksamkeit von dualer Plättchenaggregation und der Verwendung von Rollerpumpen evaluiert werden.

5. Literatur:

Arrowsmith JF, Harrison MJG, Newman SP et al. Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass. A randomized trial of remacimide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke* 1998; 29:2357-62.

Barbut D, Gold J. Aortic atheromatosis and risks of cerebral embolization. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1996; 10: 24-9.

Barbut D, Hinton RB, Szatrowski, et al. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994; 25: 2398-402.

Bhatt DL, Fox KAA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Eng J Med* 2006; 354: 1706-1717.

Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 1300-3.

Blauth CI, Cosgrove DM, Webb BW, et al. Atheroembolism from the ascending aorta. An emerging problem in cardiac Surgery. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1992; 103: 1104-11.

Brown WR, Moody DM, Chall VR, et al. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke* 2000; 31:707-13.

Chernov VI, Efimova NY, Efimova IY, et al. Short term and long term cognitive function and cerebral perfusion in off-pump and on-pump coronary artery bypass patients. Eur J Cardiothorac Surg 2006; 29: 74-81.

Cohen RA, Moser DJ, Clark MM, et al. Neurocognitive functioning and improvement in quality of life following participation in cardiac rehabilitation. Am J Cardiol 1999 ; 83 : 1374-1378.

Davidson CJ, Skelton TN, Kisslo KB, Kong Y, Peter RH, et al. The risk for systemic embolization associated with percutaneous ballon valvuloplasty in adults. Ann Int Med 1988; 108:557-60.

Diegler A, Hirsch R, Schneider F, et al. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary artery bypass operation. Ann Thorac Surg 2000; 69: 1162-1166.

Dutton RC, Edmunds LH. Measurement of emboli in extracorporeal perfusion systems. J Thorac Cardiovasc Surg 1973; 65:523-30.

Eiffert S, Reichenspurner H, Pfefferkorn T, et al. Neurological and neuropsychological examination and outcome after use of an intra-aortic filter device during cardiac surgery. Perfusion 2003; 18: 55-60.

Erzigkeit, H. SKT: Ein Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen. Weinheim, Beltz-Verlag, 4. Auflage, 1989.

Gerriets T, Schwarz N, Sammer G, et al. Protecting the brain from gaseous and solid micro-emboli during coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2010; 31: 360-8.

Grieco C, d'Hollosy M, Cullifort AT et al. Evaluating neuroprotective agents for clinical and anti-ischemic benefits using neuropsychological changes after cardiac surgery under cardiopulmonary bypass. Methodological strategies and results of a double-blind, placebo-controlled trial of GM1 ganglioside. *Stroke* 1996; 27: 858-74.

Grimm M, Zimpfer D, Czerny M, et al. Neurocognitive deficit following mitral valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 265-71.

Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A, et al. Cardiac Surgery in Germany during 2010. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59: 259-267.

Grube E, Schuler G, Buellesfeld L, Gerckens U, Linke A, et al. Percutaneous aortic valve replacement for severe aortic stenosis in high risk patients using the second- and current third-generation self-expanding CoreValve prosthesis. *JACC*. 2007; 50: 69-76.

Hammon JW, Stump DA, Kon ND, et al. Risk factors and solution for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 1613-8.

Hattler B, Messenger JC, Shroyer AL, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery is associated with worse arterial and saphenous vein graft patency and less effective

revascularization: results from the veterans affairs randomized on/off bypass (ROOBY) trial. *Circulation* 2012; 125:2827-2835.

Ihl R, Froehlich L, Dierks T, et al. Differential validity of psychometric tests in dementia of the Alzheimer type. *Psychiatry Res* 1992; 44: 93-106.

Jensen BO, Hughes P, Rasmussen LS, et al. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial. *Circulation* 2006; 113: 2790-5.

Kim YS, Nibbelink DW, Overall JE. Factor structure and scoring of the SKT test battery. *J Clin Psychology* 1993; 49: 61-71.

Linneweber J, Chow TW, Kawamura M, et al. In vitro comparison of blood pump induced platelet microaggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 549-55.

Magovern GJ, Magovern JA, Benckart DH, et al. Extracorporeal membran oxygenation: preliminary results in patients with postcardiotomy cardiogenic shock. *Ann Thorac Surg* 1994; 57: 1462-8.

Martens S, Neumann K, Sodemann C, et al. Carbon dioxide field flooding reduces neurologic impairment after open heart surgery. *Ann Thorac Surg* 2008; 85: 543-7.

Maziarz DM, Koutlas TC. Cost considerations in selecting coronary artery revascularization therapy in the elderly. *Am J Cardiovasc Drugs* 2004; 4: 219-225.

