

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

DISSERTATION

**Reduktion des kognitiven Leistungsabfalls durch Piracetam bei Patienten  
nach koronaren Bypass-Operationen mit Verwendung der Herz-Lungen-  
Maschine**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nour Alaaraj

aus Amman

Datum der Promotion: 04.09.2015

Gutachter/in:       1. Priv.-Doz. Dr. med. S. Holinski  
                          2. Priv.-Doz. Dr. med. S. Pfeiffer  
                          3. Prof. Dr. med. C. Tiefenbacher

# Inhaltsverzeichnis

<b>ABSTRAKT</b> .....	<b>6</b>
<b>1 EINLEITUNG</b> .....	<b>8</b>
1.1 THEORETISCHE GRUNDLAGEN.....	10
1.1.1 <i>Bedeutung der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) bei koronarer Bypass-Operation mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine</i> .....	10
1.1.2 <i>Entstehungsmechanismen der postoperativen kognitiven Dysfunktion</i> .....	10
<b>2 AKTUELLE THERAPEUTISCHE KONZEPTE</b> .....	<b>12</b>
2.1 DAS MEDIZINTECHNISCHE KONZEPT .....	12
2.2 DAS OPERATIONSTECHNISCHE KONZEPT .....	14
2.3 DAS NEUROPROTEKTIVE KONZEPT .....	15
<b>3 FRAGESTELLUNG UND STUDIENDESIGN</b> .....	<b>17</b>
<b>4 MATERIAL UND METHODEN</b> .....	<b>18</b>
4.1 EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN.....	18
4.2 RANDOMISIERUNG .....	19
4.3 NEUROPSYCHOLOGISCHE TESTVERFAHREN .....	19
4.3.1 <i>Präoperative neuropsychologische Testung (X-1)</i> .....	21
4.3.2 <i>Postoperative neuropsychologische Testung (X+3)</i> .....	21
4.4 DIE PRÜFSUBSTANZ PIRACETAM .....	22
4.5 ABLAUF DER STUDIE .....	23
4.5.1 <i>Prämedikation</i> .....	24
4.5.2 <i>Applikation der Prüfsubstanz</i> .....	24
4.5.3 <i>Operationsverfahren</i> .....	24
4.5.4 <i>Postoperative Betreuung</i> .....	25
4.6 DATENANALYSE UND STATISTISCHE AUSWERTUNG.....	25
<b>5 ERGEBNISSE</b> .....	<b>28</b>
5.1 GESAMTERGEBNISSE DER PSYCHOMETRISCHEN TESTUNG .....	28
5.2 EINZELERGEBNISSE DER PSYCHOMETRISCHEN TESTUNG.....	30
5.3 ÜBERPRÜFUNG WEITERER POTENTIELLER EINFLUSSGRÖßEN AUF DIE PSYCHOMETRISCHE TESTUNG .....	32
<b>6 DISKUSSION</b> .....	<b>34</b>
6.1 CHARAKTERISTIKA DER STUDIENPOPULATION.....	34
6.2 PROTEKTION VOR POSTOPERATIVEN KOGNITIVEN DEFIZITEN DURCH PIRACETAM.....	38
6.3 VORSCHLÄGE FÜR ZUKÜNFTIGE STUDIEN ZUR ÜBERPRÜFUNG DER KOGNITIVEN FUNKTION NACH KARDIOCHIRURGISCHEN BYPASS-OPERATIONEN.....	41
6.4 WEITERE SUBSTANZEN UND MAßNAHMEN, UM DAS ENTSTEHEN VON KOGNITIVEN FUNKTIONSTÖRUNGEN NACH KARDIOCHIRURGISCHEN BYPASS-OPERATIONEN ZU REDUZIEREN .....	44
<b>8 LITERATURVERZEICHNIS</b> .....	<b>45</b>
<b>9 EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG</b> .....	<b>56</b>
<b>10 LEBENS LAUF</b> .....	<b>58</b>
<b>11 PUBLIKATIONS LISTE</b> .....	<b>59</b>
<b>12 DANKSAGUNG</b> .....	<b>60</b>

## **Tabellen – und Abbildungsverzeichnis**

TABELLE 1: DIE AUSSCHLUSSKRITERIEN .....	19
TABELLE 2: ZEITLICHER ABLAUF DER STUDIE .....	23
TABELLE 3: DIFFERENZIERTE AUFLISTUNG SÄMTLICHER PRÄ- UND POSTOPERATIVER EINZELERGEBNISSE .....	31
TABELLE 4: ZUSAMMENHANG ZWISCHEN POTENTIELLEN EINFLUSSGRÖßEN AUF DIE ENTWICKLUNG KOGNITIVER STÖRUNGEN UND DEM PSYCHOMETRISCHEN GESAMTERGEBNIS .....	33
TABELLE 5: GRUNDMERKMALE DER STUDIENPOPULATION .....	33

ABBILDUNG 1: GESAMTERGEBNISSE DER KOGNITIVEN TESTUNG IM VERGLEICH ZWISCHEN PRÄ- UND POSTOPERATIV IN BEZUG AUF DIE PLACEBO- UND PIRACETAM-GRUPPE .....	29
---	----

ABBILDUNG 2: GRAPHISCHE DARSTELLUNG DES KOGNITIVEN LEISTUNGSABFALLS IM UNTERSUCHUNGSZEITRAUM IN ABHÄNGIGKEIT VON DER UNTERSUCHUNGSGRUPPE .....	29
--	----

## **Abkürzungsverzeichnis**

ACPB	Künstlicher (Artificial) kardiopulmonaler Bypass
ACB	Aortocoronare Bypassoperation
ADAS	Alzheimer's Disease Assessment Scale
AHA	American Heart Association
CABG	Coronary Artery Bypass Grafting
ECC	Extra Corporale Circulation
EEG	Elektroenzephalographie
EP	Evozierte Potentiale
DWI	Diffusionswichtung
FDA	Food and Drug Administration
GABA	Gamma-Amino-Butter-Säure (Acid)
HACU	Hochaffiner Cholintransporter
HLM	Herz-Lungen-Maschine
HOPS	Hirnorganisches Psychosyndrom
ICH	International Conference on Harmonization
KG	Körpergewicht
KHK	Koronare Herzerkrankung
MAP	Mittlerer arterieller Blutdruck (Pressure)
MECC	Minimal Extracorporeal Circulation
MRT	Magnetresonanztomographie
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
OPCAB	Off Pump Coronary Artery Bypass
POCD	Postoperative Cognitive Dysfunction
NMDAR	N-Methyl-D-Aspartat-Rezeptor
RCT	Randomized Clinical Trial
SIRS	Systemisches inflammatorisches Response-Syndrom
SCAD	Small Capillary and Arteriolar Dilatation
SD	Standardabweichung
SKT	Syndrom-Kurz-Test
TTE	Transthorakale Echokardiographie
ZNS	Zentrales Nervensystem

## **Abstrakt**

**Einleitung:** Das Auftreten von kognitiven Funktionsstörungen nach koronaren Bypass-Operationen ist eine bedeutende klinische Problematik. Die genaue Pathophysiologie der postoperativen kognitiven Dysfunktion ist nicht abschließend geklärt, eine multifaktorielle Genese ist jedoch sehr wahrscheinlich.

Piracetam ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von chronischen hirnganisch bedingten Leistungsstörungen bei dementiellen Syndromen. Erste Daten deuten auf einen Nutzen von Piracetam zur Reduktion von postoperativen kognitiven Dysfunktionen hin. Die folgende Arbeit überprüft die Haupthypothese, ob die intraoperative Gabe von 12 Gramm Piracetam bei einer ACB-Operation unter Verwendung der HLM zu einer besseren postoperativen Leistung in einer neuropsychologischen kognitiven Testung führt.

**Methodik:** Es handelt sich um eine prospektive, doppel-blinde, randomisierte klinische Studie (RCT), wobei mit Hilfe von fünf Untertests aus dem Syndrom-Kurz-Test (SKT) und einem Untertest aus der *Alzheimer's Disease Assessment Scale* (ADAS) das prä- und frühpostoperative kognitive Funktionsniveau in beiden Behandlungsgruppen untersucht wurde.

**Ergebnisse:** Obwohl sich auch die Piracetam-Gruppe signifikant zwischen der prä- und postoperativen kognitiven Testung an Tag 3 verschlechterte, war dieses Ausmaß signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe (0.71 vs. 1.32,  $p < 0,0005$ ). Es kam zu keiner erhöhten Komplikationsrate in einer der beiden Gruppen.

**Schlussfolgerung:** Die intraoperative Gabe von 12 Gramm Piracetam bei ACB-Operationen unter Verwendung der HLM stellt eine hoffnungsvolle Therapieoption zur Verringerung des Auftretens einer frühen postoperativen kognitiven Dysfunktion dar. Multizentrische prospektive RCTs mit einem längeren postoperativen Beobachtungszeitraum sind wünschenswert, um die Reliabilität und Effektivität der Ergebnisse dieser Arbeit zu bestätigen.

## **Abstract**

**Introduction:** The occurrence of cognitive dysfunction after coronary bypass surgery poses a relevant clinical problem. The precise pathophysiological mechanisms underlying post-operative cognitive dysfunction remain to be fully elucidated. However, it seems safe to assume that the etiology is multifactorial. Piracetam is approved for the treatment of chronic cognitive dysfunction in dementia. Emerging data suggests that piracetam may also be beneficial for post-operative cognitive outcomes. This study was designed to test the hypothesis that intra-operative administration of 12 mg piracetam during aorto-coronary bypass (ACB) surgery improves post-operative neuro-psychological functioning.

**Methods:** A prospective double-blind randomized clinical study was conducted. Subtests of the "Syndrom-Kurz-Test" (SKT) as well as a subtest of the "Alzheimer's Disease Assessment Scale" (ADAS) were used to study cognitive functioning preoperatively and on the third postoperative day.

**Results:** Cognitive functioning deteriorated after ACB. However, the magnitude of cognitive decline was significantly reduced in the piracetam as compared to the placebo group (0.71 vs. 1.32,  $p < 0,0005$  ).

**Conclusion:** Intraoperative piracetam may offer a promising new approach to reduce post-operative cognitive dysfunction after ACB. Multicentric prospective studies and studies with longer observational periods will have to confirm the results of this study.

## 1 Einleitung

Die koronare Herzerkrankung (KHK) ist eine der häufigsten vaskulären Erkrankungen. In der Bundesrepublik Deutschland wurden im Jahre 2012 40 % aller Todesfälle auf Erkrankungen des kardiovaskulären Systems zurückgeführt, wobei rund 6 % durch einen Myokardinfarkt bedingt waren (STATISTISCHES BUNDESAMT 2013).

Als Ursache wird ein Anstieg der klassischen vaskulären Risikofaktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Rauchen, Hyperlipidämie und Übergewicht innerhalb der letzten Dekaden angenommen. Die Prävalenz der KHK nimmt mit steigendem Alter zu und in den Industriestaaten leben immer mehr Ältere (GÖSSWALD 2013).

Der medizinische Fortschritt ermöglicht therapeutische Optionen, die gerade bei polymorbiden und älteren Patienten vor einigen Jahrzehnten noch undenkbar waren. Die Koronarchirurgie zeichnet sich als eine effektive Methode zur chirurgischen Behandlung der KHK mit guten Kurz- und Langzeitergebnissen aus (COHEN 1999). Darüber hinaus zählen die CABG-Operationen zu den am häufigsten durchgeführten kardiochirurgischen Interventionen (HOWSON 1998). In Deutschland ist die Anzahl der aorto-koronaren Bypass-Operationen steigend. So stieg der Anzahl derartiger Operationen von 20 910 im Jahr 1988 auf 42060 im Jahr 2012 (Bruckenberg 1989, Deutscher HERZBERICHT 2013). Üblicherweise wird diese Operation unter Zuhilfenahme der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt, welche komplexe Eingriffe am kardioplegen Herzen durch Anlegen eines künstlichen (*artificial*) kardiopulmonalen Bypasses (ACPB) erst ermöglicht hat.

Die Hauptfunktion der HLM ist es dabei, die Blutzirkulation und die Sauerstoffversorgung des Körpers aufrechtzuerhalten.

In Deutschland werden circa 90 % aller ACBS in dieser konventionellen Form durchgeführt. Eingriffe ohne Einsatz der HLM sind möglich, zählen jedoch nicht zum derzeitigen Standard in der Koronarchirurgie. Die in den letzten Jahrzehnten vorangetriebenen technischen Weiterentwicklungen der HLM sowie Standardisierungen in der Koronarchirurgie führten dabei zu einer deutlichen Steigerung der Sicherheit und Effizienz des Eingriffes (LARSEN 1999).

Trotz dieser Fortschritte können weiterhin schwerwiegende Komplikationen auftreten. So wird bei ca. 30 % der Patienten infolge einer ACBS eine Verschlechterung der Nierenfunktion beobachtet, die auch mit einer Dialysenotwendigkeit einhergehen kann (ASCIONE 1999, PUSKAS 1999). Auch neurologische Komplikationen treten nach



solchen Operationen auf, die in den 80er Jahren für ca. 20 % der postoperativen Todesfällen verantwortlich gemacht werden mit steigender Tendenz in den nächsten Jahren (NEWMAN 2006). Nicht nur eher seltene intrazerebrale Blutungen und Schlaganfälle sind hier zu nennen, sondern auch häufiger auftretende vorübergehende delirante Syndrome, Persönlichkeitsveränderung und kognitive Störungen werden aufgeführt (STRENGE 1990, LARSEN 1999).

Bei Einschränkungen der kognitiven Fähigkeiten spricht man auch von den sogenannten „*postoperative cognitive deficits*“ (POCDs) (NEWMAN 2006).

Als einer der Ersten beschrieb Bedford im Jahr 1955 anhand einer Fallserie die Entwicklung von kognitiven Störungen im Zusammenhang mit Narkose und Operationen (BEDFORD 1955). POCDs werden häufig nach ACBS, die unter Verwendung der HLM durchgeführt werden, beobachtet und können funktionell relevant sein (RAJA 2004). Am häufigsten sollen die Domänen Verständnis, Konzentration sowie die Fähigkeit, komplizierte Vorgänge zu erfassen, beeinträchtigt sein (CLARK 1995). Dies zeigt Auswirkungen auf die postoperative Leistungsfähigkeit und die damit verbundene Lebensqualität sowie Arbeitsfähigkeit des Patienten. Zusätzlich kann durch POCDs die Dauer der Rekonvaleszenz verlängert werden, wodurch auch die sozioökonomischen Kosten steigen (BOKERIIA 2005). POCDs sind assoziiert mit einer reduzierten Lebensqualität und gehen mit einer erhöhten Mortalität im ersten Jahr nach der Operation einher (MCDONAGH 2014).

