

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

KORRELATION POSTOPERATIVER KOGNITIVER DEFIZITE MIT DER  
MINIMALEN CEREBRALEN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG WÄHREND  
OPERATIONEN UNTER VERWENDUNG DER HERZ-LUNGEN-MASCHINE

Inauguraldissertation  
zur  
Erlangung der Doktorwürde  
der medizinischen Fakultät  
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von  
SÖNKE WALTER PETERS  
aus Lübeck

Kiel 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Weiler, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
2. Berichterstatter: Prof. Dr. Bonnemeier, Klinik für innere Medizin III mit den Schwerpunkten Kardiologie und Angiologie

Tag der mündlichen Prüfung: 15.05.2012  
Zum Druck genehmigt, Kiel, den 15.05.2012

## Abkürzungsverzeichnis:

|                  |   |                                       |
|------------------|---|---------------------------------------|
| ACB              | = | koronare Bypassoperation              |
| ACT              | = | Activated Clotting Time               |
| AKE              | = | Aortenklappenersatz                   |
| AKI              | = | Aortenklappeninsuffizienz             |
| AKS              | = | Aortenklappenstenose                  |
| ASA              | = | American Society of Anesthesiologists |
| AUC              | = | Area Under the Curve                  |
| AVLT             | = | Auditory Verbal Learning Test         |
|                  |   |                                       |
| BMI              | = | Body Mass Index                       |
|                  |   |                                       |
| CPB              | = | kardiopulmonaler Bypass               |
| cSO <sub>2</sub> | = | cerebrale Sauerstoffsättigung         |
|                  |   |                                       |
| DST              | = | Digit Span Test                       |
|                  |   |                                       |
| HLM              | = | Herz-Lungen-Maschine                  |
|                  |   |                                       |
| KHK              | = | koronare Herzkrankheit                |
|                  |   |                                       |
| MKE              | = | Mitralklappenersatz                   |
| MKI              | = | Mitralklappeninsuffizienz             |
| MMST             | = | Mini-Mental-State-Test                |
| MW               | = | Mittelwert                            |
|                  |   |                                       |
| NIRS             | = | Nah-Infrarot-Spektroskopie            |

|                  |   |                                      |
|------------------|---|--------------------------------------|
| POCD             | = | postoperative kognitive Defizite     |
| Re-ACB           | = | wiederholte koronare Bypassoperation |
| ROC              | = | Receiver Operator Caracteristic      |
| SD               | = | Standardabweichung                   |
| SDT              | = | Symbol Digit Test                    |
| TMT              | = | Trail Making Test                    |
| VFT              | = | Verbal Fluency Test                  |
| vSO <sub>2</sub> | = | venöse Sauerstoffsättigung           |

## Inhaltsverzeichnis:

|  | Seite |
|--|-------|
| 1. Einleitung .....  | 5     |
| 2. Material und Methoden .....                                   | 8     |
| 2.1 Nah Infrarot Spektroskopie (NIRS) .....                      | 8     |
| 2.2 Kognitive Tests .....  | 9     |
| 2.2.1 Trail Making Test (TMT) .....                              | 9     |
| 2.2.2 Verbal Fluency Test (VFT) .....                            | 10    |
| 2.2.3 Auditory Verbal Learning Tetst (AVLT) .....                | 11    |
| 2.2.4 Digit Span Test (DST) .....                                | 11    |
| 2.2.5 Symbol Digit Test (SDT) .....                              | 12    |
| 2.3 Durchführung .....   | 12    |
| 2.4 Statistik .....  | 14    |
| 3. Ergebnisse .....  | 17    |
| 3.1 Demographie .....  | 17    |
| 3.2 Intraoperativer Verlauf der cSO <sub>2</sub> .....           | 17    |
| 3.3 Inzidenz und Schwere von POCD .....                          | 18    |
| 3.4 Korrelationsuntersuchungen und Schwellenwertbestimmung ..... | 18    |
| 4. Diskussion .....  | 28    |
| 4.1 Ergebnisse .....   | 28    |
| 4.1.1 Demographie .....  | 31    |
| 4.2 Methoden .....   | 32    |
| 4.2.1 Nah Infrarot Spektroskopie (NIRS) .....                    | 32    |
| 4.2.2 Kognitive Tests .....                                      | 34    |
| 4.2.3 Durchführung .....   | 35    |
| 4.3 Schlussfolgerungen .....                                     | 36    |

|                               | Seite |
|-------------------------------|-------|
| 5. Zusammenfassung .....      | 37    |
| 6. Literaturverzeichnis ..... | 39    |
| 7. Danksagung .....           | 45    |
| 8. Lebenslauf .....           | 46    |

## 1. Einleitung:

Eine Herzoperation ist ein Risikofaktor für postoperatives Nachlassen der kognitiven Leistungsfähigkeit (1). Die Inzidenz für postoperative kognitive Defizite (POCD) nach Herzoperationen variiert in unterschiedlichen Studien erheblich. Je nach Definition von POCD, der untersuchten Patientengruppe und der verwendeten Testmethoden wurden bei 3 % bis 80 % der untersuchten Patienten POCD beobachtet (2). Möglicherweise wird die klinische Bedeutung von kognitiven Defiziten nach Operationen mit kardiopulmonalem Bypass (CPB) unterschätzt. Deutlich wird dies an im klinischen Alltag häufig verwendeten Ausdrücken wie „subtil“, „transient“ und „subklinisch“. Newman et al. haben in ihrer Studie gezeigt, dass die postoperative kognitive Leistung mit der Lebensqualität korreliert. Auch wenn eine koronare Bypassoperation bei der Mehrzahl der Patienten einen positiven Effekt auf die Psyche und die Lebensqualität hat, leiden 5,2 % der operierten Patienten unter einem postoperativ schlechteren Zustand (3). Patienten mit guter kognitiver Funktion nach einer koronaren Bypassoperation haben eine bessere Lebensqualität und sind besser in die Arbeitswelt integriert (1).

Der postoperative kognitive Status korreliert signifikant mit dem kognitiven Status fünf Jahre nach Herzoperation (4). Zudem ist die Lebensqualität nach einem Jahr mit der kognitiven Leistung sechs Wochen nach der Herzoperation assoziiert (5). Es handelt sich hierbei also nicht um vorübergehende Störungen, sondern um dauerhafte Auswirkungen der Operation am Herzen.

Auch zwischen Patienten, die eine koronare Bypassoperation erhalten haben und nicht operierten Patienten zeigt sich ein deutlicher Unterschied. Die am Herzen operierten Patienten haben sowohl drei, als auch sieben Jahre nach der Operation ein signifikant schlechteres Ergebnis als das nicht operierte Kollektiv (6). Dabei spielt es keine Rolle, ob die koronare Bypassoperation mit oder ohne Verwendung der Herz-Lungen-Maschine (HLM) durchgeführt wurde (2).

Dank verbesserter Operationstechniken und Anästhesieverfahren ist die postoperative Mortalität und Morbidität nach Herzoperationen gesunken. Die Inzidenz der postoperativen neurologischen Komplikationen bleibt durch diese Verbesserungen jedoch weitestgehend unverändert, wahrscheinlich weil inzwischen immer ältere Patienten operiert werden (4). Gerade ältere Menschen haben mehr Begleiterkrankun-

gen und damit einhergehend ein höheres Risiko für postoperative neurologische Schäden als jüngere. Außerdem haben diese Patienten weniger Kompensationsmöglichkeiten, um POCD im Alltag auszugleichen. Dies kann für den Patienten den Verlust der Unabhängigkeit bedeuten (7-8).

Das postoperative kognitive Ergebnis hängt mehr vom Alter des Patienten, als von der verwendeten Operationstechnik ab (1). Außerdem ist das kognitive Ergebnis bei Entlassung ein entscheidender Prädiktor für den kognitiven Status und die Lebensqualität nach fünf Jahren (4).

Es stellt sich nun die Frage, wie man Faktoren, die POCD verursachen, frühzeitig erkennen und modifizieren kann. Ein vielversprechender Ansatz ist die intraoperative Überwachung und Optimierung der cerebralen Sauerstoffsättigung ( $cSO_2$ ) mit Hilfe der Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS). Die Überwachung der  $cSO_2$  während des CPB und Gegenmaßnahmen bei kritischem Abfall führen zu einem besseren klinischen Ergebnis mit weniger schweren Komplikationen wie Organversagen oder Schlaganfällen (9-10). Außerdem sind die Aufenthalte auf der Intensivstation, die Beatmungszeiten und der Klinikaufenthalt kürzer. Das Hirn kann als Index-Organ für weitere ischämiesensible Organe gesehen, und durch die Optimierung der cerebralen Perfusion ein Nutzen für den Gesamtorganismus erreicht werden (9-10).

Abfälle der  $cSO_2$  unter 40 % während des CPB bei Herzoperationen sind signifikant mit postoperativ auftretenden Defiziten assoziiert (11). Bei Patienten, die postoperative Komplikationen hatten, wurden Episoden mit prolongiertem kritischem Abfall der  $cSO_2$  während der Herzoperation beobachtet. Die Ausgangswerte vor der Operation waren bei diesen Patienten niedriger als bei Patienten ohne postoperative Komplikationen (10). Dabei beeinflussen sowohl die Dauer der cerebralen Entsättigung als auch die minimale  $cSO_2$  den postoperativen kognitiven Status (11).

In einer Studie an Herzpatienten, die sich einer Operation mit HLM unterzogen haben, wurden bei 56 % von mit NIRS untersuchten Patienten während des CPB eine oder mehrere Episoden mit cerebraler Entsättigung beobachtet. In dieser Studie von Murkin et al. wurde die cerebrale Entsättigung als Abfall der  $cSO_2$  unter 70 % der Ausgangswerte definiert. Eine Intervention wurde jedoch schon bei einer  $cSO_2$  von 75 % des Ausgangswertes empfohlen, um eine Entsättigung zu verhindern (10).



#### Fragestellung:

Da die Korrektur von  $cSO_2$ -Abfällen während des CPB die Inzidenz von schweren postoperativen Komplikationen reduziert (9-10) und  $cSO_2$ -Abfälle im Bypass mit POCD assoziiert sind (11), soll in dieser Studie untersucht werden, wie häufig POCD bei ununterbrochen optimaler  $cSO_2$  von über 80 % des Ausgangswertes während des CPB auftreten. Wenn im Rahmen dieser Grenzwerte immer noch POCD auftreten, soll geprüft werden, ob ihre Schwere mit der niedrigsten  $cSO_2$  während des CPB korreliert und gegebenenfalls ein neuer unterer Grenzwert vorgeschlagen werden.

## 2. Material und Methoden:

### *2.1 Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS):*

Die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) ist eine nicht invasive Methode, um die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins im Gewebe zu messen. Wegen der großen Wellenlänge (700 - 1000 nm) durchdringt Nah-Infrarotlicht auch den Schädelknochen und ermöglicht absorbtionsspektroskopische Messungen im Gehirngewebe. Mit einem Detektor wird das vom Gewebe reflektierte Licht gemessen.

Auf dem Weg durch das Gewebe wird die Lichtenergie abgeschwächt. Diese Abschwächung entsteht durch Absorption und Streuung. Das Ausmaß der Lichtstreuung ist von der Wellenlänge abhängig. Licht mit einer Wellenlänge unter 700 nm ist aufgrund stärkerer Streuung für diese Messungen ungeeignet.

Die Absorption ist von den verwendeten Wellenlängen und dem durchstrahlten Material abhängig (12). Bei den hier verwendeten Wellenlängen sind im wesentlichen sauerstoff-abhängige und sauerstoff-unabhängige Chromophore für die Absorption verantwortlich. Melanin in der Haut ist ein Beispiel für ein intraindividuell konstantes und sauerstoff-unabhängiges Chromophor. Zu den sauerstoff-abhängigen Chromophoren gehört das Hämoglobin, dessen Absorptionsspektrum von der Sauerstoffbindung abhängt (13-14). Das Absorptionsspektrum für oxygeniertes Hämoglobin liegt bei 800 - 850nm, das Absorptionsspektrum für deoxygeniertes Hämoglobin bei 650 - 800nm (12). Mit Hilfe des modifizierten Lambert-Beerschen-Gesetzes lassen sich die Konzentrationen von Oxyhämoglobin, Deoxyhämoglobin und des Gesamthämoglobins aus der gemessenen Photonenabsorption berechnen. Die regionale  $cSO_2$  wird als Verhältnis des oxygenierten zum gesamten Hämoglobin definiert. Die Sensitivität für intrakranielle Durchblutungsänderungen beträgt 100 %, die Spezifität 87,5 % (12).

