

Lebensqualität und neuropsychologische Beeinträchtigungen nach aortokoronarer Bypass-Operation mit konventioneller Herz-Lungen-Maschine vs. Jostra vs. Medos-System

**Inauguraldissertation zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
des Fachbereichs Psychologie der Universität Hamburg**

vorgelegt von

Uwe Mehrmann

Hamburg 2009

Promotionsprüfungsausschuss:

Vorsitzender: Prof. Dr. phil. Sven Tönnies

Dissertationsgutachter: Prof. Dr. phil. Bernhard Dahme (Betreuer)
Prof. Dr. rer. nat. Monique Janneck

Disputationsgutachter: PD Dr. med. Florian Wagner
Prof. Dr. phil. Reinhold Schwab

Tag der mündlichen Prüfung: 5. Oktober 2009

Inhaltsverzeichnis

1	<u>Einleitung</u>	1
1.1	Koronare Herzkrankheit (KHK)	1
1.1.1	Definition, Unterteilung, Risikofaktoren.....	1
1.1.2	Therapien der koronaren Herzerkrankung (KHK)	2
1.2	Extrakorporale Zirkulation (EKZ)	3
1.2.1	Funktionsprinzip der Herz-Lungenmaschine (HLM).....	3
1.2.2	Unerwünschte Nebeneffekte der EKZ	4
1.2.3	Reduktion unerwünschter Nebeneffekte der EKZ.....	5
2	<u>Herz-Bypassoperation und HLM-Systeme der vorliegenden Studie</u>	7
2.1	Herz-Bypassoperation mit Herz-Lungenmaschine.....	7
2.2	Herz-Lungenmaschinen-Systeme der vorliegenden Studie	8
2.2.1	Konventionelles HLM-System	8
2.2.2	Jostra-System	8
2.2.3	Medos-System	9
2.3	Pumpensysteme der HLM.....	9
2.3.1	Zentrifugalpumpe	9
2.3.2	Rollenpumpe.....	10
3	<u>Neuropsychologie und Psychologie in der Herzchirurgie</u>	11
3.1	Klinisch-neuropsychologische Forschung in der Kardiochirurgie	11
3.1.1	Neuropsychologischer Status nach kardiochirurgischem Eingriff.....	11
3.1.2	Ursachen postoperativer kognitiver Leistungsminderung	12
3.1.2.1	Pathogenesen der unterschiedlichen Operationsphasen.....	12
3.1.2.1.1	Faktoren der präoperativen Phase	13
3.1.2.1.2	Faktoren der intraoperativen Phase	13
3.1.2.1.3	Faktoren der postoperativen Phase.....	14
3.1.3	Reduktion postoperativer kognitiver Leistungsminderung.....	14
3.1.4	Biochemische Marker inflammatorischer Aktivierung und Gewebeschädigung.....	15
3.2	Psychologische Diagnostik in der Herzchirurgie	17
3.2.1	Lebensqualität nach kardiochirurgischem Eingriff.....	17
3.2.2	Angst und Depression nach kardiochirurgischem Eingriff.....	18
4	<u>Ziele, Fragestellungen und Hypothesen</u>	19
4.1	Ziele der Studie	19
4.2	Fragestellungen	19
4.3	Hypothesen.....	20

5	Methodik	21
5.1	Zusammensetzung der Stichprobe	21
5.1.1	Auswahlkriterien	21
5.1.1.1	Einschlusskriterien, Voraussetzungen	21
5.1.1.2	Ausschlusskriterien	21
5.2	Medizinische Datenerhebung und Messinstrumente	23
5.2.1	Präoperative Datenerhebung zur Person und Erkrankung	23
5.2.2	Intraoperative medizinische Daten	23
5.2.3	Postoperative und intensivmedizinische Daten	23
5.2.4	Laborchemische Blutanalysen	24
5.3	Psychologische / Neuropsychologische Datenerhebungen und Messinstrumente	24
5.3.1	Der SF-36 Health Survey (MOS-36 Item Short Form Health Survey) (SF-36)	25
5.3.2	Fragebogen zur koronaren Herzkrankheit	27
5.3.3	Die Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D)	27
5.3.4	Der Syndrom-Kurztest (SKT)	28
5.3.5	Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)	30
5.3.6	Die TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung)	31
5.3.6.1	Untertest 1: Alertness ohne Warnton	31
5.3.6.2	Untertest 6: Go/NoGo (Bedingung 1 aus 2)	32
5.3.7	Der Grooved Pegboard Test (GPT)	32
5.3.8	Der Wortflüssigkeitstest	33
5.4	Untersuchungsplan und Durchführung der Studie	34
5.5	Angewendete statistische Verfahren	35
5.6	Votum der Ethik-Kommission	35
6	Darstellung der Ergebnisse	36
6.1	Klinische Daten	36
6.1.1	Präoperative Parameter	36
6.1.2	Intraoperative Parameter	37
6.1.3	Postoperative und intensivmedizinische Parameter	37
6.2	Laborchemische Blutanalysen	37
6.2.1	TNF- α	37
6.2.2	Interleukin 6 und Interleukin 8	38
6.2.3	CRP (C-reaktives-Protein)	39
6.2.4	S100b	40
6.2.5	CK-MB (Kreatin-Kinase vom Myokardtyp)	41
6.2.6	Troponin-T	42
6.3	Psychologische Daten	42
6.3.1	Der SF-36	42
6.3.1.1	Die acht Dimensionen, Veränderung der Gesundheit, FB zur KHK	43
6.3.2.1	Summenskalen: körperliche und psychische Gesundheit	48
6.3.1.3	Vergleich präoperativ und 3 Monate postoperativ	49
6.3.2	Die HADS-D	49
6.4	Neuropsychologische Daten	51
6.4.1	Der Syndrom-Kurztest (SKT)	51
6.4.1.1	Aufmerksamkeit	51
6.4.1.2	Gedächtnis	53

6.4.2	Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP).....	54
6.4.2.1	Alertness	54
6.4.2.2	Go/NoGo.....	55
6.4.3	Grooved-Pegboard-Test (GPT)	56
6.4.3.1	GPT-dominante Hand	57
6.4.3.2	GPT-nicht-dominante Hand.....	57
6.4.4	Wortflüssigkeitstest	58
6.5	Korrelationen: S100b und TNF- α mit dem SKT	59
7	<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	60
7.1	Demographische und klinisch-deskriptive Daten	61
7.2	Laborchemische Blutanalysen.....	62
7.3	Psychologische und neuropsychologische Untersuchungen	65
7.3.1	Psychologische Datenerhebungen.....	65
7.3.1.1	Einfluss des CPB-Systems auf die Variablen der Lebensqualität	65
7.3.1.2	Einfluss des CPB-Systems auf die emotionalen Variablen	66
7.3.2	Neuropsychologische Datenerhebungen.....	68
7.3.2.1	Einfluss des CPB-Systems auf die kognitiven Variablen	68
7.4	Gesamtbeurteilung, Ausblick und Kritik	70
8	<u>Zusammenfassung</u>	74
9	<u>Literaturverzeichnis</u>	76
10	<u>Anhang</u>	I
10.1	Abkürzungsverzeichnis, alphabetisch.....	I
10.2	Glossar spezieller medizinischer Fachbegriffe.....	III
10.3	Patienteninformation, Einverständniserklärung, Terminvereinbarung, FB zur KHK	IV
10.4	Votum der Ethik-Kommission	X

1 Einleitung

1.1 Koronare Herzkrankheit (KHK)

1.1.1 Definition, Unterteilung, Risikofaktoren

Die koronare Herzkrankheit (KHK) umfasst eine Koronarinsuffizienz durch Stenosen oder vollständige Verschlüsse in einzelnen oder mehreren Herzkranzgefäßen mit einem Ungleichgewicht des Sauerstoffangebotes und -bedarfs im Herzmuskel. Auslöser sind auf Basis langjähriger arteriosklerotischer Prozesse entstehende Verdickungen sowie die abnehmende Elastizität der Gefäßwände durch Bindegewebe-, Kalk- und Lipidablagerungen, welche zur Minderperfusion des Myokards mit unterschiedlicher Ausprägung der assoziierten Symptome führen. Die verschiedenen Stadien einer Herzinsuffizienz werden in der amerikanischen New York Heart Association-Klassifikation (NYHA)¹ definiert, die Differenzierung der Angina pectoris geschieht nach Angaben der Canadian Cardiovascular Society (CCS)². Notwendige Heilbehandlungen orientieren sich üblicherweise an diesen Einteilungen. Die KHK wird je nach Lokalisation und Verteilung der Gefäßveränderungen an den Koronararterien (Ramus coronaria dextra - RCA, Ramus interventricularis anterior - RIVA und Ramus circumflexus - RCX) sowie ihren Nebenästen in koronare 1-, 2- oder 3-Gefäßerkrankungen unterteilt.

In den westlichen Industrieländern stellt die KHK mit einer Prävalenz von bis zu 20% im mittleren Lebensalter und einer Verteilung ♂ : ♀ = 2-3 : 1 die häufigste Todesursache dar. Zur Entstehung tragen manifeste Risikofaktoren wie Fettstoffwechselstörungen (Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie), Lipoproteinstoffwechselstörungen, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, erbliche Faktoren, familiäre Dispositionen, männliches Geschlecht, höheres Lebensalter sowie Aspekte des Lebensstils wie Übergewicht, Bewegungsmangel, Nikotinabusus, Alkoholabusus und psychosozialer Stress Typ A bei (nach: Schächinger und Zieher, 2004).

¹ NYHA-Klassifikation:

Klinische Einteilung des Schweregrades der Herzinsuffizienz durch die New York Heart Association:

- Grad I Beschwerde- und Symptombefreiheit in Ruhe und unter Belastung.
- Grad II Leicht eingeschränkte Leistungsfähigkeit bei mittelschweren körperlichen Belastungen.
- Grad III Beschwerde- und Symptombefreiheit in Ruhe und erheblicher Einschränkung bei schon geringer Belastung
- Grad IV Beschwerden und Symptome in Ruhe

² CCS-Klassifikation:

Klinische Einteilung der Ausprägung der Angina pectoris durch die Canadian Cardiovascular Society:

- CCS I Symptom- und Beschwerdefreiheit bei normaler bis schwerer körperlicher Tätigkeit, leichte Symptome bei schwerster und ausgedehnter körperlicher Belastung
- CCS II Leichte Beschwerden bei normaler bis schwerer körperlicher Arbeit und psychischer Belastung
- CCS III Deutliche Symptome und Beschwerden schon bei leichter körperlicher Belastung
- CCS IV Beschwerden und Symptome in Ruhe

1.1.2 Therapien der koronaren Herzerkrankung (KHK)

Die KHK ist eine progrediente Erkrankung, welche frühzeitig einer gezielten medizinischen Stufenplan-Therapie bedarf. Bei ersten Anzeichen eingeschränkter Koronardurchblutung wie der Angina pectoris, ist eine Medikation zur Verminderung des Sauerstoffbedarfs respektive der Durchblutungsförderung des Herzmuskels und der Verbesserung des Blutflusses durch Nitroverbindungen (Nitrovasodilatoren), Beta-Rezeptoren-Blocker, Kalzium-Antagonisten oder ASS (Acetylsalicylsäure) angezeigt.

Lassen sich die Symptome hierdurch nicht kontrollieren, wird unter der Voraussetzung geeigneter Untersuchungsergebnisse die perkutane transluminale koronare Angioplastie (PTCA) angewendet. Mittels eines Ballonkatheters werden hierbei ein oder mehrere Engpässe der Herzkranzgefäße aufgedehnt (Ballondilatation). Des Weiteren besteht in Einzelfällen die Möglichkeit, Verengungen bedingende Ablagerungen von Bindegewebe, Kalk oder Lipiden durch Lasertechnik (Laserablation) oder kleinste Bohrer zu entfernen. Zur Sicherung des Ergebnisses kann in das dilatierte Gefäß eine Metallgitterstütze (Stent) eingesetzt werden. Diese Eingriffe sind minimal invasiv und werden bei örtlicher Betäubung über einen arteriellen Zugang an der Leiste, der Ellenbeuge oder dem Handgelenk mittels eines Katheters durchgeführt. Die PTCA steht somit zwischen der rein medikamentösen und einer operativen Therapie der koronaren Herzkrankheit.

Für einen chirurgischen Eingriff bei der KHK sind die üblichen Indikationsstellungen eine koronare 3-Gefäßerkrankung, Verengungen, für die eine PTCA oder andere Mittel ungeeignet sind, unbefriedigende Ergebnisse bei der Katheteranwendung oder eine durch die Minderperfusion sehr schwer eingeschränkte Herzleistung. Im Jahr 2006 wurden in den 79 Herzzentren der Bundesrepublik Deutschland 65.129 Herz-Bypassoperationen durchgeführt, deren Häufigkeit trotz leichtem Rückgang der Operationszahlen seit 2000 (Krian, 2005; Krian, 2007) in der hohen Erfolgsrate (95% erfolgreiche Revaskularisation, 90% 5-Jahres-Überlebensrate) begründet ist.

Im Allgemeinen wird die aortokoronare Bypass-Operation (ACB) als sicheres Routineverfahren über eine komplette (→) Sternotomie (mediane Thorakotomie) am nichtschlagenden, pharmakologisch schlaff plegierten Herzen vorgenommen. Die Funktionen von Herz und Lunge werden während des Eingriffs von einer Herz-Lungen-Maschine (HLM) in Form eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) als extrakorporale Zirkulation (EKZ) kompensiert. Die konventionelle Bypass-Operation (ACB) wird auch on-pump-Verfahren genannt.

Prinzipiell sind Herz-Bypassoperationen auch ohne CPB mit dem Verfahren einer aortokoronaren Bypass-Operation ohne HLM (OPCAB = off pump coronary artery bypass grafting) am schlagenden Herzen durchführbar. Diese off-pump-Technik wird insbesondere bei bestimmten Indikationen, wie einer starken Sklerose der Aorta pars ascendens, der isolierten Stenose einzelner, bestimmter Koronargefäße, einer schlechten Pumpfunktion des linken Ventrikels mit einer durchschnittlichen Auswurfleistung (Linksventrikuläre Ejektionsfraktion = LVEF) < 30%, Multimorbidität sowie sehr hohem Lebensalter der Patienten angewendet. Dies geschieht entsprechend der konventionellen

Methode über eine partielle oder komplette Sternotomie. Der Anteil von OPCAB-Eingriffen an den Herz-Bypassoperationen beträgt heute rund 9,1% (Krian, 2007).

Zur operativen Behandlung isolierter 1-Gefäßerkrankungen, die den Ramus interventricularis anterior (RIVA) der linken Koronararterie oder den Ramus diagonalis betreffen, kommt das Verfahren eines minimal-invasiven direkten Koronarbypasses (MIDCAB) zum Einsatz. Der chirurgische Zugang erfolgt dabei über eine 5 bis 7 cm lange, linksseitig anterolaterale Thorakotomie im 4. oder 5. Interkostalraum. Weiterhin steht die Technik der Mini-Sternotomie zur Bypassversorgung der RIVA, des Ramus diagonalis oder der rechten Koronararterie (RCA) zur Verfügung. Hierbei wird das Sternum mittels eines kurzen Schnittes, ausgehend vom Processus xiphoideus, nach kranial nur begrenzt eröffnet.

Der weiteren Minimierung des Operationstraumas dienen totalendoskopische, robotergestützte Koronarbypass-Operationen (TECAB). Unter Verwendung eines Telemanipulators mit eingebauter Kamera, die eine dreidimensionale, mehrfach vergrößerte intrathorakale Bildschirmdarstellung ermöglicht, werden die Instrumente über drei bis vier kleine Einschnitte in den Thorax eingebracht. Die notwendige HLM wird hierbei an der Arteria sowie der Vena femoralis konnektiert. Die hohe Komplexität und der erhebliche technische Anspruch lassen den Einsatz einer TECAB-Operation lediglich bei wenigen, ausgewählten Bypass-Operationen zu (Damiano et al., 2001).

1.2 Extrakorporale Zirkulation (EKZ)

1.2.1 Funktionsprinzip der Herz-Lungenmaschine (HLM)

Die physiologische Aufgabe von Herz und Lunge - die Aufrechterhaltung der Atmungs-, Kreislauf- und Stoffwechselfunktionen - sowie die Temperaturregulation wird für die Dauer einer Herz-Bypassoperation unter Umgehung des Herzens und des Lungenkreislaufs von einer Herz-Lungenmaschine (HLM) in Form eines kardiopulmonalen Bypasses (CPB) als extrakorporale Zirkulation (EKZ) übernommen.

Das venöse Blut wird der HLM über Kanülen und Schläuche zugeführt, wobei Pumpen die Blutförderfunktion des Herzens übernehmen. Der Gasaustausch von Sauerstoff und Kohlendioxid im Blut erfolgt über Membran-Diffusionsoxygenatoren innerhalb der HLM. Anschließend wird das Blut über die Aorta in den arteriellen Kreislauf des Patienten zurückgepumpt. Das Herz wird für die Dauer der Operation medikamentös (→) plegiert und durch Abklemmen der Aorta aus dem Blutkreislauf isoliert. Die nicht-endothelialen Oberflächen innerhalb der HLM sind weitestgehend (→) thrombogen, was vor dem Einbinden der Maschine einer vollständigen Heparinisierung des Patienten zur Vermeidung von Embolien bedarf. Um den Sauerstoffbedarf des Körpergewebes während der Operation herabzusetzen und so eine Organschädigung zu vermeiden, sorgen Wärmetauscher für das Absenken, Aufrechterhalten und postoperative Wiederanheben der Körpertemperatur.

1.2.2 Unerwünschte Nebeneffekte der EKZ

In Folge einer konventionellen Herz-Bypassoperation mittels EKZ entstehen durch das operative Gewebstrauma, die intraoperative Medikation, die (→) primingbedingte Hämodilution, physikalische Kräfte auf Blutbestandteile beim Transport durch mechanische Pumpen (Druck- und Scherkräfte, hämodynamische Strömungsturbulenzen, Reibungswärme), den Kontakt und die Interaktion des Blutes mit einer großen, nicht-endothelialen Fremdoberfläche innerhalb der HLM, Makro- und Mikroembolien von Gas-, Thrombus- oder Partikelemboli sowie den Einsatz des Reoxygenierungssystems unerwünschte, multiple intra- und postoperative Nebeneffekte (Hsu, 1997; Miller und Levy, 1997; Royston, 1997; Dacey et al., 1998; Gu et al., 1999; Wendel, 1999; Birnbaum, 2002; Gaudino et al., 2002; Russell, 2002, Mack et al., 2004). Diese Auswirkungen der EKZ werden bei den einzelnen Patienten in unterschiedlicher Ausprägung klinisch relevant.

Die mediane Sternotomie stellt gegenüber einem anterolateralen Zugang das größere chirurgische Gewebstrauma dar und ruft eine intensivere Entzündungsreaktion hervor (Gu et al., 1999, Franke et al., 2005). Die notwendige Hämodilution kann neben der einhergehenden Verringerung des Sauerstoffangebotes (Habib et al., 2005; Karkouti et al., 2005) in Verbindung mit einer Hämolyse und somit freiem Hämoglobin im Plasma (Glasmacher und Sellin, 1999) oder einer Thrombozytenfunktionsstörung die physiologischen Abläufe des Gerinnungssystems empfindlich beeinträchtigen (Dacey et al., 1998). Postoperativ kann dies zu Komplikationen wie Nachblutungen, Embolien, erhöhtem Transfusionsbedarf mit assoziierten Infektions- und Erkrankungsgefahren sowie dem Anregen einer systemischen Entzündungsreaktion oder notwendigen Nachoperationen führen (Innerhofer et al., 2000; Despotis et al., 2001; Lee et al., 2003; Mack et al., 2004). Die mechanische Manipulation einer sklerotisierten Aorta bei ihrer Abklemmung und Kanülierung kann eine Embolisation arteriosklerotischer Plaques und in der Folge Verschlüsse wichtiger Gefäße nach sich ziehen (Arrowsmith et al., 2000; Mack et al., 2004).

Nach Öffnung der Aortenklemme am Ende der Operation treten Reperfusionsschäden in Form einer eingeschränkten Mikrozirkulation sowie mikrovaskulären Verschlüssen auf (Neary, 1999). Hierbei führt die wiedererlangte Sauerstoffversorgung an Endothel- und anderen Gewebszellen zu oxydativen Prozessen (Hashimoto et al., 1994; Dhalla et al., 2000), die wiederum mit Freisetzung reaktiver, stark zytotoxischer Sauerstoffmetabolite und der folgenden Aktivierung von Entzündungsmediatoren, proteolytischen Enzymen sowie Leukozyten und Thrombozyten den Vorgang der Schädigung mit erhöhter Gefäßpermeabilität und Ödemen bis zur konsekutiven Organdysfunktion weiter aufrecht erhalten (Carden, 2000).

Basierend auf den vielfältigen Einflüssen der HLM stellt das Postperfusions-Syndrom (PPS) die wesentliche Nebenwirkung des kardiopulmonalen Bypasses dar (Brtko et al., 1999), welches sich bis zur generalisierten systemischen Entzündungsreaktion des Körpers (Systemic inflammatory response syndrome = SIRS) steigern kann (Laffey et al., 2002). Charakterisiert ist das SIRS durch eine überschießende, nicht-immunologische Aktivierung der Komplement- und Gerinnungskaskade, die Anregung verschiedener humoraler und zellulärer Abwehrsysteme, die Sekretion

proinflammatorischer Mediatoren, eine Freisetzung von Endotoxinen, proinflammatorischen Zytokinen und Adhäsionsmolekülen, die Fibrinolyse sowie die Stimulanz von Thrombozyten, Leukozyten und Gefäßendothelzellen (Kirklin et al., 1993; Miller und Levy, 1997; Royston, 1997; Lancey, 2000; Brix, 2001; Gaudino et al., 2002; Paparella, 2002; Wendel, 2002). Aus dem SIR-Syndrom können sich umfangreiche Organfunktionsstörungen, besonders der Lunge als akutes Atemnotsyndrom (ARDS), der Nieren, des Gastrointestinaltraktes, des zentralen Nervensystems (ZNS) sowie des Herzens mit Rhythmusstörungen und Vorhofflimmern (Stanley et al., 2002) und dem erhöhten Risiko eines Multiorgan-Dysfunktions-Syndroms (MODS) entwickeln. Neben dem primären Herzversagen stellt das MODS eine wesentliche postoperative Todesursache bei kardiochirurgischen Eingriffen dar (Wendel, 1999). In Folge des SIRS zeigt sich im Bereich der Beeinträchtigungen des ZNS insbesondere die postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) als demenzähnliche Einschränkung kognitiver Fähigkeiten nach großen Operationen (Moller et al., 1998). Die Ausprägung einer POCD steht in engem Zusammenhang mit der Verwendung einer HLM bei herzchirurgischen Eingriffen (Elefteriades et al., 1997; van Dijk et al., 2002; 2004; 2007; Zamvar et al., 2002). Das Anästhesieverfahren hat hierbei keinen Einfluss (Rasmussen et al., 2003; van Dijk et al., 2007), während inflammatorische und embolische Prozesse als auslösende Faktoren gewertet werden (Diegeler et al., 2000; Hindman, 2002; Linstedt et al., 2002; Bartman, 2005).

1.2.3 Reduktion unerwünschter Nebeneffekte der EKZ

Durch die Anwendung der off-pump-Technik und somit den Verzicht auf eine HLM, kann insbesondere die Produktion proinflammatorischer Zytokine und in Folge das SIRS, myokardiale, renale und neurologische Dysfunktionen sowie eine Hämolyse evident vermindert oder vermieden werden (Caputo et al., 2002; Gummert et al., 2004; Mack et al., 2004; Al-Ruzzeh et al., 2006; Neshet et al., 2006; Hoel et al., 2007). Eingriffe an der Seiten- und Hinterwand des schlagenden Herzens sind jedoch technisch sowie chirurgisch hoch anspruchsvoll (Parolari et al., 2005). Trotz neuester Positionierungssysteme, die nach dem Druck- (CTS, Cardiothoracic System), Plattform- (Immobilizer, Genzyme Surgical Products) oder Saug-Prinzip arbeiten und eng umgrenzte Bereiche der Herzoberfläche mechanisch immobilisieren, sorgt jede Lageveränderung wie die operationsbedingte Rotation bzw. Luxation des Herzens für hämodynamische Schwankungen mit einer deutlichen, unberechenbaren, transienten Verschlechterung der zerebralen Durchblutung (Talpahewa et al., 2003).

Die mit fast 91% deutlich häufigere Anwendung der on-pump-Technik in der kardiologischen Bypass-Chirurgie bedarf einer Veränderung der verwendeten Maschinen auf eine die Patienten weniger belastende Ausführung. Die minimalisierte extrakorporale Zirkulation (MECC) stellt eine gute Möglichkeit zur Reduktion der unerwünschten Nebeneffekte durch die Aktivierung von Blutbestandteilen bei einer EKZ dar (Lindholm et al., 2004; Liebold et al., 2005; Wippermann et al., 2005; Immer et al., 2007a; Immer et al., 2007b; Mazzei et al., 2007). Erreicht wird dies durch Minimierung der Bauteile (z.B. kurze Schläuche, kleine Oxygenatoren, kompakte Bauweise mit

kleineren internen Oberflächen) und Veränderung der Fremdoberflächen innerhalb der HLM durch eine kovalente Heparinbeschichtung zur Verbesserung der Biokompatibilität und Vereinheitlichung der Oberflächeneigenschaften (Wendel, 2002b), ein vermindertes Füll- oder (→) Primingvolumen sowie die Verwendung von Zentrifugalpumpen (Lindholm et al., 2004; de Vroege et al., 2005; Bical et al., 2006). Weiterhin findet ein geschlossenes Schlauchsystem ohne Kardiotomiereservoir, eine aktive Drainage sowie ein Cellsaver zur Reinigung des Blutes von Fibrin, Lipidteilchen, Thromben, Zytokinen etc., welche zu zahlreichen Schädigungen führen können, Verwendung (Aldea et al., 2002; Appelblad und Engstrom, 2002; Jewell et al., 2003). Infolge dieser erhöhten Bio- und Hämokompatibilität zeigten sich neben einer Reduktion der postoperativen inflammatorischen Antwort und der Blutzellaktivierung (Brtko et al., 1999; Fromes et al., 2002; Lindholm et al., 2004; de Vroege et al., 2005; Remadi et al., 2006) auch eine geringere Morbidität und Mortalität (Beghi et al., 2006), eine allgemeine Verminderung postoperativer Komplikationen sowie ein niedrigerer perioperativer Verbrauch von Blutprodukten (Vaislic et al., 2003; Wiesenack et al., 2004).

2 Herz-Bypassoperation und HLM-Systeme der vorliegenden Studie

Während einer Operation am plegierten Herzen übernimmt die Herz-Lungenmaschine folgende Körperfunktionen:

- die Herzpumpfunktion, um den gesamten Blutkreislauf aufrecht zu erhalten
- die Lungenfunktion, um den O₂- und CO₂-Gasaustausch, also die Sauerstoffsättigung des Blutes und den Kohlendioxid-Entzug, zu gewährleisten
- die Steuerung/Regelung z.B. der Körpertemperatur oder des Säure-Basen-Haushaltes

2.1 Herz-Bypassoperation mit HLM

In der vorliegenden Studie erfolgte die Vorbereitung und Durchführung der Operationen bei sämtlichen Patienten gruppenübergreifend standardisiert:

Nach einer oralen Prämedikation mit Flunitrazepam am Vorabend sowie wenige Stunden vor dem Eingriff, wurde die Narkose mit Etomidat (0,3 mg/kgKG) sowie Sufentanil (4 µg/kgKG) eingeleitet und unter der Operation durch Verwendung von Propofol (5 mg/kgKG/h), Sufentanil 0,5 µg/kgKG/h), Pancuronium (8 mg als Bolus) und der Beatmung mit einem Luft-Sauerstoffgemisch aufrechterhalten. Nach Eröffnung des Brustkorbes durch eine mediane Sternotomie und der Gabe von Heparin zur Antikoagulation, wurde durch Kanülierung der Aorta und des rechten Vorhofs die HLM über Kunststoffschläuche in den Blutkreislauf eingebunden. Die mit einer plasmaisotonen Priminglösung luftleer gefüllte HLM begann das venöse Blut (welches bei der konventionellen HLM der Schwerkraft folgend zuvor in ein systemintegriertes Reservoir floss) aus dem rechten Vorhof mittels der arteriellen Pumpe in den Oxygenator zu leiten. Hier geschahen der Gasaustausch und die gewünschte Temperaturanpassung des Blutes. Die Standardwerte der Blutgase und die mittels alpha-stat-Regulation kontrollierten Blut-pH-Werte sind:

- arterieller Sauerstoff-Partialdruck	(PaO ₂)	150 bis 250 mmHg
- arterieller Kohlendioxid-Partialdruck	(PaCO ₂)	35 bis 45 mmHg
- arterielle Sauerstoff-Sättigung	(SaO ₂)	100%
- venöse Sauerstoff-Sättigung	(SvO ₂)	70% bis 80%
- mittlerer pH-Wert	(pH)	7,40

Über den arteriellen Filter, der zum Schutz vor Embolien Teilchen größer als 40µm herausfiltert, wurde das oxygenisierte Blut zur Aorta und in den großen Kreislauf zurückgeführt. Der Lungenkreislauf wurde nun mittels einer Klemme an der Aorta vom Körperkreislauf getrennt. Zum Schutz des Herzmuskels während der Operation wurde zum Auslösen und Aufrechterhalten eines reversiblen Herzstillstands eine kaliumhaltige Kardioplegielösung in der Kardioplegiepumpe mit Blut aus dem Oxygenator vermischt und über die Aortenwurzel ins Koronarsystem eingebracht.

Nach Ende des operativen Eingriffs wurde das zu Beginn der Operation applizierte Heparin äquivalent mit Protamin antagonisiert, die Aortenklammer gelöst und das Herz wieder in den Kreislauf integriert.

Entweder begann das Herz autonom zu schlagen oder wurde mit Medikamenten bzw. Schrittmacherelektroden stimuliert. Ausschleichend wurde die HLM abgeschaltet, wenn das Herz seine volle Förderleistung wieder erreicht und sich die Herztätigkeit sowie der Herzrhythmus stabilisiert haben. Anschließend wurden die Kanülen entfernt, Perikard, Sternum sowie Operationswunde verschlossen und der Patient zur weiteren Behandlung und Überwachung der herzchirurgischen Intensivstation überstellt. Das postoperative, intensivmedizinische Management sah neben der Beatmung und der Volumensubstitution mit Kristalloiden, Fresh Frozen Plasma oder Fremdblut-Transfusion bei Bedarf eine Schmerzmedikation durch intravenöse Gabe von 5-10 mg Piritramid und 5 mg Morphin als Bolus vor.

2.2 Herz-Lungenmaschinen-Systeme der vorliegenden Studie

In der vorliegenden Untersuchung werden die folgenden HLM-Systeme einander gegenübergestellt:

- konventionelles HLM-System
- minimiertes und heparinbeschichtetes Jostra-System
- minimiertes Medos-System

2.2.1 Konventionelles HLM-System

Die konventionelle Herz-Lungenmaschine beinhaltet als offenes System ein zwei Liter fassendes venöses Kardiotomiereservoir mit Mikrofilter zum Speichern, Filtern und zur Entschäumung von abgesaugtem Blut-Luft-Gemisch aus dem OP-Gebiet sowie venösem Drainageblut aus dem rechten Vorhof, welches dem Patienten nach Durchlaufen der HLM wieder zugeführt werden kann. Weiterhin kommen eine Rollenpumpe sowie ein Diffusions-Membran-Oxygenator (Hilite 7000LT) mit Wärmetauscher sowie ein arterieller Filter zum Einsatz. Durch das lange Schlauchset und die Größe der Maschine liegt das Primingvolumen bei ca. 1700 ml. Eine Oberflächenbeschichtung kommt bei der konventionellen HLM nicht zur Anwendung.

2.2.2 Jostra-System

Das Jostra-System stellt gegenüber der konventionellen HLM eine minimierte extrakorporale Zirkulationseinheit (MECC) mit verkleinerten Bauteilen, sehr kurzem, lumenverringertem, vollständig geschlossenem Schlauchsystem und wenigen, vorkonnectierten Verbindungsstellen zur Optimierung der Blutflussbedingungen dar. Zur Verringerung der Blutzellaktivierung kommen in der Jostra-Einheit weder Kardiotomiesauger, noch ein venöses Blutreservoir zur Anwendung, wodurch keinerlei Kontakt des Blutes mit Luft oder Entschäumungsmitteln stattfindet. Durch die Reduktion des Primingvolumens auf ca. 850 ml ergibt sich eine geringere Hämodilution. Eine integrierte Zentrifugalpumpe (Radialpumpe) fördert das Patientenblut zum Membran-Oxygenator (Quadrox D) und wieder zurück in die Aorta. Weiterhin kommt ein Cell-Saver zum Einsatz, mit dem im Operationsfeld austretendes Blut über eine

Absaugkanüle zellschonend aufgefangen, aufbereitet und bei Bedarf als konzentrierte Eigenkonserve retransfundiert werden kann. Unterschiedliche Beschichtungsverfahren vermindern weitergehend die Interaktion von Blutbestandteilen mit körperfremder Oberfläche innerhalb der Jostra-HLM. Sämtliche Bauteile mit Blutkontakt sowie die verwendete Zentrifugalpumpe sind komplett kovalent heparinbeschichtet (BioLine-Coating®). Diese BioLine-Heparinbeschichtung geschieht mittels oberflächenadsorbierten (→) Polypeptiden, die über intermolekulare Vernetzungen mit aktiven Heparinmolekülen eine kovalente Bindung beider Komponenten als dauerhafte, bioaktive Oberflächenbeschichtung sämtlicher Bestandteile des extrakorporalen Systems bilden.

Die SafeLine®-Membranbehandlung des Quadrox-Diffusionsoxygenators (Quadrox D, SafeLine®-coated) findet physikalisch über eine Hydrophilierung der Membranoberfläche infolge einer stabilen Bindung synthetischer Polypeptide durch elektrostatische und van-der-Waal's-Kräfte statt, um die schnelle Benetzung der Membran mit Blut zu gewährleisten und eine biopassive Oberfläche zu schaffen (Philipp et al., 2000, Wendel et al., 2002b).

2.2.3 Medos-System

Verglichen mit einer herkömmlichen HLM ist die vollkommen geschlossene Medos-DELTASTREAM®-Konfiguration ein verkleinertes extrakorporales System. Das verkürzte Schlauchset, die kompakte Bauweise der einzelnen Komponenten sowie der Verzicht auf ein venöses Reservoir minimieren die Kontaktfläche innerhalb der HLM, verhindern einen Blut-Luft-Kontakt und vermindern die Hämodilution durch verringern des Primingvolumens auf ca. 750 ml. Die verwendete DELTASTREAM®-Diagonalpumpe erzeugt eine aktive venöse Drainage, über die das Blut in den Oxygenator (Hilite 7000LT) und anschließend zurück ins arterielle System des Patienten gefördert wird. Auch hier kommt ein Cell-Saver-System zur Anwendung. Im Medos-System findet sich keine Oberflächenbehandlung.

2.3 Pumpensysteme der Herz-Lungenmaschinen

Konstruktive Unterschiede der verwendeten Pumpensysteme (Zentrifugalpumpe vs. Rollerpumpe) innerhalb der Herz-Lungenmaschinen bedingen intraoperativ verschiedenartige Einflüsse auf die Patienten.

2.3.1 Zentrifugalpumpe

Zentrifugalpumpen sind nicht voll okklusiv und fördern das Blut kompressionsfrei durch Kreiselbewegungen diagonal bzw. radial im Pumpenkörper, ohne mechanische Belastung und Schädigung der korpuskulären Blutbestandteile, wie Hämolyse oder Thrombozytendestruktion, bei zeitgleich hoher hydraulischer Leistung. Die Absonderungen von Kunststoffpartikeln (Spallation) sowie der Weitertransport kleinster Luftblasen mit der assoziierten Gefahr von Embolien sind als gering ausgeprägt anzusehen. Durch eine dynamische Anpassung verlangsamt sich innerhalb der

Zentrifugalpumpe die Blutförderung bei vermindertem Zustrom zur Pumpe oder hohen Drücken im Abflusssystem (z.B. durch mechanische Verlegung der arteriellen Schläuche) bis zum Stillstand und verhindert somit eine Beschädigung des Schlauchsystems.

2.3.2 Rollenpumpe

Rollenpumpen arbeiten vollkommen geschlossen mit zwei sich gegenüberliegenden Rollen, die einen im Pumpengehäuse befindlichen, blutgefüllten Silikonschlauch bei einer Umdrehung zweimal komprimieren und so über Verdrängung das Blut weitertransportieren. Diese Kompression führt zu einer Traumatisierung der korpuskulären Blutbestandteile sowie zur Spallation, ebenso ist der Transport von Luft umfangreich möglich. Die Fördertechnik der Verdrängung ist statisch und sorgt bei einer Flussbehinderung für einen hohen Druckanstieg, der bis zum Platzen der Konnektionsstellen, sowie zu Gewebe- und Gefäßschädigungen beim Patienten führen kann.

Tabelle 1: Die unterschiedlichen Parameter der drei verwendeten CPB-Systeme:

	HLM (Stöckert)	Jostra (Maquet/Jostra)	Medos (Medos)
Pumpensystem	Voll okklusive Rollenpumpe Nicht dynamisch Blutfluss nicht pulsatil	Nicht okklusive Zentrifugalpumpe (Radialpumpe) Dynamische Anpassung Blutfluss nicht pulsatil	Nicht okklusive Zentrifugalpumpe DELTASTREAM® (Diagonalpumpe) Dynamische Anpassung Blutfluss nicht pulsatil
Systembeschichtung	Keine Beschichtung	Kovalente Heparinbeschichtung (Jostra BIOLINE COATING®)	Keine Beschichtung
Oxygenator	Hilite 7000 LT Diffusions-Membran-Oxygenator	Quadrox "D" SafeLine®-coated Diffusions-Membran-Oxygenator	Hilite 7000 LT Diffusions-Membran-Oxygenator
Priming	1500 ml Ringer Laktat 100 ml Manitol 20% 60 ml NaBic 8,4% 300-400 IE Heparin /kgKG	700 ml Ringer Laktat 100 ml Manitol 20% 50 ml NaBic 8,4% 300-400 IE Heparin /kgKG	600 ml Ringer Laktat 100 ml Manitol 20% 50 ml NaBic 8,4% 300-400 IE Heparin /kgKG
Perfusionssystem	offen mit venösem Reservoir Aortenvent	geschlossen cellsaver Aortenvent	geschlossen cellsaver Aortenvent
Kardioplegie	Blutkardioplegie	Blutkardioplegie	Blutkardioplegie

3 Neuropsychologie und Psychologie in der Herzchirurgie

3.1 Klinisch-neuropsychologische Forschung in der Herzchirurgie

Der Aufgabenbereich der klinischen Neuropsychologie liegt allgemein in der Erfassung, Beschreibung und Evaluation der aktuellen kognitiven Fähigkeiten einer Person, der Objektivierung von Beeinträchtigungen und eventuell resultierender Auswirkungen. In der Kardiochirurgie können so die mittelbaren Effekte der sich fortschreitend verbessernden Anästhesie-, Operations- und Kardioteknik auf die postoperativen Hirnleistungen der Patienten untersucht und dokumentiert werden. Verminderte kognitive Leistungen können einschränkend auf viele Alltagstätigkeiten, berufliche Arbeitsfelder, die Lebensqualität und die allgemeine Zufriedenheit der Patienten wirken. Diese Defizite bedürfen zur Einschätzung der postoperativen Situation einer diagnostischen Beurteilung und gegebenenfalls einer therapeutischen oder rehabilitativen Unterstützung. Da schwere neurologische Funktionsstörungen in Folge einer Herzoperation nur noch selten auftreten, lassen sich eventuelle Veränderungen der Hirnleistung exakter durch die sensitivere neuropsychologische Diagnostik darstellen. Angewendete Untersuchungsinstrumente müssen besonders bei früh-postoperativen Erhebungen den physischen und situativen Gegebenheiten angepasst ausgewählt werden, um die Patienten nicht zu überfordern und eine bestmögliche Datenerhebung zu gewährleisten.