Für die Substanz Piracetam besteht eine medizinische Indikation zur symptomatischen Behandlung von chronischen hirnorganisch bedingten Leistungsstörungen bei dementiellen Syndromen. In anderen Ländern sind die Indikationen teilweise weiter gefasst (WINBLAD 2005).

Es finden sich Hinweise für eine prophylaktische Wirkung von Piracetam gegen delirante Symptome bei und zur Förderung einer verkürzten Erholungszeit nach Allgemeinanästhesien (GALLINAT 1999). Weiterhin konnte ein günstiger Effekt für Piracetam in einer Meta-Analyse aus 19 RCT bei Patienten belegt werden, die bereits präoperativ unter einer Gedächtnisstörung gelitten haben (WAEGEMANS 2002). Da bei herzchirurgischen Operationen mit der Verwendung der HLM die vaskuläre Versorgung zerebraler Strukturen eingeschränkt sein kann, wird ein potentieller Nutzen von Piracetam auch in der ACBS angenommen.

Im Jahre 2003 veröffentlichten Übelhack et al. eine prospektive Untersuchung mit 64 Teilnehmern. Dabei konnten günstige Effekte auf die Kognition nach einer einmaligen präoperativen Gabe von Piracetam unmittelbar postoperativ bei ACBS mit HLM gezeigt werden (ÜBELHACK 2003). Die vorliegende Arbeit untersucht diese Effekte in einem für eine größere Kohorte konzipierten Studiendesign.

## 1.1 *Theoretische Grundlagen*

### 1.1.1 *Bedeutung der postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) bei koronarer Bypass-Operation mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine*

Aufgrund der negativen Konsequenzen hinsichtlich der Genesung von Patienten nach Operationen steigt das Forschungsinteresse am Krankheitsbild POCD zunehmend (SELNES 1996, RAJA 2004, RUNDSHAGEN 2014). Es kann angenommen werden, dass – je nach Untersuchungstechnik – zwischen 25-80 % der Patienten an Entlassungstag nach ACBS an einer POCD leiden. Nach sechs Wochen sollen noch 20-50 % und nach sechs Monaten noch 10-30 % der Patienten betroffen sein (NEWMAN 2001). Insgesamt wird die Vergleichbarkeit der verschiedenen Untersuchungstechniken kritisch gesehen, da einheitliche Diagnosekriterien fehlen (FANG et al. 2014).

Weiterhin konnten Zusammenhänge zwischen einer POCD und einer reduzierten Lebensqualität, einem verlängerten Aufenthalt im Krankenhaus und einer schlechteren Reintegration ins Arbeitsverhältnis belegt werden (NEWMAN 2001). Letztendlich ist mittlerweile gut belegt, dass die Mortalität nach ACBS steigt, wenn eine POCD auftritt (ROACH 1996, McDONAGH 2014).

### 1.1.2 *Entstehungsmechanismen der postoperativen kognitiven Dysfunktion*

Die Entstehungsmechanismen sind multifaktoriell. Es wird angenommen, dass POCDs auf Mikroembolisationen, systemischen Entzündungsreaktionen, einer

Aktivierung der Gerinnungskaskade sowie Hypoperfusionsstörungen beruhen (BOERGERMANN 2011, FANG 2014).

Eine besondere Bedeutung soll auch die Umstellung hämodynamischer Parameter durch die Anwendung der HLM bewirken. Hierdurch kann es auch zu Störungen der zentralnervösen und peripheren vaskulären Regulationsmechanismen kommen (WATKINS 1982).

Die herzchirurgische Interventionen führen zur vermehrten Ansammlung verschiedenster Entzündungsmediatoren im Blut. Hierbei scheint der Kontakt des Blutes zur künstlichen Oberfläche, wie dem Schlauchsystem der HLM, von Bedeutung zu sein (LI 2005). Als Folge einer vermehrten entzündlichen Aktivierung kann auch die Blut-Hirn-Schranke gestört und durchlässiger für toxische Einflüsse werden (LIEBOLD 2006). Die Mediatorenfreisetzung kann außerdem zu einer Vielzahl von Organfunktionsstörungen führen, vor allem die Lunge und die Nieren können hier betroffen sein (ROYSTON 1996).

Hypoperfusionsstörungen können durch technische Probleme, aber auch durch Probleme während des An- und Abklemmens der HLM bedingt sein. Zusätzlich sind Störungen von Autoregulationsprozessen möglich.

SCHWARZ et al. gehen davon aus, dass mikroembolisch verursachte Infarkte ein Surrogatparameter für POCDs sind (SCHWARZ 2011). Zum Zwecke der Ermittlung des genauen Zeitpunktes des Auftretens von Mikroembolien ermittelte Forschergruppe um Sylvris mit Hilfe der transkraniellen Dopplersonographie, dass der größte Signallast von Mikroembolien während des An- und Abklemmens der HLM auftritt. Sylvris konnte zeigen, dass eine positive Korrelation zwischen der Anwendungsdauer der HLM, der Mikroembolierate und dem Anteil der Patienten mit postoperativen kognitiven Störungen besteht (SYLVIRIS 1998). Postoperative Autopsien zeigten zudem tausende mikroembolische Infarkte im Hirnparenchym, wobei deren Anzahl mit der Anwendungsdauer der HLM im Zusammenhang stand (BROWN 2000). Auch wenn in verschiedenen kleineren Studien die Mikroembolierate mit der DWI-Bildgebung korrelierte und in verschiedenen Studienpopulationen bis zu 70 % der Patienten entsprechende Läsionen aufwies, bleibt die klinische Relevanz dieser so genannten „*silent strokes*“ unklar und wird weiter diskutiert (MCDONAGH 2014).

Als potenzielle Emboliequellen während herzchirurgischer Eingriffe werden weiterhin rupturierte arteriosklerotische Plaques sowie Gasblasen aus dem Operationsgebiet

oder der HLM angesehen (SCHWARZ 2011). Hier gewinnt der Schweregrad der bestehenden Arteriosklerose an Bedeutung, da deren Ausmaß mit dem Auftreten postoperativer ischämischer Hirnläsionen zu korrelieren scheint (SCHWARZ 2009).

Postoperative kognitive Defizite können zudem durch ungünstige Blutoxygenierung, Körpertemperatur, Blutflusswerte während der Operation ausgelöst werden (LIEBOLD 2006, FANG 2014). Eine intraoperative Hypotonie könnte zudem zu einer reduzierten Elimination von Thromben aus dem Gefäßbett führen (NEWMAN 2006). Offenbar scheint es möglich zu sein, durch eine apparative Erhöhung des Perfusionsdrucks eine Reduktion der vermutlich hierdurch teilbedingten POCDs zu bewirken (HARTMANN 1996).

Auch eine gestörte neuronale Transmission wird mit POCDs in Zusammenhang gebracht. Eine Störung der zentralen cholinergen Transmission scheint dabei von besonderer Bedeutung zu sein. ITIL et al. zeigten einen direkten Verbindung zwischen Anticholinergikagabe und einer Reduktion der Gedächtnisleistung. Eine Aufhebung der anticholinerg Effekte könnte im Anschluss durch Cholinagonisten belegt werden (ITIL 1966). Andererseits konnten Gibson et al. die reduzierte cholinerge Transmission auf eine durch Hypoxie bedingt eingeschränkte Acetylcholinsynthese zurückführen (GIBSON 1981). Eine eindeutige Ätiologie der postoperativen kognitiven Defizite ist bis zum heutigen Tag nicht gefunden worden. Viele Autoren favorisieren eine multifaktorielle Genese (NEWMAN 2001, FANG 2014).

## ***2 Aktuelle therapeutische Konzepte***

In den letzten Jahren wurde nach Möglichkeiten gesucht, um das Auftreten einer POCD nach kardiochirurgischen Operationen zu reduzieren. In den folgenden Abschnitten werden hierzu die wichtigsten Konzepte kurz dargestellt.

### ***2.1 Das medizintechnische Konzept***

Der Einsatz der HLM ist heute ein Standardverfahren und wird bei der weit überwiegenden Zahl von Herzoperationen angewendet. Dabei wird sauerstoffarmes Blut über eine Pumpe in ein Kapillarsystem weitergeleitet, in dem die extrakorporale Oxygenierung stattfindet. Anschließend wird das Blut über Filtersysteme in den Körper zurückgeführt. Nach langer Vorarbeit, die schon in den dreißiger Jahren begann, gelang es John Heysham Gibbon erstmals, mittels technischer Umleitung

des kardiopulmonalen Blutflusses mit Hilfe einer so genannten HLM am Herzen zu operieren (BÖTTCHER 2003). Gibbon verschloss am 6. Mai 1953 unter Anwendung einer HLM erfolgreich einen Vorhofseptumdefekt bei einer jungen Patientin (GIBBON 1954). Durch Einsatz des künstlichen kardiopulmonalen Bypasses (ACPB) wird es dem Operateur ermöglicht, kardiochirurgische Operationen ohne größeren Blutverlust durchzuführen. Zu den weiteren Vorteilen der HLM gehört die Möglichkeit der intraoperativen Mobilisierung des Herzens und damit einer verbesserten Einstellung der Koronargefäße unter stabilen hämodynamischen Verhältnissen. Durch die kontinuierlich fortgesetzte technische Verbesserung der HLM gilt die Anwendung der HLM bereits seit den sechziger Jahren als sicheres operatives Routineverfahren (ALSTON 2005). In Deutschland werden seit 1995 jährlich mehr als 50.000 Eingriffe unter Zuhilfenahme der HLM durchgeführt (Deutscher HERZBERICHT 2013).

In den letzten Dekaden wurde intensiv geforscht, um die bei der Verwendung der HLM auftretenden Komplikationen zu reduzieren. Durch die Verwendung so genannter biokompatibler Kunststoffe für Schlauchsysteme wurde die Neigung zur Gerinnungsaktivierung reduziert. Zudem wird durch Coatingverfahren mit gebundenem Heparin und moderner Membranoxygenatoren ein Einfluss auf die Gerinnungskaskade ausgeübt bzw. reduziert.

Für den Vorgang der Oxygenierung wird nach einem System gesucht, welches einen Gasaustausch, ähnlich wie beim alveolären Gasaustausch, mit einem direkten Blut-Gas-Kontakt vermeidet. Hierfür wurden die Membranoxygenatoren als eine wichtige Verbesserung der Perfusionstechnik angewendet. Zudem wurden Mikroporen-Filter entwickelt, die aus Kunststoff bestehen und eine Anwendung zwischen Oxygenator und arterieller Linie finden. TAGGART et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass mit Hilfe dieser beiden Techniken eine signifikante Reduktion von Mikroembolien erreicht werden kann. Interessanterweise beobachteten die Kollegen auch einen günstigen Einfluss auf POCDs (TAGGART 1997). Weitere technische Fortschritte wurden zudem dadurch erreicht, dass die Fremdoberflächen mit Kontakt zum Patientenblut so gering wie möglich gehalten werden (PHILIPP 2006). Man spricht auch bei dieser Technik von einer *Minimal Extracorporeal Circulation* (MECC) (WIPPERMANN 2005, MAZZEI 2007). Hierdurch sollen auch systemische Entzündungsreaktionen und eine Hämolyse sowie eine Aktivierung des Gerinnungssystems reduziert werden (WIESENACK 2004). LIEBOLD et al. beobachteten, dass mit Hilfe einer MECC die

zerebrale Sauerstoffversorgung besser gewährleistet wird und zudem das Auftreten von Mikroembolien reduziert werden kann (LIEBOLD 2006).

## 2.2 *Das operationstechnische Konzept*

Seit einigen Jahren wird erneut zunehmend versucht, ohne die Verwendung einer HLM koronare Bypässe zu legen. Seit 1998 ist die Häufigkeit der Anwendung dieser Technik in Deutschland von 854 auf 4047 Eingriffe im Jahre 2004 gestiegen (PHILIPP 2006).

Als Vorteile der Off-Pump-Technik wurden neben einer verminderten Morbidität und einer Reduktion neurologischer Komplikationen auch geringere Kosten bei kürzerer Krankenhausverweildauer beschrieben. Zusätzlich soll die Qualität der angelegten Bypässe gleichwertig zu konventionellen ACBS sein (WIESENACK 2004, BÖRGERMANN 2010).

Einer der Vorteile der ACBS mit Off-Pump-Technik soll ein verringertes Ausmaß der induzierten Entzündungsreaktion und Hämolyse sein. Hierdurch soll auch eine Schädigung anderer Organe reduziert werden (GUMMERT 2005, MACK 2004, AL-RUZZEH 2006).

Die Durchführung der ACBS in der Off-Pump-Technik kann aber gewisse Schwierigkeiten mit sich bringen, denn der Anschluss der Bypässe an der Seiten- und Hinterwand des nicht stillgelegten Herzens ist technisch und chirurgisch anspruchsvoll (PAROLARI 2005). Obwohl in der letzten Zeit viele Hilfssysteme entwickelt worden sind, wie z. B. Positionierungs- und Stabilisierungssysteme, welche fokussierte (Herz-) Areale exponieren und immobilisieren können, kann jede Mobilisation des Herzens (z.B. Rotation oder Luxation) hämodynamische Schwankungen im Kreislaufsystem hervorrufen, welche zu transienten Verschlechterungen der zerebralen Durchblutung führen können (TALPAHEWA 2003). Der positive Effekt der ACB-Chirurgie in der Off-Pump-Technik bleibt deshalb, trotz einer Reihe von Untersuchungen, die einen günstigen Effekt auf die neurologische Komplikationsrate zeigen konnten (DIEGELER 2000, CHERNOV 2006), weiterhin umstritten.

Mittlerweile konnte die bestehende Evidenz über die Anwendung der Off-Pump-Technik erweitert werden. Ein im Jahr 2014 in der Fachzeitschrift *Lancet Neurology* erschienener Übersichtsartikel fasst zusammen, dass kein Unterschied im Hinblick

auf die Schlaganfallrate und die Mortalität am 30. Tag postoperativ in Abhängigkeit, ob eine HLM oder eine Off-Pump-Technik eingesetzt wurde, besteht (MCDONAGH 2014). Zudem soll kein Unterschied im Bezug auf die Rate der POCDs bestehen. Es wird daher empfohlen, die Technik einzusetzen, welche dem verantwortlichen Chirurgen am ehesten zusagt und der individuellen Anatomie und weiteren Variablen am ehesten entspricht (MCDONAGH 2014, BAINBRIDGE 2005). Allerdings muss nach aktuellem Kenntnisstand weiterhin angenommen werden, dass für die Off-Pump-Technik ein erhöhtes Risiko einer frühen interventionellen Revaskularisierungsrate besteht (LAMY 2012).

### *2.3 Das neuroprotektive Konzept*

Seit vielen Jahren sind pharmazeutische Substanzen, denen eine neuroprotektive Wirkung zugeschrieben wird, Gegenstand intensiver Forschung.

