

Aus der Klinik für Anästhesiologie
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

**Postoperative kognitive Dysfunktion nach
kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler
Zirkulation unter Berücksichtigung des
Anästhesieverfahrens**

**Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck
- Aus der Sektion Medizin -**

vorgelegt von
Anne Lena Barbara Husemann
aus Uelzen

Lübeck 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Matthias Heringlake

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Dominique Finas

Tag der mündlichen Prüfung: 7.8.2013

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 7.8.2013

-Promotionskommission der Sektion Medizin-

„Bedenkt, dass er eine sehr schöne Zeit gehabt hat, und dass nichts dadurch besser wird, wenn man es tausendmal hat. Nur sehr wenige Menschen sind wirklich je lebendig und die, die es sind, sterben nie; es zählt nicht, dass sie nicht mehr da sind. Niemand, den man liebt, ist jemals tot.“

Ernest Hemingway

Meiner Mutter gewidmet.

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	4
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	6
Abkürzungsverzeichnis	7
1. Einleitung und Fragestellung	8
2. Material und Methoden	13
2.1 Patientengut und Studiendesign	13
2.1.1 Patientenrekrutierung	13
2.1.2 Einschlusskriterien	14
2.1.3 Ausschlusskriterien	14
2.1.4 Abbruchkriterien	14
2.1.5 Versuchsplan und Randomisierung	15
2.1.6 Begründung des Stichprobenumfangs	16
2.2 Prüfpräparate	17
2.2.1 Sevofluran	17
2.2.2 Propofol	19
2.3 Anästhesieverfahren und Patientenmonitoring	21
2.4 Untersuchungsablauf	24
2.5 Untersuchungsverfahren	27
2.5.1 Neurokognitive Tests	27
2.5.2 Befindlichkeitsskalierung	29
2.5.3 Kontrollvariablen von Persönlichkeitsmerkmalen	30
2.5.4 Laborchemische Parameter	32
2.5.5 Cerebrale Oxygenierung	35
2.6 Auswertung und Statistik	35
3. Ergebnisse	36
3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe	36
3.2 Vergleich der präoperativen Ausgangslage	37
3.2.1 Soziodemographische Merkmale	37
3.2.2 Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme	37
3.2.3 Kognitive und psychische Ausgangslage	38
3.2.4 Laborchemische Parameter	40
3.3 Vergleich der intraoperativen Parameter	41
3.3.1 Operationszeit, Volumentherapie, Medikation	41
3.3.2 Hämodynamische Parameter	42
3.3.3 Hämatologische Parameter	46
3.3.4 Cerebrale Parameter	47
3.4 Vergleich der postoperativen Parameter	49
3.4.1 Vergleich der kognitiven Leistungsmerkmale	49
3.4.2 Laborchemische Parameter	56

3.4.3 Klinische Verlaufparameter	58
4. Diskussion.....	59
4.1 Postoperative kognitive Funktion.....	60
4.2 Laborchemische und klinische Parameter	65
4.3 Cerebrale Oxygenierung.....	67
4.4 Methodenkritik	69
4.5 Limitationen.....	70
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung	71
6. Literaturverzeichnis	73
7. Anhang.....	82
8. Danksagung.....	101
9. Lebenslauf	102
10. Publikation	103

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gruppenbildung der Randomisierungslisten	15
Tabelle 2: Übersicht über die medikamentöse Durchführung der Anästhesie	22
Tabelle 3: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes	26
Tabelle 4: Skalen, Subtests und Bereichsebenen der Befindlichkeitsskalierung	29
Tabelle 5: Soziodemographische Merkmale und Gruppenvergleich.....	37
Tabelle 6: Präoperative Parameter und Gruppenvergleich.....	38
Tabelle 7: Kognitive und psychische Ausgangslage und Gruppenvergleich	39
Tabelle 8: Präoperative laborchemische Parameter und Gruppenvergleich.....	40
Tabelle 9: Intraoperative Parameter und Gruppenvergleich.....	41
Tabelle 10: Cerebrale Oxygenierung intraoperativ und Gruppenvergleich	48
Tabelle 11: Vollständigkeit der Testbearbeitung mit Begründung der Nicht-Teilnahme und Gruppenvergleich	49
Tabelle 12: Abbreviated Mental Test postoperativ und Gruppenvergleich.....	50
Tabelle 13: Farb-Wort-Test postoperativ und Gruppenvergleich	50
Tabelle 14: Zahlenverbindungstest postoperativ und Gruppenvergleich	51
Tabelle 15: Wortlisteniveauertest postoperativ und Gruppenvergleich	51
Tabelle 16: Varianzanalyse mit Messwiederholungen (MANOVA)	52
Tabelle 17: Befindlichkeitsskalierung postoperativ und Gruppenvergleich	53
Tabelle 18: Merkmale zur Durchführbarkeit der Testbatterie	55
Tabelle 19: Postoperativer Verlauf der laborchemischen Parameter	57
Tabelle 20: Postoperativer Verlauf klinischer Parameter	58

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Strukturformel von Sevofluran	17
Abbildung 2: Strukturformel von Propofol.....	19
Abbildung 3: Beschreibung der Gesamtstichprobe.....	36
Abbildung 4: Herzfrequenz im intraoperativen Verlauf	42
Abbildung 5: Mittlerer arterieller Druck im intraoperativen Verlauf	43
Abbildung 6: Arterielle Sauerstoffsättigung im intraoperativen Verlauf.....	44
Abbildung 7: Körpertemperatur im intraoperativen Verlauf	45
Abbildung 8: Hämoglobin im perioperativen Verlauf.....	46
Abbildung 9: Blutzucker im intraoperativen Verlauf	47
Abbildung 10: Bispektraler Index im intraoperativen Verlauf	48

Abkürzungsverzeichnis

ACT	Activated Clotting Time
ACVB	Aorto-Coronarer-Venen-Bypass
AMT	Abbreviated Mental Test
ASA	Orientierungshilfe zur Anästhesierisikoeinstufung
BE	Base Excess, Basenüberschuss
BGA	Blutgasanalyse
Bic	Bikarbonat
BIS	Bispektraler Index
BSKE	Befindlichkeitsskalierung
BZ	Blutzucker
CI	Cardiac Index
CK	Creatinkinase
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FiO ₂	Inspiratorischer Sauerstoffanteil
FWT	Farb-Wort-Test
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
Hb	Hämoglobin
Hf	Herzfrequenz
Hkt	Hämatokrit
HLM	Herz-Lungen-Maschine
hsTnT	High sensitive Troponin T
HZV	Herz-Zeit-Volumen
IABP	Intraaortale Ballonpumpe
ITS/ICU	Intensivstation
K	Kalium
Lact	Laktat
MAC	Minimale alveoläre Konzentration
MAO-Hemmer	Monoaminoxidasehemmer
MAP	Mittlerer arterieller Druck
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
Na	Natrium
NGAL	Neutrophil-Gelatinase associated Lipocalin
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NTproBNP	N-terminales pro brain natriuretic peptide
paCO ₂	Arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
PAP	Pulmonalarterieller Druck
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
PRIND	Prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
rScO ₂	Regionale cerebrale Sauerstoffsättigung
SaO ₂	Arterielle Sauerstoffsättigung
SIR	Systemische Inflammationsreaktion
SpO ₂	Pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SVF 48	Stressverarbeitungsbogen
S \bar{v} O ₂	Gemischtvenöse Sauerstoffsättigung
SzvO ₂	Zentralvenöse Sauerstoffsättigung
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIVA	Totale intravenöse Anästhesie
WL-N	Wortlisteniveau-test
ZNS	Zentralnervensystem
ZVD	Zentralvenöser Druck
ZVT	Zahlenverbindingstest

1. Einleitung und Fragestellung

Neurologische Störungen und insbesondere Störungen der kognitiven Funktion stellen eine häufig zu beobachtende Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen dar und können – insbesondere bei den zunehmend älteren Patienten – die durch die Operation neu gewonnene Lebensqualität erheblich beeinträchtigen. In einer der bislang größten zu dieser Thematik durchgeführten Untersuchungen der Multicenter Study of Perioperative Ischemia (McSPI) von Roach et al. zeigte sich, dass 6,1% der insgesamt 2108 teilnehmenden Patienten cerebrale Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen erlitten, welche in 2 unterschiedliche Kategorien eingeteilt werden konnten [1]. Unter Kategorie 1 wurden Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke (TIA), Koma und Tod verursacht durch Schlaganfall zusammengefasst. Kategorie 2 beinhaltete eine Verschlechterung der intellektuellen Fähigkeit, Verwirrtheit, körperliche Unruhe, Desorientiertheit und Gedächtnisstörungen. Ein übereinstimmender Risikofaktor in beiden Kategorien war allem voran ein fortgeschrittenes Patientenalter [1, 2]. Zusammenfassend zeigte sich, dass Patienten mit cerebralen Komplikationen eine höhere Mortalitätsrate hatten und diese Patientengruppe höhere Kosten für das Gesundheitswesen durch längere Krankenhausaufenthalte verursachte [3].

Differentialdiagnostisch sind demnach voneinander abzugrenzen: der Schlaganfall, das Delir und die postoperativ auftretende neurokognitive Dysfunktion, die unmittelbar nach einem operativen Eingriff auftritt und über einen längeren Zeitraum bestehen kann. Während der Schlaganfall ein fokales Geschehen mit bekannter Ätiologie ist, sind das Delir und die postoperative kognitive Dysfunktion globale Geschehen mit vorwiegend unbekannter Ursache. Das Delir ist ein ätiologisch unspezifisches hirnorganisches Syndrom, welches charakterisiert wird durch Störungen des Bewusstseins und der Aufmerksamkeit, Veränderungen der kognitiven Funktion (Gedächtnis, Orientierung, Sprache, Auffassung) oder Störungen der Wahrnehmung, einen akuten Beginn binnen weniger Stunden bis Tage und einen fluktuierenden Tagesverlauf. Das postoperative Delir tritt meist innerhalb der ersten Tage nach einer Operation auf. Die Diagnose eines Delirs

ist klinisch relevant, da es mit längeren und kostenintensiveren Krankenhausaufenthalten und einer erhöhten Mortalitätsrate assoziiert ist [4].

Die neurokognitive Dysfunktion oder auch postoperative kognitive Dysfunktion (POCD) hingegen ist eine neu aufgetretene Störung der Merk- und Denkfähigkeit nach einem operativen Eingriff. Zum Erkennen der Dysfunktion bedient man sich einer Reihe von Tests, welche die verschiedenen Domänen der Kognition wie Gedächtnis, Lernen und Konzentrationsfähigkeit abdecken. Die Inzidenz der POCD wird oft unterschätzt und die Zahlen in den Studien variieren stark je nach Studienlage. Insgesamt zeigten etwa 30-65% aller Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen neurokognitive Dysfunktionen [2, 5] und bei 20-40% war die Lebensqualität 5 Monate nach dem Eingriff noch eingeschränkt [6, 7]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass Patienten mit POCD eine höhere Mortalitätsrate und ein höheres Risiko für frühzeitige Beendigung mit Beziehen von Sozialleistungen hatten [4]. Da es einen Zusammenhang zwischen frühen postoperativen Beeinträchtigungen und langfristigen kognitiven Defiziten gibt [7, 8], ist es von großer Wichtigkeit, die Ursachen von postoperativer neurokognitiver Dysfunktion zu verstehen und Maßnahmen zur Prävention zu ergreifen. Bisher ist die Ätiologie der kognitiven Einschränkungen trotz intensiver Forschung auf verschiedensten Ebenen nicht abschließend geklärt. Viel diskutierte Ursachen für postoperative neurologische Beeinträchtigungen sind die Entstehung cerebraler Mikroembolien durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und der Einfluss der Inflammationsreaktion nach einer herzchirurgischen Operation [9]. Ein Präventionsansatz könnte daher darin bestehen, durch Verwendung spezieller Filter an der Herz-Lungen-Maschine das Schlaganfallrisiko durch Mikroembolien zu vermindern. Weiterhin wurden unterschiedliche antiinflammatorische Substanzen getestet. Die zu diesen Präventionskonzepten vorliegenden Untersuchungen sind allerdings bislang widersprüchlich und erlauben zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch keinen routinemäßigen Einsatz [10-12].

Zum Zeitpunkt der Datenerfassung gab es noch keine Untersuchungen, ob die Auswahl des Anästhesieverfahrens einen direkten Einfluss auf die Entwicklung kognitiver Defizite bei herzchirurgischen Patienten hat. Für die Prävention kognitiver Defizite könnte hierbei der

prä- und postkonditionierende Effekt volatiler Anästhetika von Bedeutung sein. Unter Präkonditionierung versteht man einen endogenen Schutzmechanismus gegen akute Ischämieereignisse, durch den bereits vor einem Ischämieereignis eine gewisse Protektion verschiedener Organe erzielt werden kann. So konnte gezeigt werden, dass eine vorangegangene Exposition mit chemischen oder pharmakologischen Substanzen zu einer Toleranzerhöhung der verschiedenen Organsysteme bei späteren Ischämieereignissen führt [13]. Erstaunlicherweise lassen sich die Auswirkungen einer Ischämie auf die Organfunktion auch durch die Gabe modulierender Substanzen in der Reperfusion nach einem Ischämieereignis begrenzen. Dieser Effekt wird als Postkonditionierung bezeichnet und konnte auch für die Gabe volatiler Anästhetika nachgewiesen werden.

Kitano et al. haben die zellulären Effekte der Präkonditionierung durch volatile Anästhetika auf das Gehirn beschrieben. Dabei scheint die Aktivierung von Adenosin-1 Rezeptoren ein Ansatzpunkt zu sein. Diese triggern die Aktivierung von mitochondrialen K_{ATP} -Kanälen, wodurch eine Toleranzerhöhung gegenüber einer Ischämie erreicht wird. Darüber hinaus scheinen volatile Anästhetika den cerebralen Blutfluss zu stabilisieren, so dass der Einfluss von Metaboliten auf die Umverteilung der Perfusion durch eine cerebrale Ischämie vermindert wird [13]. Für das Anästhetikum Sevofluran wurde der neuroprotektive Effekt der Präkonditionierung sowohl in Tierversuchen als auch in vivo für mehrere Organsysteme beschrieben [13-16]. Auch für das Myokard konnte ein protektiver Effekt volatiler Anästhetika sowohl in zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen [17, 18] als auch in verschiedenen klinischen Studien [19-22] nachgewiesen werden. Darüber hinaus konnte ein protektiver Effekt von Sevofluran für die Nierenfunktion gezeigt werden [23].

De Hert et al. konnten in einer Untersuchung zeigen, dass Patienten, die eine Anästhesie mit volatilen Anästhetika erhielten, sowohl einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation als auch im Krankenhaus hatten und damit zusammenfassend weniger Kosten verursachten [24]. Aufgrund der beschriebenen protektiven Effekte auf unterschiedliche Organsysteme sollte sich eine Anästhesie mit Sevofluran positiv auf den postoperativen klinischen Verlauf auswirken und zu einer Reduktion des Zellschadens

gemessen mit verschiedenen laborchemischen Markern der kardialen und renalen Funktion führen.

In mehreren Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine cerebrale Sauerstoffminderversorgung während einer Operation mit kognitiver Dysfunktion [25-27], einer höheren Schlaganfallrate [28] und einem längeren Krankenhausaufenthalt [26] assoziiert war. Auch führte die Vermeidung intraoperativer cerebraler Sättigungsabfälle zu einem signifikant geringeren Auftreten von postoperativen Komplikationen [29]. Die Messung der transkranialen cerebralen Oxygenierung mit der nicht-invasiven Methode der Nahinfrarotspektroskopie (NIRS-near infrared spectroscopy) ist ein klinisch zunehmend verbreitetes Verfahren, um das Verhältnis von cerebralem Sauerstoffbedarf und Sauerstoffverbrauch zu bestimmen [30]. Zum Zeitpunkt der Datenerfassung gab es keine Literatur, die bestätigen konnte, dass die Auswahl des Anästhesieverfahrens Einfluss auf die cerebrale Sauerstoffsättigung hat.

