

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

DISSERTATION

Klinische Studie zum Vergleich der früh- postoperativen kognitiven Funktion von  
Bypass- Patienten nach Einsatz verschiedener Pumpenarten (Zentrifugal- versus  
Rollerpumpe) der Herz- Lungen- Maschine

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Nicole Haeger

aus Ludwigsfelde

Datum der Promotion: 02.03.2018

# Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	IV
Zusammenfassung .....	VI
Abstract .....	VIII
1 Einleitung .....	1
1.1 koronare Herzkrankheit .....	1
1.1.1 allgemein .....	1
1.1.2 Pathogenese.....	1
1.1.3 Wertigkeit von Koronarstenosen.....	3
1.1.4 Therapie.....	4
1.2 chirurgische Therapie.....	5
1.2.1 statistische Einordnung.....	5
1.2.2 Operationsverfahren .....	5
1.3 Die Herz- Lungen- Maschine.....	7
1.3.1 Funktionsprinzip.....	7
1.3.2 Vor- und Nachteile beider Pumpentypen .....	9
1.4 Einflussfaktoren auf die Kognition .....	11
1.4.1 allgemein .....	11
1.4.2 patientenbezogene Faktoren .....	11
1.4.3 anästhesiologische Faktoren .....	11
1.4.4 chirurgische Faktoren .....	12
2 Zielstellung.....	14
3 Material und Methoden .....	16
3.1 Patienten .....	16
3.2 Kognitionsuntersuchung.....	16
3.3 Auswertung der Daten durch die Hauptkomponentenanalyse.....	19
3.4 Operation und Nachsorge .....	21

3.5	Aktenstudie.....	23
3.5.1	präoperative Parameter .....	23
3.5.2	perioperative Parameter .....	25
3.5.3	postoperative Parameter.....	26
3.6	statistische Auswertung.....	27
4	Ergebnisse .....	29
4.1	Beschreibung und Vergleich des Patientenkollektivs .....	29
4.1.1	patientenbezogene Daten (präoperativ).....	29
4.1.2	perioperative Daten.....	35
4.1.3	Zusammenfassung zum Vergleich des Patientenkollektivs .....	38
4.2	Untersuchung und Vergleich der kognitiven Funktion .....	39
4.2.1	präoperative Testergebnisse.....	39
4.2.2	postoperative Testergebnisse .....	40
4.2.3	Vergleich der Testergebnisse prä- zu postoperativ.....	41
4.2.4	Vergleich der Testergebnisse nach Differenzenbildung.....	42
4.3	hämatologische Parameter.....	44
4.4	weitere Parameter .....	46
5	Diskussion.....	48
5.1	Kollektivvergleichbarkeit .....	48
5.2	Kognitionstests .....	51
5.3	postoperative Parameter .....	56
5.4	Zusammenschau der Ergebnisse.....	59
5.5	Limitation der Studie.....	60
6	Literatur.....	62
7	Abbildungsverzeichnis .....	73
8	Tabellenverzeichnis .....	74
9	Curriculum vitae .....	75

10	Publikation.....	76
11	Eidesstattliche Versicherung.....	77
12	Anteilerklärung an erfolgter Publikation.....	78
13	Danksagung.....	79
14	Anhang.....	80

## Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensin- Converting- Enzyme
Apo- ε4	Apolipoprotein - ε4
ASS	Acetylsalicylsäure
BMI	Body- Mass- Index
CABG	Coronary- Artery- Bypass- Grafting
CI	Konfidenzintervall
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPB	Cardiopulmonary Bypass
DGTHG	Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz und Gefäßchirurgie
EACTS	European Association for Cardio- Thoracic Surgery
ECMO	extrakorporale Membranoxygenierung
EK	Erythrozytenkonzentrate
EKZ	extrakorporale Zirkulation
ESC	European Society of Cardiology
FFP	Fresh Frozen Plasma
Hb	Hämoglobin
HLM	Herz- Lungen- Maschine
HMG- CoA	3- Hydroxy- 3- Methylglutaryl- Coenzym- A
IABP	intraaortale Ballonpumpe
ICU	Intensive Care Unit
IMC	Intermediate Care
ITS	Intensivstation
KHK	koronare Herzkrankheit
LAD	Left Anterior Descending Artery
LCA	Left Coronary Artery
LIMA	Left Internal Mammary Artery
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
m	männlich
MIDCAB	Minimally- Invasive -Direct- Coronary- Artery- Bypass
MW	Mittelwert
OP	Operation

OPCAB	Off- Pump- Coronary- Artery- Bypass
PCI	Percutaneous Coronary Intervention
RCA	Right Coronary Artery
RCX	Ramus circumflexus
RIMA	Right Internal Mammary Artery
RIVA	Ramus interventricularis anterior
RP	Rollerpumpe
SD	Standardabweichung
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
TIVA	total intravenöse Anästhesie
TK	Thrombozytenkonzentrate
w	weiblich
ZP	Zentrifugalpumpe

## Zusammenfassung

### Einleitung:

Nach koronarchirurgischen Eingriffen kann es unter Benutzung der HLM bei den Patienten zu kognitiven Funktionsstörungen kommen. Neben den verschiedensten Risikofaktoren (demografisch, chirurgisch, anästhesiologisch), die Auswirkungen auf die Kognition haben können, ist speziell bei der Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation als weitere Einflussgröße die Art des integrierten Pumpenkopfes zu nennen. Unsere Arbeit vergleicht hauptsächlich die postoperativen kognitiven Fähigkeiten von Bypass- Patienten, die mit einer zentrifugal- bzw. einer rollerpumpengestützten extrakorporalen Zirkulation behandelt wurden, sowie die hämatologischen und klinischen Auswirkungen der verschiedenen Verfahren.

### Methodik:

50 Patienten, die mit einer ZP operiert wurden, sind mit 50 Patienten, deren Eingriff mit einer RP erfolgte, nach Alter und Dauer der extrakorporalen Zirkulation gematched worden. Die kognitive Leistung wurde mit Hilfe von 6 neurophysiologischen Tests, die aus dem Syndrom Kurz Test und der Alzheimer's Disease Assessment Scale zusammengestellt wurden, präoperativ und 3 Tage nach dem Eingriff doppelblind untersucht. Zudem wurden diese 6 Untertests durch die Hauptkomponentenanalyse miteinander kombiniert, um so die gesamte kognitive Funktion und den Grad der Kognitionsverschlechterung berechnen zu können. Desweiteren wurde das Outcome beider Gruppen untersucht.

### Ergebnisse:

Die nach der Hauptkomponentenanalyse berechneten neurokognitiven Punktwerte waren präoperativ in beiden Gruppen vergleichbar und verschlechterten sich nach der Operation signifikant (ZP: präoperativ  $0,4 \pm 2,5$  vs. postoperativ  $-2,9 \pm 2,7$ ,  $p < 0,0005$  // RP: präoperativ  $-0,4 \pm 2,4$  vs. postoperativ  $-2,7 \pm 3,2$ ,  $p < 0,0005$ ). Insgesamt hatten die ZP- Patienten einen signifikant größeren Abfall in der Kognition zu verzeichnen als die Patienten, die mit der RP behandelt wurden (ZP:  $3,3 \pm 1,8$  vs. RP:  $2,3 \pm 2,7$ ,  $p = 0,040$ ). Die hämatologischen Parameter (postoperative Hb- Konzentration, Hb- Abfall von prä- zu postoperativ, Blutverlust, Verbrauch an EKs und TKs) fielen signifikant zu-

gunsten der ZP- Patienten aus. Im klinischen Outcome gab es zwischen den Gruppen größtenteils keine signifikanten Unterschiede.

Schlussfolgerung:

Die Benutzung der RP führte zu einem geringeren Abfall der postoperativen Kognition bei Bypass- Patienten im Vergleich zur ZP. Damit hat die RP einen weniger schädigenden Einfluss auf die neurokognitiven Funktionen als bisher angenommen.



## **Abstract**

### Objectives:

Cognitive decline was documented after coronary surgery using cardiopulmonary bypass (CPB). There are many risk factors (demographical, surgical, anesthesiological) with effect on patient's cognition. Additional influence has the type of the pump head, which is integrated in CPB. This study was performed to compare centrifugal versus roller pumps and their influence to postoperative cognition in CABG (Coronary Artery Bypass Grafting)- patients as well as their hematological and clinical outcomes.

### Methods:

50 consecutive patients operated with a centrifugal pump for CPB, were compared to 50 patients operated with a roller pump. They were matched for age and CPB- time. To assess cognitive performance we applied six neuropsychological subtests from Syndrom Kurz Test and the Alzheimer's Disease Assessment Scale. The tests were performed preoperatively and on day 3 after surgery in a double blind fashion. To investigate the overall cognitive function and cognitive decline, the scores of the six tests were combined by principal component analysis. Furthermore, we investigated the outcome of both groups.

### Results:

The scores generated by principal component analysis were similar in both groups before surgery and deteriorated after surgery significantly (ZP: preoperative  $0,4 \pm 2,5$  vs. postoperative  $-2,9 \pm 2,7$ ,  $p < 0,0005$  // RP: preoperative  $-0,4 \pm 2,4$  vs. postoperative  $-2,7 \pm 3,2$ ,  $p < 0,0005$ ). The cognitive decline was significantly higher in the ZP- group compared to the RP- patients (ZP:  $3,3 \pm 1,8$  vs. RP:  $2,3 \pm 2,7$ ,  $p = 0,040$ ). Hematological parameters (postoperative Hb- level, decline of Hb- concentration pre- to postoperative, blood loss, blood and platelets requirements) were significantly better in ZP- patients. The clinical outcome was mainly similar in both groups.

Conclusion:

Our investigation evinced an advantage concerning cognition of using RP for CPB. RP lead to a lower decline of postoperative cognition in CABG- patients compared to ZP. Thus, RP have a less damaging effect on neurocognitive functions.

# 1 Einleitung

## 1.1 koronare Herzkrankheit

### 1.1.1 allgemein

Zur koronaren Herzkrankheit (KHK) werden verschiedene Erkrankungen des Herzens gezählt, deren Pathogenese vor allem auf der fortschreitenden atherosklerotischen Veränderung der Koronarien beruht. Durch die daraus folgende erniedrigte Koronarperfusion, wird der Sauerstoffbedarf des Herzens unzureichend gedeckt und die klinischen Symptome sowie die jeweiligen Folgekrankheiten treten auf. Zu den Verlaufsformen gehören als wichtigste Vertreter zum einen die stabile Angina pectoris, zum anderen das akute Koronarsyndrom mit instabiler Angina pectoris und akutem Myokardinfarkt<sup>1</sup>.

Die KHK ist in den westlichen Industrieländern die häufigste Zivilisationskrankheit<sup>2</sup> und zudem die häufigste Todesursache<sup>3; 4</sup>. So starben im Jahr 2008 in Deutschland rund 135.000 Menschen an einer ischämischen Herzkrankheit. Darunter waren chronisch ischämische Herzkrankheiten mit 54% (73.000 Todesfälle) und der akute Myokardinfarkt mit 42% (57.000 Todesfälle) vertreten<sup>5</sup>. Zwar nimmt seit Beginn der 1980er Jahre die Sterblichkeit der KHK ab, doch der derzeitige demographische Wandel mit dem Anstieg der Lebenserwartung und der Zunahme der älteren Bevölkerung gegenüber der erniedrigten Geburtenrate führt zum weiteren prozentualen Anstieg der KHK in der Bevölkerung<sup>6; 7</sup>.

Damit gewinnt die KHK für die Allgemeinheit nicht nur aus Sicht der Patientengesundheit an Bedeutung, sondern die volkswirtschaftlichen Folgen sind ebenfalls von hohem Interesse. So beliefen sich laut statistischem Bundesamt die direkten Kosten zur Behandlung aller ischämischen und koronaren Herzkrankheiten für das Jahr 2008 auf 6,3 Mrd. Euro. Zu diesem Volumen müssen die Verluste zugerechnet werden, die durch die Minderung der volkswirtschaftlichen Produktivität entstehen, wie zum Beispiel durch Krankheit, Invalidität oder vorzeitigen Tod des erwerbsfähigen Patientenstammes. Diese indirekten Kosten lassen sich für 2008 auf 4,3 Mrd. Euro beziffern<sup>5; 8</sup>.

### 1.1.2 Pathogenese

Die Ursache der KHK ist das Missverhältnis zwischen myokardialem Sauerstoffangebot und -bedarf. Man spricht hier von einer Koronarinsuffizienz<sup>6; 9</sup>. Ist der Sauerstoffbedarf erhöht, wie man ihn z.B. bei einer erhöhten Herzarbeit oder bei einer größeren ventriku-

lären Wandspannung vorfindet, liegt eine relative Insuffizienz vor. Bei erniedrigtem Sauerstoffangebot, das bei einer Verminderung des koronaren Blutflusses vorherrscht, ist die Insuffizienz absolut<sup>1; 10</sup>. Es gibt die verschiedensten Gründe und Ursachen, die zur Entstehung einer Koronarinsuffizienz führen. Der weitaus wichtigste Faktor (90%) ist die Atherosklerose. Ihre Entstehung ist gekennzeichnet durch eine lokale Funktionsstörung des Endothels<sup>1; 6; 10</sup>. Besonders betroffen sind hierbei die proximalen Abschnitte der Herzkranzgefäße, insbesondere die Bifurkationen<sup>9</sup>. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren, die für die Ausbildung dieser endothelialen Dysfunktion verantwortlich sind, zählen: Hypercholesterinämie, arterielle Hypertonie, Nikotinabusus, genetische Disposition mit familiärer Häufung und Diabetes mellitus. Aber auch ein erhöhter Lipoprotein a-Spiegel sowie Adipositas, geringe körperliche Aktivität oder psychosoziale Faktoren (negativer Stress) können dazu beitragen<sup>1; 3; 4</sup>.

Die Schädigung des Endothels führt zur Veränderung seiner Eigenschaften, darüber hinaus zu Entzündungsreaktionen und anderen Prozessen, die wiederum in die Entstehung von stabilen Plaques im Bereich der Läsion münden. Diese Plaques begünstigen die fortschreitende Stenosierung des Gefäßlumens. Zudem führt die Funktionsstörung des Endothels zu einer lokalen Beeinträchtigung der Regulation der Vasomotorik, bei der die vasokonstriktorisches Effekte gegenüber den vasodilatierenden überwiegen<sup>1; 10</sup>. Ein ausreichender Blutfluss ist nun nicht mehr garantiert<sup>2</sup>. Außerdem besteht die Möglichkeit zur Ruptur des Plaques, die zu einer sofortigen Thrombosierung nachfolgender Gefäße führen kann<sup>1; 10</sup>.

Die Sauerstoffausschöpfung am Herzen ist in Ruhe bereits sehr hoch. Sie liegt hier bei 70%<sup>1; 9</sup>. Wird nun durch Belastung der Sauerstoffbedarf erhöht, kann dieser nur durch eine vermehrte Durchblutung der Koronarien gedeckt werden. Diese Koronarreserve ist durch die atherosklerotischen Veränderungen und die damit einhergehende Lumeneinengung, den Elastizitätsverlust und die gestörte Regulation der Vasomotorik, erheblich eingeschränkt<sup>1; 9; 10</sup>. Das Herz wird nicht mehr genügend mit Sauerstoff versorgt. Es kommt zur Myokardischämie, gefolgt vom Thoraxschmerz als typisches klinisches Symptom der Angina Pectoris, insbesondere unter Belastung, im fortgeschrittenen Stadium sogar in Ruhe (siehe Tabelle 1, Seite 3)<sup>1; 9</sup>.

**Tabelle 1: CCS- Klassifikation der belastungsabhängigen Angina pectoris (nach Vorgabe der Canadian Cardio-vascular Society aus Renz- Polster 2006<sup>1</sup>)**

<b>Grad</b>	<b>Beschwerden treten auf bei</b>
<b>I</b>	starker körperlicher Belastung
<b>II</b>	mäßiger körperlicher Belastung
<b>III</b>	leichter körperlicher Belastung
<b>IV</b>	Ruhe

### **1.1.3 Wertigkeit von Koronarstenosen**

Der Krankheitswert einer Koronarstenose ist von verschiedenen Faktoren abhängig. So sind das Ausmaß der Lumeneinengung, die Länge der Stenose wie auch ihre Anzahl, ihre Lokalisation und welche Gefäße betroffen sind, entscheidend<sup>1</sup>.

Ist der Querschnitt eines Herzkranzgefäßes um mehr als 50% vermindert, so ist die Durchblutung der distal der Stenose befindlichen Areale gestört. Vergrößert sich die Einengung auf über 70%, öffnen sich die myokardialen Widerstandsgefäße zum Ausgleich maximal weit. Die Durchblutung wird nun nicht mehr durch die Vasomotorik bestimmt, sondern wird ausschließlich über den Perfusionsdruck der Koronarien realisiert. Bei einer Koronarstenose von mehr als 75% ist der Blutfluss sogar in Ruhe beeinträchtigt. Es resultiert die bereits erwähnte Minderversorgung der betreffenden Myokardabschnitte durch Erschöpfung der Koronarreserve, sofern sich kein Kollateralkreislauf ausgebildet hat<sup>1;9</sup>.

Eine langstreckige Verengung hat auf die Hämodynamik einen größeren Einfluss als eine kurzstreckige. So steigt der Gefäßwiderstand direkt zur Länge der Stenose. Bei mehreren in Reihe geschalteten Stenosen, addiert sich zudem der Widerstand jeder einzelnen Verengung zu einem Gesamtwiderstand<sup>1</sup>.

Um die Stenosen besser klassifizieren zu können, fasst man neben der rechten Herzkranzarterie (Arteria coronaria dextra; Right Coronary Artery= RCA), sowohl den Ramus interventricularis anterior (RIVA; Left Anterior Descending Artery= LAD) als auch den Ramus circumflexus (RCX), die beide durch Aufteilung der linken Koronararterie (Arteria coronaria sinistra; Left Coronary Artery= LCA) entstehen, als jeweils einzelnes Gefäß auf (siehe Abbildung 1, Seite 6). Abhängig von der betroffenen Gefäßanzahl, spricht man demnach von einer Ein-, Zwei- oder Dreigefäßerkrankung. Dabei ist der betroffene Anteil des Herzen umso größer, je mehr Gefäße eine Verengung aufweisen.

Das Gleiche gilt für die Lage der Verengung. Je weiter proximal diese ist, desto weiter erstreckt sich das minderperfundierte Myokardareal<sup>1; 3; 9</sup>.

#### **1.1.4 Therapie**

Die Behandlung der KHK umfasst mehrere Ansatzpunkte. So gibt es die symptomatische Therapie des akuten Angina pectoris- Anfalls, um die gegenwärtigen Krankheitsanzeichen schnell einzudämmen, die medikamentöse Langzeittherapie, die ein Fortschreiten der Krankheit verhindern soll und zum Schluss grenzt man davon die invasive Therapie zum Wiedereröffnen des verengten Gefäßabschnittes (Revaskularisierung) ab. Eine sehr entscheidende Allgemeinmaßnahme, die sowohl zur Primär- als auch zur Sekundärprophylaxe der KHK zählt, ist die Minimierung der Risikofaktoren. Ein Großteil der Patienten erreicht letztgenanntes Ziel bereits mit einer Lebensstiländerung, die ein Rauchverbot, eine Gewichtsreduktion, körperliche Bewegung und die konsequente Behandlung von Begleiterkrankungen beinhaltet<sup>1; 10</sup>.

Die medikamentöse Therapie verfolgt das Ziel, das Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot und - bedarf zugunsten des Sauerstoffangebots zu verschieben, d.h. die Koronarinsuffizienz abzumildern. Präparate, welche die myokardiale Sauerstoffversorgung verbessern (Nitrate, ACE- Hemmer) oder den Sauerstoffbedarf des Herzens senken ( $\beta$ -Blocker), werden dafür eingesetzt. Um eventuelle thrombembolische Ereignisse zu reduzieren, wird die Thrombozytenaggregation mit Acetylsalicylsäure (ASS) oder Clopidogrel gehemmt. Zusätzlich wird mit der Gabe von Statinen (HMG- Reduktatse- Inhibitoren) bei der Therapie auf einen weiteren sehr wichtigen Risikofaktor der KHK eingegangen<sup>1; 10</sup>.

Für die Revaskularisierung gibt es zwei Möglichkeiten. Abhängig vom Grad der Erkrankung kann eine Katheterintervention (Percutaneous Coronary Intervention, PCI) mit Dilatation und Stenting der Koronarstenose oder aber eine Bypass- Operation erfolgen<sup>6</sup>. Die Entscheidung, welche Art der Revaskularisierung der Patient erhält, ist nicht nur abhängig von der Beschaffenheit und Ausdehnung der Stenose, sondern auch vom Risikoprofil des Patienten. Die European Society of Cardiology (ESC) und die European Association for Cardio- Thoracic Surgery (EACTS) empfehlen in ihren gemeinsamen Leitlinien von 2014 die Anwendung spezieller Risiko- Stratifizierungs- Scores, wie zum Beispiel des Euro- SCOREs, der das Mortalitätsrisiko der Patienten abschätzen soll<sup>11</sup>.

## 1.2 chirurgische Therapie

### 1.2.1 statistische Einordnung

Laut des statistischen Bundesamtes wurden im Jahr 2011 in Deutschland 374.000 operative Eingriffe am Herzen durchgeführt. Das entspricht einem Anstieg um 3,4% im Vergleich zum Vorjahr. In 82.000 Operationen wurde dabei ein aortokoronarer Bypass angelegt. Damit nehmen die Bypass- Operationen nach Herzschrittmacher- und Defibrillator- Implantationen Platz 2 ein und gehören mit zu den häufigsten Eingriffen am Herzen<sup>12</sup>.

Einen differenzierteren Einblick in die Statistik der Herz- Operationen in Deutschland geben Funkat et al., basierend auf den Daten der Deutschen Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG)<sup>13</sup>. Hiernach fanden 2011 in Deutschland rund 42.000 isolierte CABG- (Coronary- Artery- Bypass- Grafting-) Operationen statt. Das Verhältnis zwischen Männer und Frauen, die sich 2011 einer Bypass- Operation mit und ohne Benutzung einer Herz- Lungen- Maschine (HLM) unterzogen haben, lag bei 3:1<sup>13</sup>. Obwohl es in den letzten 20 Jahren im Bereich der gesamten Interventionen am Herzen mit extrakorporaler Zirkulation (EKZ) einen Anstieg bei den Patienten über 69 Jahre gab (1994: 23,6%; 2011: 53,6%), bleibt die Mortalitätsrate auf ungefähr gleichem Niveau (für die isolierte CABG: 1994: 3,1%; 2011: 2,9%)<sup>13; 14</sup>.

### 1.2.2 Operationsverfahren

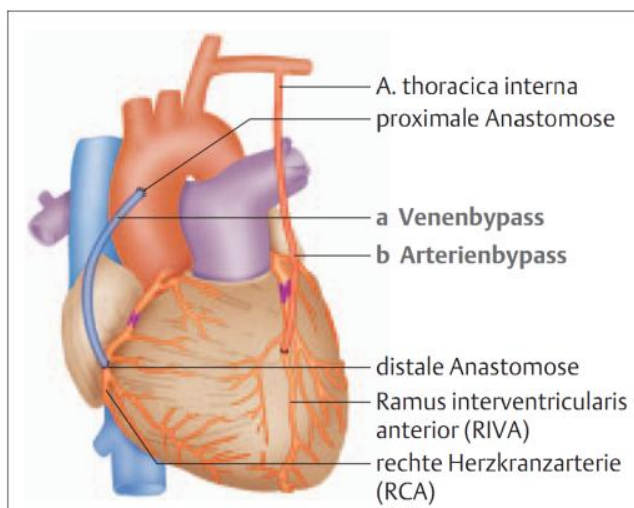
Die Bypass- Anlage ist eine Möglichkeit der Therapie einer KHK. Die Indikation besteht, wenn der Patient medikamentös oder minimalinvasiv (PCI) nicht mehr behandelt werden sollte<sup>6</sup>. Nach dem Programm der Nationalen Versorgungsleitlinien von 2014 wird der operative Bypass bei koronarer 3- Gefäßerkrankung mit proximalen Stenosen von >70% und bei KHK mit einer Stenose von >50% des linken Koronarhauptstammes empfohlen. Eine komplette Revaskularisierung ist hier stets anzustreben<sup>15</sup>.

Dabei profitiert ein Patient umso mehr von einer Bypass- bzw. CABG- Operation, je kränker er ist, d.h. der Nutzen ist abhängig vom Alter, Symptomschwere, Anzahl der betroffenen Gefäße und Pumpfähigkeit des linken Ventrikel (LV- Ejektionsfraktion). Zu beachten ist außerdem, dass mit der Morbidität auch das Operationsrisiko steigt<sup>9</sup>.

Das Ziel bei der Anlage eines Bypasses ist es, die Engstelle bzw. den Verschluss einer Koronararterie mit einem Gefäß, wenn möglich vollständig zu überbrücken, um so die Durchblutung des Herzens wiederherzustellen. Dabei gibt es unterschiedliche Varian-

ten. Neben dem Standardverfahren - der CABG- Operation mit HLM- existieren Techniken am schlagenden Herzen, d.h. es wird hier auf die Kardioplegie und mitunter auf die extrakorporale Zirkulation verzichtet<sup>6</sup>.