Man kann davon ausgehen, dass es im Falle einer ACBS mit Verwendung der HLM zu einer Störung auf der zerebralen Neurotransmitterebene kommt (DODDS 1998). Insbesondere der Neurotransmitter Acetylcholin hat eine zentrale Bedeutung in Bezug auf kognitive Funktionen, und es existieren Substanzen, welche die cholinerge Transmission verbessern (GIBSON 1981).

Als weiterer bedeutender Neurotransmitter ist die Aminosäure Glutamat bekannt. Bei akuten Ereignissen wie Schlaganfall, Hypoxie, Trauma und epileptischen Anfällen soll es zu einer übermäßigen Stimulation von zentralen Glutamatrezeptoren kommen, wodurch eine Nervenzellschädigung ausgelöst werden kann. Es existieren Substanzen, die eine übermäßige Glutamatrezeptorenaktivierung reduzieren können (ARROWSMITH 1998, GRIECO 1996).

Letztendlich haben sich die Hoffnungen für die oben genannten Substanzen sowie für weitere hier nicht genannte Substanzen nicht erfüllt. Es existiert aktuell keine Substanz, die zugelassen ist, um POCDs nach ACBS zu reduzieren. Eine gute Übersicht zu dieser Thematik findet sich in den Publikationen von Fang, Ottens und Rundshagen (FANG 2014, OTTENS 2014, RUNDSHAGEN 2014).

Für den Wirkstoff Piracetam wird eine zerebroprotektive Wirkung aufgrund einer Vielzahl von verschiedenen Wirkmechanismen angenommen (GALLINAT 1999, FANG 2014). Ein potentieller Nutzen für Patienten mit geplanter ACBS mit HLM kann

angenommen werden (LAGERGREN 1974, SALETU 1995, ÜBELHACK 2003), dieser wird in dieser Arbeit untersucht.



### **3 Fragestellung und Studiendesign**

Übelhack et al. fanden bereits in einer kleineren Pilotstudie Hinweise auf einen günstigen Einfluss von Piracetam auf postoperative kognitive Defizite nach ACB-Chirurgie mit künstlichem kardiopulmonalen Bypass (ÜBELHACK 2003).

Die vorliegende Arbeit untersucht in einem randomisierten, doppelblinden und prospektiven Studiendesign die Ergebnisse von Übelhack et al. an einer größeren Kohorte. Dazu wurde eine neuropsychologische Testreihe prä- und postoperativ bei Patienten erhoben, die sich einer ACBS unter Verwendung der HLM unterzogen haben. Verglichen wurde dabei die Gabe von 12 Gramm Piracetam gegen Placebo zu Beginn der Operation.

Dabei sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- 1. Haupthypothese:** Führt bei einer ACB-Operation unter Verwendung der HLM die intraoperative Gabe von 12 Gramm Piracetam im Vergleich zu Placebo zu einer besseren postoperativen Leistung in einer neuropsychologischen Testung?
  
- 2. Nebenhypothese:** Besteht ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer reduzierten postoperativen neuropsychologischen Leistungsfähigkeit und dem Patientenalter, der Dauer der ACB-Operation, der Dauer der Anwendung der HLM oder der Anzahl an gelegten Bypässen?

Die Studie wurde unter Berücksichtigung der Kriterien der ICH über die *Principles of Good Clinical Practice* durchgeführt. Alle Teilnehmer wurden im Vorfeld der Studie umfassend über die Inhalte und Merkmale der Studie aufgeklärt. Jeder Teilnehmer unterschrieb eine Einwilligungserklärung. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Humboldt-Universität zu Berlin geprüft und genehmigt. Durchgeführt wurde die Studie in der Klinik für Herzchirurgie der Charité Campus Mitte.

## **4 Material und Methoden**

### *4.1 Einschluss- und Ausschlusskriterien*

In die Studie waren jeder Patient und jede Patientin einschließbar, bei denen die Indikation zu einer elektiven ACBS mit künstlichem kardiopulmonalen Bypass mittels HLM gestellt wurde. Tabelle 1 auf Seite 17 listet die im Vorfeld definierten Ausschlusskriterien auf. Insgesamt sollten 120 Patienten eingeschlossen werden. Als Ausschlusskriterien wurden Merkmale gewählt, die bei den Patienten zu vorübergehenden oder längerfristigen kognitiven Einschränkungen hätten führen können oder die den Testverlauf wahrscheinlich unabhängig von der Haupthypothese hätten beeinflussen können.

Dazu zählen neben manifesten psychiatrischen Störungsbildern und Suchterkrankungen auch neurologische Erkrankungen mit manifesten oder induzierbaren zentral-neurologischen Defektsyndromen. Aufgrund der bekannten metabolischen Wechselwirkungen und des erschwerten intraoperativen Monitorings wurden ebenfalls potentielle Teilnehmer mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus und einer dialysepflichtigen Niereninsuffizienz ausgeschlossen. Patienten mit bestehenden zentral-wirksamen Therapien, welche die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen könnten, wurden ebenso ausgeschlossen wie Patienten mit bekannter Abhängigkeit oder Missbrauch von Psychopharmaka, Alkohol oder Drogen.

Patienten mit körperlicher Behinderung, wie z. B. erhebliche Schwerhörigkeit oder Sehbehinderung, konnten, da eine Beeinträchtigung der neuropsychologischen Untersuchung angenommen werden musste, nicht eingeschlossen werden. Patienten mit im Vorfeld bestehenden relevanten kognitiven Einschränkungen konnten ebenfalls nicht teilnehmen.

**Tabelle 1: Die Ausschlusskriterien**

- insulinabhängiger Diabetes mellitus
- dialysepflichtige Niereninsuffizienz
- bekannte neurologische Erkrankungen des ZNS wie: Schlaganfall, neurodegenerative Erkrankungen
- Abhängigkeit oder Missbrauch von Psychopharmaka, Alkohol oder Drogen
- bestehende Therapien mit zentral-wirksamen Medikamenten, welche die kognitive Leistungsfähigkeit beeinflussen könnten
- psychiatrische Erkrankungen
- erhebliche Schwerhörigkeit oder Sehbehinderung oder andere körperliche Behinderungen, die eine Teilnahme an einem neuropsychologischen Test erschweren

## *4.2 Randomisierung*

Jeder Teilnehmer erhielt eine Nummer aus einer fortlaufenden Zahlenreihe. Die einmal zugeteilte Nummer behielt er über den gesamten Studienzeitraum. Mittels einer vorgegebenen Randomisierungsliste erfolgte die Zuordnung in die Piracetam- oder Placebo-Gruppe durch den Anästhesisten präoperativ. Damit waren sowohl der Patient als auch das Weitere in die Operation involvierte Personal und die Erhebung der neuropsychologischen Testung geblindet. Die Randomisierungsliste wurde vorab durch das Institut für medizinische Biometrie der Charité erstellt.

## *4.3 Neuropsychologische Testverfahren*

Alle in der Studie eingeschlossenen Patienten wurden einer neuropsychologischen Testreihe auf Merk- und Konzentrationsfähigkeit unterzogen. Aufgrund der postoperativen Beeinträchtigungen der Patienten wurde ein neuropsychologisches

Testverfahren ausgewählt, das nur ein Minimum an motorischer Aktivität erforderlich machte. Für die neuropsychologische Untersuchung wurden fünf Untertests (im folgenden S1-S5 benannt) aus dem Syndrom-Kurz-Test (SKT) und ein Untertest (S6) aus der Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) ausgewählt. Mit Ausnahme von S3 und S4 geht ein niedriger Punktwert mit einem schlechten kognitiven Testergebnis einher (KIM 1993).

Die einzelnen Tests und ihr Inhalt werden im folgenden Abschnitt in Kurzform vorgestellt:

*S1: Immediate pictured object recall (aktives bildliches Ultra-Kurzzeitgedächtnis):*

Hierbei werden dem Studienteilnehmer 12 farbige Abbildungen von Gegenständen auf einer Testtafel 20 Sekunden lang gezeigt. Nach Entfernen der Bildertafel soll von dem Patienten ein unmittelbares Erinnern der Gegenstände erfolgen.

*S2: Immediate word recall (episodisches Gedächtnis):*

Der Patient soll sich von 10 dargebotenen Wörtern so viele wie möglich merken, alle 10 Wörter werden nacheinander jeweils zwei Sekunden gezeigt. Nur die Anzahl der richtigen Reproduktionen wird auf dem Protokollblatt vermerkt.

*S3: Attention (Symboldiskrimination und konzentriertes Arbeiten):*

Anhand einer Testtafel mit 3 mal 20 ungeordneten Wiederholungen von drei unterschiedlichen Symbolen soll die Zahl des vorher genannten Symbols bestimmt werden. Am Ende wird beobachtet, ob der Patient die richtige Zahl genannt hat. Bei Fehlern wird der Test nur einmal wiederholt, es wird aber vom Untersuchenden ein anderes Symbol festgelegt. Die Dauer wird in Sekunden notiert.

*S4: Interference (Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte):*

Mit Hilfe einer Testtafel mit zweimal 18 wiederholten unterschiedlichen Buchstaben soll jeder Buchstabe jedes Mal mit dem Namen des anderen Buchstaben benannt werden. Es wird vom Teilnehmer verlangt, diesen Test so schnell wie möglich zu absolvieren, da die Zeit in Sekunden dokumentiert wird. Bei einem Versprecher wird der Teilnehmer aufgefordert, weiterzumachen und nicht erneut anzufangen.

*S5: Delayed pictured object recall (Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung):*

Der Patient soll 12 Gegenstände, die er zu Beginn der Untersuchung im Rahmen des *Immediate object recall*-Tests auf der Testtafel gesehen hatte, noch einmal frei reproduzieren. Dem Patienten werden zwei Minuten für die Reproduktion gegeben, gewertet werden nur die richtig genannten Objekte innerhalb der angegebenen Zeit.

*S6: Delayed picture recognition (Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis):*

Anhand einer Testtafel mit insgesamt 24 alltäglichen Gegenständen sollen die darunter befindlichen 12 Gegenstände aus dem *Immediate objekt recall*-Test wiedererkannt werden. Auch hier stehen dem Patienten zwei Minuten Zeit zur Verfügung, um die richtigen Bilder zu erkennen. Es wird auf dem Protokollblatt nur die Anzahl der richtig anerkannten Bilder dokumentiert.

#### *4.3.1 Präoperative neuropsychologische Testung (X-1)*

Die in die Studie eingeschlossenen und randomisierten Patienten wurden zur Ermittlung der präoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit einen Tag vor der geplanten Operation (X-1) mittels der oben skizzierten neuropsychologischen Testreihe untersucht. Die maximale Testdauer betrug circa 20 Minuten und wurde am Patientenbett unter Minimierung möglicher äußerer Störfaktoren durchgeführt. Die benötigte Zeit für die Bearbeitung wurde in Sekunden mit Hilfe einer Stoppuhr gemessen. Mit der Durchführung des Tests wurde erst begonnen, nachdem die Aufgaben ausführlich erklärt worden waren und der Patient bestätigt hatte, die Aufgaben richtig verstanden zu haben.

#### *4.3.2 Postoperative neuropsychologische Testung (X+3)*

Am dritten postoperativen Tag fand die Testung statt. Um Lerneffekte zu minimieren, erfolgte die prä- und postoperative Testung mit Hilfe von Parallelförmigen des einzelnen Tests. Eine Bedingung der neuropsychologischen Testung war, dass potentielle, die kognitive Leistungsfähigkeit störende Merkmale, z. B. Fieber oder relevante postoperative Schmerzen, nicht vorlagen. Lag eine derartige Konstellation vor, wurde dies notiert und der Teilnehmer für weitere Untersuchungen ausgeschlossen.

#### 4.4 Die Prüfsubstanz Piracetam

Es wurde das Präparat Piracetam der Firma RODLEBEN PHARM in einer Dosierung von 12 Gramm als Infusionslösung verwendet. Piracetam gehört zu den Nootropika, womit dem Präparat eine Steigerung von Lernprozessen und Gedächtnisfunktionen zugeschrieben wird (COLUCCI 2012). Piracetam ist zugelassen zur symptomatischen Behandlung von chronischen hirnganisch bedingten Leistungsstörungen bei dementiellen Syndromen (GALLINAT 1999). In Studien wurde Piracetam auch erfolgreich zur Prophylaxe des postoperativen Delirs eingesetzt (GALLINAT 1999, SZALMA 2006).

Piracetam verfügt über keine spezifische Rezeptorenwirkung an zentralen Rezeptoren, dennoch führt die Gabe von Piracetam zu einer vermehrten Freisetzung von Acetylcholin an bestimmten Synapsen (PLATT 1985), und es wird ein günstiger Einfluss auf die gestörte zentrale cholinerge Neurotransmission beschrieben (GALLINAT 1999, SZALMA 2006).

Zusätzlich bestehen offenbar günstige Effekte durch eine bessere Verwertung von Glukose in Neuronen sowie die Synthese von neuronalen Botenstoffen und Nukleinsäuren (FANG 2014). Piracetam soll die Durchlässigkeit von mitochondrialen Membranen für Sauerstoff fördern (NICKOLSON 1976) und ein Modulator von exzitatorischen Neurotransmittereffekten sein (GRAU 1987).

Gerade bei der ACBS mit Verwendung der HLM könnten folgende Piracetam-Effekte vorteilhaft sein. Hier werden blutflussoptimierende Effekte, eine reduzierte Thrombozytenaggregation, eine Verbesserung der erythrozytäre Flexibilität, Adhärenz und HLM-Fluidität angegeben (VERNON 1991, WINNICKA 2005).

Unterschiede zwischen intravenöser und oraler Gabe von Piracetam scheinen kaum zu bestehen (GOULIAEV 1994). Wechselwirkungen mit anderen Pharmaka sind vernachlässigbar (OBESO 1988, BROWN 1993). Die folgenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen erscheinen am relevantesten und werden unter Piracetam gehäuft beobachtet (HERMANN 1987):

- gesteigerte motorische Aktivität,
- Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit/Somnolenz,
- Gewichtszunahme,

- depressive Verstimmung.

Insgesamt sind das Ausmaß und die Intensität von Nebenwirkungen unter Piracetam als vergleichsweise gering einzuschätzen.

#### 4.5 *Ablauf der Studie*

Nach Durchführung der obligaten kardio-chirurgischen Aufklärung über die ACBS erhielten alle Patienten ein Informationsblatt über die Möglichkeit zur Teilnahme an dieser Studie. Bei Interesse wurden diese Patienten über den Verlauf der Studie, mögliche Nebenwirkungen von Piracetam, die für die Fragestellung der Studie fehlende medizinische Indikation des Prüfpräparates sowie die mit der Studie einhergehende Datenerfassung in einem ausführlichen persönlichen Gespräch aufgeklärt. Die Einwilligung des Patienten in die Teilnahme an der Untersuchung wurde durch Unterschrift des Patienten auf der Einverständniserklärung dokumentiert und war Voraussetzung zur Teilnahme an der Studie. Die im Anschluss dargestellte Tabelle 2 gibt einen Überblick über den zeitlichen Ablauf der Studie.

