

Aus der Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath,
Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

EINFLUSS DER HYPOTHERMIE UND DER ISCHÄMISCHEN REMOTE-
PRÄKONDITIONIERUNG AUF NEUROKOGNITIVE FUNKTIONEN IN
DER FRÜHEN UND SPÄTEN POSTOPERATIVEN PHASE BEI
HERZCHIRURGISCHEN PATIENTEN
– EINE PROSPEKTIV RANDOMISIERTE KONTROLLIERTE STUDIE–

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Christian-Albrechts-Universität Kiel

Vorgelegt von

Sonja Schröder

aus Goslar

Kiel 2014

(Rückseite des Titelblattes)

Dekan: Prof. Dr. med. Ulrich Stephani

1. Berichtersteller: Prof. Dr. Patrick Meybohm

2. Berichtersteller: Priv.-Doz. Dr. Rainer Petzina

3. Tag der mündlichen Prüfung: 05. Februar 2016

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-------------------|
| <i>Inhaltsverzeichnis</i> | <i>III</i> |
| <i>1. Einleitung</i> | <i>1</i> |
| 1.1 Allgemeines | 1 |
| 1.2 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) | 1 |
| 1.3. Ischämische Fern-Präkonditionierung | 3 |
| 1.4 Hypothermie | 4 |
| 1.4.1 Tiefe Hypothermie (THT) | 5 |
| 1.4.2 Milde Hypothermie (MHT) | 6 |
| 1.5 Fragestellung | 7 |
| <i>2. Material und Methoden</i> | <i>8</i> |
| 2.1 Patientenkollektiv | 8 |
| 2.2 Ausschlusskriterien | 9 |
| 2.3 Studienaufbau | 10 |
| 2.4 Narkose | 11 |
| 2.5 Präkonditionierungsprotokoll | 11 |
| 2.6 Die verschiedenen Operationen | 12 |
| 2.6.1 Herz-Lungen-Maschine (HLM)..... | 12 |
| 2.7 Neurokognitive Testung | 13 |
| 2.7.1 Mini-Mental-State-Test (MMST) | 13 |
| 2.7.2 Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)..... | 13 |
| 2.7.3 Pegboard-Test..... | 14 |
| 2.7.4 Trail Making Test (TMT) | 15 |
| 2.7.5 Stroop Test..... | 15 |
| 2.7.6 Digit Span Test (DST)..... | 15 |
| 2.7.7 Symbol Digit Substitution Test (SDST) | 16 |
| 2.7.8 Verbal fluency Test | 16 |
| 2.8. Statistische Auswertung | 16 |
| <i>3. Ergebnisse</i> | <i>17</i> |
| <i>Teilprojekt 1: Vergleich MHT vs. THT</i> | <i>17</i> |
| 3.1 Patientenkollektiv mit demographischen Daten (Teilprojekt 1) | 17 |
| 3.2 Neurokognitive Testung (Teilprojekt 1) | 18 |
| 3.2.1 Auswertung des MMST (Teilprojekt 1) | 18 |
| 3.2.2 Testung auf Normalverteilung (Teilprojekt 1)..... | 20 |
| 3.2.3 Gegenüberstellung der präoperativen Daten (Teilprojekt 1) | 20 |
| 3.2.4 Gegenüberstellen der postoperativen Daten nach 5-7 Tagen (Teilprojekt 1) | 21 |
| 3.2.5 Gegenüberstellung der Drei-Monats-Daten (Teilprojekt 1)..... | 23 |
| 3.2.6 Auswertungsmethode 1-SD-Kriterium (Teilprojekt 1)..... | 25 |
| 3.2.7 Vergleich der Z-Scores und Gesamt-Z-Score (Teilprojekt 1)..... | 30 |
| 3.2.8 Übersicht der Ergebnisse der verschiedenen Auswertungsmethoden (Teilprojekt 1) | 34 |

| | |
|--|-----------|
| <i>Teilprojekt 2: Einfluss der ischämische Fern-Präkonditionierung bei MHT und THT.....</i> | <i>36</i> |
| 3.3 Gegenüberstellungen der präoperativen Daten zwischen Kontrollgruppe und RIPC (Teilprojekt 2)..... | 36 |
| <i>4. Diskussion.....</i> | <i>43</i> |
| 4.1 Teilprojekt 1: Neurotestung bei MHT und THT im Vergleich..... | 43 |
| 4.2 Teilprojekt 2: Wirksamkeit der RIPC bei MHT und THT | 47 |
| 4.3 Betrachtungen des Verlaufs der Studie..... | 50 |
| 4.4 Mögliche Fehlerquellen/Limitationen der Studie | 52 |
| 4.5 Übertragbarkeit der Studie..... | 53 |
| <i>5. Zusammenfassung.....</i> | <i>54</i> |
| <i>Anhang.....</i> | <i>56</i> |
| <i>Literaturverzeichnis:</i> | <i>57</i> |
| <i>Abkürzungsverzeichnis</i> | <i>62</i> |
| <i>Tabellenverzeichnis</i> | <i>63</i> |
| <i>Abbildungsverzeichnis.....</i> | <i>64</i> |
| <i>Danksagung.....</i> | <i>65</i> |
| <i>Projektbezogene Publikationen</i> | <i>66</i> |
| <i>Lebenslauf</i> | <i>67</i> |
| <i>Eidesstattliche Erklärung.....</i> | <i>68</i> |

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Nachdem John Heysham Gibbon 1953 das erste Mal erfolgreich eine Herz- Lungen-Maschine (HLM) während einer Bypass-Operation testete und weitere Mediziner wie Viking Olof Bjork und John Webster Kirklin die Maschine optimierten und weiterentwickelten, ergaben sich völlig neue Möglichkeiten im Bereich der Herz- und Gefäßchirurgie. Nun war es möglich, am offenen Herzen bei Herzstillstand und in Blutleere zu operieren. So konnten Eingriffe wie Bypassoperationen, Herzklappenersätze und Aortenoperationen möglich bzw. sicherer gemacht werden (Liehn, Middelanis-Neumann et al. 2007), (Cohn 2003).

Die Nebenwirkungen beim Einsatz der HLM sind jedoch vielfältig. So werden schädliche Einflüsse auf die Niere beschrieben, die besonders bei längeren Eingriffen zu akutem Nierenversagen führen können (Del Duca, Iqbal et al. 2007). Ebenfalls als Nebenwirkung wird ein Ungleichgewicht in der Gerinnung beobachtet. Dieses kann in beide Richtungen führen: Sowohl zu Nachblutungen durch die temporäre Koagulopathie als auch zu Embolien. Aufgrund dieser Embolien kann es wiederum zur Störung der neurokognitiven Funktion kommen, das im unteren Abschnitt dieser Dissertation noch eingehend beschrieben wird.

Zu den Risiken gehört auch eine erhöhte Rate an SIRS, da die Oberflächen der HLM das Immunsystem aktivieren können (Menkis AH1, Martin J, Cheng DC, et al. 2012), (Liehn, Middelanis-Neumann et al. 2007), (Cohn 2003).

Weitere Risikofaktoren wie eine bereits eingeschränkte Pumpfunktion des Herzens, eine schon präoperativ bestehende Niereninsuffizienz, frischer Myokardinfarkt, Apoplex, COPD und andere chronische Lungenerkrankungen oder Infekte tragen die Patienten oft selbst in sich. So liegen bei den herzchirurgischen Patienten oft eine Multimorbidität und ein hohes Lebensalter vor.

Demnach ist gerade dieser Patient besonders anfällig dafür, an einem klinischen Phänomen, was sich zunehmend als interdisziplinäres Problem darstellt, zu erkranken: der postoperativ kognitiven Dysfunktion (Sadeghi and Sadeghi 2012), (Hirleman and Larson 2008).

1.2 Postoperative kognitive Dysfunktion (POCD)

Dieses im Jahre 1955 erstmals von Bedford beschriebene Phänomen ist bis heute nicht eindeutig definiert (Bedford 1955), (Rasmussen, Larsen et al. 2001). In einer Veröffentlichung von Alan J. Chaput wird POCD als Auftreten von mehr oder weniger stark

ausgeprägten Defiziten in ein oder mehreren Bereichen der Kognition beschrieben. Zu diesen gehören Probleme bei der Aufmerksamkeit, Konzentration, Exekutivfunktion sowie verbalem und visuellem Gedächtnis (Chaput and Bryson 2012). Aus diesem Grund umfasst die POCD auch eine sehr große Spannweite. Sie kann sich in sehr diskreten kognitiven Ausfällen zeigen, die das Alltagsleben der Betroffenen so gut wie kaum beeinflussen. Weiterhin sind aber auch merkliche Veränderungen in allen Bereichen der Kognition und Motorik bis hin zu lang anhaltenden Defiziten und zu manifesten Hirninfarkten beobachtet worden (Bokeriia, Golukhova et al. 2005), (Gottesman and Wityk 2006), (Newman, Stygall et al. 2007), (Ramlawi, Otu et al. 2007). Eine POCD kann sich in machen Fällen auch noch über fünf Jahren nach dem Eingriff nachweisen lassen (Newman, Kirchner et al. 2001).

Für die POCD wird eine multifaktorielle Genese angenommen. Als physiologisches Korrelat gelten Microembolien, die bei vielen, aber lange nicht bei allen der betroffenen Patienten im Gehirn nachgewiesen werden können (Pugsley, Klinger et al. 1994). Des Weiteren nimmt man an, dass inflammatorische Prozesse, Veränderungen der Neurotransmission sowie Stress, den der Patient vor und während der Operation hat, eine entscheidende Rolle spielen (Chaput and Bryson 2012). Weitere Faktoren, die die Entstehung der POCD begünstigen, scheinen Alter, Geschlecht, Rasse, Bildungsgrad sowie das frühere Vorkommen von neurokognitiven Defiziten oder zurückliegenden Phasen von Delir zu sein (Newman, Kirchner et al. 2001). Dabei muss die Demenz klar von der POCD abgegrenzt werden. Demenz wird definiert als das Auftreten von multiplen kognitiven Defiziten mit Beeinträchtigung bzw. Verlust der kognitiven Leistung bei Symptomen wie Aphasie, Apraxie, Agnosie im Bereich der exekutiven Funktionen (American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM IV, Fourth Edition, Text Revision. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000). Die POCD tritt mit einer Inzidenz von 30 - 80 % nach Operationen unter Verwendung der HLM auf. Hierfür gibt es mehrere Versuche, dieses Ereignis zu definieren (Nathan, Wells et al. 2001). Einen Versuch wagt Silverstein, der die präoperativen Ergebnisse der u. a. kognitiven Tests mit den postoperativen vergleicht (Silverstein, Timberger et al. 2007).

Die POCD kann mit einer erhöhten Letalität und Morbidität einhergehen, was wiederum eine Verlängerung des Krankenhausaufenthalts und somit ein erhöhtes Risiko einer Hospitalisierung nach sich zieht (Roach, Kanchuger et al. 1996). Hierdurch ergeben sich Mehrausgaben im Gesundheitssystem, was bei der steigenden Anzahl von Operationen, bedingt durch die Altersstruktur, nicht zu vernachlässigen ist.

Abzugrenzen von der POCD ist auch das Delir. Die ICD-10 definiert das Delir als vorübergehende kurze Beeinträchtigung des Bewusstseins, der Aufmerksamkeit und der Wahrnehmung sowie unorganisiertes Denken. Das akute Delir, das direkt nach einer Narkose bzw. Operation vorkommt, bessert sich innerhalb kurzer Zeit und lässt keine bleibenden Folgen zurück. Beim akuten Delir ist ein frühes Erkennen beispielsweise mit Hilfe des CAM ICU-Tests wichtig, damit eine entsprechende Therapie eingeleitet werden kann. Somit werden Symptome wie Angst, Unruhe, vegetative Symptomatik sowie Hypo- bzw. Hyperaktivität vermindert (Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin 2009).

1.3. Ischämische Fern-Präkonditionierung

Die Erstbeschreibung der Ischämischen Fern-Präkonditionierung (RIPC) erfolgte im Jahre 1986 von Murry und Mitarbeitern. Sie wiesen anhand von Myokardzellen bei Hunden nach, dass kurze ischämische Phasen bei nachfolgenden, länger andauernden Ischämieperiodenden Ischämieschäden reduzieren (Murry, Jennings et al. 1986). In weiteren Studien wurde bewiesen, dass der positive Effekt nicht auf eine Spezies oder einen Gewebetyp begrenzt ist, sondern vielseitig anzutreffen ist (Liu, Cala et al. 1998), (Yellon, Alkhulaifi et al. 1992), (Peralta, Serafin et al. 2003). Diese Studien werden unterstützt von den Beobachtungen, dass Patienten mit einer instabilen Angina Pectoris oder einer Transitorischen Ischämischen Attacke (TIA) ein weitaus besseres Outcome nach einem länger andauernden Ischämieereignis haben als Patienten, die vorher keine kurzen Ischämiephasen zeigten (Solomon, Anavekar et al. 2004), (Weih, Kallenberg et al. 1999), (Moncayo, de Freitas et al. 2000).

Der genaue Mechanismus der RIPC ist noch nicht geklärt. Als biochemisches Korrelat der Organprotektion ließen sich eine Erhöhung von Adenosin, Bradykinin und Calcitonin Gene Related Protein nachweisen (Hausenloy and Yellon 2008).

Bei einer Ischämie kommt es zu einem Abfall des ATPs in den Zellen und somit zum Ausfall sowohl des Natrium-Protonen-Austauschers als auch des Natrium-Bikarbonat-Cotransporters (Dennis, Gevers et al. 1991). Durch den zu hohen Natriumgehalt in der Zelle stellt auch der Natrium-Calcium-Austauscher seine Funktion ein, was zu einer intrazellulären Aktivierung der lysosomalen Enzyme und somit zu einer Membranschädigung und einer Übererregbarkeit der Zelle durch das erhöhte Calcium führt (Tani and Neely 1990), (Scholz and Albus 1993). Der protektive Effekt der RIPC lässt sich mit einer verminderten Aktivität des Natrium-Calcium-Austauschers und somit einer langsameren Erholung der Zelle sowie einer insgesamt

geringeren intrazellulären Natrium- und Calciumkonzentration erklären (Liu, Cala et al. 1998), (Steenbergen, Murphy et al. 1990). Als Folge zeigt sich eine schnellere Erholung der Pumpfunktion des Herzens (Mitchell, Meng et al. 1995), eine Verminderung der Größe des infarzierten Areals (Bugge and Ytrehus 1995) sowie eine Verminderung der Aktivierung der Apoptose-Kaskade (Piot, Martini et al. 1999).

Eine andere Theorie besagt, dass die freigesetzten Mediatoren zu einer erhöhten NO-Konzentration und somit zu einer durch die vasodilatierende Wirkung des NOs besseren Mikrozirkulation während der Reperfusionphase führen (Peralta, Closa et al. 1996).

Auch klinische Studien zeigten positive Effekte der RIPC. So konnte die Arbeitsgruppe um Hausenloy nachweisen, dass eine am Arm durch eine Blutdruckmanschette erzeugte kurze Ischämie vor einer Bypassoperation eine signifikante Reduktion von Troponin T (TnT) gegenüber einer entsprechenden Kontrollgruppe bewirkt (Hausenloy, Mwamure et al. 2007). TnT ist besser als Marker für Nekrosen des Myokards geeignet als die Creatine-Kinase-MB (CK-MB), da es wesentlich spezifischer und sensitiver ist (Januzzi, Lewandrowski et al. 2002). Eine weitere Publikation beschreibt den Zusammenhang zwischen einem niedrigen postoperativen TnT-Wert und einer signifikant niedrigeren Ein-Jahresmortalitätsrate (Kathiresan, Servoss et al. 2004).

Erstmalig nachgewiesen und publiziert wurde der protektive Effekt der RIPC als alleinige, nicht invasive Methode bei Kindern. Auch dort wurden mit Hilfe einer Blutdruckmanschette vier- bis fünfminütige Ischämien an einer Extremität erzeugt (Cheung, Kharbanda et al. 2006).

Vorteilhaft ist diese Methode auch für Patienten, die nicht unter Einsatz der HLM operiert wurden. So zeigte eine Studie von Hoole, dass Patienten nach einer elektiven perkutanen Koronarintervention in Hinsicht auf Troponin I, Schmerzen und einem geringeren Risiko auf kardialer und neurologischer Ebene profitierten (Hoole, Heck et al. 2009).

Andere Studien dagegen konnten die in den Studien beobachteten positiven Effekte nicht bekräftigen (Rahman, Mascaro et al. 2010).

1.4 Hypothermie

Die Hypothermie während des Einsatzes der HLM bei Operationen an der Aorta ascendens ist ein etabliertes Verfahren, um potentielle Komplikationen dieser Operationsmethode, also die Schäden am zentralen Nervensystem, abzumildern (Kouchoukos, Masetti et al. 2001), (Kouchoukos, Masetti et al. 2003). Als Faustregel lässt sich sagen, dass bei einer Senkung der

Temperatur von 1 Grad Celsius eine Reduktion des Stoffwechsels um ca. 7 % erreicht werden kann. Da die Hypothermie den funktionellen und strukturellen Stoffwechsel und somit auch die Ausschüttung der exzitatorischen Neurotransmitter hemmt, wird das Gehirn, das einen besonders hohen Umsatz an diesen Transmitterstoffen hat, besonders geschützt. Hinzu kommt eine Reduktion des Laktats im Liquor (Rokkas, Cronin et al. 1995), (Drenger, Parker et al. 1997), (Carrel, Berdat et al. 2000). Als weiterer protektiver Mechanismus der Hypothermie auf biochemischer Ebene ist die Hemmung des Membranausfalls, also des Einstroms der Na^+ und Ca^{++} -Ionen, zu nennen. Damit wird der Protonengradient aufrecht erhalten und somit die Membran stabilisiert, was wiederum die Zelle schützt (Carrel, Berdat et al. 2000). Hinzu kommen die Inhibition der Lipidperoxidase, die Verminderung der Bildung freier Radikale und die Stimulation von Reparaturgenen, die Erhaltung der Fluidität der Lipoproteine, die Reduktion der intrazellulären Acidose sowie die Reduktion des Sauerstoffbedarfs in Low-Flow-Regionen (2002).

Bei der milden Hypothermie wird die Körperkerntemperatur auf 32-37 Grad Celsius gesenkt. Diese findet bei allen Operationen mit HLM Anwendung. Ist hierbei ein Kreislaufstillstand geplant, wird die tiefe Hypothermie angewendet. Hierbei wird die Körperkerntemperatur auf 18-28 Grad Celsius abgesenkt.

1.4.1 Tiefe Hypothermie (THT)

Das erste Mal wurde dieses Verfahren von Borst im Jahre 1964 bei traumatischen Aortenrupturen eingesetzt (Borst, Schaudig et al. 1964). Die THT wurde in unserer Studie bei Operationen angewendet, bei denen die Aorta ascendens durch eine Gefäßprothese ersetzt wurde. Diese Art des Schutzes der kognitiven Leistung ist in der Literatur sehr umstritten, da sie sowohl entscheidene Vorteile als auch gravierende Nachteile hat. So sind bestimmte Operationen und Patientengruppen für den Einsatz von THT geeignet, bei anderen steigert sie jedoch Morbidität und Letalität (Immer, Barmettler et al. 2002).

In zahlreichen Studien wurde der wirksame Schutz der THT für die inneren Organe, besonders Herz und Niere sowie für das zentrale Nervensystems bewiesen (Patel, Shillingford et al. 2006). Kouchoukos publizierte, dass die THT andere ergänzende Maßnahmen zur Hirnprotektion überflüssig mache, da keine wesentlichen Verbesserungen zu erreichen seien (Kouchoukos, Masetti et al. 2003). Andere Autoren machen darauf aufmerksam, dass die Wirksamkeit der tiefen Hypothermie eingeschränkt ist. So wurde in Tierversuchen nachgewiesen, dass es durch die THT selbst zur Apoptose im Bereich des Hippocampus und

Spindelapparats kommen kann, welche wiederum zu einer irreparablen kognitiven Schädigung führen kann (Tatton, Hagl et al. 2001). In weiteren Studien zeigten sich signifikant mehr Durchgangssyndrome bei älteren Patienten nach einer THT als bei normotherm operierten Patienten. Auch wurden mehr Herzschäden, zerebrale Mikroembolien sowie bei Betrachtungen der Quality of life signifikant schlechtere subjektive Einschätzungen der Lebensqualität beobachtet (Immer, Barmettler et al. 2002). Die von einigen Autoren beschriebenen Steigerungen in der Morbidität und Mortalität weisen auf weitere Einschränkungen beim Einsatz dieser Methode hin.

1.4.2 Milde Hypothermie (MHT)

Die MHT wurde in unserer Studie bei Bypassoperationen und Herzklappenersatz angewendet. Erstmals wurde von dieser Methode im Jahre 1959 im Zusammenhang mit Hypoxie und neurologischen Defiziten bei Herz-Kreislauf-Stillstand berichtet. (Benson, Williams et al. 1959). Der Durchbruch dieses Verfahrens kam aber erst im Jahre 1990, als positive Effekte der MHT sowohl im Labor in Ex-Vivo-Versuchen als auch bei Tierversuchen nachgewiesen werden konnten (Busto, Globus et al. 1989), (Leonov, Sterz et al. 1990). Der Vorteil der MHT soll darin liegen, dass die negativen Effekte der tiefen Hypothermie abgemildert werden, die positiven Effekte bei der neurologischen Protektion sowohl kurzfristig (Nathan, Wells et al. 2001) als auch nach Jahren (Nathan, Rodriguez et al. 2007) aber erhalten bleiben.