Bei der CABG- Operation mit extrakorporaler Zirkulation wird als Zugangsweg standardmäßig die mediane Sternotomie gewählt. Die Revaskularisierung erfolgt dann nach Anschluss der HLM. Als Bypässe können sowohl venöse als auch arterielle Gefäße dienen. Bei den venösen Grafts hat die Vena saphena magna die höchste Offenheitswahrscheinlichkeit, deshalb wird sie hier bevorzugt gewählt. In Einzelfällen kommt auch die Vena saphena parva zum Einsatz. Nach einem Jahr sind noch 80- 85% der Vena-saphena- magna- Bypässe offen, nach 5 Jahren sinkt die Zahl auf die Hälfte. Zwar sind die Langzeiteigenschaften bei der Verwendung einer Vene als Bypass nicht so gut wie bei einer Arterie, jedoch werden die einfachere Präparation sowie die hohe Verfügbarkeit als klare Vorteile gesehen<sup>6</sup>. Wenn möglich wird für den Bypass allerdings die linke Arteria thoracica interna (Arteria mammaria interna sinistra, Left internal mammary artery= LIMA), manchmal sogar die rechte (Arteria mammaria interna dextra, Right internal mammary artery= RIMA) verwendet. Beide Gefäße unterliegen als arterielle Gefäße weniger schnell den atherosklerotischen Veränderungen und zeigen somit eine viel höhere Offenheitswahrscheinlichkeit (nach 10 Jahren > 90%)<sup>9</sup>.



**Abbildung 1: Anatomie des Herzens mit Beispielen für Bypässe (aus Hirner 2004<sup>9</sup>)**

Zu den Techniken ohne kardiopulmonalen Bypass zählen das Off- Pump- Coronary- Artery- Bypass (OPCAB)- sowie das Minimally- Invasive -Direct- Coronary- Artery- Bypass (MIDCAB)- Verfahren. Die OPCAB- Technik entspricht eher dem konventionellen



Vorgehen. Der Zugangsweg wird auch hier über eine mediane Sternotomie geschaffen<sup>6</sup>. Beim MIDCAB- Verfahren erfolgt der Zugang dagegen über eine anterolaterale Minithorakotomie. Der Vorteil dieser Variante ist die Verringerung der operativen Traumata und kann für Patienten, die für die beiden o.g. Verfahren ein zu hohes Risikoprofil aufweisen, eine Alternative sein<sup>6; 9</sup>.

Trotz der vielfältigen Behandlungskonzepte gilt in Deutschland bei entsprechender Indikation nach wie vor die operative Myokardrevaskularisierung am kardioplegierten Herzen mit Einsatz der HLM als Standard<sup>6</sup>. Es ist aber anzumerken, dass die *off-pump*-Technik in den letzten Jahren einen Zugewinn erfährt. Sie stieg von 2006 mit 10,1% der Koronarinterventionen auf 14,2% im Jahr 2010<sup>16</sup>.

### 1.3 Die Herz- Lungen- Maschine (HLM)

#### 1.3.1 Funktionsprinzip

Die HLM dient während eines operativen Eingriffes als Umgehungskreislauf und hat die Aufgabe, die Funktion von Herz und Lunge zu übernehmen. Sie sorgt also für die Aufrechterhaltung der Blutzirkulation sowie für die Oxygenierung des Blutes<sup>17</sup>. Darüber hinaus wird während der Operation frei gewordenes Blut aufgefangen und über die HLM dem Patienten wieder infundiert, sodass der Verbrauch an Blutkonserven reduziert wird<sup>17; 18</sup>.

Das Abkoppeln von Herz und Lunge vom eigentlichen Blutkreislauf beginnt mit dem Anschließen der HLM. Dazu werden die beiden Hohlvenen bzw. der rechte Vorhof mit der Venenkanüle versehen. Ein Druckgefälle, aufgebaut durch einen Höhenunterschied von 50 - 80 cm, bedingt die vollständige Drainage des Patientenblutes in einen Auffangbehälter. Von hier wird das Blut zum Oxygenator gebracht, der dem Gasaustausch dient. Über eine Membran wird Kohlenstoffdioxid abgegeben und Sauerstoff aufgenommen. Das sauerstoffangereicherte Blut passiert dann die Pumpe, die für den Weitertransport und damit letztendlich für die Zirkulation verantwortlich ist. Danach folgt der Hämofilter, der die Aufgabe hat, verschiedenste Teilchen wie Mikropartikel oder Luftbläschen zu absorbieren, damit diese nicht in den Blutkreislauf des Patienten gelangen. Über eine weitere Kanüle wird nun das Blut meist über die Aorta ascendens in den Körper reinfundiert<sup>17; 18</sup>. Die große Membranoberfläche des Oxygenators ermöglicht neben der Anreicherung des Blutes mit Sauerstoff auch die Temperierung des Patienten, in-

dem die Membran mit Wasser einer bestimmten Temperatur umspült wird. Operationen in Normo- oder Hypothermie sind so möglich<sup>17</sup>.

Bei den Blutpumpen unterscheidet man von den Funktionsprinzipien her zwei Arten: die Verdrängungspumpe (z.B. Rollerpumpe, RP) und die Radialpumpe (z. B. Zentrifugalpumpe; ZP).

Bei der RP wird in einem Gehäuse der blutgefüllte Schlauch halbkreisförmig um den Pumpenarm gelegt, an dessen Enden Rollen befestigt sind. Diese Rollen drücken den Schlauch zusammen (vollständige Okklusion), sodass an dieser Stelle das Blut im Schlauch verdrängt wird. Dort, wo sich keine Rollen befinden, ist der Schlauch entspannt. Rotiert nun der Pumpenarm und damit auch die Rollen, so wird der Schlauch aufeinanderfolgend zusammengepresst, um sich dann wieder durch seine eigene Elastizität zu entfalten und neues Blut anzusaugen. Da die Rotation der Rollen nur in eine Richtung stattfindet, ist ein gerichteter Bluttransport ohne Hilfe von Ventilen oder Klappen erreichbar. Zudem ist durch die vollständige Okklusion kein Zurückfließen des Blutes möglich. Allerdings bilden sich sowohl vor als auch nach den Rollen turbulente Strömungen aus. Der durch die RP erzeugte Blutfluss ist nicht pulsatil, sondern umschreibt einen leicht sinusförmigen Verlauf von ca. 5 mmHg. Diese minimalen Druckschwankungen werden durch andere Teile der HLM (Oxygenator, arterielle Kanüle) abgedämpft, sodass diese in situ kaum noch nachweisbar sind<sup>18; 19</sup>.

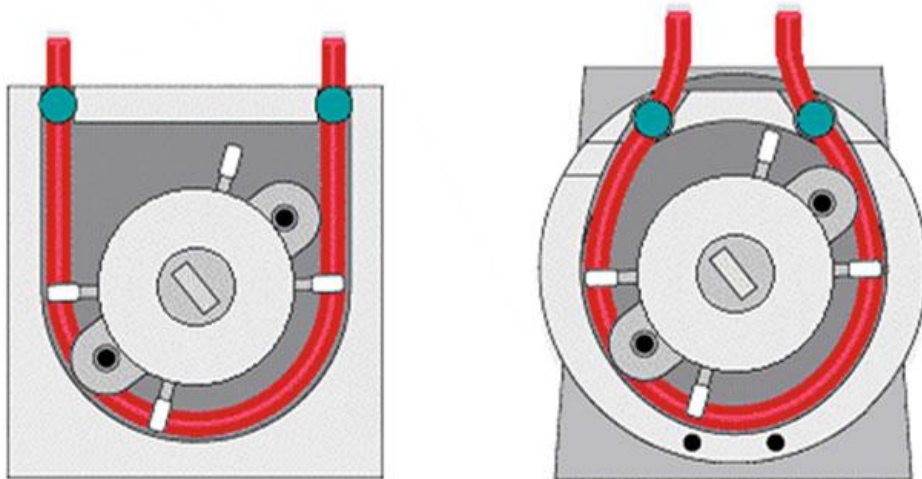


Abbildung 2: Aufbau und Funktionsprinzip der RP (aus Schmid 2011<sup>19</sup>)

Das Funktionsprinzip der ZP beruht auf der direkten Übertragung von kinetischer Energie auf das Blut. Dazu wird das Blut mittig im Pumpengehäuse aufgenommen und durch die Drehung des Pumpenkopfes wieder aus dem System geschleust. Sie gehört damit zu den nicht okklusiven Pumpen und besitzt wie die RP keine Klappe oder Ventil.

Daher kann bei stehendem Rotor das Blut in beide Richtungen abfließen. Der Blutfluss umschreibt ebenfalls ein pulsloses Bild<sup>9; 18; 19</sup>.

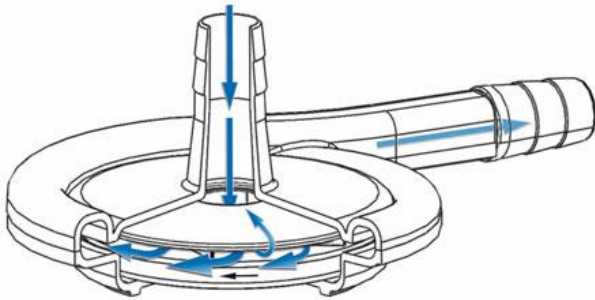


Abbildung 3: Aufbau und Funktionsprinzip der ZP (aus Schmid 2011<sup>19</sup>)

### 1.3.2 Vor- und Nachteile beider Pumpentypen

Das unterschiedliche Funktionsprinzip, das beiden Pumpen zugrunde liegt, bedingt deren jeweilige positive wie auch negative Eigenschaften. So nimmt die mechanische Beanspruchung des Blutes sowie des Materials und die damit verbundenen Folgen für das klinische und kognitive Outcome der Patienten eine wichtige Stellung ein. Aber auch die Handhabung und nicht zu vergessen die ökonomischen Faktoren sind wichtige Kriterien zur Entscheidung, welcher Pumpentyp genutzt werden sollte. Beide Pumpentypen werden bei operativen Revaskularisierungs- Maßnahmen am nicht schlagenden Herzen in der HLM benutzt und finden auch bei länger dauernden extrakorporalen Zirkulationen (ECMO) ihren Einsatz.

Von der Handhabung her hat die RP einen großen Vorteil in ihrem einfachen Aufbau und der leichten Anwendung im klinischen Alltag<sup>20</sup>. Außerdem ist eine genaue Bestimmung und Regulierung der Flussrate möglich, da der Blutfluss direkt mit dem Schlauchvolumen und der Umdrehungszahl korreliert<sup>9</sup>.

Hinsichtlich der mechanischen Beanspruchung des Blutes zeigen beide Pumpen unterschiedliche Auswirkungen. So verhindert die Okklusion bei der RP ein Zurückfließen des Blutes und bewirkt damit eine Reduzierung der Hämolyserate<sup>18; 19</sup>. Allerdings wirkt sich der okklusive Aufbau auch negativ aus. Zum Beispiel werden im Bereich der Okklusion negative Drücke erzeugt, die zu lokalen Kavitationseffekten mit Druckspitzen von unter -760 mmHg und letztendlich zur Ausbildung von gasförmigen Mikroemboli führen. Diese Gasemboli können potentiell Einbußen im klinischen und kognitiven Outcome der Patienten nach sich ziehen<sup>21; 22; 23</sup>.

Eine andere Gefahr ist das Auftreten von „spallation“, also der Absonderung von Plastikpartikeln, die in der Peripherie als partikuläre Emboli wirksam werden können. Während dieses Phänomen bei der ZP nur im Bereich der zu- und abführenden Schläuche vorkommt, erweitert sich das Risiko bei den RP auch auf den im Pumpenkopf befindlichen Schlauch, der hohen mechanischen Belastungen ausgesetzt ist<sup>21</sup>. Ein weiterer Nachteil der RP ist der Weitertransport von Luft. Befindet sich Luft im Schlauchsystem der Pumpe, so wird sie wie Blut unmittelbar weiter befördert, da die RP nach dem Verdrängungsprinzip arbeitet. Dagegen werden bei der ZP kleine und kleinste Luftblasen gesammelt, indem die Luftblasen aufgrund ihrer gegenüber Blut geringeren Dichte in das Zentrum des von der Pumpe erzeugten Wirbels wandern. Gelangt eine größere Menge an Luft in den Pumpenkopf, so geht die Pumpwirkung verloren und es kommt zum Stillstand. Ein Weitertransport von Luft ist nicht mehr möglich und der Patient wird so vor eventuellen Luftembolien geschützt<sup>21</sup>.

Ein Nachteil der ZP ist die durch Reibung erzeugte große Wärmeentwicklung. Dafür erzeugt diese Pumpe nur einen begrenzten Sog von 400- 500 mmHg, sodass die zellulären Bestandteile des Blutes weniger stark mechanisch beansprucht werden<sup>19</sup>.

Allgemein hin galt die ZP lange Zeit als schonender. Befürworter berichten, dass bei ihrer Verwendung durch die schwächeren Scherkräfte weniger zelltraumatische Ereignisse stattfinden. Zelltraumata können zu einer vermehrten Komplement- und Thrombozyten- Aktivierung, zu einer vermehrten Hämolyse und einer verschlechterten Hämostase führen. Diese Ereignisse haben wiederum negative Auswirkungen auf die Patientengesundheit, den Ressourceneinsatz und damit auf die anfallenden Kosten<sup>22; 23</sup>. Trotz der höheren Ausgaben bei der Anschaffung einer ZP, war demnach ihr Einsatz auch aus wirtschaftlicher Sicht berechtigt.

Übersichtsarbeiten aus jüngster Zeit liefern ein verändertes Bild<sup>23; 24</sup>. Der oft beschriebene Nutzen der ZP gegenüber der RP wird hier in Frage gestellt. Die genannten Metaanalysen haben zahlreiche Studien miteinander verglichen und konnten keinen eindeutigen Vorteil der ZP im Vergleich zur RP in den hämatologischen Variablen, postoperativen Blutverlusten, Transfusionen, neurologischen Outcome und Mortalität nachweisen.

## 1.4 Einflussfaktoren auf die Kognition

### 1.4.1 allgemein

Die Risikofaktoren für kognitive Einbußen nach einer Bypass- Operation sind vielfältig und können in patientenbezogene, anästhesiologische und chirurgische Ursachen untergliedert werden. Pathophysiologisch ist die Störung der kognitiven Funktion einerseits mit einer Unterversorgung des Gehirns durch Hypoperfusion oder durch embolische Verschlüsse erklärbar, andererseits können toxische Noxen wie Medikamente oder Stoffwechselprodukte Veränderungen bewirken, welche die Funktion von Nervenzellen beeinträchtigen<sup>25; 26; 27</sup>.

### 1.4.2 patientenbezogene Faktoren

Als gesicherte Risikofaktoren für die postoperative kognitive Dysfunktion gelten ein höheres Lebensalter und ein niedriger Bildungsgrad. Beide Komponenten sind mit dem Stichwort „kognitive Reserve“ eng verknüpft. Die „kognitive Reserve“ stellt eine Art Puffer dar, den der Patient nach einem chirurgischen Eingriff ausschöpft. Umso größer dieser Puffer ist, desto höher ist die Kompensationsfähigkeit und desto später oder abgeschwächer treten kognitive Funktionseinschränkungen auf<sup>27</sup>. Anatomisch ist dies mit dem Ausmaß der synaptischen Verschaltungen auf Neuronenebene zu erklären. Weitere Anhaltspunkte generell für das Auftreten von postoperativen Kognitionsstörungen sind ein schlechter Allgemeinzustand, Erkrankungen des Herzens oder der Gefäße, Funktionsstörungen von Organen (Nieren-, Leber-, respiratorische Insuffizienzen) sowie weitere Co- Morbiditäten (Diabetes, Depression, Alkoholabhängigkeit, Bluthochdruck)<sup>26; 27</sup>. Sogar genetische Tendenzen bezüglich des Apolipoproteins  $\epsilon 4$ - Allels (Apo-  $\epsilon 4$ ), das u.a. mit Alzheimer in Verbindung gebracht wird, werden diskutiert<sup>25; 28; 29</sup>.

### 1.4.3 anästhesiologische Faktoren

Zu den Einflussgrößen auf die postoperative Kognitionsleistung sind aus anästhesiologischer Sicht die Narkosedauer, die Pharmakotherapie und die Aufrechterhaltung der Homöostase zu nennen.

Bei den Medikamenten nehmen die direkt wirkenden Anticholinergika (Parasympatikolytika, Spasmolytika, Neuroleptika) eine wichtige Stellung ein. Das cholinerge System gehört zu den wichtigsten Neurotransmittersystemen des Gehirns. Es ist für die höheren Gehirnfunktionen wie Lernen und Gedächtnis mitverantwortlich und moduliert

die Entwicklung und Differenzierung der Neuronen. Störungen oder Beeinflussungen in diesem System können sich als kognitive Dysfunktionen offenbaren. Auch andere häufig in der Anästhesie verwendete Pharmaka, die keine direkte cholinerge Wirkung besitzen (Lokalanästhetika, Opiode, Benzodiazepine, Antibiotika) haben Einfluss auf die Hirnleistung<sup>27</sup>.

Weiterhin können Narkotika an der Entstehung von postoperativen Einschränkungen im Kognitionsbereich beteiligt sein. Allerdings fehlen Beweise, dass regionalanästhetische Verfahren signifikante Vorteile gegenüber der Allgemeinanästhesie haben<sup>26; 27; 30</sup>. Vergleicht man die Narkotika hinsichtlich ihrer Pharmakokinetik und -dynamik, so sind Substanzen mit kurzer Halbwertszeit und einem niedrigen Blutgasverteilungskoeffizienten vorzuziehen, da sie einerseits sehr gut steuerbar sind und andererseits die kognitive Funktionseinschränkung von kürzerer Dauer ist<sup>26; 27</sup>.

Die genaue Aufrechterhaltung der Homöostase während der anästhesiologischen Betreuung des Patienten ist ein weiteres sehr wichtiges Mittel zur Vermeidung von Kognitionsdysfunktionen. Besonders Patienten im fortgeschrittenem Alter, die anfällig für Störungen des Gedächtnisses sind und eine herabgesetzte Kompensationsfähigkeit besitzen, können davon profitieren. Eine eingeschränkte Einwirkzeit potentieller Noxen realisiert durch eine kurze Narkosedauer, eine ausreichende Hirnperfusion mit entsprechendem Perfusionsdruck und Herzzeitvolumen, sowie eine angemessene Ventilation und Sauerstoffsättigung sind ebenfalls von hoher Bedeutung. Weiterhin ist die richtige Einstellung des Hämatokritwertes unerlässlich, um Ischämien oder Hypoxien vorzubeugen. Die Kontrolle des Mineral- und Wasserhaushaltes sowie die Therapie metabolischer Störungen (Hyper-, Hypoglycämien) sind gleichsam wichtige Steuerelemente zur Vermeidung postoperativer Kognitionseinschränkungen<sup>26; 27</sup>.

#### **1.4.4 chirurgische Faktoren**

Auf chirurgischer Seite sind all die Mechanismen entscheidend, die das Risiko für eine Embolie erhöhen. Sowohl partikuläre als auch gasförmige Makro- und Mikroemboli verursachen durch den teilweisen oder kompletten Verschluss eines Gefäßes eine Unterversorgung der entsprechenden Hirnareale. Eine mögliche Folge sind Störungen in den neurokognitiven Funktionen.

Als Erstes ist hierbei die HLM zu nennen. Durch ihre Verwendung ist die Gefahr gegeben, dass Luftbläschen und feste Bestandteile in den Blutkreislauf gelangen. Zum einen geschieht dies im Rahmen der Kanülierung der Aorta ascendens<sup>31; 32; 33</sup>. Zum anderen

werden durch die große Fremdoberfläche inflammatorische Prozesse ausgelöst, die zu einer Veränderung der Bluteigenschaften und damit zu Mikrothromben führen<sup>33; 34; 35</sup>. So führt beispielsweise eine längere HLM- Dauer zu einem erhöhten embolischen Aufkommen<sup>36</sup>.

Desweiteren werden traumatische Ereignisse auf die Blutzellen in Abhängigkeit vom verwendeten Pumpentyp beschrieben. Durch die mechanische Beanspruchung des Blutes kommt es zur Schädigung der Blutzellen. Zelltrauma- Teile wie auch durch entzündliche Prozesse hervorgerufene Zellaggregate führen zur Bildung von Embolien und tragen so zu den Kognitionsstörungen bei<sup>22</sup>. Zudem kann es insbesondere während des Anschließens der HLM zu Low- Flow- Phasen kommen. Durch die daraus resultierende Minderperfusion des Gehirns werden kognitive Komplikationen verstärkt<sup>37; 38</sup>.

Auch andere Prozesse, die eine Manipulation der Aorta beinhalten, sind in der Lage embolisches Material freizusetzen. Besonders eine stark atherosklerotisch veränderte Aorta birgt hier eine erhöhte Gefahr. Im Zuge des kardioplegischen Herzstillstandes ist eine Klemmung des Gefäßes notwendig. Plaques oder Plaqueteile können in der vulnerablen Phase des An- und Abklemmens aufbrechen und sich lösen<sup>39; 40</sup>. Vergleichbares trifft auf all die Maßnahmen zu, die im Zusammenhang mit dem Anschließen der Venengrafts am proximalen Ende der Aorta ascendens stehen. Das Ausstanzen der Löcher und das tangentielle Abklemmen zum Anbringen der Anastomosen sind Ereignisse, die verursacht durch plaquebedingte Emboli, zu Funktionsstörungen in der Kognition führen können<sup>41</sup>.

Ausgedehnte Operationen, ein Zweiteingriff und die Art des Eingriffes zählen ebenfalls zu den Risikofaktoren für das Entstehen von postoperativen kognitiven Defiziten. Man vermutet hier wieder die Ursache in der Immunantwort. So zeigte sich in Tierexperimenten, dass die Blut- Hirnschranke nach chirurgischer Intervention, vermittelt durch die Ausschüttung von Zytokinen, durchlässiger wird und somit Makrophagen leichter in den Hippocampus einwandern und die Kognitionsleistung beeinträchtigen können<sup>26</sup>. Untermauert wird diese Vermutung durch die Beobachtung, dass der Abfall der Gedächtnisleistung bei chirurgischen Eingriffen in Allgemeinanästhesie ausgeprägter war, als bei Operationen in Allgemeinanästhesie, die lediglich der Diagnostik dienten<sup>27</sup>.

## 2 Zielstellung

Die Beeinträchtigung der Kognition nach einer Bypass- Operation hat vielfältige Folgen für den Patienten, aber auch gesellschaftlich ist die damit verbundene Erhöhung der Ausgaben eine Belastung. So ist zum Beispiel die postoperative kognitive Dysfunktion mit einer Verschlechterung der Lebensqualität, einer erhöhten Mortalität und Morbidität, einer verlängerten Hospitalisierung und folglich mit erhöhten Kosten und erhöhtem Ressourcenverbrauch für das Gesundheitssystem verbunden<sup>25; 29; 42</sup>.

Um dem entgegenzuwirken, werden Vor- und Nachteile einer operativen Revaskularisation nicht nur genau abgewogen, sondern es wird u.a. versucht, patienten- und operationsabhängige Risikofaktoren ausfindig zu machen, die eine schnelle und gute Genesung des Patienten beeinträchtigen. Durch den Einsatz neuer Techniken oder die Optimierung standardmäßiger Verfahren sowie dem besseren Verständnis patientenbezogener Risikomerkmale, sollen das Ausmaß und das Auftreten kognitiver Defizite gesenkt und damit ein besseres klinisches Outcome erzielt werden.

Ein Ansatzpunkt kann dabei die Entscheidung sein, welche Pumpe in der HLM zum Einsatz kommt, entweder die Zentrifugalpumpe oder die Rollerpumpe.

Bei den Fürsprechern der ZP gilt diese als weniger nachteilig gegenüber der kostengünstigeren RP. Durch ihre Arbeitsweise kommt es zu weniger Entzündungsreaktionen, zu einer geringeren Bildung an Mikroemboli und zu weniger Zelltraumata<sup>22; 43; 44; 45</sup>. Nach theoretischer Überlegung sollte so auch die postoperative Kognitionsbeeinträchtigung weniger stark ausgeprägt sein als bei der RP. Die wenigen Studien zu diesem Thema konnten diesen Sachverhalt allerdings nicht untermauern. Sie sahen eine Vergleichbarkeit beider Pumpentypen hinsichtlich der kognitiven Einbußen nach chirurgischer Intervention<sup>22; 46; 47</sup>.

Um einen tieferen Einblick zu gewinnen, ob der erwartete Nutzen der ZP sich im neurologischen und klinischen Outcome der Patienten zeigt, haben wir uns mit diesem Sachverhalt beschäftigt und möchten einen Beitrag zur Klärung der folgenden Fragen leisten:



Primärer Zielparameter:

Gibt es Unterschiede in der frühen postoperativen Kognition von Patienten, die sich einer Bypass- Operation mit verschiedenen Pumpentypen (Zentrifugalpumpe versus Rollerpumpe) unterzogen haben?

Sekundärer Zielparameter:

Gibt es Unterschiede im klinischen Outcome dieser Patientengruppen hinsichtlich ausgewählter Parameter.