**Tabelle 2: Zeitlicher Ablauf der Studie**

- Aufklärung über die Möglichkeit zur freiwilligen Teilnahme an der Studie
- Einholung der schriftlichen Einwilligungserklärung sowie Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien
- Zuteilung einer individuellen Patientenummer
- Erfassung präoperativer patientengebundener Daten
- Präoperativer neuropsychologische Testung (Tag X-1)
- Randomisierung des Patienten
- Applikation der Prüfsubstanz (Piracetam oder Placebo) (Tag x)
- Operation und Erfassung intraoperativer patientengebundener Daten (Tag X)
- Postoperative neuropsychologische Testung am Tag 3 nach Operation (Tag

X+3)

- Erfassung postoperativer patientengebundener Daten
- Datenanalyse und statistische Auswertung nach Erreichen der geplanten Fallzahl

#### *4.5.1 Prämedikation*

Vor dem chirurgischen Eingriff wurden alle Patienten mit Benzodiazepin prämediziert. Die intraoperative Narkose erfolgte nach der endotrachealen Intubation mit Desofluran oder Isofluran, Opiaten und einem Muskelrelaxans.

#### *4.5.2 Applikation der Prüfsubstanz*

Zu Beginn der ACBS erhielten Patienten in der Piracetam-Gruppe zeitgleich mit dem Hautschnitt eine einmalige intravenöse Gabe von 12 g Piracetam einer 0,9%-Natriumchlorid-Lösung mit einem Gesamtvolumen von 60 ml über eine Dauer von 30 Minuten. Die Teilnehmer aus der Placebo-Gruppe erhielten zeitgleich 60 ml einer 0,9%-Natriumchlorid-Lösung über die Dauer von 30 Minuten.

Die Applikation erfolgte über den Anästhesisten. Alle übrigen in die Operation und die studienbedingte Datenerhebung involvierten Personen waren hierüber verblindet.

#### *4.5.3 Operationsverfahren*

Die ACB-Operation wurde bei allen Patienten in konventioneller Weise mit Hilfe der standardisierten HLM in Normothermie durchgeführt:

Nach standardisierter chirurgischer Hautdesinfektion und steriler Abdeckung, wurde der Brustkorb durch eine mediane Sternotomie eröffnet. Standardmäßig wurden die linke A. thoracica interna sowie der Vena saphena magna als Bypassgrafts präpariert. Nach Verabreichung von Heparin in therapeutischer Dosierung (Vollheparinisierung) wurde der Perikard eröffnet und die HLM durch Kanülierung der Aorta ascendens und des rechten Vorhofes angeschlossen. Nach Induktion von Kammerflimmern wurde die Aorta ascendens proximal der Aortenkanüle



abgeklemmt. Über eine dünne zusätzliche Kanüle wird eine Infusion (Blutkardioplegie) über die Aortenwurzel zur Herstellung eines vorübergehenden Herzstillstandes gegeben. Die fehlende elektrische Aktivität wurde durch die Nulllinie im Überwachungsmonitor bestätigt. Nach Präparation der Zielgefäße am Herzen wurden zunächst die distalen Anastomosen und unter partieller Aortenklammung die zentralen angefertigt. Nach Entlüftung der Bypässe wird die HLM Schrittweise beendet und bei stabilen Kreislaufverhältnissen die Kanülen entfernt. Der operative Eingriff wird durch den Verschluss des Thoraxes nach sorgfältiger Blutstillung beendet.

#### *4.5.4 Postoperative Betreuung*

Nach dem herzchirurgischen Eingriff gelangten die Patienten intubiert und in Allgemeinnarkose auf die Intensivstation. In der Regel dauerte dieser Aufenthalt ca. einen Tag. Danach erfolgten bei stabilem kardiopulmonalem Zustand die Extubation und die Verlegung auf die Überwachungseinheit. Hier wurde weiterhin ein kardiovaskuläres Monitoring durchgeführt. Die Thoraxdrainagen wurden üblicherweise am 2. postoperativen Tag entfernt, danach wurden die Patienten auf die Normalstation verlegt. Bei komplikationslosem Verlauf erfolgte in der Regel am 7. postoperativen Tag – bei unauffälligen Ergebnissen der Abschlussuntersuchungen (EKG, TTE, Röntgen-Thorax, Labor) und reizlosen Wundverhältnissen – die Verlegung der im allgemeinen komplett mobilisierten Patienten in die kardiologische Weiterbetreuung.

Nach dem Aufenthalt auf der kardiologischen Station erfolgte eine Anschlussheilbehandlung, um eine Wiedereingliederung ins Berufs- und Privatleben zu erzielen.

#### *4.6 Datenanalyse und statistische Auswertung*

Die statistische Betreuung und die Überwachung der Studie erfolgten im Institut für Medizinische Biometrie der Charité.

Die Datenverarbeitung und die statistische Auswertung wurden mit Hilfe des statistischen Programms SPSS® 14.01 (SPSS Inc., Chicago, USA) durchgeführt. Die

Prüfung der Daten erfolgte mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Testes zur Einschätzung, ob eine Normalverteilung vorlag. Das angestrebte Signifikanzniveau wurde mit  $\alpha = 0.05$  festgesetzt.

Die statistische Auswertung der Testvariablen in der Piracetam- und der Placebo-Gruppe sowohl in der präoperativen als der postoperativen Prüfung werden als Wirksamkeitskriterien definiert.

Der Summenscore aller sechs Tests wurde präoperativ und postoperativ mittels definierter Wichtung der Einzeltests ( $z_i$ ,  $i = 1, \dots, 6$ ) erhoben und linear transformiert. Mit Ausnahme von S3 und S4 deutet eine hohe Punktzahl auf ein schlechtes Testergebnis hin.

#### Präoperativer Summenscore $S_{prä}$ und Wichtung der Einzelvariablen:

$$S_{prä} = 0.29 \cdot z_{1,prä} + 0.23 \cdot z_{2,prä} - 0.15 \cdot z_{3,prä} - 0.19 \cdot z_{4,prä} + 0.29 z_{5,prä} + 0.28 z_{6,prä}$$

#### Postoperativer Summenscore $S_{post}$ und Wichtung der Einzelvariablen:

$$S_{post} = 0.29 \cdot z_{1,post} + 0.23 \cdot z_{2,post} - 0.15 \cdot z_{3,post} - 0.19 \cdot z_{4,post} + 0.29 z_{5,post} + 0.28 z_{6,post}$$

Mit Hilfe der linearen Transformation (über 0 bis 1 standardisierte Werte) war es möglich, die kognitive Leistung jedes Patienten im Vergleich zur jeweiligen Gesamtleistung der Gruppe zu beurteilen.

$Z_{i,prä}$  ist mathematisch definiert als Quotient der präoperativen Abweichung des Einzeltests  $S_i$  vom Mittelwert  $\mu (S_{i,prä})$  und der Standardabweichung  $\sigma (S_{i,prä})$ .

$$Z_{i,prä} = \{S_{i,prä} - \mu (S_{i,prä})\} / \sigma (S_{i,prä}) \text{ mit } i = 1, \dots, 6$$

Zu beachten ist, dass  $z_{post}$  den Quotienten der postoperativen Abweichung des Einzeltest  $S_i$  vom präoperativen Mittelwert  $\mu_{prä}$  und der präoperativen Standardabweichung  $\sigma_{prä}$  beziffert.

$$Z_{i,post} = \{S_{i,post} - \mu (S_{i,prä})\} / \sigma (S_{i,prä}) \text{ mit } i = 1, \dots, 6$$

Anschließend wurde ein Vergleich des präoperativen Summenscores  $S_{prä}$  und des postoperativen Summenscores  $S_{post}$  durchgeführt. Hierbei wurde in Korrelation mit Alter, Anzahl der Bypässe, der Dauer der HLM und der Dauer der Operation ein Rangsummentest bzw. Rangtest nach Mann-Whitney-U-Test durchgeführt, um eine

Änderung der zentralen Tendenz zu prüfen. Ebenfalls mit einem Mann-Whitney-U-Test wurde anschließend überprüft, ob der gemessene Unterschied zwischen den beiden Reihen signifikant war.

## **5 Ergebnisse**

### *5.1 Gesamtergebnisse der psychometrischen Testung*

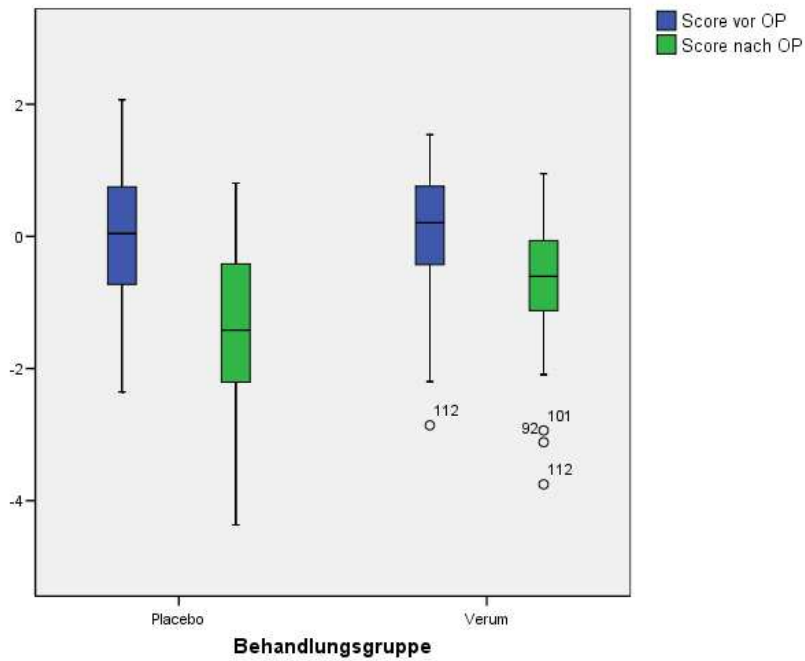
Der Vergleich zwischen Piracetam- und Placebo-Gruppe in Bezug auf die präoperative kognitive Leistungsfähigkeit ergab ähnliche leistungspsychologische Voraussetzungen in beiden Gruppen, sofern man das Gesamtergebnis miteinander vergleicht (Piracetam:  $0,06 \pm 1,02$  vs. Placebo:  $-0,06 \pm 0,99$ ,  $p=0,386$ ). Die beiden Untersuchungsgruppen unterschieden sich auch nicht signifikant in den Ausgangsergebnissen der Untertests, außer im Interference-Test. Hier zeigte die Piracetam-Gruppe, trotz Randomisierung, ein etwas besseres präoperatives Ergebnis (siehe Tabelle 3 auf Seite 29).

Beide Gruppen verschlechterten sich von ihren prä- zu den postoperativen leistungspsychologischen Gesamtergebnissen signifikant (Piracetam: präop.  $0,06 \pm 1,02$  vs. postop.  $-0,65 \pm 0,93$ ,  $p < 0,0005$  und Placebo: präop.  $-0,06 \pm 0,99$  vs. postop.  $-1,38 \pm 1,11$ ,  $p < 0,0005$ ). Eine signifikante Verschlechterung zeigte sich auch in allen einzelnen Untertests (siehe Tabelle 3 auf Seite 29).

Die Haupthypothese konnte bestätigt werden, da die postoperativen leistungspsychologischen Gesamtergebnisse in der Piracetam-Gruppe signifikant besser waren als in der Placebo-Gruppe (Piracetam:  $-0,65 \pm 0,93$  vs. Placebo:  $-1,38 \pm 1,11$ ,  $p < 0,0005$ ) Die Ergebnisse hierzu sind anschaulich in Boxplots in Abbildung 1 auf Seite 29 dargestellt.

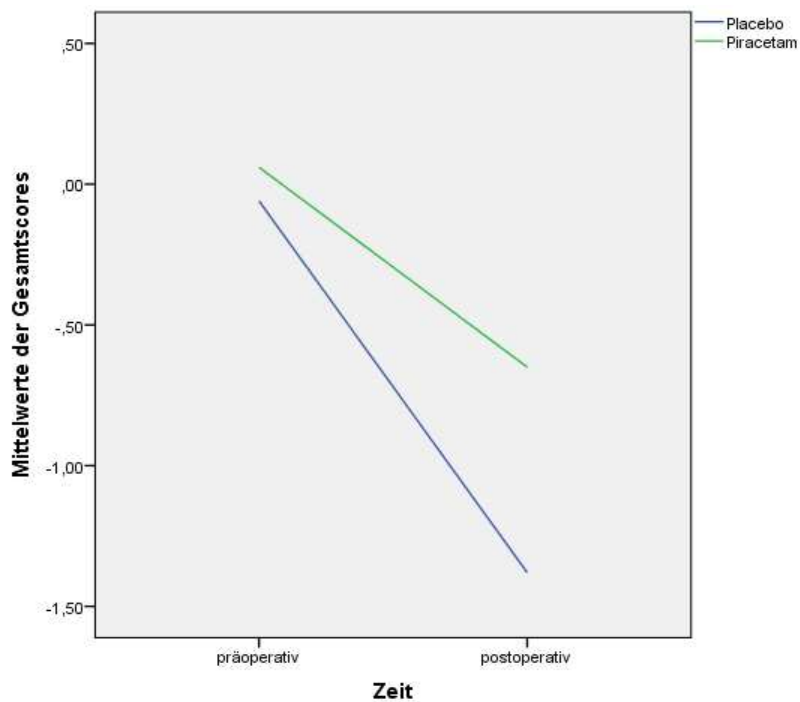
Der leistungspsychologische kognitive Leistungsabfall war somit in der Piracetam-Gruppe geringer. Abbildung 2 auf Seite 29 zeigt dies graphisch durch einen flacheren Abfall der leistungspsychologischen Testkurve. Eine differenzierte Auflistung sämtlicher Einzelergebnisse zeigt Tabelle 3 auf Seite 29.

**Abbildung 1: Gesamtergebnisse der kognitiven Testung im Vergleich zwischen prä- und postoperativ in Bezug auf Placebo- und Piracetam-Gruppe**



blaue Boxplots=präoperativ, grüne Boxplots=postoperativ

**Abbildung 2: Graphische Darstellung des kognitiven Leistungsabfalls im Untersuchungszeitraum in Abhängigkeit von der Untersuchungsgruppe**



## 5.2 Einzelergebnisse der psychometrischen Testung

Untertest S1: Immediate pictured object recall (Aktives bildliches Ultra-Kurzzeitgedächtnis). Präoperativ betrug der durchschnittliche Punktwert in diesem Einzeltest in beiden Gruppen  $5,8 \pm 1,5$  Punkte. Postoperativ fiel der durchschnittliche Wert in der Placebo-Gruppe auf  $4,5 \pm 1,3$  und in der Piracetam-Gruppe auf  $5,3 \pm 1,2$  ab. Sowohl in der Placebo-Gruppe als auch in der Piracetam-Gruppe verschlechterte sich das Testergebnis signifikant ( $p < 0,0005$  bzw.  $p < 0,02$ ). Wird das Testergebnis in diesem Untertest zwischen beiden Gruppen postoperativ verglichen, erzielte die Placebo-Gruppe ein schlechteres Ergebnis ( $p = 0,004$ ).