Ein Problem bei Messungen im Gehirngewebe ist, dass das Nah-Infrarotlicht die Kopfschwarte durchdringen muss, ohne dass die Messwerte dadurch beeinflusst werden. Zur Lösung dieses Problems gibt es die Technik der zeitlichen und die Technik der räumlichen Auflösung. Das in dieser Studie verwendete Gerät NIRO 300 Spektrometer (Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu City, Japan) (Abb. 1) nutzt die Technik der räumlichen Auflösung. Dabei sind mehrere Photodetektoren in unterschiedlichen Abständen angebracht, da die von den Laserdioden ausgesandten

Photonen abhängig von ihrer Eindringtiefe in unterschiedlichem Abstand zur Lichtquelle an die Oberfläche gelangen. Bei einem Abstand zwischen Quelle und Detektor von 3 cm werden Photonen detektiert, die eine Tiefe von etwa 1,5 cm unter der Haut erreicht haben (12-15). Dichter am Emitter gelegene Empfänger messen Photonen aus oberflächlicheren Gewebeschichten (Abb. 2). Mit Hilfe eines Subtraktionsalgorithmus kann dann das Signal der oberflächlichen Gewebeschichten eliminiert werden. Damit wird bei dieser Methode nur im Gehirngewebe und nicht im Skalp gemessen (12, 14).

## *2.2 Kognitive Tests:*

Neuropsychologische Tests sollen die Leistungsfähigkeit und eventuelle Schäden, die das Gehirn erlitten hat, erfassen und objektivieren. Um POCD festzustellen wird eine Testreihe mit fünf Untertests, die verschiedene Bereiche der kognitiven Leistung messen, verwendet. Die Testreihe beinhaltet den Trail Making Test (TMT), den Verbal Fluency Test (VFT), den Auditory Verbal Learning Test (AVLT), den Digit Span Test (DST) und den Symbol Digit Test (SDT).

Die Schwierigkeit, dass Patienten unterschiedliche kognitive Ausgangsniveaus haben, wird dadurch umgangen, dass prozentuale Differenzen von Leistungen gemessen werden. Das bedeutet, dass die Testreihe vor und nach der Operation durchgeführt wird und die Differenz der Ergebnisse in Relation zum Ausgangswert gesetzt wird.

### *2.2.1 Trail Making Test (TMT):*

Der Trail Making Test (TMT) ist ein objektives und valides Maß für die Geschwindigkeit von Intelligenzleistung, Informationsverarbeitung, visueller Suche und Hand-Augen-Koordination (16-18).

Dem Probanden wird zunächst ein Übungsblatt mit Zahlen von 1 bis 20 vorgelegt. Der Patient soll die Zahlen der Reihenfolge von 1 bis 20 nach so schnell wie möglich verbinden. Anhand dieses Blattes wird die eigentliche Aufgabe erklärt und überprüft, ob der Patient die Aufgabe verstanden hat. Wenn dies der Fall ist, bekommt der Patient den Testbogen mit Zahlen von 1 bis 90. Die Zahlen müssen wieder schnellstmöglich der Reihe nach verbunden werden. Die benötigte Zeit wird gestoppt und notiert.

Da der Patient aus mehreren Möglichkeiten das richtige Antwortschema aussuchen muss, sind Aufmerksamkeit, Konzentration und kognitive Flexibilität entscheidende Voraussetzungen für den Test (16-20). Cerebrale Dysfunktionen, wie psychomotorische Verlangsamung oder Störungen der Exekutivfunktion lassen sich mit dem TMT sensitiv dokumentieren (18). Das Testergebnis wird nicht durch Gedächtnisstörungen oder verbale Störungen, wie eine Aphasie, beeinflusst (17-18).

### *2.2.2 Verbal Fluency Test (VFT):*

Der Verbal Fluency Test (VFT) eignet sich zur Diagnose von Sprachstörungen, Wortfindungsstörungen, wie sie bei einer Aphasie auftreten können, und Störungen in der Sprachinitiierung (16, 19, 21).

Im ersten Teil des VFT bekommt der Proband die Aufgabe, in einer Minute möglichst viele Wörter einer ihm zuvor genannten Kategorie aufzuzählen. Mögliche Oberbegriffe sind Länder, Tiere oder Berufe. Im zweiten Teil muss der Patient innerhalb einer Minute möglichst viele Wörter aufzählen, die mit einem zuvor genannten Buchstaben anfangen. Dabei dürfen Nomen, Verben und Adjektive genannt werden. Eigennamen werden nicht mitgezählt. Vor der jeweiligen Aufgabe bekommt der Patient ein Beispiel genannt, um sicherzugehen, dass er die Anweisungen verstanden hat. Zum Schluss wird die Anzahl der genannten Wörter festgestellt. Um einen Lerneffekt auszuschließen, werden für die prä- und postoperative Testung unterschiedliche Kategorien und Buchstaben verwendet (22).

Nach Spreen und Benton (1969) ist eine Verschlechterung in diesem Test ein Hinweis auf eine unspezifische Hirnverletzung. Schlechte Ergebnisse können jedoch auch auf eine Störung der Exekutivfunktion und somit eine frontale Hirnschädigung hinweisen (16, 18-20). Ein Patient mit einer ausgeprägten Antriebsminderung neigt dazu nur oberflächlich zu arbeiten und aufzugeben, sobald es schwieriger wird. Leichtere Antriebsminderungen werden durch die Motivation durch den Prüfer verdeckt (22).

### *2.2.3 Auditory Verbal Learning Test (AVLT):*

Der Auditory Verbal Learning Test (AVLT) prüft die verbale Lernfähigkeit und Gedächtnisleistung des Patienten (18, 22).

Dem Patienten wird eine Wortliste mit zehn alltäglichen Begriffen vorgelegt. Die Liste soll laut vorgelesen werden und der Patient soll sich die Wörter merken. Die Wörter sollen im Anschluss aus dem Gedächtnis wiedergegeben werden. Die Reihenfolge der Wörter spielt dabei keine Rolle. Dieses Vorgehen wird noch zweimal wiederholt. Nach zehn Minuten wird der Patient erneut aufgefordert, die Wörter aus dem Gedächtnis aufzuzählen. Diesmal wird die Liste nicht erneut gelesen. Die Summe der pro Durchgang richtig erinnerten Wörter ergibt den Punktwert. Nach weiteren zehn Minuten werden dem Probanden 20 Wörter gezeigt. Zehn dieser Wörter sind bereits aus der Gedächtnisliste bekannt und zehn Wörter sind neu. Der Proband soll mit „ja“ oder „nein“ angeben, ob die Wörter in der Merkliste waren. Die richtigen Antworten werden zum Punktwert zusammengezählt. Durch die Verwendung einer anderen Wortliste im Wiederholungstest wird ein Lerneffekt vermieden (18, 22).

Der ursprüngliche Test von Rey (1941) beinhaltet eine Wortliste mit 15 Wörtern. Die hier verwendete Version mit zehn Worten pro Liste geht auf Morris (1989) zurück und ist für Patienten mit Gedächtnisschwierigkeiten gedacht, wenn überwiegend alte Probanden zu erwarten sind. Diese Version ist besser geeignet, da Patienten, die am Herzen operiert werden, in der Regel älter sind.

Einerseits wird die Gedächtnisspanne, die Zahl der Elemente, die im Arbeitsgedächtnis behalten werden, getestet. Andererseits wird das Lernen und Abrufen des Gelernten, sowie das Wiedererkennen des Gelernten geprüft (18, 22). Auffälligkeiten sind in diesem Test bei unspezifischen Hirnschäden, Demenz und Amnesie zu erwarten. Die Testergebnisse werden als sensitiv mit hoher klinischer Brauchbarkeit beschrieben (18).

### *2.2.4 Digit Span Test (DST):*

Der Digit Span Test (DST) ist ein Untertest aus der Wechsler-Memory-Scale und misst die Aufmerksamkeitsspanne und das auditorische Kurzzeitgedächtnis (17-18, 20, 22).

Der DST besteht aus zwei Teilen. Im ersten Teil wird dem Proband eine Zahlenreihe vorgesagt, die er wiederholen soll. Begonnen wird mit drei Ziffern pro Zahlenreihe. Die maximale Länge beträgt neun Ziffern. Es werden jeweils zwei Zahlenreihen in

jeder Länge geprüft. Wenn ein Proband bei beiden Durchgängen einer Zahlenreihe versagt, wird die Aufgabe beendet. Die Punkte werden aus der Summe der richtig nachgesprochenen Zahlenreihen gebildet. Im zweiten Teil des Tests soll der Proband die ihm genannte Zahlenreihe rückwärts wiederholen. Begonnen wird mit zwei Ziffern pro Reihe und es werden auch wieder zwei Zahlenreihen pro Länge geprüft. Die längste Zahlenreihe in diesem Teil hat acht Ziffern. Die Abbruchkriterien und Punktevergabe erfolgen wie im ersten Teil der Aufgabe. Vor jedem Teil bekommt der Proband ein Beispiel genannt, um die Aufgabe zu verdeutlichen.

Eine Gedächtnisspanne von fünf bis neun Begriffen entspricht dabei der Norm (21). Laut Wielkiewicz (1990) wird außerdem die Ablenkbarkeit getestet, weil gerade im zweiten Teil das Arbeitsgedächtnis gebraucht wird. Zudem soll der Test sensibel gegenüber Alterungseffekten sein (21).

#### *2.2.5 Symbol Digit Test (SDT):*

Dieser Test ist ein Untertest aus der Wechsler-Intelligence-Scale. Getestet wird die Konzentration und die Planungs- und Exekutivfunktion (17, 22).

Beim Symbol Digit Test (SDT) erhält der Proband eine Tabelle, in der den Zahlen eins bis neun jeweils ein Symbol zugeordnet ist. Eine weitere Tabelle darunter enthält mehrere Zahlenreihen. Der Patient soll jeder Zahl das entsprechende Symbol zuordnen und darunter schreiben. Die ersten sieben Ziffern sind zum Erklären und Üben. Danach hat der Patient 90 Sekunden Zeit, so viele Kästchen wie möglich der Reihe nach auszufüllen. Für jedes richtig zugeordnete Symbol gibt es einen Punkt. Die maximale Punktzahl beträgt 93.

Der SDT ist sensibel gegenüber unspezifischen Hirnschäden und Alterungseffekten (22).

#### *2.3 Durchführung:*

Das Studienvorhaben wurde von der Ethikkommission der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel geprüft und genehmigt. Es wurden insgesamt 35 Patienten in die Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden elektiv und unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zwischen März und November 2008 am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, am Herzen operiert.

Patienten mit Erkrankungen des zentralen Nervensystems, psychiatrischen Erkrankungen, Einnahme von Tranquilizern oder antipsychotischer Medikation, Drogenab-

hängigkeit, visuellen, auditorischen oder motorischen Behinderungen, Analphabetismus oder ungenügenden Deutschkenntnissen wurden nicht in die Studie aufgenommen. Eine Demenz wurde mit dem Mini-Mental-State-Test (MMST) ausgeschlossen. Bei einem Punktwerte unter 24 im MMST wurde von einer Demenz ausgegangen.

Die Patienten wurden spätestens am Tag vor der Operation mündlich und schriftlich über die Studie, deren Ziele und Durchführung aufgeklärt. Nach schriftlicher Einverständniserklärung wurden die kognitiven Tests durchgeführt. Die Testreihe beinhaltete den Trail Making Test (TMT), den Symbol Digit Test (SDT), Ray's Auditory Verbal Learning Test (AVLT), den Verbal Fluency Test (VFT) und den Digit Span Test (DST). Die Testreihe wurde am fünften Tag nach der Operation wiederholt. Bei einem Abfall der Testergebnisse um mehr als 20 % im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen wurde ein Test als auffällig gewertet. Zur Quantifizierung wurde das Ausmaß der POCD als die Anzahl der auffälligen Tests definiert und für jeden Patienten individuell bestimmt. Klinisch relevante POCD wurden als das Vorliegen von zwei oder mehr auffälligen Testergebnissen definiert. Demnach haben Patienten ohne oder mit einem auffälligen Testergebnis kein relevantes POCD.