Vor dem Hintergrund fehlender klinischer Daten zu etwaigen neuroprotektiven Effekten volatiler Anästhetika war es Zielsetzung der vorliegenden Arbeit zu untersuchen, ob sich eine balancierte Anästhesie mit dem Inhalationsanästhetikum Sevofluran im Vergleich zu einer totalen intravenösen Anästhesie mit dem Hypnotikum Propofol (TIVA) positiv auf die kognitive Funktion nach herzchirurgischen Eingriffen mit Einsatz der Herz-Lungen-Maschine auswirkt und die Studienpatienten der Sevoflurangruppe bessere Ergebnisse in den postoperativ durchgeführten neurokognitiven Tests erreichen als die Patienten der Propofolgruppe. Eine weitere Aufgabe der vorliegenden Arbeit war es herauszufinden, ob sich die beiden Studiengruppen hinsichtlich des postoperativen klinischen Verlaufs unterscheiden. Dies wurde anhand gängiger laborchemischer sowie klinischer Parameter kontrolliert. Weiterhin sollte die Frage beantwortet werden, ob das Anästhesieverfahren Einfluss auf die cerebrale Sauerstoffsättigung hat und sich die mittels Nahinfrarotspektroskopie bestimmte cerebrale Sauerstoffsättigung intraoperativ bei den beiden verwendeten Anästhesieverfahren unterscheidet.

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Untersuchungshypothesen aufgestellt:

- Eine volatile Anästhesie mit Sevofluran verbessert im Gegensatz zu einer intravenösen Anästhesie mit Propofol die postoperative neurokognitive Funktion nach kardiochirurgischen Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation.
- Durch den prä- und postkonditionierenden Effekt volatiler Anästhetika wirkt sich eine Anästhesie mit Sevofluran positiv auf die laborchemischen Marker und die klinischen Verlaufparameter aus.
- Eine volatile Anästhesie mit Sevofluran verbessert die cerebrale Perfusion und damit die cerebrale Sauerstoffsättigung.

2. Material und Methoden

Die Untersuchung ist unter der EudraCT Nummer 2005-004928-39 in der European Clinical Trials Database und im International Standard Randomised Controlled Trial Number Register unter der Nummer ISRCTN 44821042 registriert und wurde durch die Ethikkommission der Universität zu Lübeck genehmigt (Aktenzeichen 05-139).

2.1 Patientengut und Studiendesign

2.1.1 Patientenrekrutierung

Die Grundlage der vorliegenden prospektiven, randomisierten Untersuchung bildeten die Daten von 128 Patienten aus der Klinik für Herzchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck, die sich in der Zeit von Juli 2006 bis September 2008 einer elektiven Operation am Herzen unter extrakorporaler Zirkulation unterzogen. Die Auswahl der Patienten erfolgte durch die Untersucher anhand des Operationsplans des Folgetages und nach Kontrolle der Ein- und Ausschlusskriterien unter Zuhilfenahme der Patientenakte (siehe Punkt 2.1.2 und 2.1.3). Aus organisatorischen Gründen wurden Patienten bevorzugt, deren Operation für den Morgen des Folgetages geplant wurde. Aufgrund der Dauer der Messungen konnte nur ein Patient pro Tag an der Studie teilnehmen.

Nach ausführlicher mündlicher und schriftlicher Aufklärung unterzeichneten die Patienten eine entsprechende Einwilligungserklärung. Es wurde besonders auf die freiwillige Teilnahme an der Studie hingewiesen.

2.1.2 Einschlusskriterien

- Alter 18-85 Jahre
- Elektiver kardiochirurgischer Eingriff unter extrakorporaler Zirkulation
- Volle Einwilligungsfähigkeit
- ASA Grad I-IV

2.1.3 Ausschlusskriterien

- Manifeste neurologische Erkrankungen wie Demenz oder stattgehabter Apoplex
- Dopplersonographisch nachgewiesene Stenosen des cerebralen Stromgebiets
- Schwangerschaft oder Stillzeit
- Bekannte Disposition zur malignen Hyperthermie
- Einnahme von MAO-Hemmern
- Mangelnde Deutschkenntnisse
- Notfallindikation

2.1.4 Abbruchkriterien

Die Studienteilnahme wurde abgebrochen, wenn

- der Studienteilnehmer seine Einwilligung widerrufen hat
- anästhesiologische Gründe zum Wechsel des Anästhesieverfahrens führten
- die Durchführung der kognitiven Tests den Patienten potenziell gefährdete

2.1.5 Versuchsplan und Randomisierung

Der Fragestellung lag ein prospektiv-randomisierter Versuchsplan mit 2 unabhängigen Gruppen zugrunde, wobei die unabhängige Variable die Art der Anästhesie darstellte. Die Anästhesieaufrechterhaltung erfolgte entweder als balancierte Anästhesie mit dem Inhalationsanästhetikum Sevofluran (Sevoflurangruppe) oder als totale intravenöse Anästhesie mit dem Hypnotikum Propofol (Propofolgruppe). Die Zuordnung zu den Gruppen erfolgte anhand von Zufallslisten am Morgen unmittelbar vor Anästhesiebeginn durch den Anästhesisten. Die Untersucher hatten keinen Zugriff auf die Listen und waren bezüglich der geplanten Anästhesieform verblindet.

Damit die beiden Patientengruppen in Bezug auf das Alter und der Art des Eingriffs vergleichbar waren, wurden die Patienten anhand von 6 stratifizierten Randomisierungslisten der Anästhesieform zugeteilt, die sich am prozentualen Anteil der koronar- und klappenchirurgischen Eingriffe an der Herzchirurgie der Universität zu Lübeck orientierten. Die Listen wurden durch ein computerisiertes Randomisierungsprogramm erstellt. Der Anteil der weiblichen und männlichen Patienten richtete sich nach der normalen Geschlechterverteilung bei kardiochirurgischen Eingriffen im Universitätsklinikum Schleswig Holstein Campus Lübeck. Danach lag der Anteil weiblicher Patienten bei etwa 30%.

Tabelle 1: Gruppenbildung der Randomisierungslisten

Gruppe 1: Aortokoronare Bypass-Operation, Patientenalter > 65 Jahre, n=40 Patienten
Gruppe 2: Aortokoronare Bypass-Operation, Patientenalter ≤ 65 Jahre, n=40 Patienten
Gruppe 3: Klappenersatz oder -rekonstruktion, Patientenalter > 65 Jahre, n=12 Patienten
Gruppe 4: Klappenersatz oder -rekonstruktion, Patientenalter ≤ 65 Jahre, n=12 Patienten
Gruppe 5: Kombination aus aortokoronarer Bypass-Operation und Klappenersatz oder -rekonstruktion, Patientenalter > 65 Jahre, n=12 Patienten
Gruppe 6: Kombination aus aortokoronarer Bypass-Operation und Klappenersatz oder -rekonstruktion, Patientenalter ≤ 65 Jahre, n=12 Patienten

2.1.6 Begründung des Stichprobenumfangs

Die Kalkulation des Stichprobenumfangs basierte auf der Annahme, dass sich die zwei Anästhesieformen in ihren Wirkungen auf die kognitive Funktion unterscheiden. Die Größe und Richtung des Unterschieds war nicht auf der Grundlage empirischer Vorbefunde zu bestimmen. Bezogen auf die Daten von Cohen [31] wurde davon ausgegangen, dass ein Leistungsunterschied mit einer Effektstärke von $d=0,50$ identifiziert werden sollte. Unter der Annahme einer Normalverteilung besagt ein Gruppenunterschied von $d=0,50$, dass 33% der Leistungsverteilungen der zwei Anästhesiebedingungen unterschiedlich sind. 69,1% der Patienten der vorteilhafteren Anästhesiebedingungen haben Leistungswerte, die nur 50% der Patienten der Vergleichsgruppe erreichen. Dies erscheint klinisch relevant und würde wahrscheinlich zu einer Empfehlung für eine bestimmte Anästhesieform führen.

Für die entsprechende Fallberechnung wurde der α -Fehler auf 5% festgelegt, der β -Fehler auf 20% (Teststärke 80%). Es wurde von einer zweiseitigen Hypothesenprüfung ausgegangen und von einem identischen Stichprobenumfang in beiden Anästhesiegruppen. Aus diesen Angaben ergab sich eine Gesamtgruppengröße von $n=128$ Patienten mit $n=64$ Patienten in jeder der beiden Gruppen.

2.2 Prüfpräparate

2.2.1 Sevofluran

Das Narkosegas Sevofluran ($C_4H_3F_7O$) ist ein halogenierter Fluoromethyl-Polyfluoroisopropyläther, welcher als Halogen Fluorid enthält.

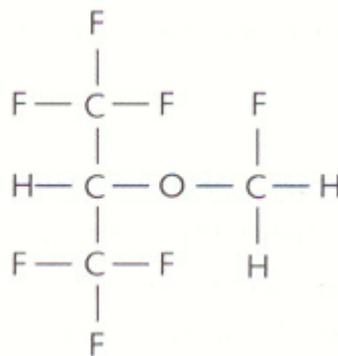


Abbildung 1: Strukturformel von Sevofluran

Sevofluran ist nicht brennbar, farblos und hat im Gegensatz zu anderen Inhalationsanästhetika keinen stechenden Geruch. Durch seinen niedrigen Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten ergibt sich ein schneller Konzentrationsanstieg in Alveolen, Blut und Gehirn. Die Folge ist eine rasche Anästhesieeinleitung, eine gute Steuerbarkeit der Anästhesie und eine schnelle Ausleitungsphase. Die minimale alveoläre Konzentration (MAC), bei der 50% der Patienten nicht mehr auf einen definierten Schmerzreiz reagiert, ist altersabhängig und gibt als statistische Größe Auskunft über die relative Wirksamkeit der Inhalationsanästhetika. Im Vergleich zu anderen Inhalationsanästhetika ist Sevofluran schwächer wirksam als Halothan, Isofluran und Enfluran und stärker wirksam als Desfluran. Bei MAC-Werten von 1,5-2 Vol.% tritt eine Apnoe auf. Sevofluran ist für die Anästhesieeinleitung per Inhalation bei Kindern und Erwachsenen geeignet, da die oberen Atemwege nicht gereizt werden.

In mehreren experimentellen und klinischen Studien konnten an verschiedenen Organsystemen positive pharmakologische Effekte durch volatile Anästhetika

nachgewiesen werden. So lassen Ergebnisse tierexperimenteller Studien vermuten, dass volatile Anästhetika wie Sevofluran einen kardioprotektiven Effekt bei Ischämie besitzen. Die Versuchstiere erholten sich nach einer myokardialen Ischämie schneller und die Infarktgröße war deutlich kleiner [32]. Auch in klinischen Studien konnte ein kardioprotektiver Effekt von Sevofluran nachgewiesen werden [20]. Hämodynamisch wirkte sich Sevofluran kaum auf die Herzfrequenz aus, was besonders bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung erwünscht ist. Weiterhin wurden dosisabhängig der arterielle Blutdruck und der periphere Gefäßwiderstand gesenkt [33]. Die koronardilatierende Wirkung scheint gegenüber Isofluran und Halothan vermindert zu sein, so dass im Tierexperiment kein koronarer Steal-Effekt, also eine Störung der Hämodynamik mit Umverteilung des Blutes aus einem Versorgungsgebiet zugunsten eines anderen Gefäßsystems, auftrat [34]. Ebenso lässt sich eine cerebroprotektive Wirkung von Sevofluran vermuten, da sich Rattengehirne nach einer Anästhesie mit Sevofluran schneller von einer Hypoxie erholten [14].

Sevofluran wird hauptsächlich über die Lunge abgeatmet. Etwa 3-5% werden in der Leber durch Glukoronidierung metabolisiert, wobei nephrotoxisches anorganisches Fluorid als Metabolit entstehen kann. Es gibt keine Hinweise, dass die Nierenfunktion durch das anorganische Fluorid beeinträchtigt wird [35]. Durch die Reaktion von Sevofluran mit Atemkalk kann Compound A entstehen, ein Vinyläther mit nephrotoxischen Eigenschaften [36]. Da die Menge des gebildeten Compound A vom Wassergehalt des Atemkalks abhängig ist, haben sich die Konzentrationen unter Verwendung von nicht ausgetrocknetem Atemkalk als klinisch irrelevant erwiesen [37] und Sevofluran scheint sogar nephroprotektive Eigenschaften zu besitzen [21].

2.2.2 Propofol

Propofol 1% (2,6-Di-isopropylphenol) wird als kurzwirksames intravenöses Allgemeinanästhetikum ohne analgetische Wirkung eingesetzt. Die Substanz kommt in einer isotonen Öl-in-Wasser-Emulsion zur Anwendung, wobei in 1 ml Emulsion 10 mg Propofol enthalten ist.

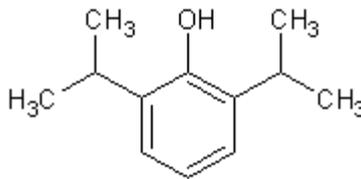


Abbildung 2: Strukturformel von Propofol

Nach intravenöser Injektion beträgt die Einleitungszeit etwa 30-40 sec. Die Wirkdauer ist mit 4-6 min nach einer einzigen Bolusgabe relativ kurz, da es zu einer schnellen durchblutungsabhängigen Umverteilung (α -Phase) in verschiedene Kompartimente (1. ZNS, 2. Muskulatur, 3. Fettgewebe) kommt, nachdem ca. 98% des verabreichten Propofols im Blut an Plasmaproteine gebunden wurde. Erst nach Nachinjektion oder Dauerinfusion kommt es zur Akkumulation und die Eliminationsphase (β -Phase) gewinnt an Bedeutung, so dass der Propofol-Blutspiegel langsamer abfällt und die Aufwachphase verzögert wird. Propofol wird rasch in der Leber durch Konjugation metabolisiert. Die dabei gebildeten inaktiven Metabolite werden renal eliminiert.

Propofol wird in der Anästhesie und in der Intensivmedizin breit eingesetzt. So wird Propofol zur Einleitung der Anästhesie, als hypnotische Komponente bei einer totalen intravenösen Anästhesie, zur Sedierung von beatmeten Patienten im Rahmen einer Intensivtherapie und zur Sedierung bei diagnostischen oder chirurgischen Maßnahmen verwendet. Übelkeit und Erbrechen werden durch die antiemetischen Eigenschaften der Substanz nur selten beobachtet [38]. Weiterhin kommt es zu keiner Beeinträchtigung der Kortisolsynthese wie z.B. bei Etomidate und zu keiner Histaminfreisetzung wie z.B. bei

Thiopental. Ein Nachteil von Propofol ist der häufig beschriebene Injektionsschmerz nach der Applikation. Dieser tritt seit der Verwendung von Propofol-Lipuro®, einer Propofol-Fettemulsion aus mittel- und langkettigen Triglyceriden, seltener auf [39].

Bei einer hoch dosierten und länger andauernden (>48 h) Gabe von Propofol kann es zu einem lebensbedrohlichen Propofol-Infusions-Syndrom kommen einhergehend mit einer schweren metabolischen Azidose, Rhabdomyolyse, Nierenversagen, Arrhythmien und Herz-Kreislauf-Versagen. Deshalb sollte prophylaktisch eine Dosisbegrenzung von <4 mg/kg/h bei einer maximalen Anwendung von 7 Tagen mit regelmäßigen Laborwertkontrollen (pH, CK, Laktat) erfolgen.