3.1.1 Neuropsychologischer Status nach kardiochirurgischem Eingriff

Fortschreitende Verbesserungen der Anästhesie-, Operations- und Kardioteknik in der Herzchirurgie haben die Zahl postoperativer Komplikationen, insbesondere solcher des zentralen Nervensystems, deutlich verringert. Trotz aller Fortschritte zählen postoperative zerebrale Komplikationen sowie neurokognitive Defizite zu den wichtigsten Risikofaktoren (Zimpfer et al., 2004). Allgemeine neuropsychologisch kognitive Dysfunktionen in der früh-postoperativen Phase werden bei bis zu 80% der kardiochirurgischen Patienten beobachtet (Russell und Bornstein, 2005) und in einigen postoperativen Katamnesen bestätigen sich diese Defizite mittel- und langfristig als persistierend (Newman et al., 2001b; Benetis et al., 2004; Russell und Bornstein, 2005). Kognitive Funktionsminderungen im Zusammenhang mit herzchirurgischen Eingriffen liegen primär als Defizite von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen vor, wobei hier besonders der Bereich des Kurzzeitgedächtnisses betroffen ist (Almeida und Flicker, 2001a; Bennet und Sauve, 2003; Knipp et al., 2004). Aufmerksamkeitsfunktionen bilden die Grundlage umfangreicher intellektueller und praktischer Fertigkeiten wie beispielsweise Gedächtnis- und Planungsaufgaben (Sturm und Zimmermann, 2000; Anderson, 2001; Bennett, 2001). Störungen der Aufmerksamkeit entstehen als Folge einer Funktionsbeeinträchtigung stark vernetzter, neuro-topographisch aber abgrenzbarer Strukturen, die neuronale Repräsentationen von Aufmerksamkeitsleistungen im ZNS darstellen. Bei diesen Hirnarealen handelt es sich um den Thalamus, die Formatio reticularis des Hirnstamms, den

parietalen und präfrontalen Kortex, das Cerebellum, Teile des Hippokampus, temporo-occipitale Bereiche oder den medialen Temporallappen (Schäfer et al., 2000; Sturm et al., 2000; Callejas et al., 2003; Kolb und Whishaw, 2003; Sturm 2003).

Diese Störungen sind gefolgt von Einschränkungen reaktiv motorischer Fertigkeiten und verminderten Problemlösefähigkeiten (Almeida und Flicker, 2001a). Akute, reversible neurologische Defizite zeigen sich früh-postoperativ bei 3,2% bis 5,1% der kardiologischen Patienten (Immer et al., 1999) und 17,7% der Patienten weisen in den ersten fünf Tagen postoperativ mindestens einmal Zeichen akuter Verwirrtheit auf, deren Auftretenshöhepunkt am zweiten postoperativen Tag liegt (Osterbrink et al., 2002). Einige Patienten behalten bleibende neuropsychologische Defizite zurück, wobei die Auftretenswahrscheinlichkeit irreversibler Schädigungen mit der Anzahl der Komorbiditäten steigt (Osterbrink et al., 2002). Eine Langzeitstudie über fünf Jahre an 261 Herz-Bypasspatienten ergab eine früh-postoperative Verschlechterung der neurokognitiven Funktionen gegenüber der präoperativen Leistungsfähigkeit bei 53% der Patienten. Im Verlauf der folgenden Testungen nach sechs Wochen (36% der Patienten kognitiv leistungsgemindert) und sechs Monaten (24% der Patienten kognitiv leistungsgemindert) verbesserten sich die Testergebnisse deutlich. Die Katamnese nach fünf Jahren deckte jedoch bei 42% der Patienten ein kognitives Defizit im Vergleich zum präoperativen Ergebnis auf und legt die Vermutung nahe, dass eine manifeste früh-postoperative kognitive Einschränkung ein aussagekräftiger Prädiktor für die kognitive Leistungsfähigkeit fünf Jahre postoperativ sein kann (Newman et al., 2001b).

3.1.2 Ursachen postoperativer kognitiver Leistungsminderung

Eine große Zahl internationaler Studien soll der Ermittlung der Ursachen dieser kognitiven Leistungsminderung dienen. Bei den jeweiligen Studiendesigns, den chirurgischen Techniken, der Methodik und den Durchführungen der einzelnen Untersuchungen gibt es große Unterschiede und in den Ergebnissen besteht oft nur ein geringer Konsens. Die Gründe liegen in der Anwendung unterschiedlicher kognitiver Testverfahren, verschiedener Test- und Katamnesezeitpunkte, differierender Einschluss- und Ausschlusskriterien, einer uneinheitlichen Patienten Klientel und ungleichmäßiger Einordnung neuropsychologischer Defizite. Übereinstimmend sind die Ergebnisse darin, dass besonders in der früh-postoperativen Phase transiente neurologische und neuropsychologische Störungen auftreten.

3.1.2.1 Pathogenesen der unterschiedlichen Operationsphasen

Evidente Einschränkungen unterschiedlicher Kognitionsleistungen basieren auf multifaktoriellen Geschehnissen, denen unterschiedliche Kausalitäten zugrunde liegen. Verschiedene, teilweise interagierende prä-, intra- und postoperative Faktoren der Pathogenese haben entscheidenden Einfluss auf die allgemeine postoperative kognitive Leistungscharakteristik der Patienten.

Tabelle 2 stellt in Anlehnung an Walzer und Herrmann (1998) die Einflussfaktoren auf Kognitionsleistungen in den einzelnen Phasen einer Herzoperation dar.

Tabelle 2: Einflussfaktoren der unterschiedlichen Phasen bei kardiochirurgischem Eingriff:

Präoperative Phase	Intraoperative Phase	Postoperative Phase
<ul style="list-style-type: none"> - hohes Lebensalter - vorhandene Arteriosklerose - kardiologische Vorerkrankungen - neurologische, neuropsychologische und psychiatrische Vorerkrankungen - internistische Vorerkrankungen - Medikamentenwirkung - Medikamenten- und Alkoholmissbrauch sowie Entzugssymptome - Persönlichkeitsfaktoren - Bildungsniveau 	<ul style="list-style-type: none"> - OP-Methode (OPCAB ; MIDCAB; CABG) - Größe der HLM - Oberflächenbeschichtungen innerhalb HLM - Dauer der extrakorporalen Zirkulation - Dauer der Operation - Anzahl der gelegten Bypässe - Veränderte zerebrale Perfusion unter EKZ - Schwankender pH-Wert - Pulsationsverfahren der HLM - Ausprägung der Hämodilution - Mikro- und Makroembolien - Systemische Hypotonie unter EKZ - Systemische Hypothermie unter EKZ 	<ul style="list-style-type: none"> - Vorhofflimmern - Dauer der Beatmungszeit - Dauer der Intensivbehandlung - PPS / SIRS - sensorische Deprivation - Schmerzempfinden - Schlafstörungen - Hilflosigkeit / Fremdbestimmung

3.1.2.1.1 Faktoren der präoperativen Phase

Herzpatienten zeigen in verschiedenen Bereichen kognitiver Hirnleistungen präoperativ teilweise dramatische Defizite (Rankin et al., 2003; Ernest et al., 2006). Im Vergleich zur Gesamtbevölkerung weisen ältere kardiologische Patienten präoperativ ein 1,96-fach höheres Risiko kognitiver Beeinträchtigungen auf (Cacciatore et al., 1998). Diese Defizite sind bei allgemein schlechter vaskulärer Situation und vorliegender Arteriosklerose insbesondere auf zerebrale Mikroangiopathien und Infarkte zurückzuführen (Roach et al., 1996; Zuccalà et al., 2001; Selnes, 2005). Je nach angewendeten Testverfahren und Stichprobeneigenschaften liegt hierbei eine Prävalenz von 30% bis 90% vor (Callegari et al., 2002). Weiterhin gehören ausgeprägte Dysfunktionen des linken Herzventrikels (LV-EF \leq 30%) mit herabgesetzter zerebraler Durchblutung (Almeida und Tamai, 2001b; Boodhwani et al., 2006) und systolische Hypertonien (Elias et al., 2003) ebenso zu Prädiktoren einer eingeschränkten postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit wie internistische, psychiatrische oder neurologische Vorerkrankungen (z.B. transitorische ischämische Attacke (TIA), vorangegangener Schlaganfall), Medikamenten- und Alkoholmissbrauch, Entzugssymptomaten, Persönlichkeitsfaktoren sowie das Bildungsniveau (Tuman et al., 1992; Newman et al., 2001b; Riegel et al., 2002; Djajani et al., 2003; Ho et al., 2004; Kadoi, 2005; Kadoi, 2006; Ernest et al., 2007; Veliz-Reis et al., 2007).

3.1.2.1.2 Faktoren der intraoperativen Phase

Einige intraoperative Parameter, die in ihren Auswirkungen postoperativ zu kognitiven Einschränkungen führen können, sind die Dauer der EKZ, die Dauer des operativen Eingriffs, die Anzahl der gelegten Bypässe (Ieva et al., 2004), eine veränderte zerebrale Perfusion, Schwankungen des Säure-Basen-Haushaltes (Murkin et al., 1995; Scarborough et al., 2003), das Pulsationsverfahren

des Blutflusses bei Verwendung einer HLM, die Ausprägung der Hämodilution (Jonas et al., 2003; Mathew et al., 2007), Mikroembolien (Teilchen $\leq 200 \mu\text{m}$) von Gasblasen aus dem Oxygenator, von Luft, als Aggregate von Blutzellen, Fett oder körperfremden Materialien (Abu-Omar et al., 2004; Russell und Bornstein, 2005), sowie Makroembolien (Teilchen $\geq 200 \mu\text{m}$) von arteriosklerotischen Plaques und intrakardialen Thromben (Arrowsmith et al., 2000; Andersen et al., 2003; Mackensen et al., 2003). So entstehen zerebrale Perfusionsstörungen, die - je nach Lokalisation - zu unterschiedlichen mindernden Phänomenen zerebraler Leistungen führen können (Stroobant et al., 2005).

Eine Vielzahl verschiedener Studien bringt die ermittelten kognitiven Leistungsminderungen ursächlich mit der angewendeten Operationsmethode in Zusammenhang. In einem Vergleich von off-pump- mit on-pump-Operationstechniken stellten sich die früh-postoperativen kognitiven Leistungsminderungen bei Patienten, die mit der on-pump-Technik operiert wurden als stärker ausgeprägt heraus (Schmitz et al., 2003; Lee et al. 2003; Baba et al., 2007; Yin et al., 2007). Diese umfassenderen Defizite der on-pump-Gruppe waren zugleich aussagekräftigere Prädiktoren verminderter kognitiver Leistungen für die Zeit drei Monate nach der Operation als für die Ergebnisse der off-pump-Patienten (van Dijk et al., 2004). In einer randomisierten off-pump vs. on-pump Vergleichsstudie 3-gefäßkranker Patienten, hatten eine Woche postoperativ 27% der off-pump-Patienten und 63% der on-pump-Patienten, in der folgenden Katamnese 10 Wochen nach der Bypass-Operation 10% der off-pump-Patienten und 40% der on-pump-Patienten kognitive Beeinträchtigungen (Zamvar et al., 2002). In einigen Untersuchungen war dieser Unterschied nach einem Jahr postoperativ noch statistisch signifikant (Lee et al. 2003), andere Studien widersprechen jedoch diesen Ergebnissen (van Dijk et al., 2002; Selnes et al., 2007).

3.1.2.1.3 Faktoren der postoperativen Phase

Postoperative Bedingungen, die zur Ausbildung zerebraler Leistungsminderungen beitragen, sind in erster Linie Herzrhythmusstörungen. Dabei kommt dem Vorhofflimmern, in dessen Folge eine absolute Arrhythmie der Herzkammern auftritt, eine entscheidende Rolle zu (Stanley et al., 2002). Weiterhin haben die Länge der postoperativen Beatmung und die Dauer des Verbleibs auf der Intensivstation deutlich mindernde Wirkung auf kognitive Funktionen (Savageau et al., 1982). Weiterhin sollten Beeinträchtigungen allgemeiner Art, die auf eine postoperative Medikation mit Analgetika und die Restwirkungen der Anästhesie zurückzuführen sind, beachtet werden.

3.1.3 Reduktion postoperativer kognitiver Leistungsminderung

Im klinischen Bereich umfassen die Möglichkeiten zur Einflussnahme auf postoperative kognitive Dysfunktionen insbesondere die intraoperative Phase einer Bypassoperation.

Die Auswirkung eines schwankenden Säure-Basen-Haushaltes des Blutes auf die neurokognitive Leistungsfähigkeit kann durch die Anwendung des alpha-stat-Managements, bei dem der CO_2 -Gehalt

des Blutes zur Vermeidung einer Azidose konstant gehalten wird, vermindert werden (Murkin et al., 1995; Scarborough et al., 2003).

Bei der Verwendung unterschiedlicher HLM-Konzepte zeigen sich im postoperativen Vergleich kognitiver Leistungen Vorteile für minimierte EKZ-Systeme gegenüber konventionellen Maschinen. Das Risiko neurologischer Komplikationen verringert sich hierbei durch eine bessere zerebrale Perfusion sowie eine verminderte Mikroembolisation (Liebold et al., 2005; Liebold et al., 2006). Die proinflammatorische Entzündungsreaktion steht in engem Zusammenhang mit einer Schädigung neuronaler Strukturen (Perry, 2004; Bartman, 2005) sowie dem postoperativen Auftreten kognitiver Dysfunktionen (Bartman, 2005; Baufreton et al., 2005). Sie kann durch eine MECC deutlich vermindert und auf das Ausprägungsniveau einer OPCAB-Versorgung reduziert werden (Folliguet et al., 2003; Liebold et al., 2005; Bical et al., 2006; Immer et al., 2007a; Mazzei et al., 2007). Zum weiteren Abbau typischer Nebenwirkungen des CPB, insbesondere der Inflammation sowie postoperativer kognitiver Funktionsstörungen, trägt eine bioaktive Heparinbeschichtung der Flächen mit Blutkontakt innerhalb einer HLM bei (Tamim, 1999; Mongero et al., 2001; Heyer et al., 2002; de Vroege et al., 2004; Baufreton et al., 2005; Göbölös et al., 2007).

3.1.4 Biochemische Marker inflammatorischer Aktivierung und Gewebeschädigung

Die inflammatorische Aktivierung stellt einen akuten, protektiven, komplexen zellulären und molekularen Reaktionsprozess des Körpers auf unterschiedliche innere und äußere pathophysiologische Einflüsse dar. Entscheidende Wirkung haben hierbei Zytokine, die in kleinsten Serumkonzentrationen als chemische Mediatoren der Signalübertragung sowie einer Aktivierung verschiedener Abwehrzellen dienen (Ibelgauffs, 1992). Die systemische Inflammation hat eine Schlüsselrolle bei der Entstehung von postoperativen neurokognitiven Dysfunktionen. Ein perioperativer Serum-Anstieg des Akute-Phase-Proteins CRP (C-reaktives Protein) als Entzündungs-Marker sowie inflammatorischer Zytokine ist mit neurokognitiven Dysfunktionen nach CPB verbunden (Ramlawi et al., 2006; Ramlawi et al., 2006a). Beim Auslösen, dem Aufrechterhalten und dem Ausmaß dieser Entzündungsreaktion haben die proinflammatorischen Zytokine Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α), Interleukin-6 (IL-6) und Interleukin-8 (IL-8) als synergistische Signalproteine der zellulären Interaktion eine zentrale Rolle (Miller und Levy, 1997). Mehrere Studien weisen die intraoperative Myokard-Ischämie sowie die Reperfusion als Hauptauslöser der vermehrten Freisetzung von TNF- α , IL6 und IL8 nach (Holzheimer et al., 1994; Wan et al., 1996; Dreyer et al., 2000). Der Schweregrad des herzchirurgischen Traumas korreliert hierbei mit dem Ausmaß der Freisetzung von IL6 und IL8 (Franke et al., 2005).

Als wichtigster und einer der ersten Entzündungs-Mediatoren wird TNF- α freigesetzt und ist systemisch umfangreich nach Operationen mit HLM zu finden (Sason-Ton et al., 2002). Die Freisetzung geschieht weitergehend aus durch multifaktorielle Einflüsse aktivierten Makrophagen verschiedener Gewebe und Organe (Bindegewebe, Leber, Milz, Lunge), Granulozyten, Monozyten und bei Gehirnbeteiligung den Gliazellen (Astrozyten, Oligodendrozyten, Mikrogliazellen) des ZNS (Delves, 1998). Das Gehirn weist eine wirkungsvolle, physiologische Barriere zum peripheren Blutkreislauf in Form der Blut-Hirn-Schranke

(Blood-Brain Barrier (BBB), Blut-Liquor-Schranke) auf, welche den Übertritt peripherer, aktiver Zytokine ins ZNS effizient verhindert. Die Entzündungsmediatoren TNF- α , IL-6 und IL-8 erhöhen die Durchlässigkeit dieser Endothelschranke und erzeugen eine Dilatation zerebraler Arteriolen (Mayhan et al., 1998). Infolge werden im Gehirn Astrozyten und insbesondere die immunkompetenten Mikrogliazellen aktiviert, deren Aufgabe u.a. in der Regulation der unspezifischen Inflammation des ZNS liegt (Aloisi, 2001). Auf Basis der nun verstärkten Freisetzung von TNF- α entsteht durch die Aktivierung und Produktion von Adhäsionsmolekülen (z.B. ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1), VCAM-1 (vaskuläre cellular adhesion molecule-1)) eine Form der Rückkopplung auf die Blut-Hirn-Schranke mit einer konsekutiv erhöhten Permeabilität.

Bei der Schädigung von Hirnstrukturen wird das Protein-Isomer S100b (S100 $\beta\beta$) überwiegend aus Glia- und Schwannschen Zellen in den Liquor cerebrospinalis und bei gestörter BBB ins Blut freigesetzt. Erhöhte S100b-Liquor- und Blutserumwerte stellen einen empfindlichen, validen biochemischen Marker, auch subklinischer zerebraler Schädigungen dar, welcher hoch mit neurokognitiven Testergebnissen korreliert (Persson et al., 1987; Hårdemark et al., 1989; Zimmer et al., 1995; Westaby et al., 1996; Blomquist et al., 1997; Taggart et al., 1997; Ali et al., 2000; Herrmann et al., 2000; Farsak et al., 2003; Mazzone et al., 2003; Snyder-Ramos et al., 2004; Nakamura et al., 2005). Im Zusammenhang mit umfangreichen Operationen kann der S100b-Serumspiegel auch durch Kontamination aus traumatisiertem, extracerebralem (\rightarrow) Mediastinalgewebe ansteigen, sodass dieser Anstieg nicht überwiegend in einer Schädigung des ZNS begründet ist (Anderson et al., 2000; Anderson et al., 2001; Snyder-Ramos et al., 2004; Babin-Ebell et al., 2007). Allgemeinchirurgische Patienten mit vorliegenden postoperativen kognitiven Defiziten haben höhere S100b-Blutkonzentrationen als Patienten ohne Beeinträchtigungen (Linstedt et al., 2002). HLM-Patienten weisen im Vergleich zu allgemeinchirurgischen und insbesondere zu off-pump-Patienten deutlich erhöhte S100b-Serumniveaus auf (Westaby et al., 1996; Blomquist et al., 1997; Jönsson et al., 1999; Anderson et al., 1999; Diegler et al., 2000; Bonacchi et al., 2006), deren Ausprägungen mit denen traumatischer ZNS-Verletzungen vergleichbar sind (Mussack et al., 2002). Der Einfluss der Dauer einer EKZ auf den S-100-Plasmaspiegel wird kontrovers diskutiert. Während Westaby et al. (1996) und Kilminster et al. (1999) eine Korrelation der EKZ-Zeit mit der S-100-Konzentration im Serum aufzeigen konnten, widersprechen dem die Ergebnisse von Blomquist et al. (1997) und Taggart et al. (1997).

Weitere charakteristische Marker im Blutserum ermöglichen diagnostische und prognostische Einschätzungen von Gewebeschädigungen unterschiedlicher Genese. Das gehirnspezifische Isoenzym CK-BB (Kreatin-Kinase ZNS-Typ) ist aufgrund des ungleichmäßigen Auftretens bei ZNS-Schädigungen diagnostisch ungeeignet. Bei einer Schädigung kardialen Gewebes wird CK-MB (Kreatin-Kinase Myokardtyp) ins Blutserum freigesetzt. Neben dem Herzinfarkt kommen nichtkardiale Ursachen wie z.B. chirurgisches Trauma, Reanimation / Elektrokardioversion oder Myopathien als beeinträchtigende Faktoren in Betracht. CK-MB ist ein Enzym, das im Energiehaushalt der Herzmuskulatur durch Koppelung von Phosphatgruppen an Kreatin bei der Regeneration von ATP (Adenosintriphosphat) aus ADP (Adenosindiphosphat) eine entscheidende Funktion hat. Zur Ergänzung der Diagnostik einer Myokardschädigung wird kardiales Troponin bestimmt. Das Protein Troponin-T (TnT) findet sich in der

quergestreiften Herzmuskulatur und erzeugt eine Bindung des gesamten Troponin-Komplexes an Tropomyosin, einen kontraktile Anteil der Muskeln. Bei einer Schädigung der Herzmuskulatur tritt dieses Eiweiß ins Blut über und kann labordiagnostisch spezifisch erfasst werden (Czerny et al., 2000). Die Anwendung minimierter HLM-Systeme verringert deutlich eine Freisetzung inflammatorischer Marker (IL-6, IL-8), Organ-Schädigungs-Marker (CK, CK-MB; Troponin) und der S100b-Proteine (Vaislic et al., 2003; Liebold et al., 2005; Immer et al., 2005). Im Vergleich zu konventionellen Maschinen zeigen heparinbeschichtete EKZ-Systeme niedrigere S100b-Niveaus, eine reduzierte TNF- α Produktion und somit eine weniger ausgeprägte Komplementaktivierung sowie postoperativ deutlich verringerte kognitive Funktionsstörungen (Yamada et al., 1996; Ali et al., 2000; Heyer et al., 2002; Baufrenton et al., 2005).

3.2 Psychologische Diagnostik in der Herzchirurgie

Die Inhalte der psychologischen Diagnostik in der Herzchirurgie liegen neben der neuropsychologischen Funktionsdiagnostik im Erfassen von Unterschieden inter- und intraindividuelle Behandlungsverläufe sowie deren Effekte auf die Befindlichkeit, das Verhalten und Erleben der Patienten. Auf Basis dieser Ergebnisse lassen sich Behandlungsmethoden evaluieren sowie deren eventuelle Veränderungen initiieren.

3.2.1 Lebensqualität (QoL) nach kardiochirurgischem Eingriff

Die Lebensqualität (QoL) unterliegt nach kardiochirurgischen Eingriffen kurzfristig postoperativ und teilweise auch langfristig deutlichen Veränderungen. Früh-postoperativ zeigt sich eine klare Verschlechterung der Lebensqualität in verschiedenen Bereichen, ohne dass ein Vergleich der Operationsmethoden CABG vs. OPCAB Gruppenunterschiede darstellt (Järvinen et al. 2004). Katamnesen 30 Tage, ein Jahr, sowie zwei und vier Jahre nach den Eingriffen ergeben ebenso keine signifikanten Differenzen zwischen den Operationsgruppen (Puskas et al., 2004; Ascione et al., 2004). Schon sechs Wochen postoperativ zeigen CPB-Patienten allgemein spürbare Verbesserungen der QoL-Werte im SF-36, lediglich die Dimension „körperliche Schmerzen“ zeigt anhaltend hohe Ergebnisse (Ballan und Lee 2007). Nach einem Jahr hatten sich die Werte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität unabhängig vom Alter der Patienten signifikant verbessert (Krannich et al., 2007).

Verschiedene Begleitaspekte stehen in direktem Zusammenhang mit der postoperativen Lebensqualität. Patienten mit einer höheren CCS-Klassifikation haben schlechtere prä- und postoperative Werte zur Lebensqualität, sie zeigen jedoch eine deutlichere Verbesserung der Ergebnisse innerhalb sechs Monaten nach den Eingriffen (Peric et al., 2006). Patienten mit schlechten präoperativen Werten profitieren mehr von CPB-Operationen als Patienten mit guten präoperativen Werten, deren QoL sich postoperativ deutlich verschlechtern kann (Noyez et al., 2006). Übergewichtige Patienten weisen prä- und bis zu einem Jahr postoperativ niedrigere SF-36 Werte

auf, sie erlangen jedoch eine mit normalgewichtigen Patienten vergleichbaren Verbesserungsgrad der QoL (Järvinen et al., 2007). Frauen zeigen langfristig schlechtere QoL-Resultate und profitieren nach einem Jahr weniger von einer Herz-Bypassoperation als männliche Patienten (Phillips-Bute et al., 2003). Bei CPB-Patienten über 75 Jahren lässt sich eine geringere postoperative Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu jüngeren Patienten nachweisen (Järvinen et al., 2003). Ein verlängerter Intensivstations-Aufenthalt verschlechtert signifikant die Werte mehrerer Dimensionen im SF-36 noch ein Jahr postoperativ (Bapat et al., 2005) und Patienten mit ausgeprägten Stress-Symptomen in der Zeit auf der Intensivstation zeigen ebenso schlechte Resultate im Bereich der gesundheitsspezifischen Lebensqualität wie Patienten mit schlechter sozialer Unterstützung (Kulik und Mahler, 1989; Kulik et al., 1996; Lindsay et al., 2001; Schelling et al., 2003). Viele Studien belegen den Zusammenhang einer Abnahme der Lebensqualität nach einem kardiochirurgischen Eingriff mit der postoperativen Verschlechterung kognitiver Leistungen (Nevin, 1989; Newman et al., 2001; Hindman, 2002; Rothenhäusler et al., 2005; Phillips-Bute et al., 2006).

3.2.2 Angst und Depression nach kardiochirurgischem Eingriff

Vorliegende Angst und Depressivität als häufige Symptome bei KHK-Patienten verstärken allgemein das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung (Buss, 2006) und verschlechtern die postoperative Prognose einer Heilung, der Gesundung, der Lebensqualität und des Mortalitätsrisikos (Pignay-Demaria et al., 2003; Blumenthal et al., 2003; Halpin, 2005). Vor dem operativen Eingriff zeigen Herz-Bypass-Patienten überdurchschnittliche Angst- und Depressionswerte, die sich binnen weniger Tage nach der Operation leicht verbessern und dann über die Zeit von drei Monaten nahezu stabil bleiben (Rymaszewska et al., 2003b). Langfristige Katamnesen nach zwölf Monaten ergeben eine Angleichung der Werte auf präoperatives Niveau (Rothenhäusler et al., 2005). Entscheidende Einflussfaktoren sind hier das Lebensalter, das Geschlecht und der allgemeine soziale Rückhalt. Jüngere Patienten sind früh-postoperativ ängstlicher und depressiver, Frauen zeigen über eine Zeit von bis zu zwölf Wochen postoperativ erhöhte Angst- und Depressionswerte (McCrone et al., 2001). Qualität und Umfang der sozialen Unterstützung der Patienten beeinflussen die Ausprägung postoperativer Angst, die Länge des Krankenhausaufenthalts sowie das Ausmaß der Schmerzmedikation (Krohne, 2005). Beachtenswert ist hier der Effekt, den Angst und Depressivität der Lebenspartner auf die psychische Situation und die Rekonvaleszenz der Herzbybypass-Patienten haben. Oft bekunden die Ehepartner höhere Angst- und Depressionswerte als die Herzpatienten selbst, was einen direkten, negativen Einfluss auf deren Gesundung ausübt. Die Einstellung der Patienten zu ihrer Erkrankung, den Perspektiven der Heilung und die tatsächliche Erholung sind umso besser, je weniger ängstlich bzw. depressiv sich die nächsten Angehörigen zeigen. Eigene Angst und Depressivität der Patienten haben in diesem Zusammenhang offenbar weniger Gewicht (Moser und Dracup, 2004).

4 Ziele, Fragestellungen und Hypothesen

4.1 Ziele der Studie

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, einen Vergleich der Leistungsfähigkeit der minimierten Jostra- bzw. Medos-Systeme gegenüber einer konventionellen Herz-Lungen-Maschine auf Basis neuropsychologischer, psychologischer, laborchemischer und klinischer Daten durchzuführen. Mit einem prospektiven, vergleichenden, randomisierten, klinischen Untersuchungsdesign mit drei Patientengruppen soll der Einfluss des jeweilig verwendeten HLM-Systems auf neuropsychologische und psychologische Parameter überprüft werden. Die zusätzliche Erhebung laborchemischer und klinischer Werte ermöglicht die Ermittlung von Korrelationen zu den verschiedenen kognitiven Leistungen der unterschiedlichen Testzeitpunkte. Es soll die Frage geklärt werden, ob mit Hilfe des Jostra- bzw. des Medos-Systems gegenüber einer konventionellen HLM eine geringere Beeinträchtigung kognitiver Leistungen auf verschiedenen Ebenen sowie der allgemeinen Befindlichkeit in der früh-postoperativen Phase erreicht werden kann. Weiterhin sollen eventuelle Unterschiede nach drei Monaten postoperativ aufgezeigt werden.

4.2 Fragestellungen

- Gibt es eine Veränderung der präoperativ erhobenen kognitiven Leistungsfähigkeit von Aufmerksamkeit und Gedächtnis im Verlauf der ersten fünf Tage sowie drei Monate postoperativ und zeigen sich zwischen den drei Untersuchungsgruppen signifikante Unterschiede?
- Weisen die Patienten bei den neurokognitiven Funktionen der Reaktionszeit, der selektiven Aufmerksamkeit, der Feinmotorik, der Auge-Hand-Koordination sowie bei konzeptgeleiteten Suchaufgaben am fünften Tag und drei Monate postoperativ in der Gegenüberstellung zu den präoperativ erhobenen Daten sowie zwischen den drei Gruppen Unterschiede auf?
- Treten in den Dimensionen „körperliche Gesundheit“ und „psychische Gesundheit“ (unter Einschluss der acht Hauptkategorien des SF-36) Veränderungen und signifikante Gruppenunterschiede im Vergleich der Zeitpunkte vor und fünf Tage sowie drei Monate nach der Bypass-Operation auf?
- Lassen sich Veränderungen und signifikante Unterschiede zwischen den OP-Gruppen in den emotionalen Variablen Angst und Depression in der Gegenüberstellung der Zeitpunkte vor und fünf Tage sowie drei Monate nach der Operation nachweisen?
- Ergeben die Untersuchungen der Blutserumspiegel der pro-inflammatorischen Zytokine TNF- α , IL-6, IL-8 und des C-reaktiven Proteins (CRP) sowie des Protein-Isomers S100b als biochemischer Marker zerebraler Schädigungen, des Proteins Troponin-T und des Enzyms CK-MB signifikante Gruppenunterschiede?

- Verringern sich durch die in der Literatur postulierte Reduktion unerwünschter Nebeneffekte einer HLM durch den Einsatz minimierter CPB-Systeme (vergl. 1.2.2 und 1.2.3) die Dauer der OP, der EKZ, der Beatmung, der Ischämie, des Intensivstationsaufenthaltes und die Anzahl der Krankenhaustage bei den MECC-Patienten gegenüber der HLM-Gruppe?

4.3 Hypothesen

Unter Einbeziehung der Ergebnisse bisheriger Forschungen ergeben sich folgende Hypothesen:

1. Direkt nach einer Bypass-Operation nehmen verschiedene Dimensionen kognitiver Leistungen signifikant ab und verbessern sich wieder leicht nach drei Monaten. Die Verschlechterung ist bei der HLM-Gruppe am deutlichsten und bei der Verwendung minimierter Systeme weniger ausgeprägt. Die Jostra-Patienten weisen die geringsten kognitiven Einschränkungen auf (vergl. Kapitel 3.1.3).
2. Die subjektive Wahrnehmung gesundheitsbezogener Lebensqualität verschlechtert sich unmittelbar nach einer Bypass-Operation auf verschiedenen Dimensionen deutlich. Nach Ablauf dreier Monate haben sich die Werte über präoperatives Niveau verbessert, wobei signifikante Gruppenunterschiede dabei nicht erwartet werden (vergl. Kapitel 3.2.1).
3. Die präoperativ überdurchschnittlich hohen Angst- und Depressivitätswerte der Patienten verändern sich kurzfristig nach einer Bypass-Operation positiv und sinken im Verlauf von drei Monaten wieder leicht ab, ohne dass es zu deutlichen Gruppenunterschieden kommt (vergl. Kapitel 3.2.2).
4. Die Blutserumwerte der pro-inflammatorischen Zytokine TNF- α , IL6, IL8 und CRP sowie des neurobiochemischen Markers S100b, des Enzyms CK-MB und des Eiweißes Troponin-T steigen früh-postoperativ gruppenübergreifend deutlich an. Die Ausprägung der Anstiege ist beim Einsatz minimierter Systeme geringer, wobei die Jostra-Gruppe die deutlich niedrigsten Analysewerte aufzeigt (vergl. Kapitel 3.1.4).
5. Unter der Anwendung minimierter EKZ-Systeme verringern sich im Vergleich zur konventionellen HLM die OP-, EKZ-, Beatmungs-, Ischämie- und Intensivstationsliegezeiten sowie die Anzahl der Krankenhaustage (vergl. Kapitel 1.1.2 und Kapitel 1.2.3).

5 Methodik

5.1 Zusammensetzung der Stichprobe

Zur Gewährleistung einer guten Vergleichbarkeit der Patientengruppen und zur Vermeidung umfangreicher präoperativ manifester Einschränkungen wurden strenge Ausschlusskriterien bei der Auswahl potenzieller Probanden angelegt. Gemäß den Vorgaben der Ethik-Kommission der Ärztekammer in Hamburg wurden die Patienten umfassend über die Datenerhebung in Kenntnis gesetzt. Nach der informierten und unterschriebenen Zustimmung nahmen an dieser Studie 124 weibliche und männliche Probanden teil, bei denen zwischen April 2004 und August 2006 elektiv eine isolierte koronare Bypass-Operation zur Revaskularisation und damit Wiederherstellung einer ausreichenden Myokard-Perfusion durchgeführt wurde. Die Patienten wurden im Rahmen eines randomisierten kontrollierten Studiendesigns (RCT) einer der folgenden drei Gruppen zugewiesen:

1. Konventionelle Herz-Lungen-Maschine, folgend „HLM“ genannt
2. MECC-System der Firma Maquet / Jostra, folgend „Jostra“ genannt
3. Deltastream-System der Firma Medos, folgend „Medos“ genannt

5.1.1 Auswahlkriterien

Zur Kontrolle möglicher Störvariablen fanden folgende Kriterien bei der Probandenauswahl Berücksichtigung:

5.1.1.1 Einschlusskriterien, Voraussetzungen

- Einverständniserklärung wurde gelesen und unterzeichnet
- Patienten sollen zum Verständnis der sprachgebundenen Tests fließend Deutsch sprechen
- Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit
- Vorliegen einer stabilen Angina Pectoris
- Vorliegen einer elektiven Bypass-Operation
- Vorliegen einer Operationsindikation zur isolierten Bypass-Operation mit CPB
- Vorliegen einer Zwei- oder Drei-Gefäßerkrankung, wobei bei einer Zwei-Gefäßerkrankung die Stenosen zwei unterschiedliche Versorgungsgebiete betreffen sollen

5.1.1.2 Ausschlusskriterien

- Re- oder Notfalloperation
- frischer Myokardinfarkt in den zurückliegenden zwei Wochen

- zeitgleiche zusätzliche intrakardiale Eingriffe (z.B. Klappenersatz, Vorhofablation)
- angeborene Herzfehlbildung und Klappenfehler
- schwere neurologische Erkrankungen
- bestehende Niereninsuffizienz (Kreatiningehalt des Blutes > 1.5 mg/dl)
- bestehende Leberinsuffizienz
- chronisch obstruktive Lungenerkrankung (FEV < 60%),
- hochgradig reduzierte linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF < 30%)
- bestehende Autoimmunerkrankung (ausgenommen Diabetes mellitus)
- akutes Koronarsyndrom
- hämodynamisch relevante Stenosen der hirnzuführenden Arterien
- akute Infektion in den letzten 4 Wochen (Verfälschung von IL-6)
- Einnahme von Antiphlogistika
- Einnahme von ASS in den letzten 2 Tagen vor OP
- ausgeprägter Alkoholabusus (Distraneurin[®]-Gabe gegen Entzugssymptome)

Die ausgewählten Patienten wurden durch eine Stationsärztin der herzchirurgischen Normalstation über die Inhalte und den Ablauf der Untersuchung informiert und um die Mitarbeit gebeten. Der Autor stellte den Patienten das Forschungsziel dar, und zwar genaueres über den Einfluss des jeweils angewandten Herz-Lungen-Maschinenkonzeptes auf verschiedene postoperative neuropsychologische Leistungen des Zentralnervensystems, die Lebensqualität sowie das individuelle Befinden und Erleben der Patienten nach der Operation zu erfahren. Fragen wurden hierbei angemessen genau und ausführlich beantwortet. Der Hinweis auf die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie, das Recht, jederzeit ohne Angabe von Gründen abzubrechen und eine streng vertrauliche Behandlung sämtlicher Angaben und erhobenen Daten, wurde den Patienten in Form eines vom Versuchsleiter mit verfassten Aufklärungsbogens und einer Kopie der unterschriebenen Einverständniserklärung ausgehändigt.

Sechs Patienten verweigerten die weitere Teilnahme während der präoperativen Testung. Bei 28 präoperativ getesteten Patienten (23,5%) wurde die Testung im weiteren Verlauf abgebrochen und die bereits erhobenen Daten nicht in die Studie einbezogen. Die Gründe waren:

- | | |
|---|--------------|
| • Abbruch auf eigenen Wunsch vor Abschluss der ersten Testung | 6 Patienten |
| • Abbruch der weiteren Testteilnahme auf eigenen Wunsch | 11 Patienten |
| • Patient zur 3-Monate-Katamnese nicht erreicht | 1 Patient |
| • Intraoperative Komplikationen, Not-OP oder Zusatz-Operationen | 11 Patienten |
| • Patient verstorben | 2 Patienten |
| • Operation kurzfristig abgesetzt | 1 Patienten |
| • Operation zu OPCAB geändert | 2 Patienten |

5.2 Medizinische Datenerhebung und Messinstrumente

5.2.1 Präoperative Datenerhebung zur Person und Erkrankung

Um die momentane kardiopulmonale Situation zu erfassen, wurden vor der Operation aus der Krankenakte und im persönlichen Kontakt folgende medizinischen Daten erhoben:

- Angaben zur Herzerkrankung:
Herzinsuffizienz-Schweregrad nach den Kriterien der New York Heart Association (NYHA) und Einteilung der Angina pectoris nach Angaben der Canadian Cardiovascular Society (CCS)
- Anzahl der erkrankten Gefäße mit einer Stenose von > 50%
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion des Herzens (LV-EF in %)
- Multimorbidität
- COPD (chronic obstructive pulmonary disease) – chronisch obstruktive Lungenerkrankung
- Risikofaktoren (Hypertonie, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Diabetes mellitus, Hyperurikämie, Adipositas)
- Lebensalter in Jahren
- Geschlecht
- Schulbildung in Jahren

5.2.2 Intraoperative medizinische Daten

Um Gruppenunterschiede in der operativen Versorgung zu erfassen, dienten folgende Daten aus dem OP-Bericht sowie dem Anästhesie- und Intensivprotokoll:

- Verwendetes HLM-System
- Dauer der Operation in Minuten
- Dauer der extrakorporalen Zirkulation in Minuten
- Dauer der Ischämie (Aortenabklemmzeit) in Minuten
- Dauer der Beatmung in Minuten
- Anzahl der gelegten Bypässe

5.2.3 Postoperative und intensivmedizinische Daten

Gruppenvariablen der intensivmedizinischen Versorgung

- Liegedauer auf der Intensivstation in Stunden
- Krankenhausaufenthalt postoperativ in Tagen

5.2.4 Laborchemische Blutanalysen

Die zu verschiedenen prä-, peri- und postoperativen Zeitpunkten entnommenen Blutproben jedes Patienten wurden auf die jeweiligen Niveaus verschiedener Marker untersucht, die in einem Zusammenhang zu neuropsychologischen Beeinträchtigungen oder physiologischen Prozessen stehen, welche kognitive Defizite bedingen können. Zur laborchemischen Bestimmung kamen u.a. die pro-inflammatorischen Zytokine TNF- α (Tumor-Nekrose-Faktor- α), IL-6 (Interleukin-6), IL-8 (Interleukin-8) und der Entzündungsparameter CRP (C-reaktives Protein) sowie das Protein S100b (Marker ischämischer ZNS-Schädigung) und die Myokardmarker CK-MB (Kreatinphosphokinase vom Myokardtyp) und Troponin-T (TnT). Bedingt durch eine kurze Halbwertszeit der Blutmarker mussten die notwendigen Entnahmen bis maximal 48 h nach CPB durchgeführt werden.