### **3 Material und Methoden**

#### *3.1 Patienten*

In dieser retrospektiven Studie wurde das kognitive Outcome von Patienten untersucht, die sich in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin am Campus Mitte für eine isolierte Bypass- Operation vorstellten.

Bis zum 1. Oktober 2009 erfolgten die Operationen ausschließlich mit der ZP. Durch eine komplette Umstellung der Pumpenform innerhalb der Klinik wurden alle nachfolgenden Patienten mit der RP behandelt<sup>48</sup>.

Die routinemäßige Testung der Kognition erfolgte zwischen April 2000 und Juni 2011.

Die prä-, peri- und postoperativen Daten wurden aktengestützt im Zeitraum vom Juli 2011 bis zum Januar 2013 erhoben.

Insgesamt wurden 100 Patienten zwischen 46 und 80 Jahren in die Studie eingeschlossen, darunter waren 6 Frauen. Die Studienteilnehmer wurden nach Alter und Dauer der extrakorporalen Zirkulation (EKZ- Zeit) gematched, sodass man in beiden Gruppen nach Alter und EKZ- Zeit 50 passende Paare erhalten hatte.

Nach Vorstellung der Studie ist von Seiten der Ethikkommission kein Ethik- Votum notwendig.

#### *3.2 Kognitionsuntersuchung*

Die Untersuchung der Kognition wurde mit Hilfe von 6 neurophysiologischen Tests am Tag vor der Operation und am 3. postoperativen Tag routinemäßig durchgeführt. Die Testbatterie entstammte dem Syndrom Kurz Test sowie der Alzheimer´s Disease Assessment Scale. Diese Tests wurden bereits in mehreren Studien an unserer Klinik zur Untersuchung der frühen postoperativen Kognition verwendet<sup>49; 50</sup>. Sie gehen auf eine von Übelhack et. al. 2003<sup>51</sup> publizierte Arbeit zurück und beinhalten eine bestimmte Auswahl an Aufgaben. Der Vorteil besteht darin, dass so auch Patienten kurz nach einer Operation, trotz potentieller körperlicher Einschränkungen teilnehmen können. Die Aufgabenstellung zur Erfassung der Kognition umfasste die Bereiche Gedächtnis, Konzentration und Aufmerksamkeit. Die Befragung der Patienten erfolgte vor und nach der Operation am Bett im Patientenzimmer, um etwaige Störungen zu minimieren. Damit erlernte Praxiseffekte der präoperativen Befragung auf die postoperati-

ven Ergebnisse keinen Einfluss hatten, wurden zwei parallele Ausführungen benutzt. Die Untersuchung dauerte ca. 20 Minuten.

Die Testbatterie ist nun näher erläutert:

#### Test 1: „Immediate Pictured Object Recall“ (S1)

Den Patienten wurden für 20 Sekunden 12 verschiedene Bilder gleichzeitig gezeigt. Die Aufgabe bestand darin, sich so viele Bilder wie möglich zu merken. Nach Ablauf der Zeit wurden die Bilder verdeckt und die Patienten mussten alle ihnen erinnerlichen Objekte nennen. Die richtig genannten Objekte wurden gezählt.



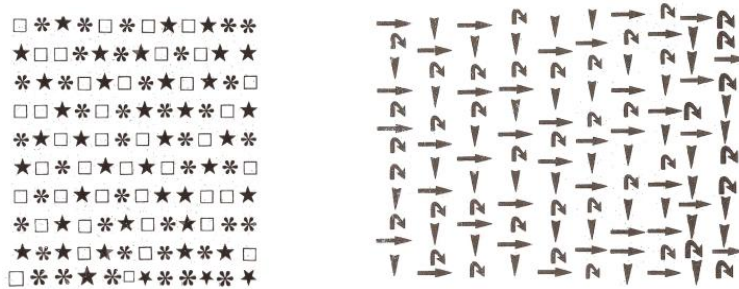
Abbildung 4: „Immediate Object Recall“- Test prä- und postoperativ

#### Test 2: „Immediate Word Recall“ (S2)

Jedem Patienten wurden 10 verschiedene Wörter für jeweils 2 Sekunden gezeigt. Die Wörter sollten sich gemerkt und so viele wie möglich wiedergegeben werden. Für den präoperativen Test lauteten die Wörter: Mütze, Teich, Schuhe, Stiefel, Politiker, Pullover, Brett, Regen, Treppe und Scheidung, für den postoperativen: Nonne, Wolle, Keller, Verlobung, Kopftuch, Frosch, Hammer, Orkan, Krankenhaus und Hausschuhe. Alle richtig genannten Wörter wurden aufsummiert.

#### Test 3: „Attention“ (S3)

Die Patienten sollten in diesem Test so schnell wie möglich alle Exemplare eines von den drei dargestellten Symbolen zählen. Die Zeit, die dafür benötigt wurde, wurde in Sekunden gemessen und dokumentiert.



**Abbildung 5: „Attention“- Test prä- und postoperativ**

**Test 4: „Letter Interference“ (S4)**

Die Patienten wurden gebeten eine bestimmte Leseaufgabe, in der zwei unterschiedliche Buchstaben gezeigt wurden, so schnell wie möglich durchzuführen. Dabei sollte immer der jeweils andere abgebildete Buchstabe laut genannt werden. Es wurde die Zeit in Sekunden gemessen, die zur Erfüllung der Aufgabe benötigt wurde.

ABBABA

ABAABABBAABABABBA

AABABABBBABAABABA

GGFFGF

FGFGFGGFFGFGFGFGF

GGFGFGGFGFGFFFGFG

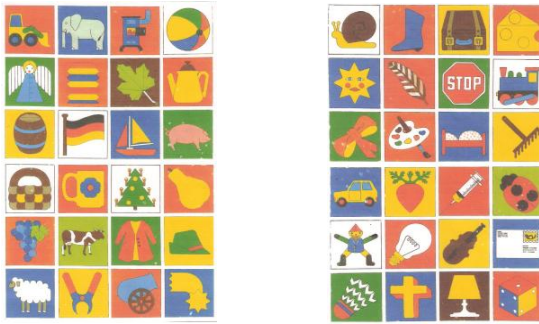
**Abbildung 6: „Letter Interference“- Test prä- und postoperativ**

**Test 5: „Delayed Pictured Object Recall“ (S5)**

Die Patienten sollten sich an die am Anfang in Test 1 gezeigten Bilder nach einer Zeit von mindestens 10 Minuten erinnern und so viele wie möglich nennen. Die richtig genannten Bilder wurden gezählt.

**Test 6: „Delayed Object Recognition“ (S6)**

Den Patienten wurden 48 verschiedene Bilder gezeigt. Sie sollten nun so viele Objekte wie möglich nach einer Verzögerungszeit von ca. 15 Minuten wiedererkennen, die ihnen im Test 1 gezeigt wurden. Die richtig genannten Objekte wurden gezählt.



**Abbildung: „Delayed Object Recognition“- Test prä- und postoperative**

Für die Auswertung bedeuten niedrige Punktezahlen ein schlechteres Abschneiden im jeweiligen Test, außer in Test 3 und 4 („*Attention*“ und „*Letter Interference*“). In den letztgenannten Tests wurde die Zeit gemessen, das bedeutet, dass eine kurze Dauer zum Lösen der Aufgabe eine bessere Leistung des Patienten widerspiegelt.

Die Ergebnisse der 6 Tests wurden dann mit Hilfe der Hauptkomponentenanalyse zu einem Gesamtscore aufgestellt.

### 3.3 Auswertung der Daten durch die Hauptkomponentenanalyse

Die Hauptkomponentenanalyse ist ein Verfahren der multivariaten Statistik und beruht auf den Arbeiten von Karl Pearson<sup>52</sup> und Hotelling<sup>53</sup>.

Ziel der Hauptkomponentenanalyse ist es, umfangreiche Datensätze mit nur wenig Informationsverlust auf eine kleinere Anzahl an Variablen zu reduzieren und damit zu vereinfachen<sup>54</sup>. Dies wird durch die lineare Transformation der ursprünglichen Variablen auf eine neue Menge unkorrelierter Variablen (Hauptkomponenten) erreicht<sup>55</sup>. Dabei soll die erste Hauptkomponente die größte Variation, also das Maximum an Information, abbilden<sup>55; 56</sup>. Die übrigen Hauptkomponenten fassen die restlichen Informationen, die nicht in der ersten Hauptkomponente dargestellt werden, in absteigender Reihenfolge zusammen<sup>55</sup>. Ziel ist es demnach nur die wenigen relevanten Hauptkomponenten herauszufiltern, die im Allgemeinen zur Beschreibung der Variabilitätsstruktur ausreichend sind. Die übrigen Hauptkomponenten, die nur wenig bedeutsame Informationen enthalten und eher ein Rauschen beschreiben, sind von untergeordneter Bedeutung<sup>55; 56</sup>. Die Ermittlung der Hauptkomponenten an sich ist bereits hinreichend in der Literatur beschrieben worden, wie zum Beispiel in Rudolf (2004)<sup>56</sup>, Röhr (1993)<sup>54</sup> oder Fahrmeir

(1996)<sup>55</sup>. Deshalb ist in dieser Arbeit auf eine erneute Herleitung der dort zusammengefassten mathematischen Berechnungen verzichtet worden.

Die Auswertung der Datenmatrix und damit die Extraktion der Hauptkomponenten erfolgte aufgrund der komplizierten Berechnungen mit SPSS.

Da die Hauptkomponentenanalyse skalenabhängig ist, wird sie üblicherweise an einer standardisierten Datenmatrix durchgeführt<sup>55</sup>.

Die Gleichung zur Ermittlung der standardisierten Werte lautet:

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

Dabei bedeuten  $\mu(S_{i, prä})$  und  $\sigma(S_{i, prä})$  Mittelwert und Standardabweichung der Punktzahl des jeweiligen präoperativ durchgeführten Tests  $S_{i, prä}$ .

In dieser Arbeit beschreiben die 6 Tests ausschließlich die Kognition mit ihren Teilbereichen Gedächtnis, Aufmerksamkeit und Konzentration. Somit wurde also nur die erste, also die relevante Hauptkomponente extrahiert. Weiterhin handelt es sich hierbei um die Hauptkomponentenanalyse der prä- Scores.

Zur Extraktion dieser Hauptkomponente und damit zur Berechnung der Koeffizienten wurde mit SPSS unter dem Punkt "Dimensionsreduktion" und "Faktorenanalyse" der gesamte Datensatz der präoperativen Testergebnisse aller Patienten beider Gruppen markiert und unter dem Menüpunkt "Extraktion" als Analysemethode die Hauptkomponentenanalyse mit der Extraktion einer Hauptkomponente ausgewählt.

Das Ergebnis dieser Auswertung sowie eine nähere Erläuterung der einzelnen standardisierten Variablen sind für jeden Test in folgender Tabelle abgebildet:

**Tabelle 2: Koeffizienten der einzelnen Tests der ersten Hauptkomponente**

Tests	Koeffizienten	Variablen
Immediate Pictured Object Recall	0,606	Z <sub>1, prä/post</sub>
Immediate Word Recall	0,632	Z <sub>2, prä/post</sub>
Attention	-0,506	Z <sub>3, prä/post</sub>
Letter Interference	-0,597	Z <sub>4, prä/post</sub>
Delayed Pictured Object Recall	0,755	Z <sub>5, prä/post</sub>
Delayed Object Recognition	0,702	Z <sub>6, prä/post</sub>

Die Formel für die Berechnung des präoperativen Gesamtscores ( $S_{prä}$ ) unter Verwendung der standardisierten Punktwerte der einzelnen Tests vor der Operation (*baseline*) lautet demnach:

$$S_{prä} = 0,606 * z_{1,prä} + 0,632 * z_{2,prä} - 0,506 * z_{3,prä} - 0,597 * z_{4,prä} + 0,755 * z_{5,prä} + 0,702 * z_{6,prä}$$

Mit den gleichen Koeffizienten wurde auch der postoperative Gesamtscore berechnet:

$$S_{post} = 0,606 * z_{1,post} + 0,632 * z_{2,post} - 0,506 * z_{3,post} - 0,597 * z_{4,post} + 0,755 * z_{5,post} + 0,702 * z_{6,post}$$

mit 
$$z_{i, post} = \frac{S_{i, post} - \mu(S_{i, prä})}{\sigma(S_{i, prä})}$$
 und  $i = 1, \dots, 6.$

Es wurden hier die postoperativ ermittelten Punktwerte je Test ( $S_{i,post}$ ) eingetragen. Für den Mittelwert und die Standardabweichung wurden in dieser Berechnung wie beim präoperativen Gesamtscore die *baseline*- Werte verwendet.

Die einzelnen Ergebnisse wurden anschließend statistisch ausgewertet (siehe Punkt 3.6 statistische Auswertung).

Zwischen den Gruppen fand die Überprüfung auf Unterschiede sowohl im Bereich der prä- und postoperativen Ergebnisse bzw. des Gesamtscores, als auch nach deren Differenzenbildung statt. Weiterhin wurde innerhalb der Gruppen untersucht, ob es eine signifikante Verschlechterung oder Verbesserung der postoperativen Testergebnisse im Vergleich zu den präoperativen gab.

### 3.4 Operation und Nachsorge

Zur Prämedikation wurden Benzodiazepine eingesetzt. Die Operation erfolgte in Allgemeinanästhesie als Inhalationsnarkose mit Isofluran oder total intravenös (TIVA) mit Propofol. Es kamen ebenfalls Muskelrelaxantien und Opiate zum Einsatz. Alle Patienten

erhielten eine Vollheparinisierung, die am Ende der Operation mit Protamin aufgehoben wurde.

Nach Intubation und Freigabe des Patienten durch den Anästhesisten wurde der Brustkorb mittels medianer Sternotomie eröffnet und das Gewebe bis zum Perikard präpariert. Danach wurde die Vena saphena magna für die venösen Bypässe entnommen. Für die Revaskularisation mit arteriellen Bypässen sind die LIMA, RIMA oder die Radialisarterie präpariert worden. Es wurde stets eine vollständige Revaskularisierung angestrebt. Wegen der größeren Offenwahrscheinlichkeit von arteriellen gegenüber venösen Gefäßen, wurden bei jüngeren Patienten unter 60 Jahren vorzugsweise arterielle Bypässe verwendet. Die älteren Patienten über 60 Jahre erhielten einen LIMA-Bypass zur Revaskularisation der LAD, für die restlichen Koronarien wurden Venen als Conduit eingesetzt<sup>48</sup>. Nach Sicherung des Bypassmaterials wurde das Perikard eröffnet und das Herz visuell nach Größe und Kontraktionsverhalten eingeschätzt. Arterieller und venöser Schenkel der HLM wurden durch Kanülierung der Aorta ascendens wie auch des rechten Vorhofs angeschlossen und die Perfusion gestartet. Die HLM enthielt dabei entweder eine Zentrifugalpumpe (Rotaflow, Maquet®) oder eine Rollerpumpe (System1, Terumo®) als Pumpenkopf. Daraufhin erfolgte die totale Aortenabklemmung und die Induktion des Herzstillstandes mit warmer Kardioplegielösung nach Calafiore, die intermittierend antegrad über eine weitere Kanüle in der Aortenwurzel zugeführt wurde<sup>57</sup>. Danach wurden die distalen Anastomosen am arretierten Herzen angelegt und die Blutversorgung der Koronarien durch das Aufheben der Aortenabklemmung freigegeben. Das Herz hat vorwiegend spontan angefangen zu schlagen. Anschließend erfolgte unter partieller Ausklemmung der Aorta die Anlage der proximalen Anastomosen. Nach ausreichender Reperfusionzeit und Beginn der Ventilation wurde die extrakorporale Zirkulation beendet, die Kanülen entfernt und zur Antagonisierung des Heparins Protamin gegeben. Es folgten dann die Versorgung mit ventrikulären Schrittmacherdrähten und Thoraxdrainagen, des Weiteren die Blutstillung und der schichtweise Wundverschluss. Der Patient wurde daraufhin intubiert und beatmet auf die Intensivstation (ITS) gebracht und das während der Operation aufgefangene Blut reinfundiert. Bei komplikationslosem Verlauf konnten die Patienten über die IMC (Intermediate Care) auf die Normalstation verlegt werden.



### 3.5 Aktenstudie

Folgende prä-, peri- und postoperativen Daten wurden aus den Patientenakten entnommen bzw. zusätzliche Parameter aus ihnen berechnet:

#### 3.5.1 präoperative Parameter

##### 3.5.1.1 Aktenstudium

Aus der Akte wurden folgende Daten extrahiert:

**Tabelle 3: aus der Akte erhobene präoperative Daten**

Parameter	Einheit/ Vorhandensein	Besonderheit
Patientenname		
Alter	Jahre [a]	
Geschlecht	männlich [m]/ weiblich [w]	
Körpergröße	Meter [m]	
Körpergewicht	Kilogramm [kg]	
Hämoglobin- Konzentration (Hb- Konzentration)	Gramm/ Deziliter [g/dl]	
Diabetes mellitus	ja/ nein	medikamentös eingestellt
Co- Morbiditäten	ja/ nein	zur EuroSCORE- Berechnung entsprechend Tabelle 4, S. 24

##### 3.5.1.2 Berechnung

###### 3.5.1.2.1 EuroSCORE

Der EuroSCORE ist ein Mittel, um das Risiko der Mortalität nach einer Operation am offenen Herzen abschätzen zu können. Dazu werden 17 Faktoren, die vom Status des Patienten und des Herzens sowie von der Operation abhängig sind, erfasst und ein Gesamtpunktwert errechnet. Für die Berechnung gibt es verschiedene Möglichkeiten. Zum einen existiert das Modell des additiven EuroSCOREs, bei dem die Punkte, die aus jedem Risikofaktor resultieren, aufaddiert werden. Diese Form der Bewertung des Mortalitätsrisikos ist leicht, schnell und zudem am Patientenbett anzuwenden. Dadurch lässt sich erklären, dass er bereits gut etabliert ist und in vielen Patientenpopulationen

weltweit validiert werden konnte. Darauf aufbauend existieren Grenzwerte, die das Risiko in niedrig (0- 3 Punkte), mittel (4- 5 Punkte) und hoch (> 6 Punkte) einstufen<sup>58; 59; 60; 61</sup>.

Die nachfolgende Tabelle gibt einen Überblick über die Punkteverteilung pro Risikofaktor.

**Tabelle 4: Punkteverteilung pro Risikofaktor zur Berechnung des additiven EuroSCOREs (aus Ziemer 2010<sup>6</sup>)**

Risikofaktor	Punkte
Alter ab dem 60. Lebensjahr und alle 5 Jahre	1
weibliches Geschlecht	1
COPD (Chronic Obstructive Pulmonary Disease )/ chronische Lungenerkrankung	1
extrakardiale Gefäßerkrankung	2
neurologischen Dysfunktion mit Beeinträchtigung der Beweglichkeit oder Beeinträchtigung von Verrichtungen des Alltags	2
frühere Herzoperation mit Eröffnung des Perikards außerhalb desselben Krankenhausaufenthaltes	3
präoperativer Serumkreatininwert > 200 µmol/l bzw.> 2,2 mg/dl	2
Endokarditis	3
kritischer präoperativer Status	3
instabile Angina pectoris mit intravenöser Nitratgabe	2
Funktionseinschränkung des linken Ventrikels mittelgradig LVEF < 50% und >30 %	1
hochgradig LVEF < 30%	3
frischer Myokardinfarkt	2
pulmonale Hypertonie	2
Notfall- Operation	2
kombinierte Operation mit zusätzlichem Eingriff außer der Bypassanlage	2
Eingriff an thorakaler Aorta	3
Ventrikelseptumdefekt nach stattgehabten Myokardinfarkt	4

Die andere, komplexere Methode ist die des logistischen EuroSCOREs. Sie ist weitaus aufwendiger in ihrer Berechnung und beruht auf einer multivariaten Analyse. Daher erfolgte diese Auswertung mit Hilfe des EuroSCORE 1- Kalkulators<sup>62</sup> nach folgender Formel:

$$Mortalität = \frac{e^{\beta_0 + \sum \beta_i x_i}}{1 + e^{\beta_0 + \sum \beta_i x_i}}$$

mit  $e$  als Eulersche Zahl = 2,718281828...

$\beta_0$  als Konstante der logistischen Regression = -4,789594

$\beta_i$  als Koeffizient der Variable  $X_i$  der logistischen Regression

$X_i = 1$ , bei Vorhandensein eines Risikofaktors,  $X_i = 0$  bei dessen Abwesenheit;

beim Alter beträgt  $X_i = 1$  für Patienten unter 60 Jahre, für jedes weitere Jahr erhöht sich  $X_i$  um einen weiteren Punktwert.

Der logistische EuroSCORE ist in seiner Aussage genauer und trägt dem Umstand Rechnung, dass der additive EuroSCORE das Mortalitätsrisiko der Patienten im Hochrisikobereich unterbewertet, wenn bestimmte Kombinationen von Risikofaktoren auftreten<sup>6; 59; 60; 61</sup>.

### 3.5.1.2.2 Body- Maß- Index, BMI

Zur Einschätzung des Ernährungsstatus und zur Einteilung der Patienten nach Gewicht wurde über die folgende Formel der BMI aus Körpergröße in Metern  $m$  und Körpergewicht in Kilogramm  $kg$  berechnet:

$$BMI = \frac{\text{Körpergewicht [kg]}}{\text{Körpergröße [m}^2\text{]}} .$$

## 3.5.2 perioperative Parameter

Aus dem Anästhesieprotokoll und dem Operationsbericht wurden folgende Daten extrahiert:

**Tabelle 5: aus dem Anästhesieprotokoll und dem Operationsbericht erhobene perioperative Daten**

Parameter	Einheit
Operationsdatum	
Operationszeit (OP- Zeit)	Minuten [min]
Extrakorporale Zirkulationszeit (EKZ- Zeit)	Minuten [min]
Aorten- Abklemmzeit	Minuten [min]
Bypass- Anzahl	Anzahl [n]

### 3.5.3 postoperative Parameter

#### 3.5.3.1 Aktenstudium

Aus der Akte wurden folgende Daten extrahiert:

**Tabelle 6: aus der Akte erhobene postoperative Daten**

Parameter	Einheit/ Vorhandensein	Besonderheit
Hb- Konzentration	Gramm pro Deziliter [g/dl]	3.- 5. Tag postoperativ*
Blutverlust	Millilitern [ml]	
Erythrozyten- Konzentrate (EK)	Anzahl [n]	peri- und postoperativ
Fresh Frozen Plasma- Konzentrate (FFP)	Anzahl [n]	peri- und postoperativ
Thrombozyten- Konzentrate (TK)	Anzahl [n]	peri- und postoperativ
Pneumonie	ja/ nein	
Sepsis	ja/ nein	
Schlaganfall	ja/ nein	
Rethorakotomie	ja/ nein	
Myokardinfarkt	ja/ nein	
intraaortale Ballonpumpe [IABP]	ja/ nein	
Mediastinitis	ja/ nein	
30- Tage- Mortalität	ja/ nein	
Beatmungszeit	Stunden [h]	postoperativ
ITS- Aufenthalt	Stunden [h]	
Krankenhausaufenthalt	Tagen d	

\*Die Hb- Konzentrationen wurden retrospektiv aus den Akten entnommen, sodass nicht gewährleistet werden konnte, dass jede Blutentnahme zum gleichen Zeitpunkt stattfand. Angestrebt wurde die Ermittlung der Hb- Konzentration am Tage der postoperative Kognitionstestung oder kurz danach. Je nachdem, wann nun die Blutentnahme stattfand, war das vorwiegend am 3.- 5. postoperativen Tag.

#### 3.5.3.2 Berechnung

Die Differenz zwischen prä- und postoperativer Hb- Konzentration (Hb- Differenz) *in Gramm pro Deziliter g/dl* wurde durch einfache Subtraktion errechnet.

### 3.6 statistische Auswertung

Zur allgemeinen und statistischen Datenverarbeitung und – analyse wurden Microsoft Excel Version von 2007 und das Statistikprogramm SPSS Version 21 (SPSS Inc. Chicago, IL, USA) angewendet.

Alle Daten wurden zunächst auf Normalverteilung mittels Kolmogorov- Smirnov- Test untersucht. Normalverteilte Parameter und Testergebnisse wurden dann über Angabe von Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) [Schreibweise: MW  $\pm$  SD], nicht normalverteilte Daten mit Median und Perzentile [Schreibweise: Median (25. Perzentil; 75. Perzentil)] beschrieben.

Dieses Vorgehen wurde bei der Ergebniszusammenstellung der Kognitionstests verlassen. Die nicht normalverteilten Ergebnisse der Tests wurden ausschließlich in Mittelwert und Standardabweichung angegeben. Zum Einen ist die Angabe von Mittelwert und Standardabweichung zur Berechnung der standardisierten Variablen unerlässlich, zum Anderen ist diese Weise der Ergebnisdarstellung in der Literatur allgemein gebräuchlich <sup>37; 42; 63; 64</sup>. Dadurch wird die übliche Systematik eingehalten und eine bessere und einfachere Vergleichbarkeit der Ergebnisse untereinander, zwischen den Tests und den Gesamtscores sowie mit der Literatur erzielt. Das Vorgehen wurde mit einem Statistiker besprochen.