Propofol hat verschiedene pharmakologische Wirkungen auf das kardiovaskuläre System. Infolge von negativer Inotropie und peripherer Vasodilatation kann es zu Blutdruckabfällen kommen [40]. Dieser Effekt ist bei geriatrischen Patienten besonders ausgeprägt, so dass die Dosis grundsätzlich dieser Patientengruppe angepasst werden sollte [41]. Kotani et al. beschrieben neuroprotektive Effekte von Propofol. So wurde sowohl der cerebrale Blutfluss als auch der intrakranielle Druck durch Propofol gesenkt. Zusätzlich gab es Hinweise, dass Propofol das Gehirn vor ischämischen Phasen schützt und antiinflammatorisch wirken kann [42].

2.3 Anästhesieverfahren und Patientenmonitoring

Am Tag der Operation erhielten alle Patienten vor der Anästhesieeinleitung ein Basismonitoring mit 5-Kanal-EKG, Pulsoxymetrie und Blutdruckmessung. Nach Einleitung der Anästhesie und Durchführung der endotrachealen Intubation wurden die Patienten volumenkontrolliert beatmet. Zum erweiterten hämodynamischen Monitoring erfolgte die Anlage einer kontinuierlichen invasiven Blutdruckmessung in die Arteria radialis der nicht-dominanten Hand, eines drei-lumigen zentralen Venenkatheters

(Multi-Lumen-Katheter, Arrow International Inc., Reading, USA) und einer Schleuse in die Vena jugularis interna mittels Seldinger Technik. Zusätzlich wurde ein Pulmonalarterienkatheter (Edwards, Lifesciences, Irvine, USA) über die Schleuse eingeführt, um das Herzzeitvolumen (HZV) und die gemischtvenöse Sauerstoffsättigung ($S\ddot{u}O_2$) zu messen. Der Pulmonalarterienkatheter wurde hierzu mit einem Vigilance II Monitor konnektiert. Alle Patienten erhielten einen Blasendauerkatheter mit Temperatursonde.

Weiterhin wurde bei allen Patienten ein Neuromonitoring durchgeführt. Dazu erhielten die Patienten eine Elektrode zur Messung des bispektralen Index (BIS), um die Anästhesietiefe zu steuern [43]. Zwei weitere Messsonden dienten der nicht-invasiven Messung der transkraniellen cerebralen Sauerstoffsättigung (NIRS) der linken bzw. rechten Gehirnhälfte (INVOS Cerebral Oximeter 5100, Somanetics, Troy, USA). Alle Messsonden wurden nach Herstellerangabe auf der Stirn platziert.

Propofolgruppe: Totale intravenöse Anästhesie mit dem Hypnotikum Propofol

Die Anästhesieeinleitung erfolgte mit dem Hypnotikum Etomidate (Braun, Melsungen, Deutschland) 0,2-0,3 mg/kgKG und dem Opiat Sufentanil (Janssen, Neuss, Deutschland)

1 μ g/kgKG. Zur Muskelrelaxation wurde Pancuronium (Curamed Pharma GmbH, Karlsruhe, Deutschland) 0,07-0,1 mg/kgKG verwendet. Die Anästhesie wurde mit Remifentanil

0,2-0,25 μ g/kg/min und Propofol (Disoprivan® 1 %, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland, Zulassungsnummer: 313620000) 3-5 mg/kg/h bis zum Erreichen eines BIS von 40-50 aufrechterhalten.

Sevoflurangruppe: Balancierte Anästhesie mit dem Inhalationsanästhetikum Sevofluran

Die Anästhesieeinleitung erfolgte wie in der Propofolgruppe. Die Anästhesie wurde mit Remifentanyl 0,2-0,25 µg/kg/min und Sevofluran (Sevorane®, Abbot GmbH, Wiesbaden, Deutschland, Zulassungsnummer: 340540000) mit einem altersadaptierten MAC-Wert von 0,6-1 bis zum Erreichen eines BIS von 40-50 aufrechterhalten. Etwa 5 Minuten vor Beginn der extrakorporalen Zirkulation wurde Sevofluran pausiert und Propofol 3-5 mg/kg/h nach BIS (Zielwert 40-50) appliziert. Nach Wiedereröffnung der Aorta wurde die Gabe von Propofol beendet und die Anästhesie mit Sevofluran nach BIS (Zielwert 40-50) bis zum Ende der Operation fortgeführt.

Tabelle 2: Übersicht über die medikamentöse Durchführung der Anästhesie

	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe
Anästhesie- einleitung	Etomidate 0,2-0,3 mg/kg, Sufentanyl 1 µg/kg, Pancuronium 0,07-0,1 mg/kg	
Anästhesie- aufrecht- erhaltung	Remifentanyl 0,2-0,25 µg/kg/min Propofol 3-5 mg/kg/h bis zum Erreichen eines BIS von 40-50	Remifentanyl 0,2-0,25 µg/kg/min Sevofluran 0,6-1MAC (altersadaptiert) bis zum Erreichen eines BIS von 40-50
während HLM	Propofol 3-5 mg/kg/h abhängig vom BIS (Zielwert 40-50)	

Während der Operation wurden in zeitlich definierten Abständen (siehe Tabelle 3) arterielle Blutgasanalysen durchgeführt und dokumentiert (BGA-Gerät: ABL700, Radiometer GmbH, Hamburg, Deutschland). Zusätzlich wurden weitere hämodynamische Parameter der Patienten aufgezeichnet und gespeichert (siehe Punkt 2.4).

Die extrakorporale Zirkulation erfolgte in moderater Hypothermie. Vor der Kanülierung erhielten alle Patienten initial 400 IE/kgKG Heparin, um die Gerinnungsfähigkeit des Blutes während der Zeit an der Herz-Lungen-Maschine aufzuheben. Zur Überprüfung diente die Bestimmung der activated clotting time (ACT), deren Zielwert größer als

500 sec sein sollte. Die Standard-Blutflussrate der Herz-Lungen-Maschine betrug 2,2-2,5 l/min/m². Während der extrakorporalen Zirkulation wurde ein arterieller Perfusionsdruck zwischen 60-100 mmHg angestrebt. Sank der Druck unter 50 mmHg, wurde Noradrenalin zur Kreislaufunterstützung über die Herz-Lungen-Maschine zugeführt. Beginn das Herz nach Wiedereröffnen der Aorta zu flimmern, wurde es intern mit 10-50 Joule defibrilliert. Beginn das Herz nicht spontan oder zu langsam zu schlagen, wurde es mittels epikardialer Schrittmachersonde extern stimuliert. Vor der Entwöhnung von der Herz-Lungen-Maschine wurde die Körpertemperatur auf 36 °C angehoben und es wurde angestrebt, die Parameter der Blutgasanalyse im Normbereich zu halten. Nach dem Entfernen der Kanülen wurde die Heparinwirkung durch Gabe von Protamin antagonisiert, wobei 1 ml Protamin 1000 IE Heparin neutralisiert.

Zum Thoraxverschluss wurden bei beiden Anästhesieformen 1 g Metamizol und 15 mg Piritramid verabreicht. Die Remifentanilinfusion wurde nach Ende der Hautnaht gestoppt. Für den Transport auf die Intensivstation wurde Propofol 2 mg/kg/h mittels Perfusor appliziert. Dort wurde die Sedierung mit Propofol bis zum Erreichen von Normothermie, Kreislaufstabilität und ausreichender Spontanatmung fortgesetzt. Weiterführende Analgesie beinhaltete Piritramid und Pethidin nach Bedarf.

Die Entwöhnung vom Beatmungsgerät sowie die Bestimmung des Zeitpunktes der Extubation erfolgten anhand klinischer Gesichtspunkte durch das Personal der Intensivstation. Die hämodynamischen Daten und die Werte der NIRS-Messung wurden bis zum darauf folgenden Tag aufgezeichnet.

2.4 Untersuchungsablauf

Eine Zusammenfassung des Untersuchungsablaufes findet sich in Tabelle 3.

Am Tag vor der Operation zum Messzeitpunkt T1 absolvierten alle Patienten neurokognitive und psychologische Tests (siehe Punkt 2.5.1-2.5.3), um die kognitive Ausgangslage zu bestimmen. Zusätzlich wurden den Patienten Blutproben zur Routinediagnostik und zur späteren Diagnostik in einem externen Labor entnommen (siehe Punkt 2.5.4).

Anhand der Patientenakte wurden folgende präoperative Daten dokumentiert:

- OP-Indikation
- Größe (cm) und Gewicht (kg)
- Begleiterkrankungen wie TIA oder PRIND, insulin- oder tablettspflichtiger Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz (kompensiert oder terminal berechnet mit der MDRD-Formel), COPD, pulmonale Hypertonie, pAVK, arterieller Bluthochdruck, chronisches Vorhofflimmern
- Body-Mass-Index (Körpergewicht [kg]:Körpergröße [cm²])
- Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
- Medikation mit β -Blockern, ACE-Hemmern, AT₁-Antagonisten, Ca²⁺-Antagonisten, Digitalispräparaten, Antiarrhythmika oder Insulin
- Laborchemische Parameter: Leukozyten, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten, Gerinnungsparameter Quick und PTT, Kalium, Kreatinin, Creatinkinase (Gesamt-CK und CK-MB), Troponin T und γ -GT

Die Messungen zu den Zeitpunkten T2-T8 wurden intraoperativ durchgeführt, Messzeitpunkt T9 erfolgte nach Aufnahme auf die Intensivstation. Weiterhin wurde die regionale cerebrale Sauerstoffsättigung (rScO₂) mittels der Nahinfrarotspektroskopie kontinuierlich gemessen. Diese Messwerte wurden unkenntlich gemacht, so dass die Interventionen des Anästhesisten nicht von den Werten beeinflusst werden konnten. Die

Messwerte wurden auf einer externen Diskette gespeichert und erst nach Beendigung der Untersuchung ausgewertet.

Anhand des Anästhesieprotokolls wurde nach der Operation eine intraoperative Zusammenfassung erstellt. Dokumentiert wurde dabei die Operationsdauer, die Bypassdauer an der Herz-Lungen-Maschine, die Aortenklemmzeit, die Gesamtdosis von Anästhetika und kreislaufwirksamen Medikamenten sowie Insulin, die Volumenzufuhr mittels kristalliner und kolloidaler Infusionen sowie Erythrozyten- oder Plasmakonzentraten und die Gesamt-Urinausscheidung. Ebenso wurden anhand der Intensivstationsprotokolle Messwerte der Bilanz, des Metabolismus, der Oxygenierung und der Hämodynamik erfasst. Zusätzlich wurden die medikamentöse Kreislaufunterstützung, Komplikationen wie Re-Thorakotomie, Apoplex, postoperatives Nierenversagen oder Durchgangssyndrom, mechanische Kreislaufunterstützung mittels intraaortaler Ballonpumpe (IABP) oder Nierenersatztherapie sowie die Extubations- und Verlegungszeit in Stunden nach Aufnahme und die maximale Körpertemperatur dokumentiert.

Die Messungen zu den Zeitpunkten T9a bis T12 wurden postoperativ durchgeführt. Zu diesen Zeitpunkten wurden den Patienten erneut Blutproben entnommen. Die Auswahl der Parameter ist unter Punkt 2.5.4 aufgeführt. Weiterhin wurden die Patienten gebeten, zu den Messzeitpunkten T10, T11 und T12 an den neurokognitiven Tests und dem Befindlichkeitstest (siehe Punkt 2.5.1 und 2.5.2) teilzunehmen.

Tabelle 3: Schematische Darstellung des Untersuchungsablaufes

Messzeitpunkt	Zeitpunkt	Erhobene Parameter
T1	präoperativ	Kognitive Tests ⁽¹⁾ Befindlichkeitstest ⁽²⁾ Kontrollvariablen ⁽³⁾ Routinelabor ⁽⁴⁾ Spezielles Labor ⁽⁵⁾
T2	vor Anästhesieeinleitung	rScO ₂ , BIS Hämodynamik ⁽⁶⁾ BGA ⁽⁷⁾ , Körpertemperatur
T3	ca. 15' nach Anästhesieeinleitung	rScO ₂ , BIS Hämodynamik BGA, Körpertemperatur
T4	ca. 15' vor Beginn HLM	rScO ₂ , BIS Hämodynamik BGA, Körpertemperatur
T5	ca. 15' nach Beginn HLM	rScO ₂ , BIS Hämodynamik BGA, Körpertemperatur
T6	Beginn Wärmen an HLM	rScO ₂ , BIS Hämodynamik BGA, Körpertemperatur
T7	nach Wiedereröffnung der Aorta	rScO ₂ , BIS Hämodynamik BGA, Körpertemperatur
T8	15' nach Ende HLM	rScO ₂ , BIS Hämodynamik BGA, Körpertemperatur
	intraoperative Daten aus dem Anästhesieprotokoll	Operationsdauer, Bypass- und Klemmzeit Gesamtdosis Medikamente Volumenzufuhr Urinausscheidung
T9	nach Aufnahme ITS	rScO ₂ , BIS bis zur Extubation Hämodynamik BGA, Körpertemperatur
	postoperative Daten	Bilanz, Metabolisierung, Oxygenierung Hämodynamik Gesamtdosis Medikamente Extubationszeit max. Temperatur ICU Verlegungszeit nach ICU Besonderheiten
T9a	1. Tag postoperativ	Routinelabor Spezielles Labor
T10	2. Tag postoperativ	Kognitive Tests Befindlichkeitstest Routinelabor Spezielles Labor
T11	4. Tag postoperativ	Kognitive Tests Befindlichkeitstest Routinelabor Spezielles Labor
T12	6. Tag postoperativ	Kognitive Tests Befindlichkeitstest Routinelabor Spezielles Labor

⁽¹⁾: Kognitive Tests: AMT, FWT, ZVT, WL-N

⁽²⁾: Befindlichkeitstest: BSKE

⁽³⁾: Kontrollvariablen: SVF 48, HADS

⁽⁴⁾: Routinelabor: Leukozyten, CRP, Troponin T, Gesamt-CK, CK-MB, Kreatinin

⁽⁵⁾: Spezielles Labor: NSE, S100-β, Cystatin C, NGAL, NTproBNP, hsTnT

⁽⁶⁾: Hämodynamik: MAP, Hf, ZVD, SzvO₂, ggfs. PAP, SöO₂, HZV, CI

⁽⁷⁾: BGA: pH, paO₂, pCO₂, SaO₂, Bic, BE, Hb, Hkt, BZ, Lactat, Na, K

2.5 Untersuchungsverfahren

2.5.1 Neurokognitive Tests

Die Patienten nahmen zu festgelegten Zeitpunkten an verschiedenen neurokognitiven Tests teil. Diese Tests wurden am Tag vor der geplanten Operation und am 2., 4. und 6. Tag nach der Operation durchgeführt. Zu jedem Messzeitpunkt wurden soweit vorhanden Parallelversionen verwendet, um Übungseffekte zu vermeiden.

Die Auswahl der Tests erfolgte nach Empfehlung der Consensus conference on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery von 1995 zur Untersuchung von kognitiven Defiziten nach herzchirurgischen Eingriffen [44].

Folgende Tests wurden verwendet und sind im Anhang beigefügt:

- Abbreviated Mental Test (AMT, Folstein et al., 1975)
- Farb-Wort-Test des Nürnberger-Alters-Inventars (FWT von Oswald und Fleischmann, 1995)
- Zahlenverbindungstest des Nürnberger-Alters-Inventars (ZVT von Oswald und Fleischmann, 1995)
- Wortlistenniveautest (WL-N)

2.5.1.1 Abbreviated Mental Test

Der Abbreviated Mental Test besteht aus 10 alltagsbezogenen Fragen, die als Screeningtest Hinweise auf eine Demenz geben können [45, 46]. Jede richtige Antwort wurde mit einem Punkt bewertet, als Gesamtpunktzahl konnten somit insgesamt 10 Punkte erreicht werden.