Zur Narkosevorbereitung erhielten die Patienten 30 Minuten vor Abruf in den Operationssaal 7,5 mg Midazolam per os. Im Vorbereitungsraum wurden ein EKG und ein Pulsoxymeter zur Überwachung angebracht. Die Optode des Nah-Infrarot-Spektrometers wurde links frontal auf der Stirn angebracht und die Ausgangswerte wurden gemessen (NIRO 300 Spectrometer Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu City, Japan). Danach wurde unter lokaler Betäubung eine Kanüle in die Arteria radialis gelegt, um kontinuierlich den arteriellen Blutdruck messen zu können.

Die Narkoseeinleitung erfolgte durch die intravenöse Gabe von Propofol ( $1,5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht) und Sufentanil ( $0,8 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht). Zur Relaxierung wurde Rocuronium ( $0,6 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1}$  Körpergewicht) intravenös verwendet. Es folgten die endotracheale Intubation und maschinelle Beatmung. Nach der Intubation wurde ein zentraler Venenkatheter zur Messung des zentralvenösen Drucks und zur Medikamentengabe in die Vena jugularis, eine Magensonde oder bei Herzklappenersatz eine Ultraschallsonde zur transösophagealen Echokardiographie in den Ösophagus gelegt. Außerdem wurden ein Blasenkatheter mit Temperatursonde und eine nasale Temperatursonde gelegt.

Die Narkose wurde mit Sevofluran (end-tidal 1,5 - 1,7 %) und Sufentanil ( $1 \text{ } \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ) aufrechterhalten. Der Blutdruck wurde bei Bedarf mit Noradrenalin (0,01 - 0,1

$\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) im Normbereich gehalten. Die Patienten wurden auf 32 °C - 34 °C gekühlt.

Nach Eröffnen des Thorax wurden Kanülen für die HLM in der Aorta ascendens und im rechten Vorhof platziert. Die HLM wurde mit einer Priminglösung aus 1.000 ml Ringer-Laktat-Lösung, 500 ml Hydroxyethylstärke 6 %, 200 ml Mannitol 15 % und 10.000 IE Heparin gefüllt. Die ACT (activated clotting time) wurde vor Beginn des CPB mittels intravenöser Heparininjektion (300 IE/kg) über 400 Sekunden angehoben. Die HLM wurde mit einem Fluss von  $2,5 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$  gestartet. Im Verlauf des CPB wurde der mittlere arterielle Druck bei 60 bis 70 mmHg gehalten. Dazu wurde der Fluss der HLM bis maximal  $5,6 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$  gesteigert. Außerdem wurde der mittlere arterielle Druck, wenn nötig, durch die intravenöse Gabe von Noradrenalin (0,01 - 0,1  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) oder Nitroglycerin (0,5 - 5  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) korrigiert. Die durchgeführten Blutgasanalysen waren nicht temperaturkorrigiert ( $\alpha$ -stat).

Während des CPB und bis zehn Minuten nach Beendigung des CPB wurde kontinuierlich die  $\text{cSO}_2$  gemessen. Eine Intervention wurde indiziert, wenn die  $\text{cSO}_2$  unter 80 % des Ausgangswertes, oder absolut unter 55 % fiel. Als Interventionen wurden Überprüfung der Kopflagerung (um Rotationen des Kopfes zu korrigieren), Anheben des arteriellen Kohlendioxid-Partialdruckes auf über 40 mmHg, Anheben des mittleren arteriellen Drucks über 60 mmHg oder Anhebung des Hämatokrits mittels Gabe von Erythrozytenkonzentraten auf über 25 % festgelegt.

#### *2.4 Statistik:*

Die statistische Auswertung der Daten wurde mit der Software Graph Pad Prism 5.0 (GraphPad Software, San Diego, USA) und einer Onlinesoftware (Wessa, P. (2009) Free Statistics Software, Office for Research Development and Education, version 1.1.23-r4, URL <http://www.wessa.net/>) durchgeführt.

Zur explorativen Analyse der Korrelation diskreter Daten mit stetigen Daten wurde Kendalls Tau Test verwendet.

Um die Sensitivität und die Spezifität eines neuen  $\text{cSO}_2$ -Grenzwertes explorativ zu berechnen, wurde die Receiver Operator Characteristic (ROC) Statistik benutzt.

Eine Bonferroni-Korrektur, welche bei Mehrfachtestungen nötig ist, um die Irrtumswahrscheinlichkeit anzupassen und falsch positive Ergebnisse (Fehler 1. Art) zu vermeiden, wurde bei der explorativen Analyse der Daten nicht durchgeführt.



Abbildung 1: NIRO 300

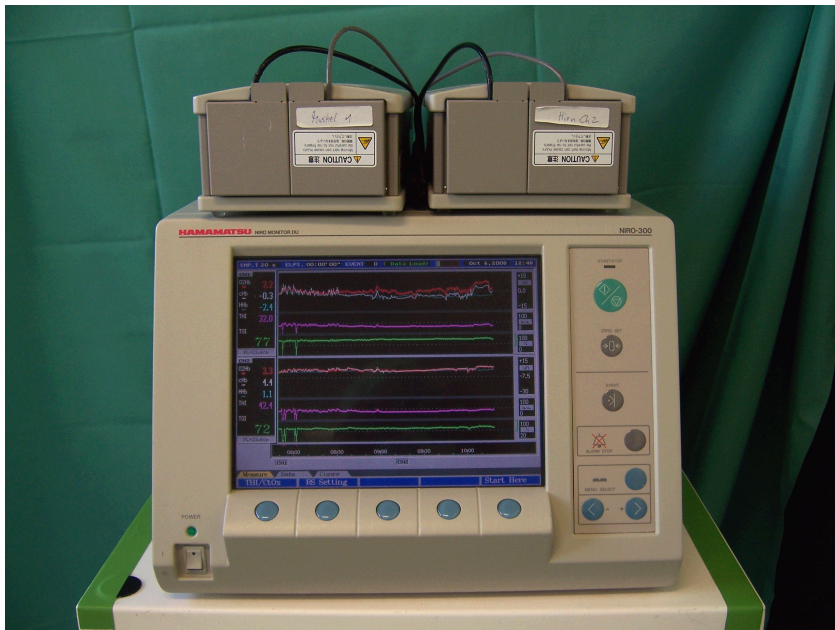


Abb. 1: Das in der Studie verwendete Nah Infrarot Spektrometer NIRO 300 (Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu City, Japan)

Abbildung 2: Prinzip der räumlichen Auflösung der Nah Infrarot Spektroskopie (NIRS)

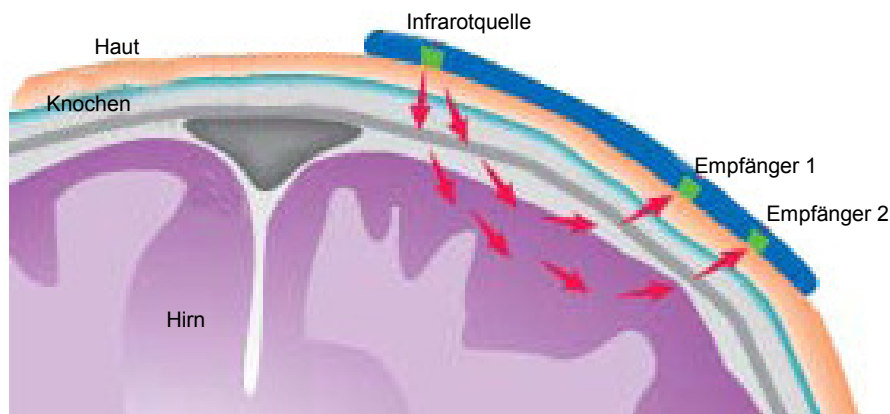


Abb. 2: Das Prinzip der räumlichen Auflösung dient der Trennung von oberflächlichen NIRS-Signalen von den interessierenden NIRS-Signalen aus dem Gehirngewebe. Die gemessenen Photonen haben je nach Abstand des Empfängers zur Infrarotquelle unterschiedlich tiefe Gewebeschichten durchlaufen. Das oberflächliche Signal (Empfänger 1) kann mittels Subtraktionsalgorithmus eliminiert werden.  
(modifiziert nach <http://www.somanetics.com/our-technology/nirs-technology>)

### 3. Ergebnisse:

#### 3.1 *Demographie:*

In dieser Studie wurden insgesamt 35 Patienten untersucht. Die demographischen Daten sind in Tabelle 1 dargestellt. Das Narkoserisiko wurde nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) eingeschätzt. ASA II entspricht hierbei einem Patienten mit leichten Erkrankungen, der in seiner Leistung nicht eingeschränkt ist. ASA III bedeutet, dass der Patient schwere Erkrankungen mit Leistungseinschränkungen hat.

Die Anzahlen der Hauptdiagnosen, die zur Operation geführt haben, sind in Tabelle 2 dargestellt. Die durchgeführten Operationen sind mit der jeweiligen Anzahl in Tabelle 3 aufgeführt. Tabelle 4 zeigt die Nebendiagnosen des Patientenkollektivs. Die Daten zur Medikation der Patienten sind in Tabelle 5 dargestellt.

#### 3.2. *Intraoperativer Verlauf der cSO<sub>2</sub>:*

Bei keinem der untersuchten Patienten gab es klinisch relevante intraoperative cSO<sub>2</sub>-Abfälle (Abb. 3). Dies bedeutet, dass die cSO<sub>2</sub> während der Operation nicht unter 80 % des Ausgangswertes, beziehungsweise nicht unter 55 % absolut gefallen ist. Die berechnete relative Untergrenze (80 % vom Ausgangswert) war bei den untersuchten Patienten 56 % ± 3 (Mittelwert (MW) ± Standardabweichung (SD)).

Der Ausgangswert vor Narkoseeinleitung betrug 69 % ± 5 (MW ± SD; n = 35). Nach der Narkoseeinleitung war die cSO<sub>2</sub> 71 % ± 7 (MW ± SD; n = 35). Zu Beginn des CPB betrug die cSO<sub>2</sub> 71 % ± 6 (MW ± SD; n = 35), nach 30 Minuten Bypassdauer 69 % ± 6 (MW ± SD; n = 35), nach 60 Minuten Bypassdauer 69 % ± 6 (MW ± SD; n = 31), nach 90 Minuten Bypassdauer 68 % ± 6 (MW ± SD; n = 27), 120 Minuten nach Bypassbeginn 69 % ± 6 (MW ± SD; n = 18) und nach Beendigung des CPB 76 % ± 6 (MW ± SD; n = 35). Die minimale cSO<sub>2</sub> während der gesamten Bypasszeit lag bei 66 % ± 5 (MW ± SD; n = 35).

### *3.3 Inzidenz und Schwere von POCD:*

Postoperativ hatte kein Patient fokale neurologische Schäden oder schwere kognitive Defizite. Bei zehn der 35 Patienten gab es postoperativ in keinem neurokognitiven Test klinisch relevante Ergebnisse unter 20 % der präoperativen Testung. Dies entspricht 28 % der untersuchten Patienten. Postoperativ schlechtere Ergebnisse in einem Test hatten ebenfalls zehn (28 %) der untersuchten Patienten. Damit liegt bei diesen Patienten nach den Kriterien für kognitive Defizite jedoch noch kein POCD vor.

15 der untersuchten Patienten, also 43 %, litten an klinisch relevanten POCD entsprechend der Kriterien für kognitive Defizite. Das heißt, dass bei diesen 15 Patienten die postoperativen Testergebnisse bei zwei oder mehr Tests um mehr als 20 % schlechter waren, als die Testergebnisse vor der Operation.

Sechs Patienten (17 %) hatten in zwei Tests auffällige Ergebnisse. Bei sieben Patienten (20 %) waren es drei schlechtere Tests und bei zwei Patienten (6 %) waren vier der fünf Tests auffällig.

Schlechtere Ergebnisse in allen fünf Tests hatte keiner der untersuchten Patienten (Abb. 4). Die Inzidenz der Schwere der beobachteten POCD war normalverteilt (D'Agostino Pearson Normalitätstest).

### *3.4 Korrelationsuntersuchungen und Schwellenwertbestimmung:*

Wie die Abbildung 5 zeigt besteht zwischen der niedrigsten  $cSO_2$  während des CPB und den POCD eine Korrelation ( $p = 0,015$ ). Demnach treten mehr beziehungsweise schwerere POCD auf, je niedriger die minimale  $cSO_2$  während des CPB ist, obwohl die  $cSO_2$  während der gesamten Bypasszeit bei keinem Patienten unter die festgelegten Schwellenwerte gefallen ist.