Untertest S2: Delayed pictured object recall (Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung). Präoperativ betrug der durchschnittliche Wert der Placebo-Gruppe  $5,3 \pm 2,1$  bzw.  $5,2 \pm 1,9$  in der Piracetam-Gruppe. Postoperativ fiel der Wert auf  $3,8 \pm 1,8$  in der Placebo-Gruppe und auf  $4,4 \pm 1,9$  in der Piracetam-Gruppe ab. Postoperativ verschlechterten sich beide Gruppen ( $p$ -Wert  $p < 0,0005$ ). Die Verschlechterung in der Piracetam-Gruppe war signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,039$ ).

Untertest S3: Delayed picture recognition (Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis). Präoperativ betrug der durchschnittliche Wert  $10,2 \pm 1,6$  Punkte in der Placebo-Gruppe und  $10,5 \pm 1,6$  in der Piracetam-Gruppe. Postoperativ betrug der durchschnittliche Wert  $8,5 \pm 2,1$  Punkte in der Placebo-Gruppe und  $9,5 \pm 1,7$  in der Piracetam-Gruppe. Beide Gruppen verschlechterten sich nach der Operation ( $p < 0,0005$ ). Die Verschlechterung in der Piracetam-Gruppe war signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,045$ ).

Untertest S4: Immediate word recall (Episodisches Gedächtnis). Präoperativ wies die Placebo-Gruppe  $5,2 \pm 1,5$  und die Piracetam-Gruppe  $5,1 \pm 1,6$  Punkte auf. Postoperativ betrug der durchschnittliche Wert der Placebo-Gruppe  $4,0 \pm 1,3$  und in der Piracetam-Gruppe  $4,7 \pm 1,2$ . Sowohl unter Placebo als auch unter Piracetam verschlechterte sich

das Testergebnis ( $p < 0,0005$  bzw.  $p < 0,013$ ). Die Verschlechterung in der Piracetam-Gruppe war geringer als in der Placebo-Gruppe ( $p = 0,004$ ).

Untertest S5: Interference (Mentale Flexibilität für kurzfristiges Umbelegen schon lange fixierter Gedächtnisinhalte). Präoperativ erhielten die Teilnehmer der Placebo-Gruppe  $26,3 \pm 6,6$  und die Teilnehmer der Piracetam-Gruppe  $23,8 \pm 7,0$  Punkte. Der Unterschied zwischen beiden Testgruppen war schwach signifikant trotz der Randomisierung. Postoperativ wuchs der ermittelte Punktwert in beiden Gruppen auf  $31,2 \pm 10,1$  bzw.  $25,7 \pm 7,6$  an ( $p < 0,0005$  bzw.  $p = 0,002$ ). Damit zeigte die Placebo-Gruppe ein schlechteres Testergebnis ( $p = 0,011$ ).

Untertest S6: Attention (Symboldiskrimination und konzentriertes Arbeiten). Präoperativ betrug der durchschnittliche Wert in der Placebo-Gruppe  $20,2 \pm 4,3$  und in der Piracetam-Gruppe  $19,4 \pm 5,5$  Punkte. Postoperativ wurde ein durchschnittlicher Wert in der Placebo-Gruppe von  $27,8 \pm 7,7$  und in der Piracetam-Gruppe von  $25,9 \pm 6,9$  ermittelt. In diesem Test verschlechterten sich beide Gruppen postoperativ signifikant (beide:  $p < 0,0005$ ). Das Ausmaß der Verschlechterung war in beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich ( $p = 0,340$ ).

**Tabelle 3: Differenzierte Auflistung sämtlicher prä- und postoperativer Einzelergebnisse**

Variabel	Gruppe	Präoperativ $\mu \pm \sigma$	Postoperativ $\mu \pm \sigma$	p-Wert präop. vs. postop.	p-Wert Placebo vs. Piracetam
<b>S 1</b>	Placebo	$5,8 \pm 1,5$	$4,5 \pm 1,3$	$<0,0005$	0,004
	Piracetam	$5,8 \pm 1,5$	$5,3 \pm 1,2$	0,02	
<b>S 2</b>	Placebo	$5,3 \pm 2,1$	$3,8 \pm 1,8$	$<0,0005$	0,0039
	Piracetam	$5,2 \pm 1,9$	$4,4 \pm 1,9$	$<0,0005$	
<b>S 3</b>	Placebo	$10,2 \pm 1,6$	$8,5 \pm 2,1$	$<0,0005$	0,045
	Piracetam	$10,5 \pm 1,6$	$9,5 \pm 1,7$	$<0,0005$	
<b>S 4</b>	Placebo	$5,2 \pm 1,5$	$4,0 \pm 1,3$	$<0,0005$	0,004

	Piracetam	5,1 ± 1,6	4,7 ± 1,2	0,013	
<b>S 5</b>	Placebo	26,3 ± 6,6	31,2 ± 10,1	<0,0005	0,011
	Piracetam	23,8 ± 7,0	25,7 ± 7,6	0,002	
<b>S 6</b>	Placebo	20,2 ± 4,3	27,8 ± 7,7	<0,0005	0,340
	Piracetam	19,4 ± 5,5	25,9 ± 6,9	<0,0005	
<b>Gesamtwert</b>	Placebo	-0,06 ± 0,99	- 1,38 ± 1,11	<0,0005	<0,0005
	Piracetam	0,06 ± 1,02	-0,65 ± 0,93	<0,0005	
<b><math>\mu \pm \sigma = \text{Mittelwert} \pm \text{Standardabweichung}</math></b>					

*S1: Immediate pictured object recall. S2: Delayed pictured object recall. S3: Delayed picture recognition. S4: Immediate word recall. S5: Interference. S6: Attention.*

### **5.3 Überprüfung weiterer potentieller Einflussgrößen auf die psychometrische Testung**

Die Nebenhypothese prüfte, ob ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten einer reduzierten postoperativen neuropsychologischen Leistungsfähigkeit und dem Patientenalter, der Dauer der ACB-Operation, der Dauer der Anwendung der HLM oder der Anzahl an gelegten Bypässen besteht.

Das Gesamtkollektiv der Patienten in dieser Studie betrug 120 Patienten. 119 Patienten waren männlich. Die Patienten wurden in dem Zeitraum zwischen 2003 und 2005 untersucht. 60 Patienten gehörten der Piracetam-Gruppe und 60 Patienten der Placebo-Gruppe an. Die Patienten beider Gruppen hatten ein Durchschnittsalter von 62,2 Jahren. Die gesamte Operation dauerte durchschnittlich 188,5 Minuten, wobei die HLM durchschnittlich 78,2 Minuten angewendet wurde. Insgesamt wurden 3,1 Bypässe angelegt. Alle vier Parameter standen in keinem signifikanten Zusammenhang mit der Entwicklung von kognitiven Störungen, wie Tabelle 4 im Anschluss darstellt. Die darauffolgende Tabelle 5 gibt auch die oben genannten Parameter sowohl für die Piracetam- als auch die Placebo-Gruppe an. Ein



signifikanter Unterschied zwischen beiden Gruppen konnte nicht festgestellt werden. Hinweise für eine erhöhte Komplikationsrate fanden sich weder in der Piracetam- noch in der Placebo-Gruppe.

**Tabelle 4: Zusammenhang zwischen potentiellen Einflussgrößen auf die Entwicklung kognitiver Störungen und dem psychometrischen Gesamtergebnis**

Variabel	p-Wert
Alter	0,126
Anzahl der gelegten Bypässe	0,200
HLM-Zeit	0,789
Operationsdauer	0,379
Studiengruppe (Piracetam vs. Placebo)	<0,0005

**Tabelle 5: Grundmerkmale der Studienpopulation**

Variable	Alle Patienten Mittelwert / Intervall / SD n=120	Piracetam Mittelwert $\mu$ / Intervall / SD n=60	Placebo Mittelwert $\mu$ / Intervall / SD n=60	p-Wert Piracetam vs. Placebo
Alter (Jahren)	62,2 / 43-78 / 8,5	61,5 / 44-78 / 8,4	63,0 / 43-76 / 8,6	0,280
Bypassanzahl	3,1 / 1-6 / 1,0	3,0 / 1-6 / 1,0	3,1 / 1-6 / 1,1	0,391
HLM-Zeit (min)	78,2 / 22-132 / 20,7	76,2 / 33-132 / 19,5	80,1 / 22-120 / 21,8	0,234
OP-Zeit (min)	188,5 / 100-360 / 42,3	191,6 / 120-290 / 38,7	185,5 / 100-360 / 45,6	0,564

## **6 Diskussion**

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, zu überprüfen, ob durch die intraoperative Gabe von 12 Gramm Piracetam im Vergleich zu Placebo eine bessere postoperative kognitive Leistungsfähigkeit zu erreichen ist. Weiterhin sollte geprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem Alter der Patienten, der Dauer der ACB-Operation, der Verweilzeit an der HLM und der Anzahl der angelegten Bypässe in Bezug auf die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit besteht.

Die Ergebnisse weisen auf einen günstigen Effekt von Piracetam auf die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit bei ACB-Operationen mit gleichzeitiger Verwendung der HLM hin.

Weiterhin konnte die bestehende, für die Patienten ungünstige Evidenz gefestigt werden, dass ACB-Operationen mit HLM selbst zu einer postoperativen Verschlechterung psychometrischer Parameter führen. Obwohl sich auch die Piracetam-Gruppe signifikant verschlechterte, war dieses Ausmaß signifikant geringer als in der Placebo-Gruppe.

Weitere Faktoren wie das Alter der Patienten, die Operationsdauer, die Verweilzeit an der HLM und die Anzahl der angelegten Bypässe hatten keinen signifikanten Einfluss auf die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit.

In den folgenden Abschnitten sollen nun die wichtigsten Punkte der Arbeit diskutiert werden, wobei zunächst die Charakteristika der Studienpopulation betrachtet werden.

### **6.1 Charakteristika der Studienpopulation**

In beiden Vergleichsgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf Alter, Geschlecht, Operationsdauer, Verweilzeit an der HLM und Anzahl der angelegten Bypässe.

Während das Alter der Patienten vergleichbar mit anderen randomisierten klinischen Studien war, die sich mit ähnlichen Fragestellungen beschäftigten (BILLOTA 2013, FANG 2014), zeigte sich eine erhebliche Schiefe in der Geschlechterverteilung. Zwar fanden sich in vergleichbaren Studienkollektiven häufig mehr Männer, jedoch

wurde in dieser Arbeit der Frauenanteil unter 1%. Es bleibt also an dieser Stelle bereits festzuhalten, dass die Aussagen dieser Arbeit nahezu ausschließlich auf männliche Teilnehmer zurückzuführen sind. Das ist vor allem deshalb relevant, da dem männlichen Geschlecht unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Zhang et al. ein protektiver Effekt auf die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit bei herzchirurgischen Operationen zugeschrieben wird (ZHANG 2014).

Die aktuelle Datenlage über mögliche Einflussfaktoren auf das kognitive Ergebnis nach ACBS ist allerdings recht kontrovers in Bezug auf mögliche Einflussfaktoren wie Alter, Operationsdauer, Verweilzeit an der HLM und Anzahl der angelegten Bypässe. Während zahlreiche Untersuchungen keinen derartigen Effekt feststellen konnten (SYLVIRIS 1998, TAGGART 1997, DIEGLER 2000, HOLINSKI 2014), finden sich auch widersprüchliche Ergebnisse. Häufig scheint es so, als ob sich pathophysiologisch nachvollziehbare Mechanismen in der Praxis nicht unbedingt bestätigen lassen.

Holinski et al. konnten nachweisen, dass ein erhöhtes Lebensalter mit einem negativen Einfluss auf das kognitive Ergebnis nach ACBS einhergeht (HOLINSKI 2011). Hier könnte vielleicht das mit durchschnittlich 5 Jahren höhere Lebensalter der Studienteilnehmer im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit ein wichtiger Grund für den Unterschied zu dieser Arbeit sein. Womöglich existiert eine gewisse Altersgrenze, ab der postoperative kognitive Defizite augenscheinlich werden. Es könnte daher angenommen werden, dass diese Altersgrenze in der hiesigen Population nicht erreicht wurde, bedenkt man das durchschnittliche Patientenalter von 62 Jahren. Vor dem Hintergrund des demographischen Wandels in den meisten Industriestaaten muss vermutlich dem Patientenalter bei ACBS ein besonderes Gewicht zugesprochen werden, zumal auch festzustellen ist, dass zuletzt das Alter von Patienten mit kardiochirurgischen Operationen stieg und sich dieser Trend vermutlich fortsetzt. Während 1994 23,6 % der Patienten, die am Herzen operiert wurden, älter als 70 Jahre waren (KALMAR 1995), waren es im Jahr 2000 bereits 37 % (MORTASAWI 2003). Nach einer Literaturübersicht von Borowicz et al. wird das Patientenalter als wichtigster Risikofaktor für die Entwicklung einer postoperativen kognitiven Störung angesehen (BOROWICZ 1996). Borowicz et al. können dabei auf ein sehr umfangreiches Patientenkollektiv zurückgreifen. In der Hinsicht bestehen gewissermaßen Einschränkungen in der Aussagefähigkeit der vorliegenden Arbeit. Es gilt als weitgehend gesichert, dass auch das Schlaganfallrisiko während einer kardiochirurgischen Operation mit steigendem Patientenalter zunimmt (ROACH 1996).

Es muss angenommen werden, dass das in dieser Arbeit angewendete neuropsychologische Testverfahren auch kortikale Funktionsstörungen, die z. B. auf ischämischen Schlaganfällen beruhen könnten, miterfasst hat. Daher sollte man für zukünftige Projekte mit vergleichbaren Fragestellungen eine postoperative zerebrale Bildgebung mittels MRT vorschlagen. Hierdurch könnten strukturelle postoperative Veränderungen besser erfasst werden. Zumindest ist allerdings anzumerken, daß kein Patient dieser Studie postoperativ fokale neurologische Ausfälle als Hinweis auf einen Schlaganfall zeigte.

Bezugnehmend auf die Parameter Operationsdauer, Verweilzeit an der HLM und Anzahl der angelegten Bypässe ist zu erwähnen, dass sowohl die Anzahl der Bypässe als auch die Verweilzeit an der HLM in den meisten Fällen direkt proportional zur Operationsdauer stehen. Während die Anzahl der erforderlichen Bypässe direkt von der Erkrankungsschwere des Patienten abhängig ist, bestehen Optimierungsoptionen in Bezug auf zeitliche Parameter, die prinzipiell von den chirurgischen Fertigkeiten als auch von den eingesetzten Techniken abhängen können.