2.5.1.2 Farb-Wort-Test

Der Farb-Wort-Test leitet sich von der Urfassung des Stroop-Tests ab (Stroop, 1935) und beinhaltet 2 DIN-A4 Testtafeln. Auf der ersten Tafel sind rechteckige Farbbalken in den Grundfarben rot, grün, gelb und blau abgebildet, die der Patient möglichst fehlerfrei benennen musste. Dabei wurde die benötigte Zeit gemessen und dokumentiert. Im zweiten Teil wurde die sogenannte Interferenzbedingung getestet. Auf der Tafel befinden sich Farbwörter in den Grundfarben rot, grün, gelb und blau, wobei das Farbwort nicht mit der Druckfarbe übereinstimmt. Der Patient wurde aufgefordert, die Farbe zu benennen, in der das Wort gedruckt ist. War das Wort ‚blau‘ also ‚gelb‘ gedruckt, so war ‚gelb‘ die richtige Antwort. Für die Auswertung wurden wiederum die Fehleranzahl und die benötigte Zeit dokumentiert.

2.5.1.3 Zahlenverbindungstest

Beim Zahlenverbindungstest des Nürnberger-Alters-Inventar waren Fehleranzahl und Ausführungszeit von Bedeutung, um Aufschluss über das allgemeine kognitive Leistungstempo zu bekommen. Den Patienten wurden 2 Zahlenmatrizen nacheinander vorgelegt. Der erste Durchgang diente dabei zur Einübung. Danach sollten beim eigentlichen Zahlenverbindungstest 30 Zahlen möglichst rasch in korrekter Reihenfolge aufsteigend von 1-30 mit einem Stift verbunden werden. Um Lerneffekte zu reduzieren, gab es unterschiedliche Versionen zu den verschiedenen Messzeitpunkten.

2.5.1.4 Wortlistenniveautest

Der Wortlistentest wurde zur Überprüfung der Kurzzeit-Merkfähigkeit verwendet. Dabei wurden dem Patienten 9 Substantive einzeln auf einer Karte präsentiert und laut vorgelesen (pro Item etwa 3 Sekunden). Es sollten so viele Wörter wie möglich ohne Zeitlimit in beliebiger Reihenfolge reproduziert werden. In die Auswertung ging die Anzahl richtig reproduzierter Wörter ein.

2.5.2 Befindlichkeitsskalierung

Zusätzlich zu den neurokognitiven Tests wurden die Patienten zu den Messzeitpunkten T1, T10, T11 und T12 darum gebeten, einen Fragebogen zur Befindlichkeitsüberprüfung auszufüllen, da die Befindlichkeit Einfluss auf die Ausführung von kognitiven Tests haben kann [44]. Dabei verwendeten wir die Befindlichkeitsskalierung anhand von Kategorien und Eigenschaftswörtern (BSKE nach Janke, Erdmann und Hüppe, 1999). Die BSKE ist ein mehrdimensionales Beurteilungsverfahren, bei dem das emotionale und somatische Befinden durch Kategorien und Eigenschaftswörter erfasst wird. Dieser Test besteht aus 24 Skalenebenen. Diese Skalen lassen sich zu 8 Subtestebenen und 2 Befindenswerten (positives oder negatives Befinden) zusammenfassen. Die Patienten beschreiben anhand von 24 Begriffen ihre momentane psychische Befindlichkeit. Dabei bestehen die Skalenebenen jeweils aus einem Substantiv und zwei zugeordneten Adjektiven (Beispiel: Gefühl der inneren Erregtheit z.B. aufgeregt, erregt). Es gibt sieben Antwortmöglichkeiten, die von 0=gar nicht bis 6=sehr stark reichen.

Der Fragebogen ist im Anhang auf den Seiten 96-99 abgebildet, die genaue Zuordnung der Items zu den Suchtests und den Bereichen findet sich in der folgenden Tabelle.

Tabelle 4: Skalen, Subtests und Bereichsebenen der Befindlichkeitsskalierung

Skalenebene	Items	Subtestebene	Bereichsebene	
Entspantheit	10	Ausgeglichenheit	Positives Befinden	
Selbstsicherheit	15	Gehobene Stimmung		
Seelisches Wohlbefinden	2			
Freude	13			
Gehobene Stimmung	20	Aktiviertheit		
Leistungsbezogene Aktivität	8			
Wachheit	12			
Konzentriertheit	21			
Innere Erregtheit	1	Erregtheit	Negatives Befinden	
Körperliche Erregtheit	6	Gereiztheit		
Empfindlichkeit	9			
Aggressivität	7			
Missstimmung	11	Ängstlichkeit/Traurigkeit		
Feindseligkeit	16			
Ärger	18			
Ängstlichkeit	5			
Traurigkeit	14	Desaktiviertheit		
Energielosigkeit	3			
Benommenheit	17			
Müdigkeit	19			
Kontaktfreudigkeit	4	Extra/Introversion		
Introvertiertheit	22			
Verträumtheit	24			
Körperliches Unwohlsein	23			

2.5.3 Kontrollvariablen von Persönlichkeitsmerkmalen

Persönlichkeitsmerkmale, die das Verhalten in Belastungssituationen zeigen, wurden als Kontrollvariablen mit erfasst. Außerdem wurden die Merkmale Angst und Depression gemessen, da diese Eigenschaften die aktuelle Leistungsfähigkeit und die Erholungsfähigkeit nach Operationen beeinflussen können [47, 48]. Dazu wurden der Stressverarbeitungsbogen SVF 48 (Janke und Erdmann) sowie die deutsche Version der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS-D) ausgewählt. Zusätzlich wurden die Patienten gebeten, einen Personalfragebogen auszufüllen, mit dem Alter, Geschlecht, Anzahl der vorherigen Krankenhausaufenthalte, Schulbildung, Anzahl der Voroperationen, Einschätzung der bevorstehenden Operation sowie Nikotin- und Alkoholkonsum erfragt wurden. Die beschriebenen Verfahren befinden sich im Anhang.

2.5.3.1 Stressverarbeitungsbogen SVF 48

Der SVF 48 ist ein Stressverarbeitungsfragebogen, der die Bewältigungs- bzw. Verarbeitungsmaßnahmen in belastenden Situationen erfasst. Dieser Test umfasst eine Reihe von möglichen Reaktionen, die man zeigen kann, wenn man durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt, innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden ist. Für 48 Aussagen stehen jeweils 5 Antwortmöglichkeiten (0=gar nicht, 1=kaum, 2=möglicherweise, 3=wahrscheinlich, 4=sehr wahrscheinlich) zur Verfügung. Zur Auswertung lassen sich die 48 Items zu 8 Subtestbezeichnungen und 2 Strategien zusammenfassen. Zur stressreduzierenden Strategie werden die Subtests Bagatellisierung, Ablenkung, Situationskontrolle und positive Selbstinstruktion gezählt. Soziales Unterstützungsbedürfnis, Fluchttendenz, gedankliche Weiterbeschäftigung und Resignation zählen zu den stressverstärkenden Strategien.

2.5.3.2 Hospital Anxiety and Depression Scale

Entwickelt wurde der HADS in einer englischen Version von Zigmond and Snaith (1983). Herrmann et al. (1994, 1997) passten die Version an deutsche Verhältnisse an. Der HADS-D wurde gezielt für den Einsatz bei körperlich Kranken entwickelt und wird als

Fragebogen für die Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität verwendet [49]. Er besteht aus 14 Items mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten (0-3), aus denen eine Angst- und Depressivitäts-Subskala gebildet werden kann. Dabei sollen die Fragen so beantwortet werden, wie die Aussage für den Patienten in der vergangenen Woche am ehesten zutrif. Für die Auswertung gibt es normierte Cutoff Werte. Diese ermöglichen eine grobe Einteilung der Patienten in einen unauffälligen (0-7), suspekten (8-10) und auffälligen Bereich (>10).

2.5.4 Laborchemische Parameter

Zu den Messzeitpunkten T1, T9a, T10, T11 und T12 wurden den Patienten Blutproben entnommen. Die Routineparameter (Leukozytenwert, Gesamt-CK, CK-MB, Troponin I, Kreatinin und CRP) wurden im Zentrallabor des Universitätsklinikums Lübeck bestimmt. Für die Spezialuntersuchungen wurden zusätzlich ein Serum- und ein EDTA-Röhrchen entnommen. Die Proben wurden bei 3600 U/min für 10 min zentrifugiert, anschließend auf 4 Kryo-Röhrchen verteilt und bei -80 °C schockgefroren. Diese Proben wurden gesammelt und nach Abschluss der Untersuchungen an ein externes Labor (Roche Diagnostics, Mannheim) zur Analyse versandt. Dort wurden folgende Parameter bestimmt:

- Neuronenspezifische Enolase (NSE)
- S100- β
- Cystatin C
- Neutrophil-Gelatinase associated Lipocalin (NGAL)
- N-terminales pro brain natriuretic peptide (NTproBNP)
- High sensitive Troponin T (hsTnT)

2.5.4.1 Neuronenspezifische Enolase

Die Enolase ist ein Enzym im Glukosestoffwechsel und katalysiert innerhalb der Glykolyse 2-Phosphoglycerat zu Phosphoenolpyruvat. Das Enzym besteht als Dimer aus 2 von 3 Untereinheiten (α , β , γ), so dass 5 mögliche Kombinationen mit unterschiedlichen immunologischen, biochemischen und organspezifischen Eigenschaften entstehen können. Bei der neuronenspezifischen Enolase (NSE) handelt es sich um die $\gamma\gamma$ -Isoform, welche in Neuronen und neuroektodermalem Gewebe vorkommt. Sind diese Strukturen geschädigt, kommt es zu einem Übertritt der NSE in die Extrazellularflüssigkeit. Somit kann die NSE als biochemischer Marker für neuronale Zellschädigungen verwendet werden [50], Aufschluss über einen quantitativen neuronalen Zellschaden geben und als Prognosefaktor zur Verlaufskontrolle bei größeren Hirnschäden eingesetzt werden [51]. Weiterhin dient

die NSE als Tumormarker zur Verlaufs- und Rezidivkontrolle bei Neuroblastomen. Nach Rasmussen et al. kann die NSE auch als Marker für die frühe neurokognitive Dysfunktion verwendet werden, da es eine Korrelation zwischen der NSE-Serumkonzentration und der kognitiven Dysfunktion gibt [52, 53].

2.5.4.2 S100- β

S100 Proteine zählen zur Familie der kalziumbindenden Proteine und bestehen als Dimer aus zwei isomeren Untereinheiten ($\alpha\alpha$, $\alpha\beta$, $\beta\beta$). Dabei kommt das S100- β -Protein hauptsächlich in astroglialen Zellen des ZNS vor, in geringerem Umfang auch in den Schwannschen Zellen des peripheren Nervensystems, Chondrozyten, Adipozyten und Langerhanszellen. Eine S100- β Erhöhung gibt Auskunft über eine mögliche cerebrale Schädigung. Besonders nach herzchirurgischen Eingriffen kann die postoperative Serumkonzentration von NSE und S100- β einen Prognosefaktor für den späteren neurologischen Verlauf darstellen [54].

2.5.4.3 Cystatin C

Cystatin C, ein kationisches Polypeptid, kann aufgrund seiner freien glomerulären Filtration und der konstanten Bildungsrate als endogener Marker der glomerulären Filtrationsrate (GFR) verwendet werden. Cystatin C ist unabhängig von verschiedenen Einflussfaktoren wie ethnischer Zugehörigkeit, Alter, Geschlecht und Muskelmasse und hat im Vergleich zu Kreatinin eine höhere diagnostische Spezifität zur Abgrenzung einer normalen GFR [55]. Besonders bei Personen mit einer geringen Einschränkung der GFR zwischen 60-90 ml/min/1.73m² ist das vorteilhaft [56].

2.5.4.4 Neutrophil-Gelatinase associated Lipocalin

Neutrophil-Gelatinase associated Lipocalin (NGAL) ist ein Protein, welches in der Niere im dicken aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife und dem Sammelrohr gefunden wird. Verschiedene aktuelle Arbeiten deuten darauf hin, dass NGAL als diagnostischer und prognostischer Faktor für akutes Nierenversagen eingesetzt werden kann [57]. Einige Untersuchungen legen dabei nahe, dass dieser Parameter nach einer

akuten Nierenschädigung rascher ansteigt [58] und somit sensitiver und spezifischer ist als herkömmliche Parameter der Nierenfunktion. Was die herzchirurgischen Patienten betrifft, sind die Ergebnisse allerdings widersprüchlich [59].

2.5.4.5 N-terminales pro brain natriuretic peptide

NTproBNP ist ein biologisch inaktives Abbauprodukt des Hormons BNP. BNP wird konstitutiv in geringen Mengen im gesunden Herzgewebe sowohl im Vorhof als auch im Ventrikelmyokard produziert und bei Myokardhypertrophie, Volumen- und/oder Druckbelastung des Herzens vermehrt freigesetzt. Nach der Freisetzung wird es in aktives BNP und das N-terminale Fragment NTproBNP gespalten. Beide Marker werden zum Ausschluss, zur Diagnosestellung und zur Therapieüberwachung der Herzinsuffizienz bestimmt. Dabei sind die Marker proportional zum Schweregrad der Funktionseinschränkung erhöht und können auch als Outcomeparameter nach kardiochirurgischen Eingriffen verwendet werden. Erhöhte Werte gehen mit einer höheren Mortalitätsrate und einem verlängerten Krankenhausaufenthalt einher [60].

2.5.4.6 High sensitive Troponin T

Der positive Nachweis von kardialem Troponin spricht für eine Herzmuskelschädigung. Im Gegensatz zur herkömmlichen Troponin T-Bestimmung ist die hsTnT-Bestimmung sensitiver und verspricht ein früheres Erkennen von kardialen Ischämien beim akuten Myokardinfarkt [61]. Durch die Bestimmung des hochsensitiven Troponins im niedrigeren Konzentrationsbereich gehen erhöhte Werte nicht zwingend mit einer akuten Ischämie des Herzmuskels einher, sondern können auch durch andere Ursachen einer myokardialen Schädigung wie Herzinsuffizienz, Myokarditis, Lungenembolie oder auch Sepsis hervorgerufen werden [62]. Ebenso haben erhöhte Werte einen prognostischen Wert bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz [63].

2.5.5 Cerebrale Oxygenierung

In der vorliegenden Studie wurde zur nicht-invasiven Messung der transkraniellen cerebralen Oxygenierung die Methode der Nahinfrarotspektroskopie verwendet. Dieses Messverfahren wurde erstmals 1977 von Jöbsis beschrieben und basiert auf dem Prinzip der Transmission und Absorption von Licht aufgrund des unterschiedlichen Absorptionsspektrums von oxygeniertem und desoxygeniertem Hämoglobin [64]. Die beiden Messelektroden wurden nach Herstellerangabe auf der Stirn der Patienten platziert. Die Messung der regionalen cerebralen Sauerstoffsättigung (rScO₂) der linken und der rechten Hirnhemisphäre wurde vor der Anästhesieeinleitung bei Raumluft (FiO₂ 21%) begonnen. Der dabei ermittelte Wert wurde als Baseline verwendet. Die Messungen wurden während des gesamten operativen Eingriffs und postoperativ bis zum folgenden Tag nach der Operation fortgeführt. Werte unter 50% des absoluten Werts wurden als Entsättigung definiert. Die Untersucher hatten erst nach Beendigung der Studie Zugriff zu den Daten der NIRS-Messung.

2.6 Auswertung und Statistik

Die statistische Datenauswertung erfolgte mit der Software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS[®]) und dem Statistikprogramm MedCalc 11.0.