1.5 Fragestellung

In dieser Arbeit sollen die Auswirkungen einer ischämischen Fern-Präkonditionierung nach einer THT mit der nach einer MHT verglichen werden. Hierbei wurden Patienten mit elektiven Herzoperationen unter Verwendung der HLM eingeschlossen. Der Fokus der Fragestellung soll auf der neurologischen Protektion unter Berücksichtigung der Gefahren der einzelnen Methoden liegen.

Dabei ergeben sich folgende Fragestellungen:

1. Welchen Einfluss hat die Temperatur der Hypothermie auf das Auftreten einer POCD (Teilprojekt 1)?
2. Welchen Einfluss hat die ischämische Fern-Präkonditionierung bei MHT im Vergleich zur THT (Teilprojekt 2)?

2. Material und Methoden

2.1 *Patientenkollektiv*

Die Untersuchung erfolgte mit Zustimmung der Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel unter dem Aktenzeichen A165/08.

In der vorliegenden Studie wurden nur Patienten berücksichtigt, die sich einem elektiven herzchirurgischen Eingriff unter Einsatz der HLM unterzogen. Alle Operationen wurden am Universitätsklinikum Schleswig Holstein, Campus Kiel, in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie (Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. J. Cremer) durchgeführt.

Innerhalb des Patientenkollektivs fanden verschiedene herzchirurgische Eingriffe statt. Allen gemeinsam war der Einsatz der HLM.

Bei den Patienten wurden folgende Operationen durchgeführt:

- Aortokoronarer Bypass (ACB) (n=106)
- Aortenklappenersatz (n= 24)
- Mitralklappenrekonstruktion (n=2)
- Aorta-Ascendens-Ersatz (n=7)
- Kombinationseingriff aus den oben genannten Operationen (n=41)

Somit ergab sich ein Gesamtpatientenkollektiv von 180 Patienten.

Weitere Voraussetzungen für die Teilnahme an der Studie war eine schriftliche Einverständniserklärung nach einer intensiven Aufklärung sowie ein durchgeführter einstündiger neurokognitiver Test.

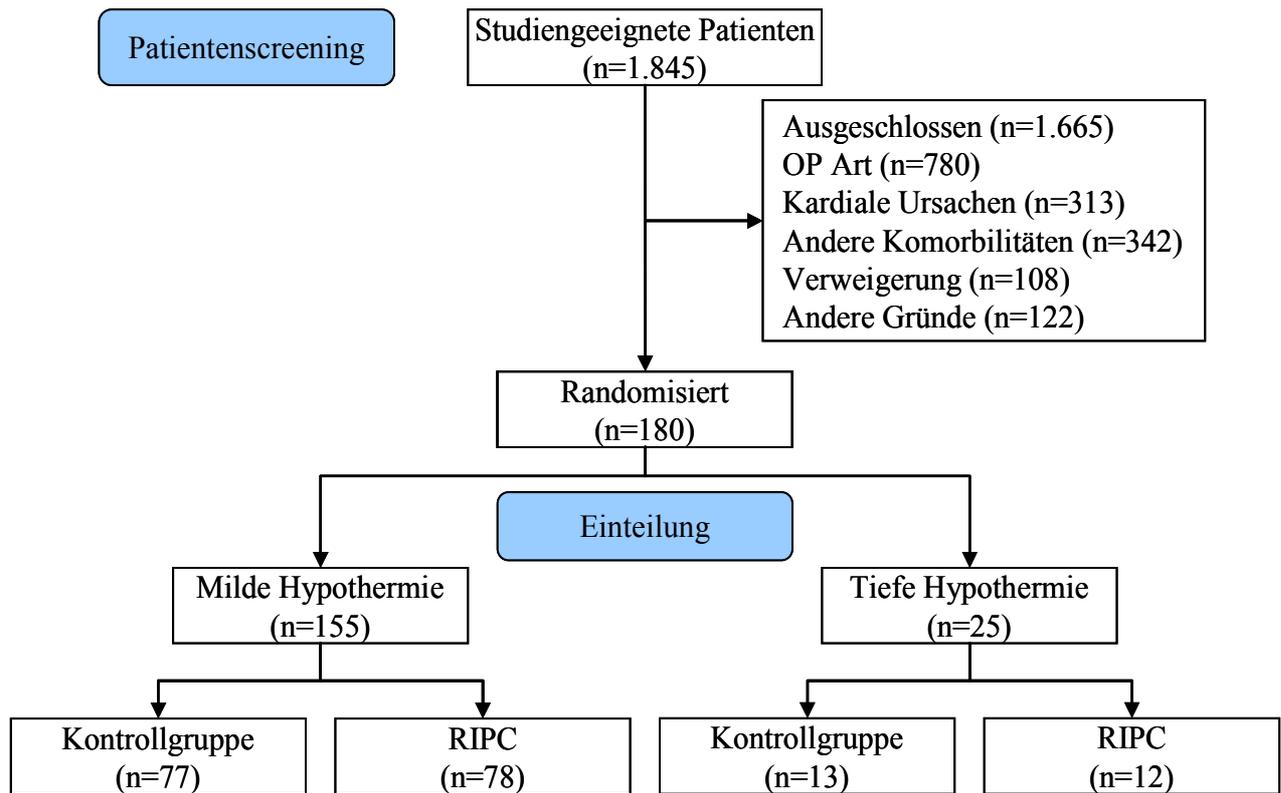
Ein Großteil der Studiendaten wurde bereits in zwei wissenschaftlichen Arbeiten (Meybohm, P. et al. 2013), (Albrecht, et al.2013) sowie in drei weiteren Doktorarbeiten (Isabell Möller, Fabian Lauer, Torben Schütt) publiziert.

2.2 Ausschlusskriterien

Folgende Ausschlusskriterien wurden definiert:

- Patienten unter 18 Jahre
- Patienten mit kognitiven (Minimal Mental State Examination von unter 24 Punkten) oder sprachlichen Barrieren
- Patienten mit neurologischen Erkrankungen
- Patienten mit einer COPD und einer FEV1 <50%
- Patienten mit präoperativen Nierenfunktionsstörungen (Kreatinwert > 2 mg/dL)
- Patienten mit Leberzirrhose
- Patienten mit Alkohol- oder Drogenabusus
- Patienten mit akutem Myokardinfarkt (< 7 Tage)
- Patienten mit akutem Apoplex (< 2 Monate)
- Patienten mit einer Ejektionsfraktion unter 30%
- Patienten mit implantiertem Schrittmacher
- Patienten mit akuter Infektion (Leukozyten > 20000/ μ l, CRP >30 mg/l)
- Patienten mit bestimmten Medikamenten (Neuroleptika, Nicorandil, Glibenclamid)
- Patienten mit einer Heparin- induzierten Thrombozytopenie
- Patienten mit einer pAVK an der oberen Extremität
- Patienten mit zusätzlicher Operation an der Carotis

Abb. 1: Patientenscreening



Daten in absoluten Zahlen

2.3 Studienaufbau

Im Aufbau handelte es sich um eine prospektive Studie mit kontrolliert prospektivem Design. Wir begleiteten die Patienten von einem Tag vor bis drei Monate nach dem Eingriff. Dabei erfolgten eine Prüfung der Bewusstseinslage sowie eine Erfassung der neurokognitiven Leistungen.

Alle Patienten wurden zufällig in eine Interventionsgruppe und eine gleich große Kontrollgruppe (ohne Präkonditionierung) aufgeteilt, wobei die Zuordnung zufällig erfolgte. Die Einteilung in MHT und THT war operationsabhängig. Die Studie wurde doppelblind durchgeführt (Abb.1).

2.4 Narkose

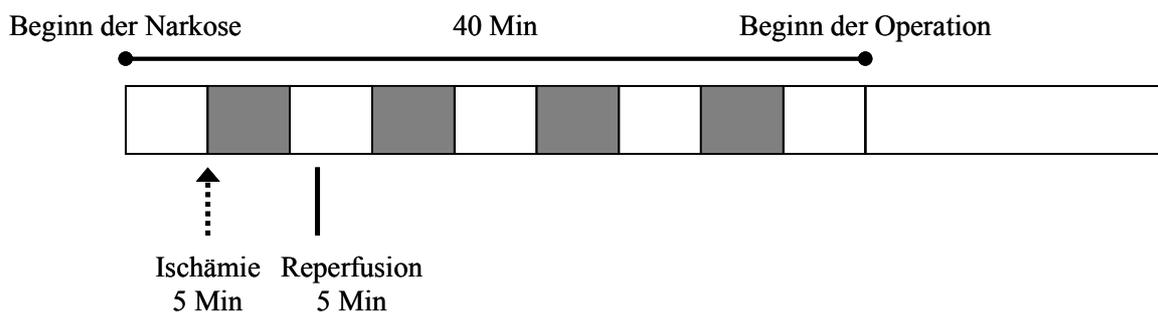
Die Narkose erfolgte standardisiert bei allen Patienten gleich. Nach einer Präoxygenierung wurde sie mit Propofol (1,5 mg/kg) und Sufentanil (0,5 µg/kg) eingeleitet. Einer Zwischenbeatmung folgten die Verabreichung von Rocuronium (0,6 mg/kg) und die Intubation. Anschließend wurde ein arterieller und 3-lumiger zentralvenöser Katheter gelegt. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mittels einer totalen intravenösen Anästhesie (TIVA) (Propofol 3-6 mg/kg/h und Sufentanil (0,5-1,5 µg /kg/h).

2.5 Präkonditionierungsprotokoll

Die Präkonditionierung erfolgte nach eingeleiteter Narkose. Dabei wurde dem Patienten eine handelsübliche Blutdruckmanschette an den Oberarm angelegt und auf 200 mm Hg aufgepumpt. Dieser fünfminütigen Ischämiephase folgte dann eine gleichlange Reperfusionphase. Jeder Zyklus wurde viermal wiederholt. Somit beläuft sich die Gesamtischämiezeit auf 20 Minuten. Die RIPC wurde vor Beginn der Herz-Lungen-Maschinen-Zeit (HLM-Zeit) abgeschlossen.

Bei der Kontrollgruppe wurde eine Blutdruckmanschette an den Oberarm angelegt und auf einen Druck von 20 mm Hg in 5-Minuten Zyklen aufgepumpt, so dass keine Ischämie erzeugt wurde (Abb.2).

Abb. 2: Präkonditionierungsprotokoll



2.6 Die verschiedenen Operationen

2.6.1 Herz-Lungen-Maschine (HLM)

Alle Operationen erfolgten unter Einsatz der HLM. Die Flussleistung der Maschine lag bei ca. 2,4 l/min/m² KÖF.

Da das Gehirn und das Herz besonders anfällig für Ischämieschäden sind, wurden besondere Maßnahmen ergriffen:

1. Hämodilution

Die Hämodilution hat das Ziel, die Fließeigenschaften des Blutes durch das Herabsetzen des Hämatokrits auf 25- 30 % zu verbessern. So wurde eine bessere Hirndurchblutung und Mikrozirkulation sichergestellt.

Das zugrunde liegende Prinzip dieser Maßnahme war die Vorfüllung der HLM, das sogenannte Priming Volumen. Es besteht aus Elektrolyten wie Albumin, Glukose, Natriumbicarbonat und Mannitol.

2. Hypothermie

Ziel dieses Verfahrens war die Reduktion des Sauerstoffbedarfs. Die Körpertemperatur wurde um 1 Grad Celsius verringert, was zu einer Reduktion des Sauerstoffverbrauchs um 7% führte.

Mittels HLM wurde die Körpertemperatur entweder auf 32- 35 Grad Celsius (MHT) bzw. auf 18-28 Grad Celsius (THT) reduziert. Die MHT fand Anwendung bei Patienten mit aortokoronarer Bypass-, Aortenklappen- und Mitralklappenoperationen.

Bei Patienten mit einem Ersatz der Aorta ascendens aufgrund eines Aneurysmas oder einer starken Verkalkung musste ein kurzfristiger Herzkreislaufstillstand während des Ersetzens herbeigeführt werden. Zur Reduktion potentieller Ischämie-/Reperfusionsschäden wurde bei diesen Patienten eine THT induziert.

3. Kardioplegie

Am UKSH, Campus Kiel erfolgte die Kardioplegie nach Buckberg. Um einen reversiblen diastolischen Herzstillstand und somit eine Herabsetzung des Myokardstoffwechsels zu erreichen, wurde eine kristalloide kardioplegische Lösung mit oxygeniertem Blut im Verhältnis 1:4 gemischt und verabreicht. Zunächst wurde die sogenannte „Kalte Induktion“ für 4 Minuten bei 300 ml/min bis zum Herzstillstand infundiert. Das Aufrechterhalten der Kardioplegie wurde während der Aortenklammung mit 200 ml/min Durchfluss für 5 Minuten Dauer jeweils nach 20 Minuten erreicht. Vor dem Öffnen der Aortenklamme erfolgte die

Reinfusion mit warmer Blutkardioplegie für 3 Minuten mit einem Fluss von 150 ml/min über die Aorta.

2.7 Neurokognitive Testung

Die Neurokognitive Testung war ein wesentlicher Bestandteil der Studie. Sie wurde präoperativ (T1), am 5.-7. postoperativen Tag (T2) sowie nach drei Monaten (T3) durchgeführt. Der Test bestand aus achtzehn Einzelprüfungen, die die Rubriken Gedächtnis, Motorik, Aufmerksamkeit, attributive Fähigkeiten und Lebensqualität untersuchten.

2.7.1 Mini-Mental-State-Test (MMST)

Zu Beginn des Testes stand der MMST. Der 1975 von Folstein entwickelte Test wurde aufgrund seiner einfachen und schnellen Durchführung ohne viele Hilfsmittel zum Erkennen von Demenzen verwendet. Die insgesamt neun Einzelaufgaben testeten die wichtigsten kognitiven Funktionen und gliederten sich in zwei Abschnitte: Während im ersten Teil zeitliche, räumliche, persönliche Orientierung, Aufmerksamkeit, Merkfähigkeit und Kurzzeitgedächtnis geprüft wurden, fragte der zweite Teil Benennen, Lesen, Schreiben, visuell kognitive Fähigkeiten (Abzeichnen zweier Mehrecke) und Anweisungsbefolgung ab.

Anschließend erfolgte die Auswertung: Bei zu erreichenden 30 Punkten wiesen 0 - 9 Punkte auf eine schwere, 10 - 17 Punkte auf eine mittelschwere und 18 - 23 auf eine leichte Demenz hin. Punktwerte von 24 - 27 ließen sich als leichte kognitive Beeinträchtigung deuten.

Da die Demenz in unserer Studie ein Ausschlusskriterium darstellte, gab uns dieser Test Aufschluss darüber, ob der Patient den weiteren Tests gewachsen war. Erreichte der Patient nicht mindestens 24 Punkte, war er von einer weiteren Teilnahme an der Studie ausgeschlossen (Falk Julia et al. 2009), (von Renteln Kruse et al.2009).

2.7.2 Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT)

Um die verbale Lern- und Gedächtnisfähigkeit zu überprüfen, wurden dem Patienten nacheinander fünfzehn alltägliche Substantive für zwei Sekunden gezeigt, die er laut vorlas. Der Proband bekam die Aufgabe, sich möglichst viele dieser Wörter zu merken. Nachdem alle Begriffe gezeigt wurden, begann der Patient unabhängig von der Reihenfolge und mit einer zeitlichen Begrenzung von neunzig Sekunden so viele der Substantive wie möglich zu

wiederholen. Dieser Vorgang wurde mit den identischen Begriffen noch zweimal wiederholt. Nach zehn Minuten wurden vom Probanden noch einmal so viele Worte wie möglich reproduziert, ohne sie direkt vorher noch einmal gesehen zu haben. Notiert wurden die Anzahl der richtigen Wörter sowie die Intrusionen.

Anschließend bekam der Patient dreißig Wörter, die die bereits vom Test vorher bekannten fünfzehn Substantive enthielten. Hierbei galt es herauszufinden, ob der Patient in der Lage war, die für ihn alten Begriffe von den neuen herauszufiltern.

2.7.3 Pegboard-Test

Abb. 3: Pegboard



(http://image.wisdomking.com/images/pictures/1/16/photo_65.jpg)

Dieser Test überprüfte in zwei Durchgängen die Feinmotorik zunächst der dominanten, anschließend der nicht dominanten Hand.

Dabei musste der Patient fünfundzwanzig spezielle Stifte, die zu einer Seite eine Einkerbung haben, in die entsprechenden Löcher auf dem Pegboard stecken. Die Löcher auf dem oben zu sehenden Board waren unterschiedlich rotiert. Der Patient durfte bei diesem Test ausschließlich die zu testende Hand benutzen. Wurde die andere Hand dazugenommen oder fiel der Stift aus der Hand, wurde es als Drop bezeichnet und mit der benötigten Zeit notiert. Der Test wurde auf drei Minuten pro Hand beschränkt.

2.7.4 Trail Making Test (TMT)

Der Trail Making Test bestand aus zwei Teilen: A und B. Für eine erfolgreiche Durchführung erforderte es selektiver Aufmerksamkeit, visueller Explorationsfähigkeit, deklarativem Langzeitgedächtnis, angemessener Augen-Hand-Koordination und Feinmotorik. Der Patient bekam in Teil A fünfundzwanzig Zahlen, die in aufsteigender Reihenfolge verbunden werden mussten. In Teil B musste ständig zwischen Zahlen und Buchstaben alterniert werden. Kam es im Verlauf des Testes zu Fehlern, wurde der Patient darauf hingewiesen. Dieser setzte nach der Korrektur den Test fort. Gemessen wurde die Zeit, die auf maximal drei Minuten begrenzt wurde (Hans Förstl et al. 2004).

2.7.5 Stroop Test

Ein weiterer Test zur Bestimmung der Aufmerksamkeit war der aus drei Teilen bestehende und in der Schwierigkeit aufsteigende Stroop Test. Patienten mit einer Rot-Grün-Blindheit konnten diesen Test nicht bewältigen. Zunächst las der Patient die Wörter Rot, Blau, Gelb und Grün, die alle in schwarz gedruckt waren, vor. Anschließend benannten die Patienten die im ersten Test vorgelesenen Farben. Im dritten Test mussten die Probanden die Wörter Rot, Gelb, Grün und Blau vorlesen, die aber in divergierenden Farben gedruckt waren. Bei allen Tests wurde die benötigte Zeit gestoppt und gemeinsam mit den Fehlern notiert.

2.7.6 Digit Span Test (DST)

In diesem Test wurde eine Zahlenfolge mit einer Sekunde Abstand vorgelesen, die der Patient wiederholen musste. Begonnen wurde mit drei Ziffern, die sich auf bis zu neun steigerten. Wurde alles korrekt wiedergegeben, schloss sich eine Reihe mit gleich vielen Ziffern an. Anschließend wurde eine um eine Zahl verlängerte Ziffernfolge dargeboten. Dieses wiederholte man so lange, bis der Patient einen zweiten Fehler gemacht hatte.

Die gleichen Regeln galten auch für den zweiten Teil des Testes, nur dass dem Patienten hier eine Zahlenfolge dargeboten wurde, die er rückwärts wiederholen musste.

Es wurden Kurzzeitgedächtnis und Aufmerksamkeit geprüft.

2.7.7 Symbol Digit Substitution Test (SDST)

Der letzte Test zur Überprüfung der Aufmerksamkeit, bei dem noch zusätzlich die Wahrnehmungsgeschwindigkeit und kognitives Verarbeitungstempo kontrolliert wurden, war der Symbol Digit Substitution Test.

Hier musste der Patient in neunzig Sekunden den Ziffern eins bis neun Symbole zuordnen. Gezählt und notiert wurden am Ende der Zeit alle richtig eingetragenen Zeichen.

2.7.8 Verbal fluency Test

Zum Abschluss der neurokognitiven Testung erfolgte die Kontrolle der semantischen und phonetischen Wortfindung sowie der exekutiven Funktionen des Patienten.

In einer vorgegebenen Zeit von einer Minute musste der Proband so viele Wörter einer Kategorie bzw. eines Oberbegriffs nennen, wie ihm möglich war.

So viele Begriffe wie möglich mit einem festgelegten Anfangsbuchstabe aufzuzählen, war Aufgabe des zweiten Teils.

Notiert wurden die Anzahl der Wörter, Fehler und Wiederholungen.

2.8. *Statistische Auswertung*

Die Datenauswertung erfolgte mit GraphPadPrism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, CA) und Windows Microsoft Office Excel 2003 und 2007.

Im ersten Arbeitsschritt wurden die Daten mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung überprüft. Anschließend wurden die Ergebnisse mit einer Gaußschen Verteilungsform mit einem zweiseitigen t- Test auf Signifikanz überprüft. Waren die Daten nicht normalverteilt, so wurde der Mann-Whitney-U-Test angewendet.

Die Kontingenztafel und der Fisher`sexact Test wurden zur Untersuchung bei Verbesserung und Verschlechterung der einzelnen neurokognitiven Domänen angewendet.