Die Gruppen wurden bezüglich nominal skalierten Merkmale wie Geschlecht mit dem Chi- Quadrat- Test ( $\chi^2$ - Test) verglichen und zudem als Kreuztabelle grafisch dargestellt.

Ordinal (z.B. Bypass- Anzahl) und metrisch skalierte Daten (z.B. OP- Zeit), die der Normalverteilung folgten, wurden mittels Student t- Test für unverbundene bzw. für verbundene Stichproben auf einen signifikanten Unterschied untersucht. Dagegen erfolgte die Signifikanzprüfung nicht normalverteilter unverbundener Daten mit dem Mann-Whitney- U- Test, die der nicht normalverteilten verbundenen Daten mittels Wilcoxon- Test. Die verschiedenen kognitiven Tests wurden zusätzlich mit Hilfe eines Statistikers ausgewertet.

Nach allgemeinem Standard wurde bei der Prüfung auf Unterschiede zwischen den Variablen eine Irrtumswahrscheinlichkeit von weniger als 5% ( $p < 0,05$ ) als signifikant, von weniger als 1% ( $p < 0,01$ ) als hochsignifikant angesehen. Wurde das Signifikanzniveau von 5% erreicht, musste die Nullhypothese, die eine Gleichheit der untersuchten Daten

annimmt, abgelehnt werden. Weiterhin wurde das Konfidenzintervall (CI) auf 95% festgelegt.

Die grafische Darstellung der Ergebnisse erfolgte durch Tabellen, Balken- und Kreisdiagramme, Boxplots sowie durch Konfidenzintervalle.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Beschreibung und Vergleich des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv soll anhand verschiedener Parameter beschrieben und die beiden Gruppen auf Gleichheit untersucht werden. Zu den ausgewählten Kenngrößen gehören die patientenbezogenen Daten Geschlecht, Alter, BMI, Euroscore (additiv und logistisch), Hb- Konzentration und Diabetes mellitus als präoperativ ermittelte Faktoren, sowie OP- Zeit, EKZ- Zeit, Aorten- Abklemmzeit und die Anzahl der Bypässe, die zu der perioperativen Phase zählen.

#### 4.1.1 patientenbezogene Daten (präoperativ)

##### 4.1.1.1 Geschlecht

Unter den Studienpatienten waren 94 Männer und 6 Frauen. Letztere befanden sich ausschließlich in der RP- Gruppe. Zur Geschlechterverteilung wurde folgende Kontingenztafel entwickelt:

Tabelle 7: Geschlechterverteilung in den Gruppen ( $p= 0,012$ ,  $\chi^2$ - Test)

Geschlecht/Gruppe	ZP	RP	Summe
männlich	50	44	94
weiblich	0	6	6
Summe	50	50	100

Der  $\chi^2$ - Test ergab mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p= 0,012$  die Ablehnung der Nullhypothese, d.h. hinsichtlich der Geschlechterverteilung gab es einen signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen.

Auf dieses Ergebnis wird in der Diskussion näher eingegangen.

##### 4.1.1.2 Alter

Das Alter der Patienten folgte in beiden Gruppen keiner Normalverteilung.

Der Median des Lebensalters aller Patienten betrug 63,5 (57,0; 71,0) Jahre. Der älteste Patient war zum Zeitpunkt der Operation 80 Jahre, der Jüngste 46 Jahre alt. In der Gruppe der ZP- Patienten lag das mediane Alter bei 63,5 (59,25; 70,0) Jahren, die RP-

Patienten hatten einen Altersmedian von 64,5 (56,0; 71,25) Jahren. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p=0,994$  war der Altersunterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich.

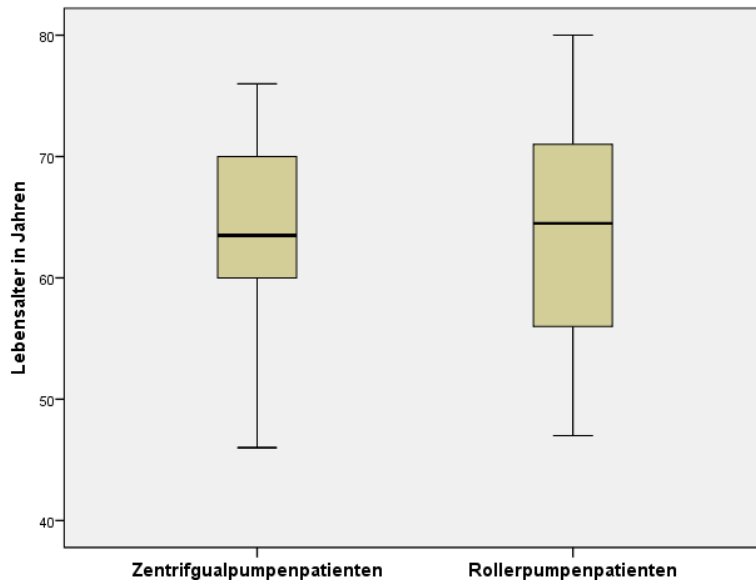


Abbildung 7: Lebensalter der Studienpatienten getrennt nach Gruppen

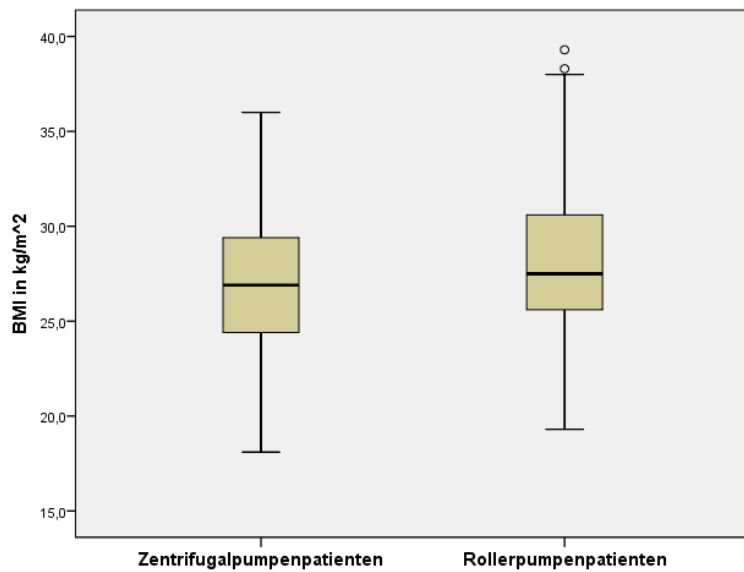
#### 4.1.1.3 BMI

Der BMI beider Gruppen folgte der Normalverteilung.

Für alle Studienpatienten wurde ein BMI- Durchschnittswert von  $27,8 \pm 4,0 \frac{kg}{m^2}$  errechnet. Der minimale BMI- Wert betrug  $18,1 \frac{kg}{m^2}$ , der maximale  $39,3 \frac{kg}{m^2}$ .

Der durchschnittliche BMI in der Gruppe der ZP- Patienten lag bei  $27,1 \pm 3,8 \frac{kg}{m^2}$ , bei den RP- Patienten lag der mittlere BMI bei  $28,5 \pm 4,2 \frac{kg}{m^2}$ . Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,101$ ).



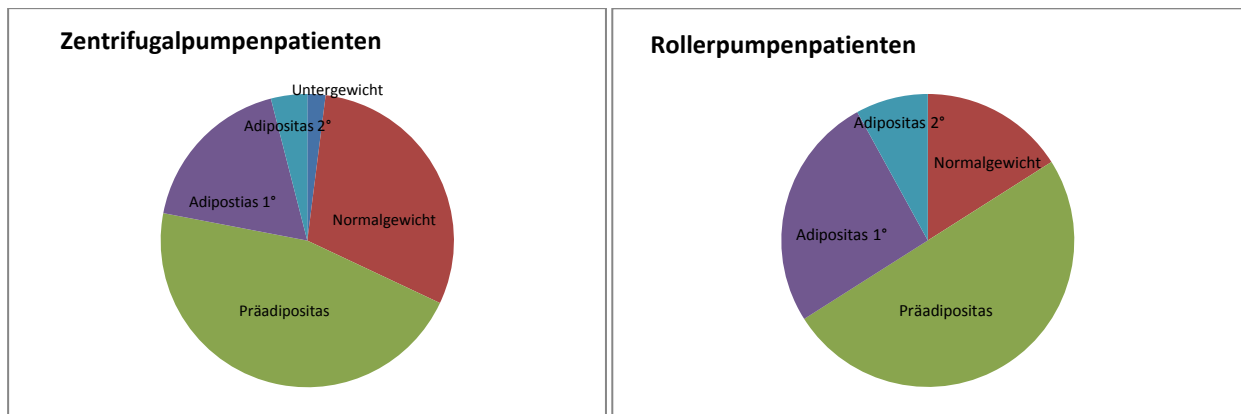


**Abbildung 8: BMI der Studienpatienten getrennt nach Gruppen**

Teilt man den BMI nach Vorgabe der WHO von 1999<sup>65</sup> ein, erhält man nachfolgende Verteilung:

**Tabelle 8: BMI- Verteilung in den Gruppen**

	BMI [ $\frac{kg}{m^2}$ ]	ZP Anzahl [n]	RP Anzahl [n]	Signifikanz [p]
Untergewicht	< 18,5	1 (2%)	0 (0%)	0,061
Normalgewicht	18,5 – 24,9	15 (30%)	8 (16%)	
Präadipositas	25,0 – 29,9	23 (46%)	25 (50%)	0,689
Adipositas 1°	30,0 – 34,9	9 (18%)	13 (26%)	0,181
Adipositas 2°	35,0 – 39,9	2 (4%)	4 (8%)	
Adipositas 3°	≥40,0	0 (0%)	0 (0%)	



**Abbildung 9: Gewichtsverteilung getrennt nach Gruppen**

Nahezu die Hälfte der Patienten beider Gruppen litt zum Zeitpunkt der Operation an Präadipositas. Ab einem BMI von  $30,0 \frac{kg}{m^2}$  wird die Diagnose Adipositas gestellt. Diese Diagnose trifft auf 22% der ZP- Patienten und 34% der RP- Patienten zu. Dieser Unterschied ist mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p= 0,181$  als nicht signifikant zu werten.

#### 4.1.1.4 Risikoabschätzung mittels EuroSCORE

##### 4.1.1.4.1 additiver EuroSCORE

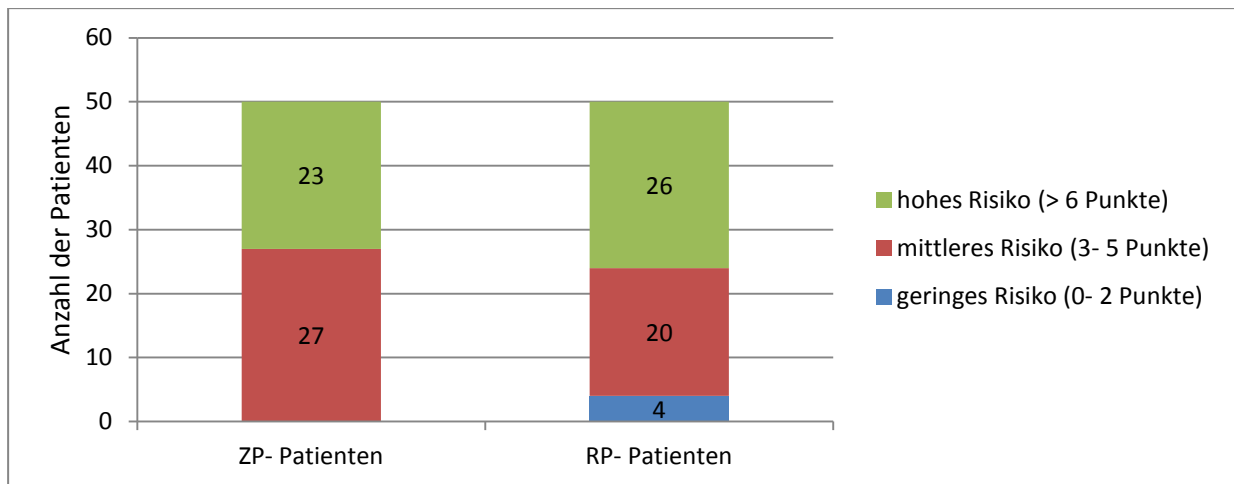
Der additive EuroSCORE folgte keiner Normalverteilung.

Alle Patienten hatten einen Median von 5 (4; 8). Das Maximum lag hier bei 12 und das Minimum bei 0 Punkten.

Kein Patient der ZP- Gruppe hatte einen Punktwert, der ein geringes Risiko vorausagt. Die Anzahl der Patienten mit mittlerem Risiko (27, 54 %) entspricht ungefähr denen mit hohem Risiko (23, 46 %). Der kleinste berechnete EuroSCORE- Wert war 3, der größte lag bei 11. Der Median des additiven EuroSCOREs für die ZP- Patienten war 5 (4; 7).

4 Patienten (8%), die mit der RP behandelt wurden, wiesen ein geringes Mortalitätsrisiko auf, 20 (40%) hatten ein mittleres und 26 (52%) ein hohes Risiko. Der Median des EuroSCOREs nahm bei den RP- Patienten einen Wert von von 6 (4; 8) ein. Dabei lag der kleinste Wert bei 0 und der höchste bei 12 Punkten.

Zwischen den Gruppen gab es mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p= 0,540$  keinen signifikanten Unterschied in der Verteilung des EuroSCOREs.



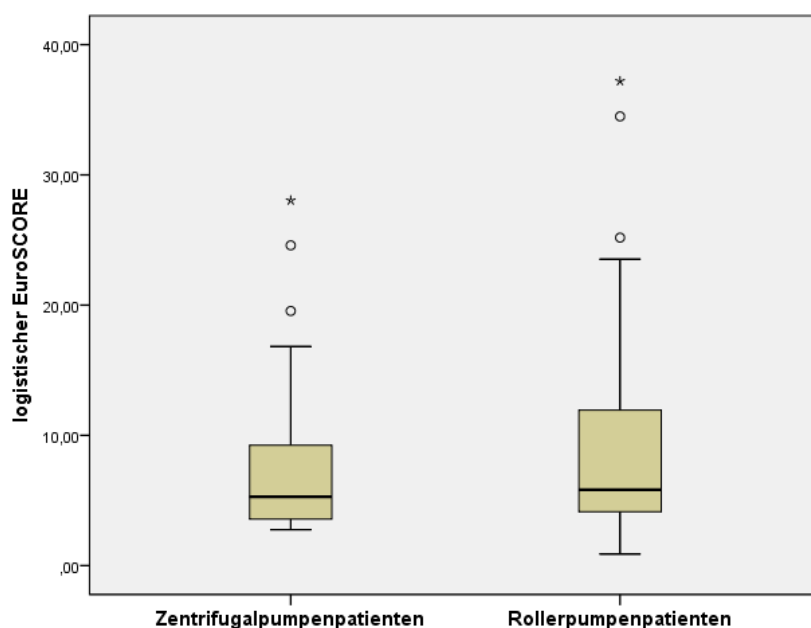
**Abbildung 10: Aufteilung des additiven EuroSCOREs entsprechend der Patientenanzahl getrennt nach Gruppen**

#### 4.1.1.4.2 logistischer EuroSCORE

Die Prüfung mittels Kolmogorov- Smirnov- Test erbrachte keine Normalverteilung.

Der logistische EuroSCORE des gesamten Patientenkollektivs hatte einen medianen Wert von 5,4 (3,9; 10,8). Das Minimum lag dabei bei 0,9 Punkten, das Maximum bei 37,2.

Der Median des logistischen EuroSCOREs für die Gruppe der ZP- Patienten betrug 5,3 (3,5; 9,3). Für die Gruppe der RP- Patienten wurde ein Median von 5,8 (4,1; 12,2) errechnet. Hinsichtlich des EuroSCOREs sind die beiden Gruppen bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,622$  vergleichbar.



**Abbildung 11: logistischer EuroSCORE getrennt nach Gruppen**

#### 4.1.1.5 Hämoglobin

Die Hb- Konzentrationen vor der Operation waren ebenfalls nicht normalverteilt.

Der Median der Hb- Konzentrationen aller Patienten hatte präoperativ einen Wert von 13,8 (13,2; 15,0) g/dl mit einem Minimum von 8,2 g/dl und einem Maximum von 16,9 g/dl.

Bei den ZP- Patienten betrug die mediane Hb- Konzentration 13,8 (13,3; 14,9) g/dl, bei den RP- Patienten 14,2 (13,1; 15,0) g/dl. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p=0,666$ ).

Der niedrigste Wert des Hämoglobins lag in der Gruppe der ZP- Patienten bei 11,1 g/dl, der höchste bei 16,3 g/dl. Nimmt man die Referenz- Konzentration des Hämoglobins für Männer, die 14- 18 g/dl<sup>66</sup> beträgt, zum Vergleich, so lagen 30 (60%) Hb- Konzentrationen der ZP- Patienten unterhalb, 20 (40%) lagen innerhalb des Normbereichs.

Getrennt nach Geschlechtern wiesen die RP- Patienten eine mediane Hb- Konzentration von 14,5 (13,3; 15,3) g/dl für die Männer und 12,7 (11,7; 14,2) g/dl für die Frauen auf. Dabei ergab sich ein Minimum von 8,2 g/dl für die männlichen Studienteilnehmer und 11,2 g/dl für die weiblichen. Die höchste Konzentration betrug bei den Männern 16,9 g/dl, bei den Frauen 14,8 g/dl. Bezieht man nun die Hb- Referenzwerte für Frauen von 12- 16 g/dl<sup>66</sup> in die Betrachtung mit ein, so lagen insgesamt 20 (40%) Patientenwerte (18 Männer und 2 Frauen) der RP- Gruppe unterhalb des Normbereichs und 30 (60%) Werte lagen im Normbereich (26 Männer und 4 Frauen).

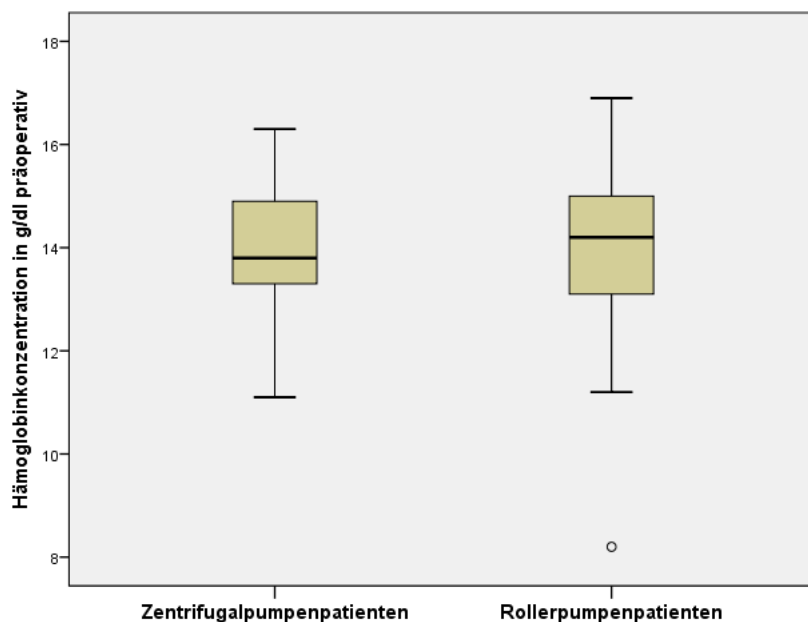


Abbildung 12: präoperative Hb- Konzentration in g/dl getrennt nach Gruppen

#### 4.1.1.6

Als potentieller Risikofaktor für die postoperative kognitive Funktionsstörung (siehe Punkt 1.4.2) wurden beide Patientengruppen auf das Vorhandensein eines medikamentös eingestellten Diabetes mellitus untersucht und in folgender Kontingenztafel abgebildet:

**Tabelle 9: Vorhandensein von Diabetes mellitus in den Gruppen ( $p= 0,0673$ ,  $\chi^2$ - Test)**

Diabetes/Gruppe	ZP	RP	Summe
männlich	16	18	34
weiblich	34	32	66
Summe	50	50	100

Danach litten 16 Patienten der ZP- Gruppe (32%) und 18 Patienten der RP- Gruppe (36%) an einen Diabetes mellitus. Dieser Unterschied war nicht signifikant ( $p= 0,673$ ).

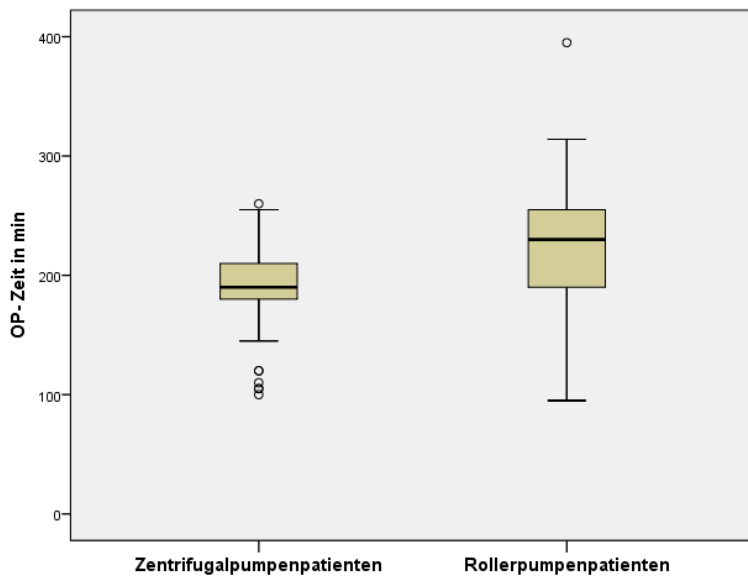
#### 4.1.2 perioperative Daten

Die Überprüfung anhand des Kolmogorov- Smirnov-Tests ergab, dass sowohl die EKZ- Zeit als auch die Aortenklammzeit normalverteilt waren. Gegenteilig verhielt es sich mit den anderen beiden Parametern OP- Zeit und Bypass- Anzahl.

##### 4.1.2.1 Operationszeit

Der Median der OP- Zeit aller Patienten betrug 203 (180; 235) Minuten mit einer minimalen OP- Dauer von 95 Minuten und einer maximalen von 395 Minuten.

Für die ZP- Gruppe lag der Median der OP- Zeit bei 190 (178; 210) Minuten, für die RP- Gruppe lag er bei 230 (190; 258) Minuten. Damit war die OP- Zeit der RP- Patienten hochsignifikant länger ( $p < 0,0005$ ) als die der ZP- Patienten.

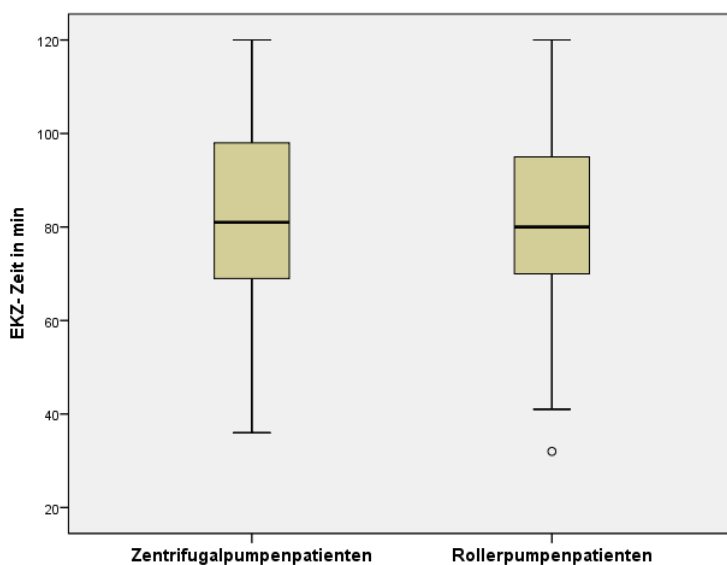


**Abbildung 13: OP- Zeit in Minuten getrennt nach Gruppen**

#### 4.1.2.2 Zeit der extrakorporalen Zirkulation (EKZ- Zeit)

Die durchschnittliche EKZ- Zeit der gesamten Studienteilnehmer lag bei  $81 \pm 21$  Minuten. Die kürzeste extrakorporale Zirkulation hatte dabei eine Dauer von 32 Minuten, die längste 120 Minuten.

Die ZP- Patienten hatten im Durchschnitt eine EKZ- Zeit von ebenfalls  $81 \pm 21$  Minuten, die RP- Patienten von  $80 \pm 21$  Minuten. Dieser Unterschied war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von  $p = 0,946$  nicht signifikant.



**Abbildung 14: EKZ- Zeit in Minuten getrennt nach Gruppen**

### 4.1.2.3 Aortenklammzeit

Die durchschnittliche Aortenklammzeit der Patienten beider Gruppen lag bei  $51 \pm 2$  Minuten. Die kürzeste Abklammung dauerte 15 Minuten, die längste 97 Minuten.

Die Gruppe der ZP- Patienten besaß eine durchschnittliche Abklammzeit von  $50 \pm 2$  Minuten, die Gruppe der RP- Patienten  $52 \pm 2$  Minuten. Damit konnte kein signifikanter Unterschied ( $p= 0,590$ ) hinsichtlich der Aortenklammzeit nachgewiesen werden.