Tabelle 3: Zeitlicher Ablauf der Entnahme von Blutproben zur laborchemischen Analyse:

	Vor CPB	Ende CPB	1h nach CPB	6h nach CPB	12h nach CPB	24h nach CPB	48h nach CPB
TNF-α	x	x	x	x	x	x	x
IL-6	x	x	x	x	x	x	
IL-8	x	x	x	x	x	x	x
CRP	x	x	x	x	x	x	
S100b	x	x	x	x	x	x	x
CK-MB	x	x	x	x	x	x	
Troponin-T	x			x	x	x	x

5.3 Psychologische / Neuropsychologische Datenerhebung und Messinstrumente

Im Folgenden werden die zur psychologischen und neuropsychologischen Datenerhebung verwendeten Testverfahren und Fragebögen dargestellt:

- Der SF-36 Health Survey (MOS-36 Item Short Form Health Survey, SF-36) zur Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
- Der Fragebogen zur koronaren Herzkrankheit zur Erfassung KHK-spezifischer Symptome
- Die Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D) zur Erfassung von Ängstlichkeit und Depressivität
- Der „Syndrom-Kurztest“ (SKT) zur Erfassung von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisstörungen in allen Parallelversionen
- Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B) zur Normierung des SKT
- Aus der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) zur differenzierten Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen die Untertests 1 (Alertness) und 6 (Go/NoGo)

- Der Grooved-Pegboard-Test zur Erfassung von Informationen zur Feinmotorik und der Auge-Hand-Koordination
- Semantisch-kategorieller Wortflüssigkeitstest zur Erhebung von Exekutivfunktionen im Bereich der Konzeptentwicklung

5.3.1 Der SF-36 Health Survey (MOS-36 Item Short Form Health Survey) (SF-36)

Der SF-36 stellt die verkürzte Fassung eines umfangreichen Messinventars dar, das auf Basis der randomisierten Health Insurance Study (Brook et al., 1979) und der Medical Outcomes Survey (MOS) (Stewart und Ware, 1992) in Boston/USA entwickelt wurde. Die Entwicklung und Übersetzung der hier verwendeten deutschen Version des SF-36 geschah 1998 durch eine Arbeitsgruppe um Frau Prof. Dr. Monika Bullinger, Abteilung für Medizinische Psychologie der Universität Hamburg (ehemals Institut für Medizinische Psychologie der Ludwig Maximilians Universität München).

Der Fragebogen ermöglicht als ein krankheitsübergreifendes Messinstrument die umfangreiche Erfassung der subjektiv wahrgenommenen, gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Patienten. Neben der Form als Selbsteinschätzung liegen Fassungen als Fremdeinschätzung, Fragebogen und Interview vor. In der Standardversion beziehen sich die Fragen auf die zurückliegenden vier Wochen. Eine weitere Variante des SF-36 umfasst den Zeitraum einer Woche.

Für Katamnesen existiert keine Parallelversion, da die Autoren davon ausgehen, dass Veränderungen individueller Befindlichkeiten und des subjektiven Erlebens per se in direktem Zusammenhang mit der aktuellen Situation stehen und kein Lerneffekt zu erwarten ist (Bullinger und Kirchberger, 1998).

Die 36 Items des Fragebogens sind Likert-skaliert (Likert 1952, Nunnally und Bernstein 1994) und bieten die Möglichkeiten binärer Antworten bis hin zu sechsstufigen Antwortskalen. Sie umfassen konzeptionell acht Dimensionen („Körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“, „allgemeine Gesundheit“, „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“), die sich zusätzlich in die beiden Bereiche "Körperliche Gesundheit" (als Zusammenfassung der Subskalen „körperliche Funktionsfähigkeit“, „körperliche Rollenfunktion“, „körperliche Schmerzen“ und „allgemeine Gesundheit“) und "Psychische Gesundheit" (als Zusammenfassung der Subskalen „Vitalität“, „soziale Funktionsfähigkeit“, „emotionale Rollenfunktion“ und „psychisches Wohlbefinden“) einordnen lassen. Weiterhin wird die Veränderung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum Zeitpunkt vor einem Jahr erhoben.

Tabelle 4 stellt die acht Dimensionen des SF-36, das Konzept der Veränderung des Gesundheitszustandes und ihre inhaltliche Beschreibung dar.

Tabelle 4: Gesundheitskonzepte, Item-Anzahl und Item-Stufen, sowie Inhalt der acht SF-36 Skalen und des Items zur Veränderung des Gesundheitszustandes

Konzepte	Item-Anzahl	Anzahl der Stufen	Beschreibung des Konzeptes
Körperliche Funktionsfähigkeit	10	21	Ausmaß, in dem der Gesundheitszustand körperliche Aktivitäten, wie Selbstversorgung, Gehen, Treppensteigen, Bücken, Heben und mittelschwere oder anstrengende Tätigkeiten beeinträchtigt
Körperliche Rollenfunktion	4	5	Ausmaß, in dem der körperliche Gesundheitszustand die Arbeit oder andere tägliche Aktivitäten beeinträchtigt, z.B. weniger zu schaffen als gewöhnlich, Einschränkungen in der Art der Aktivitäten, oder Schwierigkeiten, bestimmte Aktivitäten auszuführen
Körperliche Schmerzen	2	11	Ausmaß an Schmerzen und Einfluss der Schmerzen auf die normale Arbeit, sowohl im, als auch außerhalb des Hauses
Allgemeine Gesundheit	5	21	Persönliche Beurteilung der Gesundheit, einschl. aktuellem Gesundheitszustand, zukünftigen Erwartungen und Widerstandsfähigkeit gegenüber Erkrankungen
Vitalität	4	21	Sich energiegeladen und voller Schwung fühlen versus müde und erschöpft
Soziale Funktionsfähigkeit	2	9	Ausmaß, in dem die körperliche Gesundheit oder emotionale Probleme normale soziale Aktivitäten beeinträchtigen
Emotionale Rollenfunktion	3	4	Ausmaß, in dem emotionale Probleme die Arbeit oder andere tägl. Aktivitäten, beeinträchtigen - unter anderem weniger Zeit aufzubringen, weniger zu schaffen und nicht so sorgfältig wie üblich zu arbeiten
Psychisches Wohlbefinden	5	26	Allgemeine psychische Gesundheit, einschl. Depression, Angst, emotionale und verhaltensbezogene Kontrolle, allgemeine positive Gemütsstimmung
Veränderung der Gesundheit	1	5	Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes im Vergleich zum vergangenen Jahr

Zur Auswertung des SF-36 werden die Punkte der vom Patienten gekennzeichneten Itemantworten für jede Skala zu Rohwerten addiert. Einige der Skalen werden dabei invers gewichtet. Nach dem Zusammenfassen der Skalen werden diese in Werte zwischen 0 und 100 transformiert, was den Vergleich der einzelnen Skalen untereinander ermöglicht.

Die körperliche und psychische Summenskala wird unter Verwendung der jeweiligen Probanden-Werte über die Mittelwerte, Standardabweichungen und entsprechenden Regressionskoeffizienten der deutschen Normstichprobe berechnet und anschließend zu Skalenwerten mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10 transformiert (Ware et al. 1998). Ein relevanter Informationsverlust ist durch die Verwendung der übersichtlicheren Summenskalen nicht zu erwarten (Ware et al., 1995).

Die Normierung in Deutschland wurde 1994 für die alten und neuen Bundesländer im Rahmen einer Mehrthemenbefragung mit klinischen Patienten durchgeführt (Bullinger und Kirchberger, 1998). Die Testdurchführung dauert 7 bis 15 Minuten, die elektronische Auswertung mittels einer SPSS-Syntax-Datei aus dem Manual ist computergestützt in ungefähr 10 Minuten praktikabel.

Für alle Skalen bedeutet ein höherer Wert einen besseren Gesundheitszustand. So zeigt z.B. ein hoher Wert in der Skala der körperlichen Funktionsfähigkeit eine geringe Beeinträchtigung der körperlichen Aktivität durch den Gesundheitszustand und ein hoher Wert in der Schmerzskala Schmerzfreiheit an.

Die Reliabilität wurde durch den Cronbach alpha-Koeffizienten (innere Konsistenz) bei 24 verschiedenen Patientengruppen berechnet (McHorney et al, 1994). Die Skalen haben bei gesunden und kranken Personen im Einzelnen folgende Werte:

- | | |
|----------------------------------|--|
| - körperliche Funktionsfähigkeit | zwischen $\alpha = 0,77$ und $\alpha = 0,93$ |
| - körperliche Rollenfunktion | zwischen $\alpha = 0,74$ und $\alpha = 0,89$ |
| - körperliche Schmerzen | zwischen $\alpha = 0,73$ und $\alpha = 0,85$ |
| - allgemeine Gesundheit | zwischen $\alpha = 0,57$ und $\alpha = 0,75$ |
| - Vitalität | zwischen $\alpha = 0,78$ und $\alpha = 0,84$ |
| - soziale Funktionsfähigkeit | zwischen $\alpha = 0,64$ und $\alpha = 0,88$ |
| - emotionale Rollenfunktion | zwischen $\alpha = 0,77$ und $\alpha = 0,94$ |
| - psychisches Wohlbefinden | zwischen $\alpha = 0,78$ und $\alpha = 0,88$ |

Zur Validitätsprüfung wurde in einer Studie der originale MOS SF-36 vier verschiedenen Patientengruppen vorgelegt, wobei die Ergebnisse konsistent mit den postulierten Gesundheitszuständen der Patientengruppen waren (McHorney, Ware und Raczek, 1993). Anzumerken ist, dass hier zur Überprüfung kein externes Instrument genutzt wurde, sondern lediglich die Skalen des MOS SF-36 einander gegenüber gestellt wurden. In der jüngeren Vergangenheit wurden die Gütekriterien des SF-36 in seinen über 40 Übersetzungen in bis heute mehr als 600 internationalen Studien belegt.

5.3.2 Fragebogen zur koronaren Herzkrankheit

Beruhend auf den Resultaten von Caine et al. (1991) wurden die Items dieses KHK Ergänzungsfragebogens zum SF36 (siehe Anhang) für diese Studie aus der Diplomarbeit von Barner (2004) übernommen. Zur Einschätzung des Gesundheitszustandes werden fünf krankheitsspezifische Symptome der koronaren Herzkrankheit abgefragt. Den Patienten steht eine fünfstufige Antwortskala (überhaupt nicht, etwas, mäßig, ziemlich, sehr) zur Verfügung, um die subjektive Einschränkung von Alltagstätigkeiten in den zurückliegenden vier Wochen (eine weitere Version umfasst den Zeitraum einer Woche) durch diese Symptome zu beschreiben. Die Endsumme liegt zwischen 5 und 25 Punkten, wobei höhere Ergebnisse eine stärkere Einschränkung bedeuten.

5.3.3 Die Hospital Anxiety and Depression Scale – Deutsche Version (HADS-D)

Die HADS (Zigmond und Snaith, 1983; deutsche Version: Herrmann et al., 1995) ist ein kurzer, schnell durchzuführender Selbstbeurteilungsfragebogen zur Erfassung und Quantifizierung der psychischen Störungen Angst und Depressivität während des Zeitabschnittes einer zurückliegenden Woche. Der Fragebogen ist als Screening-Verfahren in der somatischen Medizin konzipiert, um auch leichtere Störungsformen identifizieren zu können. Das Angst-Rating umfasst eine allgemeine

Angstsymptomatik und Panikattacken, die Depressions-Skala hat Interessenverlust und besonders Anhedonie als zentralen Aspekt der verschiedenen Depressionskonzepte zum Inhalt. Körperliche Indikatoren psychischen Befindens sind in den Fragen bewusst nicht integriert, da die Symptome körperlicher Erkrankungen von denen psychischer Störungen häufig nur schwer abzugrenzen sind. Die HADS enthält zwei Subskalen (Angst-Skala und Depressions-Skala) mit je sieben Items in alternierender Folge, die je vierstufige, itemspezifische Antwortmöglichkeiten mit Punktwerten zwischen 0 und 3 bieten. Durch Summation der Punkte resultiert pro Subskala ein Rohwert zwischen 0 und 21. Festgelegte Cut-off-Werte (Angst: auffällig ab 11 Punkten, Depression: auffällig ab 9 Punkten) dienen mehr der Orientierung als einer definitiven Einstufung oder psychiatrischen Diagnose. Die Durchführung des Fragebogens dauert 2 bis 7 Minuten, die Auswertung mittels Schablone ca. eine Minute.

National und international wurde die HADS in einigen hundert veröffentlichten klinischen Untersuchungen verwendet und validiert. Die in der vorliegenden Studie verwendete deutsche Fassung der HADS wurde an einer Stichprobe von 6200 internistischen und psychiatrischen Patienten und einer Kontrollgruppe validiert. Faktorenanalysen einer Reihe von Untersuchungen mit den englischen und deutschen Versionen haben die beiden Faktoren Angst und Depression zum Ergebnis. Sie korrelieren hoch mit den ursprünglichen Skalenzuordnungen der Items ($r = 0,90$) und klären nahezu 50% der Varianz auf. Die hohe Subskalen-Interkorrelation von $r = 0,63$ wird von den Autoren auf die Gemeinsamkeit der Symptombereiche zurückgeführt und stellt keine Schwäche des Instrumentes dar (Herrmann, 1997).

Für beide Subskalen liegen die Koeffizienten der internen Konsistenz für eine Stichprobe von 5338 Personen nach Cronbach's alpha bei $\alpha = 0,80$ für die Angst-Skala und bei $\alpha = 0,81$ für die Depression-Skala (Herrmann und Buss, 1994). In einem Intervall von bis zu zwei Wochen liegt die Retest-Reliabilität der Angst-Skala bei $r_{tt} = 0,84$ und bei der Depressions-Skala bei $r_{tt} = 0,85$. Bei einem längeren Zeitintervall sinkt die Reliabilität auf $r_{tt} = 0,70$, ein Hinweis auf die angestrebte hinreichende Veränderungssensitivität des Untersuchungsinstrumentes (Herrmann, 1997).

5.3.4 Der Syndrom-Kurztest (SKT)

Der SKT stellt einen neuropsychologischen Leistungstest zur quantifizierten Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen dar. Er ermöglicht eine objektive Schweregradbestimmung und Verlaufskontrolle organisch bedingter zerebraler Leistungsdefizite in Anlehnung an klinische Bilder leichter kognitiver Beeinträchtigungen bis zu dementiellen Symptomen (Erzigkeit, 2001). Das Testverfahren gerät erst bei der Leistungsunterscheidung von Gesunden und bei Patienten mit schweren kognitiven Defiziten an Grenzen in der Differenzierungsfähigkeit. Bei der Entwicklung war die Praktikabilität von großer Bedeutung, um den SKT im klinischen Bereich auch bei motorisch eingeschränkten Patienten direkt am Krankenbett erfolgreich durchführen zu können. Zur Normierung des SKT an Patienten mit dementiellen Erkrankungen aller Schweregrade wurden das Lebensalter und das allgemeine Intelligenzniveau als

Variable einbezogen. Um das allgemeine „prämorbid“ Intelligenzniveau zu ermitteln, kommt der MWT-B von Lehl (1995) zur Anwendung. Somit ergeben sich für den SKT Normen für sechs Altersgruppen (17 - 44 Jahre, 45 - 54 Jahre, 55 - 64 Jahre, 65 - 74 Jahre, 75 - 84 Jahre sowie 85 Jahre und älter) und drei Intelligenzniveaus (IQ < 90, IQ 90 - 110, IQ > 110).

Der SKT liegt zur Vermeidung unerwünschter Lerneffekte bei Verlaufskontrollen in fünf Parallelversionen (A, B, C, D und E) vor, wobei jede Version aus neun Subtests besteht, die in jeweils maximal 60 Sekunden bearbeitet werden sollen. Die gesamte Testdauer liegt bei 10 bis 15 Minuten. Die Beschreibung der SKT-Subtests im Einzelnen:

Tabelle 5: SKT Subtestbeschreibungen

Subtest	Testbeschreibung
Gegenstände benennen	Zwölf auf einer Tafel gezeichnete Gegenstände sind zu benennen und zeitgleich einzuprägen (Bildererkennen und Wortfindung)
Gegenstände unmittelbar reproduzieren	Unmittelbare Reproduktion der zwölf Gegenstände (Aktives bildliches Ultra-Kurzzeitgedächtnis) <u>Danach:</u> Erneutes Vorlegen der Tafel für 5 Sekunden zum nochmaligen Einprägen und Auffrischen ohne lautes Benennen
Zahlen lesen	Vorlesen ungeordneter zweistelliger Zahlen mit mehrfachen inversen Zahlenpaaren (z.B. 24 und 42) , die auf magnetischen Klötzen auf einem Spielbrett dargeboten werden (Wortfindung im Zahlenwortschatz, mathematische Logik beim Erfassen und Benennen)
Zahlen ordnen	Ordnen der Klötze entsprechend der Größe der Zahlen in aufsteigender Folge, wobei nur mit einer Hand gearbeitet werden soll (Mathematische Logik, Konzentrationsfähigkeit bei Größenvergleichen, manuelle Koordination)
Zahlen zurücklegen	Zurücksetzen der Klötze auf die durch entsprechende Zahlen gekennzeichneten Felder des Spielbretts - auch hier soll nur mit einer Hand gearbeitet werden (Manuelle Koordination, Geschwindigkeit konzentrierter Arbeit)
Symbole zählen	Zählen eines bestimmten Symbols, das mit zwei weiteren Symbolen auf einer Tafel mit sieben mal siebzehn Wiederholungen in zufälliger Verteilung präsentiert wird (Symbol-Diskrimination, konzentriertes Arbeiten)
Interferenztest	Vertauschtes Vorlesen zweier Buchstaben, die auf einer Tafel mit zwei mal siebzehn Wiederholungen in ungeordneter Reihenfolge dargeboten werden (Geistige Anpassungsfähigkeit bei kurzfristigem Umbelegen alter Gedächtnisinhalte. Empfindlichster Subtest für geistige Dysfunktionen)
Gegenstände reproduzieren	Freie Reproduktion der zwölf Gegenstände aus Subtest 1 (Aktives Kurzzeitgedächtnis nach Ablenkung)
Gegenstände wiedererkennen	Wiedererkennen der zwölf Gegenstände aus Subtest 1 auf einer Tafel mit 48 Abbildungen (Passives bildliches Kurzzeitgedächtnis)

Zur Auswertung wird als Testroh wert die gestoppte Bearbeitungszeit in Sekunden (Subtest 1 sowie 3 bis 7) oder die Fehlerzahl bei einer Bearbeitungsdauer von maximal 60 Sekunden (Subtest 2, 8 und 9) notiert. Die so gewonnenen Rohwerte der Untertests werden anschließend in alters- und intelligenzkorrigierte Normwerte überführt. Das Aufaddieren der Normwerte aus den Subtests 1, 3 bis 7 ergibt einen Zahlenwert, der als Hinweis auf den Schweregrad der Aufmerksamkeitsstörung anzusehen ist, die Summe der Normwerte der Subtests 2, 8 und 9 ergeben einen Indikator für den

Schweregrad der Gedächtnisstörung. Durch Addition aller neun Normwerte entsteht der SKT-Gesamtwert, der der globalen Abschätzung des Störungsgrades, unterteilt in sechs Schweregrade, dient. Neben Tabellen im Manual steht ein Programm zur elektronischen Auswertung der Daten zur Verfügung, das zusätzlich die Möglichkeit der Überprüfung der Homogenität der Subscore-Profile bietet. Die elektronische Auswertung dauert rund 2 Minuten.

Als Maß der Reliabilität für die fünf Parallelförmigkeiten des SKT liegen die Cronbach alpha-Koeffizienten (Konsistenzkoeffizienten) zwischen $\alpha = 0,86$ und $\alpha = 0,88$ (Heinrich et al. 1998). Anhand der Testergebnisse einer gepoolten Stichprobe von 3789 Patienten wurden für die Subtest-Scores Cronbach alpha-Werte von $\alpha = 0,92$ für die Aufmerksamkeit und $\alpha = 0,86$ für das Gedächtnis ermittelt. Die Validität des SKT wurde durch hohe Korrelationen mit anderen Leistungstests nachgewiesen (Erzigkeit, 2001).

Der SKT wurde trotz kritischer Würdigung hinsichtlich des Einsatzes in der neuropsychologischen Rehabilitation (Kranzhoff und Fürwentsches, 1995) bei dieser Studie verwendet, da die Durchführung schnell, wenig aufwändig und daher auch früh postoperativ am Patientenbett praktikabel ist. Weiterhin werden Testabbrüche durch eine subjektive Überforderung der Patienten weitgehend vermieden. Kurze kognitive Untersuchungen mit der Verbindung mehrerer getesteter Fertigkeiten zeigen klar die momentane kognitive Leistungsfähigkeit auf. Sie sind dadurch langen, komplexen Tests überlegen, die neben kognitiven Leistungen auch das Ausmaß einer früh postoperativ meist körperlich bedingten, schnellen Ermüdbarkeit über die Zeit darstellen.

5.3.5 Der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT-B)

Wortschatztests erfassen über den Wortschatz den erfahrungs- und wissensgebundenen Anteil der intellektuellen Fähigkeiten, die kristalline Intelligenz (Cattell, 1963, Horn & Cattell, 1966, Horn, 1968). Dieser Anteil der Intelligenz ist im Gegensatz zu den Problemlösefähigkeiten - der fluiden Intelligenz - durch frühen Erwerb und ständigen Gebrauch relativ robust gegen krankheits- und altersbedingten Abbau, situative Belastungen und Störeinflüsse. Wortschatztests sind im klinischen Bereich zur Messung der prämorbid Intelligenz verbreitet.

Der hier zur Normierung des oben beschriebenen SKT verwendete MWT-B (Lehrl, 1995) stellt ein ökonomisches Instrument zur Abschätzung des allgemeinen Intelligenzniveaus dar. Er umfasst 37 Wortreihen, mit jeweils einem umgangs-, bildungs- oder wissenschaftssprachlich geläufigen Wort und vier sinnlosen Ausdrücken. Die Testperson soll die „richtigen“ Wörter herausfinden und kennzeichnen, wobei deren Schwierigkeitsgrad ansteigt. Jede „richtig“ gelöste Zeile erhält einen Punkt, die am Ende zur Auswertung aufsummiert werden. Die Gesamtpunktzahl einer Person liegt zwischen 0 und 37 und wird mit einer repräsentativen Normstichprobe von 1952 Erwachsenen der Bundesrepublik Deutschland im Alter von 20 bis 64 Jahren verglichen. Der Proband wird auf diese Art einer der drei Gruppen „unter-, über- oder durchschnittliches Intelligenzniveau“ zugeordnet, die der MWT-B zufrieden stellend genau schätzt. Mit einer Änderung der MWT-B-Ergebnisse bei über

64-jährigen ist nicht zu rechnen, jedoch sind nicht-deutschsprachige Personen benachteiligt. Die Auswertung des MWT-B dauert ca. 2 Minuten.

Der MWT-B weist einen durchschnittlichen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,72$ mit anderen gebräuchlichen globalen Intelligenztests, wie z.B. LPS Subtests, HAWIE Subtests, ZVT oder CFT3 auf (Lehrl, 1995).

5.3.6 Die TAP (Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung)

Die Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP) von Zimmermann und Fimm (1993, 2002) basiert auf einem Mehrkomponentenmodell der Aufmerksamkeit (Posner et al. 1990, 1994) und dient der Untersuchung verschiedener Aufmerksamkeitsfunktionen sowie der differenzierten Diagnostik von Aufmerksamkeitsstörungen. Sie umfasst zwölf computergestützte, sprachfreie Verfahren, um die Reizpräsentation zu standardisieren und die Antworten zeitgenau zu registrieren. Für diese Untersuchung kamen der Untertest 1 (Alertness ohne Warnton, Serie 1, tonische Alertness) und der Untertest 6 (Go/NoGo, Bedingung 1 aus 2, 40 Trials) der TAP-Version 1.02c (Zimmermann und Fimm, 1993) zur Anwendung. Die tonische Alertness stellt als allgemeine Aktivierung/Wachheit eine Grundlage für angemessenes Handeln bei alltäglichen Anforderungen dar. Eine Störung der selektiven Aufmerksamkeit ist gekennzeichnet durch das Unvermögen, die Aufmerksamkeit auf einen Reiz zu richten, ohne sich durch interferierende Stimuli ablenken zu lassen (z.B. Cocktailparty-Phänomen, Eysenck und Keane, 1995).

Zur Reizdarbietung und Datenerfassung diente bei allen Durchgängen das Notebook ACER Travelmate 345 T (Intel Pentium III 600 MHz, mit 64 MB SD Ram und 12.1 Zoll TFT Bildschirm).

Die Testpersonen sollten bei beiden Tests unter Vorgabe standardisierter Instruktionen in einem Abstand von etwa 60 cm vor dem Bildschirm sitzen und auf visuelle Reize durch möglichst schnelles Drücken einer extern ans Notebook angeschlossenen Taste mit einem Finger der dominanten Hand reagieren.

5.3.6.1 Untertest 1: Alertness ohne Warnton

Als intrinsische Alertness wird die kognitive Kontrolle der Wachsamkeit bzw. Erregung bezeichnet, die mit schlichten Reaktionstests ohne vorausgehenden Warnton gemessen wird.

Der hier verwendete Test dient der Erfassung der einfachen Reaktionszeit, die nach Zimmermann und Fimm (1993) das zuverlässigste Kennzeichen der tonischen Alertness und assoziiert einer allgemeinen Reaktionsverlangsamung darstellt. Der Verlauf der Einzelreaktionszeiten kann Hinweise auf kurze Ausfälle der Aufmerksamkeitszuwendung und Schwankungen der Aufmerksamkeit aufdecken.

Der Testperson wird ein ca. 2 cm großes, weißes „x“ in der Mitte eines schwarzen Bildschirms als Zielreiz präsentiert, auf den sie mit Tastendruck schnellstmöglich reagieren soll. Nach Tastendruck verschwindet das Symbol und der nächste Durchgang beginnt. Auf eine Übungssequenz von fünf

Reizen zur Kontrolle des Instruktionsverständnisses folgt der gesamt 20 Reaktionen umfassende Testdurchgang, wobei die Intervalle zwischen den Reizen randomisiert sind.

Die Ergebnisse werden als Mittelwert, Median und Standardabweichung der Reaktionszeiten, sowie Auslasser, Antizipationen (Reaktionszeit < 200 ms) und Ausreißer dargestellt.

Die Retest-Reliabilität wird von Zimmermann und Fimm (1993) mit $r_{tt} = 0,81$, der Koeffizient der internen Konsistenz nach Cronbach's alpha mit $\alpha = 0,975$ angegeben.

5.3.6.2 Untertest 6: Go/NoGo (Bedingung 1 aus 2)

Dieser Subtest prüft die selektive Aufmerksamkeit als spezifische Fähigkeit eine inadäquate Reaktion zu unterdrücken sowie die Reaktionszeit auf Zielreize unter Reiz-Selektionsbedingungen.

Dem Probanden werden in der Mitte eines schwarzen Bildschirms randomisiert die ca. 2 cm großen Symbole „x“ und „+“ dargeboten. Auf den relevanten Reiz „x“ soll so schnell wie möglich durch Tastendruck reagiert, der irrelevante Reiz „+“ hingegen ignoriert werden. Nach einem Vorversuch mit fünf Reizen wird der Test mit 40 Reizen (davon 20 irrelevante Reize) durchgeführt. Die Intervalle zwischen den einzelnen Reizen sind auch hier randomisiert.

Als Resultate werden die Zahl richtiger Reaktionen, die Fehlreaktionen (ausgelassene relevante Reize und falsche Reaktionen), Antizipationen und Ausreißer, sowie Mittelwert, Median und Standardabweichung der Reaktionszeiten ausgegeben.

Als angemessenes Konsistenzmaß bei Reaktionszeitaufgaben werden die Split-Half- und Odd/Even- Reliabilitäten genannt (Fimm und Zimmermann, 1993). Sie betragen für den gewählten Untertest jeweils $r_{tt} = 0,99$, was eine Einzelanwendung rechtfertigt. Die innere Konsistenz wird mit $\alpha = 0,874$, die Retest-Reliabilität mit $r_{tt} = 0,56$ benannt.

5.3.7 Der Grooved Pegboard Test (GPT)

Der Grooved Pegboard Test (Lafayette Instrument, 1970; Trites, 1989) erhebt Informationen zur Feinmotorik, der Auge-Hand-Koordination und der Bearbeitungsgeschwindigkeit in Verbindung mit einer Genauigkeitsanforderung getrennt für die rechte und linke Hirn-Hemisphäre über den Gebrauch der dominanten und der nicht-dominanten Hand eines Probanden. Die Bestimmung der Dominanz basiert auf der Händigkeit, die hier über die „Schreib-Hand“ definiert wird.

Die Testeinheit beinhaltet eine Metall-Steckplatte mit fünf Reihen zu je fünf identischen, gestanzten Löchern mit zufällig positionierten Nuten und mehr als 25 gleichförmige, geschliffene, runde Edelstahlstifte, die seitlich einen Steg aufweisen. Diese Stifte passen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip exakt in jedes der 25 Löcher. Die Testperson hat die Aufgabe, je einen Stift durch geschicktes Rotieren in jedes der Löcher einzustecken. Hierbei gelten folgende Regeln: Der Proband soll mit der dominanten Hand beginnen, ausschließlich mit einer Hand agieren, die Stifte einzeln greifen und so schnell wie möglich arbeiten. Benutzt der Proband die rechte Hand, beginnt er oben links und füllt „zeilenweise“ die Löcher jeweils mit Stiften von links nach rechts. Arbeitet der

Proband mit Links, beginnt er entsprechend oben rechts und steckt nach links ebenfalls reihenweise Stifte in die Löcher.

Die Testergebnisse werden für jede Hand in separaten Durchgängen einzeln erhoben und setzen sich als Punktesumme aus der benötigten Zeit in Sekunden (Time), der Anzahl unbeabsichtigt fallengelassener Stifte (Drop) - als Hinweis auf eine Motorik- und/oder Auge-Hand Koordinationsstörung - und der Konstante 25 (Pegs) zusammen. Je niedriger dieser Summenwert ist, desto besser bewältigt der Proband die Aufgabe.

Die Bearbeitungszeit ist auf maximal fünf Minuten begrenzt, darüber hinaus wird der Test abgebrochen. Nicht als „drop“ wird ein versehentliches Aufnehmen und anschließendes Zurücklegen mehrerer Stifte oder ein gezieltes Ablegen und/oder Drehen von Stiften auf der Unterlage gewertet (Lafayette Instrument, 2002).

Einflussfaktoren auf die Resultate im Grooved Pegboard Test untersuchten Ruff und Parker (Ruff und Parker 1993) mit 360 neurologisch und psychiatrisch unauffälligen Personen im Alter zwischen 16 und 70 Jahren. Hierbei zeigten sich klare Geschlechter-, Alters- und Bildungsunterschiede. Frauen bearbeiteten den Test in deutlich kürzerer Zeit als Männer, besonders bei Gebrauch der nicht-dominanten Hand, die Gruppe der älteren Probanden war langsamer als die der jüngeren und die Testpersonen mit höherer Bildung lösten die Aufgabe schneller (Ruff und Parker, 1993; Bryden und Roy, 2005). In der gleichen Arbeit gaben die Autoren die Retest-Reliabilität bei einem Intervall von sechs Monaten mit $r_{tt} = 0,72$ für die dominante Hand und $r_{tt} = 0,74$ bei der nicht-dominanten Hand an. Waldron und Anton (1995) fanden einen Lerneffekt beim Grooved Pegboard Test primär an der nicht-dominanten Hand, ohne eine hinreichende Erklärung hierfür liefern zu können.

Auf die gerechtfertigte Verwendung des Grooved Pegboard Tests in der neuropsychologischen Diagnostik und Forschung wies die Conference on CNS dysfunktionen after cardiac surgery 1995 (Murkin, 1995) sowie die American Academy of Neurology im Jahr 1996 ebenso hin, wie Crawley et al. (2000) und Kilgour et al. im Jahr 2004.

5.3.8 Der Wortflüssigkeitstest

Als eine der sieben Komponenten exekutiver Funktionen umfasst die Konzeptentwicklung die Fähigkeit, Handlungspläne zu entwerfen und sie auf eine akute Problemstellung anzuwenden. Eine praktikable Form konzeptgeleiteter Suchaufgaben stellen kategorielle Wortflüssigkeitstests dar (Bodenburg, 2001). Die spontane, kategorielle Wortproduktion setzt ein intaktes semantisches Wissen sowie dessen koordinierten Abruf unter flexibler Anwendung von Strategien voraus und stellt aufgrund der Geschwindigkeitskomponente hohe Ansprüche an die kognitiven Verarbeitungs- und Aufmerksamkeitsprozesse (Ruff et al., 1997; Aschenbrenner et al., 2000). Als Vorlage des hier verwendeten semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeitstests dienten die Versionen der Arbeit von Ebert (2000). Die Testperson soll innerhalb einer Minute möglichst viele Vertreter der vorgegebenen Kategorien Tiere, Haushaltsgegenstände oder Supermarktartikel benennen, ohne ein Wort zu wiederholen. Zur Auswertung dient die Anzahl im Zeitlimit genannter Worte.

5.4 Untersuchungsplan und Durchführung der Studie

Die präoperativen Untersuchungen der Patienten wurden in den Vormittags- und Mittagsstunden des der Operation vorangehenden Tages im Arztzimmer der herzchirurgischen Normalstation durchgeführt. Die Gesamtdauer dieser Testung betrug durchschnittlich 70 Minuten, wobei es zu zeitlichen Variationen aus organisatorischen und im Stationsablauf liegenden Gründen, sowie wegen des psychischen und physischen Allgemeinbefindens der Patienten kam. Am zweiten und dritten postoperativen Tag wurde ausschließlich der Syndrom-Kurztest in einer seiner Parallelversionen in der intensivmedizinischen Station, der Intermediate-Care-Station und/oder der Normalstation der Abteilung am Krankenbett durchgeführt. Diese Kurztestungen nahmen ca. 12 Minuten in Anspruch. Die vierte Testung am fünften postoperativen Tag fand auf der Normalstation am Krankenbett oder im Arztzimmer der Station statt. Unterbrechungen durch ärztliche oder pflegerische Maßnahmen wurden durch vorherige Absprachen minimal gehalten. Auf der Intensivstation wirkten sich invasive Zugänge wie ein zentraler Venenkatheter, thorakale Drainagen, arterielle Kanülen in der Arteria radialis der nicht-dominanten Hand, akustische Signale der Überwachungsmonitore und anwesende Mitpatienten zeitweise störend aus, trotzdem waren die kurzen Testungen gut durchzuführen. Die abschließende Untersuchung wurde nach vorangehender Rücksprache drei Monate postoperativ im häuslichen Bereich der Patienten vorgenommen. Die Dauer der letzten beiden, langen Testungen betrug jeweils wiederum rund 70 Minuten.

Die folgende Tabelle stellt den Versuchsablauf schematisch dar.

Tabelle 6: Darstellung des zeitlichen Ablaufs der Untersuchungen:

	Präoperativ	2.Tag postoperativ	3.Tag postoperativ	5.Tag postoperativ	3 Monate postoperativ
SF-36	x			x	x
HADS-D	x			x	x
MWT-B	x				
SKT	x	x	x	x	x
TAP Alertness	x			x	x
TAP Go/NoGo	x			x	x
Grooved Pegboard	x			x	x
Wort-flüssigkeit	x			x	x

5.5 Angewendete statistische Verfahren

Zur statistischen Verarbeitung der erhobenen Daten diente das Programm SPSS für Windows in der Version 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences; SPSS Inc. Chicago, IL, USA). Zusätzlich wurde das Programm Microsoft Excel für Windows zur Erstellung von Grafiken genutzt. Die Datensätze wurden anonymisiert auf einem Einzelplatz-PC gespeichert und verarbeitet.

Die Gruppenvergleiche auf Mittelwertunterschiede erfolgten über eine einfaktorische Varianzanalyse (ANOVA), die Auswertung wiederholter Messungen einer abhängigen Variablen wurde in Form einer mehrfaktorischen Varianzanalyse mit Messwiederholung vorgenommen. Die Faktoren waren die drei Gruppen der CPB-Systeme (HLM, Jostra, Medos) sowie die Messzeitpunkte in drei Stufen (SF-36, HADS-D, TAP-Alertness, TAP-Go/NoGo, Grooved Pegboard, Wortflüssigkeit) und fünf Stufen (SKT in fünf Parallelversionen). Bei den untersuchten Blutwerten hatten die Messzeitpunkte sieben Stufen (S100b, TNF- α , IL8), sechs Stufen (IL6, CRP, CK-MB) und fünf Stufen (Troponin-T). Abhängige Variablen sind neuropsychologische Leistungen (Aufmerksamkeit, Gedächtnis, selektive Aufmerksamkeit, Auge-Hand-Koordination, exekutive Funktionen), die acht Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, die beiden Summenskalen zur körperlichen und psychischen Gesundheit, Symptome der KHK sowie Angst und Depressivität.

Statistischen Angaben erfolgten als Mittelwert und Standardabweichung, ein Gruppenunterschied wurde für die Wahrscheinlichkeit eines Fehlers erster Ordnung auf dem 5%-Niveau ($p < 0,05$) als statistisch signifikant angenommen. Die F-Werte der Tests der Innersubjekteffekte (Zeitpunkteffekt und Interaktionseffekt) wurden Greenhouse-Geisser korrigiert angegeben (F_{GGk}). Zur Gegenüberstellung einer Testvariablen zweier Untersuchungsgruppen diente der T-Test unabhängiger Stichproben. Zum Vergleich zweier Variablen einer Gruppe kam der T-Test für gepaarte Stichproben zur Anwendung.

Im Wesentlichen sollten in dieser Untersuchung die Interaktionseffekte zwischen den Gruppen und den Messzeitpunkten einzelner Variablen dargestellt werden. War ein solcher Interaktionseffekt nicht signifikant, wurden Gruppenvergleiche explorativ mittels der genannten T-Tests durchgeführt. Des Weiteren wurde zur Überprüfung eines möglichen linearen Zusammenhangs ausgewählter Blutmarker (S100b; TNF- α) mit früh-postoperativ erhobenen neuropsychologischen Daten (SKT) gezielte Korrelationsrechnungen nach Pearson mit dazugehöriger Signifikanzbestimmung durchgeführt.

5.6 Votum der Ethik-Kommission

Die Ethik-Kommission der Ärztekammer Hamburg stimmte der Untersuchung in der geschilderten Form als Bestandteil des UKE-Projektes „Protokoll einer Vergleichsstudie“ am 08.02.2005 zu (Bearbeitungsnummer: 2170; siehe Anhang X).

6 Darstellung der Ergebnisse

Im Folgenden werden die gewonnenen Ergebnisse dieser Untersuchung dargestellt. Signifikanzen ($p < 0,05$) sind in den Tabellen fett dargestellt. Bei keinem der in die Studie eingeschlossenen Patienten stellten sich intra- oder postoperativ beeinträchtigende Komplikationen oder neurologische Auffälligkeiten ein, die insbesondere eine Erhebung kognitiver Daten unmöglich gemacht hätten.

6.1 Klinische Daten

6.1.1 Präoperative Parameter

Die präoperativ erhobenen Daten wurden auf Varianzen der Mittelwertunterschiede zwischen den Operationsgruppen untersucht. Aus Tabelle 7 ist zu entnehmen, dass sich die Gruppen in den relevanten Variablen nicht signifikant unterscheiden und somit vergleichbar sind. Die einzig signifikante Differenz bei der Schulbildung in Jahren ($F(2;88) = 3,71$; $p \leq 0,028$) ist vor dem Hintergrund individueller Biographien der Kriegs- und Nachkriegsgeneration mit abgebrochener oder vorzeitig beendeter Schulausbildung und den nicht erhobenen Daten zur nachschulischen Ausbildung sowie dem beruflichen Werdegang als wenig aussagekräftig anzusehen. Hierfür spricht auch die mit dem MWT-B ermittelte kristalline Intelligenz. Im Gruppenvergleich unterscheiden sich diese Ergebnisse weder in den Roh-, noch bei den Normwerten statistisch bedeutsam.

Die aus den Krankenakten stammenden Angaben zu allgemeinen präoperativen Risikofaktoren weisen keine signifikanten Gruppenunterschiede auf.

Tabelle 7: Gruppenvergleich: präoperative Daten

Abhängige Variable	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Lebensalter in Jahren	65,61	9,67	63,17	8,94	63,77	10,18	0,585
Schulbildung in Jahren	8,74	1,09	9,53	1,25	9,40	1,30	0,028
MWT-B	2,23	0,72	2,33	0,66	2,17	0,75	0,654
MWT-B Rohwerte	28,32	5,24	28,30	5,74	27,50	5,94	0,813
NYHA-Klassifikation	2,10	0,54	2,20	0,41	2,17	0,46	0,685
CCS-Klassifikation	2,39	0,62	2,63	0,56	2,43	0,57	0,221
Linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-EF) in %	56,93	13,60	61,07	9,68	59,93	11,17	0,379
Anzahl erkrankte Gefäße (Stenose > 50 %)	2,90	0,30	2,90	0,40	2,97	0,18	0,641

6.1.2 Intraoperative Parameter

Der in Tabelle 8 dargestellte varianzanalytische Gruppenvergleich intraoperativer Daten ergibt für die Zahl der gelegten Bypässe sowie die Dauer der Beatmung keine bedeutsamen Kontraste. Sehr signifikante Gruppenunterschiede weisen die Daten zur Gesamtdauer der Operationen ($F(2;88)= 6,58$; $p \leq 0,002$), der Dauer der EKZ ($F(2,88)= 8,71$; $p \leq 0,000$) sowie der Aortenabklemmzeit ($F(2;87)= 6,75$; $p \leq 0,002$) auf. In diesen drei Variablen zeigt die Jostra-Gruppe die jeweils längste, die HLM-Patienten die entsprechend kürzeste zeitliche Dauer.