Mangoush O, Purkayastha S, Haj-Yahia S, et al. Heparin-bonded circuits versus nonheparin-bonded circuits an evaluation of their effect on clinical outcomes. *Eu J Cardiothorac Surg* 2007; 31: 1058-69.

Mohs RC, Rosen WG, Davis KL. The Alzheimer's Disease Assessment Scale: An instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bulletin* 1983; 19: 448-50.

Moriau M, Crasborn L, Lavenne-Pardonge E et al. Platelet anti-aggregant and rheological properties of piracetam. *Drug Res.* 1993; 43: 110-18.

Müller WE, Eckert GP, Eckert A et al. Piracetam: Novelty in a unique mode of action. *Pharmacopsychiatry.* 1999; 32: 12-19.

Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, et al. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation* 1994; 90: II243-9.

Newman MF, Kirchner JL, Philips-Bute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Eng J Med* 2001; 344: 395-402.

Peuvot J, Schanck A, Deleers M et al. Piracetam-induced changes to membrane physical properties. *Biochem Pharmacol.* 1995; 50: 1129-34.

Reaume KT, Regal RE, Dorsch MP, et al. Indications for dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel: evidence-based recommendations for use. *Ann Pharmacother* 2008; 42: 550-7.

Reichenspurner H, Navia JA, Berry G, et al. Particulate emboli capture by an intra-aortic filter device during cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 233-41.

Roach GW, Kanchunger M, Mangano CM et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *N Eng J Med* 1996; 335: 1857-1863.

Scott DA, Silbert BS, Doyle TJ, et al. Centrifugal versus roller head pumps for cardiopulmonary bypass: effect on early neuropsychologic outcomes after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2002; 16: 715-22.

Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, et al. Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem. *Ann Thorac Surg* 1999; 67:1669-76.

Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009; 360: 961-972.

Smith P, Treasure T, Newman SP, et al. Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *Lancet* 1986; 1: 823-25.

Stroobant N, Van Nooten G, Belleghem Y, et al. Short-term and long-term neurocognitive outcome in on-pump versus off-pump CABG. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002; 22: 559-564.

Spurlock DJ, Koch K, Mazur DE, et al. Preliminary in vivo testing of a novel pump for short-term extracorporeal life support. *Ann Thorac Surg* 2012 ; 93: 141-7.

Szalma I, Kiss A, Kardos I, et al. Piracetam prevents cognitive decline in coronary artery bypass: a randomized trial versus placebo. *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 1430-35.

Triveldi U, Timmerlake N, Bennywith O, et al. The impact of centrifugal and roller pump in CABG on microemboli and neuropsychological outcome. *Perfusion* 1997; 12: 67.

Uebelhack R, Vohs K, Zytowski M, et al. Effect of piracetam on cognitive performance in patients undergoing bypass surgery. *Pharmacopsychiatry* 2003; 30: 89-93.

Vedin J, Nyman H. Cognitive function after on or off pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30: 305-10.

Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2002; 217-24.

Wheeldon DR, Bethuna DW, Gill RD. Vortex pumping for routine cardiac surgery: a comparative study. *Perfusion* 1990; 5: 135-143.

Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S, et al. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *JAMA* 1995; 274: 44-50.

Zimpfer D, Czerny M, Kilo J, et al. Cognitive deficit after aortic valve replacement. *Ann Thorac Surg* 2002; 74:407-12.

6. Danksagung

Es ist mir ein großes Anliegen, mich bei Professor Dr. med. Wolfgang Konertz, Direktor der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité, für die Förderung meiner Forschungstätigkeit und die Unterstützung meines Habilitationswunsches zu bedanken. Seine konstruktiven Ratschläge bei der Durchsicht der Publikationsmanuskripte ermöglichte nicht zuletzt die wissenschaftliche Veröffentlichung der Forschungsergebnisse und somit die Erstellung dieser Habilitationsschrift.

Darüber hinaus gilt mein Dank sämtlichen Mitarbeitern unserer Arbeitsgruppe. Ohne ihren fortgesetzten Einsatz und ihrem Engagement bei der Arbeit wäre die Durchführung der Forschungsarbeiten nicht möglich gewesen.

Zu allergrößtem Dank bin ich meinen Eltern und Großeltern verpflichtet. Sie legten durch ihre Erziehung und Förderung den Grundstein, der meinen beruflichen als auch persönlichen Werdegang ermöglichte.

7. Eidesstattliche Erklärung

ERKLÄRUNG

§ 4 Abs.3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorliegende Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, Juni 2012

Dr. med. Sebastian Holinski