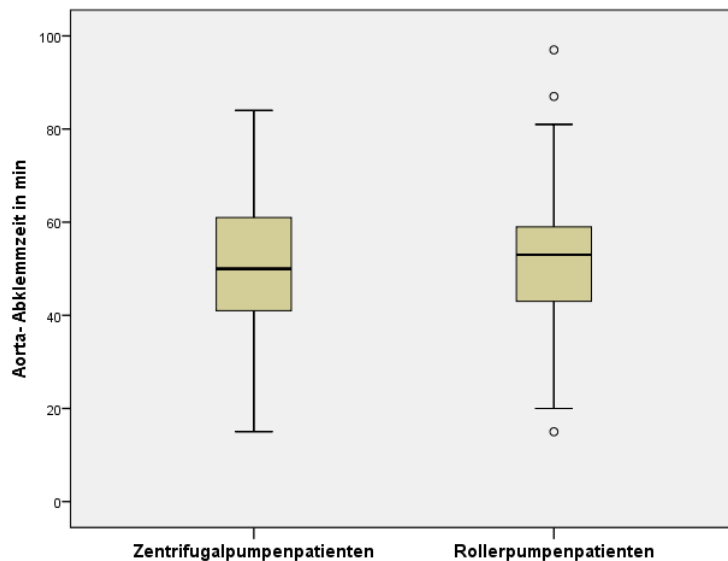


Abbildung 15: Aortenklammzeit in Minuten getrennt nach Gruppen

### 4.1.2.4 Anzahl der Bypässe

Der Median der Bypässe aller Patienten lag bei 3,0 (3,0; 4,0), mit einem Minimum von 1 und einem Maximum von 6. Die ZP- Patienten hatten eine mediane Bypasszahl von 3,0 (3,0; 4,0). In der Gruppe der RP- Patienten lag die Median- Bypasszahl ebenfalls bei 3,0 (2,0; 4,0). In der Bypass- Anzahl gab es zwischen beiden Gruppen ( $p= 0,233$ ) keinen signifikanten Unterschied.

### 4.1.3 Zusammenfassung zum Vergleich des Patientenkollektivs

Tabelle 10: Zusammenfassung der Signifikanzanalyse

Parameter	Signifikanzwerte [p] zwischen ZP- und RP- Gruppe
Geschlecht	<b>0,012</b>
Alter	0,994
BMI	0,101
Adipositas	0,181
additiver EuroSCORE	0,540
logistischer EuroSCORE	0,622
präoperative Hb- Konzentration	0,666
Diabetes mellitus	0,673
OP- Zeit	<b>&lt; 0,0005</b>
EKZ- Zeit	0,946
Aortenklemmzeit	0,590
Bypass- Anzahl	0,233

Bezüglich der personenbezogenen Parameter wie Alter, BMI, Adipositas, EuroSCORE, präoperative Hb- Konzentration und Diabetes mellitus waren die Daten in beiden Gruppen vergleichbar, d.h. ein signifikanter Unterschied war nicht festzustellen. Eine Einschränkung bildete die Geschlechterverteilung. Während in der ZP- Gruppe keine Frauen zu finden waren, gab es in der Gruppe, die mit der RP behandelt wurden, 6 Frauen. Dieser Unterschied war signifikant und wird in der Diskussion genauer behandelt. Auch die perioperativen Daten (EKZ- Zeit, Aortenklemmzeit, Bypass- Anzahl) waren in beiden Gruppen innerhalb der RP- Gruppe vergleichbar. Einen Sonderfall bildete hier die OP- Zeit. Sie war in der RP- Gruppe signifikant länger als in der ZP- Gruppe. Auf diesen Unterschied wird in der Diskussion noch einmal ausführlicher eingegangen.



## 4.2 Untersuchung und Vergleich der kognitiven Funktion

Die Punktwerte der einzelnen Tests sind nicht normalverteilt. Deren Auswertung erfolgte dementsprechend mittels Mann-Whitney-U-Test für unverbundene bzw. Wilcoxon-Test für verbundene Stichproben. Die Berechnung des Gesamtscores mit der Hauptkomponentenanalyse ergab dagegen normalverteilte Ergebnisse, die folgend mit dem t-Test für unverbundene bzw. verbundene Stichproben statistisch ausgewertet wurden.

### 4.2.1 präoperative Testergebnisse

Die einzelnen Ergebnisse der Untersuchung der präoperativen kognitiven Funktion sind in folgender Tabelle aufgeführt:

**Tabelle 11: Zusammenfassung der präoperativen Testergebnisse**

Test	Gruppe	MW	SD	Signifikanz [p]
Immediate Pictured Object Recall	ZP	5,7	1,5	0,284
	RP	6,0	1,3	
Immediate Word Recall	ZP	5,2	1,6	0,339
	RP	4,8	1,3	
Attention	ZP	20,1	3,9	<b>&lt; 0,0005</b>
	RP	16,8	6,3	
Letter Interference	ZP	26,2	6,2	0,247
	RP	28,1	7,9	
Delayed Pictured Object Recall	ZP	5,2	2,1	<b>0,001</b>
	RP	3,8	1,7	
Delayed Object Recognition	ZP	10,1	1,6	<b>0,006</b>
	RP	8,9	2,2	
Gesamtscore	ZP	0,4	2,5	0,094
	RP	-0,4	2,4	

Der nach der Hauptkomponentenanalyse berechnete Gesamtscore der kognitiven Funktion war in beiden Gruppen vergleichbar (ZP:  $0,4 \pm 2,5$ ; RP:  $-0,4 \pm 2,4$ ;  $p= 0,094$ ). Tendenziell schnitten die Studienteilnehmer der RP- Gruppe etwas schlechter im Gesamtscore sowie in 4 von 6 Untertests ab. Dabei traten signifikante Unterschiede in den Tests „*Attention*“ mit besseren Resultaten für die RP- Patienten (ZP:  $20,1 \pm 3,9$ ; RP:  $16,8 \pm 6,3$ ;  $p < 0,0005$ ) sowie in den Tests „*Delayed Pictured Object Recall*“ (ZP:  $5,2 \pm 2,1$ ; RP:  $3,8 \pm 1,7$ ;  $p= 0,001$ ) und „*Delayed Object Recognition*“ (ZP:  $10,1 \pm 1,6$ ; RP:  $8,9 \pm 2,2$ ;  $p= 0,006$ ) auf, in denen die RP- Patienten schlechter abschlossen.

#### 4.2.2 postoperative Testergebnisse

Die einzelnen Ergebnisse der Untersuchung der postoperativen kognitiven Funktion sind in folgender Tabelle aufgeführt:

**Tabelle 12: Zusammenfassung der postoperativen Testergebnisse**

Test	Gruppe	MW	SD	Signifikanz [p]
Immediate Pictured Object Recall	ZP	4,5	1,3	0,154
	RP	5,0	1,8	
Immediate Word Recall	ZP	4,0	1,4	<b>0,001</b>
	RP	4,9	1,4	
Attention	ZP	27,6	7,2	<b>0,023</b>
	RP	24,0	8,4	
Letter Interference	ZP	31,5	10,3	0,242
	RP	33,8	11,6	
Delayed Pictured Object Recall	ZP	3,8	1,8	0,068
	RP	3,1	2,2	
Delayed Object Recognition	ZP	8,5	1,8	<b>0,049</b>
	RP	7,5	2,5	
Gesamtscore	ZP	-2,9	2,7	0,831
	RP	-2,7	3,2	

Postoperativ war eine Tendenz zu besseren Testergebnissen (3 von 6 Untertests sowie Gesamtscore) bei den Patienten, die mit der RP behandelt wurden, zu sehen.

Auch hier gab es im Gesamtscore keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen [ZP:  $-2,9 \pm 2,7$ ; RP:  $-2,7 \pm 3,2$ ;  $p= 0,831$ ]. In 3 von den 6 Untertests waren dagegen signifikante Unterschiede zu sehen, in denen die RP- Patienten einerseits besser („*Immediate Word Recall*“ [ZP:  $4,0 \pm 1,4$ ; RP:  $4,9 \pm 1,4$ ;  $p= 0,001$ ], „*Attention*“ [ZP:  $27,6 \pm 7,2$ ; RP:  $24,0 \pm 8,4$ ;  $p= 0,023$ ]), andererseits schlechter („*Delayed Object Recognition*“ [ZP:  $8,5 \pm 1,8$ ; RP:  $7,5 \pm 2,5$ ;  $p= 0,049$ ]) waren.

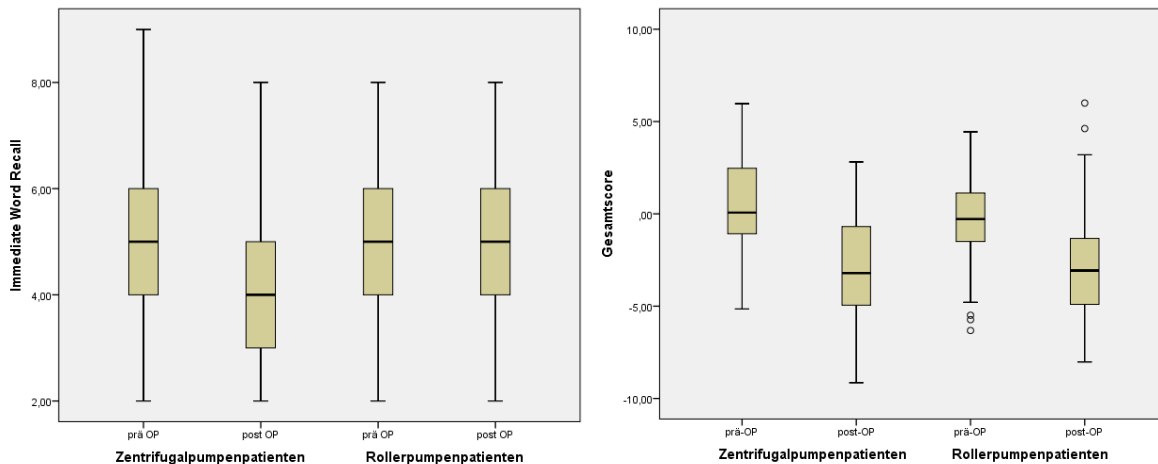
#### 4.2.3 Vergleich der Testergebnisse prä- zu postoperativ

Im direkten Vergleich war die postoperative zur präoperativen kognitiven Funktion in beiden Gruppen signifikant schlechter. Hierbei war ein schlechteres Abschneiden in allen Tests und im Gesamtscore bei beiden Gruppen zu sehen. Die einzige Ausnahme bildete der „*Immediate Word Recall*“- Test in der RP- Gruppe. In diesem Test war eine leichte Verbesserung zu verzeichnen, diese war allerdings nicht signifikant ( $p= 0,640$ ). Die restlichen Signifikanzen sind in nachfolgender Tabelle aufgelistet:

**Tabelle 13: Vergleich der präoperativen zu den postoperativen Testergebnissen**

Test	ZP Signifikanz [p]	RP Signifikanz [p]
Immediate Pictured Object Recall	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
Immediate Word Recall	<b>&lt; 0,0005</b>	0,640
Attention	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
Letter Interference	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>
Delayed Pictured Object Recall	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,021</b>
Delayed Object Recognition	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>0,001</b>
Gesamtscore	<b>&lt; 0,0005</b>	<b>&lt; 0,0005</b>

Für den „*Immediate Word Recall*“- Test und den Gesamtscore sind die Ergebnisse noch einmal veranschaulicht:



**Abbildung 16: Vergleich der prä- und postoperativen Testergebnisse getrennt nach Gruppen**

#### 4.2.4 Vergleich der Testergebnisse nach Differenzenbildung

Um die kognitive Entwicklung der Patienten vor und nach der Operation besser einschätzen zu können, wurden Differenzen gebildet. Dazu wurden die postoperativen Testergebnisse der einzelnen Untertests sowie des Gesamtscores von den präoperativ ermittelten Ergebnissen abgezogen. Hinsichtlich der Auswertung sprechen damit für die Tests „*Immediate Pictured Object Recall*“, „*Immediate Word Recall*“, „*Delayed Pictured Object Recall*“, „*Delayed Object Recognition*“ und für den Gesamtscore höhere Punktwerte für ein schlechteres Abschneiden der Gruppe. Im Gegensatz dazu wurde in den zwei verbleibenden Untersuchungen „*Attention*“ und „*Letter Interference*“ die Zeit gemessen, somit gehen höhere Werte nach Bildung der Differenzen mit einer besseren Leistung einher.

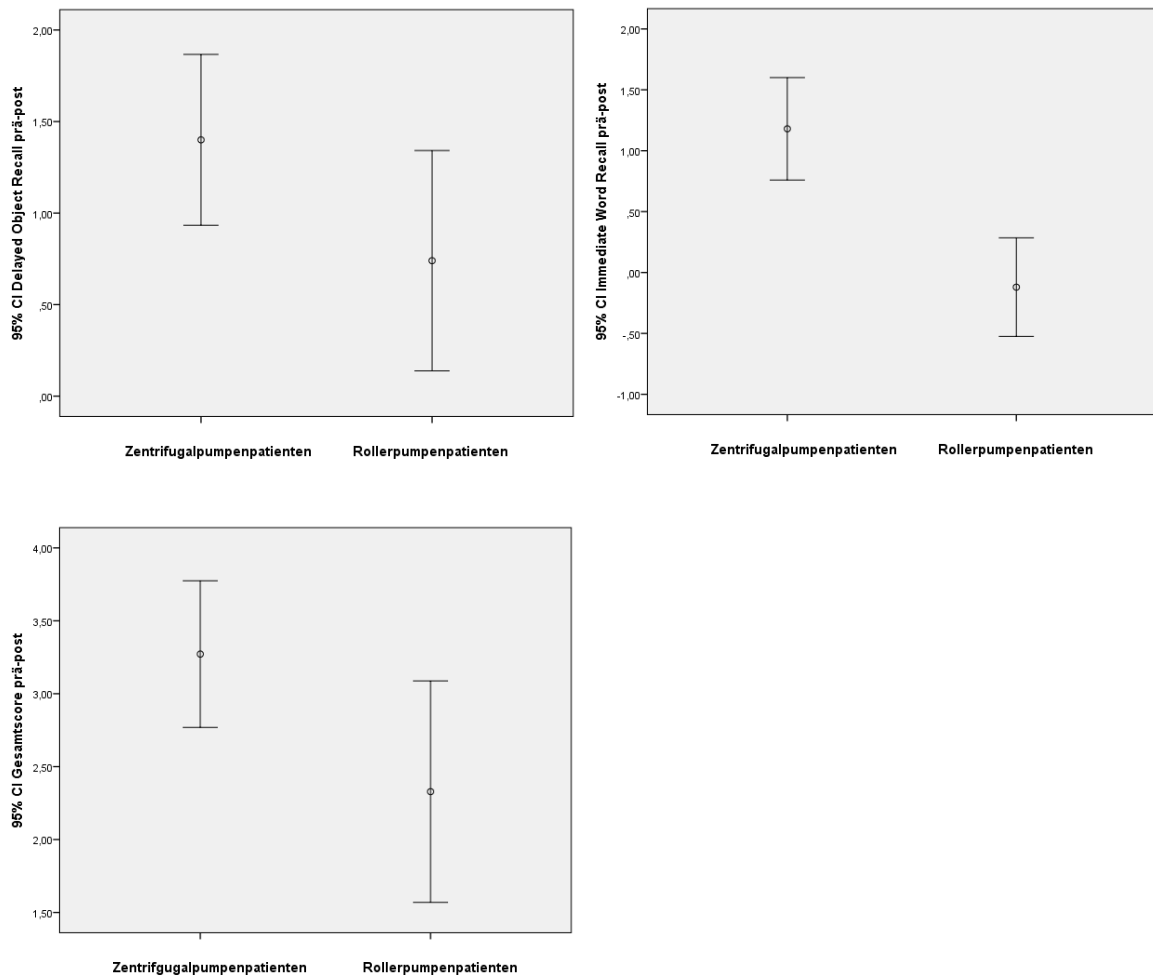
Die Tabelle gibt einen Überblick über die Daten:

**Tabelle 14: Vergleich der Testergebnisse nach Differenzenbildung in den Gruppen**

Test	Gruppe	MW	SD	Signifikanz [p]
Immediate Pictured Object Recall	ZP	1,2	1,6	0,539
	RP	1,0	1,7	
Immediate Word Recall	ZP	1,2	1,5	<b>&lt;0,0005</b>
	RP	-0,1	1,4	
Attention	ZP	-7,5	5,9	0,953
	RP	-7,3	8,7	
Letter Interference	ZP	-5,3	7,3	0,874
	RP	-5,7	9,5	
Delayed Pictured Object Recall	ZP	1,4	1,6	<b>0,047</b>
	RP	0,7	2,1	
Delayed Object Recognition	ZP	1,6	1,8	0,725
	RP	1,5	2,8	
Gesamtscore	ZP	3,3	1,8	<b>0,040</b>
	RP	2,3	2,7	

Nach Differenzenbildung schnitten die Studienteilnehmer, die mit der RP behandelt wurden, in 5 von 6 Untertests besser ab. Eine Ausnahme machte hier der „*Letter Interference*“- Test, in dem diese Gruppe länger brauchte (ZP:  $-5,3 \pm 7,3$ ; RP:  $-5,7 \pm 9,5$ ;  $p= 0,828$ ). Dieser Unterschied ist allerdings mit der genannten Irrtumswahrscheinlichkeit von fast 83% für die Ablehnung der Nullhypothese nicht signifikant. Sowohl im „*Delayed Pictured Object Recall*“- Test (ZP:  $1,4 \pm 1,6$ ; RP:  $0,7 \pm 2,1$ ;  $p= 0,047$ ), als auch im „*Immediate Word Recall*“- Test (ZP:  $1,2 \pm 1,5$ ; RP:  $-0,1 \pm 1,4$ ;  $p < 0,0005$ ) und im Gesamtscore (ZP:  $3,3 \pm 1,8$ ; RP:  $2,3 \pm 2,7$ ;  $p= 0,040$ ) war die bessere Leistung der RP-Gruppe signifikant.

Grafisch stellen sich die Differenzwerte mit ihren Konfidenzintervallen für die genannten Tests und dem Gesamtscore folgendermaßen dar:



**Abbildung 17: Vergleich der Testergebnisse nach Differenzbildung getrennt nach Gruppen**

### 4.3 hämatologische Parameter

Die Daten der hämatologischen Parameter folgten mit Ausnahme der Differenzen zwischen prä- und postoperativ ermittelten Hb- Konzentrationen keiner Normalverteilung. Die Prüfung auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich der Hb- Differenz wurde dementsprechend mit dem t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt. Die Hb- Konzentrationen und der Blutverlust nach dem Eingriff sowie die Anzahl der verschiedenen Blutpräparate wurden jeweils mittels Mann- Whitney- U- Test auf Unterschiede geprüft. Ob die Änderung der Hb- Konzentrationen präoperativ zu postoperativ in den Gruppen signifikant war, wurde als verbundener nicht normalverteilter Datensatz mit dem Wilcoxon- Test statistisch ausgewertet. Die ermittelten Werte sind in nachfolgender Tabelle zusammengefasst:

**Tabelle 15: Zusammenfassung der hämatologischen Parameter unterteilt nach Gruppen**

Parameter	Gruppe	Median	Percentile (25; 75)	Signifikanz [p]
Hb postoperativ [g/dl]	ZP	11,5	10,3; 12,0	<b>0,001</b>
	RP	10,1	9,2; 11,4	
Blutverlust nach OP [ml]	ZP	370	275; 560	<b>&lt; 0,0005</b>
	RP	815	560; 1435	
Parameter	Gruppe	MW	SD	Signifikanz [p]
Hb- Differenz [g/dl]	ZP	2,7	1,3	<b>0,003*</b>
	RP	3,6	1,7	

\* Prüfung auf Signifikanz mittels t- Test für unverbundene Stichproben, da normalverteilt

**Tabelle 16: peri- und postoperativ verabreichte Blutprodukte unterteilt nach Gruppen**

Parameter	Gruppe	Anzahl [n] insgesamt	Anzahl pro Patient	Signifikanz [p]
EK [n]	ZP	23	0,46	<b>&lt; 0,0005</b>
	RP	77	1,54	
FFP [n]	ZP	14	0,28	0,079
	RP	30	0,60	
TK [n]	ZP	2	0,04	<b>0,011</b>
	RP	31	0,62	

Postoperativ sanken die Hb- Konzentrationen verglichen mit den präoperativen Werten von 13,8 (13,3; 14,9) g/dl auf einen medianen Wert von 11,5 (10,3; 12,0) in der ZP- Gruppe und von 14,2 (13,1; 15,0) g/dl auf einen Median von 10,1 (9,2; 11,4) g/dl in der RP- Gruppe. Der Unterschied im Abfall der Hb- Konzentrationen war in beiden Gruppen mit jeweils einem  $p < 0,0005$  hochsignifikant (nicht dargestellt, Prüfung mit Wilcoxon Test). Die Teilnehmer der RP- Gruppe besaßen nicht nur postoperativ eine geringere Hb- Konzentration als die ZP- Gruppe, sondern die Differenz der Hb- Konzentrationen war ebenfalls größer (Hb- Differenz; RP:  $3,6 \pm 1,7$  g/dl; ZP:  $2,7 \pm 1,3$  g/dl). Die Hb- Endkonzentration nach der Operation sowie die Hb- Differenz waren zwischen den Gruppen signifikant unterschiedlich ( $p = 0,001$  für Hb postoperativ,  $p = 0,003$  für Hb- Differenz).

Der Abfall der Hb- Konzentrationen nach der Operation ist gut mit den ermittelten postoperativen Blutverlusten in Einklang zu bringen. Die RP- Gruppe hatte mit einem Median von 815 (560; 1435) ml einen weitaus höheren Blutverlust zu verzeichnen als die

ZP- Gruppe, die einen medianen Blutverlust von 370 (275; 560) ml aufwies. Dieser Unterschied ist hochsignifikant ( $p < 0,0005$ ). Dementsprechend könnte ebenfalls der signifikant höhere Verbrauch an EK (ZP: 0,46 EK pro Patient; RP: 1,54 EK pro Patient;  $p < 0,0005$ ) und TK (ZP: 0,04 TK pro Patient; RP: 0,62 TK pro Patient;  $p = 0,011$ ) in der RP-Gruppe erklärt werden. Auch der Bedarf an FFP's war in der RP- Gruppe tendenziell höher (ZP: 0,28 FFP pro Patient; RP: 0,60 FFP pro Patient), allerdings erreichte dieser Unterschied im Vergleich zu den ZP- Patienten nicht das Signifikanzniveau ( $p = 0,079$ ).

#### 4.4 weitere Parameter

Es wurden weitere Parameter der postoperativen Phase bestimmt.

**Tabelle 17: postoperative Komplikationen unterteilt nach Gruppen**

Gruppe Parameter	ZP		RP	
	Anzahl [n]	Prozent [%]	Anzahl [n]	Prozent [%]
Pneumonie	0	0	0	0
Sepsis	0	0	0	0
Schlaganfall	0	0	0	0
Rethorakotomie	2	4	2	4
Myokardinfarkt	1	2	1	2
IABP	0	0	2	4
Mediastinitis	0	0	1	2
Dialyse	1	2	0	0
Mortalität	1	2	0	0

Zusammenfassend waren die Verläufe sehr komplikationsarm. So litt kein Patient unter einer Pneumonie, einer Sepsis oder an einem Schlaganfall. Zudem waren beide Gruppen hinsichtlich der nun folgenden Größen gut vergleichbar. Jeweils 2 Patienten der ZP- wie auch 2 Patienten der RP- Gruppe mussten sich aufgrund hoher Blutverluste einer Rethorakotomie unterziehen, jeweils ein Patient pro Gruppe erlitt postoperativ einen Myokardinfarkt. Postoperativ mussten in der RP- Gruppe 2 Patienten mit einer IABP versorgt werden und ein Patient bekam eine Mediastinitis, in der anderen Gruppe war dagegen weder eine IABP vonnöten, noch kam es zu einer Mediastinitis. In der ZP-Gruppe verstarb ein Patient innerhalb von 30 Tagen nach der Operation aufgrund eines



Myokardinfarktes infolge einer Bypassstrombosierung. Ein anderer Patient dieser Gruppe wurde dialysepflichtig, während in der RP- Gruppe kein Patient verstarb oder dialysepflichtig wurde. Eine Berechnung auf signifikante Unterschiede erfolgte aufgrund der zu kleinen Datenmenge nicht.

Postoperativ war ebenfalls eine Vergleichbarkeit in Hinblick auf die Beatmungszeit nach der Operation festzustellen. Die Dauer vom Operationsende bis zur Extubation hat bei den ZP- Patienten einen Median von 7,8 (5,0; 10,5) Stunden, bei den RP- Patienten von 6,8 (4,5; 9,8) Stunden erreicht. Die Irrtumswahrscheinlichkeit  $p$  für die Ablehnung der Nullhypothese beträgt 0,194, somit ist der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. Indessen war der ITS- Aufenthalt bei den Patienten, die mit der RP behandelt wurden mit einem Median von 24,0 (21,9; 65,5) Stunden signifikant länger als der Aufenthalt der ZP- Gruppe, die eine mediane Aufenthaltsdauer von 22,5 (19,5; 24,3) Stunden hatten ( $p= 0,009$ ). Der Krankenhausaufenthalt war wiederum zwischen den Gruppen vergleichbar ( $p= 0,055$ ). Mit 8,0 (7,0; 9,3) Tagen lag der Median des Krankenhausaufenthaltes in der Gruppe der ZP- Patienten um ca. 2 Tage niedriger als die mediane Aufenthaltsdauer von 10,0 (7,0; 14,3) Tagen der RP- Patienten. Die Daten wurden noch einmal in nachfolgender Tabelle zusammengefasst.