Tabelle 8: Gruppenvergleich: intraoperative Daten

Abhängige Variable	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Anzahl der Bypässe	3,19	0,91	3,20	0,81	3,37	0,81	0,666
Dauer der OP in Minuten	254,55	54,10	319,67	92,62	292,50	58,89	0,002
Dauer der EKZ in Minuten	111,58	25,53	150,17	47,51	125,83	33,16	0,000
Dauer der Beatmung in Minuten	627,10	245,85	693,67	334,85	747,17	451,63	0,416
Dauer der Ischämie in Minuten	70,87	20,64	94,73	32,74	79,21	22,02	0,002

6.1.3 Postoperative und intensivmedizinische Parameter

Die Liegedauer auf der Intensivstation und die Zahl der gesamten sowie postoperativen Krankenhaustage unterscheidet sich bei den Patientengruppen nicht signifikant. Die längste Zeit auf der Intensivstation verbrachten die Medos-Patienten, am kürzesten war die Jostra-Gruppe auf dieser Station. Die HLM-Patienten weisen numerisch die längsten Krankenhaus-Verweildauern, die Medos-Gruppe die kürzesten Zeiten auf (Tabelle 9).

Tabelle 9: Gruppenvergleich: postoperative Daten

Abhängige Variable	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Intensivstation in Stunden	51,55	20,96	49,50	15,49	56,83	29,54	0,438
Krankenhaustage gesamt	9,90	2,52	9,30	1,64	9,27	2,10	0,421
Krankenhaustage postoperativ	7,90	1,90	7,33	1,54	7,23	1,25	0,212

6.2 Laborchemische Blutanalysen

6.2.1 TNF- α

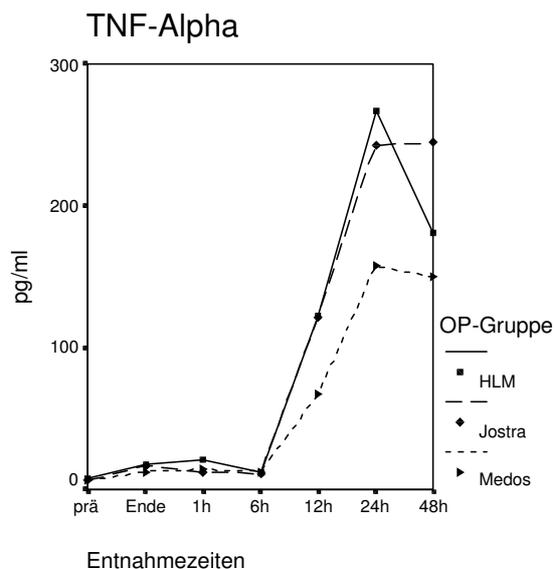
Die ermittelten TNF- α -Blutserumkonzentrationen der drei untersuchten Gruppen zeigen einen sehr signifikanten Zeitpunkteffekt ($F_{GK}(1,97;165,70)= 21,58$; $p \leq 0,000$), der Interaktionseffekt ist nicht bedeutsam. Die Kurvenverläufe sind gruppenübergreifend vergleichbar, die jeweiligen Werte erreichen am 6. Entnahmezeitpunkt (24 h nach CPB) den größten Umfang. Im Einzelvergleich der

sieben Analysezeitpunkte ergibt sich nur für den Wert 1 h nach CPB ein signifikanter Unterschied ($F(2;85) = 5,73$; $p \leq 0,005$), obwohl sich dies in Diagramm 1 scheinbar anders darstellt. Auffallend sind die nicht signifikant, doch numerisch deutlich niedrigeren TNF- α -Mittelwerte der Medos-Patientengruppe an den letzten drei Entnahmezeitpunkten (Tabelle 10, Diagramm 1).

Tabelle 10: TNF- α : Gruppenvergleiche

Abhängige Variable (in pg/ml Blut)	HLM n=30		Jostra n=28		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
TNF- α - präop	7,96	5,52	6,58	2,62	6,17	2,64	0,175
TNF- α - Ende CPB	17,90	9,78	16,85	23,33	12,65	7,89	0,366
TNF- α - 1 h nach CPB	20,91	14,45	11,84	4,88	14,15	9,98	0,005
TNF- α - 6 h nach CPB	12,21	6,27	11,54	9,75	12,61	9,47	0,892
TNF- α - 12 h nach CPB	122,34	264,71	117,22	249,87	66,86	176,13	0,600
TNF- α - 24 h nach CPB	266,97	375,58	243,01	366,20	157,69	312,65	0,460
TNF- α - 48 h nach CPB	180,38	345,98	244,41	381,39	149,48	316,57	0,576

Diagramm 1



6.2.2 Interleukin 6 und Interleukin 8

Die pro-inflammatorischen Zytokine IL-6 und IL-8 weisen bei nicht bedeutsamen Interaktionseffekten signifikante Zeitpunkteffekte auf (IL-6: ($F_{GGk}(2,61;221,60) = 57,80$; $p \leq 0,000$) und IL-8: ($F_{GGk}(2,00;168,14) = 10,77$; $p \leq 0,000$)). Bei beiden Blutwerten verlaufen die Analysekurven im Gruppenvergleich jeweils ähnlich und haben Spitzenwerte vom IL-6 am vierten (6 h nach CPB) sowie vom IL-8 am sechsten (24 h nach CPB) Entnahmezeitpunkt (Diagramme 2 und 3).

Diagramm 2

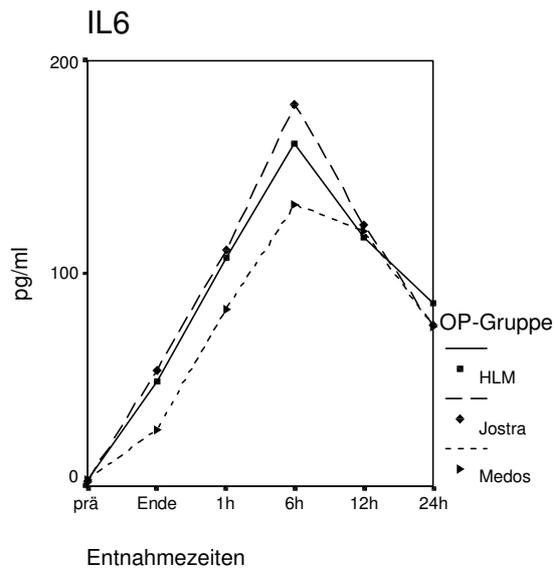
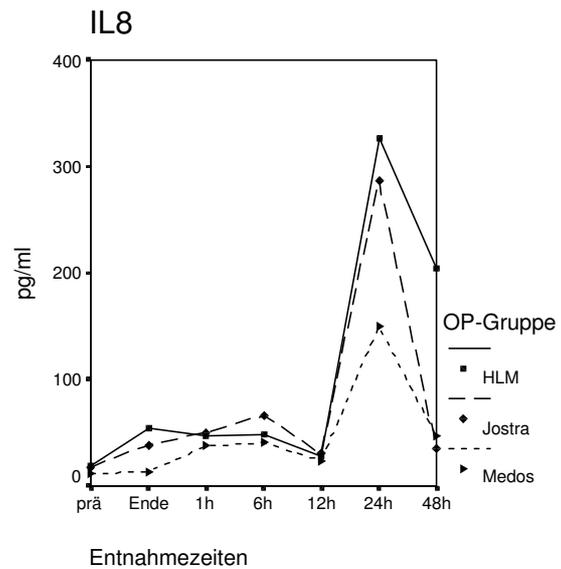


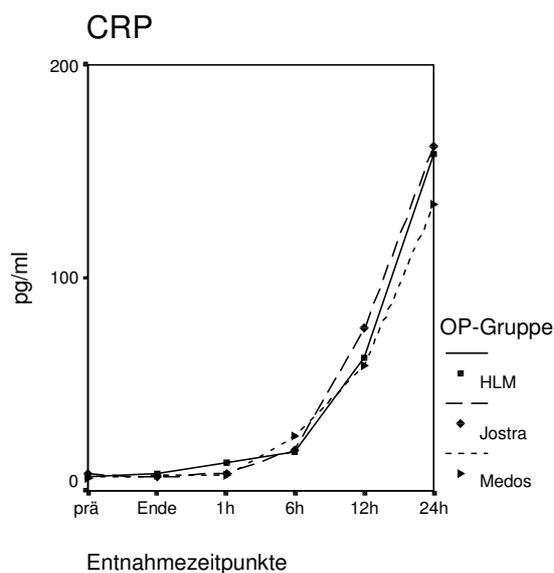
Diagramm 3



6.2.3 CRP (C-reaktives-Protein)

Der Zeitpunkteffekt der Analysewerte des C-reaktiven Proteins (CRP) ist sehr signifikant ($F_{GGK}(2,23;191,90) = 353,02; p \leq 0,000$). Im Verlauf der postoperativen Analysen steigt der Serumwert gruppenübergreifend ab dem vierten (6 h nach CPB) bis zum letzten Entnahmezeitpunkt (24 h nach CPB) steil an (Diagramm 4). 24 h nach CPB ergibt die Blutanalyse für die Medos-Patienten eine diskret niedrigere CRP-Serumkonzentration als bei den verbleibenden Gruppen. Die zu diesem Zeitpunkt gemessene Differenz zur Jostra-Gruppe ist signifikant ($T = 1,83; df = 57; p \leq 0,036$), die zu den HLM-Patienten nicht.

Diagramm 4

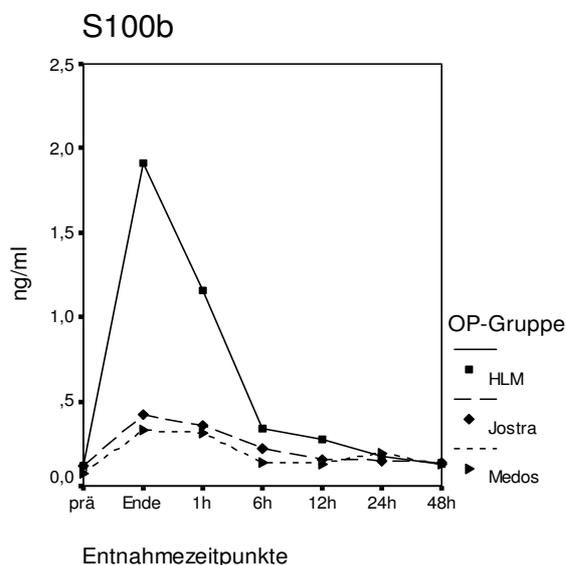


Die Werte des Protein-Isomers S100b weisen im Vergleich der Operationsgruppen sehr signifikante Zeitpunkt- ($F_{GGk}(1,60;133,97)= 59,90; p \leq 0,000$) sowie Interaktionseffekte ($F_{GGk}(3,19;133,97)= 25,93; p \leq 0,000$) auf. Bei der Untersuchung der einzelnen Analysezeitpunkte unterscheiden sich die präoperativen Werte nicht bedeutsam voneinander, sodass homogene Ausgangsbedingungen angenommen werden können. Im weiteren Vergleich zeigen sich für die folgenden vier Entnahmezeitpunkte signifikante Gruppenunterschiede (Ende CPB: $F(2;85)= 28,93; p \leq 0,000$; 1h nach CPB: $F(2;85)= 44,01; p \leq 0,000$; 6h nach CPB: $F(2;85)= 5,24; p \leq 0,007$; 12 h nach CPB: $F(2;85)= 7,18; p \leq 0,001$). Bei den verbleibenden beiden Untersuchungen unterscheiden sich die ähnlichen Kurvenverläufe nicht bedeutsam. Die HLM-Patienten weisen an den Analysezeitpunkten zwei bis fünf die höchsten Scores mit einer deutlichen Spitze am zweiten (Ende des CPB) und merklich höherem Wert am dritten Untersuchungspunkt (1 h nach CPB) auf. Die S100b-Blutserumkurven der Jostra- und Medos-Patienten verlaufen deutlich flacher und vergleichbar. Auch hier liegen die höchsten Werte am zweiten Analysepunkt, doch die Gesamtausprägungen sind deutlich geringer (Tabelle 11, Diagramm 5).

Tabelle 11: S100b: Gruppenvergleiche

Abhängige Variable (in ng/ml Blut)	HLM n=30		Jostra n=28		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
S100b - präop	0,11	0,17	0,12	0,14	0,08	0,08	0,404
S100b - Ende CPB	1,88	1,43	0,42	0,43	0,33	0,21	0,000
S100b - 1 h nach CPB	1,15	0,60	0,36	0,25	0,32	0,15	0,000
S100b - 6 h nach CPB	0,34	0,35	0,22	0,18	0,14	0,08	0,007
S100b - 12 h nach CPB	0,27	0,22	0,16	0,13	0,13	0,06	0,001
S100b - 24 h nach CPB	0,18	0,09	0,15	0,13	0,20	0,37	0,754
S100b - 48 h nach CPB	0,13	0,12	0,14	0,11	0,12	0,15	0,918

Diagramm 5



Der paarweise Vergleich der OP-Gruppen über alle Testzeitpunkte zeigt eine sehr signifikante Differenz der HLM-Gruppe zu den Jostra- und Medos-Patienten, die Jostra- und Medos-Gruppen unterscheiden sich nicht bedeutsam (Tabelle 12).

Tabelle 12: Paarweiser Vergleich der Gruppen über alle Testzeitpunkte

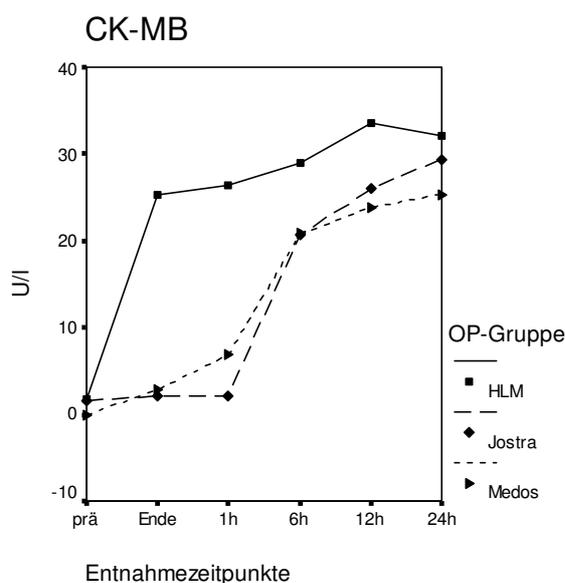
CPB	vs.	CPB	Mittlere Differenz	Sig
HLM	vs.	Jostra	0,36	0,000
		Medos	0,40	0,000
Jostra	vs.	Medos	0,04	0,055

6.2.5 CK-MB (Kreatin-Kinase vom Myokardtyp)

Die Aktivität des Enzyms CK-MB zeigt bei fehlendem Interaktionseffekt einen sehr signifikanten Zeitpunkteffekt ($F_{GGK}(1,20;103,08) = 12,59; p \leq 0,000$). Ausgehend von präoperativen Minimalwerten steigt zum Ende des CPB die Enzymaktivität bei den HLM-Patienten steil, dann bis zum Höhepunkt 12 h nach CPB flach an und sinkt 24 h nach CPB leicht wieder ab. Die HLM-Gruppe zeigt im Verlaufsvergleich die höchsten Werte, die Gruppendifferenzen sind an drei aufeinander folgenden Zeitpunkten signifikant (Ende: ($F = 28,35; df=2; p \leq 0,00$); 1h: ($F = 28,08; df=2; p \leq 0,000$); 6h: ($F = 3,50; df=2; p \leq 0,035$)).

Die Aktivitäten der Jostra- und Medos-Gruppen steigen zwischen dem dritten (1 h nach CPB) und dem vierten (6 h nach CPB) Entnahmezeitpunkt signifikant an (Jostra ($T = -6,10; df=28; p \leq 0,000$), Medos ($T = -5,92; df=29; p \leq 0,000$)). (Diagramm 6).

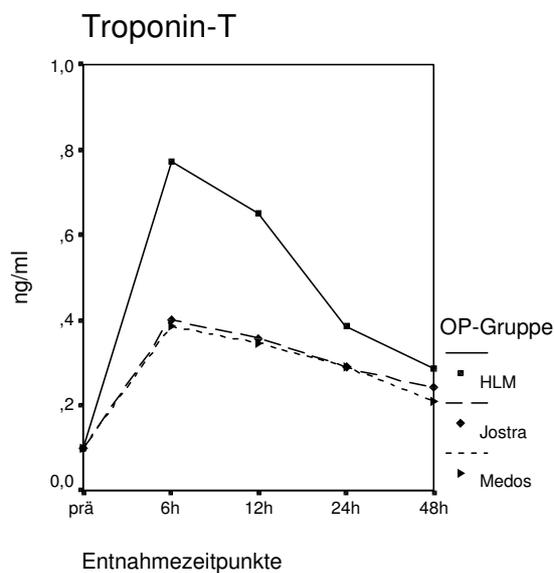
Diagramm 6



6.2.6 Troponin-T

Das Protein Troponin-T weist einen signifikanten Zeitpunkt- ($F_{GGk}(2,53;217,64)= 38,47; p \leq 0,000$) und Interaktionseffekt ($F_{GGk}(5,06;217,64)= 4,11; p \leq 0,001$) auf. Die Blutserumanalyse zeigt bei gleichen präoperativen Werten gruppenübergreifend einen Anstieg zum Maximalscore am zweiten Testzeitpunkt (6 h nach CPB). Die HLM-Patienten weisen hier signifikant höhere Werte auf als die Jostra- und Medos-Gruppen ($F(2;86)= 12,38; p \leq 0,000$). An den folgenden Testzeitpunkten sinken die Serumwerte aller Gruppen, die Differenz zwischen den MECC-Gruppen und den HLM-Patienten 12 h nach CPB ist signifikant ($F(2;86)= 3,85; p \leq 0,025$). (Diagramm 7).

Diagramm 7



6.3 Psychologische Daten

6.3.1 Der SF-36

Mittels acht unterschiedlicher Skalen misst der SF-36 die subjektiv wahrgenommene gesundheitsbezogene Lebensqualität und bestimmt in einer weiteren Dimension die Veränderung der Gesundheit. Der Fragebogen zur KHK erfasst zusätzlich den momentanen, KHK-symptomatischen Gesundheitszustand. Durch das in Kapitel 5.3.1 beschriebene Zusammenführen der Subtest-Skalen werden Summenskalen zur Abbildung der körperlichen und psychischen Gesundheit gebildet. Höhere Werte spiegeln in jedem Subtest einen besseren Gesundheitszustand wider, beim FB zur KHK stellen höhere Werte eine stärkere Einschränkung dar.

6.3.1.1 Die acht Dimensionen, Veränderung der Gesundheit, FB zur KHK

Die Darstellung der Innersubjekteffekte der einzelnen Gesundheitskonzepte zeigt mit Ausnahme der Skala „soziale Funktionen“ hoch signifikante Zeitpunkteffekte in allen Subtests sowie dem Fragebogen zur KHK (Tabelle 13). Bei keiner Skala ist der Interaktionseffekt statistisch bedeutsam.

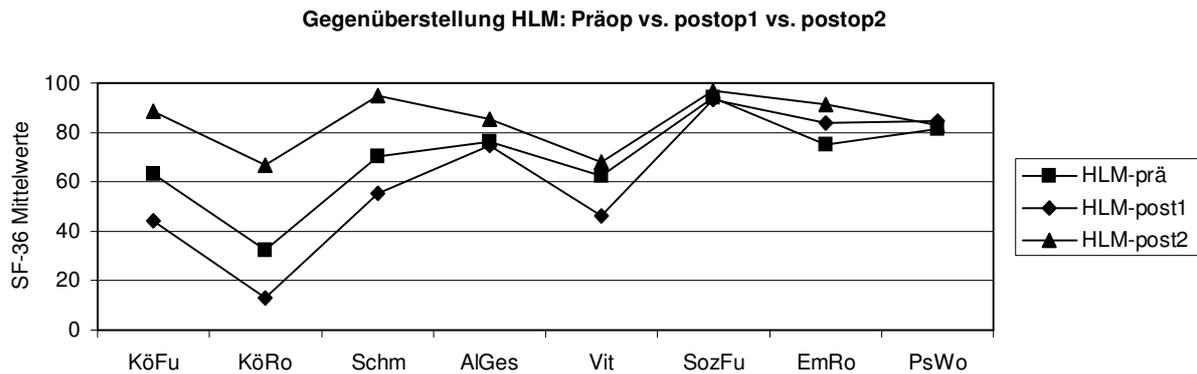
Tabelle 13: SF-36 Subtests und FB zur KHK: Zeitpunkteffekte

SF-36 Subtest	df;df ₁	F _{GGk}	Signifikanz
Körperliche Funktionsfähigkeit	1,82;159,75	111,27	0,000
Körperliche Rollenfunktion	1,93;169,44	49,24	0,000
Körperliche Schmerzen	1,88;165,39	69,69	0,000
Allgemeine Gesundheit	1,87;164,34	15,05	0,000
Vitalität	1,96;172,82	28,22	0,000
Soziale Funktionen	1,89;165,87	1,76	0,175
Emotionale Rollenfunktionen	1,86;163,30	4,53	0,012
Psychisches Wohlbefinden	1,97;173,39	6,51	0,002
Änderung der Gesundheit	1,95;171,83	32,94	0,000
FB zur KHK	1,78;156,95	51,70	0,000

Die gruppenweisen Darstellungen der acht SF-36-Werte in den Diagrammen 5, 6 und 7 zeigen die jeweiligen Veränderungen zwischen den drei Testzeitpunkten. Höhere Werte bedeuten eine bessere Beurteilung der Lebensqualität.

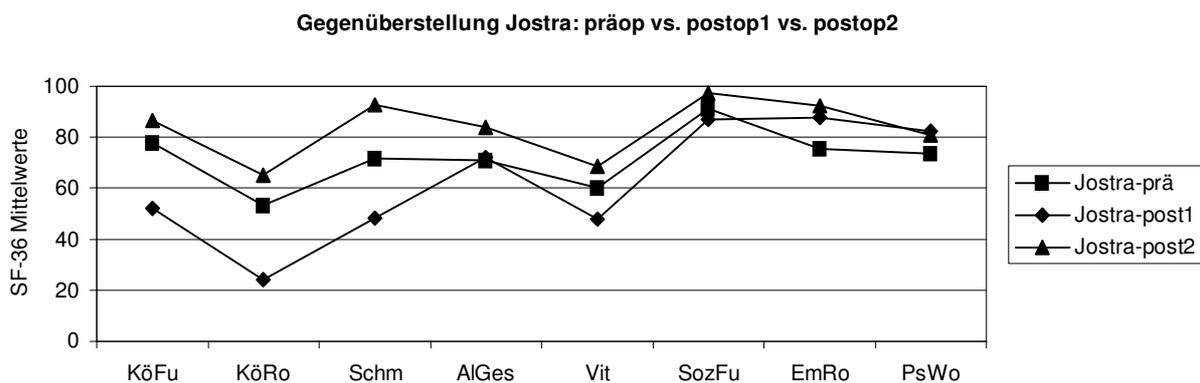
Die HLM-Patienten weisen insbesondere in den Subtests „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Schmerz“ und „Vitalität“ einen deutlichen Abfall der Werte am fünften postoperativen Tag auf. Im Bereich „Emotionale Rollenfunktion“ haben die postop1-Daten einen besseren Wert als präoperativ. Drei Monate nach dem Eingriff haben sich die Scores aller Dimensionen gegenüber dem prä- sowie dem ersten postoperativen Testzeitpunkt verbessert. Die Werteverbesserung der post3Monate-Testung (postop2) gegenüber der präoperativen Untersuchung sind in den folgenden fünf Dimensionen sehr signifikant: „Körperliche Funktionsfähigkeit“ (T= -4,88; df= 30; p ≤ 0,000), „Körperliche Rollenfunktion“ (T= -4,24; df= 30; p ≤ 0,000), „Körperliche Schmerzen“ (T= -4,68; df= 30; p ≤ 0,000), „Allgemeine Gesundheit“ (T= -2,62; df= 30; p ≤ 0,0007) und „Emotionale Rollenfunktion“ (T= -1,91; df= 30; p ≤ 0,033). Die empfundene Verbesserung der Dimension „Vitalität“ nach drei Monaten übertraf die präoperativen Werte nicht wesentlich. Die Skalen „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Psychisches Wohlbefinden“ zeigen numerisch am dritten Testtag die besten Ergebnisse, die Unterschiede zum präoperativen Status sind jedoch statistisch unbedeutend (Diagramm 8; Tabellen 14, 15 und 16).

Diagramm 8



Die Jostra-Gruppe zeigt bei der Gegenüberstellung der drei Testzeitpunkte für die Bereiche „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“ sowie „Vitalität“ am fünften postoperativen Tag deutlich schlechtere Werte. Der Wert „Emotionale Rollenfunktion“ verbessert sich leicht am postop1-Tag gegenüber dem präoperativen Ausgangswert. Nach drei Monaten haben sich alle Werte mit Ausnahme „Psychisches Wohlbefinden“ über das präoperative Ausgangsniveau hinaus verbessert. Signifikant sind die Veränderungen der Vergleiche präop vs. postop2 (post3Monate) bei den Skalenwerten „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ($T = -2,73$; $df=29$; $p \leq 0,006$), „Körperliche Schmerzen“ ($T = -3,84$; $df=29$; $p \leq 0,001$), „Allgemeine Gesundheit“ ($T = -4,20$; $df=29$; $p \leq 0,000$), „Vitalität“ ($T = -1,90$; $df=29$; $p \leq 0,034$) und „Emotionale Rollenfunktion“ ($T = -2,92$; $df=29$; $p \leq 0,004$). Bei den Untertests „Soziale Funktionsfähigkeit“ und „Psychisches Wohlbefinden“ zeigen sich drei Monate postoperativ numerisch die höchsten Punkte ohne Signifikanz der Unterschiede zu den präoperativen Ergebnissen (Diagramm 9; Tabellen 14, 15 und 16).

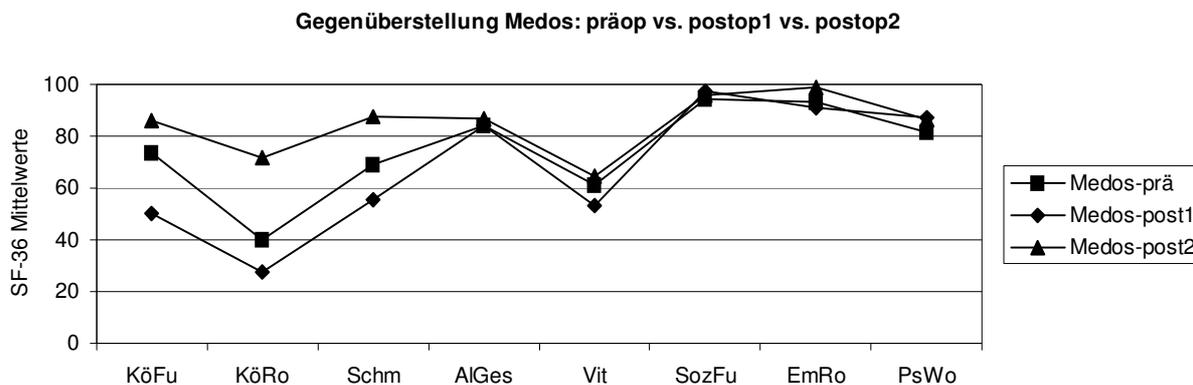
Diagramm 9



Bei den Patienten der Medos-Gruppe verschlechtern sich am fünften Tag postoperativ (postop1) die Skalenwerte der Subtests „Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“ und „Vitalität“ deutlich, in der Skala „Emotionale Rollenfunktion“ nur leicht. Zum Zeitpunkt drei Monate postoperativ weisen alle neun Subtests höhere Werte als präoperativ auf. Eine Gegenüberstellung präoperativer Werte mit post3Monate-Daten (postop2) zeigt

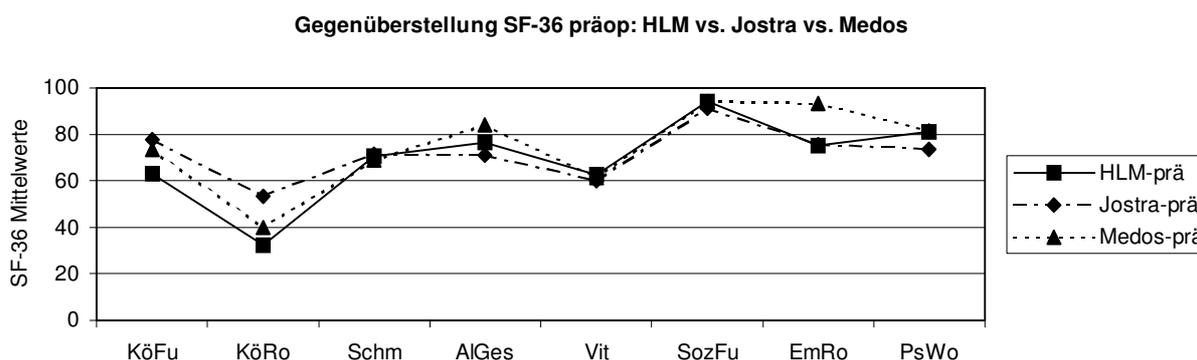
signifikante Differenzen bei „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ($T = -3,53$; $df=29$; $p \leq 0,001$), „Körperliche Rollenfunktion“ ($T = -3,47$; $df=29$; $p \leq 0,001$), „Körperliche Schmerzen“ ($T = -3,02$; $df=29$; $p \leq 0,003$) und „Psychisches Wohlbefinden“ ($T = -2,43$; $df=29$; $p \leq 0,011$). Die Dimensionen „Allgemeine Gesundheit“ und „Soziale Funktionsfähigkeit“ zeigen insgesamt keine wesentlichen Unterschiede zwischen den drei Testzeitpunkten (Diagramm 10; Tabellen 14, 15 und 16).

Diagramm 10



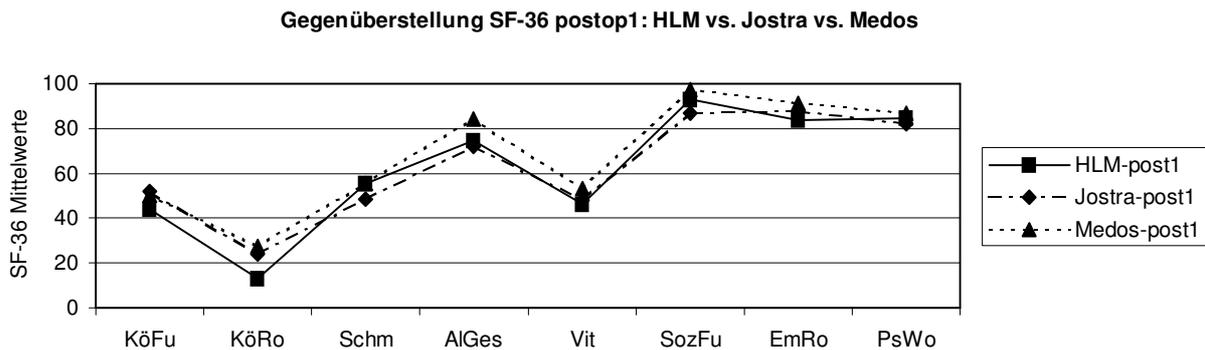
Eine gesonderte Darstellung der einzelnen Testzeitpunkte mit einer Gegenüberstellung der drei CPB-Gruppen zeigt zu allen Zeiten in sämtlichen Subskalen nahe beieinander liegende Gruppenwerte. Präoperativ unterscheiden sich „Körperliche Funktionsfähigkeit“ ($F(2;88) = 4,22$; $p \leq 0,018$) und „Allgemeine Gesundheit“ ($F(2;88) = 4,17$; $p \leq 0,019$) signifikant, wobei die HLM-Patienten bei „Körperliche Funktionsfähigkeit“ und „Körperliche Rollenfunktion“ die niedrigsten Werte, die Medos-Gruppe in der Skala „Emotionale Rollenfunktion“ den höchsten Score aufweist (Diagramm 11; Tabelle 14).

Diagramm 11



Am fünften Tag postoperativ (postop1) weist nur „Allgemeine Gesundheit“ eine signifikante Mittelwertdifferenz auf ($F(2;88) = 3,42$; $p \leq 0,037$), die restlichen Werte zeigen keine bedeutsamen Gruppenunterschiede. (Diagramm 12; Tabelle 15).

Diagramm 12



Die Ergebnisse der Untersuchungen drei Monate postoperativ (postop2) weisen bei allen Items über die drei Gruppen nahezu gleiche Zahlenwerte und sehr ähnliche Kurven auf. (Diagramm 13; Tabelle 16).

Diagramm 13

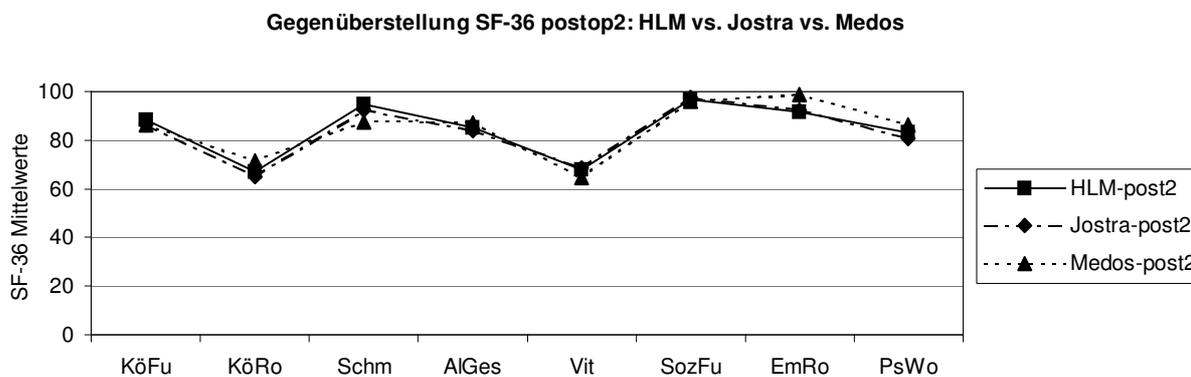


Tabelle 14: SF-36 Mittelwertvergleiche, präoperativ

SF-36 präoperativ	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Körperliche Funktionsfähigkeit	63,07	25,52	77,83	17,70	73,67	17,02	0,018
Körperliche Rollenfunktion	32,26	46,19	53,33	40,33	40,00	36,91	0,139
Körperliche Schmerzen	70,51	29,90	71,47	30,01	68,90	28,60	0,943
Allgemeine Gesundheit	76,29	20,39	70,87	20,75	84,10	10,30	0,019
Vitalität	62,58	21,79	60,00	21,42	61,17	18,08	0,886
Soziale Funktion	93,95	13,64	91,25	21,56	94,17	13,82	0,753
Emotionale Rollenfunktion	75,27	41,25	75,56	39,08	93,33	25,37	0,088
Psychisches Wohlbefinden	81,29	15,12	73,60	21,97	81,47	14,11	0,140
Änderung der Gesundheit	2,32	1,02	2,50	1,08	2,40	0,97	0,852
FB zur KHK	8,39	2,73	8,00	2,63	7,97	2,92	0,803

Tabelle 15: SF-36 Mittelwertvergleiche, 5. Tag postoperativ

SF-36 5. Tag postoperativ	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Körperliche Funktionsfähigkeit	44,19	23,70	52,00	25,24	50,33	22,13	0,402
Körperliche Rollenfunktion	12,90	27,29	24,17	33,14	27,50	31,04	0,153
Körperliche Schmerzen	55,52	27,71	48,33	20,60	55,60	26,16	0,436
Allgemeine Gesundheit	74,71	25,18	72,07	17,27	84,10	10,58	0,037
Vitalität	46,13	22,09	48,00	20,95	53,17	18,50	0,390
Soziale Funktion	93,15	20,88	87,08	22,86	97,50	7,63	0,095
Emotionale Rollenfunktion	83,87	37,39	87,78	30,93	91,11	26,16	0,676
Psychisches Wohlbefinden	84,65	12,86	82,27	19,50	87,01	14,39	0,504
Änderung der Gesundheit	1,97	1,08	1,80	1,00	2,47	1,22	0,057
FB zur KHK	6,42	1,82	6,20	1,99	5,77	1,61	0,366

Tabelle 16: SF-36 Mittelwertvergleiche, 3 Monate postoperativ

SF-36 3 Monate postoperativ	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Körperliche Funktionsfähigkeit	83,55	18,67	86,50	16,30	86,17	15,79	0,758
Körperliche Rollenfunktion	66,94	44,43	65,00	41,31	71,67	36,98	0,811
Körperliche Schmerzen	94,94	12,92	92,57	13,90	87,37	16,18	0,117
Allgemeine Gesundheit	85,26	15,93	84,03	16,75	86,97	12,86	0,757
Vitalität	67,90	17,78	68,50	22,10	64,67	16,61	0,701
Soziale Funktion	96,77	17,96	97,50	10,06	95,83	14,80	0,907
Emotionale Rollenfunktion	91,40	27,17	92,22	22,63	98,89	6,09	0,312
Psychisches Wohlbefinden	83,1	13,38	80,67	15,76	86,27	11,20	0,282
Änderung der Gesundheit	3,42	1,00	3,23	1,38	3,33	1,24	0,836
FB zur KHK	5,23	0,56	5,67	1,79	5,53	0,94	0,344

Das Item „Änderung der Gesundheit“ weist einen sehr signifikanten Zeitpunkteffekt auf ($F_{GGK}(1;88)=29,15$; $p \leq 0,000$), die Gruppenunterschiede sind zu keinem Testzeitpunkt bedeutsam. Bei vergleichbaren Ausgangswerten sinken die Scores der HLM- und Jostra-Patienten zum fünften Tag postoperativ (postop1). Die Medos-Gruppe zeigt einen minimalen Wertanstieg. Drei Monate nach der OP (postop2) verbessern sich sämtliche Gruppen deutlich auf ein über den präoperativen Werten liegendes Niveau. Diese Veränderung ist bei allen Gruppen sehr signifikant (HLM ($T= -3,68$; $df= 30$; $p \leq 0,001$), Jostra ($T= -2,63$; $df= 29$; $p \leq 0,007$) und Medos ($T= -3,04$; $df= 29$; $p \leq 0,003$)).

Beim FB zur KHK zeigen die Patienten gruppenübergreifend nach hohen präoperativen Werten ein Abfallen der Mittelwerte über den fünften postoperativen Tag (postop1) bis zu den niedrigsten Ergebnissen nach drei Monaten postoperativ. Der Zeitpunkteffekt ist sehr signifikant ($F_{GGK}(1;88)= 78,95$; $p \leq 0,000$), Gruppenunterschiede sind nicht bedeutsam. Da hohe Werte eine stärkere Einschränkung durch die KHK-Symptome bedeuten, zeigen alle Gruppen eine deutliche Verbesserung über den Verlauf der Datenerhebung (Tabellen 14, 15 und 16). Die Veränderung der post3Monate-Werte (postop2) gegenüber dem präoperativen Status ist bei allen Gruppen signifikant (HLM ($T= 6,59$; $df= 30$; $p \leq 0,000$), Jostra ($T= 4,51$; $df= 29$; $p \leq 0,000$) und Medos ($T= 4,44$; $df= 29$; $p \leq 0,000$)).

6.3.1.2 Summenskalen: körperliche und psychische Gesundheit

Die Summenskala „Körperliche Gesundheit“ zeigt einen sehr signifikanten Zeitpunkteffekt ($F_{GGK}(1,76;154,74)= 123,38; p \leq 0,000$). Die Werte der Patienten sind präoperativ uneinheitlich und unterscheiden sich signifikant ($F(2;88)= 3,26; p \leq 0,043$). Zum ersten postoperativen Testzeitpunkt (postop1) verschlechtern sich die drei Gruppen deutlich und verbessern nach drei Monaten ihre Werte auf ein einheitlich hohes Niveau. Die Gruppenmittelwerte der postop1 und post3Monate-Testung unterscheiden sich jeweils nicht bedeutsam (Tabellen 17, 18 und 19). Der gruppenweise Wertevergleich präop vs. post3Monate (postop2) ergibt signifikante Veränderungen bei allen Gruppen (HLM ($T= -5,66; df= 30; p \leq 0,000$), Jostra ($T= -2,26; df= 29; p \leq 0,016$) und Medos ($T= -3,33; df= 29; p \leq 0,001$)).