Um zwischen Patienten mit und ohne POCD zu unterscheiden, wurde mittels ROC-Analyse ein absoluter Grenzwert von 65 % für die  $cSO_2$  ermittelt ( $p = 0,032$ ; AUC = 0,71; Abb. 6). Die Sensitivität für diesen Schwellenwert beträgt 87 % und die Spezifität 65 %.

Die  $cSO_2$  korreliert auch zu Beginn des CPB ( $p = 0,017$ ), nach 30 Minuten Bypassdauer ( $p = 0,027$ ), nach 60 Minuten CPB ( $p = 0,016$ ) und 90 Minuten nach Beginn des CPB ( $p = 0,004$ ) mit den POCD. Niedrige  $cSO_2$ -Werte während des CPB sind

also mit postoperativ schlechteren Testergebnissen in den neurokognitiven Tests assoziiert.

Wenn man die Korrelation der POCD mit den  $cSO_2$ -Ausgangswerten vor Narkoseeinleitung untersucht, findet sich keine signifikante Assoziation ( $p = 0,1$ ).

Eine Korrelation findet sich jedoch bei dem Vergleich des Patientenalters mit den  $cSO_2$ -Ausgangswerten vor der Narkoseeinleitung ( $p = 0,012$ ; Abb. 7). Ältere Patienten hatten demnach niedrigere  $cSO_2$ -Ausgangswerten als jüngere. Bei weiterer Analyse zeigt sich auch ein Trend hinsichtlich einer Korrelation zwischen Patientenalter und Häufigkeit und Schwere der POCD ( $p = 0,056$ ), sowie zwischen Patientenalter und minimaler  $cSO_2$  während des CPB ( $p = 0,063$ ). Je älter die Patienten sind, desto niedriger sind die niedrigsten  $cSO_2$ -Werte während des CPB und desto häufiger treten POCD auf.

Eine weitere tendenziell positive Assoziation bestand zwischen der  $cSO_2$  zu Beginn des CPB und dem Hämatokrit zu Beginn des CPB ( $p = 0,062$ ). Patienten mit niedrigem Hämatokrit hatten demnach niedrigere  $cSO_2$ -Werte.

Tabelle 1: Demographische Daten

|  |             |
|--|-------------|
| Alter (Jahre, MW $\pm$ SD)             | 67 $\pm$ 11 |
| Geschlecht: männlich (n)               | 25          |
| weiblich (n)                           | 10          |
| Gewicht (kg, MW $\pm$ SD)              | 77 $\pm$ 11 |
| Größe (cm, MW $\pm$ SD)                | 173 $\pm$ 8 |
| BMI (kg·m <sup>-2</sup> , MW $\pm$ SD) | 26 $\pm$ 3  |
| ASA II (n)                             | 4           |
| ASA III (n)                            | 31          |

Tabelle 1: Übersicht über die Demographie des Patientenkollektivs. Angegeben ist der Mittelwert (MW) und die Standardabweichung (SD) des Alters, des Gewichts, der Größe, und des Body Mass Index (BMI), sowie die Anzahl (n) der weiblichen und männlichen Patienten. Außerdem ist die Einschätzung des Narkoserisikos nach der Klassifikation der American Society of Anesthesiologists (ASA) mit der jeweiligen Patientenanzahl (n) angegeben, wobei ASA II einem Patienten mit leichten Erkrankungen und ASA III einem Patienten mit schweren Erkrankungen entspricht.

Tabelle 2: Hauptdiagnosen

| <u>Hauptdiagnose:</u>           | <u>Anzahl der Patienten (n):</u> |
|---------------------------------|----------------------------------|
| Koronare Herzkrankheit (KHK)    | 19                               |
| Aortenklappenstenose (AKS)      | 3                                |
| KHK + MKI                       | 3                                |
| KHK + AKS                       | 3                                |
| Aortenklappeninsuffizienz (AKI) | 2                                |
| Mitralklappeninsuffizienz (MKI) | 2                                |
| AKI + Ascendensaneurysma        | 2                                |
| KHK + AKI                       | 1                                |

Tabelle 2: Angaben zur Anzahl (n) der Patienten mit der Hauptdiagnose koronare Herzkrankheit (KHK), Aortenklappenstenose (AKS), Aortenklappeninsuffizienz (AKI), Mitralklappeninsuffizienz (MKI), Aneurysma der Aorta ascendens, sowie von kombinierten Vitien.

Tabelle 3: Operationen

| <u>Operation:</u>              | <u>Anzahl der Patienten (n):</u> |
|--------------------------------|----------------------------------|
| Koronare Bypassoperation (ACB) | 16                               |
| AKE + ACB                      | 6                                |
| Aortenklappenersatz (AKE)      | 4                                |
| MKE + ACB                      | 3                                |
| Mitralklappenersatz (MKE)      | 2                                |
| Re-ACB                         | 2                                |
| Ascendensersatz + AKE          | 2                                |

Tabelle 3: Angaben zur Anzahl (n) der Patienten, bei denen eine koronare Bypassoperation (ACB), eine wiederholte koronare Bypassoperation (Re-ACB), ein Aortenklappenersatz (AKE), ein Mitralklappenersatz (MKE), ein Ersatz der Aorta ascendens oder eine kombinierte Operation durchgeführt wurde.

Tabelle 4: Nebendiagnosen

| <u>Nebendiagnose:</u>               | <u>Anzahl der Patienten (n):</u> |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| Hypertonus                          | 27                               |
| Hyperlipidämie                      | 17                               |
| Diabetes mellitus                   | 6                                |
| Adipositas                          | 6                                |
| Nikotinabusus                       | 6                                |
| Stenose der Arteria carotis interna | 3                                |
| Klappenfehler                       | 2                                |
| Koronare Herzkrankheit (KHK)        | 1                                |
| Alkoholabusus                       | 1                                |

Tabelle 4: Übersicht über die Nebendiagnosen der Patienten. Angegeben ist jeweils die Anzahl (n) der Patienten mit entsprechender Nebendiagnose.

Tabelle 5: Medikation

| <u>Medikament:</u>             | <u>Anzahl der Patienten (n):</u> |
|--------------------------------|----------------------------------|
| β-Blocker                      | 26                               |
| ACE-Hemmer                     | 19                               |
| Statine                        | 17                               |
| ASS                            | 17                               |
| Ca <sup>2+</sup> -Kanalblocker | 6                                |
| Thrombozytenaggregationshemmer | 6                                |
| Nitrate                        | 3                                |
| AT1-Antagonisten               | 2                                |
| Insulin                        | 2                                |
| Orale Antidiabetika            | 1                                |

Tabelle 5: Übersicht über die Medikation der Patienten. Angegeben ist jeweils die Anzahl (n) der Patienten, die das entsprechende Medikament eingenommen haben.



Abbildung 3:  $cSO_2$  (%) während des CPB

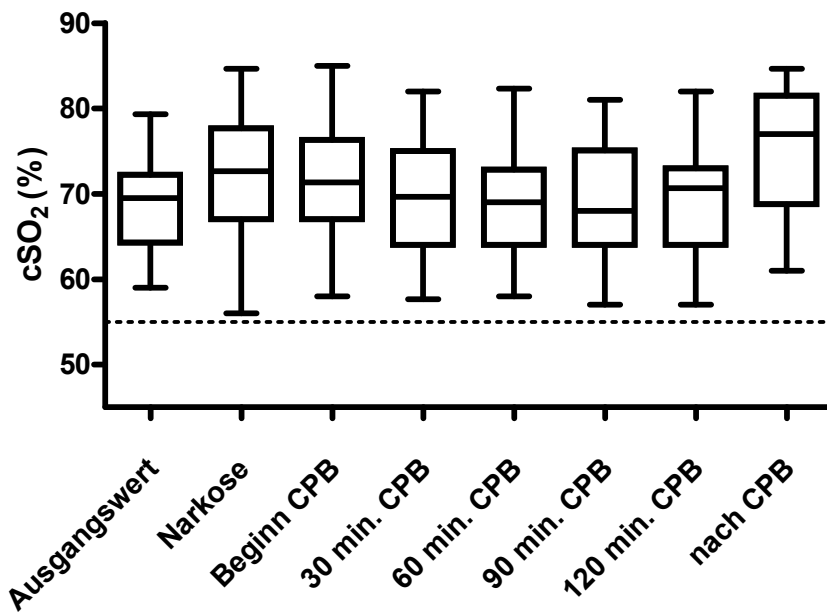


Abb. 3: Cerebrale Sauerstoffsättigung ( $cSO_2$ ) vor der Narkoseeinleitung (Ausgangswert), während der Narkose vor dem kardiopulmonalen Bypass (Narkose), während des kardiopulmonalen Bypasses (Beginn - 120 min. CPB) und während der Narkose nach dem kardiopulmonalen Bypass (nach CPB). Die gestrichelte Linie zeigt die Interventionsschwelle bei einer absoluten  $cSO_2$  von 55 %. Die Daten sind als Median, 25./75. Perzentile und Spannweite dargestellt.

Abbildung 4: Inzidenz und Schwere der POCD

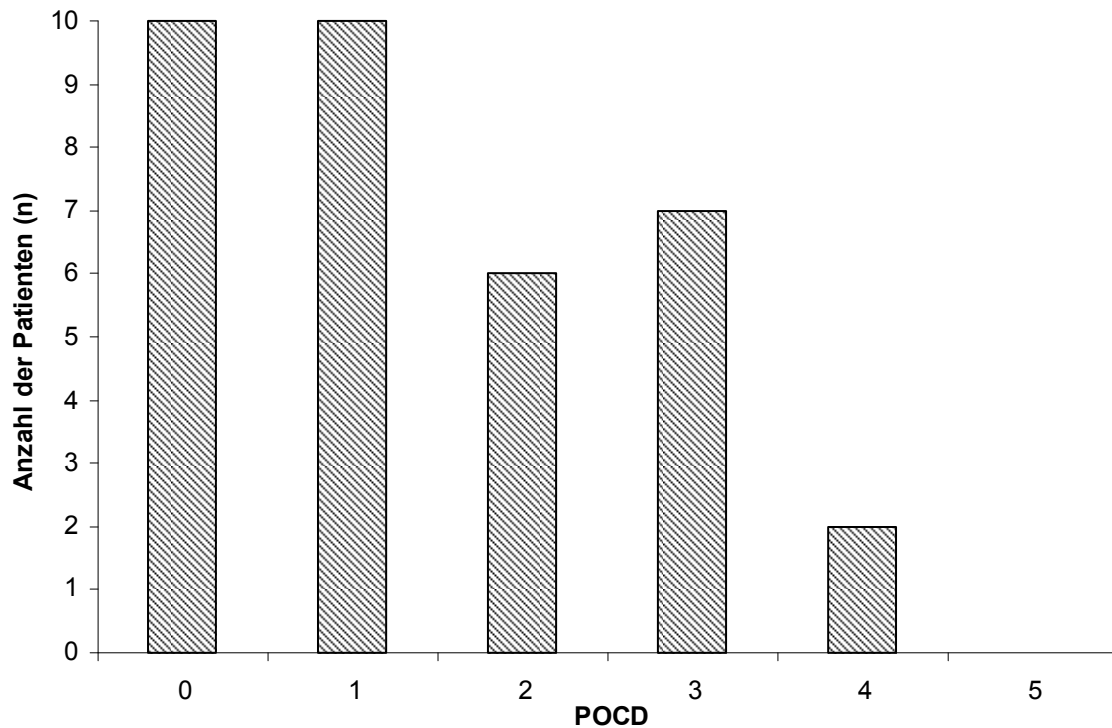


Abb. 4: Inzidenz und Schwere der postoperativen kognitiven Defizite (POCD) nach Herzoperationen mit kardiopulmonalem Bypass bei 35 Patienten. POCD wurden definiert als Anzahl der Tests, die postoperativ mehr als 20 % schlechter waren als präoperativ. Die Testbatterie bestehend aus fünf Untertests wurde ein Tag vor und fünf Tage nach der Operation durchgeführt.