In der Arbeit wurde das Signifikanzniveau mit $p < 0,05$ festgelegt. In Tabelle 1 wurde der Pearson`s Chi- square- Test genutzt.

Die weiteren in dieser Dissertation verwendeten Verfahren der statistischen Auswertung waren das 1-SD-Kriterium und der Gesamt z-Score (Hocker J, Stapelfeldt C et al. 2009), (Rasmussen LS, Siersma VD 2004), (Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS 2009).

3. Ergebnisse

Teilprojekt 1: Vergleich MHT vs. THT

3.1 Patientenkollektiv mit demographischen Daten (Teilprojekt 1)

Insgesamt wurden 180 Patienten in die Untersuchung eingeschlossen. Die Gruppenzugehörigkeit zu MHT und THT war von der Operation abhängig. Dementsprechend teilten sich zur Beantwortung der ersten Fragestellung 155 Patienten auf die MHT-Gruppe und 25 auf die THT-Gruppe auf. Für die zweite Fragestellung wurden 77 Probanden der MHT-Gruppe der Kontrollgruppe und 78 der Interventionsgruppe zugeteilt, in der THT-Gruppe waren 13 Patienten in der Kontrollgruppe und 12 in der RIPC Gruppe.

Bei einem Blick auf die demographischen Daten fiel auf, dass es in allen Gruppen in Alter, Körpergröße und Gewicht keine auffälligen Unterschiede gab. In der Geschlechterverteilung war das männliche Geschlecht in beiden Gruppen überrepräsentiert.

Bezogen auf die Begleiterkrankungen zeigten sich Abweichungen. In der MHT-Gruppe waren auffällig mehr Diabetiker und Patienten mit Hypercholesterinämie im Vergleich zur THT-Gruppe. Bei allen anderen Begleiterkrankungen waren keine signifikanten Unterschiede feststellbar (Tab.1)

Allein die HLM-Zeiten sowie Aortenklemmzeiten unterschieden sich in der MHT- und THT-Gruppe signifikant.

Tabelle 1: Demographische und klinische Daten (Teilprojekt 1)

| | MHT (n= 155) | THT (n=25) | p-Wert |
|------------------------------------|--------------------------------|------------------------------|---------------|
| Alter (Jahre) | 69 (62-73) | 64± 10,56 | 0,17 |
| Geschlecht (w:m) | (27:128) | (7:18) | / |
| Körpergröße (cm) | 175 (170-179) | 179 (172- 183) | 0,08 |
| Gewicht (kg) | 83 ± 11 | 82 ± 12 | 0,71 |
| CCS Klassifikation | 2 (2-2) | 2 (1-4) | / |
| Diabetes mellitus | 37 (24%) | 1 (4%) | 0,02* |
| Arterieller Hypertonus | 134 (90%) | 18 (72%) | 0,07 |
| Hypercholesterinämie | 105 (68) | 12 (48%) | 0,05* |
| pAVK | 10 (7%) | 0 (0%) | 0,64 |
| Raucher | Ex: 32 (20%) Aktiv: 13 (8%) | Ex:3 (12%) Aktiv: 5 (20%) | 0,27 |
| Z.n. Myokardinfarkt | 41 (27%) | 3 (12%) | 0,12 |
| Asthma bronchiale | 3 (1,9%) | 3 (12%) | 0,52 |
| COPD | 10 (6,5%) | 3 (12%) | 0,32 |
| Niereninsuffizienz | 11 (7,1%) | 1(4%) | 0,50 |
| Z.n. Schlaganfall | 7 (4,5%) | 1(4%) | 0,58 |
| Präoperative Ejektionsfraktion (%) | 67 (56-75) | 68 (55-79) | 0,31 |
| HLM-Zeit (min) | 112,5 (90- 146,3) | 164 (88-174) | 0,0002* |
| Aorten-Klemmzeit (min) | 77 (59- 101,3) | 107 (70-134) | 0,006* |

*Daten sind als Median (25 und 75 Percentile) bei nicht-parametrischer Verteilung angegeben. Kategorische Daten sind als absolute Anzahl der Patienten (%) angegeben. p- Wert wurde bei parametrischen Daten über den zweiseitigen t-Test für unabhängige Daten und bei nicht-parametrischer Verteilung über den Mann-Whitney-U-Test bestimmt; bei kategorischen Daten Verwendung des Pearson's Chi-square-Test.; CCS, Canadian Cardiovascular Society; pAVK, periphere arterielle Verschlusskrankheit; COPD, Chronic Obstrucktive Pulmonary Disease; *p-Wert<0,05; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie*

3.2 Neurokognitive Testung (Teilprojekt 1)

3.2.1 Auswertung des MMST (Teilprojekt 1)

Präoperativ

Da Patienten nur mit einem MMST von über 24 Punkten in die Studie aufgenommen wurden, konnte ein präoperatives neurokognitives Defizit ausgeschlossen und eine bessere Vergleichbarkeit hergestellt werden (Tab.2).

Tabelle 2: Präoperative Beteiligung (Teilprojekt 1)

| | MHT (n= 155) | THT (n=25) |
|--|---|--|
| Präoperativer MMST über 24 Punkte | 155 (100%) | 25 (100%) |
| Präoperative Testung unvollständig, da Stroop etc. nicht vorhanden | Stroop fehlt: 11(7%) WHO fehlt: 7 (4,5) PEG fehlt: 6 (4%) | Stroop fehlt: 0 (0%) WHO fehlt: 2 (8%) PEG fehlt: 1 (4%) RALT: 2 (8%) |

Daten in absoluten Zahlen.

Testung 5-7 Tage präoperativ

Für die Testung nach 5-7 Tagen sollten 111 Probanden untersucht werden. Die vollständige Datenerhebung mit allen Einzeltests war bei 82 Patienten (72 %) möglich. Dies war darin begründet, dass während der ersten drei Tage nach der Operation zwei Patienten verstarben und 20 eine weitere Teilnahme an der Studie verweigerten bzw. bereits am vierten Tag nach der Operation in die Reha-Behandlung entlassen wurden. Bei 25 Personen verhinderte der Allgemeinzustand der Probanden, eine neurokognitive Testung durchzuführen, denn einige Patienten wurden innerhalb der Frist von fünf Tagen noch beatmet und sediert. Eine andere Ursache für ein Fehlen des Testes war das Nichterreichen der 24 Punkte beim MMST (Tab.3).

Tabelle 3: Testung 5-7 Tage postoperativ und Gründe für Nichttestung (Teilprojekt 1)

| | MHT (n=155) | THT (n=25) |
|---|---|-------------------------------------|
| Testung 5-7 Tage postoperativvollständig | 82 (53%) | 10 (40%) |
| Patient verstorben | 1 (1%) | 1 (4%) |
| Patient verweigert Testung 5-7 Tage postoperativ | 19 (12%) Vorzeitige Entlassung: 2 (1%) | 4 (16%) Vorzeitige Entlassung: 0 |
| Patient wurde in ein peripheres Krankenhaus verlegt | 8 (5,%) | 1 (4%) |
| Patient noch beatmet | 8 (5%) | 2 (8%) |
| MMST <24 | 6 (4%) | 0 (0%) |

Daten in absoluten Zahlen.

Testung 3 Monate postoperativ (Teilprojekt 1)

Bei dieser Testung wurden von den 180 Patienten 132 (73%) untersucht, 108 davon mit allen Einzeltestungen, was einem Wert von 80% entsprach. Der quantitative Unterschied zur 5-7 Tage Testung ergab sich zum größten Teil aus den Patienten, die sich an der postoperativen Erhebung nicht beteiligen konnten, weil sie im MMST keine 24 Punkte erreicht hatten. Verstorben waren zu diesem Zeitpunkt fünf Patienten, vier (3%) davon aus der MHT-Gruppe, einer (4%) aus der THT-Gruppe (Tab.4).

Tabelle 4: Daten der Testung drei Monate postoperativ (Teilprojekt 1)

| | MHT (n=155) | THT (n=25) |
|---|--------------------|-------------------|
| Testung drei Monate postoperativ vollständig | 93 (60%) | 15 (60%) |
| Testung drei Monate postoperativ unvollständig | 20 (13%) | 4 (16%) |
| Patient verstorben | 4 (3%) | 1 (4%) |
| Patient verweigert Testung drei Monate postoperativ | 33 (21%) | 5 (20%) |
| Patient nicht erreichbar oder Wohnort zu weit weg | 5 (3%) | 0 (0%) |

Daten in absoluten Zahlen.

3.2.2 Testung auf Normalverteilung (Teilprojekt 1)

Im ersten Auswertungsschritt wurden die Daten mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests auf Normalverteilung getestet. In dieser Betrachtung waren der DSST und Verbal-Fluency-1-Test in beiden Gruppen normalverteilt. Die Tests Verbal-Fluency-2, TMT A+ B und Stroop 1 und 2 zeigten nur bei einer Gruppe eine Normalverteilung. In diesem Fall wurde eine Auswertung mit dem Mann-Whitney-U-Test unternommen.

3.2.3 Gegenüberstellung der präoperativen Daten (Teilprojekt 1)

Wie in Tabelle 5 zu sehen ist, gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen MHT und THT.

Bei RAVLT 1-3 wurden die drei Durchgänge des Testes zusammengefasst. Die unterschiedliche Anzahl der verschiedenen Tests war auf körperliche Gebrechen der Patienten zurückzuführen.

Tabelle 5: Präoperative Daten: Gegenüberstellung der Einzeldaten (Teilprojekt 1)

| Neurokognitiver Test | MHT | | THT | | p-Wert |
|----------------------|------------------|-----|---------------------|-----|--------|
| | | (n) | | (n) | |
| MMST | 29 (28-30) | 155 | 29 (29-30) | 24 | 0,2251 |
| RAVLT 1-3 | 6 (5-8) | 297 | 7 (5-9) | 68 | 0,2080 |
| RAVLT erkennen | 14,5 (13,5- 15) | 149 | 14,5 (14-15) | 21 | 0,2999 |
| RAVLT abrufen | 6 (4-7) | 148 | 6 (5-7) | 22 | 0,0890 |
| PEG 1 | 92 (76-108) | 145 | 88 (79,5-100) | 21 | 0,6065 |
| PEG 2 | 98 (85- 121) | 139 | 87,5 (75,75- 104,3) | 22 | 0,0611 |
| TMT A | 37 (29-45) | 153 | 35 (29,25-52,75) | 24 | 0,6917 |
| TMT B | 98 (70,25-130,8) | 148 | 103 (60-151) | 23 | 0,9747 |
| Stroop Nr.1 | 12,5 (11-15) | 138 | 13 (11-15) | 23 | 0,8324 |
| Stroop Nr.2 | 16 (14-19) | 138 | 16 (14-20) | 23 | 0,9729 |
| Stroop Nr.3 | 35 (29-48) | 135 | 38 (33-49) | 23 | 0,3131 |
| Digit-Span vorwärts | 6 (5-8) | 153 | 6 (5-8) | 24 | 0,7983 |
| Digit-Span rückwärts | 5 (4-6) | 153 | 38 (33-49) | 23 | 0,1766 |
| DSST | 33 (18-40) | 151 | 37 (28-47) | 24 | 0,2600 |
| Verbal Fluency 1 | 23 (19-27) | 149 | 24 (20-31) | 24 | 0,1672 |
| Verbal Fluency 2 | 10 (7-13) | 149 | 10 (7-14) | 24 | 0,7214 |

Daten sind als Median (25. und 75 Percentile) angegeben. MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand; * $p < 0,05$ statistisch signifikant; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

3.2.4 Gegenüberstellen der postoperativen Daten nach 5-7 Tagen (Teilprojekt 1)

Bei dem Vergleich der beiden Gruppen gab es einen signifikanten Unterschied. Dieser war im Pegboard-Versuch mit der nicht dominanten Hand zu finden. Hier lag der p- Wert unter 0,05. Bei allen anderen Daten gab es bei einer Gegenüberstellung keinen signifikanten Unterschied (Tab.6).

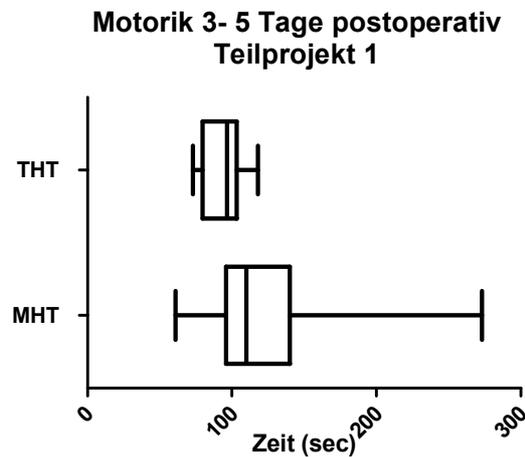
Tabelle 6: Postoperative Daten 5-7 Tage: Gegenüberstellung der Einzeldaten (Teilprojekt 1)

| Neurokognitiver Test | MHT | | THT | | p-Wert |
|----------------------|--------------------|-----|---------------|-----|---------|
| | | (n) | | (n) | |
| MMST | 29 (27-30) | 126 | 29 (27-29) | 17 | 0,9744 |
| RAVLT 1-3 | 7 (5-9) | 297 | 7 (6-8) | 48 | 0,6863 |
| RAVLT erkennen | 14 (13-14,5) | 111 | 14,25 (13-15) | 14 | 0,8355 |
| RAVLT abrufen | 6 (5-8) | 107 | 7 (4-9) | 14 | 0,7848 |
| PEG 1 | 101,5 (86- 128,5) | 94 | 88 (80-100) | 15 | 0,2005 |
| PEG 2 | 110 (96-140) | 87 | 88 (76-104) | 14 | 0,0068* |
| TMT A | 38,5 (28-45) | 108 | 36 (26-43,5) | 17 | 0,6472 |
| TMT B | 98,5 (77,75-125,3) | 102 | 99 (78-125) | 17 | 0,9243 |
| Stroop Nr.1 | 14 (12-16) | 104 | 13 (12- 18) | 17 | 0,9670 |
| Stroop Nr.2 | 18 (16-22) | 103 | 18 (15-23) | 17 | 0,7888 |
| Stroop Nr.3 | 39 (31,25- 48,75) | 104 | 42 (31-57) | 17 | 0,7853 |
| Digit-Span vorwärts | 6 (5-8) | 109 | 7 (5-9) | 17 | 0,5325 |
| Digit-Span rückwärts | 5 (4-6) | 109 | 6 (4-7) | 17 | 0,0679 |
| DSST | 34 (27-40) | 105 | 40 (21-47) | 17 | 0,3949 |
| Verbal Fluency 1 | 17 (14-21) | 109 | 19 (16-22) | 17 | 0,1672 |
| Verbal Fluency 2 | 10 (6-13) | 109 | 13 (6-16) | 17 | 0,7214 |

*Daten sind Median (25. und 75 Percentile) angegeben. MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1- Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2- Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand * $p < 0,05$ statistisch signifikant; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie*

Abbildung 4 zeigt den signifikant abweichenden PEG 2-Test. Hier war zu sehen, dass die THT-Gruppe im Median besser abschnitt.

Abb. 4: Motorik 3-5 Tage postoperativ PEG 2 (Teilprojekt 1)



3.2.5 Gegenüberstellung der Drei-Monats-Daten (Teilprojekt 1)

Signifikante Unterschiede ergaben sich bei der Testung nach drei Monaten. In der Domäne Gedächtnis ließen sich sowohl in RAVLT 1-3 als auch in RAVLT-Abrufen entscheidende Differenzen zwischen MHT und THT nachweisen. Eine weitere Diskrepanz zeigte sich in der Domäne Aufmerksamkeit im SDST-Test (Abb.5).

Alle anderen Tests wiesen bezogen auf den p-Wert keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf.

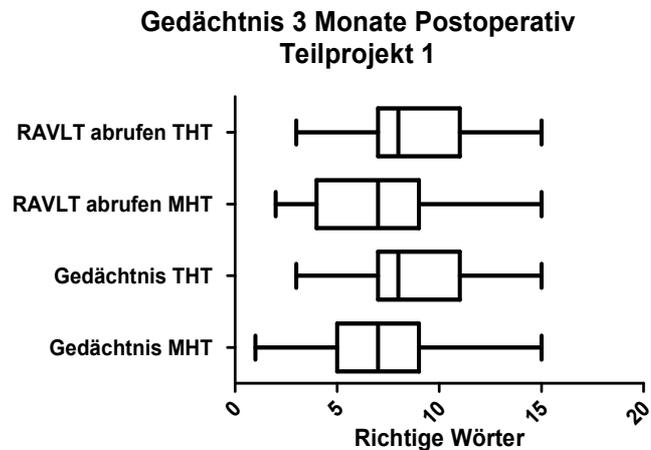
Bei der Darstellung der Unterschiede im Whiskers Plot zeigte sich, dass sich die THT-Gruppe besser als die MHT-Gruppe darstellte. Auch die arithmetischen Mittelwerte unterschieden sich deutlich in der Kategorie Gedächtnis 1-3 (7,0 und 8,7) voneinander (s. Abb5).

Tabelle 7: 3 Monate postoperativ: Gegenüberstellung der Einzeldaten (Teilprojekt 1)

| Neurokognitiver Test | MHT | | THT | | p-Wert |
|----------------------|------------------|-----|----------------|-----|---------|
| | | (n) | | (n) | |
| MMST | 29 (27-29) | 121 | 29 (28-30) | 19 | 0,8606 |
| RAVLT 1-3 | 7 (5-9) | 288 | 8 (7-11) | 36 | 0,0026* |
| RAVLT erkennen | 14,5 (16,5-15) | 116 | 15 (14,5-15) | 19 | 0,0815 |
| RAVLT abrufen | 7 (4-9) | 116 | 9 (7-11) | 19 | 0,0117* |
| PEG 1 | 81 (70-97,75) | 100 | 76 (72,25-87) | 16 | 0,3740 |
| PEG 2 | 90 (76-103) | 99 | 79,5 (70,5-87) | 16 | 0,1068 |
| TMT A | 39 (31-49) | 116 | 35 (23-48) | 19 | 0,2266 |
| TMT B | 87 (70-115) | 115 | 75 (60-122) | 19 | 0,2796 |
| Stroop Nr.1 | 13 (11-15) | 110 | 14 (11-15) | 18 | 0,6466 |
| Stroop Nr.2 | 16 (13-18) | 109 | 15 (13-17) | 18 | 0,4250 |
| Stroop Nr.3 | 37 (26,75-47,25) | 110 | 33 (28-44) | 19 | 0,7343 |
| Digit-Span vorwärts | 6 (5-8) | 116 | 5 (5-9) | 19 | 0,3548 |
| Digit-Span rückwärts | 5 (4-7) | 116 | 6 (5-8) | 19 | 0,1103 |
| DSST | 38 (30-44) | 116 | 48 (30-52) | 19 | 0,0384* |
| Verbal Fluency 1 | 23 (19-27) | 116 | 24 (17-28) | 19 | 0,4490 |
| Verbal Fluency 2 | 10 (7-13) | 116 | 10 (6-16) | 19 | 0,4676 |

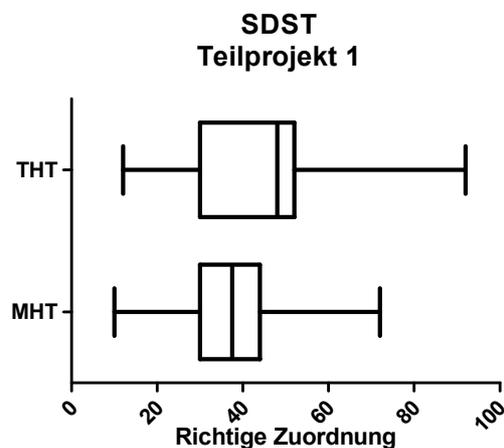
Daten sind als Median (25. und 75 Percentile) angegeben. MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand, * $p < 0,05$ statistisch signifikant; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Abb. 5: 3 Monate postoperativ: Gedächtnis (Teilprojekt 1)



Auch bei der Betrachtung des SDST-Tests (Abb.6), der in die Domäne Aufmerksamkeit gehörte, sah man ein deutlich besseres Abschneiden der THT-Gruppe. Dieses zeigte sich auch im Mittelwert von 37,2 (MHT) und 44,42 (THT) (Abb.6).

Abb. 6: 3 Monate postoperativ: SDST (Teilprojekt 1)



3.2.6 Auswertungsmethode 1-SD-Kriterium (Teilprojekt 1)

Eine weitere Möglichkeit zur Gegenüberstellung bzw. zur Bestimmung im zeitlichen Verlauf der kognitiven Leistung war die Auswertungsmethode nach dem 1-Standardabweichungs-Kriterium (Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS 2009).

Eine Verbesserung bzw. eine Verschlechterung der Ergebnisse wurde von jedem Patienten und jedem Einzeltest ermittelt, indem das 5-7 Tage- bzw. das 3-Monatsergebnis mit dem präoperativen Ergebnis verglichen wurde.

Aufgrund des sehr unterschiedlichen Stichprobenumfangs wurden die Ergebnisse der beiden Gruppen sowohl in absoluten Zahlen als auch in Prozentzahlen angegeben.

Bei der Testung der Einzeltests zeigten die Probanden der THT-Gruppe eine signifikante Verschlechterung im TMT-B-Test und in Stroop 1 gegenüber den MHT-Patienten. Anschließend wurden die Daten mit denen des Fisher`s Exact Tests verglichen (Tab.8).