Vielleicht werden aber die Anwendung einer HLM per se oder auch die Verweildauer an einer HLM selbst als Risiko für die Entwicklung kognitiver Defizite überschätzt. Als Beleg hierfür könnten die Ergebnisse von Williams-Russo et al. aufgeführt werden. Er und seine Kollegen verglichen das kognitive Outcome bei Patienten nach Bypass-Operationen mit HLM mit Patienten, die totalen Kniegelenkersatz behielten. Eine Woche nach dem Eingriff und sechs Monate später war das Ausmaß der postoperativen kognitiven Störungen in beiden Gruppen nahezu identisch (WILLIAMS-RUSSO 1996). Da Knieoperationen bekanntermaßen ohne die Anwendung der HLM durchgeführt werden, muss auch ein möglicher toxischer Effekt auf Hirnfunktionen durch eine Operation selbst und natürlich auch durch die Anwendung von Anästhesie und Muskelrelaxation diskutiert werden. Der Einfluss beider Substanzgruppen wird bereits seit längerer Zeit auch für das Eintreten von kognitiven Defiziten nach kardiochirurgischen Eingriffen diskutiert (SELNES 1999).

Während die in der Einleitung zur Arbeit dargestellten pathophysiologischen Gesichtspunkte einen direkten Zusammenhang zwischen den zeitlichen Parametern und den postoperativen kognitiven Einbußen annehmen lassen, konnte die vorliegende Arbeit diesen Zusammenhang nicht bestätigen. Dieses Ergebnis mag zunächst irritieren, bedenkt man doch, dass durch eine verlängerte Anwendung der

HLM das Risiko für zerebrale Embolien erhöht sein dürfte. Zudem würde man annehmen, dass durch das länger modifizierte Strömungsverhalten sowie eine potentiell erhöhte Anzahl an transienten Hypotensionen und Hypoxien ein ungünstiger Einfluss auf die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit provoziert werden könnte. Es deutet sich an, dass die Dauer der Anwendung der HLM nicht ausreichend unterschiedlich bei den Patienten war, um einen relevanten Einfluss auf das Gesamtergebnis haben zu können. Als weiterer Grund könnte eine zu niedrige Fallzahl vorliegen. Möglicherweise minimiert auch der technische Fortschritt der letzten Jahre den Einfluss der zeitlichen Größen.

Dennoch wäre am ehesten ein Einfluss durch die Verweilzeit an der HLM zu erwarten gewesen, berücksichtigt man die Untersuchungen über das zunehmende Ausmaß der zerebralen Mikroembolien im Rahmen der Anwendungsdauer einer HLM (BROWN 2000). Vielleicht ist jedoch aufgrund modernisierter Membransysteme in den HLM von einer insgesamt reduzierten Mikroembolierate auszugehen. Berücksichtigt man, dass die Mikroembolierate am höchsten zum Zeitpunkt der Mobilisation der Aortenklammer während der Operation ist (SCHWARZ 2011), könnte in diesem Zusammenhang die restliche Verweilzeit an der HLM weniger relevant für die weitere Entwicklung von kognitiven Defiziten sein. Ebenso treten Hypotensionen und daraus resultierende potentielle Hypoxien eher zu ganz bestimmten Zeitpunkten beispielsweise beim Anschluß der HLM oder bei gewollten Low-Flow Manuevern auf. Es könnte daher angenommen werden, dass während dieser Zeitpunkte der entscheidende negative Einfluss auf die Entwicklung kognitiver Defizite besteht und der Parameter Gesamtverweildauer an der HLM somit in den Hintergrund tritt. Ein gleichzeitiges Erfassen von zerebralen hypotensiven und hypoxischen Episoden, aber auch die Messung von Mikroemboliesignalen in Projektion auf die Arteria cerebri media könnten hier Abhilfe schaffen und sollten für ein optimiertes Studienprotokoll bedacht werden. Wie jedoch bereits in der Einleitung erwähnt, ist die klinische Bedeutung von Mikroembolien umstritten, auch wenn in der DWI-Bildgebung entsprechende zerebrale Läsionen nachweisbar sind (MCDONAGH 2014). In Bezug auf die Haupthypothese war es aufgrund der Randomisierung der Patienten vorteilhaft, dass sich die Parameter Alter, Geschlecht, Operationsdauer, Verweilzeit an der HLM sowie Anzahl der angelegten Bypässe in der Piracetam- und Placebo-Gruppe nicht relevant unterschieden.

Im folgenden Abschnitt werden nun die Ergebnisse zur Fragestellung, ob die Reduktion des kognitiven Leistungsabfalls bei ACBS mit HLM durch die Verwendung von Piracetam beeinflusst werden kann, diskutiert.

## *6.2 Protektion vor postoperativen kognitiven Defiziten durch Piracetam*

Der genaue Wirkmechanismus von Piracetam ist nicht bekannt. Dennoch deutet die Datenlage (LAGERGREN 1974, SALETU 1995, ÜBELHACK 2003) einen womöglich vorteilhaften Effekt von Piracetam bei ACBS mit künstlichem kardiopulmonalen Bypass an. Neben günstigen Einflüssen auf die cholinerge Neurotransmission bestehen wahrscheinlich auch günstige Effekte auf die Mikrozirkulation von Thrombozyten und Erythrozyten (VERNON 1991, WINNICKA 2005).

Aufgrund der kurzen HWZ kann angenommen werden, dass günstige Effekte auf die cholinerge Neurotransmission passager sind.

Die vorliegende Studie beschreibt günstige Effekte auf die Kognition drei Tage nach der intraoperativen Anwendung von Piracetam. Damit reiht sich diese Arbeit in vorherige Untersuchungen (UEBELHACK 2003, SZALMA 2006), aber auch in neuere Arbeiten (HOLINSKI 2011) ein.

Wie in der Einleitung aufgeführt, treten postoperative kognitive Leistungsstörungen, insbesondere bei ACB-Operationen mit Verwendung der HLM, häufig auf (NEWMAN 2001). Die Anwendung der HLM ist immer noch ein wichtiges Element in der ACB-Operation und ist in der überwiegenden Anzahl dieser Operationen nicht wegzudenken.

Geht man davon aus, dass die Verbesserung der cholinergen Transmission kurz anhaltend ist, muss vermutlich ein bedeutender Piracetam-Effekt auf der verbesserten Mikrozirkulation durch diese Substanz beruhen. Letztendlich ist also ein multifaktorieller Einfluss von Piracetam anzunehmen, wobei auch unbekannte Effekte vorliegen können. Es bestehen so zum Beispiel Wechselwirkungen von Piracetam mit Membranphospholipiden, wodurch eine protektive Verbesserung einer reduzierten Membranfluidität erreicht werden könnte (WINNICKA 2005). Noch sind diese Effekte jedoch kaum erforscht.

Sollte es sich bestätigen, dass Piracetam die kurzfristig nach ACBS beobachteten kognitiven Defizite verbessert, würden sich hieraus Vorteile im Sinne einer verkürzten

Krankenhausverweildauer und möglicherweise einem frühzeitigeren Profitieren von rehabilitativen Maßnahmen bei weniger stark reduziertem kognitiven Niveau ergeben.

Andererseits ist bekannt, dass postoperative Störungen der Kognition auch mit einem über mehrere Monate anhaltenden reduzierten kognitiven Status assoziiert sind (SACZYNSKI 2012).

Eine unmittelbar postoperativ beobachtete neurokognitive Leistungseinbuße scheint dabei ein wichtiger Prädiktor für die kognitive Funktion nach fünf Jahren zu sein (NEWMAN 2001). Zusammenfassend bessern sich diese kognitiven Störungen in den ersten sechs Monaten nach der Operation kurzfristig, verschlechtern sich aber auf längere Sicht erneut. Diesbezüglich dürfte eine postoperative Untersuchung auch prognostisch aussagekräftig sein, allerdings wäre es wünschenswert, die Validität dieser Aussage auch in unserer Studie noch einmal nach sechs Monaten sowie nach fünf Jahren zu überprüfen.

Im Hinblick auf längere Zeit anhaltende positive Effekte von Piracetam ist allerdings wenig bekannt. Ein zehn Tage anhaltender Effekt konnte für Piracetam in einer Untersuchung von 250 Kindern, welche sich einer Allgemeinanästhesie unterziehen mussten, nachgewiesen werden. Eine einmalige intraoperative Gabe von 30 mg Piracetam i.v./kg KG reduzierte die kognitive Dysfunktion im Vergleich zu Placebo (FESENCO 2009).

Zu mit der vorliegenden Arbeit vergleichbaren Ergebnissen kam auch eine ungarische Studiengruppe um Szalma (SZALMA 2006). Beachtenswert bei dieser Studie ist der bis zu sechs Wochen postoperativ dokumentierte günstige Effekt auf die kognitiven Defizite sowie auch die Tatsache, dass – in der vermutlich vulnerabelsten Phase – kontinuierlich Piracetam zugeführt wurde. Szalma et al. applizierten dabei sowohl vor als auch nach der Operation Piracetam. 150 mg Piracetam i.v./kg KG (bis max. 12 g) wurde am präoperativen Tag gegeben, gefolgt von 75 mg Piracetam i.v./kg KG vor und während des Eingriffs und weiteren bis zu 12 g Piracetam pro Tag für sechs Wochen. Durch dieses Therapieregime konnte auch noch nach sechs Wochen ein Effekt der Behandlung festgestellt werden. Als nachteilig wird in dieser Studie angesehen, dass es bei diesem komplexen Studiendesign zu Unregelmäßigkeiten in der Verum-Gruppe in Bezug auf Präparatdosierung und Anwendungsdauer kam (FANG 2014). Die Studie von Szalma

et al. würde daher im Hinblick auf die Bewertung der Aussagefähigkeit auch keine Bestbewertung auf der Newcastle-Ottawa-Scale erhalten und unterscheidet sich somit, betrachtet man das Studiendesign, von der vorliegenden Arbeit.

Weitgehend unbeeinflusst, auch noch nach bis zu fünf Jahren, sollen exekutive Funktionen, aber auch auch die Funktion *Attention* (Aufmerksamkeit) sein. Bei der Funktion *Attention* wurden die Symboldiskrimination und konzentriertes Arbeiten in unserem Testverfahren geprüft. Sowohl die Piracetam- als auch die Placebo-Gruppe verschlechterten sich postoperativ signifikant. Lediglich für diesen Untertest konnte kein signifikanter Effekt durch Piracetam festgestellt werden. Obwohl es eine signifikante Verschlechterung zwischen prä- und postoperativ gab, scheint dieser Parameter relativ robust gegen einen möglichen protektiven Effekt von Piracetam zu sein. Das haben bereits Selnes et al. festgestellt, als sie den Spontanverlauf über bis zu fünf Jahre nach ACBS beobachteten (SELNES 2001). Die Ursachen hierfür sind unklar. Vielleicht spielt auch die Art des Testverfahrens eine Rolle. Eine Meta-Analyse, welche sowohl die Daten von Übelhack (UEBELHACK 2003) als auch die Publikation von Holinski (HOLINSKI 2008) einbezieht, stellt fest, dass kein Effekt auf den Parameter *Attention* durch eine Behandlung mit Piracetam während einer ACBS mit HLM vorhanden ist.

Vergleicht man die Arbeit von Übelhack mit der vorliegenden, fällt auf, dass insgesamt und in allen Untertests der Piracetam-Effekt auf die Verringerung der postoperativen kognitiven Defizite in der Studie von Übelhack stärker ausgeprägt war (FANG 2014). Der Unterschied ist jedoch eher gering. Gleichzeitig muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass der hohe signifikante Unterschied zwischen den Gesamtergebnissen der Piracetam- und Placebo-Gruppe vor allem auf den Untertests S1 (*Immediate pictured object recall*), S2 (*Delayed pictured object recall*) und S4 (*Immediate word recall*) beruht. Die Untertests S3 (*Delayed picture recognition*) und S5 (*Interference*) waren zwar ebenfalls signifikant, würden aber einer Bonferroni-Korrektur nicht standhalten.

Negative Studienergebnisse, welche nicht für einen positiven Effekt von Piracetam auf die Kognition sprechen, liegen für die Krankheitsbilder bzw. Eingriffe Down-Syndrom (LOBAUGH 2001), Entzugssyndrom bei Kokainabhängigkeit (KAMPMAN 2003) und für Patienten, welche am offenen Herzen operiert wurden, (HOLINSKI 2011) vor. In dem zuletzt zitiertem RCT von Holinski et al. konnte in einem Kollektiv von Patienten, die sich überwiegend einem biologischen Aorten- oder Mitralklappenersatz



unterzogen, kein günstiger Effekt von Piracetam im Vergleich zu Placebo nachgewiesen werden.

Die Autoren um Holinski machen hierfür zwei Faktoren verantwortlich. Zum einen gehen sie davon aus, dass die ähnlich zu dieser Studie durchgeführte Einmalgabe von Piracetam nicht ausreichend aktiv ist. Zum anderen wiesen sie auf im Vergleich zur ACBS andere potentiell die Hirnfunktionalität schädigende Faktoren wie vermehrte Luftembolien und Embolien von biologischem Material beim eigentlichen Klappenersatz hin (HOLINSKI 2011).

### *6.3 Vorschläge für zukünftige Studien zur Überprüfung der kognitiven Funktion nach kardiochirurgischen Bypass-Operationen*

Trotz der offenen Einschlusskriterien im Hinblick auf das Geschlecht der Probanden wurden nahezu ausschließlich Männer eingeschlossen. Die Aussagen dieser Studie sind daher nur äußerst eingeschränkt auf das weibliche Geschlecht zu beziehen. In zukünftigen Studien sollte der Frauenanteil höher sein. Zudem wäre ein Einschluss von vermehrt älteren Patienten ebenfalls sinnvoll, da diese stärker unter zerebrovaskulären Erkrankungen und Diabetes mellitus leiden (MCDONAGH 2014).

Wie wichtig die perioperative Erfassung von Hyperglykämien ist, zeigte eine kürzlich erschienene Arbeit von Zhang et al. (ZHANG 2014). Es konnte demonstriert werden, dass eine an den Blutzucker adaptierte Insulintherapie das klinische Ergebnis nach einer kardiochirurgischen Operation verbessert. Zudem scheinen auch Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus, die perioperative Merkmale einer stressinduzierten Hyperglykämie aufweisen, zu profitieren. Auch wenn es sich bei diesen Patienten um vorübergehende Hyperglykämien handelt, scheinen sie ein schlechteres kognitives Ergebnis nach einer Herzoperation aufzuweisen (ZHANG 2014). Bezugnehmend auf unser Studiendesign erscheint der Ausschluss von Patienten mit bekanntem Diabetes mellitus somit wenig sinnvoll. Im Nachhinein wäre ein engmaschiges Erfassen der perioperativen Blutzuckerwerte sinnvoll gewesen, da eine Beeinflussung auf die POCDs wahrscheinlich erscheint und Ergebnisse hierfür korrigiert werden müssten.