**Tabelle 18: Intubations-, ITS- und Hospitalisierungszeiten unterteilt nach Gruppen**

Parameter	Gruppe	Median	Percentile (25; 75)	Signifikanz [p]
Zeit nach OP bis zur Extubation [h]	ZP	7,8	5,0; 10,5	0,194
	RP	6,8	4,5; 9,8	
ITS- Zeit [h]	ZP	22,5	19,5; 24,3	<b>0,009</b>
	RP	24,0	21,9; 65,5	
Krankenhausaufenthalt [d]	ZP	8,0	7,0; 9,3	0,055
	RP	10,0	7,0; 14,3	

## 5 Diskussion

Die Verwendung der HLM bei koronarchirurgischen Eingriffen ist trotz der Entwicklung und des stetig steigenden Einsatzes von minimalinvasiven Operationsmethoden (sogenannten *off-pump*-Techniken), noch immer das gängigste Verfahren<sup>67</sup>. Die Vor- und Nachteile in der Benutzung einer HLM müssen gut abgewogen werden, um für den Patienten das bestmögliche Resultat erzielen zu können. Ein wichtiger Punkt, mit dem man darauf Einfluss nehmen könnte, ist dabei die Entscheidung, welchen Pumpenkopf man zum Betreiben der HLM integriert. In dieser Studie wurde nun anhand von 100 Patienten, die sich einer isolierten Bypass-Operation unterzogen haben, untersucht, inwieweit sich deren kognitives und klinisches Outcome im Bezug auf die Verwendung einer ZP bzw. einer RP unterscheidet.

### 5.1 Kollektivvergleichbarkeit

Um überhaupt eine Einschätzung der Ergebnisse gewährleisten zu können, ist eine Vergleichbarkeit der Untersuchungsgruppen vonnöten. Dabei ist eine Homogenität hinsichtlich der meisten Einflussfaktoren zwischen den Patientenkollektiven wünschenswert.

Fast alle geprüften prä- und perioperativen Parameter waren zwischen beiden Gruppen nicht signifikant verschieden. Die Ausnahmen bildeten zum einen das Geschlecht, zum anderen die OP-Zeit.

Die OP-Zeit war bei den RP-Patienten verglichen mit den Teilnehmern der anderen Gruppe mit einem Median von 230 (190; 258) Minuten signifikant länger. Im BQS-Report von 2008<sup>67</sup> betrug die mediane OP-Zeit 186 Minuten. Das deckt sich mit dem Ergebnis der ZP-Patienten. Diese hatten eine OP-Zeit mit einem Median von 190 (178; 210) Minuten. Damit dauerte die Operation bei den Patienten, die mit der RP behandelt wurden, nicht nur in der Gegenüberstellung mit den Teilnehmern dieser Studie länger, sondern auch im bundesweiten Vergleich<sup>67</sup>. Nach allgemeiner Auffassung gehört eine längere Narkosedauer, die mit einer längeren OP-Zeit einhergeht, zu den gesicherten Risikofaktoren einer frühen postoperativen kognitiven Dysfunktion (siehe Punkt 1.4.3). Auch bei nicht kardialen Eingriffen konnte eine längere Narkose- bzw. Operationsdauer als Risiko für die frühe (eine Woche postoperativ), aber nicht für die späte (drei Monate postoperativ) Einschränkung der Kognition identifiziert werden<sup>68</sup>. Andere Quellen berichten dagegen, dass sowohl bei herzchirurgischen<sup>49; 50</sup> als auch bei nicht herzchirurgischen Eingriffen<sup>69</sup> die Operationsdauer keinen Einfluss auf die Testleistung hatte.

Nimmt man nun an, dass eine längere Operationsdauer zu einer Verschlechterung der neurologischen Funktion führt, wäre ein schlechteres Abschneiden der RP- Patienten in den Kognitionstests erklärbar gewesen. Das Gegenteil war aber der Fall. Die RP- Gruppe löste die ihnen gestellten Aufgaben trotz längerer OP- Zeiten besser. Fasst man nun die gesamten Ergebnisse aus unserer und anderen Untersuchungen zusammen und bezieht die Annahme mit ein, dass eine längere OP- Zeit sich negativ auf die Kognition auswirkt, so kann man davon ausgehen, dass die Dauer der Operation für diese Studie höchstwahrscheinlich nur eine geringe Relevanz gehabt hatte.

Die zweite Ausnahme, in der sich die Untersuchungsgruppen signifikant unterschieden, war deren Geschlechterzusammensetzung. Während in der Gruppe der ZP- Patienten keine Frau gelistet war, gab es in der RP- Gruppe 6 Frauen. Diese Anzahlen spiegeln nicht das allgemeine Verhältnis von Frauen und Männern bei herzchirurgischen Eingriffen wider. Laut des BQS- Reports von 2008<sup>67</sup> wurden rund ein Viertel (22,2%) aller isolierten Koronaroperationen an weiblichen Patienten durchgeführt. Somit waren die Frauen sogar in der RP- Gruppe stark unterrepräsentiert.

Dass es bei Frauen verglichen mit Männern nach einer Herzoperation zu mehr Co-Morbiditäten wie zum Beispiel dem Schlaganfall kommt oder auch dass die Mortalitätsrate eine größere ist, konnte bereits in verschiedenen Studien aufgezeigt werden<sup>70; 71; 72; 73</sup>. Ursächlich dafür wurden vor allem ein höheres Alter der Frauen und damit einhergehend die schwereren atherosklerotischen Veränderungen angenommen<sup>28; 37</sup>.

Wie es sich allerdings hinsichtlich der früh- postoperativen Kognition zwischen den Geschlechtern nach einer Herzoperation verhält, ist nur aus sehr vereinzelt Studien zu entnehmen. In einer Arbeit von 2003 konnten Hogue et al.<sup>42</sup> keine Unterschiede in der kognitiven Leistung zwischen den Geschlechtern 4 und 6 Wochen nach einem herzchirurgischen Eingriff feststellen. Es wurden allerdings Hinweise gefunden, die geschlechtsspezifische Schädigungsareale im Gehirn vermuten lassen. Ferner war die Kognition in anderen Untersuchungen sowohl 6 Wochen, als auch 5 und 11 Monate nach einer Bypass- Operation zwischen Frauen und Männern vergleichbar<sup>37; 74</sup>. Auch Smith<sup>75</sup> konnten 2000 diese Ergebnisse bestätigen. Es ließen sich in ihrer Arbeit keine geschlechtsabhängigen Unterschiede in der neurologischen Funktion einen Monat nach einer Bypass- Operation finden.

Zu einer gegenteiligen Schlussfolgerung kamen 2014 Kotekar und Kollegen<sup>69</sup>. Sie berichten, dass weibliche Studienteilnehmer ein höheres Risiko haben, postoperativ an einem kognitiven Defizit zu leiden. Die Messungen der Kognition fanden sowohl präope-

rativ als auch 3 und 7 Tage sowie 1 Monat postoperativ statt. Allerdings ist diese Untersuchung auf nicht kardiale Operationen beschränkt, sodass eine Vergleichbarkeit zu unserer Studie nur begrenzt gegeben ist. Weiterhin fand die Arbeitsgruppe um Habib<sup>76</sup> Anzeichen dafür, dass das weibliche Geschlecht einen Risikofaktor für die postoperative kognitive Dysfunktion nach herzchirurgischen Eingriffen darstellt.

Entsprechend der Literatur sollte man also davon ausgehen können, dass die Anwesenheit von Frauen in der RP- Gruppe entweder keinen Einfluss auf die gesamte Kognitionsleistung der Gruppe hatte oder aber sich negativ im Sinne einer schlechteren postoperativen Kognition auswirkte.

Um zu erfahren, ob sich diese Annahme auch auf unsere Untersuchung übertragen lässt, führten wir eine weitergehende Analyse der RP- Gruppe getrennt nach Geschlechtern durch.

Hierbei betrachteten wir v.a. die Risikofaktoren für eine postoperative kognitive Dysfunktion genauer (Alter, Diabetes mellitus, OP- Zeit, Aortenklammzeit, EKZ- Zeit, Bypass- Anzahl). Ziel war es eventuell vorhandene Unterschiede oder Tendenzen zu erkennen, inwieweit die Geschlechter in den betrachteten Variablen voneinander abweichen, um dann eine Einschätzung zur Beschaffenheit und zur Homogenität der RP- Gruppe und damit zur Kollektivvergleichbarkeit abgeben zu können.

Die Auswertung erbrachte bei fast allen untersuchten Parametern eine gute Vergleichbarkeit zwischen Männern und Frauen. Als Ausnahmen sind hier das Alter und die OP- Zeit anzusehen. Die Ergebnisse sind im Anhang aufgeführt.

Vergleicht man die Mediane, so waren die Frauen rund 9 Jahre älter als die Männer. Wie bereits unter Punkt 1.4.2 besprochen, gilt ein höheres Alter als Risikofaktor für das Auftreten einer postoperativen Kognitionsstörung. Somit wären die älteren Frauen potentiell für eine schlechtere Testleistung der RP- Gruppe mitverantwortlich. Da aber die RP- Patienten trotz der 6 Frauen insgesamt besser als die ZP- Patienten in den Kognitionsaufgaben waren, hatte das höhere Alter der weiblichen Teilnehmer offenbar keine große Auswirkung für den Ausgang dieser Untersuchung.

Hinsichtlich der OP- Zeit war die Eingriffsdauer bei den Frauen um ca. 40 Minuten kürzer als bei den Männern. Hierbei waren allerdings die OP- Zeiten der weiblichen RP- Patienten gut mit den Zeiten der ZP- Patienten vergleichbar. Trotzdem war die Eingriffsdauer aller RP- Patienten, wie bereits oben näher beschrieben, signifikant länger als die der anderen Gruppe. Folglich hatten die Frauen keinen Einfluss auf das Ender-

gebnis der Vergleichbarkeitsauswertung hinsichtlich der OP- Zeit zwischen beiden Untersuchungsgruppen.

Somit scheinen die besprochenen kritischen Parameter für den Ausgang der vergleichenden Untersuchung zwischen den Geschlechtern eher von untergeordneter Bedeutung zu sein.

Zusammenfassend kann die Annahme getroffen werden, dass sowohl im Hinblick auf die derzeitige Studienlage als auch auf unsere weiterführende Auswertung Männer und Frauen in dieser Untersuchung bezüglich der genannten Größen gut vergleichbar sind, d.h. das Vorhandensein von 6 Frauen bei den RP- Patienten hatte nur einen geringen Einfluss auf die Homogenität dieser Gruppe. Folglich sind wir von einer Gleichheit in der Beschaffenheit der Kollektive ausgegangen.

## 5.2 Kognitionstests

Zu den neurologischen Komplikationen, die nach einem herzchirurgischen Eingriff auftreten können, zählen neben dem Schlaganfall und der Enzephalopathie (Delirium) auch die postoperative Kognitionseinschränkung<sup>26; 29</sup>. Letztere ist v.a. in der Herzchirurgie ein bekanntes und vielfach untersuchtes Problem, das vom Delir oder der Demenz abgegrenzt werden muss<sup>27</sup>.

Wie in der Einleitung (siehe Punkt 1.4) bereits zusammengestellt, sind vielfältige Ursachen und Risikofaktoren bekannt, die für die Entstehung dieser neurologischen Funktionsstörung verantwortlich sind. Auf Patientenseite sind hier die jeweiligen Co-Morbiditäten wie z.B. Diabetes und Gefäßerkrankungen, aber auch Organdysfunktionen oder das Alter mit den einhergehenden artherosklerotischen Veränderungen zu nennen. Ebenfalls korreliert die Narkosedauer und die Verwendung bestimmter Medikamente mit einer Verschlechterung der kognitiven Leistungsfähigkeit<sup>26; 27; 28; 37; 77; 78</sup>. Doch die Herzchirurgie birgt u.a. durch die Verwendung der HLM zusätzliche Gefahren. Gerade die drei Hauptursachen der postoperativen kognitiven Dysfunktion (zerebrale Embolisation, Hypoperfusion und SIRS- Systemic Inflammatory Response Syndrome) können durch ihren Einsatz begünstigt werden<sup>29; 37; 38; 79</sup>.

So ist es beispielsweise möglich, dass beim Anlegen der HLM durch die Kanülierung der Aorta ascendens kleine Partikel oder Gasemboli in den Blutkreislauf entlassen werden<sup>31; 32; 33</sup>, wodurch es zur Okklusion der distalen Gefäße kommt. Besonders bei atherosklerotisch veränderten Gefäßen ist die Wahrscheinlichkeit erhöht, dass sich Plaques oder Plaqueteile lösen. Die nachfolgenden Hirngebiete können nun nicht mehr

ausreichend versorgt werden und es kann zu minimalen Schlaganfällen kommen, die zu kognitiven Einbußen nach der Operation führen<sup>80; 81; 82</sup>. Unterstützt wird der Ischämieprozess durch die Hypoperfusion, zu der es ebenfalls beim Anlegen der HLM durch etwaige Low- Flow- Phasen kommen kann. Zum einen werden dadurch die Luftblasen weniger gut ausgewaschen und können so kleinste Gefäße und Endarterien weiter verschließen, zum anderen bedingt der niedrige Flow eine zusätzliche Unterversorgung der betroffenen Gebiete, besonders der Grenzzonen<sup>33; 83</sup>. Weiterhin wird die HLM als zusätzliche Ursache von SIRS angesehen. Durch den Kontakt des Blutes mit der künstlichen Oberfläche werden verschiedene inflammatorische Mediatoren ausgeschüttet und Kaskaden aktiviert, die die Thrombogenität des Blutes erhöhen sowie zur Schädigung von Zellen und Geweben wie zum Beispiel des Herzens, aber auch des Gehirns führen<sup>33; 35</sup>. Diese Erkenntnisse lassen vermuten, dass die Verwendung der HLM besonders im Hinblick auf die Mikrothrombenbildung einen negativen Effekt auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten nach einer Bypass- Operation hat.

Nun gehen einige Autoren davon aus, dass die ZP durch ihre Arbeitsweise im Vergleich zu der RP die o.g. Nachteile in geringerem Maße aufweist, da sie zu weniger Entzündungsreaktionen, zu einer kleineren Anzahl an Mikroemboli sowie durch die weniger starke Beanspruchung des Blutes, zu einer geringeren Schädigung der Blutzellen führt<sup>43; 44; 45; 84; 85</sup>. Somit liegt die Vermutung nahe, dass diese Pumpe weniger negative Auswirkungen auf die postoperative Kognition hat.

Leider gibt die Literatur im Bezug auf die kognitive Funktion nach einer Bypass- Operation unter Verwendung verschiedener Pumpensysteme in der HLM nur sehr begrenzt Auskunft. Interessanterweise konnten die wenigen Studien, die sich mit diesem Thema befassten, keine Unterschiede zwischen ZP und RP in den postoperativen kognitiven Leistungen feststellen<sup>22; 46; 47</sup>.

Unsere Untersuchung zeigte sogar, dass die Patienten, die mit einer RP behandelt wurden, in den Kognitionstests besser abschnitten, als die Patienten, bei denen die ZP eingesetzt wurde. Die Benutzung der RP hatte einen geringeren Effekt hinsichtlich schädigender Einflüsse auf das Gehirn, sodass die kognitiven Fähigkeiten dieser Patienten besser waren. Anscheinend wurde der Annahme, dass Zelltraumata und Mikroemboli einen entscheidenden Anteil an die kognitive Leistungsminderung nach einer Bypass- Operation haben, ein zu hoher Stellenwert eingeräumt<sup>41</sup>.

Die genauere Analyse unserer Rohwerte ergab, wie zuvor vermutet, eine Abnahme der Leistungen von prä- zu postoperativ. Die Studienteilnehmer lösten nach der Operation fast alle der ihnen gestellten Aufgaben signifikant schlechter als vor der chirurgischen Intervention (Ausnahme: „*Immediate Word Recall*“- Test; leichte, aber nicht signifikante Verbesserung in der RP- Gruppe). Diese Beobachtung ist im Einklang mit vielen anderen Untersuchungen zu sehen, die vor allem in der sehr frühen postoperativen Kognitionstestung eine Verschlechterung zeigen konnten<sup>33; 69; 86; 87; 88; 89</sup>.

Betrachtet man die präoperativ ermittelten Testergebnisse genauer, so fällt auf, dass in einigen Untertests bereits Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen, ohne dass allerdings ein Trend zum schlechteren oder besseren Abschneiden einer Gruppe eindeutig auszumachen ist. So waren die RP- Patienten in einem Untertest signifikant besser („*Attention*“- Test) und in zwei weiteren signifikant schlechter („*Delayed Pictured Object Recall*“- Test; „*Delayed Object Recognition*“- Test) als die Teilnehmer der anderen Gruppe. Erwartet wurde allerdings eine Gleichheit zwischen beiden Gruppen in allen Untertests. Fasst man jedoch alle Ergebnisse der einzelnen Aufgaben mit der Hauptkomponentenanalyse zusammen, so sind die daraus berechneten Gesamtscores beider Gruppen, die die Gesamtleistung der Teilnehmer wiedergeben, miteinander vergleichbar. Ähnliches ist bei den postoperativen Werten feststellbar.

Da die Ergebnisse wegen der individuellen Ausgangslevel der einzelnen Patienten, die die *baseline* bilden, in jedem Fall nur schwer interpretierbar sind, wurden Differenzen gebildet. Hierdurch können etwaige Veränderungen unabhängig vom Leistungsniveau des Einzelnen eingeschätzt werden. Der Vorteil besteht darin, dass nun eine direkte Vergleichbarkeit der Patienten untereinander wie auch zwischen den Gruppen möglich ist und der Verlauf jedes einzelnen Patienten leichter verfolgt werden kann. Nach Bildung der Differenzen und Prüfung auf Unterschiede war ein eindeutiger Trend zugunsten der RP- Patienten zu erkennen. Hier waren die Patienten in zwei Untertests („*Immediate Word Recall*“- Test, „*Delayed Pictured Object Recall*“- Test) und im Gesamtscore signifikant besser. Dabei ist nur das Ergebnis des „*Delayed Pictured Object Recall*“- Tests diskussionsbedürftig. Theoretisch kann hier der signifikante Unterschied bei der Differenzenbegutachtung durch das vorherige signifikant schlechtere Abschneiden der RP- Patienten in den präoperativ gelösten Aufgaben resultieren. Denn wenn sich die kognitive Fähigkeit vor der Operation bereits auf einem sehr niedrigen Niveau befindet, bleibt nicht mehr viel Raum für ausgedehnte Verschlechterungen in der postoperativen Phase. Zwar waren die RP- Patienten auch nach der Operation schlechter als

die ZP- Patienten, doch war zu diesem Zeitpunkt der kognitive Leistungsstand zwischen den Gruppen nicht mehr signifikant unterschiedlich. Der Abfall im „*Delayed Pictured Object Recall*“- Test war demnach in der RP- Gruppe weniger stark ausgeprägt. Nach Bildung der Differenzen war für diesen Test der Unterschied hinsichtlich der Kognitionsverschlechterung zwischen den Gruppen letztendlich sogar signifikant.

In der vorliegenden Untersuchung ist dieser Grund allerdings eher unwahrscheinlich. Beide Gruppen erzielten im präoperativen „*Delayed Pictured Object Recall*“- Test eine durchschnittliche Punktezahl, die sich in der unteren Hälfte aller erreichbaren Punkte befand. Dabei starteten die RP- Patienten präoperativ mit einem Mittelwert von  $3,8 \pm 1,7$  Punkten dort, wo die ZP- Patienten postoperativ endeten (ZP:  $3,8 \pm 1,8$ ). Nach der Operation erkannten die RP- Patienten im Mittel 3,1 Objekte. Demnach wäre für eine weitere Verschlechterung noch genügend Spielraum vorhanden gewesen, sodass wir das bessere Resultat der RP- Patienten schließlich für realistisch einschätzten.

Die anderen signifikanten Ergebnisse vor dem Eingriff haben sich durch die Differenzbildung aufgehoben und beeinflussen den Ausgang der Prüfung auf Unterschiede nicht mehr.

Trotz der dargestellten Kritikpunkte an den Rohwerten, insbesondere an der Güte der *baseline*, erscheinen die Ergebnisse durchaus verlässlich. Insbesondere die Endresultate der Gesamtscore- Berechnung, die für die Interpretation primär ausschlaggebend sind, werden von uns als schlüssig angesehen.

Die vorherigen Studien von Trivedi 1997<sup>46</sup>, Kon 1997<sup>47</sup> und Scott 2002<sup>22</sup>, die keinen Unterschied in der Kognitionsleistung zwischen den Pumpensystemen fanden und auch unsere Untersuchung, die einen positiven Nutzen der RP gegenüber der ZP für Patienten nach einer Bypass- Operation nachweisen konnte, lassen vermuten, dass die bis dahin beschriebenen Nachteile der RP die Kognition weniger stark beeinflussen, als zuvor theoretisch angenommen.

Interessanterweise ist sogar die Frage, ob man bei der Behandlung von Bypass- Patienten auf die Verwendung einer extrakorporalen Zirkulation verzichten sollte, diskussionsbedürftig. Vorteile in der *off- pump*- Chirurgie liegen in der Vermeidung von Manipulationen an den großen thorakalen Gefäßen und in der reduzierten Aktivierung des Immunsystems, die u.a. eine geringere Plaquelösung und Mikroembolbildung zur Folge haben<sup>6</sup>. Probleme, die der OPCAB- Methode immer wieder zugeschrieben werden, sind die geringere Offenheitswahrscheinlichkeit sowie die mangelnde Qualität und niedrigere Anzahl an Bypässen. Diese Nachteile werden beispielsweise mit den erhöhten



technischen Herausforderungen begründet. So muss der behandelnde Chirurg in der Lage sein auch in engen Räumen und aus ungewohnten Blickwinkeln das Nähen der Anastomosen exakt durchzuführen<sup>90</sup>.

Hinsichtlich der postoperativen Kognitionsleistung verglichen viele Arbeitsgruppen *on-* und *off- pump-* Operationen, doch sehr widersprüchliche Resultate waren auch hier die Folge. Während einige Studien in dem Verzicht einer HLM einen Vorteil für die neurologische Funktion sehen<sup>64; 86; 91; 92; 93; 94</sup>, konnten etliche andere Untersuchungen keinen Unterschied in dem kognitiven Outcome bei *on- und off- pump-* Eingriffen feststellen<sup>95; 96; 97; 98; 99; 100; 101; 102</sup>.

Um bei den vielen Studien und sehr uneinheitlichen Ergebnissen einen Überblick zu gewinnen, befassten sich schließlich einige Autoren mit der genaueren Auswertung der vorhandenen Arbeiten. Leider konnte auch hier kein vollständiger Konsens gefunden werden.

So ergab die Metaanalyse von Sun et. al. aus dem Jahre 2012<sup>103</sup> einen Vorteil der OPCAB gegenüber der konventionellen CABG- Technik. Sun und Kollegen werteten insgesamt 13 Studien aus und fanden einen signifikanten Unterschied zugunsten OPCAB. Die frühen postoperativen kognitiven Fähigkeiten nach 1 bis 2 Wochen sowie nach 3 Monaten waren in der OPCAB- Gruppe besser, die später untersuchten Leistungen in der Kognition fielen dagegen nicht mehr signifikant aus. Es muss aber der Punkt mit einbezogen werden, dass ebenfalls die Bypass- Anzahl in der *off- pump-* Gruppe niedriger war, sodass es nach Sun et al. hier zu geringeren Manipulationen und wahrscheinlich auch zu einer geringeren Aktivierung der Entzündungskaskade gekommen ist, wodurch sich das bessere Abschneiden der OPCAB- Gruppe erklären lässt. Außerdem ist auffällig, dass die CABG- Patienten eine signifikant höhere Inzidenz an Diabetes, einem bekannten und wichtigen Risikofaktor für die postoperative kognitive Dysfunktion (siehe Punkt 1.4.2), aufwiesen. Die Ergebnisse von Sun decken sich mit vorherigen Auswertungen. Sowohl Takagi et al.<sup>104</sup> als auch Cheng et al.<sup>105</sup> fanden bereits 2007 bzw. 2005 heraus, dass die kognitiven Fähigkeiten bei Verzicht der HLM in der frühen postoperativen Phase besser waren, als bei der konventionellen Methode. 6 bis 12 Monate nach dem Eingriff konnte keine Diskrepanz zwischen den Gruppen mehr nachgewiesen werden.

Im Gegensatz dazu kam eine Untersuchung von Kennedy und Kollegen<sup>106</sup> zu einem abweichenden Ergebnis. Sie analysierten das kognitive Outcome nach einer Operation mit und ohne Verwendung eines kardiopulmonalen Bypasses. Sowohl in der frühen

(weniger als 3 Monate) als auch in der späten (6 und 12 Monate) postoperativen Periode gab es eine Übereinstimmung hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit der *on-* und *off- pump-* Patienten. Nur eine vorher unternommene Metaanalyse von Marasco und Kollegen<sup>107</sup> sah ebenfalls in allen postoperativen Zeitpunkten keine Unterschiede zwischen beiden Techniken.