Die erhobenen Daten wurden, soweit nicht anders angegeben, als Mittelwerte mit Standardabweichung angegeben. Zur Auswahl der statistischen Tests wurden die Daten initial mittels Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung untersucht. Bei Normalverteilung erfolgte die Auswertung der Parameter durch den T-Test. Gab es keine Normalverteilung, wurde der Chi-Square-Test bei nominalen oder ordinalen Variablen verwendet, während der Mann-Whitney-U-Test bei stetigen Variablen eingesetzt wurde. Als signifikant wurden p-Werte <0,05 betrachtet.

Eine α -Adjustierung erfolgte nicht, so dass die erhobenen Befunde als deskriptiv und Hypothesengenerierend verstanden werden müssen.

3. Ergebnisse

3.1 Beschreibung der Gesamtstichprobe

153 Patienten erfüllten während des Untersuchungszeitraums die Einschlusskriterien. Davon lehnten 25 Patienten die Studienteilnahme nach Aufklärung ab, so dass insgesamt 128 Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Es wurden jeweils 64 Patienten anhand einer Randomisierungsliste der Sevofluran- bzw. Propofolgruppe zugeordnet. Letztendlich gingen die Daten von 60 Patienten aus der Propofolgruppe und von 57 Patienten aus der Sevoflurangruppe in die Auswertung der Studie ein. Abbildung 3 stellt die Gesamtstichprobe nochmals dar.

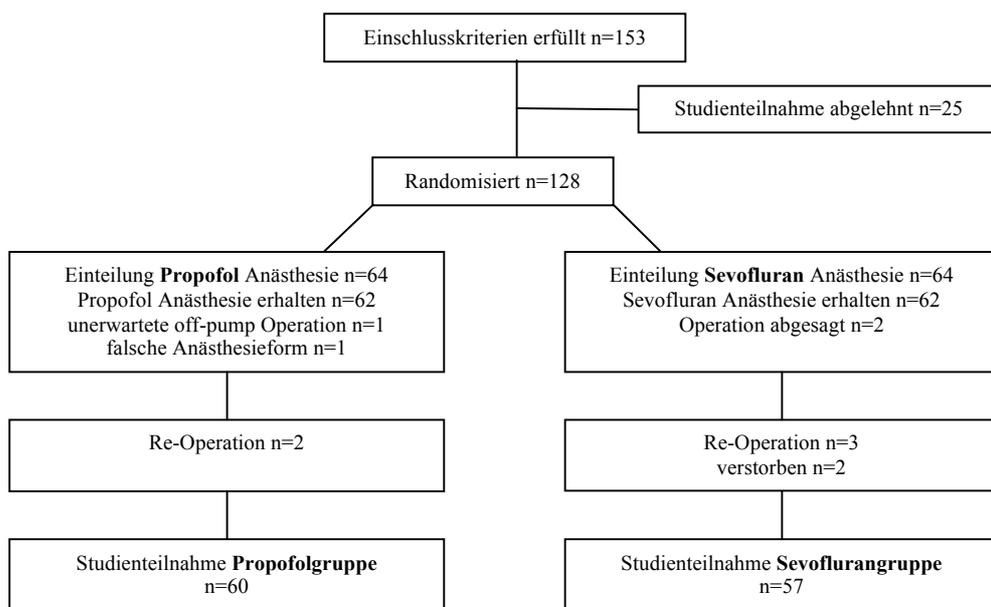


Abbildung 3: Beschreibung der Gesamtstichprobe

3.2 Vergleich der präoperativen Ausgangslage

3.2.1 Soziodemographische Merkmale

Im Vergleich der soziodemographischen Merkmale unterschieden sich beide Gruppen hinsichtlich Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Geschlecht nicht. Der Bildungsstatus, der Alkohol- und der Nikotinkonsum wurden anhand eines Fragebogens erfasst. Auch hier ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 5: Soziodemographische Merkmale und Gruppenvergleich

	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
Alter (Jahre)	63,9 ± 8,7	64,8 ± 8,6	0,587 ^a
Größe (cm)	171,7 ± 9,0	171,8 ± 8,2	0,921 ^a
Gewicht (kg)	85,5 ± 15,3	81,8 ± 13,1	0,165 ^a
Geschlecht			0,559 ^b
♂	n=45 (75%)	n=39 (68,9%)	
♀	n=15 (25%)	n=18 (31,6%)	
Schulabschluss			0,308 ^b
kein Schulabschluss	n=1 (1,9%)	n=3 (6%)	
Hauptschulabschluss	n=26 (50%)	n=27 (54%)	
Mittlere Reife	n=15 (28,9%)	n=10 (20%)	
Fachabitur	n=0	n=0	
Abitur	n=0	n=3 (6%)	
Fachhochschulabschluss	n=4 (7,7%)	n=4 (8%)	
Hochschulabschluss	n=6 (11,5%)	n=3 (6%)	
Alkoholkonsum			0,914 ^b
nie	n=10 (17,2%)	n=10 (18,2%)	
selten	n=24 (41,4%)	n=24 (43,6%)	
manchmal	n=22 (37,9%)	n=18 (32,7%)	
regelmäßig	n=2 (3,4%)	n=3 (5,5%)	
Nikotinkonsum			0,859 ^b
nie	n=50 (86,2%)	n=47 (85,5%)	
selten	n=0	n=0	
manchmal	n=3 (5,2%)	n=2 (3,6%)	
regelmäßig	n=5 (8,6%)	n=6 (10,9%)	

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a: t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.2.2 Vorerkrankungen und Medikamenteneinnahme

Anhand der Patientenakte wurden am Tag vor der Operation bestehende Vorerkrankungen und die häusliche Medikation dokumentiert. Die Gruppen waren in diesen Variablen gut miteinander vergleichbar. Die mittels Laevokardiogramm oder Echokardiographie

bestimmte linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigte in beiden Gruppen keinen signifikanten Unterschied. Je höher der EuroScore, desto höher ist das operative Risiko. Beide Gruppen lagen im mittleren Risikobereich und unterschieden sich nicht signifikant [65].

Tabelle 6: Präoperative Parameter und Gruppenvergleich

	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
Vorerkrankung			
Diabetes mellitus	n=14 (23,3%)	n=15 (26,3%)	0,397 ^b
Niereninsuffizienz	n=24 (40%)	n=28 (49,1%)	0,210 ^b
COPD	n=3 (5%)	n=3 (5,3%)	0,636 ^b
pAVK	n=7 (11,7%)	n=3 (5,3%)	0,324 ^b
Vorhofflimmern	n=9 (15%)	n=5 (8,8%)	0,452 ^b
Arterieller Hypertonus	n=49 (81,7%)	n=42 (73,7%)	0,415 ^b
Adipositas	n=24 (40%)	n=15 (26,3%)	0,170 ^b
Ejektionsfraktion (%)	64,1 ± 13,6	60,8 ± 14,1	0,261 ^a
EuroScore	3,5 ± 2,6	4,2 ± 3,3	0,195 ^a
Medikamenteneinnahme			
β-Blocker	n=44 (73,3%)	n=44 (77,2%)	0,788 ^b
ACE-Hemmer	n=45 (75%)	n=42 (73,7%)	0,830 ^b
Ca ²⁺ -Antagonisten	n=14 (23,3%)	n=7 (12,3%)	0,203 ^b
Digitalisglykoside	n=3 (5%)	n=6 (10,5%)	0,439 ^b
Antiarrhythmika	n=1 (1,6%)	n=3 (5,3%)	0,562 ^b
Insulin	n=6 (10%)	n=9 (15,8%)	0,510 ^b

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a: t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.2.3 Kognitive und psychische Ausgangslage

Zur Bestimmung der kognitiven Ausgangslage wurden die 4 Testverfahren Abbreviated Mental Test, Farb-Wort-Test, Zahlenverbindungstest und Wortlisteniveauautest verwendet. Es ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Propofol- und der Sevoflurangruppe. Die Propofolgruppe zeigte in der statistischen Auswertung der Befindlichkeitsskalierung in der Subtestebene „Ausgeglichenheit“ einen signifikant höheren Punktwert als die Sevoflurangruppe. In den anderen Subtestebenen unterschieden sich die Gruppen nicht. Im Stressverarbeitungstest SVF 48 zeigten die Patienten beider Gruppen zum Messzeitpunkt T1 keinen Unterschied. Ebenso fanden sich in der Auswertung der HADS bei der Erfassung der Subtestebenen Angst und Depression keine rechnerischen Unterschiede zwischen der Propofol- und der Sevoflurangruppe.

Tabelle 7: Kognitive und psychische Ausgangslage und Gruppenvergleich

Test	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
AMT	8,5 ± 1,0	8,7 ± 0,9	0,356 ^a
FWT (s)	53,3 ± 17,0	50,1 ± 15,0	0,299 ^a
ZVT (s)	37,4 ± 19,5	33,7 ± 14,2	0,253 ^a
WL-N	5,4 ± 1,3	5,2 ± 1,3	0,495 ^a
BSKE			
Ausgeglichenheit	3,2 ± 0,9	2,8 ± 1,2	0,032 ^{a(*)}
gehobene Stimmung	3,0 ± 1,0	2,7 ± 1,3	0,341 ^a
Aktiviertheit	3,5 ± 0,9	3,4 ± 1,1	0,295 ^a
Erregtheit	2,4 ± 1,1	2,4 ± 1,2	0,739 ^a
Gereiztheit	0,8 ± 0,9	0,7 ± 0,8	0,668 ^a
Ängstlichkeit/Traurigkeit	2,1 ± 1,2	2,3 ± 1,5	0,419 ^a
Deaktiviertheit	1,5 ± 1,0	1,5 ± 1,1	0,934 ^a
positives Befinden	3,2 ± 0,8	3,0 ± 1,1	0,115 ^a
negatives Befinden	1,7 ± 0,8	1,7 ± 0,9	0,829 ^a
SVF 48			
Bagatellisierung	2,2 ± 0,7	2,0 ± 0,7	0,126 ^a
Ablenkung	2,1 ± 0,8	2,0 ± 0,7	0,445 ^a
Situationskontrolle	2,9 ± 0,7	2,7 ± 0,7	0,099 ^a
positive Selbstinstruktion	3,0 ± 0,7	3,0 ± 0,7	0,978 ^a
soz. Unterstützungsbedürfnis	2,0 ± 0,9	1,8 ± 0,9	0,244 ^a
Fluchttendenz	0,9 ± 0,5	1,1 ± 0,6	0,083 ^a
Gedankliche Weiterbeschäftigung	2,2 ± 0,9	2,0 ± 1,0	0,359 ^a
Resignation	1,0 ± 0,5	1,2 ± 0,6	0,112 ^a
HADS			
<u>Angst</u>			0,175 ^b
unauffällig	n=41 (36,6%)	n=40 (35,7%)	
suspekt	n=9 (8,0%)	n=11 (9,8%)	
auffällig	n=7 (6,3%)	n=4 (3,6%)	
<u>Depression</u>			0,285 ^b
unauffällig	n=53 (47,3%)	n=49 (43,8%)	
suspekt	n=3 (2,7%)	n=3 (2,7%)	
auffällig	n=1 (0,9%)	n=3 (2,7%)	

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a : t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)
- die Antwortskala der BSKE reichte von 0 (gar nicht) bis 6 (sehr stark)
- die Antwortskala des SVF 48 reichte von 0 (gar nicht) bis 4 (sehr wahrscheinlich)

3.2.4 Laborchemische Parameter

Hinsichtlich der präoperativ erhobenen laborchemischen Parameter gab es keine Unterschiede bei den Entzündungsparametern, den Markern der kardialen Funktion, der Nierenfunktion und der cerebralen Schädigung.

Tabelle 8: Präoperative laborchemische Parameter und Gruppenvergleich

Marker	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
Leukozyten (n/ μ l)	7778,4 \pm 2652,4	7631,6 \pm 1692,2	0,713 ^a
C-reaktives Protein (mg/l)	9,6 \pm 15,2	10,7 \pm 13,4	0,668 ^a
Troponin T (μ g/l)	0,04 \pm 0,15	0,06 \pm 0,25	0,765 ^a
Creatinkinase (U/l)	92,6 \pm 63,0	100,8 \pm 74,9	0,508 ^a
Creatinkinase-MB (U/l)	10,8 \pm 5,6	12,1 \pm 16,5	0,564 ^a
hs-Troponin (pg/ml)	45,7 \pm 139,6	50,9 \pm 197,4	0,758 ^c
NTproBNP (pg/ml)	675,3 \pm 1228,1	908,6 \pm 1613,3	0,396 ^c
Kreatinin (μ mol/l)	82,4 \pm 22,3	84,8 \pm 25,8	0,578 ^a
Cystatin C (mg/l)	1,2 \pm 0,25	1,3 \pm 0,50	0,645 ^c
N-GAL (ng/ml)	194,0 \pm 118,0	199,9 \pm 100,4	0,286 ^c
NSE (ng/ml)	10,7 \pm 4,4	10,7 \pm 3,8	0,960 ^c
S100- β (μ g/l)	0,07 \pm 0,03	0,07 \pm 0,04	0,518 ^c

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a : t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.3 Vergleich der intraoperativen Parameter

3.3.1 Operationszeit, Volumentherapie, Medikation

Beide Gruppen unterschieden sich nicht hinsichtlich der Art und der Dauer der Operation, der Volumentherapie und der intraoperativen Medikamentenapplikation. Signifikante Unterschiede ergaben sich hingegen in der Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der Dauer der Aortenklammzeit, diese waren in der Sevoflurangruppe länger. Die numerischen Werte werden in der folgenden Tabelle aufgelistet.

Tabelle 9: Intraoperative Parameter und Gruppenvergleich

		Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p	Gesamt
Operation	Art der Operation	Bypass-OP n=37 (61,7%) Klappen-OP n=11(18,3%) Kombination n=12 (20%)	Bypass-OP n=35 (61,4%) Klappen-OP n=8 (14,0%) Kombination n=14 (24,6%)	0,738 ^b	
Zeiten	Operationsdauer (min)	231 ± 59	248 ± 58	0,123 ^a	239 ± 59
	Dauer der extrakorporalen Zirkulation (min)	94 ± 24	113 ± 40	0,004 ^a (**)	103 ± 34
	Dauer der Aortenklammzeit (min)	77± 22	93 ± 37	0,005 ^a (**)	85 ± 31
Volumen therapie	Volumen kristallin (ml)	2100 ± 519	2125 ± 516	0,795 ^a	2112 ± 515
	Volumen kolloidal (ml)	792 ± 547	643 ± 493	0,127 ^a	720 ± 525
	Erythrozytenkonzentrate (ml)	250 ± 388	214 ± 318	0,590 ^a	233 ± 355
Medi kation	Remifentanyl (mg)	5,5 ± 2,2	4,9 ± 1,6	0,088 ^a	5,2 ± 1,9
	Noradrenalin (mg)	0,2 ± 0,5	0,4 ± 0,6	0,288 ^a	0,3 ± 0,6
	Dobutamin (mg)	14,2 ± 28,2	21,6 ± 26,1	0,149 ^a	17,8 ± 27,3
	Milrinon (mg)	0,25 ± 0,9	0,38 ± 1,4	0,569 ^a	0,30 ± 1,2
	Enoximon (mg)	2,8 ± 8,0	2,7 ± 7,4	0,914 ^a	2,8 ± 7,7
	Insulin (IE)	14,7 ± 15,7	17,2 ± 18,8	0,442 ^a	15,9 ± 17,2

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a : t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.3.2 Hämodynamische Parameter

3.3.2.1 Herzfrequenz

Abbildung 4 gibt den Verlauf der Herzfrequenz zu den verschiedenen Messzeitpunkten wieder. Signifikante Gruppenunterschiede wurden zu keinem Zeitpunkt gemessen.