Weiterhin erhärten sich die Hinweise, dass sich auch ein höheres prämorbidese Bildungsniveau auf postoperative kognitive Defizite auswirkt. Dabei sollen sich höher

gebildete Patienten besser von postoperativen kognitiven Defiziten erholen (NEWMAN 2000).

In den letzten Jahren mehren sich zudem die Hinweise, dass adipöse Patienten zwar häufiger kardiozerebrovaskuläre Krankheitsbilder und -komplikationen entwickeln, jedoch scheint das Ergebnis nach den krankheitsbedingten Ereignissen günstiger zu sein als bei Vergleichsgruppen mit Normalgewicht (ROMERO-CORRAL 2006, KUNTE 2014).

In einem größeren optimierten RCT sollten also auch vaskuläre Hochrisikopatienten mit höherem Alter und metabolischem Syndrom eingeschlossen werden, um ein realistisches Abbild einer Patientenpopulation darzustellen, die sich einer ACBS unterziehen muss. Sollten sich auch in derartigen Patientenkollektiven günstige Effekte von Piracetam bestätigen, könnte ein routinemäßiger Einsatz von Piracetam bei ACBS wahrscheinlicher werden. Hierzu bedarf es aber auch multizentrischer RCTs, bei denen somit auch geographische Unterschiede der Patientenpopulationen und letztendlich auch das Vorgehen anderer Operationsteams Einfluss nehmen. Hierdurch könnte ein populationsbezogenes Bias reduziert und das Konfidenzintervall verbreitert werden. Diese Vorschläge decken sich mit Publikationen über diese Thematik (COLUCCI 2012, FANG 2014) und gehen teilweise darüber hinaus.

Nicht unberechtigt erscheint auch die Suche nach weiteren, nicht nur psychometrischen Testoptionen. Die hier angewandte Testbatterie zeichnet sich durch das geringe Ausmaß der postoperativen Belastung des Patienten, ihre kurze Dauer und gute Durchführbarkeit bei postoperativ noch meist mobilitäts-eingeschränkten Patienten aus. Zudem ist der Test selbst relativ gering untersucherabhängig, erfordert eine lediglich geringe Mobilität des Patienten, und die Lerneffekte bei Mehrfachanwendung sind eher gering (KIM 1993). Am ehesten erscheint eine Kombination mit gängigen Lebensqualitäts- und Mobilitätsvalidierungsskalen am sinnvollsten, da diese Parameter sehr patientenzentriert sind. Der Nachteil bestünde sicherlich in der erhöhten Subjektivität, aber auch medikamentenmodifizierende Aspekte hätten einen höheren Einfluss. So würde sich vermutlich ein postoperativer opiatbehandelter schmerzfreier Patient sicher wohler fühlen, als es eine objektivere Einschätzung seines Gesundheitszustandes ergeben würde. Andererseits können postoperativ sedierende Medikamenteneffekte, zum Beispiel bei kombinierter Hepato- und Nephropathie oder diverse Wechselwirkungen aufgrund von Begleitmedikationen, selten sicher ausgeschlossen werden und somit

bei Aufmerksamkeits- und Konzentrationstestungen einen entsprechenden Einfluss ausüben.

Häufig wird im Zusammenhang mit den nach einer ACBS beobachteten kognitiven Störungen von den so genannten *postoperative cognitive deficits* (POCDs) bzw. von einer postoperativen kognitiven Dysfunktion gesprochen (NEWMAN 2006, RUNDSHAGEN 2014). Eines der wesentlichen Merkmale dieser Störungen ist es, dass es sich nicht um reine fokal-neurologische Störungen, wie sie etwa durch ischämische Schlaganfälle oder intrazerebrale Blutungen bedingt sein können, handeln darf (NEWMAN 2006, McDONAGH 2014). Im Einzelfall kann es schwierig sein, rein klinisch zu differenzieren, ob es sich bei einer postoperativen neuen Störung der Kognition um ein typisches POCD oder vielleicht um eine fokal-neurologische Störung im Sinne einer Wernicke-Aphasie bei linkshemisphärischem embolischen Schlaganfall in der Inselregion handelt. Es wäre also zu fordern, dass zumindest bei einer klinisch unsicheren Ätiologie der neu aufgetretenen kognitiven Defizite eine zerebrale Bildgebung z. B. mittels MRT erfolgen sollte.

Zusätzlich ist es auch nicht vorteilhaft, dass keine einheitlichen Diagnosekriterien existieren, wann eine POCD vorliegt. Hierdurch wird sicherlich auch die Vergleichbarkeit von Studienergebnissen eingeschränkt (FANG 2014).

Weiterhin könnte eine Kombination mit weitgehend untersucher- und patientenunabhängigeren Testverfahren von Vorteil sein. Dabei ist die meist postoperativ eingeschränkte Mobilität der Patienten zu berücksichtigen. Damit steht eine der wichtigsten Anforderungen an mögliche Testverfahren fest. Die Untersuchung muss zum Patienten! Gut direkt am Patientenbett durchführbare Untersuchungen sind hierbei die EEG und die EP. Insbesondere die Erfassung von Amplituden und Latenzen von überwiegend kortikalen Potentialen nach akustischer und visueller Stimulation scheint Rückschlüsse auf gestörte kognitive Prozesse zuzulassen (AYTAJ Z 2009). Diese Verfahren werden vermutlich durch noch nicht ganzheitlich anerkannte Reproduzierbarkeit und vermutlich durch Medikamenteneffekte in ihrer Aussagekraft eingeschränkt.

Der Einsatz von labortechnischen Biomarkern scheint gegenwärtig für eine breitere Anwendung zur Fahndung nach kognitiven Funktionsstörungen nicht ausreichend ausgereift, um eine prinzipielle Empfehlung zur Anwendung geben zu können. Prinzipiell wären sicherlich biochemische Marker geeignet, die einen Schaden an neuronalen Strukturen anzeigen wie Protein S100 oder neuronenspezifische

Enolase. Dennoch sollte insbesondere die Spezifität der Ergebnisse reduziert sein (AYTAJ Z 2009).

#### *6.4 Weitere Substanzen und Maßnahmen, um das Entstehen von kognitiven Funktionsstörungen nach kardiochirurgischen Bypass-Operationen zu reduzieren*

Nach aktuellem Stand existiert keine therapeutische Option, um POCDs nach kardiochirurgischen Operationen vollständig zu verhindern (FANG 2014). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich ebenfalls eine Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Vergleich zum präoperativen Niveau. Diese Verschlechterung war jedoch unter Piracetam signifikant geringer.

In den vergangenen Jahren erfolgte eine intensive Erforschung von Substanzen und Interventionen auf ihre Auswirkung im Bezug auf POCDs.

Die anfängliche Euphorie für Substanzen wie Remacemide, Pexelizumab, S-(+)-Ketamin und Dexamethasone konnten nicht erfüllt werden (FANG 2014, OTTENS 2014). Widersprüchliche Daten existieren für Oxiracetam und die so genannten Cholin-Vorläufersubstanzen Lecithin, Citicolin und Gliatilin (COLUCCI 2012).

Eine positive Evidenz liegt für Lidocain, Pentoxifyllin und heparinbeschichtete Pumpsysteme vor (WANG 2002, BAHLMANN 2006, MONGERO 2001).

Wang et al. konnten bei Patienten mit ACBS nachweisen, dass bei perioperativ mit Lidocain behandelten Patienten POCDs in nur 18 % der Fälle auftraten – im Vergleich zu 40 % bei Placebo (WANG 2002). Nach perioperativem Einsatz von Pentoxifyllin konnten Bahlmann et al. 48 Stunden nach ACBS eine Verbesserung in mehreren kognitiven Tests. Zudem waren affektive Befindlichkeiten günstiger. Unter heparinbeschichteten Pumpsystemen war ein positiver Effekt auf kognitive Parameter nicht nur fünf Tage, sondern sogar bis zu sechs Wochen postoperativ nachweisbar (MONGERO 2001). Die Anwendung derartiger Systeme scheint sich zunehmend zu verbreiten.

Möglicherweise stellen Kombinationsverfahren, wie zum Beispiel eine doppelte Thrombozytenfunktionshemmung mit Aspirin und Clopidogrel mit Piracetam, eine verheißungsvolle Therapieoption dar.

Kürzlich konnten Holinski et al. mit fast einhundert Probanden belegen, dass eine perioperative Einnahme von Aspirin und Clopidogrel während einer ACBS mit HLM

verglichen mit einer einfachen Thrombozytenfunktionshemmung zu einem geringen Ausmaß der frühen postoperativen kognitiven Störungen führt (HOLINSKI 2014). Da keine postoperativen fokalneurologischen Syndrome, epileptischen Anfälle oder Bewusstseinsstörungen beobachtet wurden, könnte man annehmen, dass die Rate von intrakraniellen Blutungen nicht erhöht war. Eine postoperative Kontrollbildgebung hätte vermutlich die Aussagefähigkeit in der Hinsicht erhöhen können.

Da insbesondere die An- und Abklemmphase der HLM mit einer erhöhten Mikroembolierate einhergeht (SCHWARZ 2011) und vermutlich ein gewisser Anteil der Embolien von arteriosklerotisch veränderten herznahen Arterien stammt, könnten plaquestabilisierende Therapieoptionen mit zum Beispiel Statinen einen günstigen Zusatzeffekt bewirken. Hier könnten die von der Cholesterinsenkung unabhängigen, so genannten pleiotropen Effekte eine Rolle spielen (KUNTE 2007). Ohnehin besteht eine Evidenzlevel-A-Empfehlung, dass Statine perioperativ bei ACBS gegeben werden sollten, um das perioperative Schlaganfallrisiko zu senken (HILLIS 2011). Ob eine kurzfristige Statintherapie möglicherweise mit einer reduzierten Inzidenz von POCDs einhergeht, bleibt zu prüfen. Verunsicherungen existieren jedoch aufgrund einer FDA-Warnung, dass durch die längerfristige Einnahme von Statinen, insbesondere bei älteren Patienten, ein erhöhtes Risiko für eine Abnahme der kognitiven Leistungsfähigkeit birgt. Dem widerspricht die AHA, die keine Risiken für die Entwicklung einer kognitiven Funktionsstörung oder Demenz aufgrund der aktuellen Datenlage sicher identifizieren kann (RALEY 2014). Zu beachten ist jedoch, dass ein Absetzen einer Statintherapie kurz nach einer ACBS mit einer erhöhten Mortalität einhergehen kann (COLLARD 2006).

Vielversprechend erscheinen auch nicht-pharmakologische Ansätze. So existieren Daten über ein kognitives Trainingsprogramm, welches andeutet, dass hierdurch Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsfunktionen besser wiedererlangt werden können (DE TOURNAY-JETTÉ 2012).

## **8 Literaturverzeichnis**

- 1) Al-Ruzzeh S, George S, Bustami M, et al. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;332:1365-1365

- 2) Alston RP. Pumphead – or not! Does avoiding cardiopulmonary bypass for coronary artery bypass surgery result in less brain damage? *Br J Anaesth.* 2005;94:699-701
- 3) Arrowsmith JE, Harrison MJG, Newman SP. Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass. A randomized trial of remacemide during coronary artery bypass in 171 patients. *Stroke.* 1998;29:2357-2362
- 4) Ascione R, Lloyd CT, Underwood MJ, et al. On-Pump versus off-pump coronary revascularization. Evaluation of renal function. *Ann Thorac Surg.* 1999;68:493-498
- 5) Bahlmann L, Weber C, Heinrichs G, et al. The effect of pentoxifylline on cognitive dysfunction and mood state after open coronary revascularisation while using the heart-lungmachine. *Anaesth Intensivmed.* 2006;47:255-263
- 6) Bainbridge D, Martin J, Cheng D. Off pump coronary artery bypass graft surgery versus conventional coronary artery bypass graft surgery: a systematic review of the literature. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 2005;9:105-11
- 7) Bedford PD. Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people. *Lancet* 1955; 269:259-63
- 8) Biedler A, Juckenhofel S, Feisel C, et al. Cognitive impairment in the early postoperative period after remifentanil-propofol and sevoflurane-fentanyl anesthesia. *Anaesthesist.* 2000;49:286-290
- 9) Börgermann J, Kuss O, Hakim K, et al. Reduktion von perioperativer Letalität und Morbidität in der Koronarchirurgie mit Clampless-off-pump-Technik. *Z Herz-Thorax-Gefäßchir.* 2011;25:6-12
- 10) Bokeriia LA, Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Brain Research Review.* 2005;15:266-274
- 11) Böttcher W, Schäfer K, Gibbon JH. *Kardiotechnik.* 2003;12:78-80.
- 12) Brown P, Steiger MJ, Thompson PD, et al. Effectiveness of Piracetam in Cortical Myoclonus, *Mov. Disord.* 1993;8:63-68

- 13) Brown WR, Moody DM, Challa VR, et al. Longer Duration of cardiopulmonary Bypass is associated with greater Numbers of cerebral Microemboli. *Stroke*. 2000;31:707-713
- 14) Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA, et al. Neuropsychologic change after cardiac surgery: A critical review. *J Cardiothor Vasc Anesth*. 1996;10:105-112
- 15) Bruckenberger, Bericht des Krankenhausausschusses der Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamten (AGLMB) zur Situation der Herzchirurgie 1988 in der Bundesrepublik Deutschland, Entwurf vom 30.10.1989
- 16) Chernov VI, Efimova NY, Efimova IY. 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
- 17) Clark RE, Brillman J, Davis DA, et al. Microemboli during Coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1995;109:249-258
- 18) Collard CD, Body SC, Shernan SK, Wang S, Mangano DT, and the Multicenter Study of Perioperative Ischemia (MCSPI) Research Group, Inc, and the Ischemia Research and Education Foundation (IREF) Investigators. Preoperative statin therapy is associated with reduced cardiac mortality after coronary artery bypass graft surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;132:392-400
- 19) Colucci L, Bosco M, Ziello AR, Amenta RRF, Fasanaro AM. Effectiveness of nootropic drugs with cholinergic activity in treatment of cognitive deficit: a review. *Journal of Experimental Pharmacology* 2012;4:163-172
- 20) Deutscher Herzbericht 2013 (25. Bericht), Deutsche Herzstiftung (Hg.), Frankfurt a. M., Dez. 2013
- 21) Diegeler A, Hirsch R, Schneider F. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg*. 2000;69:1162-1166
- 22) Dodds C, Allison J. Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *Br J Anaesth*. 1998;81:449-462