Tabelle 8: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Tests bei MHT und THT
(Teilprojekt 1)

| Neurokognitiver Test | MHT | | THT | |
|--------------------------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| | 1 SD besser | 1 SD schlechter | 1 SD besser | 1 SD schlechter |
| MMST | 0 (0%) | 36 (28%) | 0 (0,0%) | 7 (41%) |
| <i>Gedächtnis</i> | | | | |
| RAVLT 1-3 | 41 (33%) | 14 (13%) | 5 (10%) | 5 (10%) |
| RAVLT erkennen | 0 (0%) | 30 (24%) | 0 (0%) | 3 (21%) |
| RAVLT abrufen | 26 (21%) | 16 (13%) | 0 (0%) | 2 (14%) |
| <i>Motorische Fähigkeiten</i> | | | | |
| PEG 1 | 6 (5%) | 24 (19%) | 1 (7%) | 2 (13%) |
| PEG 2 | 2 (2%) | 22 (18%) | 0 (0%) | 0 (0%) |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | | | | |
| TMT A | 9 (7%) | 13 (10%) | 4 (24%) | 2 (12%) |
| TMT B | 9 (7%) | 15 (12%) | 3 (18%) | 4 (24%) |
| Stroop Nr.1 | 1 (1%) | 12 (10%) | 1 (6%) | 5 (30%) |
| Stroop Nr.2 | 0 (0%) | 10 (8%) | 0 (0%) | 4 (24%) |
| Stroop Nr.3 | 5 (4%) | 14 (11%) | 2 (12%) | 1 (6%) |
| Digit-Span vorwärts | 15 (12%) | 23 (18%) | 4 (24%) | 4 (24%) |
| Digit-Span rückwärts | 14 (11%) | 23 (18%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| SDST | 12 (10%) | 16 (13%) | 3(18%) | 6 (35%) |
| <i>Exekutive Funktionen</i> | | | | |
| Verbal Fluency 1 | 1 (1%) | 45 (36%) | 0 (0%) | 5 (29%) |
| Verbal Fluency 2 | 19 (15%) | 15 (12%) | 1 (6%) | 2 (12%) |

Fisher's exact test, wenn $p < 0,05$, dann statistisch signifikant; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand ; * $p < 0,05$ statistisch signifikant; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Sowohl bei der Betrachtung der Ergebnisse nach 5 bis 7 Tagen als auch nach drei Monaten fiel auf, dass sich keine signifikanten Unterschiede ergaben.

Tabelle 9: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Tests bei MHT und THT (Teilprojekt 1)

| Neurokognitiver Test | MHT | | THT | |
|--------------------------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| | 1 SD besser | 1 SD schlechter | 1 SD besser | 1 SD schlechter |
| MMST | 0 (0%) | 17 (14%) | 0 (0%) | 4 (21%) |
| <i>Gedächtnis</i> | | | | |
| RAVLT 1-3 | 37 (28%) | 23 (19%) | 13 (48%) | 2 (4%) |
| RAVLT erkennen | 0 (0%) | 15 (13%) | 0 (0%) | 2 (13%) |
| RAVLT abrufen | 30 (19%) | 13 (13%) | 10 (36%) | 2 (13%) |
| <i>Motorische Fähigkeiten</i> | | | | |
| PEG 1 | 14 (12%) | 4 (3%) | 2 (13%) | 2 (13%) |
| PEG 2 | 12 (10%) | 4 (3%) | 0 (0%) | 1 (6%) |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | | | | |
| TMT A | 11 (9%) | 13 (11%) | 5 (26%) | 3 (16%) |
| TMT B | 13 (11%) | 12 (10%) | 4 (21%) | 1 (6%) |
| Stroop Nr.1 | 1 (1%) | 9 (8%) | 3 (17%) | 2 (13%) |
| Stroop Nr.2 | 0 (0%) | 5 (4%) | 3 (17%) | 1 (6%) |
| Stroop Nr.3 | 13 (11%) | 13 (11%) | 3 (16%) | 0 (0%) |
| Digit-Span vorwärts | 17 (12%) | 15 (13%) | 5 (26%) | 4 (21%) |
| Digit-Span rückwärts | 32 (27%) | 27 (23%) | 2 (13%) | 2 (13%) |
| SDST | 30 (25%) | 14 (18%) | 10 (53%) | 2 (13%) |
| <i>Exekutive Funktionen</i> | | | | |
| Verbal Fluency 1 | 18 (15%) | 17 (14%) | 2 (13%) | 5 (26%) |
| Verbal Fluency 2 | 20 (17%) | 11 (9%) | 3 (16%) | 1 (6%) |

Fisher's exact test, wenn $p < 0,05$, dann statistisch signifikant; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; ; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand * $p < 0,05$ statistisch signifikant; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Anschließend wurden die Einzeltests in folgende Domänen eingeteilt und nach dem gleichen oben beschriebenen Testprinzip verglichen:

- *Gedächtnis*, (gemessen durch verschiedene Formen des RAVLT Tests),
- *Aufmerksamkeit*, (gemessen durch TMT, Stroop-Test, Digit-Span und DSST)
- *motorische Funktionen* (gemessen durch Pegboard)
- *exekutive Funktionen* (gemessen durch Verbal Fluency Test)

Bei der Betrachtung der 5-7 Tage und der 3 Monate postoperativen Ergebnisse gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen MHT und THT in den jeweiligen Domänen.

Tabelle 10: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Domänen und in der Gesamtbetrachtung bei MHT und THT (Teilprojekt 1)

| Neurokognitiver Test | MHT | THT |
|---|-----------------|-----------------|
| | 1 SD schlechter | 1 SD schlechter |
| <i>Gedächtnis</i> | 33 (30%) | 6 (35%) |
| <i>Motorische Fähigkeiten</i> | 10 (12%) | 2 (1%) |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | 25 (23%) | 11 (65%) |
| <i>Exekutive Funktionen</i> | 26 (24%) | 6 (35%) |
| <i>Anzahl der Patienten mit 1 SD schlechter in mindestens 2 Domänen</i> | 27 (21%) | 3 (18%) |
| <i>Anzahl der Patienten mit 1 SD schlechter in mindestens 3 Domänen</i> | 19 (15%) | 5 (29%) |

*Fisher's exact test, wenn $p < 0,05$, dann statistisch signifikant; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; ; * $p < 0,05$ statistisch signifikant; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie*

Tabelle 11: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Domänen und in der Gesamtbetrachtung bei MHT und THT (Teilprojekt 1)

| Neurokognitiver Test | MHT | THT |
|---|-----------------|-----------------|
| | 1 SD schlechter | 1 SD schlechter |
| <i>Gedächtnis</i> | 31 (26%) | 3 (21%) |
| <i>Motorische Fähigkeiten</i> | 5 (4%) | 2 (13%) |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | 49 (41%) | 2 (11%) |
| <i>Exekutive Funktionen</i> | 24 (20%) | 6 (32%) |
| <i>Anzahl der Patienten mit 1 SD schlechter in mindestens 2 Domänen</i> | 13 (9%) | 2 (11%) |
| <i>Anzahl der Patienten mit 1 SD schlechter in mindestens 3 Domänen</i> | 13 (9%) | 1 (11%) |

*Fisher's exact test, wenn $p < 0,05$, dann statistisch signifikant; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; * $p < 0,05$ statistisch signifikant; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie*

3.2.7 Vergleich der Z-Scores und Gesamt-Z-Score (Teilprojekt 1)

Der Z-Score diente der Objektivierung von kognitiven Testungen. Zunächst wurden von jedem Patienten die Einzelwerte ermittelt. Anschließend wurde durch die Summierung aller Tests der Gesamt-Z-Score gebildet. Letzterer gab Aufschluss über die komplette Gruppenleistung und diente als gute Vergleichsmöglichkeit.

$$Z_Score = \frac{X_{5-7_Tage_postoperativ_ODER_3_Monate_postoperativ} - X_{präoperativ}}{SD_{präoperativ}}$$

(präoperatives Ergebnis subtrahiert vom postoperativen/ Dreimonatsergebnis, dividiert durch die präoperative Standardabweichung des Gesamtkollektivs)

Die Vorzeichen wurden so verändert, dass positiv eine Verbesserung und negativ eine Verschlechterung bedeutet. Beim Wert von 0 gab es weder eine Verbesserung noch eine Verschlechterung. Definitionsgemäß lag eine signifikante kognitive Veränderung vor, wenn der Z-Score in mindestens 2 Domänen über 2 lag bzw. wenn der kombinierte Z-Score über 2

lag (Moller et al. 1998), (Rasmussen et al. 2001). Verglichen wurden die Scores durch einen Wilcoxon Test. Hierbei fiel auf, dass die THT-Gruppe sich signifikant weniger verschlechterte als die MHT-Gruppe.

Bei der Darstellung der signifikanten Unterschiede des Z-Scores nach 3-5 Tagen bestätigten sich die Beobachtungen, die bereits bei der Auswertung der Rohdaten ermittelt wurden: Die MHT-Gruppe zeigte deutlich schlechtere Ergebnisse als die THT-Gruppe. Die THT-Patienten wiesen einen Mittelwert beim Z-Score von -0,2756 auf. Da 0 keine Veränderung darstellte, hatten die THT-Probanden kaum einen kognitiven Schaden genommen. Die MHT-Gruppe dagegen hatte mit einem Mittelwert von -1,6 ein deutliches Defizit gezeigt.

Tabelle 12: Z- Score im Vergleich MHT und THT zwischen präoperativen und 5-7 Tagen postoperativen Daten (Teilprojekt 1)

| Neurokognitiver Test | MHT | THT | p-Wert |
|-------------------------------|-------------------------|-------------------------|---------------|
| MMST | 0,0 (-1,7-0) | -1,1 (-2,1-0) | 0,2027 |
| Gedächtnis | 0,0 (-1,7-0,0) | -0,3 (-1,0- 0,3) | 0,5106 |
| RAVLT 1-3 | 0,0 (-2,1-1,9) | 0 (-0,42 - 1,9) | 0,4028 |
| RAVLT erkennen | -0,5 (-1,7-0,5) | -0,4 (-0,8-0,0) | 0,3964 |
| RAVLT abrufen | 0,0 (-0,7-0,7) | -0,3 (0,7 - 1,0) | 0,3758 |
| Motorische Fähigkeiten | 0,0 (-0,7-0,0) | -0,2 (-0,8-0,0) | 0,4500 |
| PEG 1 | -0,1 (-0,8-0,0) | -0,3 (-0,8--0,0) | 0,4552 |
| PEG 2 | 0,0 (-0,7-0,0) | -0,1 (-0,7-0,1) | 0,7852 |
| Aufmerksamkeit | -0,2 (-1,0-0,1) | -0,3 (-1,1-0,4) | 0,8437 |
| TMT A | 0,6(-0,6-1,0) | 0,0 (-0,4 - 1,6) | 0,2133 |
| TMT B | -1,7 (-2,3--0,9) | 0,0 (-0,3 - 1,0) | 0,0002* |
| Stroop Nr.1 | -0,2(-0,4-0,0) | -0,6 (-1,7-0,3) | 0,0553 |
| Stroop Nr.2 | -0,4 (-0,4-0,0) | 0,0 (-0,6- 1,7) | 0,0726 |
| Stroop Nr.3 | 0,0 (-0,4- 0,1) | 0,0 (-0,2- 0,8) | 0,5714 |
| Digit-Span vorwärts | -0,5 (-1,4-0,4) | 0,0 (-0,2- 1,2) | 0,6716 |
| Digit-Span rückwärts | -0,6 (-1,1-0,3) | 0,0 (-0,3- 1,0) | 0,5469 |
| DSST | -0,3 (-1,0-0,3) | 0,0 (-0,5- 0,9) | 0,6328 |
| Exekutive Funktionen | -1,0 (-2,1--0,3) | 0,5 (-1,9- 1,4) | 0,5801 |
| Verbal Fluency 1 | -0,9 (-1,8--0,3) | -0,1-1,1±1,1 | 0,7294 |
| Verbal Fluency 2 | -1,2(-2,4--0,3) | 1,1 (-0,8- 1,7) | 0,3297 |
| Gesamt-z-score | -1,6 | 0,02 | 0,9862 |

Mann-Whitney-U-Test bei nicht parametrischer Verteilung. Daten sind als Median (Range) bei nicht parametrischer Verteilung angegeben ;p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (über 2-seitigen t- Test ermittelt);RIPC ,ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1- Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2- Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Abb. 7: TMT B bei Z-Score präoperativ - 3 Monate postoperativ (Teilprojekt1)

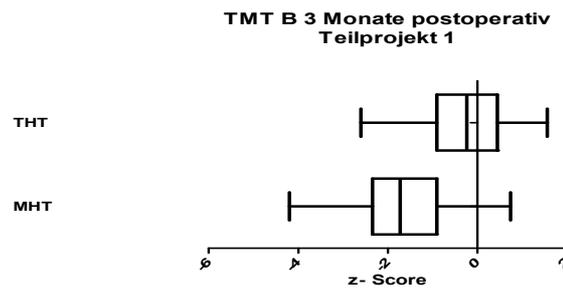


Tabelle 13: Z-Score im Vergleich MHT und THT zwischen präoperativen und drei Monate postoperativen Daten (Teilprojekt 1)

| Neurokognitiver Test | MHT | THT | p-Wert |
|-------------------------------|-----------------------|------------------------|----------------|
| MMST | 0,0 (-0,8-0,8) | 0,0 (-1,1-0,0) | 0,3437 |
| Gedächtnis | 0,0 (-0,5-1,2) | 0,6 (0,0-1,5) | 0,0135* |
| RAVLT 1-3 | 0,4 (-0,8-2,3) | 0,0 (1,5-1,5) | 0,0474* |
| RAVLT erkennen | 0,0 (-0,5-1,0) | 0,0 (0,0-0,8) | 0,2618 |
| RAVLT abrufen | 0,0 (-0,4-1,0) | 0,2 (0,5-0,9) | 0,2337 |
| Motorische Fähigkeiten | 0,0 (-0,1-0,4) | 0,0 (0,2-0,7) | 0,3639 |
| PEG 1 | 0,0 (-0,1-0,3) | 0,0 (0,3-0,8) | 0,2340 |
| PEG 2 | 0,0 (-0,1-0,4) | 0,1 (-0,1-0,415) | 0,8818 |
| Aufmerksamkeit | 0,0 (-0,4-0,5) | 0,1 (-0,5-0,8) | 0,0687 |
| TMT A | 0,6 (-0,6-0,4) | 0,1 (-0,6-0,5) | 0,5600 |
| TMT B | -0,1 (-2,3-0,4) | 0,1 (-0,0- 0,6) | 0,3991 |
| Stroop Nr.1 | 0,0(-0,0--0,3) | 0,0 (-0,0-1,1) | 0,3890 |
| Stroop Nr.2 | 0,4 (-0,4-0,0) | 0,0 (0,3-0,8) | 0,0029* |
| Stroop Nr.3 | 0,0 (-0,5- 0,1) | 0,0 (0,1-0,7) | 0,6726 |
| Digit-Span vorwärts | -0,5 (-1,4-0,4) | 0,1 (-0,2-1,2) | 0,5773 |
| Digit-Span rückwärts | -0,6 (-1,1-0,3) | 0,4 (-0,9-0,5) | 0,6275 |
| DSST | -0,3 (-1,0-0,3) | 1,0 (0,9-1,4) | 0,0529 |
| Exekutive Funktionen | 0 (-1,0-0,6) | -0,4 (-0,8-0,6) | 0,7600 |
| Verbal Fluency 1 | -0,9 (-1,8--0,2) | 0,4 (-0,2-1,0) | 0,8419 |
| Verbal Fluency 2 | -1,2(-2,5--0,3) | -0,3 (-1,0- 1,4) | 0,8755 |
| Gesamt-z-score | 0,02 | 0,01 | 0,4473 |

Mann-Whitney-U-Test. Daten sind als Median (Range angegeben ;p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (über 2-seitigen t- Test ermittelt);RIPC ,ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Beim Z-Score nach drei Monaten gab es zwei signifikante Unterschiede. Dabei waren die Unterschiede ähnlich deutlich wie nach drei bis fünf Tagen. Die THT-Gruppe war sowohl im RAVLT 1-3 (1,5 z- Score gegen -0,8) als auch in Stroop 2 und in der Domäne Gedächtnis der anderen Gruppe überlegen. (Abb.8)

Abb. 8: Unterschiede im Z- Score bei präoperativ - 3 Monate postoperativ (Teilprojekt 1)

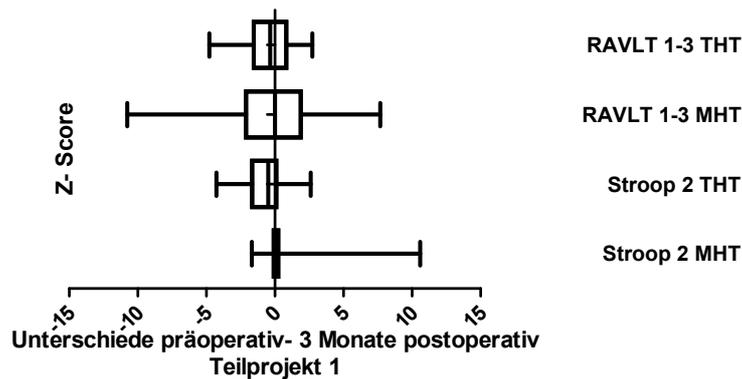
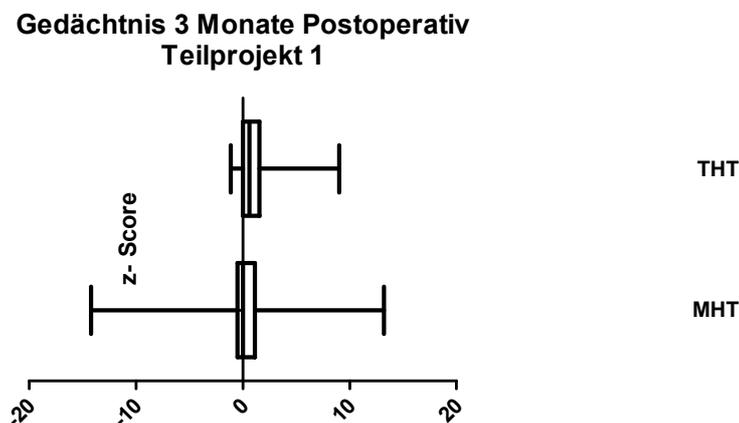


Abb. 9: Gedächtnis nach drei Monaten (Teilprojekt 1)



3.2.8 Übersicht der Ergebnisse der verschiedenen Auswertungsmethoden (Teilprojekt 1)

Als Zusammenfassung des Ergebnisteils (Teilprojekt 1) sollen die Tabellen 14 und 15 dienen. Der Anteil an Patienten, welche postoperativ mindestens 1-SD-Verschlechterung in

2 Domänen aufwiesen, betrug in der MHT-Gruppe 27 von 126 Patienten (21%) und in der THT-Gruppe 3 von 17 Patienten (18%). Hier lag demnach kein aussagekräftiger Unterschied zwischen den Gruppen vor. Um falsch-positive Befunde zu kompensieren, sind im Weiteren noch die Patienten aufgeführt, welche mindestens 1-SD-Verschlechterung in 3 Domänen besaßen.

Tabelle 14: Verschiedene Definitionen von neurokognitiver Verschlechterung (Teilprojekt 1)

| | MHT (n=155) | THT (n=25) |
|---|---------------------|-------------------|
| MMST < 24 Punkte | 16 von 126 (12%) | 0 von 17 (0%) |
| 1. 1-SD-Verschlechterung in mind. 2 Domänen | 27 von 126 (21%) | 3 von 17 (18%) |
| 2. 1-SD-Verschlechterung in mind. 3 Domänen | 19 von 126 (15%) | 5 von 17 (29%) |
| 3. z-Score über 2 in 2 Domänen | 28 von 125 (22%) | 1 von 17 (6%) |
| 4. kombinierter z-Score über 2 | nein | nein |

Daten sind angegeben als absolute Anzahl von Gesamtanzahl (Prozentangabe); MMST, Mini-Mental-Status; RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung ; SD, Standardabweichung; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Tabelle 15: Verschiedene Definitionen von neurokognitiver Verschlechterung nach drei Monaten (Teilprojekt 1)

| | MHT (n=155) | THT (n=25) |
|--|---------------------|-------------------|
| MMST < 24 Punkte | 3 von 121 (2,5%) | 3 von 19 (6%) |
| 1. 1 SD Verschlechterung in mind. 2 Domänen | 13 von 121 (10,7%) | 2 von 19 (10,5%) |
| 2. 1 SD in Verschlechterung in mind. 3 Domänen | 13 von 121 (10,7%) | 1 von 19 (5,3%) |
| 3. z-Score über 2 in 2 Domänen | 37 von 124 (29,8%) | 5 von 19 (26,3%) |
| 4. kombinierter z-Score über 2 | nein | nein |

Daten sind angegeben als absolute Anzahl von Gesamtanzahl (Prozentangabe); MMST, Mini-Mental-Status; SD, Standardabweichung; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Teilprojekt 2: Einfluss der ischämische Fern-Präkonditionierung bei MHT und THT

3.3 Gegenüberstellungen der präoperativen Daten zwischen Kontrollgruppe und RIPC (Teilprojekt 2)

Im 2. Teil der Dissertation soll herausgearbeitet werden, ob und inwieweit potentielle RIPC-Effekte von MHT und THT beeinflusst werden. Dazu wurden zunächst wieder die Basiswerte der MHT und THT erhoben, nur dass diesmal noch eine weitere Unterteilung innerhalb der Gruppen in Kontrollgruppe und RIPC Gruppe stattfand, sodass ein Vergleich innerhalb einer Hypothermieform möglich war. Den einzigen präoperativ signifikanten Wert brachte der Vergleich der beiden Gruppen bei den unter MHT zu behandelnden Patienten im Bereich des Pegboards mit der dominanten Hand. Ansonsten waren beide Gruppen vergleichbar (Tab.16).