Die Summenskala „Psychische Gesundheit“ weist einen hoch signifikanten Zeitpunkteffekt auf ($F_{GGK}(1,95;171,26)= 10,69; p \leq 0,000$). Die präoperativen Werte sind ungleichmäßig und zeigen einen signifikanten Unterschied ($F(2;88)= 4,20; p \leq 0,018$). Zum fünften postoperativen Tag (postop1) verbessern sich bei allen Gruppen die Werte und verschlechtern sich nach drei Monaten (postop2) wieder. Die Mittelwertdifferenzen sind an den Testtagen postop1 und postop2 nicht statistisch bedeutend (Tabellen 17, 18 und 19). Eine Darstellung der Veränderungen der einzelnen Gruppenscores ergibt nur für die Jostra-Gruppe eine signifikante Veränderung ($T= -2,26; df= 29; p \leq 0,022$). Hier ist eine Verbesserung des präoperativ sehr niedrigen Wertes festzustellen.

Tabelle 17: SF-36 präoperative Mittelwertvergleiche

SF-36 präoperativ	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Körperliche Gesundheit	40,33	12,25	47,02	9,99	42,74	8,31	0,043
Psychische Gesundheit	56,48	9,60	50,04	13,93	57,42	7,86	0,018

Tabelle 18: SF-36 postoperative Mittelwertvergleiche, 5. Tag

SF-36 5. Tag postoperativ	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Körperliche Gesundheit	31,46	8,97	33,63	9,58	34,87	6,75	0,291
Psychische Gesundheit	59,80	8,85	58,04	10,82	61,28	5,79	0,360

Tabelle 19: SF-36 postoperative Mittelwertvergleiche, 3 Monate

SF-36 3 Mon postoperativ	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Körperliche Gesundheit	51,02	8,68	51,15	7,53	50,02	8,41	0,842
Psychische Gesundheit	55,62	8,24	55,11	7,56	56,88	3,38	0,583

6.3.1.3 Vergleich präoperativ und 3 Monate postoperativ

Die gruppenübergreifende Darstellung der Unterschiede präoperativ erhobener Daten mit den Ergebnissen drei Monate nach der Operation (postop2) ergibt statistisch signifikante Verbesserungen der subjektiv erlebten Gesundheit in sieben SF-36-Skalen, der Skala „Änderung der Gesundheit“, der Summenskala „Körperliche Gesundheit“ und dem FB zur KHK. Nur der gruppenübergreifende präop vs. postop2-Vergleich der Subtests „Soziale Funktion“ und der „Summe Psychische Gesundheit“ zeigt keine Signifikanz, nur hinsichtlich der „Sozialen Funktion“ eine Tendenz zur Wertverbesserung (Tabelle 20).

Tabelle 20: SF-36: acht Skalen, Skala „Änderung der Gesundheit“, FB zur KHK präop vs. postop2

SF-36 Subtest präop vs. postop2	df;df ₁	F _{GGk}	Signifikanz
Körperliche Funktionsfähigkeit	1;88	42,75	0,000
Körperliche Rollenfunktion	1;88	26,04	0,000
Körperliche Schmerzen	1;88	43,28	0,000
Allgemeine Gesundheit	1;88	23,27	0,000
Vitalität	1;88	6,22	0,014
Soziale Funktion	1;88	2,98	0,088
Emotionale Rollenfunktion	1;88	11,39	0,001
Psychisches Wohlbefinden	1;88	8,11	0,005
Änderung der Gesundheit	1;88	29,15	0,000
Summe Körperliche Gesundheit	1;88	41,93	0,000
Summe Psychische Gesundheit	1;88	1,30	0,258
FB zur KHK	1;88	78,95	0,000

6.3.2 Die HADS-D

Die HADS-D misst über zwei Skalen die psychischen Störungen Angst und Depressivität, wobei höhere Werte eine stärkere Ausprägung der Störungsbilder ausdrücken.

Die Subskala „Angst“ weist einen signifikanten Zeitpunkteffekt auf ($F_{GGk}(1,94;171,03) = 16,49; p \leq 0,000$), der Interaktionseffekt ist nicht bedeutsam. Die Angstwerte der drei Patienten-Gruppen haben präoperativ die höchsten Ausprägungen. Zum fünften postoperativen Tag gehen die Ausprägungen deutlich zurück. Die Differenz zwischen der präop und der post3Monate-Testung (postop2) ist gruppenübergreifend signifikant ($F_{GGk}(1;88) = 23,00; p \leq 0,000$) (Tabelle 21, 22 und 23, Diagramme 14 und 15).

Bei den Depressivitätswerten sind die Ergebnisse uneinheitlich. Die Subskala zeigt einen signifikanten Zeitpunkteffekt ($F_{GGk}(1,97;173,46) = 4,22; p \leq 0,017$) bei nicht bedeutsamem Interaktionseffekt. Der Unterschied zwischen der präoperativen und der postop2-Testung ist wiederum gruppenübergreifend signifikant ($F_{GGk}(1;88) = 8,84; p \leq 0,004$) (Tabelle 21, 22 und 23, Diagramme 14 und 15).

Tabelle 21: HADS-D: Angst und Depression: Gruppenvergleiche präoperativ

HADS-D präoperativ	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Angst	3,13	2,94	4,17	3,84	2,93	2,32	0,257
Depression	2,10	3,02	2,97	3,80	1,60	1,96	0,213

Tabelle 22: HADS-D: Angst und Depression: Gruppenvergleiche 5. Tag postoperativ

HADS-D 5. Tag postoperativ	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Angst	1,97	1,99	2,73	3,13	1,13	1,31	0,028
Depression	2,39	3,51	2,20	2,67	0,93	1,17	0,073

Tabelle 23: HADS-D: Angst und Depression: Gruppenvergleiche 3 Monate postoperativ

HADS-D 3 Monate postoperativ	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Angst	1,77	2,29	1,83	1,70	1,80	2,33	0,994
Depression	1,39	2,39	1,53	2,64	1,03	1,61	0,678

Diagramm 14

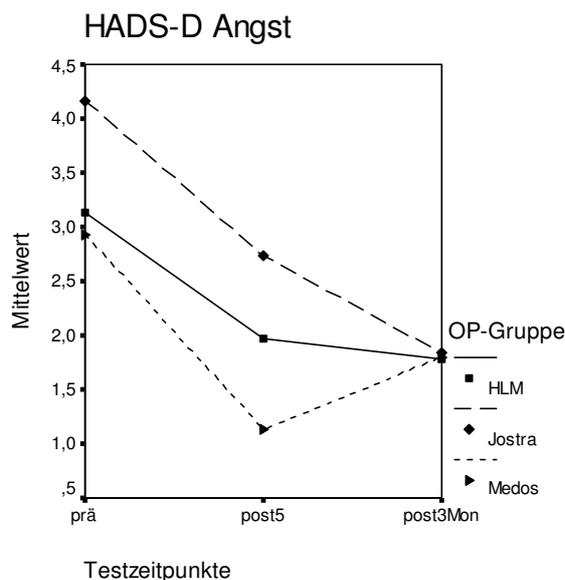
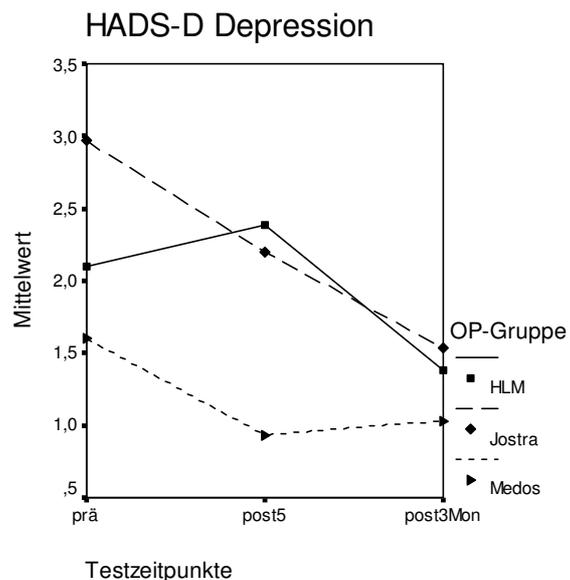


Diagramm 15



6.4 Neuropsychologische Daten

6.4.1 Der Syndrom-Kurztest (SKT)

Der SKT erfasst mittels neun Subtests Daten zu Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen. Die erfassten Testrohre werden zur Auswertung in Normwerte transformiert. Auch wenn diese Überführung mit einem gewissen Informationsverlust verbunden ist, genügt die Güte der Ergebnisse hinreichend den Anforderungen eines direkten Gruppenvergleiches. Für diese Untersuchung wurden die beiden Subskalen „Aufmerksamkeit“ sowie „Gedächtnis“ zur Erfassung der im Rahmen

der Bypass-Operation aufgetretenen Änderungen der kognitiven Leistungen genutzt. Auf die Auswertung des SKT-Gesamtwertes wurde bewusst verzichtet, da dieser durch die Addition der Subtestsummen wiederum weniger Information enthält und die Ergebnisse somit geringere Aussagekraft haben. Höhere SKT-Werte und resultierende Normwerte stellen eine schlechtere kognitive Leistungsfähigkeit dar.

Für beide kognitive Leistungsmaße ergibt sich ein sehr signifikanter Zeitpunkteffekt (Aufmerksamkeit ($F_{GGk}(1,72;150,95)= 97,15; p \leq 0,000$); Gedächtnis ($F_{GGk}(2,65;233,46)= 93,58; p \leq 0,000$)), der Wechselwirkungseffekt ist nicht bedeutsam.

Die Diagramme 16 und 17 zeigen die Gruppenergebnisse beider Subtests im zeitlichen Verlauf.

Diagramm 16

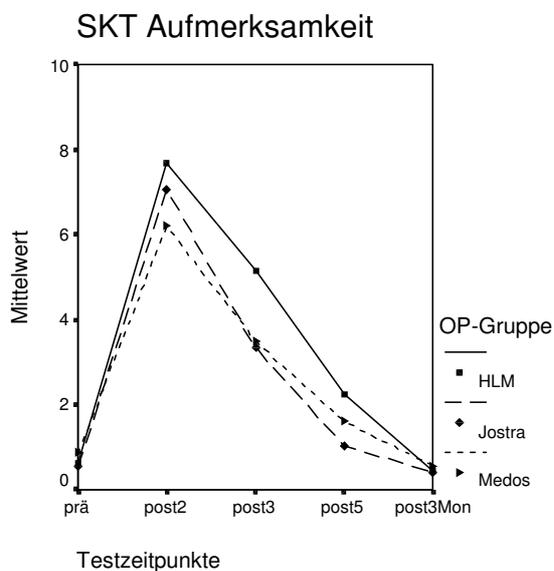
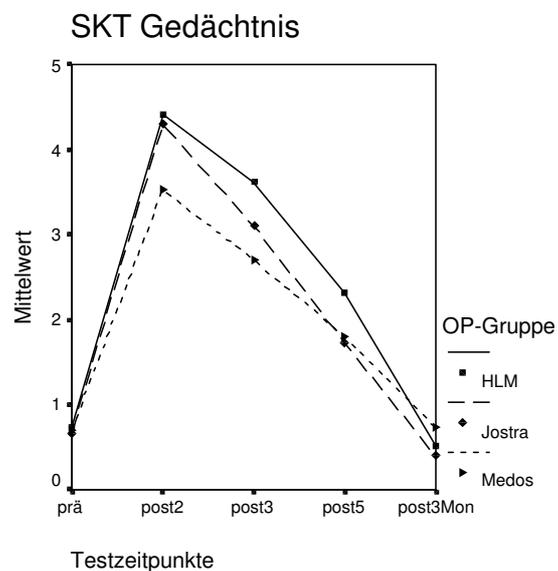


Diagramm 17



6.4.1.1 Aufmerksamkeit

Die drei untersuchten OP-Gruppen zeigen im kognitiven Bereich der Aufmerksamkeit bei vergleichbaren präoperativen Testresultaten im postoperativen Verlauf erwartungsgemäß deutliche Leistungsverschlechterungen, deren Ausprägungen gruppenübergreifend am ersten postoperativen Testzeitpunkt am stärksten sind (Diagramm 16). Der Vergleich einzelner Testzeitpunkte über alle OP-Gruppen zeigt sehr signifikante Veränderungen der postoperativ erzielten Werte gegenüber der präoperativen Testung. Die ersten drei postoperativen Tests (2.Tag; 3.Tag; 5.Tag) weisen bedeutend schlechtere Ergebnisse auf als die präoperative Testung. Drei Monate nach den Eingriffen zeigen die Aufmerksamkeitsleistungen gruppenübergreifend signifikant bessere Werte als präoperativ ($F_{GGk}(1;88)= 5,83; p \leq 0,018$). Sämtliche erzielten Ergebnisverbesserungen an Folgetagen gegenüber dem Leistungstief am zweiten postoperativen Tag sind sehr signifikant. Die erfassten Werte der verbleibenden Testzeitpunkte gegenüber den jeweils vorangegangenen Tests sind ebenfalls signifikant (Tabelle 24, Diagramm 16).

Tabelle 24: Paarweiser Vergleich der Testzeitpunkte über alle OP-Gruppen

Testzeitpunkt	vs.	Testzeitpunkt	Mittlere Differenz	Signifikanz
Präoperativ	vs.	2. Tag postop	-6,31	0,000
		3. Tag postop	-3,32	0,000
		5. Tag postop	-0,96	0,000
		3 Mon postop	0,20	0,018
2. Tag postop	vs.	3. Tag postop	2,99	0,000
		5. Tag postop	5,35	0,000
		3 Mon postop	6,51	0,000
3. Tag postop	vs.	4. Tag postop	2,36	0,000
		3 Mon postop	3,52	0,000
5. Tag postop	vs.	3 Mon postop	1,16	0,000

Die vergleichende Untersuchung zeigt gruppenübergreifend einen ähnlichen Kurvenverlauf Die Aufmerksamkeitsleistungen verbessern sich vom deutlich schlechtesten zweiten bis zum fünften Testzeitpunkt bei allen Gruppen stetig. Drei Monate nach der OP haben alle Gruppen ihren jeweiligen präoperativen Leistungsstand signifikant verbessert (Tabellen 24 und 25, Diagramm 16).

Tabelle 25: SKT Aufmerksamkeit: Gruppenvergleiche

SKT Aufmerksamkeit	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		Sig
	M	SD	M	SD	M	SD	
Präoperativ	0,61	0,955	0,53	1,07	0,87	1,36	0,499
2. Tag postoperativ	7,68	5,41	7,07	5,32	6,20	5,59	0,570
3. Tag postoperativ	5,13	5,64	3,33	2,89	3,50	4,57	0,235
5. Tag postoperativ	2,26	3,49	1,03	1,30	1,60	2,09	0,162
3 Monate postoperativ	0,45	1,00	0,40	0,97	0,57	1,43	0,848

Ein gruppenweiser Vergleich der präoperativen Aufmerksamkeits-Werte mit den Ergebnissen drei Monate postoperativ zeigt nur für die Medos-Patienten eine signifikante Verbesserung ($T= 2,52$; $df= 29$; $p \leq 0,009$)

6.4.1.2 Gedächtnis

Bei der Gedächtnisleistung weisen die drei untersuchten Gruppen vergleichbare präoperative Ausgangswerte auf. Im postoperativen Verlauf zeigen sich gruppenübergreifend die erwarteten Leistungseinbußen mit einem Tiefpunkt am ersten postoperativen Untersuchungstag (Diagramm 13). Eine Gegenüberstellung der einzelnen Testzeitpunkte über die drei Patienten-Gruppen ergibt hoch signifikante Verschlechterungen der ersten drei postoperativen Leistungen (2.Tag; 3.Tag; 5.Tag) gegenüber den präoperativen Ergebnissen. Das letzte postoperative Testergebnis (3 Monate follow-up) weist eine nicht signifikante Verschlechterung zur präoperativen Ausgangsleistung auf. Die dem zweiten Testtag folgenden Leistungsverbesserungen sind bezogen auf die jeweils vorangegangenen Ergebnisse sehr signifikant (Tabelle 26 und Diagramm 17).

Tabelle 26: Paarweiser Vergleich der Testzeitpunkte über alle OP-Gruppen

Testzeitpunkt	vs.	Testzeitpunkt	Mittlere Differenz	Signifikanz
Präoperativ	vs.	2. Tag postop	-3,38	0,000
		3. Tag postop	-2,44	0,000
		5. Tag postop	-1,25	0,000
		3 Mon postop	-0,15	0,175
2. Tag postop	vs.	3. Tag postop	0,95	0,000
		5. Tag postop	2,13	0,000
		3 Mon postop	3,53	0,000
3. Tag postop	vs.	4. Tag postop	1,19	0,000
		3 Mon postop	2,59	0,000
5. Tag postop	vs.	3 Mon postop	1,40	0,000

Die Gegenüberstellung der Leistungskurven weist einen gruppenübergreifend vergleichbaren Verlauf mit leicht, nicht signifikant besseren Werten der Medos-Patienten bei den ersten beiden postoperativen Tests auf. Die Gedächtnisleistungen zeigen am zweiten Testtag die schlechtesten Ergebnisse und steigern sich bis zum letzten Testtag drei Monate postoperativ (Tabellen 26 und 27, Diagramm 17).

Tabelle 27: SKT Gedächtnis: Gruppenvergleiche

SKT Gedächtnis	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
Präoperativ	0,74	1,06	0,67	0,96	0,70	1,32	0,966
2. Tag postoperativ	4,42	2,63	4,30	2,40	3,53	2,57	0,341
3. Tag postoperativ	3,61	2,11	3,10	2,51	2,70	2,40	0,316
5. Tag postoperativ	2,32	1,83	1,73	1,29	1,80	1,67	0,299
3 Monate postoperativ	0,52	0,81	0,40	0,86	0,73	1,11	0,378

Die gruppenweisen Darstellungen der Gedächtnis-Mittelwertunterschiede zwischen der präoperativen Testung und der Katamnese nach drei Monaten ergeben nur für die Jostra-Patienten eine signifikante Verbesserung ($T = 1,77$; $df = 29$; $p \leq 0,044$).

6.4.2 Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP)

In der vorliegenden Studie fanden der Untertest 1 (Alertness ohne Warnton, Serie 1, tonische Alertness) sowie der Untertest 6 (Go/NoGo, Bedingung 1 aus 2, 40 Trials) Anwendung. Die Tests lassen Auswertungen der Reaktionszeiten, der richtigen Reaktionen, der ausgelassenen richtigen Reaktionen und beim Go/NoGo-Untertest zusätzlich der Fehlreaktionen auf zu unterdrückende Reize zu.

Im Gruppenvergleich weisen die Mittelwerte der Reaktionszeiten in beiden Subtests signifikante Zeitpunkteffekte (Alertness: ($F_{GK}(1,15;101,04) = 47,77$; $p \leq 0,000$); Go/NoGo: ($F_{GK}(1,62;142,09) = 15,02$; $p \leq 0,000$)), der Go/NoGo-Test zusätzlich einen signifikanten Interaktionseffekt auf ($F_{GK}(3,23;142,09) = 15,02$; $p \leq 0,044$). Die Diagramme 18 und 19 zeigen den zeitlichen Verlauf der Ergebnisse beider Untertests.

Diagramm 18

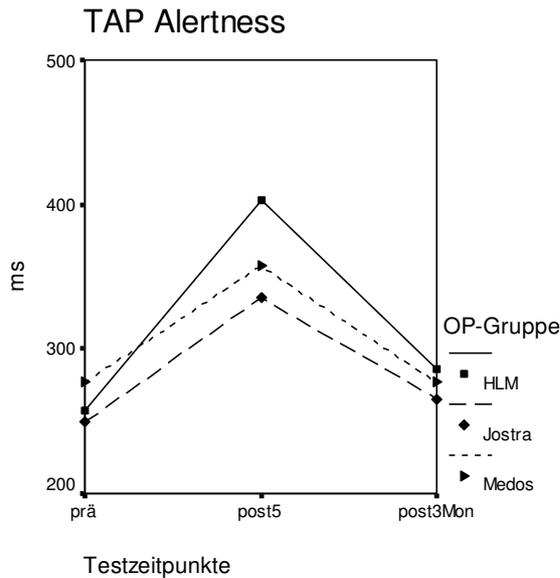
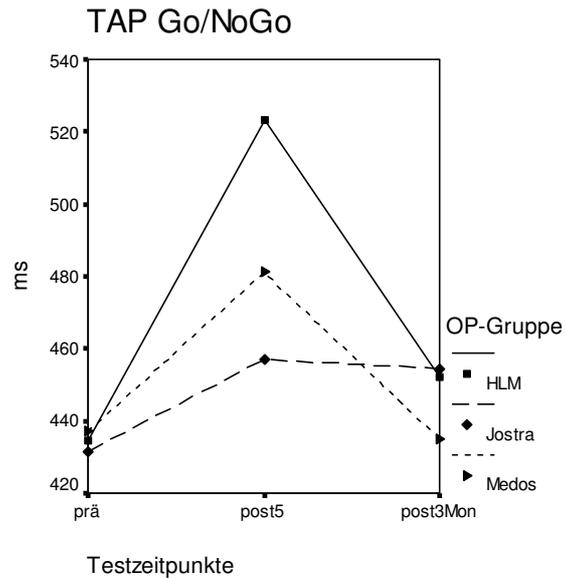


Diagramm 19



6.4.2.1 Alertness (Untertest 1)

Die präoperativ erhobenen Daten weisen im direkten Gruppenvergleich Unterschiede auf. Die Differenz der Reaktionszeiten zwischen der Medos-Gruppe und den Jostra-Patienten ist signifikant ($T=-2,32$; $df=58$; $p \leq 0,012$). Der Vergleich der Medos- mit den HLM-Werten zeigt eine Tendenz zu unterschiedlichen Ausgangswerten ($T=-1,51$; $df=59$; $p \leq 0,069$). Am fünften postoperativen Tag steigen die Scores der drei Gruppen signifikant an ($F_{GGk}(1;88) = 54,15$; $p \leq 0,000$). Die HLM-Patienten haben zu diesem Zeitpunkt die längste, die Jostra-Gruppe die kürzeste Reaktionszeit, diese Differenz ist signifikant ($T = 1,91$; $df=59$; $p \leq 0,031$).

Nach drei Monaten sinken die Reaktionszeiten der drei Gruppen signifikant ab ($F_{GGk}(1;88) = 44,51$; $p \leq 0,000$). Keine der Gruppen kann das präoperative Ergebnis nach drei Monaten verbessern (Tabelle 28). Im gruppenübergreifenden präop vs. post3Monate-Vergleich ist die Reaktionszeitverschlechterung signifikant ($F_{GGk}(1;88) = 11,47$; $p \leq 0,001$). (Tabelle 28).

Tabelle 28:

TAP Alertness (MW)	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
präoperativ	257,89	41,04	249,12	33,62	276,82	56,08	0,053
5. Tag postoperativ	402,45	181,34	335,27	66,69	357,56	111,92	0,125
3 Monate postoperativ	286,36	59,87	265,02	35,67	276,67	36,94	0,195

Die Untersuchung der Mittelwerte „richtige Reaktionen“ und „Auslasser“ ergab zu keinem Testzeitpunkt signifikante Gruppenunterschiede.

Nach drei Monaten zeigt keine Gruppe ausgelassene richtige Reaktionen.

6.4.2.2 Go/NoGo (Untertest 6)

Präoperativ weisen die drei Gruppen vergleichbare Reaktionszeiten auf. Zum fünften postoperativen Tag steigen gruppenübergreifend alle Zeitwerte signifikant an ($F_{GGK}(1;88)= 11,07; p \leq 0,001$), bei den Jostra-Patienten am geringsten, bei der HLM-Gruppe am stärksten ausgeprägt. Dieser Gruppenunterschied ist signifikant ($T= 2,13; df=59; p \leq 0,019$). Nach drei Monaten sinken die Reaktionszeiten der Gruppen signifikant wieder ab ($F_{GGK}(1;88)= 4,19; p \leq 0,044$). Das post3Monate-Ergebnis (postop2) der Jostra-Patienten verschlechtert sich gemessen an der präoperativen Testung signifikant ($T= -2,03; df=29; p \leq 0,026$)(Tabelle 29).

Tabelle 29:

TAP Go/NoGo	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
präoperativ	434,53	77,50	431,58	67,52	437,22	85,98	0,961
5. Tag postoperativ	523,23	156,96	457,06	67,07	481,14	87,64	0,069
3 Monate postoperativ	452,42	80,93	454,55	79,34	435,08	60,50	0,539

Die Zahl der richtigen Reaktionen steigt nach uneinheitlichen präoperativen Werten am fünften postoperativen Tag bei allen Gruppen an. Der gruppenübergreifende präop vs. post3Monate-Vergleich (postop2) zeigt eine signifikante Verbesserung der richtigen Reaktionen ($F_{GGK}(1;88)= 6,63; p \leq 0,012$).

Bei den ausgelassenen richtigen Reaktionen sind die präoperativen Zahlen im Gruppenvergleich uneinheitlich. Nach fünf Tagen postoperativ sinken bei allen Gruppen die Auslasserzahlen. Die Verbesserung der post3Monate-Werte im Vergleich zu den präoperativen Zahlen ist signifikant ($F_{GGK}(1;88)= 7,49; p \leq 0,007$).

Die Fehlreaktionen zeigen gruppenübergreifend einen signifikanten Zeitpunkteffekt ($F_{GGK}(1,97;172,95)= 9,24; p \leq 0,000$). Präoperativ sind die Fehlerwerte uneinheitlich, am fünften postoperativen Tag steigt die Anzahl der Fehler in den Gruppen gleichmäßig an. Nach drei Monaten sinken die fehlerhaften Reaktionen bei allen Gruppen unter die jeweiligen präoperativen Werte. Diese Verbesserung der präoperativen Ausgangswerte zur post3Monate-Testung ist signifikant ($F_{GGK}(1;88)= 9,78; p \leq 0,002$).

6.4.3 Grooved-Pegboard-Test (GPT)

Im Grooved Pegboard Test (GPT) zeigen die Gruppenvergleiche der Punktemittelwerte in beiden Tests signifikante Zeitpunkteffekte (GPT-dominante Hand: $F_{GGK}(1,42; 121,79)= 26,43; p \leq 0,000$; GPT-nicht-dominante Hand: $F_{GGK}(1,42; 122,45)= 47,01; p \leq 0,000$) und keine bedeutsamen Interaktionseffekte. Die zeitlichen Verläufe zeigen die Diagramme 20 und 21.

Diagramm 20

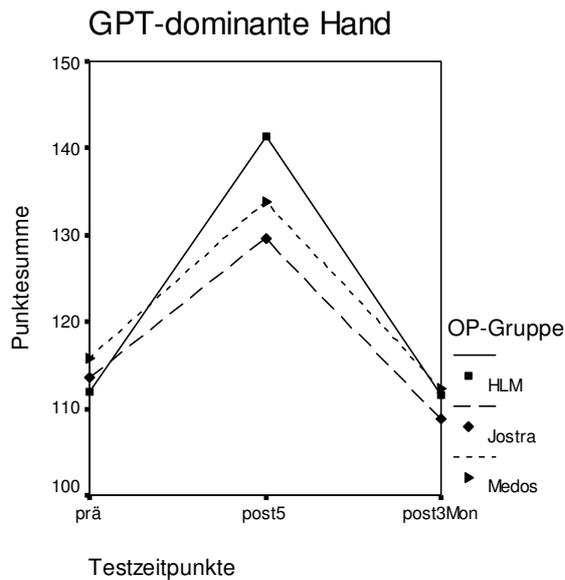
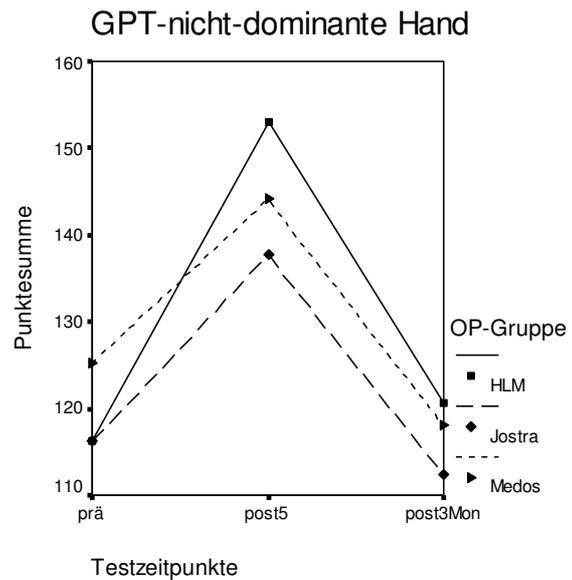


Diagramm 21



6.4.3.1 GPT-dominante Hand

Nach vergleichbaren präoperativen Ergebnissen verschlechtern sich die drei Gruppen signifikant ($F_{GGK}(1;88) = 38,24$; $p \leq 0,000$) am fünften postoperativen Tag. Die Werte nach drei Monaten postoperativ verbessern sich bei den drei Gruppen signifikant ($F_{GGK}(1;88) = 47,49$; $p \leq 0,000$), wobei alle Gruppen die präoperativen Werte nach drei Monaten in etwa wieder erreichen. Auch wenn es anhand der Diagramme so aussieht, dass die End- besser als die Ausgangswerte sind, ist diese Veränderung nicht statistisch signifikant (Tabelle 30, Diagramm 20).

Tabelle 30: GPT-dH: Gruppenvergleiche

GPT dominante Hand	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
präoperativ	111,94	16,77	113,6	21,08	115,9	28,48	0,790
5. Tag postoperativ	141,39	54,54	129,67	28,0	133,9	48,49	0,593
3 Monate postoperativ	111,65	21,21	108,73	16,80	112,37	25,33	0,785

6.4.3.2 GPT-nicht-dominante Hand

Die HLM- und die Jostra-Patienten zeigen präoperativ gleiche Werte, die der Medos-Gruppe scheinen etwas höher und somit schlechter zu sein, was aber statistisch nicht signifikant ist (vergl. Tabelle 30). Am fünften postoperativen Tag verschlechtern sich die Ergebnisse aller Gruppen, signifikant ($F_{GGK}(1;86) = 47,60$; $p \leq 0,000$). Drei Monate nach dem Eingriff verbessern sich die Testwerte der Gruppen signifikant ($F_{GGK}(1;86) = 59,39$; $p \leq 0,000$). Der gruppenübergreifende präop vs. post3Monate-Vergleich zeigt keine signifikante Veränderung (Tabelle 31, Diagramm 21).

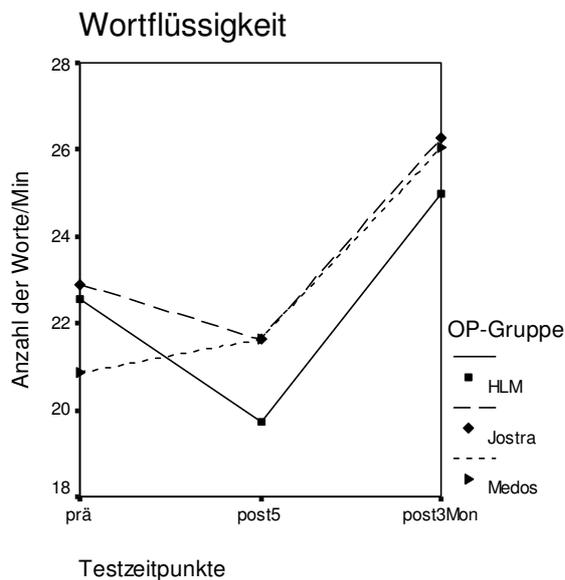
Tabelle 31: GPT-ndH: Gruppenvergleiche

GPT nicht-dominante Hand	HLM n=30		Jostra n=29		Medos n=30		p
	M	SD	M	SD	M	SD	
präoperativ	116,33	20,47	116,21	17,92	125,30	32,00	0,259
5. Tag postoperativ	152,97	53,23	137,69	27,42	144,10	52,06	0,443
3 Monate postoperativ	120,73	23,13	112,34	18,70	118,03	21,27	0,304

6.4.4 Wortflüssigkeitstest

Im direkten Gruppenvergleich zeigt sich ein signifikanter Zeitpunkteffekt ($F_{GGk}(1,95; 171,32) = 29,71$; $p \leq 0,000$) und kein Interaktionseffekt.

Diagramm 22



Nach drei Monaten postoperativ haben die drei Gruppen ihre Scores signifikant über das präoperative Ergebnis hinaus verbessert ($F_{GGk}(1;88) = 33,49$; $p \leq 0,000$) (Tabelle 32, Diagramm 22).

Tabelle 32: Wortflüssigkeit: Gruppenvergleiche

Wortflüssigkeit	HLM n=31		Jostra n=30		Medos n=30		Sig
	M	SD	M	SD	M	SD	
präoperativ	22,55	5,23	22,90	5,79	20,87	4,30	0,266
5. Tag postoperativ	19,71	6,06	21,63	4,89	21,63	6,26	0,326
3 Monate postoperativ	25,00	6,45	26,27	4,94	26,03	7,50	0,712

6.5 Korrelationen

Zur Überprüfung möglicher Korrelationen, also eines (nicht-kausalen) Zusammenhanges zwischen ausgewählten Blutserumkonzentrationen (S100b, TNF- α) und den Veränderungen früh-postoperativer neuropsychologischer Leistungswerte des SKT über die drei Patientengruppen, wurden gezielte Korrelationsrechnungen nach Pearson durchgeführt. Zugrunde gelegt wurden hierbei die Veränderungen der Aufmerksamkeits- und Gedächtniswerte des SKT der zweiten, dritten und fünften postoperativen Untersuchung gegenüber den präoperativen Ausgangswerten. Diese Differenzwerte wurden mit den Serumkonzentrationen des ZNS-Markers S100b und dem Zytokin TNF- α aller Entnahmezeitpunkte korreliert. Tabelle 33 stellt die signifikanten Korrelationen dar.

Tabelle 33: Korrelationen zwischen Veränderungen früh-postoperativer SKT Werte und Serumkonzentrationen

SKT-Differenzwerte		S100b	S100b
		12h nach HLM n = 88	48h nach HLM n = 87
Aufmerksamkeit 2. Tag postop	Korr nach Pearson	0,21	0,08
	Signifikanz	0,02	0,24
Aufmerksamkeit 3. Tag postop	Korr nach Pearson	0,24	0,11
	Signifikanz	0,01	0,16
Aufmerksamkeit 5. Tag postop	Korr nach Pearson	0,23	0,24
	Signifikanz	0,02	0,01
Gedächtnis 2. Tag postop	Korr nach Pearson	0,19	0,20
	Signifikanz	0,04	0,03
Gedächtnis 3. Tag postop	Korr nach Pearson	0,22	0,19
	Signifikanz	0,02	0,04
Gedächtnis 5. Tag postop	Korr nach Pearson	0,13	0,20
	Signifikanz	0,12	0,03

Das Zytokin TNF- α weist keine statistisch signifikante Korrelation zu den SKT-Differenzwerten auf. Auch die Korrelationen zwischen S100b und TNF- α sind nicht statistisch bedeutsam. Wie aus Tabelle 33 ersichtlich, korreliert der ZNS-Marker S100b gering positiv an den Entnahmezeitpunkten 12 und 48 Stunden nach Ende der HLM mit den Veränderungen der Aufmerksamkeits- und Gedächtniswerte des SKT zwei, drei und fünf Tage postoperativ.

7 Diskussion der Ergebnisse

Die vorliegende Studie soll der herzchirurgischen Forschung dienen, postoperative Folgen eines kardiopulmonalen Bypasses auf Basis psychologischer und insbesondere neuropsychologischer Veränderungen abzuschätzen. Prä-, intra- und früh-postoperativ durchgeführte Blutwertanalysen erweitern das Untersuchungsspektrum zur Aufdeckung physiologischer Prozesse, die im Zusammenhang mit neuropsychologischen Beeinträchtigungen stehen können. Die gewonnenen Erkenntnisse sollen die Möglichkeiten zur zerebralen Protektion erweitern und zu einem verbesserten Status der Patienten nach einer Operation beitragen. Zu diesem Zweck wurde der Einfluss unterschiedlicher CPB-Systeme (konventionelle HLM vs. Jostra vs. Medos) auf die kurz- sowie langfristigen postoperativen Verläufe verschiedener kognitiver Leistungen, unterschiedlicher Dimensionen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und die psychischen Störungen „Angst“ und „Depression“ erhoben.

Zur Erfassung früh-postoperativer Einschränkungen kognitiver Fertigkeiten begann nach der präoperativen Testung die postoperative Testreihe neuropsychologischer Leistungen am zweiten Tag nach der Operation in der intensivmedizinischen Abteilung. Auch wenn der zu diesem Zeitpunkt eingesetzte SKT ausschließlich Untersuchungen der Bereiche „Aufmerksamkeit“ und „Gedächtnis“ zulässt und in den Untertests „vier“ und „fünf“ manuell-koordinative Leistungen mit deutlichem Einfluss auf die Ergebnisse gefordert werden, wurde er alternativen Leistungsuntersuchungen vorgezogen, die meist Papier-Bleistift-Tests darstellen und gerade in der früh-postoperativen Phase aufgrund teilweise ausgeprägter manueller Einschränkungen nicht durchführbar sind. Die fünf Parallelversionen des SKT ermöglichen kurzfristig wiederholbare, lerneffektfreie Untersuchungen. Die weiteren Tests zu neuropsychologischen Leistungen (TAP-Alertness, TAP-Go/NoGo, Grooved Pegboard Test, Wortflüssigkeitstest), der SF-36 zur Ermittlung der Lebensqualität, der Fragebogen zur KHK und die HADS-D zur Darstellung der emotionalen Variablen „Angst“ und „Depression“ wurden ausschließlich präoperativ und am fünften postoperativen Tag sowie drei Monate nach dem Eingriff eingesetzt.

Zur diagnostischen Ergänzung wurden verschiedene Blutwerte bestimmt, deren peri- oder postoperative Serumanstiege in kausalem Zusammenhang mit neuropsychologischen und psychologischen Defiziten stehen können (TNF- α , IL-6, IL-8, CRP, S100b, CK-MB, TnT).

7.1 Demographische und klinisch-deskriptive Daten

Die drei Untersuchungsgruppen unterscheiden sich in den präoperativen Daten zu demographischen und klinischen Kennwerten lediglich bei „Schulbildung in Jahren“ signifikant. Das durchschnittliche Alter aller untersuchten Patienten von $64,2 \pm 9,56$ Jahren weist mehrheitlich auf die Kriegs- und Nachkriegsgeneration mit individuellen, uneinheitlichen und oft vorzeitig beendeten Schul- und Berufsausbildungswegen hin. Vor diesem Hintergrund ist die Aussagekraft der Variablen „Schulbildung in Jahren“ als gering einzustufen und die Patientengruppen somit als vergleichbar anzusehen. Hierfür sprechen auch die statistisch nicht bedeutsamen Gruppenunterschiede im Bereich der mit dem MWT-B bestimmten kristallinen Intelligenz als Maß der erfahrungs- und wissensgebundenen intellektuellen Fähigkeiten.

Entgegen den Erwartungen (vergl. 1.2.3) zeigen die Patientengruppen minimalisierter Herz-Lungen-Maschinen im Vergleich signifikant längere OP-, EKZ-, Beatmungs- und Ischämiezeiten. Die Ursachen hierfür sind multifaktoriell. Die gesamte Studiengruppe setzt sich mit durchschnittlich 64,2 Jahren aus für die vorliegende Operationsindikation jungen Patienten zusammen und stellt somit kein Hochrisikokollektiv dar. Eine große Anzahl dieser risikoarmen Studien-Patienten wurde im Rahmen der fachärztlichen Ausbildung am Universitären Herzzentrum Hamburg (UHZ) durch Assistenzärzte unter der Aufsicht von Oberärzten operiert. Hieraus ergibt sich die Zahl von sieben unterschiedlichen Operateuren mit uneinheitlichen Erfahrungs- und Leistungsprofilen. Im medizintechnischen Vergleich zur konventionellen HLM sind MECC-Systeme ebenbürtig, jedoch bedingen sie teilweise komplexere und zeitlich verlängerte Operationsschritte. Weiterhin stellen sie in der operativen Handhabung erhöhte Ansprüche an die Routine und Erfahrung der Operateure, der Kardiotechnik sowie der Anästhesie, was einen erhöhten Zeitaufwand der einzelnen Operationsphasen bedeuten kann (Mazzei et al., 2007). Die im Gruppenvergleich deutlich höheren OP-, EKZ- und Ischämiezeiten der Jostra-Patienten resultieren aus einer - trotz Randomisierung eingetretenen Selektionseffektes - statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) häufigeren Doppelmammaria-Bypassversorgung (RIMA) mit aufwandsbedingt längerer OP-Dauer.