Trotz der Uneinigkeit über das Vorhandensein eines erhöhten Risikos einer frühen Kognitionsstörung bei Patienten, die mit der HLM operiert wurden, kann man davon ausgehen, dass vorhandene Defizite nicht bestehen bleiben und bereits nach 6 Monaten sich *on-* und *off- pump-* Patienten in den kognitiven Fähigkeiten angleichen.

Weitgehende Übereinstimmung findet sich in der Aussage, dass bei einer Bypass- Operation ohne HLM die Mikroembolbildung herabgesetzt ist<sup>45; 108; 109; 110</sup>. Durch die Vermeidung von Manipulationen an der Aorta konnte eine Reduzierung des Schlaganfall-Risikos in der *off- pump-* Chirurgie registriert werden. Überraschend war in dieser Untersuchung allerdings, dass dennoch beide Verfahren *on- und off- pump* keine Unterschiede in der Beeinträchtigung der Kognition aufwiesen<sup>107; 111</sup>.

### 5.3 *postoperative Parameter*

Wie bereits bei den OP- Zeiten ersichtlich, waren auch bei den postoperativen Parametern die RP- Teilnehmer gegenüber den ZP- Patienten benachteiligt.

So hatten die Patienten der RP- Gruppe einen signifikant größeren Blutverlust zu verkraften als die ZP- Patienten. Parallel dazu konnte man dies in der Veränderung der Hb- Konzentration sehen. Alle Teilnehmer beider Studiengruppen starteten mit vergleichbaren Hb- Werten (ZP: 13,8 (13,3; 14,9) g/dl; RP: 14,2 (13,1; 15,0) g/dl.; siehe Seite 34). Tendenziell waren die der RP- Patienten etwas höher, allerdings erreichte dieser Unterschied nicht das Signifikanzniveau, sodass von einer Vergleichbarkeit der präoperativen Hb- Konzentrationen auszugehen ist. Nach der Operation besaßen die RP- Patienten dagegen zum einen eine signifikant niedrigere Hb- Konzentration, zum anderen war auch deren Abnahme signifikant größer als bei den ZP- Patienten. Damit einhergehend wurden diesen Patienten mehr EK und TK verabreicht als den Teilnehmern der anderen Gruppe.

Diese Beobachtung deckt sich mit älteren Studien. So zeigte Klein et al.<sup>44</sup> in einer Untersuchung von 1000 Patienten einen Vorteil der ZP gegenüber der RP im Bezug auf Blutverlust, Hb- Konzentration und Thrombozytenzahl. Zuvor erkannten Morgan et. al.<sup>112</sup> und Jakob et. al.<sup>113</sup>, dass die Hämolyseparameter und Thrombozytenzahl zuguns-

ten der ZP- Gruppe ausfielen. Beide Arbeitsgruppen hatten in ihren prospektiv und randomisiert ausgerichteten Untersuchungen einen Stichprobenumfang von  $\leq 50$  Patienten, konnten aber dennoch einen positiven Befund für die ZP gegenüber der RP in den betrachteten Parametern ausmachen.

Eine abweichende Meinung vertreten dagegen die Arbeitsgruppen von Driessen et al.<sup>114</sup> und Scott et al.<sup>115</sup>. Sie betrachteten ebenfalls die postoperativen Hb- Konzentrationen und Thrombozytenzahlen näher und fanden keine Unterschiede zwischen den Pumpensystemen. Auch die näher zurückliegende Übersichtsarbeit von 2012 von Saczkowski und Kollegen<sup>23</sup> bestätigt diese Ansicht. Sie haben insgesamt 18 randomisiert kontrollierte Studien der letzten 20 Jahre, die sich mit dem Vergleich von RP und ZP beschäftigten, untersucht und diese nach hämatologischen Parametern (freie Hb- Konzentration, Thrombozytenzahl, Hämatokrit- Wert, Leukozytenzahl, postoperativer Blutverlust und Blutkonservenanzahl) sowie nach der Mortalität ausgewertet. Die überwiegende Teil der Eingriffe waren isolierte Bypass- Operationen (ZP: 88%, RP:87%). Es konnten hier ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in den genannten Untersuchungsgrößen festgestellt werden. Bereits 2006 kamen Asante- Siaw et al.<sup>24</sup> zu dem gleichen Schluss. Die Analyse von 15 Artikeln, die der gleichen Fragestellung nachkam, ergab keinen Vorteil der ZP gegenüber der RP bezüglich des Blutverlustes, des klinischen Outcomes oder der neurologischen Beeinträchtigung.

Auch wenn die dargestellten Studien sich nicht einig darüber sind, inwieweit der Pumpentyp die hämatologischen Laborwerte beeinflusst, so ist doch zu erkennen, dass es Übereinstimmungen hinsichtlich der Mortalität gibt. Demnach konnten mehrere Studien<sup>23; 44; 78; 84; 116</sup> keine signifikanten Unterschiede in der Sterblichkeit zwischen den Pumpensystemen während des Krankenhausaufenthaltes finden. Wir können diese Aussage mit unserem Ergebnis unterstützen. Es verstarb ein Patient, der sich in der ZP- Gruppe befand. Dieser Unterschied war im Vergleich der RP- Gruppe nicht signifikant.

Interessanterweise war die Nachbetreuung der Patienten beider Gruppen sehr komplikationsarm. Dass klinische Probleme eher selten auftreten, ist auch in anderen Studien wiederzufinden. Die Metaanalysen von Brewer et al.<sup>117</sup> und Bakkaen et al.<sup>118</sup> haben mehr als 19.000 bzw. über 53.000 Patienten untersucht, die eine isolierte Bypass- Operation mit extrakorporaler Zirkulation erhielten. Beide Studien berichten von nur niedri-

gen Prozentzahlen für das Auftreten von Komplikationen wie Sterblichkeit, Myokardinfarkt, Mediastinitis, Rethorakotomie u.a.

So war die Mortalität in unserer Untersuchung, wie bereits oben erwähnt, mit einem Patienten (1% aller Patienten) nur minimal niedriger als in den genannten Studien, in denen die Sterblichkeit mit 1,8%<sup>117</sup> bzw. 2,5%<sup>118</sup> angegeben wird. Damit ist unser Ergebnis durchaus glaubwürdig, auch wenn das Risiko zu versterben gemäß der EuroSCORE-Berechnung für die Hälfte der Patienten jeweils beider Gruppen als hoch eingeschätzt wurde (siehe Punkt 4.1.1.4).

Auch die anderen von uns untersuchten Komplikationen wie das Auftreten eines Myokardinfarktes (2%) oder einer Mediastinitis (1%), eine notwendige Rethorakotomie (4%) oder die Dialysepflichtigkeit (1%) sind mit den Daten der o.g. Arbeiten vergleichbar (Brewer et al.<sup>117</sup>: 0,5%; -; 2,1%; 1,1% ; Bakkaen et al.<sup>118</sup>: 1%; 1,1%; 2,3 %; 1,1%).

Beide Autoren geben für den Schlaganfall eine Häufigkeit von 1,5% an. Entsprechend dazu konnten wir keinen Schlaganfall registrieren.

Die Arbeitsgruppe um Taggart<sup>119</sup> untersuchte 2014 ca. 1800 CABG- Patienten mit kardiopulmonalem Bypass u.a. auf die Verwendung einer IABP. Ihre Häufigkeitsangabe von 3,7% liegt im Bereich des von uns ermittelten Ergebnisses von 2%.

Nach einer Revaskularisierung unter Einsatz einer HLM sind laut Literatur nur wenige Sepsisfälle bekannt. Die Metaanalyse von Godinho<sup>120</sup> gibt an, dass bei über 40.000 untersuchten Patienten nach einer Bypass- Operation mit extrakorporaler Zirkulation es nur 43 Mal zu einem Sepsisgeschehen kam. Ebenfalls scheint sich die Pneumonierate eher im niedrigen Bereich zu befinden. Staton et al.<sup>121</sup> konnten in ihrer Studie nur einen Fall bei 97 *on-pump*- Patienten registrieren. Analog zu den relativ wenigen Pneumonie- und Sepsisfällen in den genannten Arbeiten, konnten wir in unserer Untersuchung keinen Patienten mit diesen Komplikationen finden.

Leider betrachteten die o.g. Studien nicht, ob es Zusammenhänge im Auftreten der untersuchten Komplikationen mit der Verwendung eines bestimmten Pumpentyps gibt. Dafür konnten wir anhand der Arbeiten sehen, dass sich unsere ermittelten Daten für das Auftreten von Folgeerkrankungen und Folgeeingriffen gut in die aktuelle Studienlage einreihen und somit als realistisch angesehen werden können.

Letztendlich fanden wir in unserer Untersuchung bezüglich aller genannten Komplikationen eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Gruppen.

Um die postoperative Lungenfunktion grob einschätzen zu können, wurde die Nachbeatmungszeit bestimmt. Es wird die Auffassung vertreten, dass eine pulmonale Dysfunk-

tion u.a. durch die HLM- bedingte Entzündungsantwort mit hervorgerufen wird<sup>122</sup>. Die Länge der Nachbeatmung war zwischen unseren Patientengruppen vergleichbar. Dabei war der Median der Nachbeatmungszeit in der RP- Patientengruppe mit 6,8 (4,5; 9,8) Stunden tendenziell etwas kürzer als bei den ZP- Patienten (7,8 [5,0; 10,5]), erreichte allerdings nicht das Signifikanzniveau von 5 %. Die Dauer der Nachbeatmungszeiten unserer Patienten passen gut zu den Angaben der Literatur, die davon ausgehen, dass die meisten Patienten innerhalb von 24 Stunden nach der Operation extubiert werden. Überdies konnte der überwiegende Anteil sowohl älterer als auch jüngerer Studien eine Übereinstimmung in der Dauer der Atemunterstützung für beide Pumpen zeigen<sup>22; 44; 113; 123; 124; 125</sup>.

Auch die Liegedauer auf der Intensivstation variiert laut Studienlage nicht zwischen den Pumpenarten<sup>22; 113; 123; 125</sup>. Die Mehrheit der Studien geht von eineinhalb bis zwei Tagen aus. Zwar konnten wir ebenfalls eine Verweildauer in der gleichen Größenordnung feststellen, doch gab es bei uns einen signifikanten Unterschied. Die Patienten der RP- Gruppe verbrachten mehr Zeit (24,0; [21,9; 65,5] Stunden) auf der Intensivstation als die Patienten der ZP- Gruppe (22,5 [19,5; 24,3] Stunden).

Die Dauer des Krankenhausaufenthaltes unserer Patienten verlief in beiden Gruppen vergleichbar schnell (ZP: 8,0 [7,0; 9,3] Tage; RP: 10,0 [7,0; 14,3] Tage). Zwar verbrachten die RP- Patienten etwas mehr Zeit im Krankenhaus, doch war der Unterschied zu den ZP- Patienten nicht signifikant. In der Literatur wird ebenfalls von einer Krankenhausaufenthaltsdauer um die 10 Tage<sup>84; 118; 125</sup> berichtet, deren Länge nicht vom Pumpentyp abhängig ist<sup>22; 23; 84; 116; 125</sup>.

#### *5.4 Zusammenschau der Ergebnisse*

Trotz der vermeintlich leicht schlechteren Grundvoraussetzung für die RP- Patienten im Sinne der längeren Operationsdauer, des größeren Blutverlustes mit einhergehender niedriger postoperativer Hb- Konzentration und höherem EK- und TK- Verbrauch, waren die Teilnehmer der RP- Gruppe in den Kognitionstests besser als die der ZP- Gruppe.

Wie bereits unter Punkt 5.1 der Diskussion näher erläutert, wird eine längere Narkosedauer, die u. a. durch eine längere Operationsdauer resultiert, als Risikofaktor für eine postoperative Kognitionsstörung gesehen<sup>27</sup>. Somit sollte nach logischer Konsequenz die längere Dauer der Operation in der RP- Gruppe für ein schlechteres Abschneiden ihrerseits sprechen. Das konnte hier nicht bestätigt werden. Im Gegenteil, die RP- Patienten lösten die Aufgaben besser, obwohl sie signifikant längere OP- Zeiten zu über-

stehen hatten. Auch für die postoperativen Parameter war dieser Trend erkennbar. Die Patienten, die mit der RP behandelt wurden, zeigten ungeachtet einer schlechteren postoperativen Hb- Konzentration, höherem Blutverlust, höherem TK- und EK- Verbrauch eine bessere Leistung in der Testung der frühen postoperativen Kognition. Das klinische Outcome bezüglich aufgetretener Komplikationen, Hospitalisierung und Mortalität war zwischen den Gruppen vergleichbar. Hier war nur der ITS- Aufenthalt signifikant länger als bei den ZP- Teilnehmern.

So konnten wir in unserer Studie zeigen, dass die Verwendung der kostengünstigeren RP<sup>23</sup> keinen Nachteil für die Patienten in den postoperativen kognitiven Fähigkeiten zur Folge hat.

### *5.5 Limitation der Studie*

Eine zu nennende Limitation der Studie stellt das Studiendesign dar. Die nicht vorhandene Randomisierung der Patienten ist ein klarer Nachteil und dem Umstand geschuldet, dass an unserer Klinik eine Umstellung der Pumpensysteme stattfand, sodass RP und ZP nie gleichzeitig eingesetzt werden konnten. Ein zufälliges Zuweisen der Patienten zu einem bestimmten Pumpenkopf war folglich nicht möglich.

Allerdings haben wir durch die wenigen Ein- und Ausschlusskriterien versucht, so wenig Einfluss wie möglich auf die Auswahl der Studienpatienten zu nehmen. Sofern es möglich war, wurden alle Patienten, die sich einer isolierten CABG- Operation unterziehen mussten, nacheinander untersucht. Eine gewisse Homogenität wurde durch das Matching der wichtigsten Risikofaktoren für eine postoperative Kognitionseinschränkung erreicht. Wir wählten das Alter und die Dauer der extrakorporalen Zirkulation als Matching- Kriterien. Erst nachdem die Zusammensetzung der Gruppen feststand, wurde auf ihre Homogenität getestet.

Natürlich spiegelt unser Teilnehmerstamm wie bei fast allen klinischen Studien nicht die gesamte Patientenpopulation wider, welche mit einem Bypass versorgt wurde. Akute Notfälle, die der Operation zügig zugeführt werden mussten, konnten zum Beispiel nicht eingeschlossen werden, da eine präoperative Befragung nicht möglich war.

Trotz der hohen prä- und perioperativen Gleichheit der Studiengruppen in unserer Untersuchung, ist nicht auszuschließen, dass sich die Kollektive in anderen, nicht von uns in die Auswertung genommenen Parametern unterscheiden.

So waren verschiedene Operateure an den Bypass- Operationen beteiligt. Je nach Erfahrung sowie operationstechnischen Kenntnissen und Fähigkeiten sind die Güte der

Operation mit der einhergehenden Erholung der Patienten und darüber hinaus beispielsweise auch Operations-, Aortenklamm- und HLM- Zeiten vom Operateur abhängig.

Zudem wurde innerhalb der Untersuchung keine einheitliche Narkoseform festgelegt. Es kamen für die Allgemeinanästhesie die TIVA mittels Propofol aber auch inhalative Techniken mit Isofluran zum Einsatz. Eine Auswertung hinsichtlich der Narkoseart erfolgte hier nicht, wobei neuere Studien zeigen, dass die Art der Vollnarkose anscheinend nur wenig Einfluss auf die postoperative Kognition hat<sup>126</sup>. Unterschiede zeigten sich in verschiedenen Untersuchungen dagegen in der Mortalität, wobei eine geringere Sterblichkeit bei der volatilen Narkoseform auftrat<sup>127; 128</sup>.

Desweiteren wurden andere, in der Literatur immer wieder genannte Risikofaktoren für eine kognitive Leistungsminderung in unserer Untersuchung gar nicht berücksichtigt. Patienten mit niedriger Bildung, verschiedenen Co- Morbiditäten, einer depressiven Grundstimmung und Alkoholabusus werden beispielsweise mit dem Auftreten einer postoperativen Kognitionseinschränkung assoziiert<sup>126; 129; 130</sup>.

Zum Schluss sei noch die Gruppengröße bei der statistischen Auswertung genannt. Pro Gruppe wurden 50 Patienten eingeschlossen. Durch eine geringe Anzahl an Probanden gewinnen Ausreißer im Rahmen der statistischen Auswertung mehr Einfluss, sodass es zu einer größeren Streubreite kommt, als dies bei einer hohen Teilnehmeranzahl der Fall wäre. Dennoch können die Ergebnisse als wahr angesehen werden, da eine größere Gruppe die Streuung klein halten würde und damit die Trennschärfe erhöht. Wahrscheinlich würden unsere festgestellten Signifikanzen einfach deutlicher ausfallen.

## 6 Literatur

1. Renz- Polster H. and Braun J. Basislehrbuch Innere Medizin. Elsevier GmbH München 2006; 3. Auflage Nachdruck.
2. Bauer K, Ennker J and Bauer S. Leben nach dem Herzeingriff. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011.
3. Autschbach R, Jacobs M and Neumann UP. Chirurgie- In 5 Tagen. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011.
4. Michels G and Schneider T. Klinikmanual Innere Medizin. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2010.
5. Damm K, Runge C, Zeymer U and Graf von der Schulenburg JM. Krankheitskosten des akuten Koronarsyndroms in Deutschland. Der Kardiologe 2011; 5(2): 122-128.
6. Ziemer G and Haverich A. Herzchirurgie- Die Eingriffe am Herzen und den herznahen Gefäßen. Springer Verlag Heidelberg 2010, 3. Auflage.
7. Robert Koch Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes; Daten und Fakten: Ergebnisse der Studie "Gesundheit in Deutschland aktuell 2009". Robert Koch Institut 2011: 82- 85.
8. Robert Koch Institut. Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes- Krankheitskosten. Robert Koch Institut im Zusammenarbeit mit dem statistischen Bundesamt 2009; Heft 48.
9. Hirner A and Weise K. Chirurgie Schnitt für Schnitt. Georg Thieme Verlag Stuttgart 2004.
10. Lederhuber HC and Lange V. Basics Kardiologie. Elsevier GmbH München 2010; 2. Auflage.
11. ESC/EACTS Guidelines. ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J 2014; 35: 2541- 2619.
12. Statistisches Bundesamt Pressestelle 2012. Zahl der Operationen am Herzen im Jahr 2011 auf 374000 gestiegen.(Access: December 10, 2014 at [https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2012/PD12\\_047\\_p002pdf.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/zdw/2012/PD12_047_p002pdf.pdf?__blob=publicationFile)).
13. Funkat AK, Beckmann A, Lewandowski J, Frie M, Schiller W, Ernst M, Hekmat K, Gummert JF and Mohr FW. Cardiac surgery in Germany during 2011: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. Thorac Cardiovasc Surg 2012; 60(6): 371-382.



14. Kalmar P and Irrgang E. Cardiac Surgery in Germany during 1994- A Report by the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43(3): 181- 183.
15. Bundesärztekammer (BÄK), Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). Nationale Versorgungsleitlinie Chronische KHK – Langfassung, 2. Auflage. Version 2. 2013 , zuletzt geändert: September 2014. .
16. Gummert JF, Funkat AK, Beckmann A, Ernst M, Hekmat K, Beyersdorf F and Schiller W. Cardiac surgery in Germany during 2010: a report on behalf of the German Society for Thoracic and Cardiovascular Surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 59(5): 259- 267.
17. Heinemann M. Die Herz- Lungen- Maschine. *Herzblatt* 2002; (2): 10-13.
18. Benk C, Klemm R, Schaller S, Brehm K, Schlensak C and Beyersdorf F. Was der Herzchirurg schon immer über die Herz-Lungen-Maschine wissen wollte. *Z Herz-Thorax- und Gefäßchir* 2008; 22(4): 237- 244.
19. Schmid C and Philipp A. Leidfaden extrakorporale Zirkulation. Springer Medizin Verlag Heidelberg 2011.
20. Werner J. Kooperative und autonome Systeme der Medizintechnik. Oldenbourg Wissenschaftsverlag 2005.
21. Bachmann H. Vergleich perioperativer Komplikationen nach kardiochirurgischen Eingriffen mit der Herz- Lungen- Maschine im Hinblick auf verschiedene arterielle Antriebssysteme. Dissertation aus der Klinik für Thorax- und Kardiovaskularchirurgie Medizinische Einrichtungen der Heinrich- Heine- Universität Düsseldorf 1999.
22. Scott DA, Silbert BS, Doyle TJ, Blyth C, Borton MC, O'Brien J L and de L. Horne DJ. Centrifugal versus roller head pumps for cardiopulmonary bypass: effect on early neuropsychologic outcomes after coronary artery surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16(6): 715-722.
23. Saczkowski R, Maklin M, Mesana T, Boodhwani M and Ruel M. Centrifugal pump and roller pump in adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Artif Organs* 2012; 36(8): 668-676.
24. Asante-Siaw J, Tyrrell J, Hoschtitzky A and Dunning J. Does the use of a centrifugal pump offer any additional benefit for patients having open heart surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2006; 5(2): 128-134.
25. Gao L, Taha R, Gauvin D, Othmen LB, Wang Y and Blaise G. Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 2005; 128(5): 3664-3670.
26. Rundshagen I. Postoperative cognitive dysfunction. *Dtsch Arztebl Int* 2014; 111(8): 119-125.

27. Dwoschark M and Hauck M. Postoperative kognitive Funktionsstörungen. *Österreichische Ärztezeitung* 2010; 8: 36- 48.
28. Raja PV, Blumenthal JA and PM Doraiswamy. Cognitive Deficits Following Coronary Artery Bypass Grafting: Prevalence, Prognosis and Therapeutic Strategies. *CNS Spectr.* 2004; 9(10): 763- 772.
29. Goto T and Maekawa K. Cerebral dysfunction after coronary artery bypass surgery. *J Anesth* 2014; 28(2): 242-248.
30. Mason SE, Noel-Storr A and Ritchie CW. The impact of general and regional anesthesia on the incidence of post-operative cognitive dysfunction and post-operative delirium: a systematic review with meta-analysis. *J Alzheimers Dis* 2010; 22(3): 67-79.
31. Blauth CI. Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1995; 59(5): 1300-1303.
32. Ascione R, Ghosh A, Reeves BC, Arnold J, Potts M, Shah A and Angelini GD. Retinal and cerebral microembolization during coronary artery bypass surgery: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2005; 112(25): 3833-3838.
33. Stroobant N, Van Nooten G, Van Belleghem Y and Vingerhoets G. The effect of CABG on neurocognitive functioning. *Acta Cardiol* 2010; 65(5): 557-564.
34. Linneweber J, Chow TW, Kawamura M, Moake JL and Nosè Y. In vitro comparison of blood pump induced platelet microaggregates between a centrifugal and roller pump during cardiopulmonary bypass. *Int J Artif Organs* 2002; 25(6): 549- 555.
35. Day JR and Taylor KM. The systemic inflammatory response syndrome and cardiopulmonary bypass. *Int J Surg* 2005; 3(2): 129-140.
36. Brown WR, Moody DM, Challa VR, Stump DA and Hammon JW. Longer Duration of Cardiopulmonary Bypass Is Associated With Greater Numbers of Cerebral Microemboli. *Stroke* 2000; 31(3): 707-713.
37. Dupuis G, Kennedy E, Lindquist R, Barton FB, Terrin ML, Hoogwerf BJ, Czajkowski SM and Herd JA. Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Cognitive Performance. *Am J Crit Care* 2006; 15: 471-478.
38. Stroobant N, van Nooten G, De Bacquer D, Van Belleghem Y and Vingerhoets G. Neuropsychological functioning 3-5 years after coronary artery bypass grafting: does the pump make a difference? *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34(2): 396-401.
39. Linden v.d. J and Casimir-Ahn H. When Do Cerebral Emboli Appear During Open Heart Operations? A Transcranial Doppler Study. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 237-241.
40. Barbut D, Hinton RB, Szatrowski TP, Hartman GS, Bruefach M, Williams- Russo P, Charlson ME and Gold JP. Cerebral emboli detected during bypass surgery are associated with clamp removal. *Stroke* 1994; 25: 2398- 2402.