Tabelle 16: Gegenüberstellung der neurokognitiven Testung präoperativ (Teilprojekt 2)

| | MHT | | | THT | | |
|------------------|----------------------|-----------------|---------|----------------------|-----------------|--------|
| | Kontrolle (n=80.) | RIPC (n= 75) | p- Wert | Kontrolle (n= 13) | RIPC (n= 12) | p-Wert |
| MMST | 29 (28-30) | 29 (28-30) | 0,5 | 29 (29-30) | 30 (29-30) | 0,7 |
| RAVLT 1-3 | 7 (5-8) | 6 (5-8) | 0,96 | 7 (5-10) | 6 (5-8) | 0,5 |
| RAVLTerkennen | 14,5 (13,5-15) | 14,5 /13,5-15) | 0,48 | 14,5(14-15) | 15 (14-15) | 0,9 |
| RAVLT abrufen | 6 (4-7,5) | 5 (4-7) | 0,7 | 6 (5-11) | 7 (5-10) | 1,0 |
| PEG 1 | 86 (73-100) | 95 (81- 124) | 0,009* | 82 (77-97) | 92 (84-105) | 0,1 |
| PEG 2 | 92 (80-110) | 107 (88-128) | 0,006* | 85 (79-92) | 89 (75-120) | 0,4 |
| TMT A | 37 (28-45) | 36 (29-47) | 0,7 | 33 (29-50) | 47 (30- 54) | 0,5 |
| TMT B | 95 (67-136) | 98 (79-127) | 0,4 | 98 (62-144) | 104(60-51) | 0,7 |
| Stroop Nr.1 | 12 (11-15) | 13 (11-15) | 0,3 | 12 (11-16) | 13 (11-14) | 0,7 |
| Stroop Nr.2 | 15 (14-19) | 17 (15-19) | 0,5 | 16 (15-20) | 16 (13-21) | 0,6 |
| Stroop Nr.3 | 35 (28-47) | 35 (28-53) | 0,6 | 38 (29-45) | 42 (33-65) | 0,4 |
| Digit-Span vw. | 6 (5-8) | 6 (5-8) | 0,5 | 6 (4-8) | 7 (5-9) | 0,7 |
| Digit-Span rw. | 5 (4-6) | 5 (4-6) | 1,0 | 5 (4-7) | 6 (4-8) | 0,6 |
| SDST | 35 (29-42) | 31 (27-40) | 0,2 | 38 (30-49) | 37 (27-44) | 0,3 |
| Verbal fluency 1 | 24 (20-28) | 22 (18-26) | 0,07 | 26 (20-36) | 24 (19-30) | 0,7 |
| Verbal fluency 2 | 11 (7-14) | 10 (6-12) | 0,3 | 9,5 (7-15) | 10 (6-12) | 0,7 |

Mann-Whitney-U-Test. Daten sind als Median (Range) angegeben; p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (über 2-seitigen t- Test ermittelt); RIPC ,ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Bei der Betrachtung drei Tage nach der Operation fiel auf, dass es keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen gab (Tab. 17). Allerdings ließen sich nach der THT mehr positive Tendenzen in der RIPC im Bezug auf die Kontrollgruppe feststellen als nach der MHT. Der einzige Bereich, der aus der Reihe fiel, war der Motorikteil in der MHT-Gruppe. Hier zeigten sich deutlich bessere Leistungen bei Patienten aus der Kontrollgruppe als bei Patienten aus der Interventionsgruppe.

Tabelle 17: Gegenüberstellung der neurokognitiven postoperativen Testung (Teilprojekt 2)

| | MHT | | | THT | | |
|------------------|---------------------|----------------|---------|---------------------|---------------|--------|
| | Kontrolle (n=56) | RIPC (n=60) | p- Wert | Kontrolle (n=11) | RIPC (n=7) | p-Wert |
| MMST | 29 (28-30) | 29 (28-30) | 0,7 | 29 (27-30) | 28 (27-29) | 0,2 |
| RAVLT 1-3 | 7 (5-8) | 7 (5-9) | 1,0 | 7 (5-9) | 7 (6-8) | 0,7 |
| RAVLTerkennen | 14 (13-15) | 15 (13-15) | 1,0 | 14 (13-15) | 14 (14-15) | 0,8 |
| RAVLT abrufen | 6 (3-8) | 6 (5-9) | 0,1 | 7 (4-9) | 7 (4-8) | 0,7 |
| PEG 1 | 96 (86-130) | 103 (91-129) | 0,6 | 98 (84-120) | 75 (69-107) | 0,3 |
| PEG 2 | 107 (91-143) | 111 (96-139) | 0,5 | 97 (90-100) | 81(75-17) | 0,7 |
| TMT A | 36 (28-45) | 39 (29-48) | 0,6 | 35 (27-41) | 40(24-06) | 0,4 |
| TMT B | 99 (77-126) | 99 (78-125) | 0,9 | 86 (71-113) | 118(51-180) | 0,7 |
| Stroop Nr.1 | 14 (12-17) | 14 (12-16) | 0,7 | 13 (12-15) | 15 (11-28) | 0,4 |
| Stroop Nr.2 | 18 (16-24) | 19 (16-22) | 0,9 | 17 (15-22) | 20 (14-24) | 0,6 |
| Stroop Nr.3 | 39 (32-48) | 39 (31-50) | 0,8 | 38 (31-57) | 48 (28-59) | 0,5 |
| Digit-Span vw. | 6 (5-8) | 6 (5-8) | 0,2 | 8 (5-8) | 6 (4-9) | 1,0 |
| Digit-Span rw. | 5 (4-6) | 4 (4-6) | 1,0 | 5 (4-6) | 7 (4-8) | 0,3 |
| SDST | 35 (27-40) | 33 (28-40) | 0,7 | 38 (25-42) | 42 (14-49) | 1,0 |
| Verbal fluency 1 | 17 (13-20) | 18 (14-21) | 0,7 | 19 (17-22) | 19 (15-20) | 0,7 |
| Verbal fluency 2 | 10 (6-13) | 10 (6-13) | 0,8 | 13 (5-16) | 10 (3-13) | 0,3 |

Mann-Whitney-U-Test.. Daten sind als Median (Range) angegeben; p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (über 2-seitigen t- Test ermittelt); RIPC ,ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Bei der neurokognitiven Testung nach drei Monaten war festzustellen, dass es keinerlei signifikante Unterschiede gab, außer bei der RAVLT-Testung nach THT. Hierbei wiesen die RIPC-Patienten signifikant schlechtere Ergebnisse auf. Des Weiteren fiel auf, dass sich die positive Tendenz der RIPC-Patienten, die bei der postoperativen Testung nach 5-7 Tagen zu vermerken war, wieder ausgeglichen hatte (Tab.18). Die Patienten in der Kontroll- und in der Interventionsgruppe zeigten sowohl nach MHT als auch nach THT keinerlei weitere Unterschiede.

Tabelle 18: Gegenüberstellung der neurokognitiven Testung sowie Kontrollgruppe und RIPC
3- Monatstestung (Teilprojekt 2)

| | MHT | | | THT | | |
|------------------|---------------------|-----------------|---------|---------------------|-----------------|--------|
| | Kontrolle (n=58) | RIPC (n= 62) | p- Wert | Kontrolle (n= 9) | RIPC (n= 12) | p-Wert |
| MMST | 29 (28-30) | 29 (28-30) | 0,6 | 29 (28-30) | 29 (28-30) | 0,8 |
| RAVLT 1-3 | 7 (5-10) | 7 (5-9) | 0,9 | 10 (7-12) | 8 (6-10) | 0,001* |
| RAVLTerkennen | 15 (14-15) | 15 (14-15) | 0,4 | 15 (15-15) | 15 (15-15) | 1,0 |
| RAVLT abrufen | 7 (4-9) | 7 (4-9) | 1,0 | 10 (8-14) | 9 (7-9) | 0,3 |
| PEG 1 | 79 (69-96) | 83 (72-101) | 0,2 | 73 (63-77) | 82 (74-118) | 0,1 |
| PEG 2 | 86 (76-99) | 94 (76-106) | 0,2 | 79 (64-84) | 81 (74-139) | 0,2 |
| TMT A | 38 (30-49) | 42 (31-49) | 0,5 | 34 (30-36) | 42 (22-61) | 0,1 |
| TMT B | 84 (68-110) | 90 (71-119) | 0,7 | 68 (57-91) | 82(72-140) | 0,2 |
| Stroop Nr.1 | 13 (11-16) | 13 (11-15) | 0,9 | 12 (10-14) | 14 (12-16) | 0,4 |
| Stroop Nr.2 | 15 (13-19) | 16 (13-18) | 0,9 | 14 (12-15) | 16 (14-19) | 0,3 |
| Stroop Nr.3 | 33 (27-45) | 40 (27-50) | 0,3 | 31 (26-35) | 40 (28-49) | 0,1 |
| Digit-Span vw. | 6 (5-8) | 6 (5-8) | 0,9 | 6 (5-9) | 5 (4-9) | 0,8 |
| Digit-Span rw. | 5 (3-7) | 5 (4-6) | 0,9 | 7 (5-8) | 5 (5-7) | 0,4 |
| SDST | 35 (28-45) | 39 (31-44) | 0,5 | 49 (33-54) | 44 (27-52) | 0,4 |
| Verbal fluency 1 | 24 (19-27) | 22 (18-26) | 0,5 | 24 (15-29) | 24 (22-28) | 0,9 |
| Verbal fluency 2 | 11 (8-13) | 9 (7-13) | 0,3 | 13 (8-16) | 9 (5-19) | 0,1 |

Mann-Whitney-U-. Daten sind als Median (Range) angegeben; p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (über 2-seitigen t- Test ermittelt); RIPC ,ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Die weitere Auswertung der zweiten Fragestellung wurde mit dem Z-Score durchgeführt. Auch hier wurde die Kontrollgruppe mit der Interventionsgruppe sowohl unter MHT als auch unter THT verglichen. Dabei ergaben sich nach der MHT im Bereich des Gedächtnisses signifikante Ergebnisse im RAVLT 1-3 Test und im RAVLT-Abruf-Test. Auch in PEG 1, TMT B, Digit vw. und Verbal 1 ergaben sich signifikante Unterschiede. Allerdings war in allen Tests außer PEG 1 die Kontrollgruppe besser als die Interventionsgruppe. Dagegen war nur die Domäne der Motorik, in der die Interventionsgruppe besser abschnitt, signifikant verändert. In allen anderen Tests waren die Domänen nicht bedeutend verändert.

Bei THT war das Ergebnis eindeutiger. Hier übertraf sowohl im PEG 1 und PEG 2 Test als auch in TMT A die RIPC-Gruppe die Kontrollgruppe klar.

Beim Vergleich der MHT- und der THT-Gruppe sah man die Differenzen zwischen den bestimmten Werte im Bereich der Domäne Motorik am deutlichsten.

Tabelle 19: Gegenüberstellung Z-Score präoperativ und 5-7 Tage postoperativ der neurokognitiven Testung für MHT und THT sowie der Kontrollgruppe und RIPC (Teilprojekt 2)

| | MHT | | | THT | | |
|-----------------------|------------------|------------------|---------|-------------------|------------------|--------|
| | Kontrolle | RIPC | p- Wert | Kontrolle | RIPC | p-Wert |
| MMST | 0 (0-0,8) | 0 (-0,9- 0,9) | 0,4 | 0,8 (-0,4-2,0) | 0,8 (0,8-1,6) | 0,4 |
| <i>Gedächtnis</i> | 0 (-0,4-0,8) | -0,3 (1,0-0,4) | 0,0001* | -0,4 (-1,2-0,4) | -1,0 (-1,8-0,2) | 0,2 |
| RAVLT 1-3 | 0 (-0,6- 0,8) | -0,4 (-1,1- 0,4) | 0,003* | 0 (-0,3-1,1) | 0 (-0,6-1,2) | 0,8 |
| RAVLT erkennen | 0,4 (0- 1,4) | 0 (-0,4-0,5) | 0,02* | 0 (-3,7-0,6) | 0,4 (0-1,2) | 0,2 |
| RAVLT abrufen | 0 (-0,4- 0,8) | -0,3 (-1,0- ,3) | 0,1 | 0 (-0,7-0,8) | 0,7 (0-1,3) | 0,2 |
| <i>Motorik</i> | -1,1 (-2,2-0,0) | -0,2 (-0,7-0,2) | 0,0001* | 0,1 (-0,5-0,7) | 0,2 (-0,1-1,1) | 0,3 |
| PEG 1 | -1,8 (-3,1--0,6) | -0,3 (-0,7-0,2) | 0,0001* | -0,9 (-4,1--0,6) | 0,0 (-0,5-0,3) | 0,01* |
| PEG 2 | -0,7 (-1,6-0,1) | -0,2 (-0,8-0,2) | 0,2 | -0,9 (-1,3-- 0,4) | 0,5 (0,2-1,2) | 0,02* |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | 0 (-0,5-0,6) | -0,1 (-0,6-0,5) | 0,3 | 0,1 (-0,5-0,7) | 0 (-0,4-0,5) | 1,0 |
| TMT A | -0,1 (-0,5-0,3) | -0,1 (-0,7-0,5) | 1,0 | -0,1 (-0,2-0,3) | 0,5 (0,2-1,2) | 0,03* |
| TMT B | -0,3 (-0,9-0,1) | 0,0 (-0,2-0,5) | 0,01* | -0,3 (-0,8-1,0) | 0,0 (-1,5-0,3) | 0,7 |
| Stroop Nr.1 | -0,2 (-0,6-0) | -0,5 (-0,6-0) | 0,7 | -0,4 (-1,4-1,1) | -1,2 (-6,8-0) | 0,1 |
| Stroop Nr.2 | -0,1 (-0,5-0) | -0,3 (-1,0-0) | 0,1 | 0,0 (-0,1-0) | -0,5 (-2,2--0,2) | 0,5 |
| Stroop Nr.3 | -0,1 (-0,5-0,2) | -0,2 (-0,9-0,3) | 0,9 | 0,0 (-0,5-1,0) | 0,1 (-0,4-0,4) | 0,5 |
| Digit-Span vw. | 0,2 (0-1-1,1) | 0 (-0,6-0,6) | 0,03* | 0,0 (-0,5-1,0) | 0,4 (0-1,2) | 0,5 |
| Digit-Span rw. | 0,6 (-0,6-0,6) | 0 (-0,5-1,1) | 0,5 | 0,5 (0,1-1,0) | 0,0 (-0,4-0,8) | 1,0 |
| SDST | 0,3 (-0,1-0,9) | 0,0 (-0,6-0,6) | 0,1 | 1,0 (0,1-1,8) | 0,2 (-0,1-1,2) | 0,7 |
| <i>Exekutive Fkt.</i> | 0,6 (0-1,3) | 0,6 (-0,1-1,3) | 0,5 | 0,2 (-0,7-0,8) | -1,2 (-1,5- 0,3) | 0,1 |
| Verbal fluency 1 | 1,1 (0,5-2,0) | 0,6 (-0,1-1,3) | 0,002* | 1,0 (0,1-1,8) | 0,7 (0,7-2,6) | 0,5 |
| Verbal fluency 2 | 0,3 (-0,5) | 0 (-0,7-0,7) | 0,2 | -0,1 (1,0-0,6) | 0,5 (-0,6-0,7) | 0,3 |

Mann-Whitney-U-Test. Daten sind als Median (Range); p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (über 2-seitigen t- Test ermittelt); RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand; MHT, Milde Hypothermie; THT, Tiefe Hypothermie

Abb. 10: Z-Score nach MHT im Vergleich prä-postoperativ MHT (Teilprojekt 2)

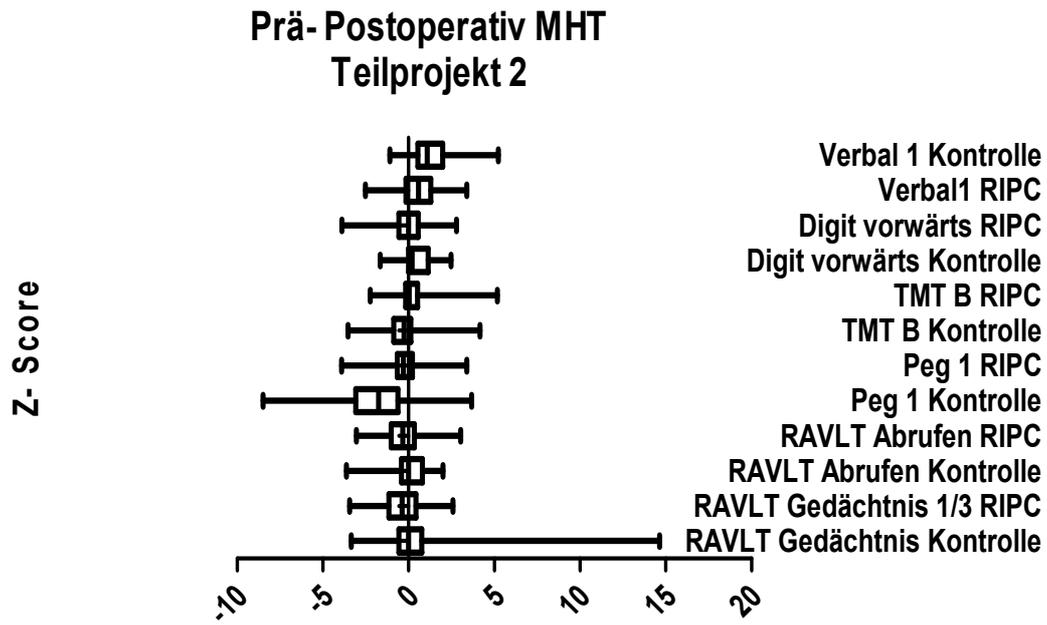
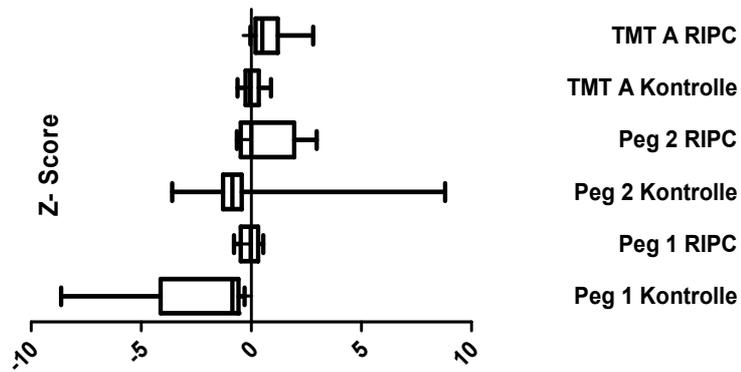


Abb. 11: Z-Score der THT im Vergleich präoperativ und postoperativ (Teilprojekt 2)

**Z- Score THT zwischen präoperativ und postoperativ
Teilprojekt 2**



Auch im Vergleich des Z-Scores zwischen den präoperativen und den 3 Monate postoperativen Tests zeigten sich keine eindeutigen Ergebnisse. So war nach MHT ein leicht signifikanter Wert im SDST-Test festzustellen, wobei die Kontrollgruppe hier besser abschnitt als die RIPC-Gruppe.

Nach THT zeigten sich in der Kontrollgruppe im RAVLT-Abruf-Test bessere Ergebnisse als bei der Interventionsgruppe, während es sich beim RAVLT 1-3 Test und dem Verbal 1 Test umgekehrt verhielt.