Die postoperativen Parameter „Intensivstation-Liegedauer“, „Krankenhaustage gesamt“ und „Krankenhaustage postoperativ“ unterscheiden sich im Gruppenvergleich statistisch nicht bedeutsam. Während die Zeiten auf der Intensivstation nahezu gleich sind, weist die längere allgemeine und postoperative Klinik-Verweildauer der HLM-Patienten eine Tendenz in Richtung des postulierten Vorteils einer kürzeren Krankenhaus-Liegedauer von MECC-Patienten auf. Eine aussagekräftige Vergleichbarkeit der Zahl postoperativer Krankenhaustage als Hinweis auf eine durch das jeweils verwendete EKZ-System bedingte verkürzte oder verlängerte Verweildauer ist allerdings nur unzureichend möglich. Neben den oben genannten, im Studiendesign liegenden Gründen, wird die Länge des Krankenhausaufenthaltes auch durch die gesetzliche Vorgabe des diagnoseorientierten einheitlichen Fallpauschalen-Systems (Diagnosis Related Groups – DRG) gemäß § 17b des Krankenhausfinanzierungsgesetzes (KHG) beeinflusst.

Die Festsetzung der Höhe von Leistungs-Vergütungen richtet sich im DRG-System nach Tabellenwerten im Fallpauschalen-Katalog (InEK, 2007), die sich aus einer ICD-10-verschlüsselten Hauptdiagnose, den notwendigen Prozeduren aus dem Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS), den Nebendiagnosen sowie patientenbezogenen Faktoren ergeben. Vor dem Hintergrund eines zunehmenden Kostendrucks und der somit notwendigen Effizienzsteigerung auch in Universitätskliniken ist gesetzgeberisch eine Verringerung der Verweildauer der Patienten im Krankenhaus angestrebt (Braun et al. 2006). Das DRG-System definiert für jede Krankheitsbild-Fallgruppe untere und obere Krankenhaus-Verweildauergrenzen. Unterschreitet ein Patient die untere Grenzverweildauer, werden finanzielle Abschläge, bei Überschreiten der oberen Grenzverweildauer Zuschläge berechnet. Betriebswirtschaftlich ist - unter der unbedingten Voraussetzung medizinischer Unbedenklichkeit - eine Verlegung der Patienten in die Rehabilitationseinrichtungen im zeitlichen Rahmen zwischen unterer Grenzverweildauer (Herzbypass-Patienten: fünf Tage) und mittlerer Verweildauer (Herzbypass-Patienten: 17 Tage) sinnvoll (Haaf, 2003; Haaf et al., 2004; Roeder et al., 2004; Braun et al., 2006).

Durchschnittlich betrug der Krankenhausaufenthalt der Studien-Patienten gruppenübergreifend im Minimum postoperativ fünf und gesamt sieben Tage, maximal waren die Patienten 14 bzw. 17 Tage stationär aufgenommen und somit in den Grenzen der gesetzlichen Vorgaben des DRG-Systems. Zur Diskussion steht demnach die Frage, ob bei individuellen Gestaltungsmöglichkeiten der Klinik-Verweildauern die numerisch längeren Krankenhauszeiten der HLM-Patienten statistische Signifikanz erlangen würden.

Mit der vorliegenden Untersuchung konnte nicht dargelegt werden, dass der Einsatz minimierter CPB-Systeme verringerte OP-, EKZ-, Beatmungs- und Ischämiezeiten sowie kürzere Intensivstationsliegezeiten und weniger Krankenhaustage bedingt.

7.2 Laborchemische Blutanalysen

Im Rahmen laborchemischer Blutanalysen wurden sieben relevante Marker der inflammatorischen Aktivierung (TNF- α , IL-6, IL-8, CRP) sowie der Gewebeschädigung (S100b, CK-MB, TnT) an zuvor festgelegten Zeitpunkten entnommen und untersucht (siehe Kapitel 5.2.4). Die Gründe für Unterschiede der hier gemessenen Zytokin-Serumkonzentrationen im Vergleich zu anderen in der Literatur beschriebenen Studien können in differierenden Entnahmezeitpunkten, unterschiedlichen Testsets und verschiedenen Bestimmungs- sowie Labormethoden liegen. Eine studienübergreifende Standardisierung der einzelnen Untersuchungsschritte könnte den Grad der Vergleichbarkeit der Ergebnisse erhöhen.

Wie erwartet waren die Zeitpunkteffekte der vier untersuchten Inflammationsmarker statistisch signifikant. In Übereinstimmung mit vorangegangenen Untersuchungen zeigten sich postoperativ deutliche Anstiege der Serumwerte. Gruppenübergreifend ähnelten sich die Kurvenverläufe bei den jeweiligen Markern, die Gruppenunterschiede waren nicht signifikant.

Dennoch verwundert, dass rein deskriptiv, wenn auch statistisch nicht signifikant, die Medos-Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten gruppenübergreifend höchster Serumkonzentrationen die im Vergleich niedrigsten Werte bei den Markern TNF- α , IL6, IL8 und in geringem Ausmaß auch beim CRP aufweisen. Dies steht im Widerspruch zu den Literaturergebnissen, wonach neben den allgemeinen Vorteilen minimierter CPB-Systeme eine kovalente Heparinbeschichtung sämtlicher Blutkontaktoberflächen innerhalb einer HLM die inflammatorische Aktivierung und die Ausschüttung entsprechender Marker verringert (siehe Kapitel 3.1.3) und somit die Jostra-Patienten die niedrigsten Konzentrationen zeigen müssten. Die höheren Analysewerte der Jostra-Gruppe lassen sich mit einem erhöhten chirurgischen Trauma durch die häufigere Doppelmammaria-Versorgung und eine hierdurch verlängerte OP-Zeit begründen (siehe Kapitel 3.1.4). Im Vergleich zu weiteren Studien ist ein allgemeiner Vorteil minimierter CPB-Systeme - eine geringere Hämodilution des Patientenblutes durch ein deutlich reduziertes Füllvolumen - in der vorliegenden Untersuchung nicht vollkommen gewährleistet (siehe Tabelle 1). Vor diesem Hintergrund können die assoziierten Folgen (siehe Kapitel 1.2.2) die peri- und postoperativen Blutserumspiegel mit beeinflussen und vorhandene Wertedifferenzen verschieben oder abschwächen.

Die Serumwerte der Gewebeschädigungsmarker zeigen statistisch signifikante Vorteile für die minimierten Systeme. S100b (S100 β) entstammt vorwiegend geschädigten Neurogliazellen, sodass der höhere Serumanstieg bei den Patienten der konventionellen HLM Rückschlüsse auf einen umfangreicheren Einfluss dieses CPB-Systems auf zerebrale Strukturen erlaubt. Weitere Studien führen bei umfassenden Operationen neben dem ZNS das Blut aus traumatisiertem Mediastinalgewebe als umfangreiche S100b-Quelle an (Anderson et al., 2000; Anderson et al., 2001; Snyder-Ramos et al., 2004; Babin-Ebell et al., 2007). Die vom Ende der Aortenabklemmung bis 12 Stunden postoperativ signifikant erhöhten S100b-Werte der konventionellen HLM lassen sich somit auch als kumuliertes S100b aus dem ZNS und dem ausschließlich bei den HLM-Patienten aus dem Mediastinum in ein Kardiotomiereservoir abgesaugten und anschließend retransfundierten Eigenblut interpretieren (Jönsson et al., 1999; Svenmarker et al., 2004). Durch die Verwendung eines Cell-Saver-Systems bei den MECC-Gruppen wird bei der Aufbereitung des Blutes ein umfangreicher Teil des S100b-Proteins mediastinalen Ursprungs ausgewaschen. Eine eindeutige Identifikation der unterschiedlichen Quellen des S100b wäre nur über den Ausschluss von extracerebralem S100b durch Vermeidung eines Kardiotomiereservoirs und Kardiotomiesaugers (Jönsson et al., 1999; Svenmarker et al., 2004) oder eine getrennte Analyse der Liquor- und Blutserumkonzentrationen möglich. Eine Risiko-Nutzen-Abwägung lässt die hierfür notwendige Dauerkatheterisierung des Subarachnoidalraums über eine Lumbal- oder laterale Zervikalpunktion neben technischen und logistischen Schwierigkeiten aufgrund der allgemeinen Belastung der Patienten, der Lagerungsprobleme, eines in Folge möglicherweise auftretenden postpunktionellen Syndroms, des hohen finanziellen Aufwandes und insbesondere der operationsbedingten Vollheparinisierung sowie des erhöhten Infektionsrisikos nicht zu. Eine intraoperative Verringerung der Kontamination durch mediastinales S100b könnte den deutlich erhöhten S100b-Serumspiegel

der HLM-Patienten senken und ließe dann genauere Rückschlüsse auf den S100b-Anteil neuroglialen Ursprungs zu (Anderson et al., 2000; Wang et al., 2005).

Die Höhe der Anstiege der Marker CK-MB und TnT bei allen untersuchten Patienten deutet auf eine Störungen der myokardialen Perfusion mit Herzmuskelschädigung unter Freisetzung der spezifischen Parameter hin. Trotz der deutlich längeren OP-, EKZ- und insbesondere der Aortenabklemmdauer weisen die Patienten der minimierten CPB-Systeme im Gruppenvergleich signifikant niedrigere Serumwerte auf (siehe Kapitel 6.5.2 und 6.5.3). Eine mögliche Erklärung bietet der in allen Gruppen intraoperativ verwendete Aortenvent zur aktiven Drainage von Blut aus der Aortenwurzel und den Koronararterien. Bei den minimierten Systemen war die Saugleistung der nicht-okklusiven Zentrifugalpumpen geringer als die der voll okklusiven Rollen-Pumpe der konventionellen HLM, sodass es zu einer unvollständigen Entleerung der Koronargefäße und somit einer teilweisen Aufrechterhaltung der Herzmuskeldurchblutung kam. Die freien, blutleeren Koronarien der HLM-Patienten führen zu einer ausgedehnten Ischämie und einer damit verbundenen Schädigung der Herzmuskelzellen, in dessen Folge die Schädigungsmarker CK-MB und TnT vermehrt ins Blut freigesetzt werden. Andererseits erleichtern blutleere Herzkranzgefäße durch ein freies OP-Feld die chirurgische Arbeit und können zur Verkürzung der OP-, EKZ- und Ischämiezeiten beitragen (siehe Tabelle 8).

Eine verbesserte Vergleichbarkeit der blutanalytischen Ergebnisse ist durch die Schaffung übereinstimmender Rahmenbedingungen zu erwarten. So könnten sämtliche Eingriffe zur selben Uhrzeit begonnen und von einem einzigen, mit den verwendeten Systemen anwendungsroutinierten Operateur nebst Operationsteam durchgeführt werden. Zugleich sollten die Möglichkeiten der minimierten Systeme zur Verringerung des Primingvolumens und dadurch der Hämodilution umfassend ausgeschöpft werden. Bei den Studien-Einschlusskriterien können strengere Maßstäbe an die intraoperativen Parameter, wie z.B. einer im Umfang und den verwendeten Bypassmaterialien ähnlichen Versorgung helfen, weitere Störfaktoren auszuschließen. Mit diesen Maßnahmen ließen sich die Vorteile der minimierten Systeme (geringeres Primingvolumen, kleinere Kontaktflächen, kovalente Heparinbeschichtung, geschlossenes System) besser mit den Standards und den Ergebnissen der konventionellen HLM (Kardiotomiereservoir, Blutabsaugung, größeres Primingvolumen, größere, unbeschichtete Kontaktflächen) vergleichen.

Die vierte Hypothese konnte nur teilweise bestätigt werden. Die Serumwerte der Marker inflammatorischer Aktivierung sowie der Gewebeschädigung stiegen wie erwartet früh-postoperativ gruppenübergreifend deutlich an. Die Ausprägung der Werteanstiege war bei den minimierten CPB-Einheiten allein bei den Gewebeschädigungsmarkern S100b, CK-MB und TnT signifikant niedriger als bei der konventionellen HLM. Ein gruppenstatistisch bedeutsamer Vorteil des Jostra-Systems konnte nicht nachgewiesen werden.

7.3 Psychologische und neuropsychologische Untersuchungen

7.3.1 Psychologische Datenerhebungen

Durch die psychologischen Datenerhebungen sollten die kurz- und längerfristigen Einflüsse der jeweiligen Herz-Lungenmaschinen-Konzepte auf die Variablen der Lebensqualität und auf die emotionalen Variablen untersucht werden (siehe Kapitel 5.3).

7.3.1.1 Einfluss des CPB-Systems auf die Variablen der Lebensqualität

Erwartungsgemäß treten nach Herz-Bypass-Operationen deutliche Veränderungen der subjektiven Wahrnehmung der Lebensqualität auf. Die ähnlichen Trends zur gruppenübergreifenden Verschlechterung der Werte in vier der acht Subtests des SF-36 („Körperliche Funktionsfähigkeit“, „Körperliche Rollenfunktion“, „Körperliche Schmerzen“, „Vitalität“) bei der Gegenüberstellung der präoperativen und der ersten postoperativen Untersuchung weisen auf eine allgemeine körperliche Beeinträchtigung der Patienten durch die umfangreiche Operation und die anhaltende Restwirkung der Anästhesie hin. Diese Veränderungen treten unabhängig von der Operationsmethode auf.

Die Werte der verbleibenden Subtests „Allgemeine Gesundheit“, „Soziale Funktionsfähigkeit“, „Emotionale Rollenfunktion“ und „Psychisches Wohlbefinden“ zeigen im Gruppenvergleich uneinheitliche Verläufe. Diese Konzepte umfassen primär psychische Komponenten, bei denen Persönlichkeitsmerkmale und psychosoziale Parameter, nicht Faktoren der Operationsmethode Einfluss nehmen. Aus diesem Grund scheint der SF-36 trotz internationaler Etablierung für den klinisch-stationären Bereich wenig geeignet zu sein (Bullinger und Kirchberger, 1998). Er erfasst die subjektive Lebensqualität durch Fragen, die alltägliche Situationen und deren Bewältigung betreffen. In der früh-postoperativen Phase sollten die spezifischen Besonderheiten des stationären Alltags, die somatischen Parameter, psychische und soziale Dimensionen sowie das subjektive Schmerzempfinden als beeinflussende Faktoren der gesundheitsbezogenen Lebensqualität mit geeigneten Testsystemen erfasst werden. So können Möglichkeiten zur frühen, psychisch stabilisierenden Unterstützung der Patienten und therapeutische Maßnahmen zur Verbesserung der postoperativen Lebensqualität herausgefunden und eingesetzt werden.

Drei Monate postoperativ verbessern sich gruppenübergreifend die Werte von sieben der SF-36 Subtests, der „Änderung der Gesundheit“, des „Fragebogen zur KHK“ und der „Summe Körperliche Gesundheit“ signifikant gegenüber den präoperativen Daten, ohne bedeutende Gruppenunterschiede. Nach abgeschlossenen Rehabilitationsmaßnahmen beeinflusst die wiedererlangte körperliche Leistungsfähigkeit insbesondere die körperlichen Subtests positiv. Die „Soziale Funktion“ verbessert sich nach drei Monaten, jedoch nicht bedeutsam. Die „Summe Psychische Gesundheit“ verändert sich fünf Tage postoperativ positiv, was nach Befragungen der Patienten auf die situative Entlastung und eine gehobene Grundstimmung durch den erfolgreich überstandenen Eingriff zurückgeführt werden kann. Nach drei Monaten sinken die Werte wieder auf

das präoperative Niveau, was sich mit der individuellen Rolle im sozialen Umfeld, dem Maß der Einbindung in soziale Netzwerke und der Wiedereingliederung in den privaten und teilweise auch beruflichen Alltag begründen lässt. Auch längerfristig postoperativ sollten zusätzlich zum SF-36 Daten zur sozialen Unterstützung und der psychischen Gesundheit erhoben werden, um weitergehend Komponenten zu identifizieren, die unabhängig von der Operationsmethode die gesundheitsbezogene Lebensqualität beeinflussen.

Die Wahrnehmung der „Änderung der Gesundheit“ als allgemeine Beurteilung des aktuellen Gesundheitszustandes wird durch lediglich ein Item erhoben und besitzt daher eingeschränkte Aussagekraft. In Einzelgesprächen mit sämtlichen Studien-Patienten ließ sich die wahrgenommene Verbesserung der Gesundheit nach drei Monaten auf die verbesserte körperliche Funktionsfähigkeit und einen perspektivisch hoffnungsvollen Veränderungswillen zurückführen. Wie erwartet verbessern sich die Symptome der KHK gruppenübergreifend schon früh-postoperativ und nach drei Monaten signifikant durch die operativ wiederhergestellte oder verbesserte Durchblutung des Myokards und eine dadurch erhöhte körperliche Belastbarkeit.

Die zweite Hypothese, wonach sich die Werte der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in verschiedenen Dimensionen früh-postoperativ verschlechtern und nach Ablauf dreier Monate wieder verbessern, ohne dass bedeutsame Gruppenunterschiede auftreten, konnte für sieben der acht Subtests, die „Änderung der Gesundheit“, die „Summe Körperlicher Gesundheit“ und den „FB zur KHK“ bestätigt werden. Die „Summe Psychischer Gesundheit“ weist entgegen der Hypothese früh-postoperativ in allen Gruppen die höchsten Werte und nach drei Monaten nahezu das präoperative Niveau auf.

7.3.1.2 Einfluss des CPB-Systems auf die emotionalen Variablen

Die präoperativen Werte der drei untersuchten Gruppen in den Variablen „Angst“ und „Depression“ sind im Vergleich zur Gesamtpopulation leicht erhöht und verringern sich erwartungsgemäß am fünften postoperativen Tag. Der Anstieg der Depressionswerte der HLM-Patienten am ersten postoperativen Testtag (fünfter postoperativer Tag) ist auf drei Patienten mit sehr hohen Werten zurückzuführen, die als Ausreißer gewertet werden können. Drei Monate postoperativ sind gruppenübergreifend die Angst- und Depressionswerte unter das jeweilige präoperative Niveau gesunken.

Die Gründe der gruppenübergreifend erhöhten präoperativen Werte liegen in den individuellen, situativen Bewertungen durch die Patienten. In ausführlichen Einzelgesprächen ergab sich, dass von den meisten Patienten erst unmittelbar vor dem Krankenhaustermin die tatsächliche Schwere der bestehenden Herzinsuffizienz mit den potentiellen Gefahren und möglicherweise weitreichenden Konsequenzen sowie die verbundene Dringlichkeit der Bypassoperation bewusst und deutlich wahrgenommen wurden. In diesem Zusammenhang berichteten die Patienten in gleichem Maße von empfundener Hilflosigkeit und Ohnmacht, die sich in passiven Verhaltensmustern ausdrückten, wie von einem ängstlichen Gefühl, das durch allgemeine

Bedenken und Unsicherheit über die für medizinische Laien unkalkulierbaren Folgen und Risiken des bevorstehenden Eingriffs hervorgerufen wurde. Fünf Tage nach der Operation schilderten die Patienten übereinstimmend eine stark gehobene Stimmungslage, die sich aus der Entlastung begründet, den Eingriff erfolgreich überstanden zu haben. Diese subjektive Einschätzung stellt sich in den verbesserten früh-postoperativen Angst- und Depressionswerten dar.

Nach drei Monaten liegen gruppenübergreifend die Angst- und Depressionswerte unter den präoperativen Ausgangswerten, bei den HLM- und Jostra-Patienten auch unter denen der Testung am fünften Tag postoperativ. Eine Begründung für den leichten Anstieg der Angstwerte der Medos-Gruppe vom zweiten zum dritten Messzeitpunkt kann der außergewöhnlich hohe Angstscore eines einzelnen Patienten liefern. Drei Monate postoperativ war die überwiegende Zahl der Patienten wieder in den Alltag integriert und berichtete von einem anhaltenden Zufriedenheitsgefühl, das sich trotz der teilweise noch andauernden körperlichen Einschränkungen in problemlösungsorientiertem, zuversichtlich aktivem Handeln ausdrückte.

Durch die Einbeziehung von Lebenspartnern der Patienten in die Datenerhebung könnten die Untersuchungsergebnisse erweitert und umfangreicher kontrolliert werden, da bei der Wahrnehmung eigener Angst und Depressivität die Angst- und Depressionswerte der Lebenspartner eine bedeutende Rolle einnehmen (Moser und Dracup, 2004).

Die vorliegende Untersuchung konnte die dritte Hypothese bestätigen, nach der sich die emotionalen Variablen „Angst“ und „Depression“ kurzfristig nach einer Bypass-Operation von überdurchschnittlich schlechten präoperativen Werten verbessern und im weiteren Verlauf von drei Monaten wieder leicht abnehmen, ohne dass gruppenstatistische Unterschiede auftreten.

7.3.2 Neuropsychologische Datenerhebungen

Ziel der neuropsychologischen Datenerhebungen war die Erforschung kurz- und längerfristiger Einflüsse der verwendeten Herz-Lungenmaschinen-Systeme auf verschiedene Variable kognitiver Leistungen (siehe Kapitel 5.3).

7.3.2.1 Einfluss des CPB-Systems auf die kognitiven Variablen

Allgemein nach Bypass-Operationen zeigen Patienten deutliche Einschränkungen kognitiver Leistungen, deren Ursachen in den Nachwirkungen der Anästhesie, den Nebeneffekten der postoperativen Schmerzmedikation und insbesondere in intraoperativen Faktoren liegen. Die in der vorliegenden Untersuchung verwendeten neuropsychologischen Tests schließen verschiedene Disziplinen kognitiver Leistungen ein, um ein umfassendes Bild etwaiger Einschränkungen und möglicher Gruppenunterschiede der Ausprägungen zu erlangen. Die Testbatterie wurde unter Berücksichtigung des früh-postoperativen Testbeginns und den in dieser Phase zu erwartenden motorischen und gesundheitlichen Einschränkungen ausgewählt und der Fragestellung sowie der Patientenklientel angepasst. Getestet wurden das Gedächtnis und die allgemeine Aufmerksamkeit (SKT), die tonische Alertness (Aufmerksamkeitsaktivierung, Reaktionsbereitschaft) und die selektive (fokussierte) Aufmerksamkeit (TAP), die Auge-Hand-Koordination und Feinmotorik (GPT) sowie konzeptgeleitete Suchaufgaben als Teil der exekutiven Funktionen (Wortflüssigkeitstest).

Die Patienten der minimalisierten CPB-Systeme erreichten in allen durchgeführten neuropsychologischen Untersuchungen bis zum fünften postoperativen Tag leicht, jedoch nicht signifikant bessere Werte als die Patienten der konventionellen HLM. Bei den früh-postoperativen Testungen von Aufmerksamkeit und Gedächtnis (SKT) am zweiten und dritten Tag nach dem Eingriff, zeigten die Medos-Patienten die geringsten Einschränkungen. Am fünften postoperativen Tag erzielte testübergreifend die Jostra-Gruppe die besten Werte. Das durch die SKT-Subtests zwei, acht und neun geprüfte Kurzzeitgedächtnis wies früh-postoperativ ebenfalls bei der HLM-Gruppe deutlich schlechtere Leistungen auf als bei den Jostra-Patienten.

Gruppenübergreifend waren die früh-postoperativen Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen unterschiedlich stark eingeschränkt. Zum Zeitpunkt der umfangreichsten Defizite, am zweiten postoperativen Tag, lassen sich die Subscores nach Erzigkeit (Erzigkeit, 2001) als leichte Aufmerksamkeitsstörungen und mittelschwere Gedächtnisstörungen interpretieren. Am fünften postoperativen Tag lagen gruppenübergreifend keine Aufmerksamkeitsstörungen, jedoch noch leichte Gedächtnisstörungen vor. Diese Unterschiede im Schweregrad der Defizite können einen Hinweis auf verschiedenartige Vulnerabilitäts- und Erholungseffekte von Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistungen nach Operationen geben.

Drei Monate postoperativ hatten sich gruppenübergreifend die Leistungen der Aufmerksamkeit, bei den Gedächtniswerten nur die Ergebnisse der Jostra-Patienten gegenüber den präoperativen Werten signifikant verbessert. Diese auch spät-postoperativ auftretenden Unterschiede der Subtest-

Ergebnisse weisen auf längerfristig nachweisbare Unterschiede von Vulnerabilitäts- und Erholungseffekten der beiden untersuchten Dimensionen und auf Vorteile des Jostra-Systems hin. Auch die Resultate der verwendeten TAP-Untertests (Alertness, Go/NoGo) wiesen früh-postoperativ für die HLM-Patienten die längsten, für die Jostra-Gruppe die kürzesten Reaktionszeiten auf. Diese Differenzen waren signifikant (A: $p \leq 0,031$; G/N: $p \leq 0,019$). Aufmerksamkeitsstörungen im früh-postoperativen klinischen Tagesablauf können mit unterschiedlich ausgeprägten, akuten Verwirrheitszuständen in Zusammenhang stehen, die möglicherweise die eigene Selbständigkeit, den Antrieb, die Ausdauer oder kontrollierte kognitive Prozesse und dadurch medizinische Parameter, die Lebensqualität und emotionale Variablen beeinträchtigen. Der Grooved-Pegboard-Test und die Untersuchung zur semantisch-kategoriellen Wortflüssigkeit setzen Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsleistungen für feinmotorisches Handeln und visuell-motorische Koordination bzw. für die spontane Wortproduktion, den Abruf lexikalisch-semantischen Wissens und die Bewältigung exekutiver Anforderungen voraus. Deskriptiv weisen die Ergebnisse dieser Tests früh-postoperativ auf geringere Einschränkungen der Leistungen bei den MECC-Systemen und vermutlich eher bei der Jostra-Gruppe hin. Diese Unterschiede sind jedoch nicht statistisch bedeutsam und bedürfen weiterer Untersuchungen.

Die Verbesserungen der neurokognitiven Leistungen nach drei Monaten im Vergleich zum früh-postoperativen Status können in Zusammenhang mit den nicht mehr vorhandenen Restwirkungen der Narkose und der fehlenden postoperativen Analgetikamedikation sowie der Verbesserung der allgemeinen körperlichen Leistungsfähigkeit stehen. Die Ergebnisse lassen sich somit ohne pharmakologischen Einfluss als CPB-System-bezogenes Outcome interpretieren. Die Gegenüberstellung der präoperativen und drei Monate postoperativ erhobenen neuropsychologischen Testergebnisse ergibt beim SKT für die Aufmerksamkeit und das Gedächtnis, beim GPT für die dominante Hand und für die Wortflüssigkeit Verbesserungen bei allen untersuchten Gruppen. Die TAP-Subtests „Alertness“ und „Go/NoGo“ weisen nach drei Monaten leichte, nicht signifikante Vorteile für die Medos-Patienten auf und beim GPT verbessern sich die Ergebnisse der nicht-dominanten Hand bei den Patienten beider minimierten Systeme. Die zu diesem Zeitpunkt darstellbaren Vorteile des Jostra-Systems gegenüber der konventionellen HLM bei beiden Subtests des SKT, in der TAP (Alertness), in beiden Untertests des GPT und dem Wortflüssigkeitstest lassen sich als auch längerfristiger Effekt der protektiven Wirkung des beschichteten MECC-Systems auf kognitive Strukturen deuten.

Im Kontext der ermittelten kognitiven Leistungsminderungen in der früh-postoperativen Phase können die untersuchten MECC-Systeme im Vergleich zur konventionellen HLM als ein die Patienten weniger belastendes CPB-Verfahren angesehen werden. Vor dem Hintergrund deutlich längerer OP-, EKZ-, Beatmungs- und Ischämiezeiten der Jostra-Gruppe lassen sich die trotzdem wesentlich besseren Ergebnisse am fünften Tag nach dem Eingriff in den unterschiedlichen neuropsychologischen Testverfahren hypothesengemäß als klarer Vorteil dieses kovalent heparinbeschichteten, minimalisierten CPB-Systems interpretieren. Dieses Ergebnis deckt sich mit

den Resultaten vorangegangener Untersuchungen (z.B. Heyer et al., 2002; Vaislic et al., 2003; Liebold et al., 2005; Baufrenton et al., 2005).

Die vorliegenden Daten konnten die erste Hypothese teilweise bestätigen. Die neuropsychologischen Leistungen verschlechterten sich früh-postoperativ mit Vorteilen für die minimierten Systeme signifikant. Nach drei Monaten verbesserten sich die Ergebnisse der drei Gruppen wieder. Die Jostra-Patienten wiesen lediglich in der TAP (Alertness, Go/NoGo) und dem GPT dominante und nicht-dominante Hand) am fünften postoperativen Tag deutlich bessere Werte auf. Nach drei Monaten waren die Gruppenunterschiede statistisch nicht bedeutsam.

7.4 Gesamtbeurteilung, Ausblick und Kritik

Mit der vorliegenden Studie wurden drei etablierte HLM-Konzepte hinsichtlich der früh- und mittelfristig-postoperativen Auswirkungen auf medizinische, psychologische und neuropsychologische Variablen miteinander verglichen. Neuropsychologische Untersuchungen in der Herzchirurgie sind geeignet, früh- und langfristig postoperative Veränderungen kognitiver Leistungen durch Effekte der gewählten Operationsmethode oder der verwendeten kardiotechnischen Materialien zu erforschen. Die vorliegende Untersuchung stellte ein konventionelles, ein minimiertes und ein kovalent heparinbeschichtetes, minimiertes CPB-System einander gegenüber. Das besondere dieses Studiendesigns liegt im direkten Vergleich dreier unterschiedlicher HLM-Konzepte in einer Untersuchungsreihe, statt der üblichen Gegenüberstellung heterogener Operationstechniken (z.B. CABG vs. OPCAB vs. MIDCAB), sowie im früh-postoperativen Beginn und der engmaschigen Durchführung der neuropsychologischen Testungen. So werden genaue Darstellungen der zeitlichen sowie numerischen Ausprägungen und des Veränderungsverlaufes unmittelbar postoperativ auftretender Leistungsdefizite ermöglicht. Dieses Vorgehen dient einer verbesserten Vergleichbarkeit mit anderen Studien sowie deren Ergänzung bzw. Erweiterung.

Die erhobenen Daten bestätigen das in der aktuellen Forschung dargestellte Auftreten neuropsychologischer Defizite, Veränderungen der Lebensqualität sowie emotionaler Variablen und den Anstieg neuronaler und myokardialer Gewebeschädigungsmarker (S100b, CK-MB, TnT) früh-postoperativ nach kardiochirurgischen Eingriffen. Die Erkenntnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass durch den Einsatz minimierter, insbesondere heparinbeschichteter CPB-Systeme die in der Literatur umfangreich beschriebenen postoperativ auftretenden neuropsychologischen Nebeneffekte deutlich vermindert werden können. Ebenso reduzieren sich im Vergleich zur konventionellen HLM die Serumniveaus ausgewählter Marker der Gefäßschädigung.

Von besonderer klinischer Relevanz ist das bessere medizinische und neuropsychologische Ergebnis der heparinbeschichteten CPB-Einheit trotz deutlich verlängerter OP-, EKZ-, Beatmungs- und Ischämiezeiten sowie der signifikant höheren Doppelmammariaversorgung der Patienten. Diese Ergebnisse lassen sich als klare Vorteile des Jostra-Systems deuten und bestätigen trotz erschwerter perioperativer Bedingungen die Ergebnisse aktueller Studien zu heparinbeschichteten

HLM. Somit können die Erkenntnisse dazu beitragen, weiterhin heparinbeschichtete, minimierte CPB-Systeme zum Gegenstand der klinischen Forschung zu machen.

Die zunehmende Zahl multimorbider koronarchirurgischer Patienten mit erhöhtem perioperativem Risiko erfordert eine stetige Veränderung der operativen Konzepte. Zukünftige klinische Vergleichsstudien können durch die stärkere Einbeziehung älterer Patienten und das Anlegen weniger strenger präoperativer Auswahlkriterien ein mehr an der realen Patientenklientel orientiertes Design umsetzen. Da reine OPCAB-Eingriffe oder MIDCAB-Versorgungen zur allgemeinen Koronar-Bypassversorgung nur bedingt geeignet sind, bedarf es weiterer Untersuchungen an modifizierten und minimierten CPB-Systemen mit erhöhter Patientensicherheit, um klinische und neuropsychologische Vorteile für die herzchirurgischen Patienten klar zu erfassen und medizintechnisch umzusetzen.

Einige Anmerkungen sollen für zukünftige Vergleichsstudien mögliche Änderungen im Studiendesign darlegen.

Die Datenerhebung zur vorliegenden Untersuchung erfolgte ausschließlich im UHZ und war nicht als heterogene Multi-Center-Studie ausgelegt. Die Ergebnisse sind als bedingt repräsentativ anzusehen, da trotz international etablierten Standards der Operations-, Kardiotechnik-, Anästhesie- sowie der Intensivstations- und Pflegeabläufe individuelle Klinikcharakteristika im ärztlichen, pflegerischen oder technischen Bereich mit unkalkulierbaren Einflüssen auf die Ergebnisse vorausgesetzt werden können. Zusätzlich kann die Patientenklientel einer einzigen Klinik spezifische regionale oder kulturelle Merkmale sowie Persönlichkeitsattribute aufweisen, die eine Zustimmung und die Motivation zur allgemeinen Mitarbeit an einer Studie auf verschiedenen Ebenen beeinflussen können. Eine nationale (oder internationale) Multi-Center-Studie kann diese Einschränkungen mit umfangreicheren Daten bei größerer Heterogenität verringern.

Unmittelbar vor einer Operation können schwer einzuschätzende motivationale, emotionale, medizinische und personenbezogene Faktoren mit Wechselwirkungen auf die Ergebnisse leistungsbeeinflussend wirken. Vornehmlich die Variablen Motivation und Emotion lassen sich im Vorwege trotz umfassender und verständlicher Aufklärung der Patienten nur unzureichend kontrollieren. Diese Faktoren bestehen im gesamten Verlauf der Datenerhebung, sodass insbesondere die Zusammenstellung und der Gesamtumfang der Tests zur neuropsychologischen Diagnostik die Leistungsfähigkeit, die Belastbarkeit sowie medizinische Faktoren der Patienten zur Vermeidung von Überforderung berücksichtigen müssen. Zur Ermittlung des genauen früh-postoperativen Zeitpunktes maximaler Einschränkungen verschiedener neuropsychologischer Leistungen könnte zur Erweiterung der Untersuchung und weitergehenden Ermittlung möglicher Unterschiede bei Vulnerabilitäts- und Erholungseffekten zukünftig die Datenerhebung schon am ersten Tag postoperativ beginnend durchgeführt werden (Mehrmann, 2005).

Die Einbeziehung einer Kontrollgruppe in Form von MIDCAB- und/oder OPCAB-Patienten in die Datenerhebung kann eine umfangreichere Beurteilung des Ausmaßes von Einflüssen der CPB-Systeme auf die untersuchten medizinischen, psychologischen und neuropsychologischen

Variablen ermöglichen. Die Vorteile liegen in vergleichbaren präoperativen Krankheitsbildern und Operationsindikationen sowie ähnlichen Eingriffs- und Narkoseabläufen. Herzklappen-Patienten, bei denen ebenfalls ein CPB angewendet wird, eignen sich hingegen nicht als Kontrollgruppe. Bei Schädigungen der Herzklappen gab es im Vergleich zu Herzbypass-Patienten Hinweise auf präoperativ schlechtere neuropsychologische Leistungen (Walzer et al., 1998), deren Ursachen in einer unzureichenden Sauerstoffversorgung des ZNS durch eine bestehende insuffiziente Herzpumpfunktion und minimale zerebrale Ischämien durch thrombo-embolische Gefäßverschlüsse liegen (Roberts et al., 1997). Bei einer Eröffnung des Herzens treten Partikel- oder Luftembolien auf, die bei Klappen-Patienten im Vergleich zu Bypass-Patienten eine signifikant höhere Zahl erreichen können (Braekken et al., 1998; Neville et al., 2001; Birnbaum, 2002; Russell, 2002; Russell und Bornstein, 2005). Die möglichen Folgen sind transiente oder dauerhafte Durchblutungsstörungen des Gehirns mit passageren oder persistierenden neurokognitiven Auffälligkeiten mit höherer Ausprägung bei den Herzklappenpatienten (Ebert et al., 2001; Stroobant et al., 2005). Auch andere thorax-chirurgische Patienten eignen sich durch die mangelnde Vergleichbarkeit der Krankheitsbilder und unterschiedliche Behandlungskonzepte nicht als Kontrollgruppe.

Die signifikant umfangreichere Freisetzung des neurobiochemischen Markers S100b bei den Patienten der konventionellen HLM, die zugleich früh-postoperativ schlechteren Werte in den neuropsychologischen Tests und eine positive Korrelation von S100b-Werten verschiedener Entnahmezeitpunkte (12h und 48h nach HLM) mit den früh-postoperativen SKT-Werten zu Aufmerksamkeit und Gedächtnis geben einen Hinweis darauf, dass diese Beeinträchtigungen ein Resultat der Schädigung hirnorganischer Strukturen und keine Ausprägungen persönlichkeitspezifischer oder psychopathologischer Faktoren darstellen. Auch wenn Korrelationen keine kausalen Schlussfolgerungen zulassen, besteht hier ein Zusammenhang zwischen erhöhten S100b-Serumwerten und kognitiven Beeinträchtigungen in der früh-postoperativen Phase, der durch neue Studien weiter untersucht werden sollte. Zur Erweiterung der Diagnostik einer Schädigung des ZNS sollte zusätzlich zu S100b-Proteinen das Enzym NSE (neuronenspezifische Enolase) seriell im Blut bestimmt werden. Durch die hohe Konzentration im ZNS liegt eine besondere klinische Relevanz mit ausgeprägter Sensitivität als Marker neuronaler Schädigungen vor (Reiber 2003). Erhöhte Serumwerte von NSE wurden neben S100b im Zusammenhang von neurologischen Komplikationen nach Herz-Bypass-Operationen als valide Marker beschrieben (z.B. Westaby et al., 1996; Blomquist et al., 1997; Georgiadis et al., 2000; Herrmann et al., 2000; Rasmussen et al., 2002; Farsak et al., 2003; Snyder-Ramos et al., 2004; Nakamura et al., 2005; Ramlawi et al., 2006a).

Ergänzend zu den Blutwerten ließen sich intraoperativ die Werte der zerebralen Gewebs-Oxygenierung mittels einer Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS) sowie zerebrale Mikroembolien durch eine transkranielle Ultraschall-Doppler-Sonographie mit Messung des „High-Intensity-Transient-Signal“ (HITS) in der Arteria cerebri media erfassen, um eine weitere mögliche Ursache postoperativ auftretender neuronaler Schädigungen zu kontrollieren.

Zur Erweiterung der Datenerhebung zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität sollten neben der Berücksichtigung spezifischer Aspekte der KHK insbesondere Inventare zu Fragen der sozialen Unterstützung in die Untersuchung aufgenommen werden. Die soziale Unterstützung umfasst als mehrdimensionales Konzept die Komponenten „emotionale Unterstützung“, „soziale Integration“, „instrumentelle Unterstützung“ und „informationelle Unterstützung“, die hauptsächlich von Lebenspartnern, engen Freunden und im Krankenhaus sowie Rehabilitationseinrichtungen von Fachpersonal oder kompetenten Spezialisten geleistet wird (Anderson et al., 1996; Cohen et al., 2000). Verschiedene Autoren berichten bei Herz-Bypass-Patienten mit prä- und postoperativ hoher sozialer Unterstützung nach dem Eingriff von weniger starken Schmerzen, schnellerer Genesung, geringerem Medikamentenbedarf, kürzeren Krankenhausaufenthalten und ausgeprägter allgemeiner Zufriedenheit (Kulik und Mahler, 1989; Kulik et al., 1996; Lindsay et al., 2001; Krohne und Slangen 2005). Angst- und Depressivitätsniveaus der Lebensgefährten haben hier eine wichtige Rolle im Einfluss auf die Emotionen und damit indirekt auf die Gesundheit der Patienten (Moser und Dracup, 2004). Die Angst- und Depressionswerte der nächsten Angehörigen sollten daher prä-, früh-postoperativ und katamnestisch miterfasst werden.

Theoretischer Hintergrund: Die Verwendung des kardiopulmonalen Bypasses (CPB) in der Herzchirurgie ist oft mit unerwünschten Nebeneffekten wie einer systemischen Entzündungsreaktion, Organdysfunktionen, Veränderungen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (QoL) sowie neuropsychologischen Defiziten verbunden. Minimierte extrakorporale Systeme (MECC) mit verringertem Primingvolumen, Zentrifugalpumpe, aktiver Drainage und einem heparinbeschichteten, geschlossenen Kreislauf können die inflammatorische Antwort, die Schwankungen der QoL sowie neuropsychologische Beeinträchtigungen reduzieren.