Abbildung 5: Korrelation der POCD mit der niedrigsten  $cSO_2$  im CPB

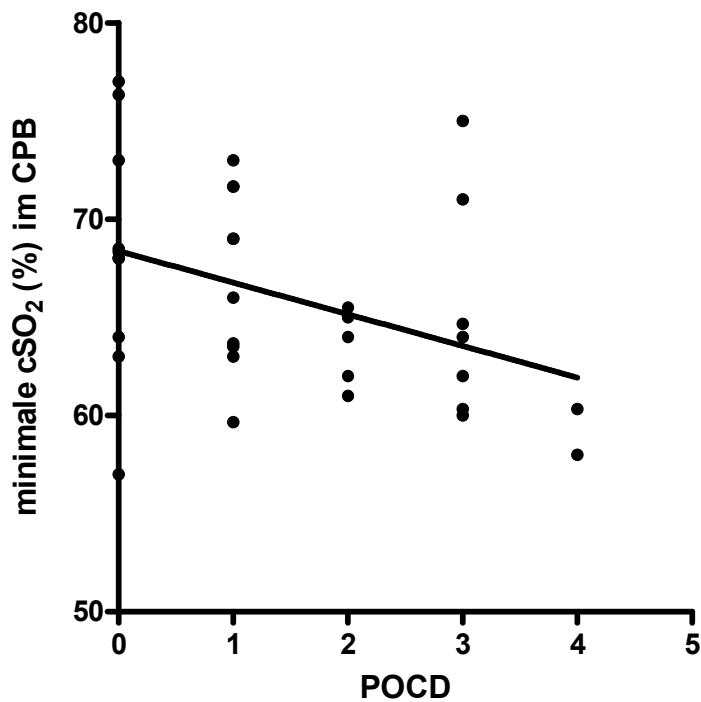


Abb. 5: Korrelation von Inzidenz und Schwere der postoperativen kognitiven Defizite (POCD) mit der niedrigsten cerebralen Sauerstoffsättigung (min.  $cSO_2$ ) während des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) ( $p = 0,015$ ). POCD wurden quantifiziert als Anzahl der Tests, die postoperativ mehr als 20 % schlechter waren als präoperativ. Die Testbatterie bestehend aus fünf Untertests wurde ein Tag vor und fünf Tage nach der Operation durchgeführt.

Abbildung 6: ROC-Kurve der absoluten cSO<sub>2</sub>-Schwelle von 65 %

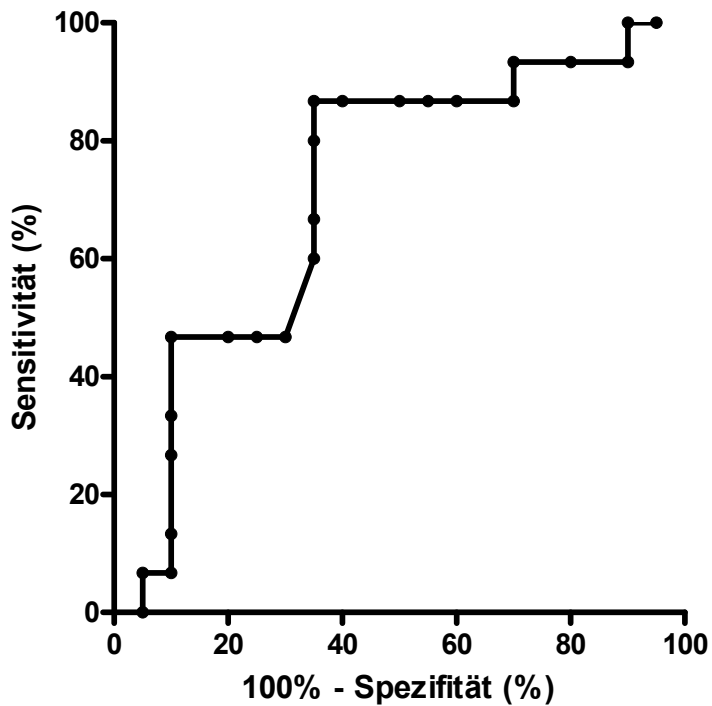


Abb. 6: Receiver Operator Characteristic (ROC) Kurve für den absoluten Grenzwert für die cerebrale Sauerstoffsättigung (cSO<sub>2</sub>) von 65 % während des kardiopulmonalen Bypasses. Der Grenzwert ermöglicht die Unterscheidung zwischen Patienten mit postoperativen kognitiven Defiziten und Patienten ohne postoperative kognitive Defizite mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 65 % ( $p = 0,032$ ; AUC = 0,71).

Abbildung 7: Korrelation des Patientenalters mit den cSO<sub>2</sub>-Ausgangswerten

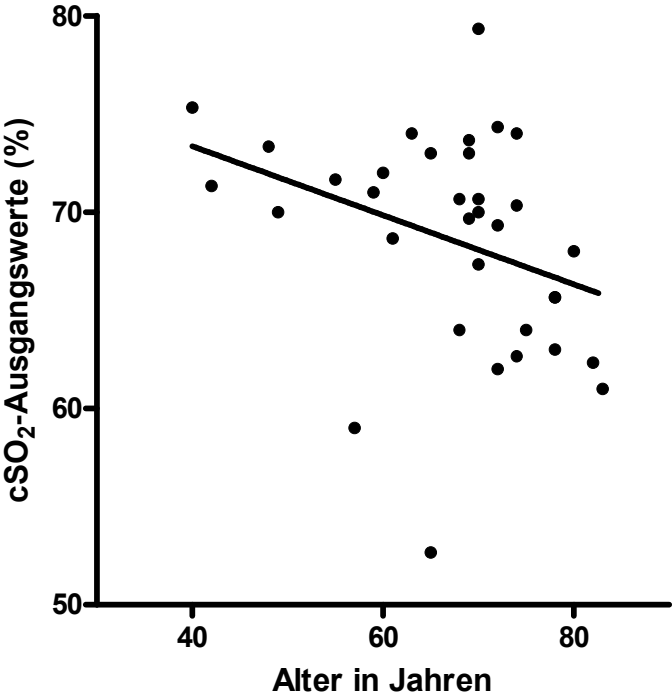


Abb. 7: Korrelation des Patientenalters mit den Ausgangswerten der cerebralen Sauerstoffsättigung (cSO<sub>2</sub>) vor der Narkoseeinleitung (p = 0,012).

## 4. Diskussion:

### *4.1 Ergebnisse:*

Die Hauptergebnisse der Studie sind:

1. Bei 43 % der Patienten wurden relevante postoperative Einschränkungen der kognitiven Funktion beobachtet, obwohl die vorgegebenen Grenzwerte für die  $cSO_2$  von 80 % der vor Narkoseeinleitung gemessenen Ausgangswerte beziehungsweise der Absolutwert von 55 % nicht unterschritten wurden.
2. Das Auftreten von POCD korreliert tendenziell mit der niedrigsten  $cSO_2$  während des CPB.
3. Ein Grenzwert von 65 % für die  $cSO_2$  während des CPB unterscheidet zwischen Patienten mit POCD und Patienten ohne POCD.

Postoperativ nachlassende kognitive Leistungsfähigkeit kann die Lebensqualität negativ beeinflussen und zu Beeinträchtigungen im Alltag führen. Als ein Auslöser für POCD wird der Abfall der intraoperativen  $cSO_2$  angesehen (11). Die NIRS ist eine Möglichkeit die  $cSO_2$  intraoperativ zu überwachen. Um die postoperativen kognitiven Ergebnisse zu verbessern, kann die  $cSO_2$  bei Abfällen durch Interventionen angehoben werden.

Das Auftreten von POCD nach Herzoperationen mit CPB wird in anderen Studien bei 41 % bis 53 % der Patienten beobachtet (4-5, 15). In dieser Studie traten POCD bei 43 % der untersuchten Patienten auf, obwohl ein Abfall der  $cSO_2$  während des CPB unter 80 % der Ausgangswerte und unter 55 % absolut verhindert wurde. Da die Art der Operation keinen signifikanten Einfluss auf das Auftreten von POCD hatte ( $p = 0,723$ ), scheinen die gewählten Grenzen für die  $cSO_2$  also nicht auszureichen, um die Inzidenz von POCD zu senken. Ein weiterer Hinweis ist, dass die  $cSO_2$  zu den untersuchten Zeitpunkten Bypassbeginn, 30 Minuten CPB, 60 Minuten CPB und 90 Minuten CPB mit dem Auftreten von POCD tendenziell korreliert. Die Korrelation der niedrigsten  $cSO_2$  während des CPB mit Inzidenz und Schwere der POCD trotz Einhalten der Grenzwerte anderer Studien deutet darauf hin, dass die Interventionsgrenze bezüglich der POCD eventuell höher angesetzt werden muss.

Die in dieser Studie explorativ durchgeführte ROC-Analyse zeigt, dass die absolute Schwelle von 65 % für die  $cSO_2$  während des CPB mit einer Spezifität von 65 % und

einer Sensitivität von 87 % zwischen Patienten mit POCD und Patienten ohne POCD unterscheiden kann. Die mit NIRS gemessene  $cSO_2$  repräsentiert überwiegend die venöse  $cSO_2$  (15). Da die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff durch Kühlen steigt, ist die venöse Sauerstoffsättigung ( $vSO_2$ ) von der Körpertemperatur abhängig. Bei 37 °C wird eine  $vSO_2$  von 50 % als unterste Grenze angesehen, um eine Hypoxie mit Folgeschäden im Hirngewebe zu vermeiden. Bei 34 °C wird jedoch wegen der Temperaturabhängigkeit der Hämoglobinbindung zum Sauerstoff eine  $vSO_2$  von 62 % als unterer Grenzwert für sicher gehalten (23). Diese Grenzwerte stimmen mit dem in dieser Studie gefundenen Grenzwert für die  $cSO_2$  von 65 % überein, da die Patienten auf 32 °C - 34 °C gekühlt wurden.

Es muss berücksichtigt werden, dass nicht alle Ursachen für POCD durch die Überwachung der  $cSO_2$  mittels NIRS erkannt und verhindert werden können. So können andere schädigende Faktoren, wie gasförmige oder feste Embolien, der Überwachung durch NIRS entgehen. Der Zusammenhang zwischen der Mikroemboliebelastung und POCD wird in der Literatur zwar unterschiedlich eingeschätzt (24-27). Trotzdem wird bei allen Patienten ein Filter im arteriellen Schenkel der HLM empfohlen, um die embolische Belastung zu reduzieren (26, 28).

Ein weiterer Aspekt, der den neurologischen Status nach einer Operation mit HLM beeinflusst, ist die systemische Entzündungsreaktion, die durch den CPB getriggert wird (29). Es wurden proinflammatorische Gene identifiziert, deren genetische Polymorphismen mit POCD assoziiert sind. Die Gene für CRP und IL-6 beinhalten die bedeutendsten Polymorphismen (30-31). Die Polymorphismen des APO-E-Gens könnten ein weiterer Einflussfaktor sein (32). Dies konnte jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden (33-34). Um die systemische Inflammationsreaktion zu reduzieren, wird empfohlen, die Oberfläche der HLM zu minimieren und biokompatible Oberflächen zu verwenden (28, 35).

Kühlung während des CPB bewirkt längere Toleranz einer cerebralen Hypoperfusion (28, 36-37). Entsprechend kann eine insuffiziente Kühlung Schäden verschlimmern. Auch Hyperthermie durch zu schnelles Aufwärmen verschlechtert bei neurologischen Schäden das klinische Ergebnis (38-39). Beim Aufwärmen mithilfe der HLM ist deswegen darauf zu achten, dass die Temperatur des arteriellen Schenkels nicht über 37 °C liegt (28).

Weitere Empfehlungen, um die neurologischen Schäden nach CPB zu verhindern oder zu minimieren, sind eine Reduktion der Priminglösung für die HLM, um die Hä-

modilution zu minimieren und weniger Fremdblut zu benötigen sowie den Blutzucker im Normbereich zu halten, da eine Hyperglykämie ischämische neuronale Schäden verschlimmert. Außerdem sollte darauf geachtet werden, dass eine leichte Hyperkapnie besteht (28, 39).

Risikofaktoren für die Genese von POCD sind multifaktoriell und interindividuell unterschiedlich ausgeprägt (40). Anhand von Tiermodellen konnte gezeigt werden, dass die Addition von negativen Effekten für die neurologischen Schäden verantwortlich ist (36).

Weitere prospektive Studien könnten zeigen, ob höhere Interventionsschwellen bei der  $cSO_2$  die Inzidenz von POCD senken können.

In dieser Studie wurden weitere Hinweise auf Korrelationen gefunden, die nicht Teil der primären Fragestellung waren. Sie können jedoch dazu dienen, Hypothesen für weitere Studien zu generieren.