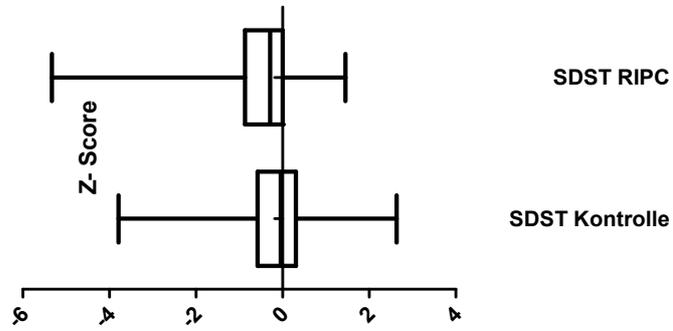
Tabelle 20: Gegenüberstellung des Z-Score der neurokognitiven Testung nach MHT und THT präoperativ und 3 Monaten postoperativ (Teilprojekt 2)

| | MHT | | | THT | | |
|-----------------------|-----------------|-----------------|---------|------------------|-----------------|--------|
| | Kontrolle | RIPC | p- Wert | Kontrolle | RIPC | p-Wert |
| MMST | 0,0 (-0,7-1,2) | 0 (0-0,9) | 0,4 | 0,0 (0,0-1,0) | 0,0 (0,0-1,0) | 0,7 |
| <i>Gedächtnis</i> | 0,0 (-1,1-0,4) | 0,0 (-0,8-0,4) | 1,0 | 1,0 (-1,8-0,2) | -0,4 (-1,2-0,4) | 0,2 |
| RAVLT 1-3 | -0,4 (-1,1-0,4) | 0 (-1,0-0,4) | 0,6 | -1,4 (-2,6--0,5) | -0,7 (-1,2-0) | 0,01* |
| RAVLT erkennen | 0,0 (-0,4-0,4) | 0(-0,7-0,4) | 0,1 | 0,0 (-1,1- 1,6) | 0,0 (-0,4-0,8) | 0,7 |
| RAVLT abrufen | -0,3 (-1,0-0,5) | -0,2 (-0,7-0,3) | 1,0 | 0,8 (0,1-1,6) | -0,7 (-1,5-0,7) | 0,03* |
| <i>Motorik</i> | 0,1 (-0,5-0,6) | 0,1 (-0,1-0,7) | 1,0 | 0,2 (-0,1-1,1) | 0,2 (-0,4-0,5) | 0,3 |
| PEG 1 | 0,2 (-0,4-0,5) | 0,1 (-0,1-0,6) | 0,3 | 0,3 (-0,1-1,0) | 0,3 (-0,4-0,6) | 0,7 |
| PEG 2 | 0,1 (-0,6-0,7) | 0,2 (-0,2- 1,0) | 0,2 | -0,2 (-0,1-1,9) | 0,0 (-0,4-0,4) | 0,5 |
| <i>Aufmerksamkeit</i> | 0,0 (-0,6-0,4) | 0,0 (-0,5-0,4) | 0,4 | 0,0 (-0,4-0,5) | 0,1 (-0,5-0,7) | 1,0 |
| TMT A | 0,0 (-0,5-0,8) | 0 (-0,4-0,2) | 0,9 | 0,0 (-0,4-0,2) | 0,1 (-1,1-0,4) | 0,1 |
| TMT B | 0,0 (0,4-0,2) | 0,1 (-0,3-0,3) | 0,9 | 0,3 (0,1-0,7) | 0,0 (-0,3-0,6) | 0,1 |
| Stroop Nr.1 | 0,0 (-0,4-0,2) | 0 (-0,5-0,7) | 0,4 | 0,3 (-0,5-1,6) | -0,8 (-1,2-0,8) | 0,2 |
| Stroop Nr.2 | 0,1 (-0,1-0,2) | 0,2 (-0,6-0,6) | 0,9 | 0,6 (0,1-1,1) | 0,2 (-0,5-0,8) | 0,4 |
| Stroop Nr.3 | 0,1 (-0,1-0,4) | 0,1 (-0,5-0,5) | 0,3 | 0,2 (-0,5-1,0) | 0,2 (-0,3-1,8) | 0,7 |
| Digit-Span vw. | 0,0 (-0,4-0,4) | 0,0 (-0,6-0,4) | 0,4 | -0,2 (-0,8-0,3) | 0,5 (0,5-1,0) | 0,3 |
| Digit-Span rw. | 0,0 (-1,2-0,6) | 0,0 (-0,5-0,5) | 0,7 | -0,4 (-0,7-0,3) | 0,9 (-0,4-0,9) | 0,3 |
| SDST | 0,0 (-0,6-0,3) | -0,3 (-0,9-0) | 0,04* | -0,5 (-1,6--0,2) | -0,2 (-1,1-0) | 0,7 |
| <i>Exekutive Fkt.</i> | 0,0 (-0,7-0,8) | 0,0 (-0,7-0,7) | 0,5 | -1,2 (-1,5-0,3) | 0,2 (-0,7-0,8) | 0,08 |
| Verbal fluency 1 | 0,0 (-0,6-1,1) | 0,1 (-0,8-0,7) | 0,5 | -1,4(-1,7--1,1) | -0,1 (-0,7-0,7) | 0,006* |
| Verbal fluency 2 | 0,0 (-0,6-0,6) | -0,2 (-0,7-0,9) | 0,7 | 0,3 (-1,5-1,2) | 0,3 (1,0-1,0) | 0,9 |

Mann-Whitney-U-Test. Daten sind als Median (Range) angegeben; p-Wert < 0,05 ist statistisch signifikant (über 2-seitigen t-Test ermittelt); RIPC, ischämische Fern-Präkonditionierung; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test; PEG 1, Pegboard-Test mit dominanter Hand, PEG 2, Pegboard-Test mit nicht dominanter Hand

Abb. 12: Z-Score nach MHT im Vergleich präoperativ und drei Monate postoperativ (Teilprojekt 2)

**Z- Score MHT zwischen präoperativ und 3 Monate postoperativ
Teilprojekt 2**



4. Diskussion

In dieser Dissertation sollen zum einen der Einfluss der MHT und THT auf die kognitiven Leistungen und zum anderen der Einfluss der MHT und THT auf die Wirkung der ischämischen Fern-Präkonditionierung untersucht werden.

Bei Operationen am offenen Herzen mit der HLM sind oft neuronale Schäden festzustellen, die sich unter anderem als postoperative kognitive Defizite zeigen. Diese haben für die Patienten teilweise weitreichende Konsequenzen. Aus diesem Grund ist eine weitere wissenschaftliche Bearbeitung zur Form der Hypothermie und der ischämischen Präkonditionierung notwendig.

4.1 Teilprojekt 1: Neurotestung bei MHT und THT im Vergleich

In diesem Teilprojekt soll der Einfluss der THT und der MHT auf die kognitiven Leistungen in Abhängigkeit von den Zeitspannen zwischen den Eingriffen und den Testungen veranschaulicht werden. Einschränkend muss bei dieser Herangehensweise gleich zu Anfang der Diskussion beachtet werden, dass die unterschiedliche Temperaturwahl (MHT vs. THT) natürlich mit dem eigentlichen operativen Eingriff direkt im Zusammenhang steht. Eine THT wurde primär bei Eingriffen an der Aorta ascendens durchgeführt. Somit beziehen sich alle u.g. Interpretationsansätze nicht isoliert auf die Wahl der Temperatur, sondern vor allem auch auf die Art des operativen Eingriffs (Eingriff an Aorta ascendens: ja/nein) und auf die damit zusammenhängende Art der zerebralen Perfusion (intraoperativ zerebraler Perfusionsstillstand: ja/nein).

Bei der Auswertung der demographischen Daten des Patientenkollektivs zeigt sich, dass es signifikante Unterschiede zwischen der MHT- und THT-Gruppe gibt. Dieses ist in den Bereichen des Diabetes mellitus und der Hypercholesterinämie der Fall. In der MHT-Gruppe liegen beide Grunderkrankungen vermehrt vor. Des Weiteren unterscheiden sich HLM-Zeit und Aorten-Klemmzeit signifikant voneinander. Dieses lässt sich durch die verschiedenen Operationsarten erklären. Während die MHT bei reinen ACBs eingesetzt wurde, verwendete man die THT bei kombinierten Operationen oder bei Eingriffen an der Aorta ascendens. Letztere sind mit längeren Operationszeiten verbunden.

Dieses ist insoweit zu beachten, da das Durchgangssyndrom von vielen Faktoren abhängig ist. Gesicherte Einflüsse sind der zeitliche Aspekt der Narkose und die Art der Operation (Wang, Su et al. 2012). Auch Patienten, bei denen Diabetes und/ oder Hypercholesterämie vorliegen,

haben ein erhöhtes Risiko, postoperativ eine POCD zu bekommen (Paparella, Mickleborough et al. 2003; Lu, Shaw et al. 2008). Alle anderen Krankheiten, die als Risiko für eine POCD gelten, sind bei MHT und THT allerdings gleich verteilt.

Zum Ermitteln der neurokognitiven Leistung im Verlauf von drei Monaten nach einem herzchirurgischen Eingriff wurden die Patienten in zwei Gruppen eingeteilt. Dabei wurden die präoperativen Tests einen Tag vor dem Eingriff, die postoperativen nach fünf bis sieben Tagen und nach drei Monaten durchgeführt. In der einen Gruppe fand die Neuroprotektion durch MHT, bei der anderen durch THT statt.

Bei der Gegenüberstellung der präoperativen Ergebnisse der neurokognitiven Tests zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Dieses lässt den Schluss zu, dass sich beide Testgruppen zu Beginn der Studie sowohl in motorischer als auch kognitiver Hinsicht auf einem Niveau befanden, was eine gute Vergleichbarkeit garantiert. Ein besonderes Augenmerk sollte noch einmal auf die MMST gelegt werden. Denn eine bereits vorhandene kognitive Einschränkung ist wiederum prädisponierend für eine POCD (Wang, Su et al. 2012). Aus diesem Grunde wurden nur Patienten zur Studie zugelassen, die im MMST keinen Hinweis auf eine ausgeprägte Demenz zeigen.

Oft wurden die MHT und ihre Wirkung auf die Kognition bei Patienten mit kardial bedingtem Herz-Kreislaufstillstand nach kardiopulmonaler Reanimation untersucht (Cronberg, Lilja et al. 2009). In manchen Studien stellte man kognitive Defizite nach drei bis sechs Monaten fest (Tiainen, Poutiainen et al. 2007). Aus diesem Grund wurde in dieser Studie der Zeitpunkt der dritten und letzten Testung auf drei Monate postoperativ gelegt. Die MHT wurde in einer Studie als einer der effektivsten Schutzmechanismen für das Gehirn bei Eingriffen mit einem kardiopulmonalen Bypass *in vitro* beschrieben. Auch klinische Studien zeigten positive Effekte dieser Methode (Nathan, Wells et al. 2001).

In dieser Arbeit soll festgestellt werden, ob die Tiefe der Hypothermie einen Einfluss auf die Protektion der kognitiven Leistungen hat. Die neurologischen Tests wurden so ausgesucht, dass sie eine möglichst große Spannweite von neurokognitiven Defiziten nach MHT und THT abdecken. Deshalb wurden die Leistungen des Gedächtnisses, der Motorik, der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen untersucht.

In einer Studie wurde ein gehäuftes gemeinsames Auftreten von Einschränkungen in den Bereichen Gedächtnis, exekutiven Funktionen und Motorik festgestellt (Lim, Alexander et al. 2004). Dieses konnte in dieser Arbeit so nicht bestätigt werden.

In einer weiteren Veröffentlichung wurden als Folge einer verlängerten THT deutliche neurokognitive Einschränkungen in Form von kognitiven Einschränkungen, exekutiven Funktionsstörungen, Sprachausdruck, Entwicklung von Sprachanomalien, attributiven Dysfunktionen sowie Lernbehinderungen und motorischen Störungen erkannt (Pastuszko, Pirzadeh et al. 2009). Nach der postoperativen fünf bis sieben Tagestestung zeigte sich ein isolierter signifikanter Unterschied im Teilbereich Motorik. Hier schnitten die Patienten, die in MHT operiert wurden, deutlich besser ab.

In der Dreimonatstestung, die dem Zeitraum entspricht, bei denen sich die vorhandenen neurokognitiven Dysfunktionen selten noch zurückbilden (Newman, Kirchner et al. 2001), gibt es in unserer Studie im Gesamt-z-Score keinen signifikanten Unterschied zwischen der MHT und der THT. Dieses Ergebnis widerspricht einigen Studien. Im Gegensatz zu dem von Immer (Immer, Barmettler et al. 2002) beschriebenen signifikant erhöhten Risiko für ein Durchgangssyndrom und keinem langfristigen Gewinn für die Lebensqualität, zeigten unsere Patienten nach THT signifikant bessere Ergebnisse im Bereich Gedächtnis. Alle anderen Testungen führten bei THT zu ähnlichen Resultaten wie bei MHT. Lediglich im Einzelbereich Stroop 2 in der Domäne Aufmerksamkeit absolvierten die MHT- Patienten ihre Aufgaben signifikant besser als die THT- Patienten.

Als weiteres Kriterium zur Beurteilung der POCD bzw. der kognitiven Fähigkeit wurde der MMST herangezogen. Nur wer diesen Test bestand, nahm an den weiteren Tests der Studie teil. Als Kritikpunkt lässt sich hierzu anmerken, dass dieser Test nur eine grobe Übersicht und Einschätzung der Kognition zulässt. Hinzu kommt, dass zum Beispiel keinerlei exekutive Fähigkeiten überprüft werden. Zudem hat dieser Test eine sehr große Störanfälligkeit in Bezug auf Schmerzen, Einfluss von Analgetika und andere äußere Einflüsse. Ebenso berücksichtigt er nicht den sozialen Status der Patienten, was sich deutlich auf das Ergebnis niederschlagen kann (Crum, Anthony et al. 1993). Nicht teilnehmen an den postoperativen neurokognitiven Tests nach 5-7 Tage durften aufgrund des zu geringen MMST immerhin 9 % der unter MHT und 8% der unter THT operierten Patientengruppe. Bei den postoperativen 3-Monatstests waren es bei beiden Gruppen 0%.

Als nächster Ansatz wurde die 1-SD-Abweichung betrachtet. Diesen Wert legte Rasmussen 2001 fest, um die POCD besser vergleichen zu können und einen einheitlichen Wert zu schaffen. Dabei wurden sowohl Verbesserungen als auch Verschlechterungen von jedem Patienten und jedem Einzeltest ermittelt, indem das postoperative 5-7 Tage bzw. 3-Monate-

Ergebnis mit dem präoperativen Ergebnis verglichen wurde. Als Definition für die 1-SD-Abweichung wurde das Auftreten einer Standardabweichung in mindestens zwei Domänen festgelegt (Rasmussen et al. 2001).

Bei der durchgeführten Untersuchung sind im Bereich der 5-7 Tage postoperativen Tests keine signifikanten Abweichungen der beiden Gruppen festzustellen. Interessant zu beobachten ist das unterschiedlich starke Verschlechtern der Leistungen nach den verschiedenen Operationsmethoden. So verschlechterte sich bei den Patienten nach MHT am stärksten das Gedächtnis mit 30 % während nach THT am meisten die Aufmerksamkeit bei 65 % der Patienten litt. Dieses könnte sich durch die verschiedenen Mechanismen, die in der Einleitung beschrieben sind, erklären lassen. Bei beiden Gruppen zeigte sich eine deutliche Verbesserung in allen getesteten Sparten nach drei Monaten im Vergleich zu den Ergebnissen der 5- bis 7-Tage-Testung. Dieses entspricht der Definition der POCD, wonach sich die kognitiven Dysfunktionen nach einigen Tagen zurückbilden (Bedford 1955), (Rasmussen, Larsen et al. 2001), (Newman, Kirchner et al. 2001).

Bei beiden Testungen werden die Inzidenzen der Literatur, die dort mit ca. 65% angegeben werden, meist deutlich unterschritten, was auf eine Wirksamkeit beider Methoden hindeutet. Dieser Wert ist jedoch kritisch zu betrachten, da laut Rasmussen eine Verfälschung der Werte durch eine Erhöhung der Anzahl der durchgeführten Tests innerhalb eines Gesichtspunkts (Gedächtnis, motorische Fähigkeiten, Aufmerksamkeit und exekutiver Funktion) die Gefahr eines zu schnellen Erreichens des 1-SD-Kriteriums ermöglicht (Rasmussen, Larsen et al. 2001). Das 1-SD-Kriterium vergleicht die individuelle Leistung mit dem Durchschnitt der Gruppe. Das Kriterium ist störanfällig, da es sowohl von der eigenen Intelligenz als auch von der Leistungsfähigkeit der Gruppe beeinflusst werden kann.

Beim Vergleich der Domänen untereinander sind keine Signifikanzen zu erkennen. In einzelnen Bereichen der Domänen jedoch zeigten die THT- Patienten bessere Ergebnisse als die unter MHT behandelten Patienten. Dieses ist insoweit verwunderlich, da bei den Patienten, die einen Aorta ascendens-Ersatz bekamen und dadurch im Rahmen der Operation einen zerebralen Stillstand erlitten, die THT als hirnpotektive Maßnahme verwendet wurde. Deshalb würde man bei diesen Patienten deutlich mehr Defizite erwarten als bei den MHT Patienten, bei denen die zerebrale Durchblutung immer intakt war. Das Ergebnis dieser Studie untermauert den Nutzen der THT und die gute Qualität der angewandten OP- Technik.

Außerdem können bereits bei der präoperativen Untersuchung Fehler gemacht worden sein, indem z.B. ein Untersucherwechsel durchgeführt wurde, was wiederum zu einem zu schnellen Erreichen des Kriteriums führt.

Als letztes Auswertungskriterium wurde der Z-Score herangezogen. Laut Rasmussen ist der Wert dann statistisch relevant, wenn in zwei Domänen der Wert 2 erreicht wird (Rasmussen et al. 2001). Diese Definition liegt dieser Arbeit zugrunde, obwohl in verschiedenen Publikationen andere Werte als statistisch verwertbar definiert sind. Das Problem hierbei liegt vor allem darin, dass alle Studien in diesem Zusammenhang relativ kleine Stichprobenumfänge hatten. So legten einige Studien den Grenzwert des Z-Scores auf 0,5 fest (Mitrushina und Satz 1991), (Schaie 1989).

Im Vergleich zwischen den präoperativen und 5-7 Tage postoperativen Tests stellte sich heraus, dass 22 % der Patienten nach MHT einen Z-Score von über 2 in 2 Domänen hatten, während es nach THT nur 6 % waren.

Bei der Gegenüberstellung der präoperativen Ergebnisse mit denen der postoperativen Testung nach 3 Monaten sah man eine Annäherung der Werte beider Gruppen (MHT: 30%, THT: 26 %). Abschließend lässt sich sagen, dass die THT, die ein größeres Risiko für POCD darstellt, genauso effektiv als Schutz der neurokognitiven Funktionen geeignet ist wie die MHT. Bei einigen Testungen zeigt sich sogar eine bessere Schutzfunktion der THT.

Kritisch anzumerken ist die eingeschränkte Vergleichbarkeit der beiden Gruppen wegen der unterschiedlichen Gesundheitsstadien der Patienten, was anhand der demographischen Daten nachvollzogen werden kann. So haben die Patienten, die unter THT operiert wurden, meist nicht so viele für die POCD prädisponierenden Vorerkrankungen wie die Patienten, die unter MHT operiert wurden.

Als weitere Limitation des Teilbereiches 1 zeigen sich die bereits oben erwähnten unterschiedlichen Operationen und Operationszeiten.

4.2 Teilprojekt 2: Wirksamkeit der RIPC bei MHT und THT

Im zweiten Bereich wird die Wirksamkeit der RIPC Methode auf die MHT und THT untersucht.

Nachdem einige in den USA und Australien durchgeführte prospektive Studien sowohl ein besseres neurokognitives Outcome als auch eine bessere Überlebensrate bei Verwendung einer MHT publizierten, ist es interessant zu betrachten, ob man mit der parallelen Verwendung der RIPC Methode einen zusätzlichen Effekt erzielen kann (Bernard, Gray et al. 2002).

Auch die Wirksamkeit der ischämischen Konditionierung sowohl auf das Myokard als auch auf die neurokognitiven Fähigkeiten scheint betrachtenswert zu sein (Skyschally, Schulz et al. 2008).

Zunächst sollen die MHT und die MHT in Kombination mit der RIPC Methode verglichen werden. Dies ist insoweit interessant, da beiden Verfahren eine positive Eigenschaft in Bezug auf die kognitiven Leistungen und den Verlauf der POCD zugeschrieben werden, wenn auch durch andere Wirkungsmechanismen (Murry, Jennings et al. 1986), (Solomon, Anavekar et al. 2004), (Benson, Williams et al. 1959). So soll bei der MHT die Reduktion des Stoffwechsels durch Verminderung der Ausschüttung der exzitatorischen Neurotransmitter einen kognitiven Schutz erreichen (Rokkas, Cronin et al. 1995), (Drenger, Parker et al. 2000). Eine Erklärung für die Protektionfunktion der RIPC ist das Auslösen einer erhöhten NO Ausschüttung, die zu einer Gefäßerweiterung und damit zu einem verbesserten Blutfluss führt. (Peralta, Closa et al. 1996). Für beide Methoden werden auch eine zellprotektive Wirkung und somit eine Verbesserung der neurokognitiven Leistungen konstatiert. ((Liu, Cala et al. 1998), (Carrel, Berdat et al. 2000). Nun stellt sich die Frage, ob eine weitere Verbesserung der neurokognitiven Leistungen durch die Kombination beider Methoden erreicht werden kann.

Bei der Betrachtung der Rohdaten lässt sich die Vermutung, dass eine Kombination der beiden Methoden zur Verbesserung der kognitiven Ergebnisse führt, nicht bestätigen. In der 5-7 Tage Testung zeigt sich eine signifikante Verschlechterung der Werte in Teilbereichen der Domäne Motorik, in der Dreimonatstestung ergeben sich keine signifikanten Veränderungen. Deutlicher wird die Tendenz, dass die Kombination der beiden Methoden nicht sinnvoll ist, bei der Betrachtung des Z-Scores. Während sich in der 5-7 Tage Testung sowohl signifikant bessere als auch schlechtere Ergebnisse in allen Teilbereichen zeigen, ergibt die Dreimonatstestung nach zusätzlichem Einsatz der RIPC-Methode einen signifikant verschlechterten Wert in der Domäne Aufmerksamkeit. Alle anderen Ergebnisse unterscheiden sich nicht signifikant voneinander.