41. Holinski S. Untersuchungen zu perioperativen Kognitionsveränderungen und deren Beeinflussbarkeit im Rahmen herzchirurgischer Eingriffe. Habilitationsschrift aus dem Centrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité- Universitätsmedizin Berlin 2013.
42. Hogue CW, Lillie R, Hershey T, Birge S, Nassief AM, Thomas B and Freedland KE. Gender influence on cognitive function after cardiac operation. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(4): 1119-1125.
43. Wheeldon D, Bethune D and Gill R. Vortex pumping for routine cardiac surgery: a comparative study. *Perfusion* 1990; 5(2): 135-143.
44. Klein M, Dauben HP, Schulte HD and E Gams. Centrifugal Pumping During Routine Open Heart Surgery Improves Clinical Outcome. *Artif Organs* 1998; 22(4): 326- 336.
45. Yee S, Qiu F, Su X, Rider A, Kunselman AR, Guan Y and Undar A. Evaluation of HL-20 roller pump and Rotaflow centrifugal pump on perfusion quality and gaseous microemboli delivery. *Artif Organs* 2010; 34(11): 937-943.
46. Trivedi UH, Timberlake N, Bennywith O, Chambers DJ, Venn GE and Newman SP. The impact of centrifugal and roller pumps in CABG on microemboli and neuropsychological outcome. *Perfusion* 1997; 12: 67 (abstract).
47. Kon ND, Stump DA, Hammon Jr JW, Rogers AT, Phipps JM, Hilbawi HR, Manuel J and Cusson B. The effect of centrifugal and roller pumps, patient demographics and embolic load on neurobehavioural outcome following cardiopulmonary bypass. *Perfusion* 1997; 12: 54 (abstract).
48. Holinski S, Claus B, Haeger N, Neumann K, Uebelhack R and Konertz W. Effect of Different Pump Heads for CPB on Early Cognitive Outcome after Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 19: 273- 278.
49. Holinski S, Claus B, Alaaraj N, Dohmen PM, Kirilova K, Neumann K, Uebelhack R and Konertz W. Cerebroprotective effect of piracetam in patients undergoing coronary bypass surgery. *Med Sci Monit* 2008; 14(11): 153- 157.
50. Holinski S, Claus B, Alaaraj N, Dohmen PM, Neumann K, Uebelhack R and Konertz W. Cerebroprotective Effect of Piracetam in Patients Undergoing Open Heart Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17: 137- 142.
51. Übelhack R, Vohs K , Zytowski M, Schewe HJ, Koch C and Konertz W. Effect of piracetam on cognitive performance in patients undergoing bypass surgery. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36: 89-93.
52. Pearson K. On lines and planes of closest fit to a system of points in space. *Lond .Edinb .Dubl. Phil. Mag.* 1901; 6(2): 559-572.
53. Hotteling H. the most predictable criterion. *J. Educ. Psych.* 1935; 26: 139- 142.

54. Röhr M. statistische Strukturanalysen. Gustav Fischer Verlag, 1993.
55. Fahrmeir L, Hamerle A and Tutz G. Multivariate statistische Verfahren. de Gruyter Verlag Berlin 1996, 2. überarb. Auflage.
56. Rudolf M and Müller J. Multivariate Verfahren- Eine praxisorientierte Einführung mit Anwendungsbeispielen in SPSS. Hogrefe Verlag Göttingen 2004.
57. Calafiore AM, Teodor G, Mezzetti A, Bosco G, Verna AM, Di Giammarco G and Lapenna D. Intermittent Antegrade Warm Blood Cardioplegia. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: 398- 402.
58. Michel P, Roques F and Nashef SA. Logistic or Additive Euroscore for High-Risk Patients? *Eur J Cardiothorac Surg* 2003; 23: 684- 687, discussion 687.
59. Nashef SAM, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S and Salamon R. European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16: 9- 13.
60. Roques F, Michel P, Goldstone AR and Nashef SAM. The logistic EuroSCORE. *Eur Heart J*. 2003; 24(9): 882- 883.
61. Metzler B. SYNTAX-, STS- und EuroSCORE - Wie genau sind sie in der Risikobewertung bei Herzerkrankungen? *Austrian Journal of Cardiology* 2011; 18(11-12): 355- 361.
62. EuroSCORE- Kalkulator. Microsoft Excel Calculator for download (Access September 02, 2011, at <http://www.euroscore.org/calculators.htm>). (Access: at
63. Newman MF, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Rees JG, Blumenthal JA. Longitudinal Assessment of Neurocognitive Function after Coronary- Artery Bypass Surgery. *N Engl J Med* 2001; 344(6): 395-402.
64. Zamvar V, Williams D, Hall J, Payne N, Cann C, Young K, Karthikeyan S and Dunne J. Assessment of neurocognitive impairment after off- pump and on- pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial. *BMJ* 2002; 325(7375): 1268- 1272.
65. WHO. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic- Report of a WHO Consultation. WHO technical report series; 894. Geneva Switzerland 1999.
66. Dörner K. Klinische Chemie und Hämatologie. Georg Thieme Verlag 2013, 8. Auflage.
67. gGmbH Bundesgeschäftsstelle Qualitätssicherung. BQS- Bundesauswertung Koronarchirurgie isoliert 2008.
68. Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, van Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JEW and Gravenstein JS.

Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet* 1998; 351(9106): 857-861.

69. Kotekar N, Kuruvilla CS and Murthy V. Post-operative cognitive dysfunction in the elderly: A prospective clinical study *Indian J Anaesth* 2014; 58(3): 263- 268.

70. Khan SS, Nessim S, Gray R, Czer LS, Chaux A and Matloff J. Increased Mortality of Women in Coronary Artery Bypass Surgery: Evidence for Referral Bias. *Ann Intern Med.* 1990; 112(8): 561- 567.

71. Edwards FH, Carey JS, Grover FL, Bero JW and Hartz RS. Impact of Gender on Coronary Bypass Operative Mortality. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 125- 131.

72. Hogue CW, Barzilai B, Pieper KS, Coombs LP, DeLong ER, Kouchoukos NT and Davila-Roman VG. Sex Differences in Neurological Outcomes and Mortality After Cardiac Surgery : A Society of Thoracic Surgery National Database Report. *Circulation* 2001; 103(17): 2133-2137.

73. Hogue Jr CW, Murphy SF, Schechtman KB and Da ´vila-Roma ´n VG. Risk Factors for Early or Delayed Stroke After Cardiac Surgery. *Circulation* 1999; 100: 642- 647.

74. Khatri P, Babyak M, Clancy C, Davis R, Croughwell N, Newman M, Reves JG, Mark DB and JA Blumenthal. Perception of Cognitive Function in Older Adults Following Coronary Artery Bypass Surgery. *Health Psychology* 1999; 18(3): 301- 306.

75. Smith MH, Wagenknecht LE, Legault C, Goff DC, Stump DA, Troost BT and Rogers AT. Age and other risk factors for neuropsychologic decline in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2000; 14(4): 428-432.

76. Habib S, Rehman Khan A, Afridi MI, Saeed A, Fahad Jan A and Amjad N. Frequency and Predictors of Cognitive Decline in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *J Coll Physicians Surg Pak* 2014; 14(8): 543- 548.

77. Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA, White WD, Lewis JB, Smith LR, Frasco P, Towner EA, Schell RM and Hurwitz BJ. Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. Association with postoperative cognitive dysfunction. *Circulation* 1994; 90: 243- 249.

78. Parolari A., Alamanni F, Naliato M, Spirito R, Franze ´ V, Pompilio G, Agrifoglio M and Biglioli P. Adult cardiac surgery outcomes: role of the pump type. *Eur J Cardiothorac Surg* 2000; 18: 575- 582.

79. Selnes O.A. Etiology of cognitive change after CABG surgery: more than just the pump? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2008; 5(6): 314-315.

80. Sylivris S, Levi C, Matalanis G, Rosalion A, Buxton BF, Mitchell A, Fitt G, Harberts DB, Saling MM and Tonkin AM. Pattern and Significance of Cerebral Microemboli During Coronary Artery Bypass Grafting. *Ann Thorac Surg* 1998; 66: 1674- 1678.

81. Motallebzadeh R, Bland JM, Markus HS, Kaski JC and Jahangiri M. Neurocognitive function and cerebral emboli: randomized study of on-pump versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2007; 83(2): 475-482.
82. Bruce K, Smith J, Yelland G and Robinson S. The impact of cardiac surgery on cognition. *Stress and Health* 2008; 24(3): 249-266.
83. Caplan LR and Hennerici M. Impaired Clearance of Emboli (Washout) Is an Important Link Between Hypoperfusion, Embolism, and Ischemic Stroke. *Arch Neurol*. 1998; 55: 1475- 1482.
84. Andersen KS, Nygreen EL, Grong K, Leirvaag B and Holmsen H. Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary artery bypass surgery--a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. *Scand Cardiovasc J* 2003; 37(6): 356-362.
85. Byrnes J, McKamie W, Swearingen C, Prodhan P , Bhutta A , Jaquiss R, Imamura M and Fiser R. Hemolysis During Cardiac Extracorporeal Membrane Oxygenation: A Case-Control Comparison of Roller Pumps and Centrifugal Pumps in a Pediatric Population. *ASAIO Journal* 2011; 57: 456- 461.
86. Van Dijk D, Jansen EWL, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KGM, Lahpor JR, Borst C, Keizer AMA, Nathoe HM, Grobbee DE, De Jaegere PPT and Kalkman CJ. Cognitive Outcome After Off- Pump and On- Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *JAMA* 2002; 287(11): 1405 - 1412.
87. Cormack F, Shipolini A, Awad WI, Richardson C, McCormack DJ, Colleoni L, Underwood M, Baldeweg T and Hogan AM. A meta-analysis of cognitive outcome following coronary artery bypass graft surgery. *Neurosci Biobehav Rev* 2012; 36(9): 2118-2129.
88. Haseneder R, Kochs E and Jungwirth B. [Postoperative cognitive dysfunction. Possible neuronal mechanisms and practical consequences for clinical routine]. *Anaesthesist* 2012; 61(5): 437-443.
89. Rothenhäusler HB, Stepan A, Hetterle R and Trantina-Yates A. Prospektive Untersuchung zu den Auswirkungen aortokoronarer Bypassoperationen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität, kognitive Performanz und emotionale Befindlichkeit im 6-Monats-Verlauf. *Fortschr Neurol Psychiat* 2010; 78: 343- 354.
90. Albert A and Ennker J. OPCAB und komplette arterielle Revaskularisation als Methoden erster Wahl. *Z Herz-,Thorax- und Gefäßchirurgie* 2008; 22(2): 81-90.
91. Lloyd CT, Ascione R, Underwood MJ, Gardner F, Black A and Angelini GD. Serum S-100 Protein Release And Neuropsychologic Outcome During Coronary Revascularization on the Beating Heart: a Prospective Randomized Study. *Thorac Cardiovasc Surg* 2000; 119: 148- 154.
92. Al-Ruzzeh S, George S, Bustami M, Wray J, Ilsley C., Athanasiou T and Amrani M. Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic,

neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ* 2006; 332(7554): 1365.

93. Chernov V I, Efimova N.Y, Efimova I.Y, Akhmedov SD and Lishmanov YB. 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(1): 74-81.

94. Yin Y, Luo A, Guo X, Li L and Huang Y. Postoperative neuropsychological change and its underlying mechanism in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Chin Med J* 2007; 120(22): 1951- 1957.

95. Lund C, Sundet K, Tennoe B, Hol PK, Rein KA, Fosse E and Russell D. Cerebral ischemic injury and cognitive impairment after off-pump and on-pump coronary artery bypass grafting surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80(6): 2126-2131.

96. Ernest CS, Worcester UC, Tatoulis J, Elliott PC, Murphy BM, Higgins RO, Le Grande MR and Goble AJ. Neurocognitive outcomes in off-pump versus on-pump bypass surgery: a randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2006; 81(6): 2105-2114.

97. Vedin J, Nyman H, Ericsson A, Hylander S and Vaage J. Cognitive function after on or off pump coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2006; 30(2): 305-310.

98. Hernandez F, Jr., Brown JR, Likosky DS, Clough RA, Hess AL, Roth RM, Ross CS, Whited CM, O'Connor GT and Klemperer JD. Neurocognitive outcomes of off-pump versus on-pump coronary artery bypass: a prospective randomized controlled trial. *Ann Thorac Surg* 2007; 84(6): 1897-1903.

99. Jensen BO, Rasmussen LS and Steinbruchel DA. Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34(5): 1016-1021.

100. Tully PJ, Baker RA, Kneebone AC and Knight JL. Neuropsychologic and quality-of-life outcomes after coronary artery bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass: a prospective randomized trial. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22(4): 515-521.

101. Kozora E, Kongs S, Collins JF, Hattler B, Baltz J, Hampton M, Grover FL, Novitzky D and Shroyer AL. Cognitive outcomes after on- versus off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2010; 90(4): 1134-1141.

102. Sousa Uva M, Cavaco S, Oliveira AG, Matias F, Silva C, Mesquita A, Aguiar P, Bau J, Pedro A and Magalhaes MP. Early graft patency after off-pump and on-pump coronary bypass surgery: a prospective randomized study. *European Heart Journal* 2010; 31: 2492- 2499.

103. Sun J, Wu X, Wang W and Jin L. Cognitive Dysfunction after Off-Pump versus On-Pump Coronary Artery Bypass Surgery: A Meta-Analysis. *J INT MED RES* 2012; 40(3): 852-858.

104. Takagi H, Tanabashi T, Kawai N and Umemoto T. Cognitive decline after off-pump versus on-pump coronary artery bypass graft surgery: meta-analysis of randomized controlled trials. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134(2): 512-513.
105. Cheng DC, Bainbridge D, Martin JE and Novick RJ. Does Off- pump Coronary Artery Bypass Reduce Mortality, Morbidity, and Resource Utilization When Compared with Conventional Coronary Artery Bypass? A Meta- analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology* 2005; 102: 188- 203.
106. Kennedy ED, Choy KC, Alston RP, Chen S, Farhan-Alanie MM, Anderson J, Ang YL, Moore DE, Mackenzie SA and Sykes RA. Cognitive outcome after on- and off-pump coronary artery bypass grafting surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(2): 253-265.
107. Marasco SF, Sharwood LN and Abramson MJ. No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 33(6): 961-970.
108. Diegeler A, Hirsch R, Schneider F., Schilling LO, Falk V, Rauch T and Mohr FW. Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off pump versus conventional coronary artery bypass operation. *Ann Thorac Surg* 2000; 69: 1162- 1166.
109. Bowles BJ, Lee JD, Dang CR, Taoka SN, Johnson EW, Lau EM and Nekomoto K. Coronary Artery Bypass Performed Without the Use of Cardio Pulmonary Bypass Is Associated With Reduced Cerebral Microemboli and Improved Clinical Results. *Chest* 2001; 119: 25- 30.
110. Lund C, Hol PK, Lundblad R, Fosse E, Sundet K, Tennøe B, Brucher R and Russell D. Comparison of cerebral embolization during off-pump and on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003; 76(3): 765-770.
111. Misfeld M, Brereton RJ, Sweetman EA and Doig GS. Neurologic complications after off-pump coronary artery bypass grafting with and without aortic manipulation: meta-analysis of 11,398 cases from 8 studies. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 142(2): e11-17.
112. Morgan IS, Codispoti M, Sanger K and Mankad PS. Superiority of centrifugal pump over roller pump in paediatric cardiac surgery: prospective randomised trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 1998; 13: 526- 532.
113. Jakob HG, Hafner G, Thelemann C, Stürer A, Prellwitz W and Oelert H. Routine Extracorporeal Circulation with a Centrifugal or Roller Pump. *ASAIO Journal* 1991; 37: M487- M489.
114. Driessen J, Fransen G, Rondelez L, Schelstraete E and Gevaert L. Comparison of the standard roller pump and a pulsatile centrifugal pump for extracorporeal circulation during routine coronary artery bypass grafting. *Perfusion* 1991; 6(4): 303-311.



115. Scott D.A, Silbert BS, Blyth C, O'Brien J and Santamaria J. Blood loss in elective coronary artery surgery: a comparison of centrifugal versus roller pump heads during cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15(3): 322-325.
116. Dickinson TA, Prichard J and Rieckens F. A comparison of the benefits of roller pump versus constrained vortex pump in adult open-heart operations utilizing outcomes research. *J Extra Corpor Technol.* 1994; 26(3): 108- 113.
117. Brewer R, Theurer PF, Cogan CM, Bell GF, Prager RL and Paone G. Morbidity but not mortality is decreased after off-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2014; 97(3): 831-836.
118. Bakaeen FG, Chu D, Kelly RF, Holman WL, Jessen ME and Ward HB. Perioperative outcomes after on- and off-pump coronary artery bypass grafting. *Tex Heart Inst J* 2014; 41(2): 144-151.
119. Taggart DP, Altman DG, Grayd AM, Leese B, Nugarae F, Yub LM and Flathere M. Effects of on-pump and off-pump surgery in the Arterial Revascularization Trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 2014: 1- 7.
120. Godinho AS, Alves AS, Pereira AJ and T Santos Pereira. On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery: a Meta-Analysis. *Arq Bras Cardiol* 2012; 98(1): 87- 94.
121. Staton GW, Williams WH, Mahoney EM, Hu J, Chu H, Duke PG and Puskas JD. Pulmonary Outcomes of Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Surgery in a Randomized Trial. *Chest* 2005; 127: 892- 901.
122. Vroege de R, Oeveren van W , Klarenbosch van J, Stooker W, Huybregts MAJM, Hack CEMD, Barneveld van L, Eijsman L and Wildevuur CRH. The Impact of Heparin-Coated Cardiopulmonary Bypass Circuits on Pulmonary Function and the Release of Inflammatory Mediators  
*Anesth Analg* 2004; 98: 1586- 1594.
123. Wahba A, Philip A, Bauer M, Kaiser M, Aebert H and Birnbaum D. The blood saving potential of vortex versus roller pump with and without aprotinin. *Perfusion* 1995; 10(5): 333-341.
124. Baufreton C, Intrator L, Jansen PGM, te Velthuis H, Le Besnerais P, Vonk A, Farcet JP, Wildevuur CRH and Loisanse DY. Inflammatory Response to Cardiopulmonary Bypass Using Roller or Centrifugal Pumps. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 972- 977.
125. Keyser A, Hilker MK, Diez C, Philipp A, Foltan M and Schmid C. Prospective randomized clinical study of arterial pumps used for routine on pump coronary bypass grafting. *Artif Organs* 2011; 35(5): 534-542.
126. Millar K, Bowman AW, Burns D, McLaughlin P, Moores T, Morton NS, Musiello T, Wallace E, Wray A and Welbury RR. Children's cognitive recovery after day-case

general anesthesia: a randomized trial of propofol or isoflurane for dental procedures. *Paediatr Anaesth* 2014; 24(2): 201-207.

127. Bignami E, Greco T, Barile L, Silveti S, Nicolotti D, Fochi O, Cama E, Costagliola R, Landoni G, Biondi-Zoccai G and Zangrillo A. The effect of isoflurane on survival and myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled studies. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2013; 27(1): 50-58.

128. Landoni G, Greco T, Biondi-Zoccai G, Nigro Neto C, Febres D, Pintaudi M, Pasin L, Cabrini L, Finco G and Zangrillo A. Anaesthetic drugs and survival: a Bayesian network meta-analysis of randomized trials in cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2013; 111(6): 886-896.

129. Ancelin ML, de Roquefeuil G, Ledesert B, Bonnel F, Cheminal JC and Ritchie K. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J of Psychiatry* 2001; 178: 360- 366.

130. Hudetz JA, Iqbal Z, Gandhi SD, Patterson KM, Hyde TF, Reddy DM, Hudetz AG and Wartier DC. Postoperative Cognitive Dysfunction in Older Patients with a History of Alcohol Abuse. *Anesthesiology* 2007; 106: 423- 430.

## 7 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomie des Herzens mit Beispielen für Bypässe .....	6
Abbildung 2: Aufbau und Funktionsprinzip der RP .....	8
Abbildung 3: Aufbau und Funktionsprinzip der ZP.....	9
Abbildung 4: „ <i>Immediate Object Recall</i> “- Test prä- und postoperativ .....	17
Abbildung 5: „ <i>Attention</i> “- Test prä- und postoperativ .....	18
Abbildung 6: „ <i>Letter Interference</i> “- Test prä- und postoperativ .....	18
Abbildung 8: Lebensalter der Studienpatienten .....	30
Abbildung 9: BMI der Studienpatienten .....	31
Abbildung 10: Gewichtsverteilung .....	32
Abbildung 11: Aufteilung des additiven EuroSCOREs.....	33
Abbildung 12: logistischer EuroSCORE .....	33
Abbildung 13: präoperative Hb- Konzentration.....	34
Abbildung 14: OP- Zeit .....	36
Abbildung 15: EKZ- Zeit .....	36
Abbildung 16: Aortenklemmzeit.....	37
Abbildung 17: Vergleich der prä- und postoperativen Testergebnisse .....	42
Abbildung 18: Vergleich der Testergebnisse nach Differenzenbildung.....	44

## 8 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CCS- Klassifikation der belastungsabhängigen Angina pectoris .....	3
Tabelle 2: Koeffizienten der einzelnen Tests der ersten Hauptkomponente.....	20
Tabelle 3: erhobene präoperative Daten .....	23
Tabelle 4: Punkteverteilung pro Risikofaktor des additiven EuroSCOREs.....	24
Tabelle 5: erhobene perioperative Daten .....	25
Tabelle 6: erhobene postoperative Daten.....	26
Tabelle 7: Geschlechterverteilung .....	29
Tabelle 8: BMI- Verteilung .....	31
Tabelle 9: Vorhandensein von Diabetes mellitus in den Gruppen .....	35
Tabelle 10: Zusammenfassung der Signifikanzanalyse.....	38
Tabelle 11: Zusammenfassung der präoperativen Testergebnisse .....	39
Tabelle 12: Zusammenfassung der postoperativen Testergebnisse .....	40
Tabelle 13: Vergleich der präoperativen zu den postoperativen Testergebnissen .....	41
Tabelle 14: Vergleich der Testergebnisse nach Differenzenbildung.....	43
Tabelle 15: Zusammenfassung der hämatologischen Parameter.....	45
Tabelle 16: peri- und postoperativ verabreichte Blutprodukte .....	45
Tabelle 17: postoperative Komplikationen.....	46
Tabelle 18: Intubations-, ITS- und Hospitalisierungszeiten.....	47
Tabelle 19: Ergebnisse der vergleichenden Auswertung zwischen Männer und Frauen in der RP- Gruppe .....	80

## **9 Curriculum vitae**

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

## **10 Publikation**

Holinski S, Claus B, Haeger N, Neumann K, Uebelhack R and Konertz W. Effect of Different Pump Heads for CPB on Early Cognitive Outcome after Coronary Artery Bypass Surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2013; 19: 273–278.

## 11 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Nicole Haeger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:

„Klinische Studie zum Vergleich der früh- postoperativen kognitiven Funktion von Bypass-Patienten nach Einsatz verschiedener Pumpenarten (Zentrifugal- versus Rollerpumpe) 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 (s.o) und werden von mir verantwortet.

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

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

Datum

Unterschrift der Doktorandin

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

## **12 Anteilserklärung an erfolgter Publikation**

Holinski S, Claus B, Haeger N, Neumann K, Uebelhack R and Konertz W. Effect of Different Pump Heads for CPB on Early Cognitive Outcome after Coronary Artery Bypass Surgery. Ann Thorac Cardiovasc Surg 2013; 19: 273- 278.

Beitrag im Einzelnen:

Patientenrekrutierung, Durchführung der Kognitionstests und Dokumentation der Ergebnisse, Datenerhebung aus Krankenakten, Erstellung der Datenbank mit Datenanalyse, Mitarbeit bei der Anfertigung der Statistik, Auswertungen und Interpretation der Ergebnisse, Literaturrecherche

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift der Doktorandin



## 13 Danksagung

An erster Stelle danke ich Herrn Universitäts- Professor Dr. med. W. Konertz sowie dessen Nachfolger Herrn Universitäts- Professor Dr. med. V. Falk für die Möglichkeit dieses Promotionsthema in der Klinik für Kardiovaskuläre Chirurgie der Charité Universitätsmedizin Berlin zu bearbeiten. Außerdem gilt mein besonderer Dank PD. Dr. med. S. Holinski für die freundliche Betreuung und vielfache Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit.

Desweiteren möchte ich mich bei Dr. K. Neumann bedanken, der mich in statischen Fragen gut beraten hat und immer ansprechbar war.

Ein großer Dank richtet sich auch an Frau Flesch, Frau Pritz und Frau Seidler für ihre schnelle und tatkräftige Hilfe bei der Suche nach Operationsberichten, Patientendaten und vor allem für die hilfreiche Unterstützung bei der Logistik der Aktenberge und für das Einholen der Unterschriften.

Herzlich möchte ich mich auch bei meiner Familie und bei meinen Freunden bedanken, die mir stets Mut gemacht und mich motiviert haben. Insbesondere Rita und Henryk möchte ich erwähnen und ihnen ein liebes Dankeschön für das Korrekturlesen und die Verbesserungsvorschläge entgegenbringen. Außerdem möchte ich meiner Mama danken, dass ich ihren Laptop so lange im Beschlag nehmen durfte.

## 14 Anhang

**Tabelle 19: Ergebnisse der vergleichenden Auswertung zwischen Männer und Frauen in der RP-Gruppe**

Parameter	Geschlecht	Median	Perzentil(25;75)	Minimum	Maximum
Alter [a]	m	63	56; 70	47	80
	w	72	58; 79	49	80
Operationszeit [min]	m	230	199; 263	95	395
	w	187	171; 254	130	285
Bypass- Anzahl [n]	m	3,0	2,0; 4,0	1,0	4,0
	w	2,5	1,8; 3,3	1,0	4,0
Parameter	Geschlecht	MW	SD	Minimum	Maximum
EKZ- Zeit [min]	m	81	20	41	120
	w	79	27	32	104
Aorten- Abklemm-zeit [min]	m	52	15	20	97
	w	56	27	15	87
Parameter	Geschlecht	Anzahl [n]	Prozent [%]		
Diabetes	m	15	34		
	w	3	50		