Den Einfluss des Patientenalters auf das postoperative neurokognitive Ergebnis haben auch andere Autoren bereits beschrieben (1, 36, 41). Als wichtigster Grund für diese Assoziation wird die bei älteren Patienten höhere Zahl an Begleiterkrankungen gesehen. Dadurch stellen ältere Patienten eine Gruppe mit erhöhtem Risiko für neuronale Schäden dar (8). Die erhöhte Zahl an Begleiterkrankungen mag auch ein Grund für die Korrelation des Patientenalters mit den  $cSO_2$ -Ausgangswerten vor der Narkoseeinleitung und der möglicherweise bestehenden Korrelation des Patientenalters mit der minimalen  $cSO_2$  im CPB sein. Über den tatsächlichen Einfluss des Patientenalters auf die  $cSO_2$  finden sich jedoch widersprüchliche Angaben in der Literatur (13). Der Einfluss des Hämatokrits auf die mit NIRS gemessenen Werte der  $cSO_2$  wurde auch in anderen Studien nachgewiesen (13). Dies findet sich auch in Empfehlungen zur extrakorporalen Zirkulation wieder. Um eine Hämodilution zu vermeiden, soll möglichst wenig Priminglösung verwendet werden (28, 35).

Der Einsatz von NIRS kann ein nützliches und effektives Mittel sein, um Komplikationen und damit verbundene Kosten zu reduzieren. Retrospektiv wurde ausgerechnet, dass man durch die Überwachung der  $cSO_2$  mit der NIRS-Technik messbar Kosten sparen kann. Dies liegt unter anderem daran, dass weniger Folgekosten durch schwere Komplikationen entstehen, und dass die Klinikaufenthalte und die Intensivstationliegezeiten verkürzt werden (42).



Schon 2004 wurden in den USA in 50 % der Kliniken, die Kinderherzchirurgie betreiben, NIRS zur cerebralen Überwachung eingesetzt. Bei kardiovaskulären Operationen an Erwachsenen wurde NIRS zu diesem Zeitpunkt bereits in 10 % der amerikanischen Kliniken eingesetzt (15).

Trotz dieser Erfahrungen gibt es jedoch noch keine allgemeine Empfehlung zum Einsatz von NIRS in der Routine.

#### *4.1.1 Demographie:*

Die demographischen Daten der in dieser prospektiven Studie untersuchten Patienten entsprechen denen eines typischen Patientenkollektivs für elektive Herzoperationen mit CPB.

Das mittlere Patientenalter liegt in anderen Studien mit Patienten, die unter Einsatz der HLM am Herzen operiert wurden, zwischen 62 und 76 Jahren (2, 4, 10-11, 13). Mit 67 Jahren  $\pm$  11 (MW  $\pm$  SD) ist das durchschnittliche Alter der Patienten in dieser Studie vergleichbar.

Mit 71 % wurden in dieser Studie mehr Männer als Frauen operiert. Dieses Ergebnis deckt sich jedoch mit anderen Studien, in denen auch immer deutlich mehr männliche Patienten untersucht wurden. So liegt der Anteil an männlichen Patienten in anderen Studien zwischen 62 % und 88 % (2, 4, 10-11). Dies ist nachvollziehbar, da die Prävalenz für Herzerkrankungen bei den Männern höher ist. Die Lebenszeitprävalenz für Herzinfarkte ist bei Männern doppelt so hoch wie bei Frauen (43).

Der Mittelwert der cSO<sub>2</sub>-Ausgangswerte vor Narkoseeinleitung beträgt bei den Patienten in dieser Studie 68 %  $\pm$  5 (MW  $\pm$  SD). Eine Studie an 1.000 Herzpatienten ergab einen Mittelwert von 67 %  $\pm$  10 (MW  $\pm$  SD) für die cSO<sub>2</sub> ohne Narkose (15).

Damit ist die in dieser Studie untersuchte Patientengruppe vergleichbar mit in der Literatur bereits beschriebenen Kollektiven, die mit CPB operiert wurden.

## 4.2 Methoden:

### 4.2.1 Nah Infrarot Spektroskopie (NIRS):

Die Messung der  $cSO_2$  durch NIRS kann durch extrakranielle und intrakranielle Störgrößen verfälscht werden. Die Optode darf nicht zu weit lateral angebracht werden, damit der Musculus temporalis das Signal nicht beeinflusst. Einerseits kann der Muskel als stark durchblutetes Gewebe die Messwerte verfälschen, andererseits ist nicht genau bekannt, inwieweit das Myoglobin im Muskel als sauerstoffabhängiges Chromophor das NIRS-Signal beeinflusst (14).

Außerdem muss darauf geachtet werden, dass die Optode nicht über dem Sinus sagittalis superior liegt, da sonst die venöse Sauerstoffsättigung in diesem Sinus und nicht die  $cSO_2$  gemessen würde. Es muss auch verhindert werden, dass Haare unter der Optode sind, da diese die Messung stören (12). Stoffe, die das NIRS-Signal auf Grund ihres Absorptionsspektrums im Bereich der verwendeten Wellenlängen stören können, sind Chromophore wie Bilirubin und Biliverdin. Auch Infrarotlicht absorbierende Farbstoffe wie Indocyaningrün und Methylenblau können die Messung stören (15).

Es wurde gezeigt, dass die mit NIRS gemessene  $cSO_2$  von der cerebralen Durchblutung beeinflusst wird (15). Ob sie jedoch nur von der cerebralen Durchblutung abhängt, ist fraglich. Von Kritikern wird angeführt, dass die Dicke der Schädelkalotte und die Fettgewebisdicke der Kopfschwarte interindividuell variieren und die Messwerte beeinflussen. Es wird diskutiert, ob eine Änderung der mit NIRS gemessenen Werte nur auf eine Durchblutungsänderung des Hirngewebes, oder auch auf eine Durchblutungsänderung der Kopfschwarte zurückzuführen sein könnte (14). Das in dieser Studie verwendete NIRS-Gerät (NIRO 300 Spectrometer Hamamatsu Photonics K.K., Hamamatsu City, Japan) arbeitet mit der räumlich aufgelösten Spektroskopie, die mit Hilfe eines Subtraktionsalgorithmus tiefe Signale von oberflächlichen Signalen trennt und so Signale der Kopfschwarte von Signalen aus dem Gehirngewebe differenziert.

Ein weiterer Kritikpunkt sind die interindividuell unterschiedlichen Ausgangswerte. Es gibt keine allgemein akzeptierten Normwerte und Grenzwerte für die  $cSO_2$ . Verschiedene Untersucher haben versucht, Normwerte zu definieren. Eine Studie an 1.000 Herzpatienten ergab, dass eine  $cSO_2$  von  $67 \% \pm 10$  (MW  $\pm$  SD) möglicherweise dem Normwert für Herzpatienten entspricht. Die in der Studie untersuchte Vergleichs-

gruppe gesunder Probanden hatte hingegen einen Normwert von  $71 \% \pm 6$  (MW  $\pm$  SD) (15). Eine andere Studie kommt zu dem Schluss, dass bei Patienten, die sich einer Bypassoperation unterziehen müssen, eine cSO<sub>2</sub> zwischen 47 % und 83 % der Norm entspricht (41). Wenn NIRS als Trendmonitoring verwendet wird, sind diese interindividuellen Unterschiede der Ausgangswerte akzeptabel. In Notfallsituationen können jedoch häufig keine Ausgangswerte gemessen werden und deshalb eignet sich NIRS eher zum Einsatz bei elektiven Operationen.

Die Ausgangswerte hängen bei gesunden Probanden nicht vom Gewicht, von der Größe, vom Kopfumfang, von der Hautpigmentierung oder vom Geschlecht ab (44). Auch Nikotinabusus und Koffein beeinflussen die Messwerte nicht (45). Die Rolle des Alters wird je nach Probandenkollektiv unterschiedlich beschrieben. Werden die Probanden aus dem Krankenhaus rekrutiert, zeigt sich eine negative Korrelation des Alters mit der cSO<sub>2</sub>. Je höher das Alter ist, desto niedriger sind die Ausgangswerte. Werden gesunde Probanden untersucht, zeigt sich diese Korrelation nicht. Dieser Effekt zeigt sich insbesondere bei der Untersuchung von Kindern (15).

Ein Problem der NIRS ist, dass nur ein lokal begrenztes Areal des Gehirns überwacht wird (15). Cerebrale Schäden durch lokale Ereignisse an anderer Stelle, wie Embolien, die zu Infarkten führen, lassen sich deshalb mit dieser Technik nicht entdecken (46). Um Emboli zu entdecken sind der transkraniale Doppler und sonographische Untersuchungen der Aorta und der Arteria carotis interna besser geeignet. Man kann aber anhand der mittels NIRS gemessenen regionalen cSO<sub>2</sub> Rückschlüsse auf die globale cSO<sub>2</sub> ziehen, wenn globale Schäden vorliegen (15). Mögliche Gründe für eine Hypoperfusion des Kopfes sind niedriger systemischer Blutdruck, zur Seite gedrehter Kopf mit Einengung der hirnversorgenden Gefäße, Hypokapnie, niedriger Hämoglobinspiegel oder HLM-Kanülen, die den venösen Abfluss aus dem Gehirn behindern (47-48).

Bei Studien an Toten wurden zum Teil normale Werte für die cSO<sub>2</sub> gemessen, wobei die Werte von der Todesart, der Lagerung und dem totalen Hämoglobingehalt der Toten abhingen. Als Grund werden die mit Blut gefüllten Kapillaren und Venen im nicht metabolisierenden Gewebe genannt (47, 49-50). Nach dem gleichen Prinzip können auch trügerisch hohe Ausgangswerte bei Patienten gemessen werden. Wenn geschädigte Neurone in der Messregion weniger oder keinen Sauerstoff mehr aufnehmen und damit nicht mehr am Stoffwechsel teilnehmen, schöpfen sie den angebotenen Sauerstoff nicht aus, was zu hohen Messwerten führt (15).

#### 4.2.2 Kognitive Tests:

Neuropsychologische Tests sollen Folgen einer Hirnschädigung erkennen und von den Leistungen gesunder Personen unterscheiden. Ein Problem bei diesen kognitiven Tests sind die zum Teil sehr verschiedenen Ausgangsniveaus. So kann ein Patient mit überdurchschnittlichem Ausgangsniveau im Test nicht auffallen und trotzdem Defizite haben. Bei hohen Anforderungen im Alltag und Beruf kann dieser Patient dann eventuell unter seinen Defiziten leiden (19). Um solche relativen Leistungsabfälle zu erfassen, wurden in dieser Studie Vortest benutzt, die das Ausgangsniveau vor der Operation bestimmen. Die Ergebnisse der postoperativ durchgeführten Tests wurden dann im Verhältnis zum individuellen Ausgangsniveau betrachtet.

Bei kognitiven Tests, die mehrfach mit einem Patienten durchgeführt werden, können die Ergebnisse der wiederholten Testungen aufgrund von Lerneffekten von den Ergebnissen des ersten Testdurchlaufs abweichen. Einige Tests bieten daher die Möglichkeit, modifizierte Varianten zu verwenden. Bei den hier verwendeten Tests existieren alternative Varianten für den AVLT und den VFT. Beim AVLT sind die Wortlisten für den Vor- und den Nachtest unterschiedlich. Dadurch werden Lerneffekte verhindert (18). Beim VFT werden prä- und postoperativ andere Kategorien und andere Anfangsbuchstaben mit ähnlicher Schwierigkeit verwendet. Der Test erlangt dadurch eine hohe Test-Retest-Reliabilität (18, 21).

Es gibt weitere Einflussfaktoren auf die Testergebnisse, die nicht durch die Herzoperation bedingt sind. Visuelle Defizite, die schon vor der Operation bestanden, können bei einigen Tests Schwierigkeiten bereiten. Besonders bei dem TMT und dem SDT ist dies der Fall. Bei diesen Tests können auch motorische Defizite das Ergebnis beeinflussen, da die Probanden selbstständig Zahlen verbinden oder Symbole zeichnen müssen. Bestehen diese Einflussfaktoren vor und nach der Operation gleichermaßen, stellt dies kein Problem dar, da wie bereits beschrieben die Differenz von Vor- und Nachtest von Bedeutung ist. Erst eine durch die Operation verursachte Schädigung in den genannten Bereichen wäre problematisch. Dies war bei den Patienten in dieser Studie jedoch nicht der Fall.