So scheinen sich die beiden Methoden trotz ihrer unterschiedlichen Wirkungsmechanismen nicht zu ergänzen. Der positive Effekt, der für beide Protektionsmechanismen nachgewiesen wurde, nämlich das Stabilisieren der Zellen durch eine Veränderung der intrazellulären Natrium- und Calciumkonzentration, verstärkt sich im Zusammenwirken nach den Ergebnissen dieser Arbeit nicht.

Anders verhält es sich bei der Gegenüberstellung der THT und der THT in der Kombination mit der RIPC Methode. Die in der Literatur in ihrer Wirksamkeit umstrittene THT soll ihre protektive Wirkung durch die für die Hypothermie nachgewiesene Zellstabilisierung über die Beeinflussung der Natrium- Calciumkonzentration, die Inhibition der Lipidperoxidase und die Verminderung der freien Radikale sowie die nachgewiesene Reduktion der intrazellulären Acidose entfalten (Rokkas, Cronin et al. 1995), (Drenger, Parker et al. 2000), (Holzer et al 2002). Dagegen stehen die Risiken der THT, die mit einem erhöhten Auftreten der POCD sowie dem Entstehen von Apoptosen des Spindelapparats im Hippocampus und somit einer verminderten kognitiven Leistung verbunden sind (Tatton, Hagl et al. 2001).

Diese Dissertation stellt die Frage, ob eine Kombination der THT und der RIPC Methode sinnvoll ist, um die negativen Folgen der THT abzumildern.

Bei der Betrachtung der Rohdaten fallen zunächst keine großen Unterschiede zwischen der alleinigen THT und dem zusätzlichen Einsatz der RIPC Methode auf. Bei der Darstellung des Z-Scores zeigt sich allerdings ein deutlich besseres Outcome bei der kombinierten Methode als bei der isolierten THT. In der 5-7 Tage Testung findet man bei den Einzeltests in den Domänen Aufmerksamkeit und Motorik signifikant bessere Ergebnisse, während bei der Dreimonatstestung signifikant bessere Ergebnisse in den Domänen Gedächtnis, Motorik und exekutive Funktionen vorliegen. Dagegen steht hier ein einzelner Messwert mit einer signifikanten Verschlechterung in der Domäne Gedächtnis.

Somit scheint die Kombination der THT mit der RIPC Methode sinnvoll zu sein.

Bei der Betrachtung der Gegenüberstellungen zwischen der Kontrollgruppe und der RIPC-Gruppe bei MHT zeigt sich im Vergleich zwischen den präoperativen und 5-7 Tage postoperativen Testungsergebnissen, dass Patienten mit MHT durch ein RIPC-Verfahren keinen zusätzlichen Nutzen im Rahmen der POCD-Testung zeigten. Ähnliche Beobachtungen konnten in einem tierexperimentelle Modell des Herz-Kreislaufstillstands gefunden werden. Die Kombination aus milder Hypothermie und pharmakologischer Postkonditionierung mit Sevofluran hatte keinen signifikant zusätzlichen Nutzen im Hinblick auf myokardiale und zerebrale Protektion (Meybohm, Gruenewald et al. 2009).

Anders stellen sich die Ergebnisse bei Patienten mit THT dar. Einen potentiellen Nutzen könnte die RIPC-Methode bei der THT bewirken, da hier in verschiedenen Funktionstests der Z-Score in der RIPC-Gruppe besser ausfiel als in der Kontrollgruppe. Die THT-Patienten, bei denen zusätzlich die RIPC Methode eingesetzt wurde, zeigen besonders im Bereich der

Motorik signifikant bessere Ergebnisse. Auch nach drei Monaten postoperativ war dieses Ergebnis reproduzierbar. Eine signifikante Verschlechterung im SDST wurde beim kombinierten Einsatz von MHT und RIPC bei den Patienten in der Domäne Aufmerksamkeit beobachtet, während der kombinierte Einsatz von THT und RIPC bei den Patienten in Einzelbereichen der Domänen Gedächtnis und exekutive Funktionen zu deutlich besseren Ergebnissen führte.

Damit könnten potentiell negative Effekte einer tiefen Hypothermie, wie z.B. die erhöhte Rate an Delir (Immer 2002) sowie Schäden am Gehirn (Tatton, Hagl et al. 2001) eventuell abgemildert werden.

Eine andere Studie berichtete von einer Beeinträchtigung der Gefäße durch endotheliale Dysfunktion und somit auch einem erhöhten Auftreten des postoperativen Durchgangssyndroms nach der THT. Eine Kombination mit RIPC scheint nach den von uns gewonnenen Daten somit durchaus sinnvoll (Taylor 1998).

Insgesamt lassen unsere Daten keinen eindeutigen Schluss auf die Wirksamkeit der RIPC-Methode in Bezug auf die Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten zu. Allerdings kann aufgrund der Tendenz der Daten vermutet werden, dass die Patienten, bei denen eine Operation unter THT durchgeführt wurde, mehr davon profitieren könnten als Patienten, die unter MHT behandelt wurden. Ob dieses an einem Abfangen der negativen Auswirkungen und somit einem Hervortreten der positiven Effekte der THT liegt, lässt sich anhand unserer Daten nicht ermitteln.

Die in der ersten Fragestellung diskutierten möglichen Fehlerquellen gelten natürlich auch hier, da es sich um den gleichen Datensatz handelt. Hervorzuheben ist allerdings der noch viel kleinere Stichprobenumfang in der THT-Subgruppe von 12 und 13 Patienten, welcher nur Aussagen über Tendenzen zulässt. Auch sollte als Limitation dieses Teilprojektes die bereits präoperativ bestehende signifikante Veränderung im motorischen Bereich bei den in MHT operierten Patienten erwähnt werden.

4.3 Betrachtungen des Verlaufs der Studie

Zur Beurteilung der Power unserer Studie ist eine Betrachtung des Verlaufs der Untersuchungen sinnvoll. So gab es verschiedene Gründe, warum eine Testung nach fünf bis sieben Tagen bzw. drei Monaten nicht stattfinden konnte. Dazu gehörten u. a. die Verweigerung der Patienten sowie eine vorzeitige Verlegung in ein anderes Krankenhaus.

Auch gab es Fälle, bei denen die Probanden noch im Koma lagen bzw. einen zu geringen MMST hatten.

Dieses sollte bei der Bewertung der Studie eine Rolle spielen, da bei diesen Patienten der postoperative Verlauf nicht mehr oder nur noch lückenhaft nachvollzogen werden konnte. So wurden Patienten, bei denen starke Komplikationen eintraten und welche dadurch durch den MMST fielen, längere Zeit auf der Intensivstation behalten und ggf. in ein peripheres Krankenhaus verlegt. Dadurch wurden genau die Probanden, bei denen schlechte Testergebnisse zu erwarten waren, aus der Testwertung genommen. Anzunehmen ist, dass es dadurch zu einem positiven Selektionsbias kam (Bogstrand, Rossow et al. 2012). Auch könnten die Patienten aus diesem Grund eine schlechtere Motivation bei der Dreimonatstestung gehabt haben, was sich möglicherweise negativ auf die Validität der Ergebnisse ausgewirkt haben könnte.

4.4 Mögliche Fehlerquellen/Limitationen der Studie

Die Überprüfung der Kognition gestaltete sich in soweit schwierig, da die Testverfahren oft sehr subjektiv, also vom Prüfer und Probanden abhängig sind.

So ist nachgewiesen, dass das Abschneiden der verwendeten Tests vom Bildungsgrad, dem Alter, die dem Patienten eigene Kognition und vielen anderen Faktoren abhängt ist. Um diesen Effekt, den man als Prüfer nicht beeinflussen kann, zu minimieren, könnte eine randomisierte Kontrollgruppe mitgeführt werden. Dadurch ließe sich dieser Effekt theoretisch bis zu einem bestimmten Punkt ausgleichen (Mitrushina and Satz 1991).

Um den Prüfer als Fehlerquelle zu minimieren, wird bei Prior und Chander empfohlen, unterschiedliche Prüfer für die Tests an den verschiedenen Zeitpunkten einzusetzen. Somit werden zwischenmenschliche Effekte zwischen den Probanden und den Prüfern minimiert, was die Tests objektiviert (Prior and Chander 1982). Da jeder Untersucher jedoch eine individuelle Art hat, die Tests durchzuführen, kann es an dieser Stelle zu Ungenauigkeiten kommen und den gewünschten Effekt der Objektivierung verringern, sodass wiederum der gleiche Prüfer für die verschiedenen Zeitpunkte empfehlenswert wäre. In dieser Studie führten Moritz Jonigkeit, Fabian Lauer, Daniela Maahs, Isabell Möllers, Sonja Schröder und Torben Schütt die POCD-Testungen durch.

Als weitere Fehlerquelle soll die Motivation der Patienten aufgeführt werden. Eine unterschiedliche Verfassung oder Motivation des Patienten an den verschiedenen Tagen der Testungen kann das Ergebnis signifikant verändern. So zeigten Patienten, die an postoperativen Komplikationen litten, deutlich weniger Leistungsbereitschaft als Probanden, die mit der Operation und dem Krankenhausaufenthalt zufrieden waren.

Weiterhin muss bei der Bewertung der Umfang der für die Studie stichprobenhaft erhobenen Daten beachtet werden. Besonders bei der zweiten Fragestellung, bei der die Wirksamkeit der RIPC-Methode bei MHT und THT untersucht wird, gibt es große Stichprobenunterschiede in den einzelnen Gruppen. Während für die Untersuchung der Folgen der MHT immerhin 78 Patienten in der Interventionsgruppe und 77 Patienten in der Kontrollgruppe zur Verfügung standen, waren dies für die THT-Subgruppe nur 12 Patienten in der RIPC-Gruppe und 13 Patienten in der Kontrollgruppe. Somit schlagen bei der THT trotz Verwendung des Mann-Whitney-U-Tests für nicht parametrisch verteilte Daten Ausreißer deutlich mehr zu Buche als bei der MHT.

Auch eine Stichprobe von 180 Patienten ist in dieser Situation noch relativ klein. Die multizentrische RIPHeart-Studie hat bisher mehr als 1.400 Patienten rekrutiert, und könnte zu

diesem Aspekt in wenigen Monaten weitere POCD-Daten an einer größeren Gruppe von Patienten analysieren (Meybohm 2012).

4.5 Übertragbarkeit der Studie

Die Ergebnisse dieser Studie wurden an einer relativ homogenen Gruppe von Patienten erhoben. So wurden folgende Patienten, die nachweislich ein erhöhtes Risiko einer POCD haben, von dieser Studie ausgeschlossen (Wang, Su et al. 2012), (Paparella, Mickleborough et al. 2003), (Lu, Shaw et al. 2008). Beispielsweise durften Patienten mit einem frischen Myokardinfarkt nicht an der Studie teilnehmen genauso wie Patienten mit pulmonalen (COPD), vaskulären (z.B. pAVK), zerebralen (Apoplex) und renalen Grunderkrankungen. Aus diesem Grund kann diese Studie keine Auskunft zu diesen speziellen Hochrisikopatienten geben.

Andererseits haben die Patienten dieser Studie die oft für dieses Patientenkollektiv typischen Begleiterkrankungen, wie zum Beispiel arteriellen Hypertonus, Hypercholesterinämie und Adipositas. Deshalb darf abschließend gesagt werden, dass sich die Studie auf die meisten Patienten, die an der HLM operiert werden, übertragen lässt.

5. Zusammenfassung

Durch die immer stärker zunehmenden Möglichkeiten der Herzchirurgie und das immer höhere Alter der Patienten nehmen die kardiochirurgischen Eingriffe in Deutschland momentan weiter zu. Zusätzlich zum Alter kommt die Multimorbidität vieler Patienten als Risikofaktor für eine postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) hinzu. Dieses vielschichtige Phänomen, das von sehr dezenten kognitiven Störungen bis hin zu weitreichenden Ausfällen auf den Gebieten Gedächtnis, Motorik, Aufmerksamkeit und exekutiven Funktionen reichen kann, ist sowohl für den Patienten selbst als auch für die Volkswirtschaft ein Problem.

Aus diesem Grund ist dieses Phänomen auch Gegenstand von verschiedenen Studien. So geben bisher publizierte Studien erste Hinweise darauf, dass sowohl die ischämische Präkonditionierung als auch die Hypothermie positiven Einfluss auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten haben. Die ischämische Präkonditionierung ist definiert als eine bewusste Induktion einer Ischämie am Arm, die zum Ziel hat, die Toleranz des Zielorgans gegenüber der durch die HLM erzeugten Ischämie zu erhöhen.

Leider weisen die Studien, die auch vielfach auf Ex vivo- und Tierversuchen beruhen, eine große Realitätsferne vom klinischen Alltag auf.

Diese Dissertation sollte klären, inwieweit MHT und THT allein bzw. die Kombination von MHT bzw. THT mit der ischämischen Präkonditionierung einen Einfluss auf die Ausprägung einer POCD haben. Eingeschlossen wurden 180 Patienten mit elektiven herzchirurgischen Eingriffen. Die neurokognitiven Tests fanden präoperativ sowie 5-7 Tage und 3 Monate postoperativ statt.

Getestet wurden die Domänen MMST, Gedächtnis, Motorik, Aufmerksamkeit und exekutive Funktionen mit Hilfe einer Testbatterie. Die Daten wurden als rohe Daten, als Z-Score und mit Hilfe des 1-SD-Kriteriums analysiert. Dabei wurden sowohl die Wirkung von MHT und THT als auch der Einfluss der RIPC-Methode in Verbindung mit MHT bzw. THT bei einer Interventionsgruppe mit einer Kontrollgruppe verglichen.

Bei den rohen Daten zeigten sich nach vergleichbaren Werten in den präoperativen Tests signifikant bessere Ergebnisse im Bereich der Motorik bei den Patienten nach einer MHT im Test 5-7 Tage postoperativ sowie signifikant bessere Ergebnisse im Test nach 3 Monaten in den Bereichen Aufmerksamkeit und Gedächtnis bei den Probanden nach einer THT. In der Auswertung des 1-SD-Kriteriums zeigten sich keine signifikanten Unterschiede, wobei die Ergebnisse im Test nach 5-7 Tagen postoperativ deutlich schlechter ausfielen als im Test nach

3 Monaten, was aber auch der Definition der POCD entspricht. Bei dieser letzten Testung lässt sich die Tendenz erkennen, dass die Patienten nach einer MHT ein besseres Outcome haben. Bei der Auswertung des Z-Scores zeigen die Patienten nach einer THT signifikant bessere Ergebnisse in einzelnen Tests als Patienten nach einer MHT.

Bei dem Vergleich, ob die RIPC-Methode sich zusätzlich positiv auf die Testergebnisse nach einer MHT bzw. THT auswirkt, zeigte sich bei der Bewertung der rohen Daten, dass sich die Intervention mit RIPC positiver auf Patienten mit THT auswirkt als bei Patienten mit MHT. Diese Tendenz des Testes nach einigen Tagen postoperativ gleicht sich nach drei Monaten wieder aus. Der Z-Score bestätigt die Beobachtung der rohen Daten.

Limitationen der Studie entstehen durch den insgesamt geringen Stichprobenumfang und die großen Unterschiede in der Anzahl der Stichproben bei den einzelnen Gruppen im Teilprojekt 2.

Auch wurde die THT im Wesentlichen bei Operationen eingesetzt, bei denen es zu einem zerebralen Stillstand kam, während die MHT bei Eingriffen, bei denen der zerebrale Blutfluss erhalten blieb, genutzt wurde. Letztere bestanden überwiegend aus ACBs.

Aufbauend auf diese Pilotstudie wurde die prospektive, multizentrische, doppelblinde, kontrollierte RIPHeart-Studie mit einer größeren Patientenzahl initiiert, sodass in naher Zukunft zu diesem Thema weitere Ergebnisse erwartet werden können.

Anhang

Kolmogorov-Smirnov-Test zum Ermitteln der Normalverteilung der präoperativen neurokognitiven Tests

| Neurokognitiver Test | Testung auf Normalverteilung | | | |
|-------------------------------|------------------------------|----------|-----------------------------------|------------|
| | MHT | THT | Normalverteilung (0=nein;1=ja) | Anzahl (n) |
| MMST | < 0.0001 | < 0.0001 | 0 | 178 |
| RAVLT 1-3 | < 0.0001 | 0,0042 | 0 | 524 |
| RAVLT erkennen | < 0.0001 | 0,0037 | 0 | 170 |
| RAVLT abrufen | 0,0011 | 0,0180 | 0 | 170 |
| Pegboard dominante Hand | 0,1500 | 0,2376 | 0 | 166 |
| Pegboard nicht-dominante Hand | 0,1398 | 0,2786 | 0 | 161 |
| TMT A | < 0.0001 | 0,0227 | 0 | 177 |
| TMT B | 0,0003 | > 0.10 | 0 | 171 |
| Stroop Nr.1 | < 0.0001 | > 0.10 | 0 | 161 |
| Stroop Nr.2 | < 0.0001 | > 0.10 | 0 | 161 |
| Stroop Nr.3 | < 0.0001 | 0,0181 | 0 | 161 |
| Digit-Span vorwärts | < 0.0001 | 0,0615 | 0 | 177 |
| Digit-Span rückwärts | < 0.0001 | 0,0492 | 0 | 176 |
| DSST | 0,0714 | > 0.10 | 1 | 176 |
| Verbal Fluency 1 | 0,0692 | > 0.10 | 1 | 173 |
| Verbal Fluency 2 | 0,0230 | > 0.10 | 0 | 173 |

Wenn $p < 0,05$ ist, dann liegt keine Normalverteilung vor; MMST, Mini-Mental-Status; RAVLT, Rey's Auditorial Verbal Learning Test; TMT, Trail Making Test; DSST, Digit Symbol Substitution Test

Literaturverzeichnis:

- Albrecht, Zitta, Bein et al. (2013): "Remote ischemic preconditioning regulates HIF-1 α levels, apoptosis and inflammation in heart tissue of cardio-surgical patients: a pilot experimental study." *Basic Res Cardiol.* 2013 Jan;108(1):314.
- AWMF online - S3-Leitlinie: Analgesie, Sedierung und Delirmanagement in der Intensivmedizin, Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI) und der Deutschen Interdisziplinären Vereinigung für Intensiv und Notfallmedizin (DIVI) 2009: S 7-8
- Aye, N. N., S. Komori, et al. (1999). "Effects and interaction, of cariporide and preconditioning on cardiac arrhythmias and infarction in rat in vivo." *Br J Pharmacol*127(4): 1048-1055.
- Bedford, P. D. et al. (1955). "Adverse cerebral effects of anaesthesia on old people." *Lancet*269(6884): 259-263.
- Benson, D. W., G. R. Williams, Jr., et al. (1959). "The use of hypothermia after cardiac arrest." *Anesth Analg*38: 423-428.
- Bernard, S. A., T. W. Gray, et al. (2002). "Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia." *N Engl J Med*346(8): 557-563.
- Bogstrand, S. T., I. Rossow, et al. (2012). "Studying psychoactive substance use in injured patients: Does exclusion of late arriving patients bias the results?" *Drug Alcohol Depend.*
- Bokeriia, L. A., E. Z. Golukhova, et al. (2005). "Neural correlates of cognitive dysfunction after cardiac surgery." *Brain Res Brain Res Rev*50(2): 266-274.
- Borst, H. G., A. Schaudig, et al. (1964). "Arteriovenous fistula of the aortic arch: repair during deep hypothermia and circulatory arrest." *J Thorac Cardiovasc Surg*48: 443-447.
- Bugge, E. and K. Ytrehus et al. (1995). "Inhibition of sodium-hydrogen exchange reduces infarct size in the isolated rat heart--a protective additive to ischaemic preconditioning." *Cardiovasc Res*29(2): 269-274.
- Busto, R., M. Y. Globus, et al. (1989). "Effect of mild hypothermia on ischemia-induced release of neurotransmitters and free fatty acids in rat brain." *Stroke*20(7): 904-910.
- Carrel, T. P., P. A. Berdat, et al. (2000). "Outcome of thoracoabdominal aortic operations using deep hypothermia and distal exsanguination." *Ann Thorac Surg*69(3): 692-695.
- Chaput, A. J. and G. L. Bryson et al. (2012). "Postoperative delirium: risk factors and management: continuing professional development." *Can J Anaesth*59(3): 304-320.
- Cheung, M. M., R. K. Kharbanda, et al. (2006). "Randomized controlled trial of the effects of remote ischemic preconditioning on children undergoing cardiac surgery: first clinical application in humans." *J Am Coll Cardiol*47(11): 2277-2282.
- Cohn, L. H. et al. (2003). "Fifty years of open-heart surgery." *Circulation*107(17): 2168-2170.
- Cooper, W. A., I. G. Duarte, et al. (2000). "Hypothermic circulatory arrest causes multisystem vascular endothelial dysfunction and apoptosis." *Ann Thorac Surg*69(3): 696-702; discussion 703.
- Cronberg, T., G. Lilja, et al. (2009). "Long-term neurological outcome after cardiac arrest and therapeutic hypothermia." *Resuscitation*80(10): 1119-1123.
- Crum, R. M., J. C. Anthony, et al. (1993). "Population-based norms for the Mini-Mental State Examination by age and educational level." *JAMA*269(18): 2386-2391.