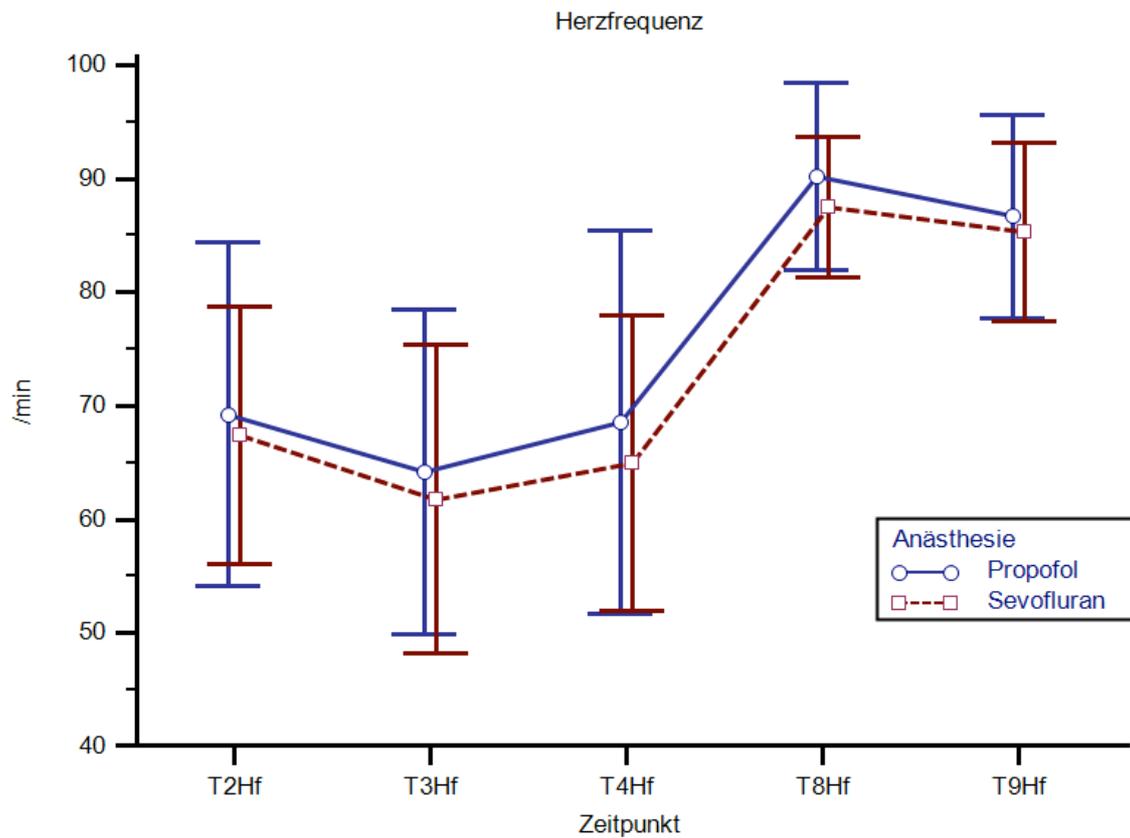


Abbildung 4: Herzfrequenz im intraoperativen Verlauf

3.3.2.2 Mittlerer arterieller Druck

Abbildung 5 zeigt den durchschnittlichen mittleren arteriellen Druck zu den verschiedenen Messzeitpunkten. Es gab zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede.

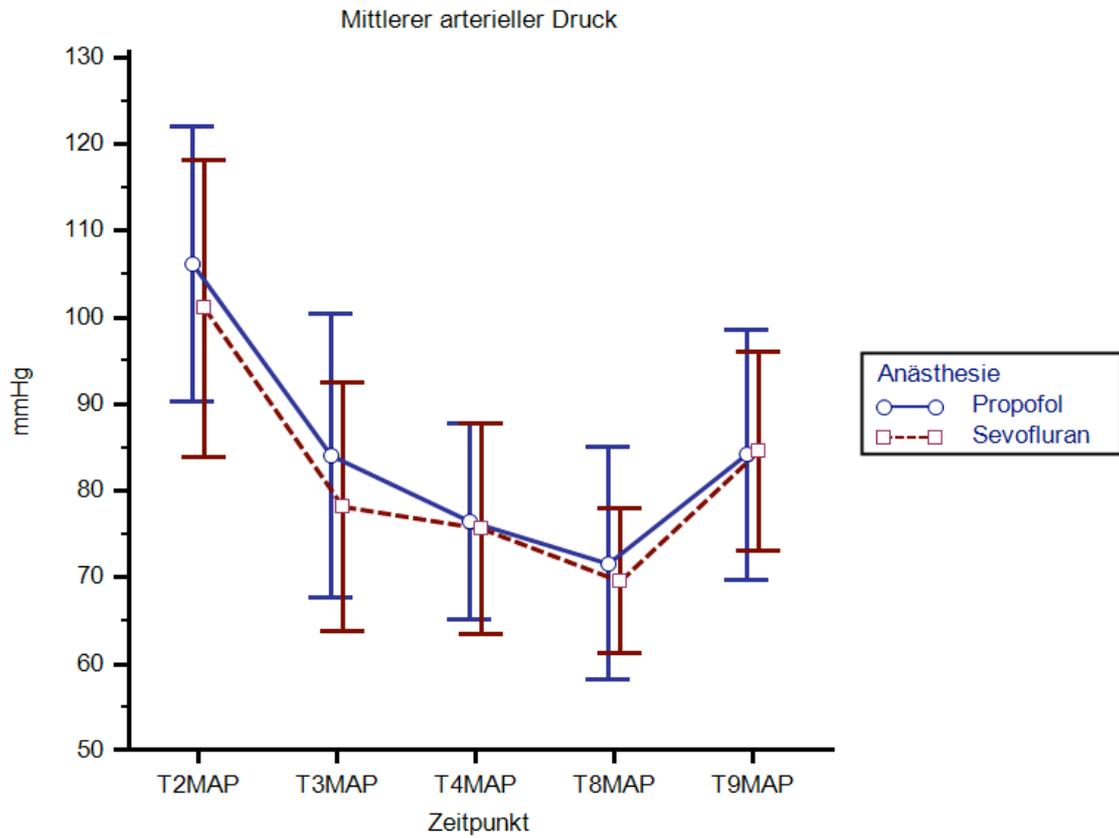


Abbildung 5: Mittlerer arterieller Druck im intraoperativen Verlauf

3.3.2.3 Arterielle Sauerstoffsättigung

Hinsichtlich der arteriellen Sauerstoffsättigung ergaben sich zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den Vergleichsgruppen.

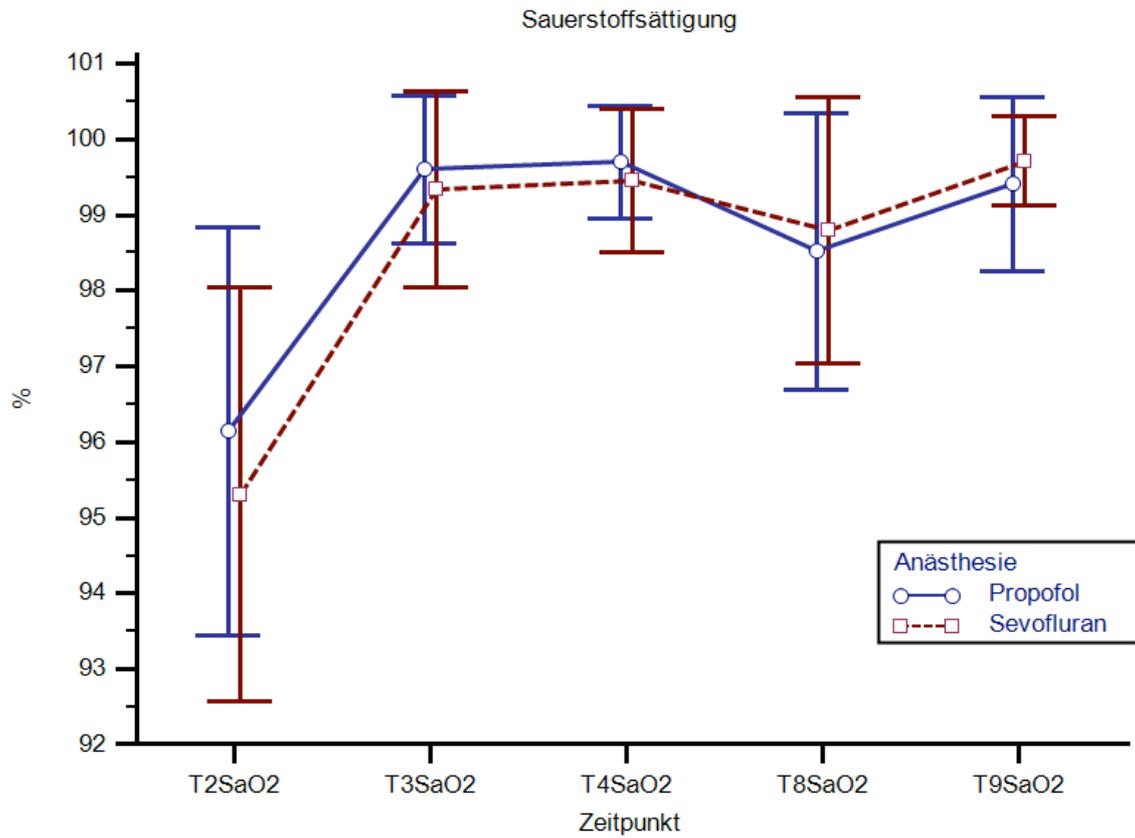


Abbildung 6: Arterielle Sauerstoffsättigung im intraoperativen Verlauf

3.3.2.4 Körpertemperatur

Die Durchschnittskörpertemperatur wird in Abbildung 7 graphisch dargestellt. Zu keinem Messzeitpunkt wurden signifikante Gruppenunterschiede gemessen.

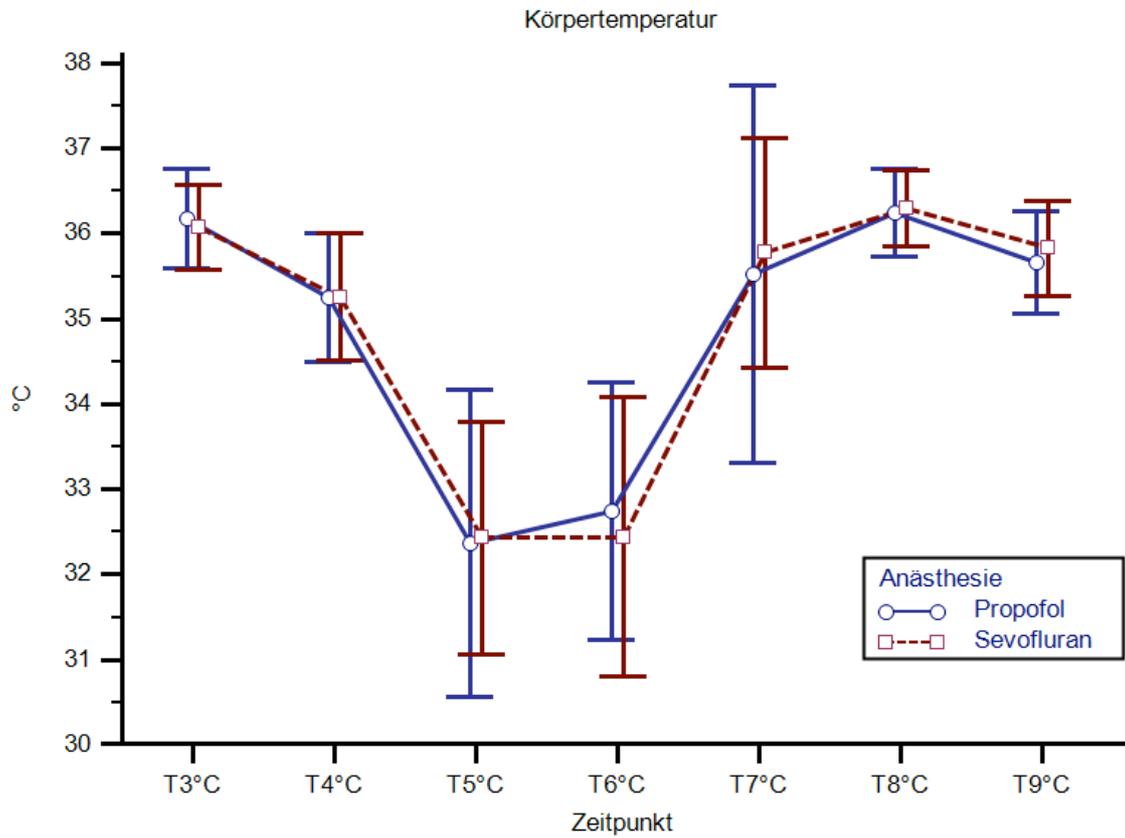


Abbildung 7: Körpertemperatur im intraoperativen Verlauf

3.3.3 Hämatologische Parameter

3.3.3.1 Hämoglobin

Abbildung 8 zeigt den Verlauf der Hämoglobinkonzentration im Gruppenmittelwert. Es gab zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede.

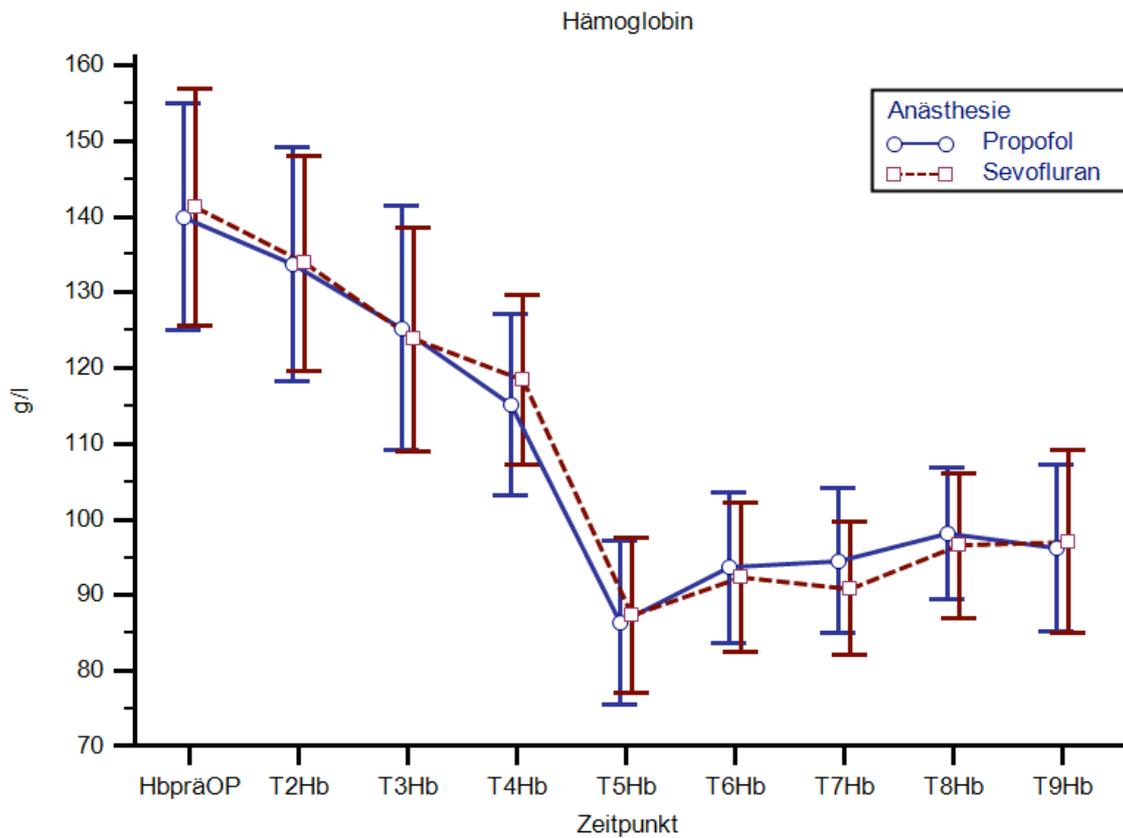


Abbildung 8: Hämoglobin im perioperativen Verlauf

3.3.3.2 Blutzucker

Die Verläufe der Blutzuckerwerte sind in Abbildung 9 dargestellt. Ein signifikanter Unterschied wurde zu keinem Messzeitpunkt berechnet.