Auch Antriebsminderungen, die keine organische Ursache haben, sondern psychisch begründet sind, können eine Ursache für schlechtere Testergebnisse sein. Denkbar wäre dies im Rahmen einer Depression (19). Es litt zum Untersuchungszeitpunkt jedoch kein Studienteilnehmer unter einer Depression. Außerdem würde dieser Faktor die relativen Ergebnisse nicht beeinflussen, wenn die Bedingungen konstant sind.

Ein Kritikpunkt an psychometrischen Tests ist, dass sowohl die Testbedingungen, als auch die Tests selbst wenig oder ungenügende Alltagsrelevanz haben. Psychometrische Tests messen oft Funktionen, die nicht alltagsrelevant sind. Auch die Testbedingungen entsprechen nicht den Alltagsbedingungen und man kann nicht voraussagen, ob der Patient im Alltag Probleme bekommt. So werden zum Beispiel leichte Antriebsminderungen durch die Motivation durch den Prüfer kaschiert (19). Den verwendeten Tests wird jedoch eine hohe klinische Brauchbarkeit bestätigt (21). Der DST ist ein Untertest der Wechsler-Memory-Scale, welches eine der ersten standardisierten Gedächtnistestbatterien war. Die erste Version stammt aus dem Jahr 1945 (21). Der TMT wird schon seit über 40 Jahren eingesetzt. Diese Tests eignen sich besonders dazu, individuelle Verläufe, wie in dieser Studie, zu dokumentieren (20).

#### *4.2.3 Durchführung:*

In dieser Studie wurde die kognitive Testung auf einen präoperativen Durchlauf, um die Ausgangssituation zu erfassen, und einen Durchlauf der Testbatterie fünf Tage nach der Operation, also kurz vor der Entlassung, beschränkt. Dies erfolgte basierend auf den Ergebnissen einer Studie von Newman et al. über den Langzeitverlauf des kognitiven Status nach Herzoperationen mit CPB. In dieser Studie war der kognitive Status zum Entlassungszeitpunkt ein entscheidender prädiktiver Faktor ( $p < 0,001$ ) für den Langzeitverlauf. Die Inzidenz von kognitiven Defiziten betrug zum Entlassungszeitpunkt 53 %, nach sechs Wochen 36 %, nach sechs Monaten 24 % und nach fünf Jahren 42 % (4). Deshalb kann die Durchführung der kognitiven Tests kurz vor der Entlassung des Patienten als ausreichend angesehen werden, um klinisch relevante POCD zu erfassen.

Die kognitiven Defizite wurden übereinstimmend mit dem „Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery“ (51) untersucht. Ein Abfall der postoperativen Testergebnisse um 20 % im Vergleich zu den präoperativen Ergebnissen wird dabei als auffällig gewertet. POCD liegen vor, wenn zwei oder mehr Testergebnisse der Testbatterie auffällig sind (52).

Aus organisatorischen Gründen war der Vortest in der Regel erst einen Tag vor der Operation möglich. In der untersuchten Klinik stand der endgültige Operationsplan immer erst einen Tag vor Operation fest und die Patienten wurden in der Regel erst am Tag vor der Operation stationär aufgenommen. Deshalb könnten Patienten bei den Vortests aufgrund der kognitiven und emotionalen Belastung nicht ganz konzen-

triert gearbeitet haben. Die Operation am offenen Herzen ist mit Ängsten und Sorgen verbunden, die Patienten im Vorfeld beschäftigen. Da die Differenz zwischen Vor- und Nachtest untersucht wird, könnte man davon ausgehen, dass eine schlechte Leistung in den Vortests aufgrund emotionaler Belastung das Ausmaß schlechter postoperativer Testergebnisse aufgrund von neuronalen Schäden relativ verringern würde.

Zerebrale Entsättigung wurde in der Literatur als Abfall der  $cSO_2$  unter 70 % der Ausgangssättigung über einen Zeitraum von einer Minute oder länger definiert (10). Der in dieser Studie gewählte Grenzwert von 80 % der Ausgangssättigung oder einer absoluten  $cSO_2$  von 55 % wurde zur Verbesserung der Patientensicherheit höher gewählt. Mögliche Gründe für einen Abfall der  $cSO_2$  sind unzureichende Perfusion, Hypotension oder Hypokapnie (39, 53). Interventionsmaßnahmen bringen bei kritischem Abfall der  $cSO_2$  in den meisten Fällen einen schnellen Erfolg, sind nebenwirkungsarm und wurden erfolgreich in Studien eingesetzt, um die  $cSO_2$  zu steigern (9-10). Bei einem relevanten Abfall der  $cSO_2$  soll die Kopflagerung überprüft werden, um eventuelle Rotationen der Halswirbelsäule, die den Blutfluss behindern und eine unzureichende Perfusion bedingen können, zu beseitigen. Eine weitere Maßnahme ist die Steigerung des mittleren arteriellen Druckes auf 60 mmHg. Dies soll das Sauerstoffangebot und damit die  $cSO_2$  erhöhen. Auch das Anheben des Kohlendioxidpartialdruckes auf über 40 mmHg soll die cerebrale Durchblutung steigern. Eine leichte Hyperkapnie führt zu einer Vasodilatation, wodurch das Sauerstoffangebot steigt (15). Es wurde gezeigt, dass der Hämoglobinwert bei normalen und niedrigen Werten positiv mit der  $cSO_2$  korreliert, und dass eine Hämodilution zu  $cSO_2$ -Abfällen führt (15, 54). Deshalb soll der Hämatokrit bei  $cSO_2$ -Abfällen über 25 % gehalten werden.

#### *4.3 Schlussfolgerungen:*

Das Einhalten einer  $cSO_2$  über 80 % der vor Narkoseeinleitung gemessenen Ausgangswerte oder über einen Absolutwert von 55 % verhindert nicht das Auftreten von POCD. Wahrscheinlich hängt das Auftreten von POCD auch oberhalb der bislang gültigen Grenzen von der  $cSO_2$  während des CPB ab. Möglicherweise kann die Inzidenz von POCD durch das Einhalten des in dieser Studie ermittelten Grenzwertes für die  $cSO_2$  von 65 % gesenkt werden.

## 5. Zusammenfassung:

### *Einleitung:*

Neurologische Defizite sind eine häufige Komplikation nach Operationen am Herzen. Die Überwachung der cerebralen Oxygenierung kann schwere neurologische und systemische Komplikationen reduzieren.

In dieser Studie soll die Inzidenz postoperativer kognitiver Defizite nach geplanten Herzoperationen, bei denen die Herz-Lungen-Maschine eingesetzt wurde, ermittelt werden, wenn die tiefste cerebrale Sauerstoffsättigung über den in der Literatur empfohlenen unteren Grenzwerten liegt.

### *Methoden:*

Insgesamt wurden 35 Patienten in diese prospektive Studie eingeschlossen. Die cerebrale Sauerstoffsättigung wurde kontinuierlich von der Ankunft in der Anästhesie-Einleitung bis zum Ende des kardiopulmonalen Bypasses mittels Nah-Infrarot-Spektroskopie gemessen und über 80 % der vor Narkoseeinleitung gemessenen Ausgangswerte und über einem Absolutwert von 55 % gehalten.

Um postoperative kognitive Defizite festzustellen, wurde mit den Patienten einen Tag vor und fünf Tage nach der Herzoperation eine kognitive Testbatterie durchgeführt.

### *Ergebnisse:*

Bei 43 % der Studienteilnehmer wurden postoperative kognitive Defizite beobachtet, obwohl der vorgegebene Grenzwert für die cerebrale Sauerstoffsättigung nicht unterschritten wurde. Es wurde zusätzlich eine signifikante Korrelation der minimalen cerebralen Sauerstoffsättigung während des kardiopulmonalen Bypasses mit der Inzidenz und der Schwere der postoperativen kognitiven Defizite festgestellt ( $p = 0,015$ ).

Ein Grenzwert von 65 % für die cerebrale Sauerstoffsättigung differenzierte mit einer Sensitivität von 87 % und einer Spezifität von 65 % Patienten mit postoperativen kognitiven Defiziten von Patienten ohne postoperative kognitive Defizite ( $p = 0,03$ ).

Die cerebrale Sauerstoffsättigung korrelierte außerdem zu den vier untersuchten Zeitpunkten Bypassbeginn ( $p = 0,017$ ), 30 Minuten Bypassdauer ( $p = 0,027$ ), 60 Minuten Bypassdauer ( $p = 0,016$ ) und 90 Minuten Bypassdauer ( $p = 0,004$ ) mit den postoperativen kognitiven Defiziten.

*Schlussfolgerung:*

Das Einhalten einer cerebralen Sauerstoffsättigung über 80 % der vor Narkoseeinleitung gemessenen Ausgangswerte oder über einen Absolutwert von 55 % verhindert nicht das Auftreten von postoperativen kognitiven Defiziten.

Auch oberhalb der bislang gültigen Grenzen hängt das Auftreten von postoperativen kognitiven Defiziten wahrscheinlich von der cerebralen Sauerstoffsättigung während des kardiopulmonalen Bypasses ab. Möglicherweise kann die Inzidenz von postoperativen kognitiven Defiziten durch das Einhalten des in dieser Studie ermittelten Grenzwertes für die cerebrale Sauerstoffsättigung von 65 % gesenkt werden.



## 6. Literaturverzeichnis:

1. Newman, M. F. (2007) Open heart surgery and cognitive decline, *Cleve Clin J Med* 74 Suppl 1, S52-55.
2. Jensen, B. O., Hughes, P., Rasmussen, L. S., Pedersen, P. U., and Steinbruchel, D. A. (2006) Cognitive outcomes in elderly high-risk patients after off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting: a randomized trial, *Circulation* 113, 2790-2795.
3. Newman, M. F., Grocott, H. P., Mathew, J. P., White, W. D., Landolfo, K., Reves, J. G., Laskowitz, D. T., Mark, D. B., and Blumenthal, J. A. (2001) Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery, *Stroke* 32, 2874-2881.
4. Newman, M. F., Kirchner, J. L., Phillips-Bute, B., Gaver, V., Grocott, H., Jones, R. H., Mark, D. B., Reves, J. G., and Blumenthal, J. A. (2001) Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery, *N Engl J Med* 344, 395-402.
5. Phillips-Bute, B., Mathew, J. P., Blumenthal, J. A., Grocott, H. P., Laskowitz, D. T., Jones, R. H., Mark, D. B., and Newman, M. F. (2006) Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery, *Psychosom Med* 68, 369-375.
6. Lyketsos, C. G., Toone, L., Tschanz, J., Corcoran, C., Norton, M., Zandi, P., Munger, R., Breitner, J. C., and Welsh-Bohmer, K. (2006) A population-based study of the association between coronary artery bypass graft surgery (CABG) and cognitive decline: the Cache County study, *Int J Geriatr Psychiatry* 21, 509-518.
7. Newman, M. F., Mathew, J. P., Grocott, H. P., Mackensen, G. B., Monk, T., Welsh-Bohmer, K. A., Blumenthal, J. A., Laskowitz, D. T., and Mark, D. B. (2006) Central nervous system injury associated with cardiac surgery, *Lancet* 368, 694-703.
8. Mackensen, G. B. (2009) Cerebral dysfunction - Pathophysiology of central nervous functions, *Applied Cardipulmonary Pathophysiology* 13, 146-147.
9. Goldman, S., Sutter, F., Ferdinand, F., and Trace, C. (2004) Optimizing intra-operative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry de-

- creases the incidence of stroke for cardiac surgical patients, *Heart Surg Forum* 7, E376-381.
10. Murkin, J. M., Adams, S. J., Novick, R. J., Quantz, M., Bainbridge, D., Iglesias, I., Cleland, A., Schaefer, B., Irwin, B., and Fox, S. (2007) Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study, *Anesth Analg* 104, 51-58.
  11. Yao, F. S., Tseng, C. C., Ho, C. Y., Levin, S. K., and Illner, P. (2004) Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18, 552-558.
  12. Al-Rawi, P. G., Smielewski, P., and Kirkpatrick, P. J. (2001) Evaluation of a near-infrared spectrometer (NIRO 300) for the detection of intracranial oxygenation changes in the adult head, *Stroke* 32, 2492-2500.
  13. Yoshitani, K., Kawaguchi, M., Okuno, T., Kanoda, T., Ohnishi, Y., Kuro, M., and Nishizawa, M. (2007) Measurements of optical pathlength using phase-resolved spectroscopy in patients undergoing cardiopulmonary bypass, *Anesth Analg* 104, 341-346.
  14. Ferrari, M., Mottola, L., and Quaresima, V. (2004) Principles, techniques, and limitations of near infrared spectroscopy, *Can J Appl Physiol* 29, 463-487.
  15. Edmonds, H. L., Jr., Ganzel, B. L., and Austin, E. H., 3rd. (2004) Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery, *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 8, 147-166.
  16. Sturm, W., Herrmann, M., and Münte, T. F., (Eds.) (2009) *Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie: Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie*, Vol. 2. Auflage, Spektrum, Akad. Verlag, Heidelberg.
  17. Kaschel, R., (Ed.) (1994) *Neuropsychologische Rehabilitation von Gedächtnisleistungen*, Beltz, Psychologie-Verl.-Union, Weinheim.
  18. Spreen, O., and Strauss, E. (1998) *A compendium of neuropsychological tests : administration, norms, and commentary*, Vol. 2. Auflage, Oxford Univ. Press, New York.
  19. Goldenberg, G. (2002) *Neuropsychologie im Alltag*, Thieme, Stuttgart.
  20. Cramon, D. v. (1988) *Neuropsychologische Rehabilitation : Grundlagen, Diagnostik, Behandlungsverfahren*, Springer, Berlin.