- Del Duca, D., S. Iqbal, et al. (2007). "Renal failure after cardiac surgery: timing of cardiac catheterization and other perioperative risk factors." *Ann Thorac Surg*84(4): 1264-1271.
- Dennis, S. C., W. Gevers, et al. (1991). "Protons in ischemia: where do they come from; where do they go to?" *J Mol Cell Cardiol*23(9): 1077-1086.
- Drenger, B., S. D. Parker, et al. (1997). "Changes in cerebrospinal fluid pressure and lactate concentrations during thoracoabdominal aortic aneurysm surgery." *Anesthesiology*86(1): 41-47.
- Falk Juliane et al. (2009). *Basiswissen Demenz, Juventa, Lern- und Arbeitsbuch für berufliche Kompetenz und Versorgungsqualität*, Seite 28.
- Förstl, Hans, Hautzinger, Roth, et al. *Neurobiologie psychischer Störungen*, Springer Verlag 2004, Auflage 1, Kapitel 7- Schizophrenie und verwandte Störungen- Neuropsychologie S.998.
- Gottesman, R. F. and R. J. Wityk et al. (2006). "Brain injury from cardiac bypass procedures." *Semin Neurol*26(4): 432-439.
- Hausenloy, D. J., P. K. Mwamure, et al. (2007). "Effect of remote ischaemic preconditioning on myocardial injury in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a randomised controlled trial." *Lancet*370(9587): 575-579.
- Hausenloy, D. J. and D. M. Yellon et al. (2008). "Remote ischaemic preconditioning: underlying mechanisms and clinical application." *Cardiovasc Res*79(3): 377-386.
- Hirleman, E. and D. F. Larson et al. (2008). "Cardiopulmonary bypass and edema: physiology and pathophysiology." *Perfusion*23(6): 311-322.
- Hobson, C. E., S. Yavas, et al. (2009). "Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery." *Circulation*119(18): 2444-2453.
- Hocker J, Stapelfeldt C, Leiendecker J, Meybohm P, Hanss R, et al. (2009) Postoperative neurocognitive dysfunction in elderly patients after xenon versus propofol anesthesia for major noncardiac surgery: a double-blinded randomized controlled pilot study. *Anesthesiology*110: 1068–1076.
- Holzer et al. (2012). "Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest." *N Engl J Med*346(8): 549-556.
- Hoole, S. P., P. M. Heck, et al. (2009). "Cardiac Remote Ischemic Preconditioning in Coronary Stenting (CRISP Stent) Study: a prospective, randomized control trial." *Circulation*119(6): 820-827.
- Immer, F. F., H. Barmettler, et al. (2002). "Effects of deep hypothermic circulatory arrest on outcome after resection of ascending aortic aneurysm." *Ann Thorac Surg*74(2): 422-425.
- Januzzi, J. L., K. Lewandowski, et al. (2002). "A comparison of cardiac troponin T and creatine kinase-MB for patient evaluation after cardiac surgery." *J Am Coll Cardiol*39(9): 1518-1523.
- Kathiresan, S., S. J. Servoss, et al. (2004). "Cardiac troponin T elevation after coronary artery bypass grafting is associated with increased one-year mortality." *Am J Cardiol*94(7): 879-881.
- Kouchoukos, N. T., P. Masetti, et al. (2003). "Hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in the management of extensive thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysms." *Semin Thorac Cardiovasc Surg*15(4): 333-339.
- Kouchoukos, N. T., P. Masetti, et al. (2001). "Safety and efficacy of hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta." *Ann Thorac Surg*72(3): 699-707; discussion 707-698.
- Leonov, Y., F. Sterz, et al. (1990). "Mild cerebral hypothermia during and after cardiac arrest improves neurologic outcome in dogs." *J Cereb Blood Flow Metab*10(1): 57-70.

- Liehn, M., I. Middelanis-Neumann, et al. (2007). *OP-Handbuch. Grundlagen, Instrumentarium, OP-Ablauf.* Berlin, Heidelberg, Springer Medizin Verlag Helderberg: Online-Ressource.
- Lim, C., M. P. Alexander, et al. (2004). "The neurological and cognitive sequelae of cardiac arrest." *Neurology*63(10): 1774-1778.
- Liu, H., P. M. Cala, et al. (1998). "Ischemic preconditioning: effects on pH, Na and Ca in newborn rabbit hearts during Ischemia/Reperfusion." *J Mol Cell Cardiol*30(3): 685-697.
- Lu, J. C., M. Shaw, et al. (2008). "Do beating heart techniques applied to combined valve and graft operations reduce myocardial damage?" *Interact Cardiovasc Thorac Surg*7(1): 111-115.
- Menkis AH1, Martin J, Cheng DC, et al. (2012): Drug, devices, technologies, and techniques for blood management in minimally invasive and conventional cardiothoracic surgery: a consensus statement from the International Society for Minimally Invasive Cardiothoracic Surgery (ISMICS) 2011Innovations (Phila). 2012 Jul-Aug;7(4):229-41..
- Meybohm, P., M. Gruenewald, et al. (2009). "Hypothermia and postconditioning after cardiopulmonary resuscitation reduce cardiac dysfunction by modulating inflammation, apoptosis and remodeling." *PLoS One*4(10): e7588.
- Meybohm, P. (2013) "Postoperative neurocognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery after remote ischemic preconditioning: a double-blind randomized controlled pilot study." *PLoS One*. 2013 May 31;8(5):e64743..
- Meybohm P, Zacharowski K, Cremer J, et al.: "Remote ischaemic preconditioning for heart surgery. The study design for a multi-center randomized double-blinded controlled clinical trial--the RIPHeart-Study" *Eur Heart J*. 2012 Jun;33(12):1423-6.
- Mitchell, M. B., X. Meng, et al. (1995). "Preconditioning of isolated rat heart is mediated by protein kinase C." *Circ Res*76(1): 73-81.
- Mitrushina, M. and P. Satz et al. (1991). "Effect of repeated administration of a neuropsychological battery in the elderly." *J Clin Psychol*47(6): 790-801.
- Moncayo, J., G. R. de Freitas, et al. (2000). "Do transient ischemic attacks have a neuroprotective effect?" *Neurology*54(11): 2089-2094.
- Murry, C. E., R. B. Jennings, et al. (1986). "Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium." *Circulation*74(5): 1124-1136.
- Nathan, H. J., R. Rodriguez, et al. (2007). "Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: five-year follow-up of a randomized trial." *J Thorac Cardiovasc Surg*133(5): 1206-1211.
- Nathan, H. J., G. A. Wells, et al. (2001). "Neuroprotective effect of mild hypothermia in patients undergoing coronary artery surgery with cardiopulmonary bypass: a randomized trial." *Circulation*104(12 Suppl 1): I85-91.
- Newman, M. F., J. L. Kirchner, et al. (2001). "Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery." *N Engl J Med*344(6): 395-402.
- Newman, S., J. Stygall, et al. (2007). "Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review." *Anesthesiology*106(3): 572-590.
- Paparella, D., L. L. Mickleborough, et al. (2003). "Mild to moderate mitral regurgitation in patients undergoing coronary bypass grafting: effects on operative mortality and long-term significance." *Ann Thorac Surg*76(4): 1094-1100.
- Pastuszko, P., A. Pirzadeh, et al. (2009). "The effect of hypothermia on neuronal viability following cardiopulmonary bypass and circulatory arrest in newborn piglets." *Eur J Cardiothorac Surg*35(4): 577-581; discussion 581.

- Patel, H. J., M. S. Shillingford, et al. (2006). "Resection of the descending thoracic aorta: outcomes after use of hypothermic circulatory arrest." *Ann Thorac Surg*82(1): 90-95; discussion 95-96.
- Peralta, C., D. Closa, et al. (1996). "Liver ischemic preconditioning is mediated by the inhibitory action of nitric oxide on endothelin." *Biochem Biophys Res Commun*229(1): 264-270.
- Peralta, C., A. Serafin, et al. (2003). "Liver ischemic preconditioning: a new strategy for the prevention of ischemia-reperfusion injury." *Transplant Proc*35(5): 1800-1802.
- Piot, C. A., J. F. Martini, et al. (1999). "Ischemic preconditioning attenuates ischemia/reperfusion-induced activation of caspases and subsequent cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase in rat hearts in vivo." *Cardiovasc Res*44(3): 536-542.
- Prior, F. N. and P. Chander et al. (1982). "Air as a vaporizing gas. Cognitive functions in elderly patients undergoing anaesthesia." *Br J Anaesth*54(11): 1207-1212.
- Pugsley, W., L. Klinger, et al. (1994). "The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning." *Stroke*25(7): 1393-1399.
- Radtke, F. M., M. Franck, et al. (2008). "Comparison of three scores to screen for delirium in the recovery room." *Br J Anaesth*101(3): 338-343.
- Rahman, I. A., J. G. Mascaro, et al. (2010). "Remote ischemic preconditioning in human coronary artery bypass surgery: from promise to disappointment?" *Circulation*122(11 Suppl): S53-59.
- Ramlawi, B., H. Otu, et al. (2007). "Genomic expression pathways associated with brain injury after cardiopulmonary bypass." *J Thorac Cardiovasc Surg*134(4): 996-1005.
- Rasmussen, L. S., K. Larsen, et al. (2001). "The assessment of postoperative cognitive function." *Acta Anaesthesiol Scand*45(3): 275-289.
- Rasmussen LS, Siersma VD et al. (2004) Postoperative cognitive dysfunction: true deterioration versus random variation. *Acta AnaesthesiolScand*48: 1137–1143
- Renteln Kruse von, Wolfgang et al. (2009), *Medizin des Alterns und des alten Menschen*, Steinkopffverlag 04, Kapitel 2: Die alternde Bevölkerung: 23
- Roach, G. W., M. Kanchuger, et al. (1996). "Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators." *N Engl J Med*335(25): 1857-1863.
- Rokkas, C. K., C. S. Cronin, et al. (1995). "Profound systemic hypothermia inhibits the release of neurotransmitter amino acids in spinal cord ischemia." *J Thorac Cardiovasc Surg*110(1): 27-35.
- Rokkas, C. K. and N. T. Kouchoukos et al. (1998). "Profound hypothermia for spinal cord protection in operations on the descending thoracic and thoracoabdominal aorta." *Semin Thorac Cardiovasc Surg*10(1): 57-60.
- Sadeghi, M. M. and A. M. Sadeghi et al. (2012). "Coronary artery bypass and carotid endarterectomy with mild hypothermia." *Asian Cardiovasc Thorac Ann*20(2): 168-171.
- Safi, H. J., C. C. Miller, 3rd, et al. (1998). "Thoracic and thoracoabdominal aortic aneurysm repair using cardiopulmonary bypass, profound hypothermia, and circulatory arrest via left side of the chest incision." *J Vasc Surg*28(4): 591-598.
- Scholz, W. and U. Albus et al. (1993). "Na⁺/H⁺ exchange and its inhibition in cardiac ischemia and reperfusion." *Basic Res Cardiol*88(5): 443-455.
- Silverstein, J. H., M. Timberger, et al. (2007). "Central nervous system dysfunction after noncardiac surgery and anesthesia in the elderly." *Anesthesiology*106(3): 622-628.
- Skyschally, A., R. Schulz, et al. (2008). "Pathophysiology of myocardial infarction: protection by ischemic pre- and postconditioning." *Herz*33(2): 88-100.

- Solomon, S. D., N. S. Anavekar, et al. (2004). "Angina pectoris prior to myocardial infarction protects against subsequent left ventricular remodeling." *J Am Coll Cardiol*43(9): 1511-1514.
- Steenbergen, C., E. Murphy, et al. (1990). "Correlation between cytosolic free calcium, contracture, ATP, and irreversible ischemic injury in perfused rat heart." *Circ Res*66(1): 135-146.
- Steinmetz J, Christensen KB, Lund T, Lohse N, Rasmussen LS et al. (2009) Long-term consequences of postoperative cognitive dysfunction. *Anesthesiology*110: 548–555 [PubMed].
- Striebel, W.H. et al. 2003 SchattauerVerlag, Die Anästhesie: Grundlagen und Praxis, Band 1, 2. Auflage,S.1537
- Tani, M. and J. R. Neely et al. (1990). "Na⁺ accumulation increases Ca²⁺ overload and impairs function in anoxic rat heart." *J Mol Cell Cardiol*22(1): 57-72.
- Tatton, N. A., C. Hagl, et al. (2001). "Apoptotic cell death in the hippocampus due to prolonged hypothermic circulatory arrest: comparison of cyclosporine A and cycloheximide on neuron survival." *Eur J Cardiothorac Surg*19(6): 746-755.
- Taylor, K. M. et al. (1998). "Brain damage during cardiopulmonary bypass." *Ann Thorac Surg*65 (4 Suppl): S20-26; discussion S27-28.
- Tiainen, M., E. Poutiainen, et al. (2007). "Cognitive and neurophysiological outcome of cardiac arrest survivors treated with therapeutic hypothermia." *Stroke*38(8): 2303-2308.
- Wagerle, L. C., P. Russo, et al. (1998). "Endothelial dysfunction in cerebral microcirculation during hypothermic cardiopulmonary bypass in newborn lambs." *J Thorac Cardiovasc Surg*115(5): 1047-1054.
- Wang, J., T. Su, et al. (2012). "Postoperative Cognitive Dysfunction is Correlated with Urine Formaldehyde in Elderly Noncardiac Surgical Patients." *Neurochem Res*.
- Weih, M., K. Kallenberg, et al. (1999). "Attenuated stroke severity after prodromal TIA: a role for ischemic tolerance in the brain?" *Stroke*30(9): 1851-1854.
- Yellon, D. M., A. M. Alkhulaifi, et al. (1992). "Ischaemic preconditioning limits infarct size in the rat heart." *Cardiovasc Res*26(10): 983-987.

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|-------|---|
| ACB | Aortocoronare-Bypassoperation |
| AKE | Aortenklappenersatz |
| CCS | Canadian Cardiovascular Society |
| COPD | chronic obstructive lung disease (Chronisch obstruktive Lungenerkrankung) |
| DSST | Digit Symbol Substitution Test |
| HLM | Herz-Lungen-Maschine |
| MHT | Milde Hypothermie |
| MKE | Mitralklappenersatz |
| MKR | Mitralklappenrekonstruktion |
| MMST | Mini-Mental-Status-Test |
| NYHA | New York Heart Association |
| pAVK | periphere arterielle Verschlusskrankheit |
| POCD | postoperative cognitive dysfunktion |
| RAVLT | Rey's Auditorial Verbal Learning |
| RIPC | ischämische Fern-Präkonditionierung |
| THT | Tiefe Hypothermie |

Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Demographische und klinische Daten (Teilprojekt 1) | 18 |
| Tabelle 2: Präoperative Beteiligung (Teilprojekt 1)..... | 19 |
| Tabelle 3: Testung 5-7 Tage postoperativ und Gründe für Nichttestung (Teilprojekt 1) | 19 |
| Tabelle 4: Daten der Testung drei Monate postoperativ (Teilprojekt 1)..... | 20 |
| Tabelle 5: Präoperative Daten: Gegenüberstellung der Einzeldaten (Teilprojekt 1) | 21 |
| Tabelle 6: Postoperative Daten 5-7 Tage: Gegenüberstellung der Einzeldaten (Teilprojekt 1) | 22 |
| Tabelle 7: 3 Monate postoperativ: Gegenüberstellung der Einzeldaten (Teilprojekt 1)..... | 24 |
| Tabelle 8: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Tests bei MHT und THT (Teilprojekt 1) | 27 |
| Tabelle 9: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Tests bei MHT und THT (Teilprojekt 1) | 28 |
| Tabelle 10: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Domänen und in der Gesamtbetrachtung bei MHT und THT (Teilprojekt 1)..... | 29 |
| Tabelle 11: Verbesserungen/Verschlechterungen in den einzelnen Domänen und in der Gesamtbetrachtung bei MHT und THT (Teilprojekt 1)..... | 30 |
| Tabelle 12: Z- Score im Vergleich MHT und THT zwischen präoperativen und 5-7 Tagen postoperativen Daten (Teilprojekt 1) | 32 |
| Tabelle 13: Z- Score im Vergleich MHT und THT zwischen präoperativen und drei Monate postoperativen Daten (Teilprojekt 1) | 33 |
| Tabelle 14: Verschiedene Definitionen von neurokognitiver Verschlechterung (Teilprojekt 1) | 35 |
| Tabelle 15: Verschiedene Definitionen von neurokognitiver Verschlechterung nach drei Monaten (Teilprojekt1)..... | 35 |
| Tabelle 16: Gegenüberstellung der neurokognitiven Testung präoperativ (Teilprojekt 2)..... | 36 |
| Tabelle 17: Gegenüberstellung der neurokognitiven postoperativen Testung (Teilprojekt 2) | 37 |
| Tabelle 18: Gegenüberstellung der neurokognitiven Testung sowie Kontrollgruppe und RIPC 3- Monatstestung (Teilprojekt 2)..... | 38 |
| Tabelle 19: Gegenüberstellung Z-Score präoperativ und 5-7 Tage postoperativ der neurokognitiven Testung MHT und THT sowie der Kontrollgruppe und RIPC (Teilprojekt 2) | 39 |

Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abb. 1: Patientenscreening..... | 10 |
| Abb. 2: Präkonditionierungsprotokoll..... | 11 |
| Abb. 3: Pegboard..... | 14 |
| Abb. 4: Motorik 3-5 Tage postoperativ PEG2 (Teilprojekt 1)..... | 23 |
| Abb. 5: 3 Monate postoperativ: Gedächtnis (Teilprojekt 1)..... | 25 |
| Abb. 6: 3 Monate postoperativ: SDST (Teilprojekt 1)..... | 25 |
| Abb. 7: TMT B bei z-Score präoperativ - 3 Monate postoperativ (Teilprojekt1)..... | 33 |
| Abb. 8: Unterschiede im z- Score bei präoperativ - 3Monate postoperativ (Teilprojekt 1)..... | 34 |
| Abb. 9: Gedächtnis nach drei Monaten (Teilprojekt 1)..... | 34 |
| Abb. 10: Z-Score nach MHT im Vergleich prä-postoperativ MHT (Teilprojekt 2)..... | 40 |
| Abb. 11: Z-Score der THT im Vergleich präoperativ und postoperativ (Teilprojekt 2)..... | 40 |
| Abb. 12: Z-Score nach MHT im Vergleich präoperativ und drei Monate postoperativ (Teilprojekt 2)..... | 42 |

Danksagung

Ich möchte mich bei allen bedanken, die mir bei dieser Arbeit geholfen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Patrick Meybohm für seine hervorragende Betreuung, seine Geduld und Hilfsbereitschaft. Ebenfalls danke ich dem gesamten OP- und Anästhesieteam, PD Dr. Jochen Renner und Prof. Dr. Berthold Bein.

Ebenso danke ich Herrn Prof. Dr. med. Jochen Cremer, Direktor der Klinik für Herz-, und Gefäßchirurgie, seinem gesamten Team sowie dem Pflegepersonal der Stationen A4, A5 und A6 für die hervorragende Zusammenarbeit auf den peripheren Stationen, bei der Patientenrekrutierung und auch der Nachsorge der Patienten.

Außerdem bedanke ich mich bei Moritz Jonigkeit, Fabian Lauer, Daniela Maahs, Isabell Möllers und Torben Schütt für die angenehme Atmosphäre und die gute Zusammenarbeit.

Ich danke meinen Eltern und meiner Schwester, Klaus Höfert mit seiner endlosen Geduld bei statistischen Fragen sowie Christian Jurgeleit.

Projektbezogene Publikationen

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

Lebenslauf

Name: Schröder
Vorname: Sonja
Geburtsdatum: 29.07.1986
Geburtsort: Goslar
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung:

1993 - 1997 Grundschule Schillerschule in Goslar
1997 - 1999 Orientierungsstufe Innenstadt Goslar
1999 - 2006 Ratsgymnasium Goslar
2006 Allgemeine Hochschulreife

Studium:

2006 Beginn Ausbildung zur Gesundheits- und Krankenpflegerin in Goslar
2006 - 2008 Humanmedizin in Göttingen
2008 - 2009 Vorklinik an der CAU
2009 Physikum
Ab 2009 Klinischer Abschnitt der Humanmedizin an der CAU

Praktisches Jahr:

27.08.2012 - 16.12.2012 Imland Kliniken Rendsburg (Chirurgie)
17.12.2012 - 07.04.2013 Universitätsklinikum Kiel (Innere Medizin)
08.04.2013 - 28.07.2013 Klinikum Bad Bramstedt (Orthopädie)

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit an Eides Statt, dass ich die zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel "Einfluss der Tiefe der Hypothermie und der ischämischen Remote-Präkonditionierung auf die neurokognitive Funktion in der frühen und späten postoperativen Phase bei herzchirurgischen Patienten -eine prospektiv randomisierte kontrollierte Studie-" in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin unter der Leitung von Prof. Dr. med. Patrick Meybohm ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe. Ich habe bisher an keinem in- oder ausländischen Medizinischen Fachbereich ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht, noch die vorliegende oder eine andere Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Sonja Schröder