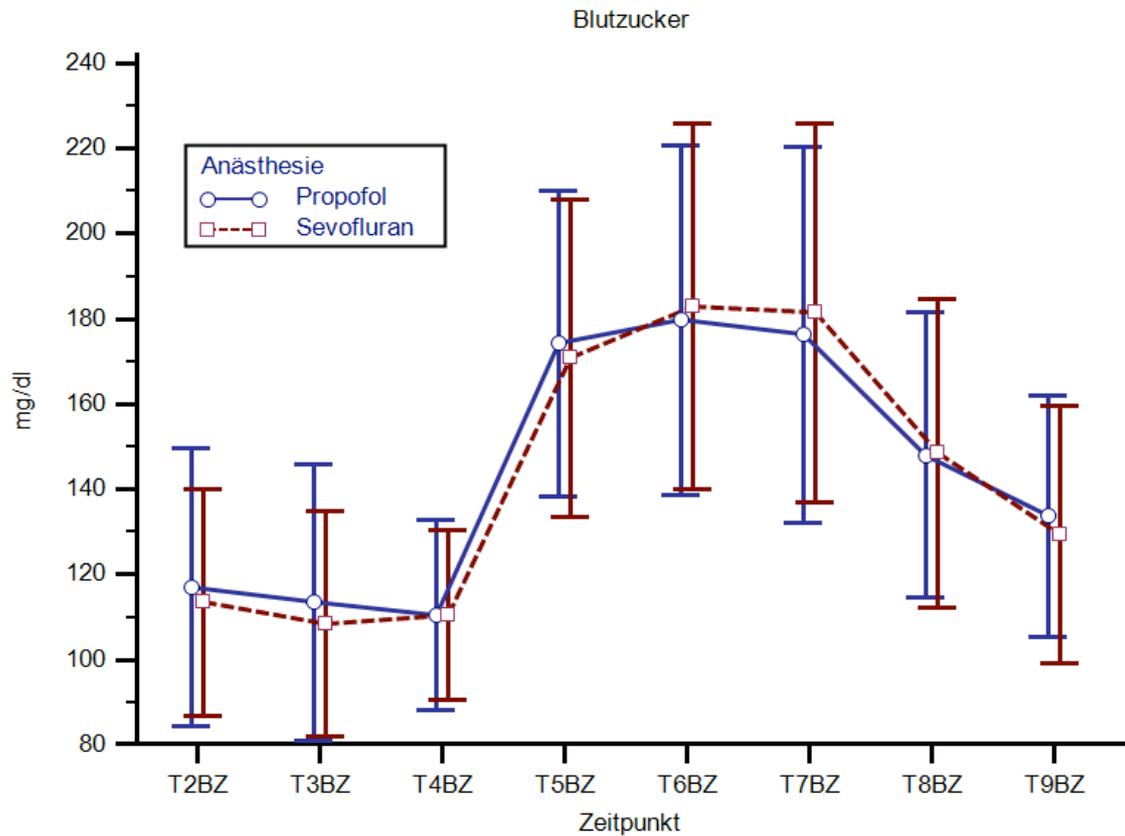


Abbildung 9: Blutzucker im intraoperativen Verlauf

3.3.4 Cerebrale Parameter

3.3.4.1 Bispektraler Index

Abbildung 10 gibt den Verlauf des bispektralen Index als Maß für die Narkosetiefe wieder. Zwischen den Gruppen bestanden zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede.

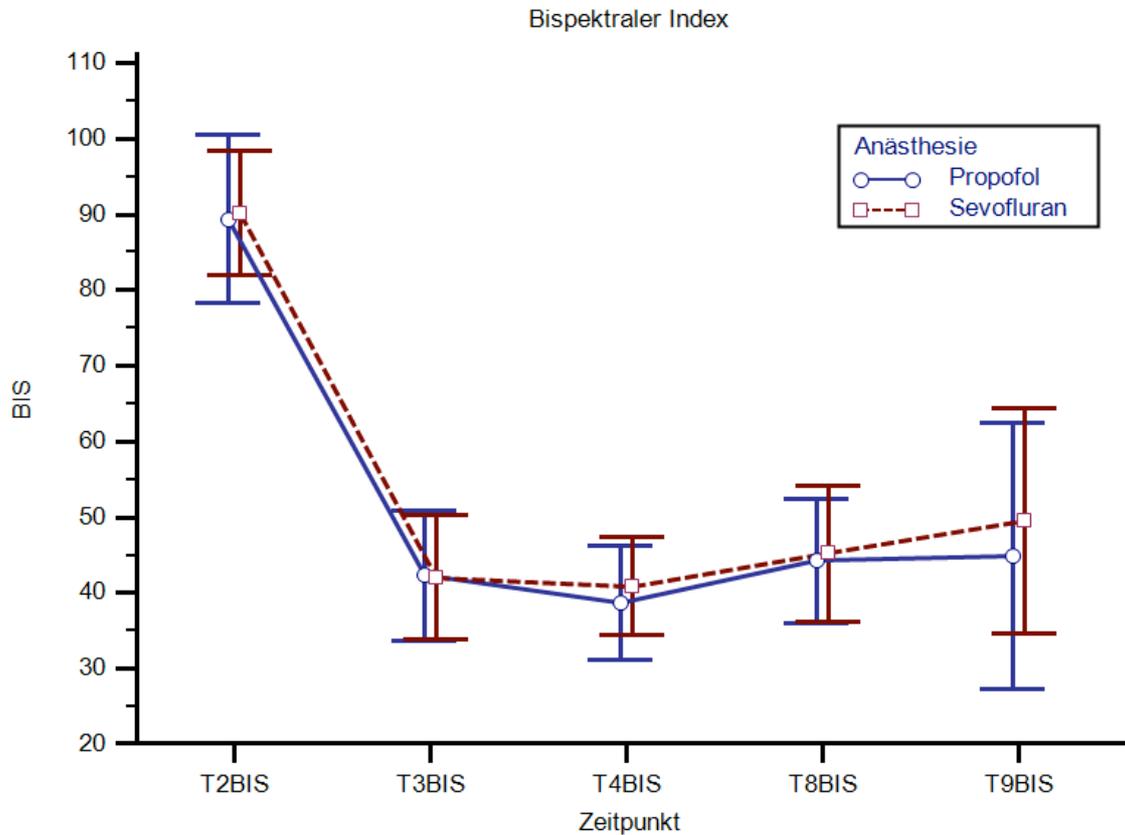


Abbildung 10: Bispektraler Index im intraoperativen Verlauf

3.3.4.2 Cerebrale Oxygenierung

Die nachfolgende Tabelle zeigt den Ausgangswert der cerebralen Sauerstoffsättigung und die Anzahl der entsättigten Patienten bezogen auf das Anästhesieverfahren. Der Cutoff Wert der Entsättigung wurde bei einem intraoperativen $rScO_2$ von $<50\%$ festgelegt. Es ergaben sich weder Unterschiede in der Ausgangssättigung noch in den weiteren intraoperativen Messungen.

Tabelle 10: Cerebrale Oxygenierung intraoperativ und Gruppenvergleich

	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
Ausgangssättigung $rScO_2$ (%)	$63,9 \pm 6,8$	$64,6 \pm 6,6$	0,557 ^a
$rScO_2 < 50\%$	n=14 (23,3%)	n=20 (35,1%)	0,246 ^b

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a: t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: $p < 0,05$, **: $p < 0,01$, ***: $p < 0,001$ (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.4 Vergleich der postoperativen Parameter

3.4.1 Vergleich der kognitiven Leistungsmerkmale

3.4.1.1 Vollständigkeit der kognitiven Tests

Aus unterschiedlichen Gründen konnten nicht alle Patienten die Testbatterie an jedem der angesetzten Messzeitpunkte bearbeiten, deshalb zeigt die folgende Tabelle die Vollständigkeit der Testteilnahme an den kognitiven Tests. Rechnerisch ergaben sich in Bezug auf die Vollständigkeit der kognitiven Tests keine Gruppenunterschiede.

Tabelle 11: Vollständigkeit der Testbearbeitung mit Begründung der Nicht-Teilnahme und Gruppenvergleich

Messzeitpunkt	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
T1 Testbatterie vollständig Patient konnte Testbatterie nicht bearbeiten Testdurchführung abgebrochen Patient wollte Testbatterie nicht bearbeiten Patient entlassen/verlegt Test fehlt	n=55 (91,7%) n=0 n=4 (6,7%) n=0 n=0 n=1 (1,7%)	n=56 (98,2%) n=0 n=0 n=0 n=0 n=1 (1,8%)	0,140 ^b
T10 Testbatterie vollständig Patient konnte Testbatterie nicht bearbeiten Testdurchführung abgebrochen Patient wollte Testbatterie nicht bearbeiten Patient entlassen/verlegt Test fehlt	n=28 (46,7%) n=7 (11,7%) n=12 (20%) n=12 (20%) n=0 n=1 (1,7%)	n=34 (59,6%) n=2 (3,5%) n=7 (12,3%) n=12 (21,1%) n=0 n=2 (3,5%)	0,467 ^b
T11 Testbatterie vollständig Patient konnte Testbatterie nicht bearbeiten Testdurchführung abgebrochen Patient wollte Testbatterie nicht bearbeiten Patient entlassen/verlegt Test fehlt	n=40 (66,7%) n=4 (6,7%) n=3 (5%) n=6 (10%) n=6 (10%) n=1 (1,7%)	n=43 (75,4%) n=1 (1,8%) n=2 (3,5%) n=1 (1,8%) n=8 (14,0%) n=2 (3,5%)	0,323 ^b
T12 Testbatterie vollständig Patient konnte Testbatterie nicht bearbeiten Testdurchführung abgebrochen Patient wollte Testbatterie nicht bearbeiten Patient entlassen/verlegt Test fehlt	n=18 (30%) n=2 (3,3%) n=5 (8,3%) n=2 (3,3%) n=31 (51,7%) n=2 (3,3%)	n=20 (35,1%) n=1 (1,8%) n=0 n=2 (3,5%) n=30 (52,6%) n=4 (7,0%)	0,264 ^b

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a : t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.4.1.2 Abbreviated Mental Test

Postoperativ erreichten die Patienten der Sevoflurangruppe zu allen Messzeitpunkten eine höhere Punktzahl als die Patienten der Propofolgruppe. Zu den Messzeitpunkten T11 und T12 konnten die Patienten der Sevoflurangruppe signifikant mehr richtige Antworten als die Patienten der Propofolgruppe geben. Am 6. postoperativen Tag konnten die Patienten der Sevoflurangruppe den Ausgangswert des Messzeitpunkts T1 übertreffen, während in der Propofolgruppe auch zum Messzeitpunkt T12 der Ausgangswert nicht erreicht wurde.

Tabelle 12: Abbreviated Mental Test postoperativ und Gruppenvergleich

Test	Messzeitpunkt	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
AMT	T10	7,9 ± 1,4	8,2 ± 1,1	0,240 ^a
	T11	8,3 ± 1,2	8,7 ± 0,9	0,039 ^a (*)
	T12	8,2 ± 0,9	9,1 ± 0,5	<0,001 ^a (***)

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a: t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.4.1.3 Farb-Wort-Test

Bei der Ausführung des Farb-Wort-Tests gab es zu den Messzeitpunkten T10 und T11 keine Unterschiede in der Bearbeitungszeit. Die Bearbeitungszeit in der Sevoflurangruppe zum Messzeitpunkt T12 war kürzer als in der Propofolgruppe und zeigte mit einem p-Wert <0,001 einen signifikanten Unterschied.

Tabelle 13: Farb-Wort-Test postoperativ und Gruppenvergleich

Test	Messzeitpunkt	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
FWT (s)	T10	62,1 ± 21,6	62,9 ± 25,7	0,853 ^a
	T11	61,9 ± 28,8	54,2 ± 14,6	0,074 ^a
	T12	58,6 ± 19,9	47,6 ± 10,5	<0,001 ^a (***)

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a: t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.4.1.4 Zahlenverbindungstest

Beim Zahlenverbindungstest gab es hinsichtlich der Durchführungszeit zu den Messzeitpunkten T10 und T11 keinen Gruppenunterschied. Postoperativ verbesserte sich die Durchführungszeit in beiden Gruppen kontinuierlich. Zum Messzeitpunkt T12 benötigten die Patienten der Sevoflurangruppe signifikant weniger Zeit für die

Durchführung des Zahlenverbindungstests und die Bearbeitungszeit lag erneut unter dem Ausgangswert von T1.

Tabelle 14: Zahlenverbindungstest postoperativ und Gruppenvergleich

Test	Messzeitpunkt	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
ZVT (s)	T10	60,3 ± 38,1	54,9 ± 38,2	0,451 ^a
	T11	45,7 ± 31,5	39,3 ± 15,0	0,171 ^a
	T12	40,2 ± 14,5	27,1 ± 4,9	<0,001 ^{a(***)}

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a: t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.4.1.5 Wortlistenniveautest

Im Wortlistenniveautest konnten maximal 9 Wörter reproduziert werden. Zu den Messzeitpunkten T10 und T11 unterschieden sich die Ergebnisse der Gruppen nicht. Zum Messzeitpunkt T12 konnten die Patienten der Sevoflurangruppe signifikant mehr Wörter reproduzieren als die Patienten der Propofolgruppe. Der Ausgangswert der Sevoflurangruppe zum Messzeitpunkt T1 konnte wiederum unterschritten werden.

Tabelle 15: Wortlistenniveautest postoperativ und Gruppenvergleich

Test	Messzeitpunkt	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
WL-N	T10	4,6 ± 1,5	4,6 ± 1,2	0,708 ^a
	T11	4,6 ± 1,3	4,4 ± 1,2	0,373 ^a
	T12	4,3 ± 0,8	5,3 ± 0,5	<0,001 ^{a(***)}

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a: t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.4.1.6 Varianzanalyse mit Messwiederholungen (MANOVA)

Die Varianzanalyse mit Messwiederholungen mit den Faktoren Anästhesieform und Zeit ergab einen Haupteffekt der Anästhesieform im Abbreviated Mental Test und im Zahlenverbindungstest. Bei diesen Tests zeigten die Patienten der Sevoflurangruppe jeweils bessere Testergebnisse. Ein Haupteffekt der Zeit konnte in allen Tests ermittelt werden. Dabei wurden die schlechtesten Testergebnisse zum Messzeitpunkt T10 gemessen. Eine signifikante Interaktion zwischen der Anästhesieform und der Zeit konnte in insgesamt 3 von 4 Tests nachgewiesen werden. Dazu zählten der Abbreviated Mental Test, der Farb-Wort-Test und der Wortlistenniveautest. Zusammenfassend zeigte sich, dass sich die Patienten der Sevoflurangruppe bezüglich der kognitiven Leistungsfähigkeit schneller nach einem herzchirurgischen Eingriff erholten.