21. Mitrushina, M. N., Boone, K. B., and D'Elia, L. F. (1999) *Handbook of normative data for neuropsychological assessment* Oxford Univ. Press, New York, NY.
22. Incagnoli, T. (1986) *Clinical application of neuropsychological test batteries*, Plenum Press, New York.
23. Odri, A., Geeraerts, T., and Vigue, B. (2009) [Hypothermia and cerebral protection after head trauma. Influence of blood gases modifications], *Ann Fr Anesth Reanim* 28, 352-357.
24. Neville, M. J., Butterworth, J., James, R. L., Hammon, J. W., and Stump, D. A. (2001) Similar neurobehavioral outcome after valve or coronary artery operations despite differing carotid embolic counts, *J Thorac Cardiovasc Surg* 121, 125-136.
25. Stump, D. A., Rogers, A. T., Hammon, J. W., and Newman, S. P. (1996) Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery, *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10, 113-118; quiz 118-119.
26. Pugsley, W., Klinger, L., Paschalis, C., Treasure, T., Harrison, M., and Newman, S. (1994) The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning, *Stroke* 25, 1393-1399.
27. Bar-Yosef, S., Anders, M., Mackensen, G. B., Ti, L. K., Mathew, J. P., Phillips-Bute, B., Messier, R. H., and Grocott, H. P. (2004) Aortic atheroma burden and cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery, *Ann Thorac Surg* 78, 1556-1562.
28. Murkin, J. M. (2009) Perfusion concepts to decrease neurological complications: Evidence-based guidelines for best practice CPB, *Applied Cardipulmonary Pathophysiology* 13.
29. Grocott, H. P., Homi, H. M., and Puskas, F. (2005) Cognitive dysfunction after cardiac surgery: revisiting etiology, *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 9, 123-129.
30. Mathew, J. P., Podgoreanu, M. V., Grocott, H. P., White, W. D., Morris, R. W., Stafford-Smith, M., Mackensen, G. B., Rinder, C. S., Blumenthal, J. A., Schwinn, D. A., and Newman, M. F. (2007) Genetic variants in P-selectin and C-reactive protein influence susceptibility to cognitive decline after cardiac surgery, *J Am Coll Cardiol* 49, 1934-1942.

31. Mathew, J. P., Rinder, C. S., Howe, J. G., Fontes, M., Crouch, J., Newman, M. F., Phillips-Bute, B., and Smith, B. R. (2001) Platelet PIA2 polymorphism enhances risk of neurocognitive decline after cardiopulmonary bypass. Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) Research Group, *Ann Thorac Surg* 71, 663-666.
32. Tardiff, B. E., Newman, M. F., Saunders, A. M., Strittmatter, W. J., Blumenthal, J. A., White, W. D., Croughwell, N. D., Davis, R. D., Jr., Roses, A. D., and Reves, J. G. (1997) Preliminary report of a genetic basis for cognitive decline after cardiac operations. The Neurologic Outcome Research Group of the Duke Heart Center, *Ann Thorac Surg* 64, 715-720.
33. Tagarakis, G. I., Tsolaki-Tagaraki, F., Tsolaki, M., Diegeler, A., Tsilimingas, N. B., and Papassotiropoulos, A. (2007) The role of apolipoprotein E in cognitive decline and delirium after bypass heart operations, *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 22, 223-228.
34. Steed, L., Kong, R., Stygall, J., Acharya, J., Bolla, M., Harrison, M. J., Humphries, S. E., and Newman, S. P. (2001) The role of apolipoprotein E in cognitive decline after cardiac operation, *Ann Thorac Surg* 71, 823-826.
35. Shann, K. G., Likosky, D. S., Murkin, J. M., Baker, R. A., Baribeau, Y. R., DeFoe, G. R., Dickinson, T. A., Gardner, T. J., Grocott, H. P., O'Connor, G. T., Rosinski, D. J., Sellke, F. W., and Willcox, T. W. (2006) An evidence-based review of the practice of cardiopulmonary bypass in adults: a focus on neurologic injury, glycemic control, hemodilution, and the inflammatory response, *J Thorac Cardiovasc Surg* 132, 283-290.
36. Jungwirth, B., and Kochs, E. F. (2009) Cardiopulmonary bypass and neurologic dysfunction - Results from animal models, *Applied Cardipulmonary Pathophysiology* 13, 148-151.
37. Jungwirth, B., Mackensen, G. B., Blobner, M., Neff, F., Reichart, B., Kochs, E. F., and Nollert, G. (2006) Neurologic outcome after cardiopulmonary bypass with deep hypothermic circulatory arrest in rats: description of a new model, *J Thorac Cardiovasc Surg* 131, 805-812.
38. Grocott, H. P., Mackensen, G. B., Grigore, A. M., Mathew, J., Reves, J. G., Phillips-Bute, B., Smith, P. K., and Newman, M. F. (2002) Postoperative hyperthermia is associated with cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery, *Stroke* 33, 537-541.

39. Eberle, B., and Basciani, R. (2009) Brain protection in thoracic aortic surgery - An interdisciplinary challenge, *Applied Cardipulmonary Pathophysiology* 13.
40. Samuels, M. A. (2006) Can cognition survive heart surgery?, *Circulation* 113, 2784-2786.
41. Taillefer, M. C., and Denault, A. Y. (2005) Cerebral near-infrared spectroscopy in adult heart surgery: systematic review of its clinical efficacy, *Can J Anaesth* 52, 79-87.
42. Hickman, L., and Murkin, J. M. Resource utilization assessment of patients with adverse postoperative outcomes after coronary artery bypass surgery: a retrospective cost benefit analysis of cerebral oximetry monitoring.
43. Herold, G. (2007) *Innere Medizin : unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die ärztliche Prüfung ; [eine vorlesungsorientierte Darstellung]*, Selbstverl., Köln.
44. Kishi, K., Kawaguchi, M., Yoshitani, K., Nagahata, T., and Furuya, H. (2003) Influence of patient variables and sensor location on regional cerebral oxygen saturation measured by INVOS 4100 near-infrared spectrophotometers, *J Neurosurg Anesthesiol* 15, 302-306.
45. Misra, M., Stark, J., Dujovny, M., Widman, R., and Ausman, J. I. (1998) Transcranial cerebral oximetry in random normal subjects, *Neurol Res* 20, 137-141.
46. Kakihana, Y., Matsunaga, A., Yasuda, T., Imabayashi, T., Kanmura, Y., and Tamura, M. (2008) Brain oxymetry in the operating room: current status and future directions with particular regard to cytochrome oxidase, *J Biomed Opt* 13, 033001.
47. Murkin, J. M. (2009) Near infrared cerebral oxygenation monitoring, *Applied Cardipulmonary Pathophysiology* 13, 152-154.
48. Nielsen, H. B., Boushel, R., Madsen, P., and Secher, N. H. (1999) Cerebral desaturation during exercise reversed by O<sub>2</sub> supplementation, *Am J Physiol* 277, H1045-1052.
49. Dunham, C. M., Sosnowski, C., Porter, J. M., Siegal, J., and Kohli, C. (2002) Correlation of noninvasive cerebral oximetry with cerebral perfusion in the severe head injured patient: a pilot study, *J Trauma* 52, 40-46.

50. Maeda, H., Fukita, K., Oritani, S., Ishida, K., and Zhu, B. L. (1997) Evaluation of post-mortem oxymetry with reference to the causes of death, *Forensic Sci Int* 87, 201-210.
51. Murkin, J. M., Newman, S. P., Stump, D. A., and Blumenthal, J. A. (1995) Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery, *Ann Thorac Surg* 59, 1289-1295.
52. Martens, S., Neumann, K., Sodemann, C., Deschka, H., Wimmer-Greinecker, G., and Moritz, A. (2008) Carbon dioxide field flooding reduces neurologic impairment after open heart surgery, *Ann Thorac Surg* 85, 543-547.
53. Olsson, C., and Thelin, S. (2006) Regional cerebral saturation monitoring with near-infrared spectroscopy during selective antegrade cerebral perfusion: diagnostic performance and relationship to postoperative stroke, *J Thorac Cardiovasc Surg* 131, 371-379.
54. Mathew, J. P., Mackensen, G. B., Phillips-Bute, B., Stafford-Smith, M., Podgoreanu, M. V., Grocott, H. P., Hill, S. E., Smith, P. K., Blumenthal, J. A., Reves, J. G., and Newman, M. F. (2007) Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly, *Anesthesiology* 107, 577-584.

## 7. Danksagung:

Herrn Prof. Dr. B. Bein, DEAA danke ich für die Überlassung des Themas, für die fachliche Betreuung der Arbeit und für die Möglichkeit, die Dissertation im Bereich der Kardioanästhesie der Klinik für Anästhesie und operative Intensivmedizin des UK-SH, Campus Kiel durchführen zu können. Zudem bin ich für die wertvollen Ratschläge, die mich bis zuletzt motiviert haben, dankbar.

Herrn Dr. Axel Fudickar möchte ich ganz besonders für die umfassende und kompetente Betreuung danken. Ich bin für seine Anregungen und seine Geduld sowohl während der Erhebung und Auswertung der Daten, als auch während der Erstellung der Arbeit sehr dankbar. Mit seinem Fachwissen und seiner Erfahrung stand er mir, auch über den Rahmen der Doktorarbeit hinaus, stets zur Seite.

Des Weiteren gilt mein Dank dem Team im Herz-OP. Ich freue mich, dass ich während der Datenerfassung nicht nur geduldet, sondern freundlich aufgenommen und unterstützt wurde.

Bedanken möchte ich mich auch bei den Patienten, die sich trotz der belastenden Situation einer Herzoperation die Zeit für diese Studie genommen haben.

Zuletzt möchte ich noch meiner Familie und meinen Freunden danken, die mich immer unterstützt und die Entstehung der Arbeit mit Interesse verfolgt haben.

## 8. Lebenslauf:

Sönke Walter Peters

geboren am 26.08.1984 in Lübeck

### *Schule:*

|             |  |
|-------------|--|
| 1990 – 1994 | Sankt Ansgar Schule Bremerhaven (Grundschule)                |
| 1994 – 1996 | Edith Stein Schule Bremerhaven (Orientierungsstufe)          |
| 1996 – 2000 | Johann Gutenberg Schule Bremerhaven (Gymnasium)              |
| 2000 – 2003 | Geschwister Scholl Schule Bremerhaven (Gymnasiale Oberstufe) |
| 2003        | Abitur an der Geschwister Scholl Schule Bremerhaven          |

### *Zivildienst:*

|             |                                 |
|-------------|---------------------------------|
| 2003 – 2004 | St. Joseph-Hospital Bremerhaven |
|-------------|---------------------------------|

### *Studium:*

|             |  |
|-------------|--|
| 2004 – 2010 | Medizin an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel |
| 2006        | Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung                |
| 2009 – 2010 | Praktisches Jahr                                       |
| 2010        | Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung               |

### *Dissertation:*

|                  |  |
|------------------|--|
| 2008 – 2011      | Klinik für Anästhesiologie und Operative Intensivmedizin der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel |
| 19. – 22.06.2010 | Präsentation der Ergebnisse als Poster beim Deutschen Anästhesiecongress in Nürnberg                 |

### *Berufstätigkeit:*

|           |   |
|-----------|---|
| Seit 2011 | Assistenzarzt am Institut für Neuroradiologie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein, Campus Kiel |
|-----------|---|