- 23) Fang Y, Qui Z, Hu W. et al. Effect of piracetam on the cognitive performance of patients undergoing coronary bypass surgery: A meta-analysis. *Experimental Therapeut Med* 2014;7:429-434
- 24) Fouad-Tarazi F, Feldschuh JD. Cognitive Outcomes Following Cardiopulmonary Bypass, American Medical Association, *JAMA*. 2002;287:3077-3079
- 25) Gallinat J, Moller HJ, Hegerl U. Piracetam in anesthesia for prevention of postoperative delirium. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1999;34:520-527
- 26) Gibbon JH. Application of a mechanical heart and lung apparatus to cardiac surgery. *Minnesota Medicine*. 1954;37:171-187
- 27) Gibson GE, Pulsinelli W, Blass JP, et al. Brain dysfunction in mild to moderate hypoxia. *Am J Med*. 1981;70:1247-1254
- 28) Gößwald A, Schienkiewitz E, Nowossadeck M.A. Bundesgesundheitsbl Prävalenz von Herzinfarkt und koronarer Herzkrankheit bei Erwachsenen im Alter von 40 bis 79 Jahren in Deutschland. Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1)A. 2013;56:650-655
- 29) Gummert JF, Funkat A, Krian A. Cardiac surgery in Germany during 2004: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2005;53:391-9
- 30) Grieco C, d'Hollosy M, Culliford AT, et al. Evaluating neuroprotective agents for clinical 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;27:858-874
- 31) Grau M, Montero JL, Balasch J. Effect of piracetam on electrocorticogram and local cerebral glucose utilization in the rat. *Gen Pharmacol*. 1987;18:205-211
- 32) Gruvstad M, Kebbon L, Lov BA. Changes in mental functions after induced hypotension. *Acta Psychiatr Scand Suppl*. 1962;163:1-112



- 33) Gouliaev AH, Senning A. Piracetam and other structurally related nootropics. *Brain Res Brain Res Rev.* 1994;19:180-222
- 34) Hartmann GS, Yao GS, Bruefach M. Severity of aortic atheromatous disease diagnosed by transesophageal echocardiography predicts stroke and other outcomes associated with coronary artery surgery: A prospective study. *Anesth Analg.* 1996;83:701-8
- 35) Hermann WM, Kern U. Nootropika: Wirkung und Wirksamkeit. *Nervenarzt.* 1987;58:358-364
- 36) Hillis LD, Smith PK, Anderson JL, et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;124:652-735.
- 37) 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
- 38) Holinski S, Claus B, Alaaraj N, et al. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing open heart surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011;17:137-42
- 39) Holinski S, Claus B, Barajas T, et al. Cerebroprotective effect of preoperativ dual antiplatelet therapy in patients undergoing coronary bypass surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014;20:38-43
- 40) Howson CP, Reddy KS, Ryan TJ. Control of cardiovascular diseases in developing countries: Research, Development and Institutional strengthening. Committee on Research, Development and Institutional strengthening for control of cardiovascular diseases in developing countries, Board on International Health, Institute of Medicine. Washington DC: National Academy Press. 1998
- 41) Itil T, Fink M. Anticholinergic drug-induced delirium: experimental modification, quantitative EEG and behavioral correlations. *J Nerv Ment Dis.* 1966;143:492-507
- 42) Kalmar P, Irrgang E. Cardiac surgery in Germany during 1994. *Thorac. Cardiovasc Surgeon.* 1995;43:181-183

- 43) Kampman k, Majewska MD, Tourian K et al. A pilot trial of Piracetam and ginkgo biloba for treatment of cocaine dependence. *Addict Behav* 2003;28:437-48
- 44) Kim YS, Nibbelink DW, Overall JE. Factor structure and scoring of the SKT test battery. *J Clin Psychology* 1993;49:61-71
- 45) Kunte H. Der Einfluss von Statinen auf das Ausmaß der Makrophageninfiltration und die MMP-9-Expression in humanen-arteriosklerotischen Plaques in der Arteria carotis interna. Humboldt-Universität zu Berlin. 2007:40-68
- 46) Kunte H. Adipositas und deren Bedeutung für ausgewählte neurologische Erkrankungen. Medizinische Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin. 2014:6-14
- 47) Lagergren K, Levander S. A double-blind study on the effects of piracetam upon perceptual and psychomotor performance at varied heart rates in patients treated with artificial pacemakers. *Psychopharmacologia*. 1974;39:97-104
- 48) Lamy A, Devereaux PJ, Prabhakaran D, et al., and the CORONARY Investigators. Off-pump or on-pump coronary-artery bypass grafting at 30 days. *N Engl J Med* 2012;366:1489-97
- 49) Larsen R. Anästhesie: Extrakorporale Zirkulation. München: Urban und Schwarzenberg. 1999:1156-1164
- 50) Liebold, A. Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolisation. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006;131:268-274
- 51) Lobaugh NJ, Karaskov V, Rombough V, et al. Piracetam therapy does not enhance cognitive functioning in children with Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001;155:442-448.
- 52) Mack MJ, Pfister A, Bachand D, et al. Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:167-73

- 53) Mazzei V, Naso G, Salamone G, et al. Prospective Randomized Comparison of Coronary Bypass Grafting With Minimal Extracorporeal Circulation System (MECC) Versus Off-Pump Coronary Surgery. *Circulation*. 2007;116:1761-7
- 54) McDonagh DL, Berger M, Mathew JP, Graffagnino C, Milano CA, Newman MF. Neurological complications of cardiac surgery. *Lancet Neurol* 2014;13:490-502
- 55) Mongero LB, Beck JR, Manspeizer HE, et al. Cardiac surgical patients exposed to heparin-bonded circuits develop less postoperative cerebral dysfunction than patients exposed to non-heparin-bonded circuits. *Perfusion* 2001;16:107-111
- 56) Mortasawi A, Arnrich B, Rosendahl U, et al. Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie. Impact of age on postoperative events and mortality in cardiac surgery. *Herz*. 2003;28:429-36
- 57) Newman MF, Kirchner JL, Philippsbute B, et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med*. 2001;344:395-402
- 58) Newman MF, Grocott HP, Mathew JP, et al. Report of the Substudy assessing the impact neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac Surgery. *Stroke*. 2001;32:2874-81
- 59) Newman MF. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet*. 2006;368:694-703
- 60) Nickolson VJ, Wolthuis OL. Effect of the acquisition-enhancing drug piracetam on rat cerebral energy metabolism: comparison with naftidrofuryl and methamphetamine. *Biochem Pharmacol*. 1976;25:2241-2244
- 61) Obeso JA, Artieda J, Quinn N, et al: Piracetam in Treatment of different types of myoclonus. *Clin. Neuropharmacol*. 1988;11:529-536
- 62) Ottens TH, Dieleman JM, Sauër AM, et al. Effects of dexamethasone on cognitive decline after surgery: a randomized clinical trial. *Anesthesiology* 2014;121:492-500

- 63) Parolali A, Alamanni F, Polvani G, et al. Metaanalysis of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary artery bypass graft patency. *Ann Thorac Surg.* 2005;80:2121-5
- 64) Philipp A, Schmidt FX, Foltan M, et al. Miniaturisierte extrakorporale Kreislaufsysteme, Erfahrungsbericht aus über 1000 Anwendungen, *Kardiotechnik.* 2006;1:3-8
- 65) Platt D, Muhlberg W, Rieck W. The Effect of Age on clinical pharmacokinetics of Piracetam. *Arzneimittelforschung.* 1985;35:533-535
- 66) Puskas JD, Wright CE, Ronson RS, et al. Clinical outcomes and angiographic patency in 125 consecutive off-pump coronary bypass patients. *Heart Surg Forum.* 1999;2:216-21
- 67) Raja PV, Blumenthal JA, Doraiswamy PM. Cognitive deficits following coronary artery bypass grafting prevalence, prognosis, and therapeutic strategies. *CNS Spectrums.* 2004;9:763-772
- 68) Raley K, Hutchison AM. Statin use and cognitive changes in elderly patients with dementia. *Consult Pharm* 2014;29:487-489
- 69) Roach GW, Kanchuger M, Mangano CM, et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335:1857-63
- 70) Rollason WN, Robertson GS, Cordiner CM, et al. A comparison of mental function in relation to hypotensive and normotensive anaesthesia in the elderly. *Br J Anaesth.* 1971;43:561-566
- 71) Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006;368:666-78
- 72) Royston D. Systemic inflammatory responses to surgery with cardiopulmonary bypass. *Perfusion.* 1996;11:177-189
- 73) Rundshagen I. Postoperative kognitive Dysfunktion. *Dtsch Arztebl Int* 2014;111: 119-25.

- 74) Saczynski JS, Marcantonio ER, Quach L, et al. Cognitive trajectories after postoperative delirium. *N Engl J Med* 2012;367:30-39.
- 75) Saletu B, Hitzenberger G, Grunberger J, et al. Double-blind, Placebo-controlled, pharmacokinetic and dynamic studies with 2 new formulations of Piracetam (infusion and sirup) unter hypoxia in man. *Int. J.Clin. Pharmacol.* 1995;33:249-262.
- 76) Schwarz N, Schönburg M, Kastaun S, et al. Kognitive Störungen nach kardiochirurgischen Eingriffen, *Nervenarzt.* 2011;82:190-197
- 77) Schwarz N. Neuropsychologische Effekte der Koronararterienbypass-Operation unter Einsatz von Mikroembolie-Filtern, In FB 06 Psychologie und Sportwissenschaft 2009. Justus-Liebig-Universität Gießen, Gießen
- 78) Statistische Bundesamt 2013, [www.destatis.de](http://www.destatis.de)
- 79) Szalma I, Kiss A, Kardos L, et al. Piracetam prevents cognitive decline in coronary artery bypass: a randomized trial versus placebo. *Ann Thorac Surg.* 2006;82:1430-1435
- 80) Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM, et al. Neuropsychologic change following cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 1996;10:05-112
- 81) Selnes OA, Royall RM, Grega MA, et al. Cognitive changes 5 years after coronary bypass grafting. *Arch Neurol* 2001;58:598-604
- 82) Selnes OA, Gottesman RF, Grega MA, Baumgartner WA, Zeger SL, McKhann GM. Cognitive and neurologic outcomes after coronaryartery bypass surgery. *N Engl J Med* 2012;366:250-57
- 83) Streng H, Lindner V, Paulsen G. Early neurological abnormalities following coronary artery bypass surgery; a prospective study. *J Arch Psychiatry Neurol Sci.* 1990;239:277-281
- 84) Sylivris S, Levi C, Matalanis G, et al. Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg.* 1998; 66:1674-8
- 85) Taggart DP, Bhattacharya K, Meston M, et al. Serum S 100 protein concentration after cardiac surgery: a randomized trial of arterial line filtration. *Eur J Card thor Surg.* 1997;11:645-649

- 86) Talpahewa SP, Ascione R, Angelini GD, et al. Cerebral cortical oxygenation changes during OPCAB surgery. *Ann Thorac Surg.* 2003;76:1516-1522
- 87) de Tournay-Jetté E, Dupuis G, Denault A, Cartier R, Bherer L. The benefits of cognitive training after a coronary artery bypass graft surgery. *J Behav Med* 2012;35:557-568
- 88) Übelhack R, Vohs K, Zytowski M, et al. Effect of piracetam on cognitive performance in patients undergoing bypass surgery. *Pharmacopsychiatry.* 2003;36:89-93
- 89) Vernon MW, Sorkin EM. Piracetam. An overview of its pharmacological properties and a review of its therapeutic use in senile cognitive disorders. *Drugs Aging.* 1991;1:17-35
- 90) Wang D, Wu X, Li J, et al. The effect of lidocaine on early postoperative cognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery. *Anesth. Analg.* 2002;95:1134-41
- 91) Watkins WM, Peterson MB, Kong DL. Thromboxane and prostacycline changes during cardiopulmonary bypass with and without pulsatile flow. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1982;84:250-256
- 92) Waegemans T, Wilsher CR, Danniau A, et al. Clinical efficacy of piracetam in cognitive impairment: a meta-analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2002;13:217-224
- 93) Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, et al. Four Year's Experience With a Miniaturized Extracorporeal Circulation System and Its Influence on Clinical Outcome. *Artif Organs.* 2004;28:1082-1088
- 94) Williams-Russo P, Sharrock NE, Haas TB, et al. Randomized trial of epidural versus general anesthesia *Clin Orthop.* 1996;331:199-208
- 95) Winblad B. Piracetam: a review of pharmacological properties and clinical uses. *CNS Drug Rev* 2005;11:169-182
- 96) Winnicka K, Tomasiak M, Bielawska A. Piracetam – an old drug with novel properties? *Acta Pol Pharm.* 2005;62:405-9
- 97) Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, et al. Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional

cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients:  
selected parameters of coagulation and inflammatory system. Eur J  
Cardiothorac Surg. 2005;28:127-132

## **9 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Nour Alaaraj, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Reduktion des kognitiven Leistungsabfalls durch Piracetam bei Patienten nach koronaren Bypass-Operationen mit Verwendung der Herz-Lungen-Maschine,, 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](http://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 und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM 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.“

Duisburg, den 16.12.2014

Nour Alaaraj



## Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Nour Alaaraj hatte folgenden Anteil an der Publikation 1: (35%)

**Publikation 1:** 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

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung und Probandenbetreuung, Logistik, Korrektur

Nour Alaaraj hatte folgenden Anteil an der Publikation 2: (25%)

**Publikation 2:** Holinski S, Claus B, **Alaaraj N**, et al. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing open heart surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2011;17:137-42

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung und Probandenbetreuung, Logistik, Korrektur

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

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

## **10 Lebenslauf**

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

## **11 Publikationsliste**

Publikation 1: Holinski S, Claus B, **Alaaraaj N**, et al. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing coronary bypass surgery. Med Sci Monit 2008;14:153-7

Publikation 2: Holinski S, Claus B, **Alaaraaj N**, et al. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing open heart surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2011;17:137-42

## **12 Danksagung**

Die vorliegende Arbeit hätte nicht ohne die Hilfe einer Vielzahl von Beteiligten zustande kommen können. Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um mich bei den wichtigsten Unterstützern zu bedanken.

Zuallererst möchte ich mich bei allen Patientinnen und Patienten bedanken, die sich trotz anstehender kardiochirurgischer Operationen so bereitwillig für die Teilnahme an unserer Studie zur Verfügung gestellt haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem langjährigen wissenschaftlichen Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Sebastian Holinski für seine intensive und anspruchsvolle Unterstützung bei zahlreichen Projekten.

Weiterhin möchte ich mich bei dem Personal der Klinik für kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin und den kooperierenden Fachdisziplinen für die exzellente Zusammenarbeit bedanken.

Herrn Dr. rer. nat. Konrad Naumann aus dem Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin danke ich für die statistische Beratung in diesem Projekt.

Mein herzlichster Dank gilt meiner Familie und meiner Frau Nesreen, die mich in den letzten Jahren maßgeblich motiviert haben, meine Dissertation voranzutreiben.