Methoden: 91 Herz-Bypass-Patienten wurden randomisiert der konventionellen HLM (n=31), dem minimierten, heparinbeschichteten Jostra-System (n=30) oder dem minimierten Medos-System (n=30) zugeordnet. Serumniveaus von Zytokinen (TNF- α , IL6, IL8, CRP), Kreatinkinase (CK-MB), Troponin T und S100b wurden zu verschiedenen Zeitpunkten entnommen (präoperativ, 0, 1, 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Abklemmen des CPB). Neuropsychologische Untersuchungen (SKT, TAP Test 1 (Alertness) und 6 (Go/NoGo), Grooved-Pegboard-Test, Wortflüssigkeitstest) sowie Erhebungen zur QoL und zu Emotionen (Short Form 36 und Angst und Depressions-Skala – HADS) wurden präoperativ, zwei Tage, drei Tage, fünf Tage und drei Monate postoperativ durchgeführt.

Ergebnisse: Bei vergleichbaren klinischen Ausgangswerten zeigten sich bei den Zytokinen keine bedeutsamen Gruppenunterschiede. Deutlich signifikante Vorteile der MECC-Systeme ergaben sich bei den maximalen Serumniveaus von S100b (1,88ng/ml vs. 0,42ng/ml vs. 0,33ng/ml, $p \leq 0,000$), myokardialer Kreatinkinase CK-MB (25,27U/l vs. 2,07U/l vs. 2,83U/l, $p \leq 0,000$) und Troponin T (0,77ng/ml vs. 0,40ng/ml vs. 0,39ng/ml, $p \leq 0,000$). Der postoperative Krankenhausaufenthalt der MECC-Patienten war verringert (7,9 \pm 1,9 Tage vs. 7,3 \pm 1,5 Tage vs. 7,2 \pm 1,3 Tage, $p \leq 0,212$), jedoch nicht signifikant. Die Angst- und Depressionswerte verbessern sich ohne bedeutsame Gruppenunterschiede in allen Gruppen von der präoperativen zur 3 Monate postoperativen Testung signifikant (A: $p \leq 0,000$, D: $p \leq 0,004$). Die Werte des SF-36 zur Lebensqualität und des Fragebogens zur KHK (Koronare Herzkrankheit) verbesserten sich nach drei Monaten mit Ausnahme der Skala „Soziale Funktion“ ohne bedeutsame Gruppenunterschiede hoch signifikant ($p \leq 0,000$). Die MECC-Gruppen, insbesondere die Jostra-Patienten zeigten früh-postoperativ bessere Werte in allen neuropsychologischen Tests. Zu diesem Zeitpunkt erreichte die TAP Signifikanz (Alertness: 402,45 \pm 181,34 vs. 335,27 \pm 66,69; $p \leq 0,031$; Go/NoGo: 523,23 \pm 156,96 vs. 457,06 \pm 67,07; $p \leq 0,019$). Nach drei Monaten zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den neuropsychologischen Tests. Die 12 und 48 Stunden nach HLM bestimmten S100b-Werte korrelieren mit frühpostoperativen SKT-Ergebnissen.

Zusammenfassung: Minimierte kardiopulmonale Bypass-Systeme reduzieren signifikant die Marker der myokardialen und neuronalen Schädigung. Es gab keine signifikanten Gruppenunterschiede bei Angst, Depression, und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität früh-postoperativ und drei Monate nach dem Eingriff. Die neuropsychologischen Tests zeigten Vorteile insbesondere für das heparinbeschichtete MECC-System in der früh-postoperativen Phase, nach drei Monaten gab es keine bedeutenden Gruppenunterschiede.

Background: The use of cardiopulmonary bypass (CPB) in cardiac surgery is often associated with systemic inflammatory response, organ failure, changes in health-related quality of life (QoL) and neuropsychological deficits. Mini-extracorporeal circulation systems (MECC) consisting of reduced priming volume, centrifugal pump, active drainage and a heparin coated closed circuit might reduce the inflammatory response, the variation of QoL and neuropsychological impairments.

Methods: 91 patients undergoing first-time coronary artery bypass grafting (CABG) were prospectively randomised to conventional CPB (n=31), heparin coated Jostra-MECC system (n=30) or Medos-MECC system (n=30). Serum levels of cytokines (TNF- α , IL6, IL8, CRP), creatin kinase (CK-MB), Troponin T and S100b were serially measured at different time points (preoperatively, 0, 1, 6, 12, 24, 48 hours after CPB). Neuropsychological examinations (SKT, TAP Test 1 (Alertness) and 6 (Go/NoGo), grooved pegboard test, word fluency) including QoL and emotional measures (Short Form 36 test and Hospital Anxiety and Depression Scale HADS) were performed preoperatively, two days, three days, five days and three months postoperatively.

Results: Clinical baseline characteristics were comparable. There were no significant differences between the groups in cytokines. The MECC-system-patients had significantly lower peak serum levels of S100b (1,88ng/ml vs. 0,42ng/ml vs. 0,33ng/ml, $p \leq 0,000$), myocardial creatin kinase CK-MB (25,27U/l vs. 2,07U/l vs. 2,83U/l, $p \leq 0,000$) and Troponin T (0,77ng/ml vs. 0,40ng/ml vs. 0,39ng/ml, $p \leq 0,000$). The postoperative hospital stay of MECC-Patients was reduced but not significantly (7,9 \pm 1,9 days vs. 7,3 \pm 1,5 days vs. 7,2 \pm 1,3 days, $p \leq 0,212$). Anxiety and depression scores showed significant improvements in all groups at three months postoperatively (A: $p \leq 0,000$; D: $p \leq 0,004$) without differences between the groups. The SF-36 data including the questionnaire of CHD (Coronary heart disease) showed in all domains except "social function" significant improvements after three months with no group differences ($p \leq 0,000$). The MECC-groups especially the Jostra patients showed better levels in all neuropsychological tests in the early postoperative days. At this time there were significances in the TAP (Alertness: 402,45 \pm 181,34 vs. 335,27 \pm 66,69; $p \leq 0,031$; Go/NoGo: 523,23 \pm 156,96 vs. 457,06 \pm 67,07; $p \leq 0,019$). There were no significances found in the neuropsychological tests after three months. The 12 and 48 hours after CPB determined S100b levels correlate with early postoperative SKT results.

Conclusion: The MECC systems reduce significantly the markers of myocardial and neuronal damage. There were no significant differences shown between the groups in anxiety, depression and health related QoL in the early postoperative time and three months after CPB. Neuropsychological tests showed advantages particular for the heparin coated MECC-system in the early postoperative time but no significant differences could be shown in the three months follow up.

- Abu-Omar Y**, Cifelli A, Matthews PM, Taggart DP (2004): The role of microembolisation in cerebral injury as defined by functional magnetic resonance imaging. *J Cardiothorac Surg* 26(3): 586-591
- Aldea GS**, Soltow LO, Chandler WL, Triggs CM, Vocelka CR, Crockett GI, Shin YT, Curtis WE, Verrier ED (2002): Limitation of thrombin generation, platelet activation, and inflammation by elimination of cardiotomy suction in patients undergoing coronary artery bypass grafting treated with heparin-bonded circuits. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 123(4): 742-755
- Ali MS**, Harmer M, Vaughan R (2000): Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 85(2): 287-298
- Almeida OP**, Flicker L (2001a): The mind of a failing heart: a systematic review of the association between congestive heart failure and cognitive functioning. *Internal Medicine Journal*. 31: 290-295
- Almeida OP**, Tamai S (2001b): Congestive heart failure and cognitive functioning amongst older adults. *Arq Neuropsiquiatr*. 59: 324-329
- Aloisi F** (2001): Immune function of microglia *Glia* 36(2): 165-179
- Al-Ruzzeh S**, George S, Bustami M, Wray J, Ilsley C, Athanasiou T, Amrani M (2006): Effect of off-pump coronary artery bypass surgery on clinical, angiographic, neurocognitive, and quality of life outcomes: randomised controlled trial. *BMJ* 332(7554): 1365
- American Academy of Neurology** (1996): Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. Assessment: Neuropsychological testing of adults. Considerations for neurologists. *Neurology*, 47: 592-599
- Andersen KS**, Nygreen EL, Grong K, Leirvaag B, Holmsen H (2003): Comparison of the centrifugal and roller pump in elective coronary artery bypass surgery--a prospective, randomized study with special emphasis upon platelet activation. *Scand cardiovasc J* 37(6): 356-362
- Anderson D**, Deshaies G, Jobin J (1996): Social support, social networks and coronary artery disease rehabilitation: a review. *Can J Cardiol* 12(8): 739-744
- Anderson JR** (2001): Kognitive Psychologie (3. Aufl.) *Spektrum-Verlag, Heidelberg*
- Anderson RE**, Hansson LO, Vaage J (1999): Release of S100B during coronary artery bypass grafting is reduced by off-pump surgery. *Ann Thorac Surg* 67(6): 1721-1725
- Anderson RE**, Hansson LO, Liska J, Settergren G, Vaage J (2000): The effect of cardiotomy suction on the brain injury marker S100beta after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 69(5): 874-850
- Anderson RE**, Hansson LO, Nilsson O, Liska J, Settergren G, Vaage J (2001): Increase in serum S100A1-B and S100BB during cardiac surgery arises from extracerebral sources. *Ann Thorac Surg* 71(5): 1512-1517
- Appelblad M**, Engstrom G (2002): Fat contamination of pericardial suction blood and its influence on in vitro capillary-pore flow properties in patients undergoing routine coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124(2): 377-386
- Arrowsmith JE**, Grocott HP, Reves JG, Newman MF (2000): Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 84(3): 378-393
- Aschenbrenner S**, Tucha O, Lange KW (2000): Manual zum RWT (Regensburger Wortflüssigkeits-Test; Handanweisung). *Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle*
- Ascione R.**, Reeves, B.C., Taylor, F.C., Seehra, H.K., Angelini, G.D. (2004): Beating heart against cardioplegic arrest studies (BHACAS 1 and 2): quality of life at mid-term follow-up in two randomised controlled trials. *Eur Heart J*. 25(9): 765-770
- Baba T**, Goto T, Maekawa K, Ito A, Yoshitake A, Koshiji T (2007): Early neuropsychological dysfunction in elderly high-risk patients after on-pump and off-pump coronary bypass surgery. *J Anesth* 21(4): 452-458
- Babin-Ebell J**, Roth P, Reese J, Bechtel M, Mortasawi A (2007): Serum S100B levels in Patients after cardiac surgery: possible sources of contamination. *Thorac Cardiovasc Surg* 55(3): 168-172
- Ballan A**, Lee G (2007): A comparative study of patient perceived quality of life pre and post coronary artery bypass graft surgery. *Aust J Adv Nurs* 24(4): 24-28
- Bapat V**, Allen D, Young C, Roxburgh J, Ibrahim M (2005): Survival and quality of life after cardiac surgery complicated by prolonged intensive care. *J Card Surg* 20(3): 212-217
- Barner J** (2004). Erstellung einer normativen Vergleichsgruppe zur neuropsychologischen Untersuchung von herzchirurgischer Patienten. *Unveröffentlichte Diplomarbeit, Universität Hamburg*

- Bartman** WB, Pierzchala KB (2005): Cognitive impairment after coronary bypass grafting surgery. *Wiad Lek* 58(7): 415-420
- Baufrenton**, C, Allain, P, Chevallier, A, Etcharry-Bouyx, F, Corbeau, JJ, Legall, D (2005): Brain injury and neuropsychological outcome after coronary artery surgery are affected by complement activation. *Ann Thorac Surg* 79 (5): 1597-1605
- Beghi** C, Nicolini F, Agostinelli A, Borrello B, Budillon AM, Bacciottini F, Friggeri M, Costa A, Belli L, Battistelli L, Gherli T (2006): Mini-cardiopulmonary bypass system: results of a prospective randomized study. *Ann Thorac Surg* 81 (4): 1396-1400
- Benetis** R, Girdauskas E, Kinduris S (2004): Neuropsychological outcomes after coronary artery bypass grafting. *Medicina*. 40 (Suppl 1): 30-34
- Bennet** SJ, Sauve MJ: (2003): Cognitive deficits in patients with heart failure: a review of the literature. *J Cardiovasc Nurs* 18: 2198-2242
- Bennett** TL (2001): Neuropsychological evaluation in rehabilitation planning and evaluation of functional skills. *Arch Clin Neuropsychol* 16(3): 237-253
- Bical** OM, Fromes Y, Gaillard D, Fischer M, Ponzio O, Deleuze P, Gerhardt M, Trivin F (2006): Comparison of the inflammatory response between miniaturized and standard CPB circuits in aortic valve surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 29(5): 699-702
- Birnbaum** D (2002): Pathophysiologie der EKZ, In: Lauterbach, G., Handbuch der Kardiotechnik. *Urban & Fischer Verlag, München, Jena: 157-178*
- Blomquist** S, Johnsson P, Lührs C Malmkvist G, Solem JO, Alling C, Ståhl E (1997): The appearance of S-100 protein in serum during and immediately after cardiopulmonary bypass surgery: a possible marker for cerebral injury. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 11(2): 699-703
- Blumenthal** JA, Lett HS, Babyak Ma, White W, Smith PK, Mark DB, Jones R, Mathew JP, Newman MF, NORG investigators (2003): Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 362(9384): 604-609
- Bodenburg** S (2001): Einführung in die klinische Neuropsychologie *Verlag Hans Huber, Bern, Göttingen, Toronto*
- Boodhwani** M, Rubens FD, Wozny D, Rodriguez R, Alsefaou A, Hendry PJ, Nathan HJ (2006): Predictors of early neurocognitive deficits in low-risk patients undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Circulation* 114(1 Suppl): 1461-1466
- Bonacchi** M, Prifti E, Maiani M, Bartolozzi F, DiEusano M, Leacche M (2006): Does off-pump coronary revascularization reduce the release of the cerebral markers, S-100beta and NSE? *Heart Lung Circ* 15(5): 314-319
- Braekken** SK, Reinvang I, Russell D, Brucher R Svennevig JL (1998): Association between intraoperative cerebral microembolic signals and postoperative neuropsychological deficit: comparison between patients with cardiac valve replacement and patients with coronary artery bypass grafting. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 65(4): 573-576
- Brix-Christensen** V (2001): The systemic inflammatory response after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass in children. *Acta Anaesthesiol.Scand.* 45: 671-679
- Brook** R, War, J, Davies-Avery A, Stewart AL, Donald CA, Rogers WH, Williams KN, Johnston S (1979): Overview of adult health status measures field in RAND's health insurance study. *Medical Care*. 17(suppl): 1
- Braun** B, Buhr P, Müller R (2006): Immer kürzer, immer schneller? DRG-System, Verkürzung der Liegezeiten im Krankenhaus und Folgen für die Patienten und die Behandlungsabläufe. *Gesundheits- u Sozialpol* 60(9-10):10-17
- Brtko** M, Lonsky V, Kunes P, Dominik J, Kubicek J (1999): The post-perfusion syndrome after operations with extracorporeal circulation. *Acta Medica* 42(1): 13-16
- Bullinger** M: Lebensqualität – ein neues Bewertungskriterium für den Therapieerfolg. In Pöppel E, Bullinger M, Härtel U (1994): Kurzlehrbuch der Medizinischen Psychologie. *VCH Edition Medizin, Weinheim, S.369-376*
- Bullinger** M, Kirchberger I (1998): Manual zum SF-36 (SF-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand – Handanweisung). *Hogrefe Verlag für Psychologie, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle.*
- Buss** U (2006): Depression und Angst bei Koronarpatienten. *Psychneuro, Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart, New York* 32: 237-246
- Bryden** PL, Roy EA (2005): A new method of administering the Grooved Pegboard Test: performance as a function of handedness and sex. *Brain Cogn* 58(3): 258-268
- Cacciatore** F, Pasquale A, Ferrara N, Calabrese C, Napoli S, Varricchio M, Rengo F (1998): Congestive heart failure and cognitive impairment in an older population. *JAGS*. 46: 1343-1348

- Caine** N, Harrison S, Sharples L, Wallwork J (1991): Prospective study of quality of life before and after coronary artery bypass grafting. *British Medical Journal*, 302 (2), 511-516
- Callegari** S, Majani G, Giardini A, Pierobin A, Opasich C, Cobelli F, Tavazzi L (2002): Relationship between cognitive impairment and clinical status in chronic heart failure. *Monaldi Arch Chest Dis*. 58: 19-25
- Callejas** A, Lupiáñez J, Tudela P (2004): The three attentional networks: On their independence and interactions. *Brain and Cognition* 54: 225-227
- Caputo** M, Yetman M, Narayan P, Marchetto G, Ascione R, Reeves BC, Angelini GD (2002): Effect of off-pump coronary surgery with right ventricular assist device on organ function and inflammatory response. *Ann Thorac Surg* 74(6): 2088-2095
- Carden** DL, Granger DN (2000): Pathophysiology of ischaemia-reperfusion injury. *Pathol* 190: 255-266
- Cattell** RB (1963): Theory of fluid and crystallized intelligence: a critical experiment. *Journal of Educational Psychology*, 54, 1-22
- Cohen** S, Underwood LG, Gottlieb BH (2000): Social support measurement and intervention: A Guide for Health and Social Scientists. *Oxford university press, New York*
- Crawley** F, Stygall J, Lunn S, Harrison M, Brown MM, Newman S (2000): Comparison of microembolism detected by transcranial doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke*, 31, 1329-1334
- Czerny** M, Baumer H, Kilo J, Lassnigg A, Hamwi A, Vukovich T, Wolner E, Grimm M (2000): Inflammatory response and myocardial injury following coronary artery bypass grafting with or without cardiopulmonary bypass. *Eur J Cardiothorac Surg* 17(6): 737-742
- Dacey** LJ, Munoz JJ, Baribeau YR, Johnson ER, Lahey SJ, Leavitt BJ, Quinn RD, Nugent WC, Birkmeyer JD, O'Connor GT. (1998): Reexploration for hemorrhage following coronary artery bypass grafting: incidence and risk factors. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Arch Surg.*: 133: 442-447
- Damiano** RJ Jr, Tabaie HA, Mack MJ, Edgerton JR, Mullangi C, Graper WP, Prasad SM (2001): Initial prospective multicenter clinical trial of robotically-assisted coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 72(4): 1263-1268
- Delves** PJ (1998): Encyclopedia of Immunology. 2nd ed. Academic Press Harcourt Brace & Company Publishers. *San Diego, Boston, New York, London, Sydney, Tokyo, Toronto: 1458-1477*
- Despotis** GJ, Avidan MS, Hogue CW Jr. (2001): Mechanisms and attenuation of hemostatic activation during extracorporeal circulation. *Ann Thorac Surg.*: 72: 1821-1831
- de Vroeghe** R, van Oeveren W, van Klarenbosch J, Stooker W, Huybregts MA, Hack CE, van Barneveld L, Eijssman L, Wildevuur CR (2004): The impact of heparin-coated cardiopulmonary bypass circuits on pulmonary function and release of inflammatory mediators. *Anesth Analg* 98(6): 1586-1594
- de Vroeghe** R, Huybregts R, vanOeveren W, van Klarenbosch J, Linley G, Mutlu J, Jansen E, Hack, E., Eijssman, L., Wildevuur, C. (2005): The impact of heparin-coated circuits on hemodynamics during and after cardiopulmonary bypass. *Artif Organs*, 29(6): 490-497
- Dhalla** NS, Elmoselhi Ab, Hata T, Makino N (2000): Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 47(3): 446-456
- Diegeler** A, Hirsch R, Schneider F, Schilling LO, Falk V, Rauch T, Mohr FW (2000): Neuromonitoring and neurocognitive outcome in off-pump versus conventional coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg*. 69(4): 1162-1166
- Djaiani** GN, Phillips-Bute B, Blumenthal JA, Newman MF (2003): Chronic exposure to nicotine does not prevent neurocognitive decline after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 17: 341-345
- Dreyer** WJ, Phillips SC, Lindsey ML, Jackson P, Bowles NE, Michael LH, Entman ML (2000): Interleukin 6 induction in the canine myocardium after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120(2): 256-263
- Ebert** AD, Walzer TA, Huth C, Herrmann M (2001): Early neurobehavioral disorders after cardiac surgery: a comparative analysis of coronary artery bypass graft surgery and valve replacement. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15(1): 15-19
- Ebert** AD (2000): Neuropsychologische und neuropsychiatrische Defizite und deren Verlauf nach cardiochirurgischen Operationen mit extrakorporaler Zirkulation. *Unveröffentlichte Dissertation, Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Fakultät für Naturwissenschaften*
- Elefteriades**, J: (1997): Mini-CABG: A step forward to backward? The "pro" point of view. *J Cardiothorac Vasc Anesth*; 11(5): 661-668

- Elias** MF, Elias PK, Sullivan LM, Wolf PA, D'Agostino RB (2003): Lower cognitive function in the presence of obesity and hypertension: the Framingham heart study. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 27: 260-268
- Ernest** CS, Murphy BM, Worcester MU, Higgins RO, Elliott PC, Goble AJ, LeGrande MR, Genardini N, Tatoulis (2006): Cognitive function in candidates for coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 82(3):812-818
- Ernest** CS, Elliott PC, Murphy BM, LeGrande MR, Goble AJ, Higgins RO, Worcester MU, Tatoulis J (2007): Predictors of cognitive function in candidates for coronary artery bypass graft surgery. *J Int Neuropsychol Soc* 13(2): 257-266
- Erzigkeit** H (2001): Manual zum SKT (Syndrom-Kurz-Test = Kurztest zur Erfassung von Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsstörungen), 24. neu normierte Auflage, Formen A-E. *GEROMED-GmbH, Erlangen*
- Eysenck** MW, Keane MT (1995): Cognitive psychology: a student's handbook. *Lawrence Erlbaum Associates Ltd, Hillsdale*
- Farsak** B, Gunaydin S, Yorgancioglu C, Zorlutuna Y (2003): Elevated levels of s-100beta correlate with neurocognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiovasc Surg* 44(1): 31-35
- Folliguet** TA, Villa E, Vandenedyden F, Laborde F (2003): Coronary artery bypass graft with minimal extracorporeal circulation. *Heart Surg Forum* 6(5): 297-301
- Franke** A, Lante W, Fackeldey V, Becker HP, Kurig E, Zöller LG, Weinhold C, Markewitz A (2005): Pro-inflammatory cytokines after different kinds of cardio-thoracic surgical procedures: is what we see what we know? *Eur J Cardiothorac Surg* 28(4): 569-575
- Fromes** Y, Gaillard D, Ponzio O, Chauffert M, Gerhardt MF, Deleuze P, Bical OM (2002): Reduction of the inflammatory response following coronary bypass grafting with total minimal extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg* (4): 527-533
- Gaudino** M, Nasso G, Zamparelli R, Andreotti F, Burzotta F, Icaviello L, Santarelli F, Lapenna E, Bruno P, Di Pitranonio F, Schiavello R, Maseri A, Possati G (2002): Inflammatory and fibrinolytic activation after coronary artery bypass with extracorporeal circulation. *Ital Heart J* 3(6 Suppl): 646-651
- Georgiadis** D, Berger A, Kowatschev E, Lautenschläger C, Börner A, Lindner A, Schulte-Mattler W, Zerkowski HR, Zierz S, Deufel T (2000): Predictive value of S-100beta and neuron-specific enolase serum levels for adverse neurologic outcome after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 119(1): 138-147
- Glasmacher** B, Sellin L (1999): Werkstoffkunde
In: Tschaut, R.J., Ed. Extakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis *Pabst Science Publish, Lengerich*: 251-263
- Göbölös** L, Hejtel L, Lindenmayer G, Wiebe K, Philipp A, Foltan M, Ziegler S, Imre J, Sipos E, Gyorimolnár I, Papp L (2007): The principles of minimal extracorporeal circulation and its uses. *Ory Hetil* 148(46): 2167-2171
- Gu** YJ, Mariani MA, Boonstra PW, Grandjean JG, van Oeveren W (1999): Complement activation in coronary artery bypass grafting patients without cardiopulmonary bypass: the role of tissue injury by surgical incision. *Chest* 116(4): 892-898
- Gummert**, J.F., Bucarius, J., Walther, T., Doll, N., Falk, V., Schmitt, D.V., Mohr F.W. (2004): Requirement for renal replacement therapy in patients undergoing cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg.* 52(2): 70-76
- Haaf** HG (2003): Vergütung mit DRG-Fallpauschalen im Krankenhaus und ihre Konsequenzen für die medizinische Rehabilitation. *Deutsche Rentenversicherung* (10): 620-631
- Haaf** HG, Volke E, Schliehe F (2004): Neue Vergütungs- und Versorgungsformen und ihre Auswirkungen auf die Rehabilitation. *Die Rehabilitation* 43(5): 312-324
- Habib** RH, Zacharias A, Schwann TA, Riordan CJ, Engoren M, Durham SJ, Shah A (2005): Role of hemodilutional anemia and transfusion during cardiopulmonary bypass in renal injury after coronary revascularization: implications on operative outcome. *Crit Care Med* 33: 1749-1756
- Halpin** LS, Barnett SD (2005): Preoperative state of mind among patients undergoing CABG: effect on length of stay and postoperative complications. *J Nurse Care Qual* 20(1): 73-80
- Hårdemark** G, Ericsson N, Kotwica Z, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Olsson Y, Pählman S, Persson L (1989): S-100 protein and neuronspecific enolase in CSF after experimental traumatic or focal ischemic brain damage. *J Neurosurg* 71: 727-731
- Hashimoto** Y, Itok K, Nishida K, Okano T, Miyazawa Y, Okinaga K (1994): Rapid superoxide production of endothelial cells and their injury upon reperfusion. *J. Surg. Reserch*: 693-697
- Heinrich** C, Arnold K, Lehfeld H, Hadler D (1998): Eine Untersuchung von Reliabilität, Validität und Vergleichbarkeit der SKT-Testformen A und B anhand einer Stichprobe von Patienten mit Alzheimer Demenz. *Zeitschrift für Gerontopsychologie und -psychiatrie*, 11, 172-183

- Herrmann C** (1997): International experiences with the Hospital Anxiety and Depression Scale - a review of validation data and clinical results. *Journal of Psychosomatic Research*. 42, 17-41
- Herrmann C**, Buss U (1994): Vorstellung und Validierung einer deutschen Version der "Hospital Anxiety and Depression Scale" (HAD-Skala). Ein Fragebogen zur Erfassung des psychischen Befindens bei Patienten mit körperlichen Beschwerden. *Diagnostica*. 40, 143-154
- Herrmann C**, Buss U, Snaith RP (1995): Manual zur HADS-D (Hospital Anxiety and Depression Scale - deutsche Version). *Verlag Hans Huber, Göttingen, Bern, Toronto, Seattle*
- Herrmann M**, Ebert AD, Galazky I, Wunderlich MT, Kunz WS, Huth C (2000): Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 31(3): 645-650
- Heyer EJ**, Lee K, Manspeizer H, Mongero L, Spanier T, Caliste X, Esrig B, Smith C (2002): Heparin-bonded cardiopulmonary bypass circuits reduce cognitive dysfunction. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 16(1): 37-42
- Hindman BJ** (2002): Emboli, inflammation, and CNS impairment: an overview. *Heart Surg Forum*. 5(3): 249-253
- Ho PM**, Arciniegas DB, Grigsby J, McCarthy M Jr, McDonald GO, Moritz TE, Shroyer AL, Sethi GK, Henderson WG, London MJ, VillaNueva CB, Grover FL, Hammermeister KE (2004): Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 77(2): 597-603
- Hoel TN**, Videm V, Mollnes TE, Saatvedt K, Brosstad F, Fiane AE, Fosse E, Svennevig JL (2007): Off-pump cardiac surgery abolishes complement activation. *Perfusion*, 22(4): 251-256
- Holzheimer RG**, Molloy RG, Görlach H, Wilkert S, Hehrlein F (1994): IL-6 and TNF alpha release in association with neutrophil activation after cardiopulmonary bypass surgery. *Infection* 22(1): 37-42
- Horn, J.L.** (1968): Organisation of abilities and the development of intelligence. *Psychologic Review*. 75, 242-259
- Horn, J.L.**, Cattell, R.B. (1966): Refinement and test of the theory of fluid and crystallized ability intelligence. *Journal of Educational Psychology*. 57, 253-270
- Hsu LC** (1997): Biocompatibility in cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 11(3): 376-382
- Ibelgaufts H** (1992): Lexikon Zytokine. *Medikon, München*
- Ieva N**, Samalavicius R, Misiuriene I, Valaikiene J, Baublys A, Uzdaviny G (2004): Disorders of neurocognitive function after coronary artery bypass grafting. *Medicina*. 40 (Suppl 1) : 66-69
- Immer FF**, Habicht JM, Nessensohn K, Bernet F, Kaufmann K, Skarvan K (1999): Qualitätskontrolle in der Herzchirurgie: Anwendung dreier Risikostratifizierungsscores an 1299 Patienten. *Kardiovask Medizin*. (1): 8
- Immer FF**, Pirovino C, Gygas E, Englberger L, Tevaearai H, Carrel TP (2005): Minimal versus conventional cardiopulmonary bypass: assessment of intraoperative myocardial damage in coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 28(5): 701-704
- Immer FF**, Ackermann A, Gygas E, Stalder M, Englberger L, Eckstein FS, Tevaearai Hat, Schmidli J, Carrel TP (2007a): Minimal extracorporeal circulation is a promising technique for coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 84(5): 1515-1520
- Immer FF**, Häusler C, Valerio S, Gygas E, Rceputo C, Kipfer B, Tevaearai H, Carrel T (2007b): Vorteile des minimalen extrakorporellen Kreislaufs in der Koronarchirurgie. *Kardiovaskuläre Medizin* 10: 59-63
- Innerhofer P**, Tilz G, Fuchs D, Luz G, Hobisch-Hagen P, schobersberger W, Nussbaumer W, Lochs A, Irschick E (2000): Immunologic changes after transfusion of autologous or allogeneic buffy coat-poor versus WBC-reduced blood transfusions in patients undergoing arthroplasty. II. Activation of T cells, macrophages, and cell-mediated lympholysis. *Transfusion* 40(7): 821-827
- InEK** (2007): Fallpauschalen-Katalog der InEK GmbH (Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus)
- Järvinen O**, Saarinen T, Julkunen J, Huhtala H, Tarkka MR (2003): Changes in health-related quality of life and functional capacity following coronary artery bypass graft surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 24(5): 750-756
- Järvinen, O.**, Saarinen, T., Julkunen, J., Laurikka, J., Huhtala, H., Tarkka, M.R. (2004): Improved health-related quality of life after coronary artery bypass grafting is unrelated to use of cardiopulmonary bypass. *World J Surg*. 28(10): 1030-1035
- Järvinen O**, Julkunen J, Tarkka MR (2007): Impact of obesity on outcome and changes in quality of life after coronary artery bypass grafting. *World J Surg* 31(2): 318-325
- Jewell A**, Akowuah EF, Suvarna SK, Braidley P, Hopkinson D, Cooper G (2003): A prospective randomised comparison of cardiotomy suction and cell saver for recycling shed blood during cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg*. 23(4): 633-636

- Johnson P**, Lundqvist C, Lindgren A, Ferncz I, Alling C, Stahl E (1995): Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 9: 694-699
- Jonas RA**, Wypij D, Roth SJ, Bellinger C, Visconti KJ, duPlessis AJ, Goodkin H, Laussen PC, Farell DM, Bartlett J, McGrath E, Rappaport LJ, Bacha A, Forbess JM, delNido PJ, Mayer J, Newburger JW (2003): The influence of hemodilution on outcome after hypothermic cardiopulmonary bypass: results of a randomized trial in infants. *J Thorac Cardiovasc Surg* 126(6): 1765-1774
- Jönsson H**, Johnsson P, Alling C, Bäckström M, Bergh C, Blomquist S (1999): S-100beta after coronary artery surgery: release pattern, source of contamination, and relation to neuropsychological outcome. *Ann Thorac Surg* 68(6): 2202-2208
- Karkouti K**, Beattie WS, Wijeyesundera DN, Rao V, Chan C, Dattilo K, Djaiani G, Ivanov J, Karski J, David TE (2005): Hemodilution during cardiopulmonary bypass is an independent risk factor for acute renal failure in adult cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129: 391-400
- Kadoi Y**, Saito S, Fujita N, Goto F (2005): Risk factors for cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery in patients with type 2 diabetes. *J Thorac Cardiovasc Surg* 129(3): 576-583
- Kadoi Y**, Goto F (2006): Factors associated with postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *Surg Today* 36(12): 1053-1057
- Khan N**, DeSouza A, Mister R, Flather M, Clague J, Davies S, Collins P, Wang D, Sigwart U, Pepper J (2004): A randomized comparison of off-pump and on-pump multivessel coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med.* 350(1): 21-28
- Kilgour AR**, de Gelder B, Lederman SJ (2004): Haptic face recognition and prosopagnosia. *Neuropsychologia* 42: 707-712
- Kilminster S.**, Treasure T, McMillan T, Holt DW (1999): Neuropsychological change and s100 protein release in 130 unselected patients under going cardiac surgery. *Stroke* 30(9): 1869-1874
- Kirklin JK**, George JF, Holman W (1993): The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. In: Gravlee GP, Davis RF, Utley JR, (Eds) Cardiopulmonary bypass. Principles and practice. *Baltimore: Williams and Wilkins: 233-48.*
- Knipp SC**, Matatko N, Wilhelm H, Schlamann M, Massoudy P, Forsting M, Diener HC, Jacob H (2004): Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Eur J Cardiothorac Surg* 25(5): 791-800
- Kolb B**, Wishaw IQ (2003): Fundamentals of human neuropsychology (5th edition) *New York Freeman-Worth*
- Krannich JH**, Kurz S, Lueger S, Weyers P, Elert O (2007): Health-related quality of life during the peri- and Postsurgical period of coronary artery bypass graft surgery and its relationship to age. *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 21: 181-187
- Kranzhoff EU**, Fürwentsches P (1995): Der Syndrom-Kurztest (SKT) nach Hellmut Erzigkeit. Darstellung des Verfahrens und kritische Anmerkungen. *Zeitschrift für Neuropsychologie.* 6 (2), 143-151
- Krian A** (2005): Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. *Presstext DGK 10/2005*
- Krian A** (2007): Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. *Presstext DGK 10/2007*
- Krohne HW**, Slangen KE (2005): Influence of social support on adaptation to surgery. *Health Psychol* 24(1): 101-105
- Kulik JA**, Mahler HI (1989): Social support and recovery from surgery. *Health Psychol* 8(2): 221-238
- Kulik JA**, Mahler HI, Moore PJ (1996): social comparison and affiliation under threat: effects on recovery from major surgery. *J Pers Soc Psychol* 71(5): 967-979
- Lafayette Instrument** (1970): Grooved Pegboard Test. *Sagamore Parkway North, USA*
- Lafayette Instrument**, (2002): Manual: Grooved Pegboard Test, Model 32025, Rel. 9.2.03. *Sagamore Parkway North, USA*
- Laffey JG**, Boylan JF, Cheng DC (2002): The systemic inflammatory response to cardiac surgery. Implications for the anesthesiologist. *Anesthesiology* 97: 215-252
- Lancey RA**, Soller BR, Van der Salm TJ (2000): Off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: a case-matched comparison of clinical outcomes and costs. *Heart Surgery Forum.* 3: 277-281

- Lee JD, Lee SJ, Tsushima WT, Yamauchi H, Lau WT, Popper J, Stein A, Johnson D, Lee D, Petrovitch H, Dang CR (2003):** Benefits of off-pump bypass on neurologic and clinical morbidity: a prospective randomized trial. *Ann. Thorac. Surg.* 76(1): 18-25
- Lehrl S (1995):** Manual zum MWT-B (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest - Version B), 3. überarb. Auflage. PERIMED-spitta, Balingen, Deutschland
- Liebold A, Khosravi A, Westphal B, Wiesenack C, Philipp A, Skrabal C, Kaminski A, Birnbaum DE, Steinhoff G (2005):** Neuroprotektive Effekte einer minimierten extrakorporalen Zirkulation bei koronarer Bypass-Operation. *German Medical Science: Doc 05dgch3083*
- Liebold A, Khosravi A, Westphal B, Skrabal C, Choi YH, Stamm C, Kaminski A, Alms A, Birken T, Zurakowski D, Steinhoff G (2006):** Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131(2): 268-276
- Likert RA (1952):** A technique for the development of attitude scales. *Educational and Psychological Measurement.* 12: 313 - 3155
- Lindholm L, Westerberg M, Bengtsson A, Ekroth R, Jensen E, Jeppsson A (2004):** A closed perfusion system with heparin coating and centrifugal pump improves cardiopulmonary bypass biocompatibility in elderly patients. *Ann Thorac Surg* 78(6): 2131-2138
- Lindsay GM, Smith LN, Hanlon P, Wheatley DJ (2001):** The influence of general health status and social support on symptomatic following coronary artery bypass grafting. *Heart* 85(1): 80-86
- Linstedt U, Meyer O, Kropp P, Berkau A, Tapp E, Zenz M (2002):** Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery. *Acta Aneesthesiol Scand.* 46 (4): 384-389
- Mack MJ, Pfister A, Bachand D, Emery R, Magee M, Connolly M, Subramanian V (2004):** Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 127(1): 167-173
- Mackensen GB, Ti LK, Phillips-Buthe BG, Mathew JP, Newman MF, Grocott HP (2003):** Cerebral embolization during cardiac surgery: impact of aortic atheroma burden. *Br J Anaesth* 91: 656-661
- Mathew JP, Mackensen GB, Phillips-Buthe BG, Stafford-Smith M, Podgoreanu MV, Grocott HP, Hill SE, Smith PK, Blumenthal JA, Reves JG, Newman MF (2007):** Effects of extreme hemodilution during cardiac surgery on cognitive function in the elderly. *Anesthesiology* 107(4): 577-584
- Mayhan WG (1998):** Effect of lipopolysaccharide on the permeability and reactivity of the cerebral microcirculation: role of inducible nitric oxide synthase. *Brain Res* 792(2): 353-357
- Mazzei V, Nasso G, Salamone G, Castorino F, Tommasini A, Anselmi A (2007):** Prospective randomized comparison of coronary bypass grafting with minimal extracorporeal circulation system (MECC) versus off-pump coronary surgery. *Circulation* 116(16): 1761-1770
- Mazzone A, Gianetti J, Picano E, Bevilacqua S, Zucchelli G, Biagini A, Glauber M (2003):** Correlation between inflammatory response and markers of neuronal damage in coronary revascularization with or without CPB. *Perfusion* 18(1): 3-8
- McCrone, S., Lenz, E., Tarzian, A., Perkins, S. (2001):** Anxiety and depression: incidence and patterns in patients after coronary artery bypass graft surgery. *Appl Nurs Res.* 14(3): 155-164
- McHorney C, Ware J, Raczek A (1993):** The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): II. Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Medical Care.* 31(3): 247-263
- McHorney C, Ware J, Rachel L, Sherbourne C (1994):** The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Medical Care.* 32(1): 40-66
- Mehrmann U (2005):** Lebensqualität und neuropsychologische Beeinträchtigungen in der frühen postoperativen Phase nach aortokoronarer Bypass-Operation mit vs. ohne kardiopulmonalem Bypass. *Unveröffentlichte Diplomarbeit (453), Universität Hamburg, Psychologisches Institut III*
- Miller BE, Levy JH (1997):** The inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 11 (3): 355-366
- Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS, Houx P, Rasmussen H, Canet J, Rabbitt P, Jolles J, Larsen K, Hanning CD, Langeron O, Johnson T, Lauven PM, Kristensen PA, Biedler A, Beem H, Fraidakis O, Silverstein JH, Beneken JE, Gravenstein JS (1998):** Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD 1 study. International study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 351 (9106): 857-861

- Mongero LB**, Beck JR, Manspeizer HE, Heyer EJ, Lee K, Spanier TA, Smith CR (2001): Cardiac surgical patients exposed to heparin-bonded circuits develop less postoperative cerebral dysfunction than patients exposed to non-heparin-bonded circuits. *Perfusion* 16(2): 107-111
- Moser**, D.K., Dracup, K. (2004): Role of spousal anxiety and depression in patients' psychosocial recovery after a cardiac event. *Psychosom Med.* 66(4): 527-532
- Murkin JM**, Newman SP, Stump DA, Blumenthal JA (1995): Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 59(5): 1289-1295
- Murkin JM**, Martzke JS, Buchan AM, Bentley C, Wong CJ (1995a): A randomized study of the influence of perfusion technique and pH management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. II. Neurologic and cognitive outcomes. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 110: 349-362
- Mussack T**, Biberthaler P, Kanz KG, Wiedemann E, Gippner-Steppert C, Mutschler W, Jochum M (2002): Serum S-100B and interleukin-8 as predictive markers for comparative neurologic outcome analysis of patients after cardiac arrest and severe traumatic brain injury. *Crit Care Med* 30(12): 2669-2674
- Nakamura K**, Ueno T, Yamamoto H, Iquero Y, Yamada K, Sakata R (2005): Relationship between cerebral injury and inflammatory responses in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Cytokine* 29(39): 95-104
- Neary P**, Redmond HP (1999): Ischemia-reperfusion injury and the systemic inflammatory response syndrome. In: Grace PA, Mathoe RT (Hrsg) Ischemia-reperfusion injury. *Blackwell science, Oxford:* 123-136
- Nesher N**, Frolkis I, Vardi M, Steinberg N, Bakir I, Caselman F, Pevni D, Ben-Gal Y, Sharony R, Bolotin G, Loberman D, Uretzky G, Weinbroum AA (2006): Higher levels of serum cytokines and myocardial tissue markers during on-pump versus off-pump artery bypass surgery. *J Card Surg* 21(4): 395-402
- Newman MF**, Grocott HP, Mathew JP, White WD, Landolfo K, Reves JG, Laskowitz DT, Mark DB, Blumenthal JA (2001a): Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 32: 2874-2881
- Newman MF**, Kirchner JL, Phillips-Bute B, Gaver V, Grocott H, Jones RH, Mark DB, Reves JG, Blumenthal JA (2001b): Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 344: 395-402
- Neville MJ**, Butterworth J, James RL, Hammon JW, Stump DA (2001): Similar neurobehavioral outcome after valve or coronary artery operations despite differing carotid embolic counts. *J Thorac Cardiovasc Surg* 121(1): 125-136
- Nevin M**, Colchester, ACF, Adams S, Pepper JR (1989): Prediction of neurological damage after cardiopulmonary bypass surgery. *Anaesthesia* 44: 725-729
- Noyez L**, Markou AL, van Breugel FC (2006): Quality of life one year after myocardial revascularization. Is preoperative quality of life important? *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 5(2): 115-120
- Nunnally JC**, Bernstein IH (1994): Psychometric Theory: 3rd ed. *McGraw-Hill, New York, USA*
- Osterbrink**, J, Mayer H, Fiedler C, Ewers A, Haslbeck J, Wirth K, Wordel A, Hannich HJ, McDonough J, Krian A, Laczkovics A, Weyand M, Evers GC (2002): Inzidenz und Prävalenz postoperativer Verwirrtheit kardiochirurgischer Patienten nach Bypass-Operationen sowie Herzklappenersatz. *Pflege.* 15: 178-89
- Parolari A**, Alamanni F, Agrifoglio M, Bing Chen Y, Kassem S, Veglia F (2005): Meta-analysis of randomized trials comparing off-pump with on-pump coronary bypass graft patency. *Ann Thorac Surg* 80: 2121-2125
- Paparella D**, Yau TM, Young E (2002): Cardiopulmonary bypass induced inflammation: pathophysiology and treatment. An update. *Eur.J.Cardiothorac.Surg* 21: 232-244
- Peric VM**, Borzanovic MD, Stolic RV, Jovanovic AN, Sovtic SR (2006): Severity of angina as a predictor of quality of life changes six months after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac surg* 81(6): 2115-2120
- Persson L**, Hårdemark H, Gustafsson J, Rundström G, Mendel-Hartvig I, Escher T, Pählman S (1987): S-100 protein and neuron-specific enolase in cerebrospinal fluid and serum: markers of cell damage in human central nervous system. *Stroke* 18(5): 911-918
- Perry VH** (2004): The influence of systemic inflammation on inflammation in the brain: implications for chronic neurodegenerative disease. *Brain Behav Immun* 18(5): 407-413
- Philipp A**, Wendel HP, Weber N, Ziemer G, Birnbaum DE (2000): Abnormaler Druckgradient über dem Membranoxygenator - Häufigkeit und mögliche Ursachen. *Kardiotechnik* 2: 1-5

- Phillips-Bute B**, Mathew JP, Blumenthal JA, Grocott HP, Laskowitz DT, Jones RH, Mark DB, Newman MF (2006): Association of neurocognitive function and quality of life 1 year after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Psychosom Med* 68(3): 369-375
- Phillips-Bute B**, Mathew JP, Blumenthal J, Welsh-Bohmer K, White W, Mark D, Landolfo K, Newman MF (2003): Female gender is associated with impaired quality of life 1 year after coronary artery bypass surgery. *Psychosom Med* 65(6): 944-951
- Pignay-Demaria V**, Lesperance F, Demaria RG, Frasure-Smith N, Perrault LP (2003): Depression and anxiety and outcomes of coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg.* 75(1): 314-21
- Posner MI**, Peterson SE (1990): The attention system of the human brain. *Annals of Neuroscience* 13: 182-196
- Posner MI**, Dehaene S (1994): Attentional networks. *Trends in Neuroscience* 17: 75-79
- Puskas, J.D.**, Williams, W.H., Mahoney, E.M., Huber, P.R., Block, P.C., Duke, P.G., Staples, J.R., Glas, K.E., Marshall, J.J., Leimbach, M.E., McCall, S.A., Petersen, R.J., Bailey, D.E., Weintraub WS., Guyton, RA (2004): Off-pump vs. conventional coronary artery bypass grafting: early and 1-year graft patency, cost, and quality-of-life outcomes: a randomized trial. *JAMA.* 291(15): 1841-1849
- Ramlawi B**, Rudolph JL, Mieno S, Feng J, Boodhwani M, Khabbaz K, Levkoff SE, Marcantonio ER, Bianchi C, Sellke FW (2006): C-Reactive protein and inflammatory response associated to neurocognitive decline following cardiac surgery. *Surgery* 140(2): 221-226
- Ramlawi B**, Rudolph JL, Mieno S, Khabbaz K, Sodha NR, Boodhwani M, Levkoff SE, Marcantonio ER, Sellke FW (2006a): Serologic markers of brain injury and cognitive function after cardiopulmonary bypass. *Ann Surg* 244(4): 593-601
- Rankin KP**, Kochamba GS, Boone KB, Petitti DB, Buckwalter JG (2003): Presurgical cognitive deficits in patients receiving coronary artery bypass graft surgery. *J Int Neuropsychol Soc.* 9(6): 913-924
- Rasmussen LS**, Christiansen M, Eliassen K, Sander-Jensen K, Moller JT (2002): Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery - time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesth Scand* 46(5): 547-551
- Rasmussen LS**, Johnson T, Kuipers HM, Kristensen D, Siersman VD, Vila P, Jolles J, Papaioannou A, Abildstrom H, Silverstein JH, Bonal JA, Raeder J, Nielsen IK, Korttila K, Mounz L, Dodds C, Hanning CD, Moller JT (2003): Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *ISPOCD 2. Acta Anaesthesiol Scand.* 47 (3): 260-266
- Reiber** (2003): Proteins in cerebrospinal fluid and blood: Barriers, CSF flow rate and source-related dynamics. *Clin Chim Acta* 310: 173-186
- Remadi JP**, Rakotoarivelo Z, Marticho P, Benamar A (2006): Prospective randomized study comparing coronary artery bypass grafting with the new mini-extracorporeal circulation Jostra System or with a standard cardiopulmonary bypass. *Am Heart J.* 151(1): 198
- Riegel B**, Bennett JA, Davis A, Carlson B, Montague J, Robin H, Glaser D (2002): Cognitive impairment in heart failure: issues of measurement and etiology. *Am J Crit Care.* 11: 520-528
- Roach GW**, Kanchuger M, Mangano C, Newman M, Nussmeier N, Wolman R, Aggarwal A, Marschall K, Graham H, Ley C (1996): Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter study of perioperative ischemia reserche group and the ischemia research and education foundation investigators. *N Engl J Med* 335: 1857-1863
- Roberts JK**, Omarali I, DiTullio MR, Sciacca RR, Sacco RL, Homma S (1997): Valvular strands and cerebral ischemia. Effect of demographics and strand characteristics. *Stroke* 28(11): 2185-2188
- Roeder N**, Fürstenberg T, Bunzemeier H, Reinecke H (2004): Abbildung der Herz-Kreislauf-Medizin im deutschen Fallpauschalen-(G-DRG)-System 2004. *Zeitschrift für Kardiologie* 93(4): 266-277
- Rothenhäusler HB**, Grieser B, Nollert G, Reichart B, Schelling G, Kapfhammer HP (2005): Psychiatric and psychosocial outcome of cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a prospective 12-month follow-up study. *Gen Hosp Psychiatry* 27(1): 18-28
- Royston D** (1997): The inflammatory response and extracorporeal circulation *J Cardiothoracic and Vascular Anaesthesia* 11(3): 341-354
- Ruff RM**, Light RH, Parker SB, Levin HS (1997): The psychological construct of word fluency *Brain Lang* 57(3): 394-405
- Ruff RM**, Parker SB (1993): Gender- and age-specific changes in motorspeed and eye-hand-coordination in adults: normative values for the fingertapping and grooved pegboard tests. *Perceptual and Motor Skills*, 76: 1219-1230

- Russell D** (2002): Cerebral microemboli and cognitive impairment. *J Neurol Sci* 203-204: 211-214
- Russell D, Bornstein N** (2005): Methods of detecting potential causes of vascular cognitive impairment after coronary artery bypass grafting. *J Neurol Sci.* 15(1): 69-73
- Rymaszewska, J., Kiejna, A., Hadrys, T.** (2003): Depression and anxiety in coronary artery bypass grafting patients. *Eur Psychiatry.* 18(4): 155-160
- Sason-Ton Y, BenAbraham R Lotan D, Dagan O, Prince T, Barzilay Z, Paret G** (2002): Tumor necrosis factor and clinical and metabolic courses after cardiac surgery in children. *J Thorac Cardiovasc Surg* 124: 991-998
- Savageau JA, Stanton BA, Jenkins CD, Klein MD** (1982): Neuropsychological dysfunction following elective cardiac operation. I. Early assessment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 84(4): 585-594
- Scarborough JE, White W, Derilus FE, Mathew JP, Newman MF, Landolfo KP** (2003): Neurologic outcomes after coronary bypass grafting with and without cardiopulmonary bypass. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 15(1): 52-62
- Schächinger V und Zieher AM** (2004): Koronare Herzerkrankung. In: Classen M, Diehl V, Kochsiek K (Berdel WE, Böhm M, Classen M, Diehl V, Kochsiek K, Schmiegel W - Hrsg): Innere Medizin 5. Auflage Urban & Fischer Verlag, München und Jena: 227-242
- Schäfer J, Beauducel A, Brocke B** (2000): Zu Posners Theorie der Aufmerksamkeit: Rechtshemisphärischer Verarbeitungsvorteil bei Daueraufmerksamkeit. *Zeitschrift für experimentelle Psychologie* 47(1): 58-66
- Schelling G, Richter M, Roozendaal B, Rothenhäusler HB, Krauseneck T, Stoll C, Nollert G, Schmidt M, Kapfhammer HP** (2003): Exposure to high stress in the intensive care unit may have negative effects on health-related quality-of-life outcomes after cardiac surgery. *Crit Care Med* 31(7): 1971-1980
- Schmitz, C, Weinreich, S., Schneider, R., Schneider, D, Schulze-Rauschenbach, C, Speth, I, Pohl, C, Welz, A** (2003): Off-Pump versus on-pump coronary artery bypass: Can OPCAB reduce neurologic injury? *Heart Surg Forum.* 6(3): 127-130
- Selnes OA, McKhann GM** (2005): Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann Neurol* 57(5): 615-621
- Selnes OA, Grega MA, Bailey MM, Pham L, Zeger S, Baumgartner WA, McKhann GM** (2007): Neurocognitive outcome 3 years after coronary artery bypass graft surgery: a controlled study. *Ann Thorac Surg.* 84(6): 1885-1896
- Snyder-Ramos SA, Gruhlke T, Bauer H, Bauer M, Luntz AP, Motsch J, Martin E, Vahl CF, Missler U, Wiesmann M, Böttiger BW** (2004): Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 59(11): 1149-1150
- Stanley TO, Mackensen GB, Grocott HP, White WD, Blumenthal JA, Laskowitz DT, Landolfo KP, Reves JG, Methew JP, Newman MF** (2002): The impact of postoperative atrial fibrillation on neurocognitive outcome after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 94: 290-295
- Stewart A, Ware J** (Eds.) (1992): Measuring Functioning and Well-being: The Medical Outcomes Study Approach. *Duke University Press*
- Stroobant N van Nooten G, van Belleghem Y, Vingerhoets G** (2005): Relation between neurocognitive impairment, embolic load, and cerebrovascular reactivity following on- and off-pump coronary artery bypass grafting. *Chest* 127(6): 1967-1976
- Sturm W** (2003): Functional anatomy of intensity aspects of attention *Zeitsch f Neuropsychologie* 14(3): 181-190
- Sturm, W., Herrmann, M., Wallesch, C.W.** (2000): Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. *Swets & Zeitlinger Publishers, Lisse, NL*
- Sturm W, Zimmermann P** (2000): Aufmerksamkeitsstörungen. In: Sturm, W., Herrmann, M., Wallesch, C.W. Lehrbuch der klinischen Neuropsychologie. Grundlagen, Methoden, Diagnostik, Therapie. *Swets & Zeitlinger Publishers, Lisse, NL*
- Svenmarker S, Engström KG, Karlsson T, Jansson E, Lindholm R, Aberg T** (2004): Influence of pericardial suction blood retransfusion on memory function and release of protein S100B. *Perfusion* 19(&): 337-343
- Taggart DP, Bhattacharya K, Meston N, Standing S, Kay J, Pillai R, Johnsson P, Westaby S** (1997): Serum S100 protein concentrations after cardiac surgery: a randomized trial of arterial line filtration. *Eur J Cardiothorac Surg* 11: 645-649
- Talpahewa SP, Ascione R, Angelini GD, Lovell AT** (2003): Cerebral cortical oxygenation changes during OPCAB surgery. *Ann Thorac Surg.* 76 (5): 1516-1522
- Tamim M, Demircin M, Guvener M, Peker O, Yilmaz M** (1999): Heparin-coated circuits reduce complement activation and inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Panminerva Med* 41(3): 193-198

- Trites R** (1989): Grooved Pegboard Test. *Lafayette Instruments, USA*
- Tuman KJ, McCarthy RJ, Najafi H, Ivankovich AD** (1992): Differential effects of advanced Age on neurologic and cardiac risks of coronary artery operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104: 1510-1517
- Vaislic C, Bical O, Farge C, Gaillard D, Ponzio O, Olliver Y, abdelmoumen Y, Robine B, Souffrant G, Bouharaoua T** (2003): Totally minimized extracorporeal circulation: an important benefit for coronary artery bypass grafting in Jehovah's witnesses. *Heart Surg Forum* 6(5): 307-310
- van Dijk D, Jansen E, Hijman R, Nierich AP, Diephuis JC, Moons KG, Lahpor JR, Borst C, Keizer AM, Nathoe HM, Grobbee DE, De Jaegere PP, Kalkman C J** (2002): Octopus Study Group. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery. A randomized trial. *J Am Med Ass.* 11: 1405-1412
- van Dijk D, Moons KG, Keizer AM, Jansen EW, Hijman R, Diephuis JC, Borst C, de Jaegere PP, Grobbee DE, Kalkman CJ** (2004): Octopus Study Group. Association between early and three month cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary bypass surgery. *Heart.* 90(4): 431-434
- van Dijk D, Dieleman JM, Hijman R** (2007): Postoperative cognitive dysfunction. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 151(21): 1163-1166
- Veliz-Reismüller G, Agüero Torres H, van der Linden J, Lindblom D, Eriksdotter JM** (2007): Pre-operative mild cognitive dysfunction predicts risk for post-operative delirium after elective cardiac surgery. *Aging Clin Exp Res.* 19(3): 172-177
- Waldron, E.M. und Anton, B.S.** (1995): Effects of exercise on dexterity. *Perceptual and Motor Skills,* 80(3): 883-889
- Walzer TA, Herrmann M** (1998) : Neuropsychologische und psychologische Veränderungen nach kardiochirurgischen Eingriffen. *Fortschritte der Neurologie und Psychiatrie.* 66: 68-83
- Walzer TA, Walleesch CW, Starkstein SE, Herrmann M** (1998): Neuropsychologische Defizite in der früh-postoperativen Phase nach kardiochirurgischen Eingriffen - Ein Vergleich zwischen Patienten mit Klappenersatz- und Bypass-Operation. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 9: 123-132
- Wan S, DeSmet JM, Barvais L, Goldstein M, Vincent JL, LeClerc JL** (1996): Myocardium is a major source of proinflammatory cytokines in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 112(3): 806-811
- Wang KJ, Wu HH, Fang SY, Yang YR, Tseng AC** (2005): Serum S-100 beta protein during coronary artery bypass graft surgery with or without cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 80(4): 1371-1374
- Ware JE, Kosinski M, Bayliss MS, McHorney CA, Rogers WH, Raczek A** (1995): Comparison of methods for the scoring and statistical analysis of SF-36 health profile and summary measures: summary of results from the Medical Outcomes Study. *Med Care* 33(4): 264-79
- Ware JE, Gandek B, Kosinski M, Aaronson NK, Apolone G, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Leplège A, Prieto L, Sullivan M** (1998): The equivalence of SF-36 summary health scores estimated using standard and country-specific algorithms in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 51(11):1167-70
- Wendel HP,** (1999): Heparinbeschichtete Systeme In: Tschaut RJ, (Ed.), Extakorporale Zirkulation in Theorie und Praxis. *Pabst Science Publish, Lengerich, Berlin, Düsseldorf, Leipzig, Riga, Scottsdale, Wien, Zagreb:* 675-692
- Wendel HP,** (2002a): Hämostase; In: Lauterbach G, Handbuch der Kardiotechnik. *Urban & Fischer Verlag, München:* 93-105
- Wendel HP** (2002b) Beschichtungstechniken für Werkstoffe der EKZ-Systeme. In: Lauterbach G, Handbuch der Kardiotechnik. *Urban & Fischer Verlag, München:* 106-124
- Westaby S, Johnson P, Parry AJ, Blomqvist S, Solem JO, Alling C Pillai R, Taggart DP, Grebnik C, Stahl E** (1996): Serum S100 protein: a potential marker of cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 61: 88-92
- Wiesenack C, Liebold A, Philipp A, Ritzka M, Koppenberg J, Birnbaum DE, Keyl C** (2004): Four years' experience with a miniaturized extracorporeal circulation system and its influence on clinical outcome. *Artif Organs* 28(12): 1082-1088
- Wippermann J, Albes JM, Hartrumpf M, Kaluza M, Vollandt R, Bruhin R, Wahlers T** (2005): Comparison of minimally invasive closed circuit extracorporeal circulation with conventional cardiopulmonary bypass and with off-pump technique in CABG patients: selected parameters of coagulation and inflammatory system. *Eur J Cardiothorac Surg* 28(1): 127-132

- Yamada H**, Kudoh I, Hirose Y, Toyoshima M, Abe H, Kurahashi K (1996); Heparincoated circuits reduce the formation of TNF- α during cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiol Scand* 40: 311-317
- Yin YQ**, Luo AL, Guo XY, Li LH, Huang YG (2007): Postoperative neuropsychological change and its underlying mechanism in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Chin Med J (Engl)* 120(22): 1951-1957
- Zamvar V**, Williams D, Hall J, Payne N, Cann C, Young K, Karthikeyan S, Dunne J (2002): Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial. *Br Med J*. 325: 1268–1271
- Zigmond AS**, Snaith RP (1983): The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67, 361-370
- Zimmer DB**, Cornwall EH, Landar A, Song W (1995): The S100 protein family: history, function and expression. *Brain Res Bull* 37(4): 417-429
- Zimmermann P**, Fimm B (1993): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.02c (Handanw.). *Psytest: Herzogenrath, Deutschland*
- Zimmermann P**, Fimm B (2002): Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.7 (Handanw.). *Psytest: Herzogenrath, Deutschland*
- Zimpfer D**, Czerny M, Vogt F, Schuch P, Kramer L, Wolner E, Grimm M (2004): Neurocognitive deficit following coronary artery bypass grafting: a prospective study of surgical patients and nonsurgical controls. *Ann Thorac Surg* 78(2): 518-519
- Zuccalà G**, Onder G, Pedone C, Carosella L, Pahor M, Bernabei R, Cocchi A (2001): Hypotension and cognitive impairment. Selective association in patients with heart failure. *Neurology*. 57: 1986-1892

10 **Anhang**

10.1 Abkürzungsverzeichnis, alphabetisch:

ACB	-	Aortokoronare Bypass-Operation
ANOVA	-	Analysis of variance
ARDS	-	Acute respiratory distress syndrome
ASS	-	Acetylsalicylsäure
ATP	-	Adenosintriphosphat
BBB	-	Blood-Brain Barrier (Blut-Hirn Schranke)
CABG	-	Coronary artery bypass graft (surgery)
CFT 3	-	Grundintelligenztest Skala 3
CPB	-	Kardiopulmonaler Bypass
CO ₂	-	Kohlendioxyd
CCS	-	Canadian Cardiovascular Society
CK-B	-	Kreatin-Kinase vom ZNS-Typ
CK-MB	-	Kreatin-Kinase vom Myokardtyp
CRP	-	C-reaktives Protein
df	-	Freiheitsgrade
DRG	-	diagnosis related groups (diagnoseorientierte Fallpauschale)
EKZ	-	Extrakorporale Zirkulation
F	-	F-Wert
FB	-	Fragebogen
F _{GGk}	-	F-Wert, Greenhouse-Geisser korrigiert
GPT	-	Grooved-Pegboard-Test
HADS-D	-	Hospital Anxiety and Depression Scale-Deutsche Version
HAWIE	-	Hamburg-Wechsler-Intelligenz-Test für Erwachsene
HITS	-	High-Intensity-Transient-Signal
HLM	-	Herz-Lungen-Maschine
ICAM-1	-	intercellular adhesion molecule-1
ICD-10	-	International Classification of Diseases, 10. Revision
IE	-	Internationale Einheiten
IL	-	Interleukin
IQ	-	Intelligenzquotient
kg	-	Kilogramm
KG	-	Körpergewicht
KHG	-	Krankenhausfinanzierungsgesetz
KHK	-	Koronare Herzkrankheit
l	-	Liter
LV-EF	-	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
LPS	-	Leistungsprüfsystem
M	-	Mittelwert
MECC	-	Minimally extracorporeal circulation
MIDCAB	-	Minimally invasive direct coronary artery bypass
Min	-	Minute
ml	-	Milliliter = 0,001 Liter
ms	-	Millisekunde = 0,001 Sekunde
MODS	-	Multiorgan-Dysfunktions-Syndrom
MOS	-	Medical outcomes survey
MWT-B	-	Mehrfachwahl-Wortschatz-Test
µm	-	Mikrometer = 10 ⁻⁶ Meter

n	-	Anzahl der Stichprobenelemente
ng	-	Nanogramm = 10^{-9} Gramm
NaBic	-	Natriumbicarbonat (NaHCO_3)
NIRS	-	Nah-Infrarot-Spektroskopie
NSE	-	neuronenspezifische Enolase
NYHA	-	New York Heart Association
O ₂	-	Sauerstoff
off-pump	-	Herz-Bypass-Operation am schlagenden Herzen, ohne HLM
on-pump	-	Herz-Bypass-Operation am plerierten Herzen mit HLM
OP	-	Operation
OPCAB	-	Off pump coronary artery bypass (grafting)
OPS	-	Operations- und Prozedurenschlüssel
p	-	Irrtumswahrscheinlichkeit
PaCO ₂	-	Arterieller Kohlendioxid-Partialdruck
PaO ₂	-	Arterieller Sauerstoff-Partialdruck
PC	-	Personal Computer
pg	-	Picogramm = 10^{-12} Gramm
pH	-	pH-Wert (pouvoir hydrogène = $-\lg \text{cH}^+$)
POCD	-	Postoperative kognitive Dysfunktion
postop1	-	erster postoperativer Testzeitpunkt (5. Tag nach der Operation)
postop2	-	zweiter postoperativer Testzeitpunkt (3 Monate nach der Operation)
PPS	-	Postperfusions-Syndrom
präop	-	Präoperativ
PTCA	-	Percutane transluminale koronare Angioplastie
QoL	-	Quality of life (health-related quality of life)
RCA	-	Arteria coronaria dextra
RCT	-	Randomized Controlled Trial
RCX	-	Ramus circumflexus
RIMA	-	Right internal mammarian arteria (rechte arteria thoracica interna)
RIVA	-	Ramus interventricularis anterior
r _{tt}	-	Retest-Reliabilität
SaO ₂	-	Arterielle Sauerstoffsättigung
SD	-	Standard deviation (Standardabweichung)
Sig	-	Signifikanz
SIRS	-	Systemic inflammatory response syndrome
SF-36	-	Health Survey short form 36
SKT	-	Syndrom-Kurz-Test
SPSS	-	Statistic Package for the Social Sciences
SvO ₂	-	Venöse Sauerstoffsättigung
T	-	t-Wert
TECAB	-	Totally endoscopic coronary artery bypass
TIA	-	transitorische ischämische Attacke
TNF- α	-	Tumor-Nekrose-Faktor α
TnT	-	Troponin-T
U	-	U= enzyme unit (Maß der Enzymaktivität) in U/l als Volumenaktivität
UHZ	-	Universitäres Herzzentrum Hamburg
UKE	-	Universitätsklinikum Hamburg Eppendorf
VCAM-1	-	vaskuläre cellular adhesion molecule-1
vs.	-	versus
ZVT	-	Zahlen-Verbindungs-Test
ZNS	-	Zentrales Nerven-System

Mediastium

Mittelfell, eine bindegewebige Trennwand in der Brusthöhle, das die beiden Pleurahöhlen voneinander trennt

Plegie, Kardioplegie

Medikamentös ausgelöster Herzstillstand zum Schutz des Herzens während einer Bypassoperation mit HLM durch Einflussnahme auf das Membranruhepotential der Herzmuskelzellen. Die Applikation der kardioplegischen Lösung geschieht als Infusion bzw. Perfusion

Polypeptid

Chemische Verbindung von mehr als 10 bis zu 100 Aminosäuren zu Peptidketten natürlichen oder synthetischen Ursprungs

Primingvolumen

Lösung zum Befüllen und Entlüften des gesamten HLM-Systems

Sternotomie

Längsdurchtrennung des Brustbeins als Zugangsweg für Operationen an inneren Organen der Brusthöhle

thrombogen

Substanzen oder Materialien, die bei Blutkontakt thrombozytenaktivierend wirken. Hierdurch können thrombo-embolische Komplikationen mit akuten Gefäßverschlüssen ausgelöst werden.



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Herz- und Gefäßchirurgie
Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph. D.
Geschäftsführender Direktor

Martinstraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803 – 2440
Telefax: (040) 42803 – 4931
e-mail: hcr@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

PATIENTEN-INFORMATIONSBLATT

TITEL DER STUDIE: “Vergleich inflammatorischer Marker und der postoperativen neuropsychologischen Funktion bei Verwendung der konventionellen Herz-Lungen-Maschine, des Cardiovention CorX®Systems oder des Medos System für die aortokoronare Bypassoperation”.

ANGABEN ÜBER DEN PRÜFARZT

Name des Prüfarztes: PD Dr. Detter
Anschrift des Prüfarztes: Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Uniklinikums Hamburg-Eppendorf, Martinstraße 52, 20246 Hamburg
Telefon-Nummer: 040 / 42803 8949

ANGABEN ÜBER DIE SPONSOREN

Name des Sponsors: Cardiovention
Anschrift des Sponsors: 3045 Stender Way, Santa Clara, CA 95054, USA
Name des Sponsors: Medos
Anschrift des Sponsors: 56-58 Ricketts Road, Mt Waverley VIC 3149, USA

PATIENTENDATEN

Name:

Geboren am:

Geboren in:

HINTERGRÜNDE

Sie wurden zur Teilnahme an dieser Forschungs-Studie eingeladen, da Ihr Arzt bei Ihnen die Diagnose der koronaren Herzerkrankung gestellt hat. Dies bedeutet, dass der Herzmuskel durch die Verengung der Herzkranzgefäße nicht mehr ausreichend mit Blut versorgt wird. In Ihrem Fall ist die koronare Herzerkrankung so ausgeprägt, dass eine medikamentöse und interventionelle Maßnahme nicht mehr ausreichend ist und eine Operation erfolgen sollte. Nach Konferenzbeschluss mit den kardiologischen Fachkollegen bietet die koronare Bypassoperation in Ihrem Fall die beste Möglichkeit, die zurzeit bestehenden Symptome und Gefahren der koronaren Herzerkrankung erfolgreich zu behandeln.

Die Bypassoperation wird in der herkömmlichen Operationstechnik mit Hilfe der Herz-Lungenmaschine durchgeführt. Dabei wird nach Einbringen jeweils einer Kanüle in die Hauptschlagader und in den rechten Vorhof des Herzens das Blut komplett über eine Maschine mit Filtern und Membranen geleitet. Die Funktion dieser Maschine liegt darin erstens das Herz in seiner Kreislauffunktion, und zweitens die Lunge in ihrer Funktion als Sauerstofflieferant des Blutes zu ersetzen, solange die Operation am Herzen erfolgt.

Diese Operationstechnik wird mit hoher Sicherheit routinemäßig durchgeführt. Dennoch weiß man, dass die Herz-Lungenmaschine Nebenwirkungen im Sinne einer Reaktion des Blutes auf die Fremdoberfläche der Maschine nach sich zieht. Diese Nebenwirkungen zeigen sich vor allem in der postoperativen Zeit und verlängern Ihren Krankenhausaufenthalt somit unnötig.

Um diese Nebenwirkungen zu verringern entwickelte die Forschung neue Herz-Lungenmaschinen mit verminderter Oberfläche. Die verminderte Fremdoberfläche soll die starke Entzündungsreaktion des Körpers und damit auch die eingeschränkte Lebensqualität postoperativ verringern.

ZIEL DER STUDIE

Die Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf plant die Durchführung einer wissenschaftlichen Untersuchung zum Vergleich zwischen der herkömmlichen Herz-Lungenmaschine und den neu entwickelten Systemen der Firma Medos und der Firma Cardiovention mit hierzu geeigneten Patienten.

Untersucht werden soll im Rahmen der Studie, ob der peri- und postoperative Verlauf, die neuropsychologischen Leistungen und die Lebensqualität in der Woche und drei Monate nach der Operation von der Verwendung der obigen Systeme abhängt.

VORGEHENSWEISE

Diese neuen Systeme sind der konventionellen Herz-Lungenmaschine völlig ebenbürtig, sind zugelassene Medizinprodukte mit CE-Zertifikat und stellen für Sie keinen Nachteil dar. Alle Systeme sind bereits routinemäßig im Einsatz. Um die drei Systeme miteinander vergleichen zu können, wird die Studie **randomisiert** durchgeführt, d. h. durch eine Zufallsentscheidung vor der Operation wird entschieden, welches System bei der Operation Verwendung findet. Nur so ist gewährleistet, dass die Entscheidung für ein bestimmtes System nicht durch unbeabsichtigte Einflüsse getroffen wird, die das Ergebnis dann erheblich verzerren könnten.

Vor und nach der Operation werden wir verschiedene Blutwerte bestimmen, die uns das Ausmaß der Entzündungsreaktion zeigen sollen. Hierfür wird Ihnen vor, während und 12 bzw. 24 Stunden nach der Operation Blut abgenommen. Da Sie zu diesen Zeitpunkten bereits venöse Zugänge haben, werden Sie von diesen Blutabnahmen nichts merken. Zusätzlich möchten wir mit Ihnen Frage-Antwort-Tests zu psychologischen Fragestellungen und Untersuchungen zur Erfassung neuropsychologischer Funktionen durchführen. Diese Tests sollen am Tag vor der Operation und am zweiten, dritten und fünften postoperativen Tag (Dauer ca. 12 bzw. 45 Minuten) auf Intensiv- bzw. Normalstation, sowie nach Ablauf von drei Monaten bei Ihnen zu Hause (Dauer ca. 45 Minuten) von Herrn Dipl. Psych. Uwe Mehrmann durchgeführt werden. Bei Ablehnung einer Studienteilnahme werden Sie mit einer konventionellen Herz-Lungenmaschine operiert.

NUTZEN

Selbst wenn Sie keinen direkten Nutzen durch die Teilnahme an dieser Studie haben, können die aus dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse bei der Behandlung künftiger Patienten hilfreich sein.

KOSTEN

Durch die Teilnahme an dieser Studie entstehen für Sie keinerlei Kosten.

VERTRAULICHKEIT / DATENSCHUTZ

Ich bin damit einverstanden, dass im Rahmen der klinischen Prüfung meine Daten/Krankheitsdaten einschließlich der Daten über Geschlecht, Alter, Gewicht und Körpergröße aufgezeichnet und anonymisiert (d.h. ohne Namensnennung)

- a) an den Auftraggeber der Studie zu ihrer wissenschaftlichen Auswertung sowie
- b) an die zuständige Überwachungsbehörde zur Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie weitergegeben werden.

Außerdem bin ich damit einverstanden, dass ein autorisierter und zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter des Auftraggebers oder der zuständigen Überwachungsbehörde in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Die Verarbeitung und Nutzung meiner anonymisierten Daten erfolgt auf Fragebögen und elektronischen Datenträgern für die Dauer von 5 Jahren.

Ich bin damit einverstanden, dass zur Überprüfung der Studie meine aufgezeichneten Daten anonymisiert auch an die zuständige ausländische Überwachungsbehörde weitergeleitet werden und dass ein zur Verschwiegenheit verpflichteter Beauftragter der zuständigen ausländischen Überwachungsbehörde in meine personenbezogenen Daten Einsicht nimmt, soweit dies für die Überprüfung der Studie notwendig ist.

Wenn ich meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie widerrufe, werden die bereits gespeicherten Daten gelöscht.

RÜCKTRITT VON DER STUDIE

Ihre Teilnahme an dieser Forschungs-Studie ist freiwillig. Sie haben das Recht, jederzeit, aus welchem Grund auch immer, die Teilnahme zu verweigern oder von der Teilnahme zurückzutreten. Ihre Verweigerung der Teilnahme oder Ihr Rücktritt von der Studie wird keine Nachteile für Sie beziehungsweise den Verlust von Nutzen, auf den Sie anderenfalls Anspruch hätten, mit sich bringen oder sich auf Ihre weitere medizinische Behandlung auswirken. Sie werden bei Nichtteilnahme mit der konventionellen Herz-Lungenmaschine operiert.

Wir werden Ihnen weitere Fragen jederzeit gerne beantworten.

Vielen Dank für Ihre Teilnahme!

EINVERSTÄNDNISERKLÄRUNG

Ich wurde vollständig über das Wesen und die Bedeutung der geplanten Studie aufgeklärt. Ich konnte dabei alle mich interessierenden Fragen stellen. Ferner hatte ich die Gelegenheit, das Aufklärungsblatt genau zu lesen und auch dazu Fragen zu stellen. Ein Exemplar der Aufklärung / Einverständniserklärung ist mir zum Verbleib ausgehändigt worden.

Ich weiß, dass ich meine Einwilligung ohne Angabe von Gründen jederzeit widerrufen kann, ohne dass mir daraus Nachteile bezüglich einer laufenden oder zukünftigen Behandlung entstehen.

Ich bestätige, dass ich die Aufklärung verstanden habe und mich mit der Durchführung der Studie einverstanden erkläre.

Hamburg , den

.....
Unterschrift des aufklärenden Arztes

.....
Unterschrift des Patienten



Universitätsklinikum
Hamburg-Eppendorf

Klinik und Poliklinik für
Herz- und Gefäßchirurgie

Prof. Dr. H. Reichenspurner, Ph.D.
Direktor der Klinik
Ärztlicher Leiter Herzzentrum

Herzzentrum

Martinistraße 52
20246 Hamburg
Telefon: (040) 42803-2440
Telefax: (040) 42803-4931
hgc@uke.uni-hamburg.de
www.uke.uni-hamburg.de

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf Martinistraße 52 20246 Hamburg
Klinik und Poliklinik für Herz- und Gefäßchirurgie

Ansprechpartner:

Dipl. Psych.

Uwe Mehrmann

xxx-xxxxxxxxxxx

xxxx-xxxxxxxxxxx

Hamburg,

Termin zur abschließenden neuropsychologischen Testung
mindestens drei Monate nach erfolgter Bypass-Operation.

Termin:

Eine Woche vor dem o. g. Termin werde ich Sie anrufen, um dieses Treffen zu bestätigen.
Ich werde Sie zu Hause aufsuchen und mit Ihnen die ca. 50 Min dauernde Abschluss-
Testung durchführen. **Ihnen entstehen dadurch keine Kosten!**

Sollten Sie an dem o. g. Termin verhindert sein, freue ich mich über eine kurze Info unter
der Rufnummer **xxx-xxxxxxxxxxx** oder **xxxx-xxxxxxxxxxx**.

Weiterhin steht Ihnen die Möglichkeit einer E-Mail unter **xxxxxxxxx@xxxxxx.xx** zur
Kontaktaufnahme zur Verfügung.

Vielen Dank!

Uwe Mehrmann

Diplom Psychologe

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Körperschaft des öffentlichen Rechts
Gerichtsstand: Hamburg

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Jörg F. Debatin (Vorsitzender)
Dr. Behrend Behrends
Ricarda Klein
Prof. Dr. Rolf A.K. Stahl

Bankverbindung:
HSH Nordbank
Kto.-Nr.: 104 364 000
BLZ: 200 500 00

Fragebogen zur Koronaren Herzkrankheit

In diesem Fragebogen geht es um die Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. In diesem Bogen geht es speziell um die Symptome der Koronaren Herzkrankheit.

Bitte beantworten Sie jede der (grau unterlegten) Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

Inwieweit haben folgende Symptome Sie in den <i>vergangenen 4 Wochen</i> bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert?	Überhaupt nicht	Etwas	Mäßig	Ziemlich	Sehr
1. <i>ein Gefühl von Schwere, Enge, Brennen, Druck oder Beklemmung hinter dem Brustbein</i>	1	2	3	4	5
2. <i>Übelkeit</i>	1	2	3	4	5
3. <i>Atemnot oder ein Gefühl des Erstickens</i>	1	2	3	4	5
4. <i>Schmerzen in Schultern, Armen, Gelenken, Rücken, Bauch, Kiefer, Nacken, Rachen oder Zähnen</i>	1	2	3	4	5
5. <i>ein Taubheitsgefühl in Schultern, Armen, Gelenken, Rücken, Bauch, Kiefer, Nacken, Rachen oder Zähnen</i>	1	2	3	4	5

Vielen Dank.



Ärztekammer Hamburg · Postfach 76 01 09 · 22051 Hamburg

Herrn
Dr. med. C. Detter
Herz- und Gefäßchirurgie
UKE

Martinistraße 52

20246 Hamburg

ETHIK-KOMMISSION DER
**ÄRZTEKAMMER
HAMBURG**
Körperschaft des öffentlichen Rechts

Geschäftsführung Dr. rer. nat. S. Schrum

08.02.2005

Bearb.-Nr.: 2170

Protokoll einer Vergleichsstudie: Konventionelle Herz-Lungen-Maschinen versus Cardiovention-System (Cor-X-System) versus Medos-System (DELTASTREAM)

Sehr geehrter Herr Kollege Detter,

über Ihr oben bezeichnetes, zur Primärberatung vorgelegtes Projekt hat die Ethik-Kommission ausführlich beraten.

**Das Vorhaben entspricht den berufsrechtlichen bzw. gesetzlichen Anforderungen.
Die in § 20 Abs. 8 Satz 1 Medizinproduktegesetz (MPG) genannten Aspekte sind erfüllt.
Die Ethik-Kommission stimmt dem Vorhaben zu.**

Die Kommission weist darauf hin, dass die Verantwortung des Versuchsleiters für das Forschungsvorhaben und seine Durchführung durch das obige Votum der Kommission nicht berührt wird.

Wir weisen darauf hin, dass das Vorhaben gemäß § 20 (6) MPG der zuständigen Behörde anzuzeigen ist.

Sie werden gebeten, die Ethik-Kommission über alle schwerwiegenden oder unerwarteten Ereignisse, die während der Studie auftreten und die die Sicherheit der Studienteilnehmer gefährden, in Verbindung mit Ihrer Stellungnahme zu unterrichten.

Die Kommission geht davon aus, dass die personenbezogenen Daten der Probanden/ Patienten den datenschutzrechtlichen Vorschriften entsprechend behandelt werden.

Die Ethik-Kommission erwartet, dass ihr nach Abschluss des Projektes unaufgefordert ein Abschlussbericht übersandt wird (unter Angabe der Bearb.-Nr.), aus dem der Erfolg/Misserfolg der Studie sowie Angaben darüber, ob die Studie abgebrochen oder geändert bzw. ob Regressansprüche geltend gemacht wurden, ersichtlich sind.

Mit verbindlicher Empfehlung
Im Auftrage der Kommission:

Prof. Dr. med. Th. Weber
- Vorsitzender -

Bankverbindungen:
Hamb. Landesbank, BLZ 200 500 00, Konto-Nr. 103 150
Deutsche Apoth. u. Ärztebank, BLZ 200 906 02, Konto-Nr. 000 1346 113
Postgiroamt Hamburg, BLZ 200 100 20, Konto-Nr. 274 06-206

Heinrich-Hertz-Strasse 125 · 22083 Hamburg
Telefon 040 / 22 802-517 · Fax 040 / 22 802-597
ethik@aerztekammer-hamburg.de