Tabelle 16: Varianzanalyse mit Messwiederholungen (MANOVA)

	AMT		Farb-Wort-Test		Zahlenverbindungstest		WL-N	
	F	p	F	p	F	p	F	p
Haupteffekt Anästhesie	8,25	0,005	3,05	0,084	5,26	0,024	0,87	0,354
Haupteffekt Zeit	13,6	<0,001	12,4	<0,001	31,52	<0,001	14,6	<0,001
Interaktion Anästhesie und Zeit	4,16	0,008	3,15	0,036	1,26	0,287	10,3	<0,001

3.4.1.7 Befindlichkeitsskalierung

Die Analyse zur Bestimmung der postoperativen Befindlichkeit ergab zu keinem Messzeitpunkt signifikante Unterschiede hinsichtlich des positiven oder negativen Befindens. Lediglich in der Subtestebene „Erregtheit“ wurde zum Messzeitpunkt T11 ein signifikanter Unterschied gemessen. Die Propofolgruppe zeigte sich tendenziell erregter.

Tabelle 17: Befindlichkeitsskalierung postoperativ und Gruppenvergleich

	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
BSKE T10			
Ausgeglichenheit	2,4 ± 1,1	2,7 ± 1,1	0,416 ^a
gehobene Stimmung	2,6 ± 1,3	2,8 ± 1,1	0,443 ^a
Aktiviertheit	2,6 ± 1,3	2,6 ± 1,2	0,940 ^a
Erregtheit	2,2 ± 1,0	2,1 ± 1,3	0,874 ^a
Gereiztheit	0,9 ± 0,7	0,8 ± 0,8	0,544 ^a
Ängstlichkeit/Traurigkeit	1,7 ± 1,1	1,8 ± 1,4	0,702 ^a
Deaktiviertheit	2,8 ± 1,1	2,8 ± 1,0	0,842 ^a
positives Befinden	2,5 ± 1,1	2,7 ± 1,0	0,509 ^a
negatives Befinden	1,9 ± 0,8	1,8 ± 0,8	0,748 ^a
BSKE T11			
Ausgeglichenheit	2,8 ± 0,8	3,2 ± 1,1	0,105 ^a
gehobene Stimmung	3,1 ± 1,0	3,1 ± 1,1	0,964 ^a
Aktiviertheit	3,0 ± 0,9	3,0 ± 1,1	0,964 ^a
Erregtheit	2,3 ± 1,1	1,7 ± 1,1	0,012 ^{a(*)}
Gereiztheit	1,2 ± 1,1	0,8 ± 0,9	0,131 ^a
Ängstlichkeit/Traurigkeit	1,8 ± 1,3	1,5 ± 1,4	0,246 ^a
Deaktiviertheit	2,2 ± 0,9	2,3 ± 1,2	0,749 ^a
positives Befinden	3,0 ± 0,8	3,1 ± 1,0	0,589 ^a
negatives Befinden	1,9 ± 0,9	1,6 ± 0,9	0,188 ^a
BSKE T12			
Ausgeglichenheit	3,1 ± 0,9	3,2 ± 0,9	0,951 ^a
gehobene Stimmung	2,9 ± 1,0	3,3 ± 1,0	0,214 ^a
Aktiviertheit	3,1 ± 0,8	3,1 ± 0,7	0,850 ^a
Erregtheit	2,2 ± 1,2	2,1 ± 1,1	0,778 ^a
Gereiztheit	1,1 ± 0,9	0,9 ± 0,9	0,644 ^a
Ängstlichkeit/Traurigkeit	1,8 ± 1,3	1,5 ± 1,2	0,357 ^a
Deaktiviertheit	2,3 ± 1,1	2,0 ± 1,1	0,356 ^a
positives Befinden	3,0 ± 0,8	3,2 ± 0,8	0,516 ^a
negatives Befinden	1,9 ± 1,0	1,6 ± 0,9	0,427 ^a

Anmerkung:

- die Antwortskala der BSKE reichte von 0 (gar nicht) bis 6 (sehr stark)
- Testverfahren: ^a : t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.4.1.8 Merkmale zur Durchführbarkeit der Testbatterie

Zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten konnten nicht alle Patienten die Tests bearbeiten, weshalb die Patienten unabhängig von der Anästhesieform in die Gruppen ‚Test durchführbar‘ und ‚Test nicht durchführbar‘ eingeteilt wurden. Die nachfolgende Tabelle listet verschiedene Merkmale der Patienten auf, die postoperativ die Testbatterie durchführten bzw. nicht durchführten. Patienten mit einer vollständig durchgeführten Testbatterie wurden der Gruppe „Test durchführbar“ zugeordnet. Für die Definition „Test nicht durchführbar“ wurden die Items „Patient konnte Testbatterie nicht bearbeiten“ und „Testdurchführung abgebrochen“ aus der Vollständigkeitstabelle (siehe Tabelle 11) addiert. Insgesamt konnten zum Messzeitpunkt T10 n=62 Patienten die Tests durchführen. Zum Messzeitpunkt T11 konnten n=83 Patienten die Testbatterie vollständig bearbeiten und zum Messzeitpunkt T12 n=38 Patienten. Zum Messzeitpunkt T12 waren bereits n=61 Patienten verlegt oder entlassen.

Zum Messzeitpunkt T10 ergaben sich signifikante Unterschiede. Patienten, die 2 Tage nach der Operation die Tests nicht durchführen konnten, waren älter, hatten einen niedrigeren Bildungsstatus und erhielten häufiger eine Anästhesie mit Propofol. Außerdem war bei diesen Patienten häufiger die Vorerkrankung Diabetes mellitus bekannt, sie hatten einen längeren Aufenthalt auf der Intensivstation und eine geringere cerebrale Ausgangssättigung. Zusätzlich war in dieser Gruppe eine höhere Anzahl an Patienten mit intraoperativer cerebraler Entsättigung. Zum Messzeitpunkt T11 gab es signifikante Unterschiede hinsichtlich der Vorerkrankung Diabetes mellitus, der Operationsdauer, der Dauer des Intensivaufenthalts sowie der Beatmungsdauer und der cerebralen Ausgangssättigung. Zum Messzeitpunkt T12 zeigten die Patienten, die die Tests nicht durchführen konnten, eine signifikant niedrigere cerebrale Ausgangssättigung.

Tabelle 18: Merkmale zur Durchführbarkeit der Testatterie

	Messzeitpunkt	Test durchführbar	Test nicht durchführbar	p
Anzahl	T10	n=62 (53,0%)	n=28 (23,9%)	
	T11	n=83 (70,9%)	n=10 (8,5%)	
	T12	n=38 (32,5%)	n=8 (6,8%)	
Alter (Jahre)	T10	62,2 ± 8,4	66,8 ± 6,6	0,016 ^a (*)
	T11	63,6 ± 8,6	67,8 ± 8,4	0,110 ^a
	T12	64,6 ± 9,3	66,7 ± 8,0	0,511 ^a
Größe (cm)	T10	173,1 ± 8,4	169,7 ± 9,1	0,110 ^a
	T11	171,3 ± 8,4	171,4 ± 7,9	0,966 ^a
	T12	169,7 ± 9,1	171,8 ± 10,5	0,540 ^a
Gewicht (kg)	T10	80,9 ± 4,1	85,4 ± 14,3	0,178 ^a
	T11	82,8 ± 14,3	87,2 ± 15,7	0,328 ^a
	T12	81,0 ± 15,6	82,5 ± 15,5	0,791 ^a
Geschlecht	T10	♂=48 (77,4%) ♀=14 (22,6%)	♂=18 (64,3%) ♀=10 (35,7%)	0,192 ^b
	T11	♂=55 (66,3%) ♀=28 (33,7%)	♂=9 (90%) ♀=1 (10%)	0,242 ^b
	T12	♂=22 (57,9%) ♀=16 (42,1%)	♂=6 (75%) ♀=2 (25%)	0,615 ^b
EuroScore	T10	3,6 ± 2,9	4,3 ± 2,7	0,251 ^a
	T11	3,6 ± 2,7	4,7 ± 3,6	0,243 ^a
	T12	3,9 ± 2,9	4,7 ± 3,3	0,435 ^a
Schulabschluss	T10	2,5 ± 1,9	1,8 ± 1,5	0,029 ^a (*)
	T11	2,1 ± 1,8	2,7 ± 2,1	0,413 ^a
	T12	1,7 ± 1,5	2,6 ± 1,7	0,154 ^a
Diabetes mellitus	T10	n=7 (11,3%)	n=8 (25%)	0,042 ^b (*)
	T11	n=17 (20,1%)	n=6 (60%)	0,017 ^b (*)
	T12	n=14 (36,8%)	n=4 (50%)	0,612 ^b
Niereninsuffizienz	T10	n=27 (43,5%)	n=15 (46,9%)	0,378 ^b
	T11	n=35 (42,2%)	n=4 (40%)	0,835 ^b
	T12	n=16 (42,1%)	n=4 (50%)	0,986 ^b
Anästhesieform	T10 Propofol Sevofluran	n=28 (45,2%) n=34 (54,8%)	n=19 (67,6%) n=9 (32,1%)	0,046 ^b (*)
	T11 Propofol Sevofluran	n=40 (48,2%) n=43 (51,8%)	n=7 (70%) n=3 (30%)	0,333 ^b
	T12 Propofol Sevofluran	n=18 (47,4%) n=20 (52,6%)	n=7 (87,5%) n=1 (12,5%)	0,093 ^b

Operationsart	T10 Bypass-OP Klappen-OP Kombination	n=34 (54,8%) n=12 (19,4%) n=16 (25,8%)	n=17 (60,7%) n=3 (10,7%) n=8 (28,6%)	0,595 ^b
	T11 Bypass-OP Klappen-OP Kombination	n=48 (57,8%) n=16 (19,3%) n=19 (22,9%)	n=6 (60%) n=0 n=4 (40%)	0,224 ^b
	T12 Bypass-OP Klappen-OP Kombination	n=24 (63,2%) n=5 (13,2%) n=9 (23,7%)	n=2 (25%) n=2 (25%) n=4 (50%)	0,140 ^b
Operationsdauer (min)	T10	234,4 ± 53,0	253,9 ± 75,2	0,235 ^a
	T11	235,7 ± 56,9	287,4 ± 80,1	0,008 ^{a(**)}
	T12	240,7 ± 66,3	272,6 ± 77,2	0,213 ^a
Dauer der extrakorporalen Zirkulation (min)	T10	102,1 ± 32,0	106,2 ± 31,8	0,553 ^a
	T11	103,9 ± 38,0	116,1 ± 34,7	0,313 ^a
	T12	100,6 ± 33,5	125,1 ± 37,9	0,060 ^a
Dauer der Aortenklemmzeit (min)	T10	83,4 ± 29,1	87,4 ± 30,6	0,604 ^a
	T11	84,4 ± 33,3	95,8 ± 24,3	0,274 ^a
	T12	80,5 ± 28,9	99,2 ± 28,6	0,086 ^a
ITS-Aufenthalt (h)	T10	23,4 ± 10,7	38,4 ± 29,1	0,013 ^{a(*)}
	T11	29,6 ± 19,1	46,2 ± 35,2	0,021 ^{a(*)}
	T12	33,8 ± 23,7	40,5 ± 31,9	0,495 ^a
Beatmungsdauer (h)	T10	7,6 ± 3,3	9,1 ± 7,5	0,331 ^a
	T11	7,7 ± 3,7	13,8 ± 10,3	<0,001 ^{a(***)}
	T12	8,4 ± 6,5	10,2 ± 5,5	0,465 ^a
Krankenhausaufenthalt (d)	T10	7,9 ± 3,8	7,9 ± 3,3	0,995 ^a
	T11	8,5 ± 4,6	7,6 ± 2,1	0,587 ^a
	T12	10,5 ± 5,8	8,6 ± 2,5	0,480 ^a
Ausgangssättigung rScO₂ (%)	T10	65,5 ± 5,3	60,7 ± 7,9	0,001 ^{a(**)}
	T11	65,4 ± 6,2	59,2 ± 8,8	0,006 ^{a(**)}
	T12	65,2 ± 6,9	58,7 ± 8,8	0,034 ^{a(*)}
rScO₂ <50%	T10	n=14 (23,3%)	n=12 (37,5%)	0,047 ^{b(*)}
	T11	n=22 (28,2%)	n=6 (60%)	0,095 ^b
	T12	n=17 (45,9%)	n=2 (28,6%)	0,664 ^b

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a : t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.4.2 Laborchemische Parameter

Die Patienten der Sevoflurangruppe und der Propofolgruppe wurden anhand mehrerer laborchemischer Parameter verglichen. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bei den Entzündungsparametern, den Markern der kardialen Funktion und den Markern der

Nierenfunktion. Lediglich bei den laborchemischen Parametern der cerebralen Schädigung NSE und S100 β zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede. So war die NSE-Konzentration zu den Messzeitpunkten T9 und T10 in der Sevoflurangruppe signifikant höher. In der Propofolgruppe war die S100- β Konzentration zum Messzeitpunkt T12 signifikant höher.

Tabelle 19: Postoperativer Verlauf der laborchemischen Parameter

Marker	Messzeitpunkt	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
Leukozyten (n/μl)	T9	12291,9 \pm 3775,9	11636,5 \pm 3723,3	0,349 ^a
	T10	12241,2 \pm 3883,7	12614,9 \pm 3965,5	0,608 ^a
	T11	9873,5 \pm 3451,8	10247,3 \pm 4518,6	0,636 ^a
	T12	10617,5 \pm 3353,6	11589,6 \pm 4799,3	0,423 ^a
C-reaktives Protein (mg/l)	T9	114,6 \pm 55,9	114,3 \pm 51,3	0,979 ^a
	T10	194,8 \pm 55,4	187,0 \pm 58,3	0,464 ^a
	T11	131,9 \pm 54,1	125,0 \pm 47,1	0,493 ^a
	T12	68,7 \pm 33,6	67,2 \pm 40,3	0,890 ^a
Troponin T (μg/l)	T9	0,47 \pm 0,36	0,56 \pm 0,55	0,330 ^a
	T10	0,40 \pm 0,31	0,42 \pm 0,39	0,685 ^a
	T11	0,39 \pm 0,37	0,40 \pm 0,51	0,880 ^a
	T12	0,28 \pm 0,30	0,23 \pm 0,61	0,769 ^a
Creatinkinase (U/l)	T9	587,8 \pm 305,3	683,1 \pm 520,4	0,233 ^a
	T10	566,6 \pm 394,7	585,8 \pm 510,6	0,819 ^a
	T11	254,0 \pm 193,6	294,4 \pm 337,2	0,466 ^a
	T12	106,3 \pm 82,7	260,7 \pm 717,5	0,300 ^a
Creatinkinase-MB (U/l)	T9	29,9 \pm 17,7	33,3 \pm 31,4	0,470 ^a
	T10	16,3 \pm 8,5	16,6 \pm 9,4	0,834 ^a
	T11	10,6 \pm 3,9	10,4 \pm 5,5	0,844 ^a
	T12	10,0 \pm 3,2	22,7 \pm 64,5	0,339 ^a
hs-Troponin (pg/ml)	T9	446,7 \pm 328,3	519,1 \pm 507,3	0,714 ^b
	T10	376,9 \pm 279,5	380,5 \pm 331,9	0,754 ^b
	T11	380,2 \pm 379,5	344,0 \pm 400,9	0,339 ^b
	T12	212,2 \pm 206,1	88,2 \pm 49,9	0,075 ^b
NTproBNP (pg/ml)	T9	1653,9 \pm 1074,6	2167,2 \pm 1886,9	0,302 ^b
	T10	2500,6 \pm 1627,8	3397,4 \pm 3094,2	0,164 ^b
	T11	2235,9 \pm 1547,3	2532,1 \pm 1930,9	0,404 ^b
	T12	2112,9 \pm 1837,9	1327,5 \pm 773,5	0,340 ^b
Kreatinin (μmol/l)	T9	72,7 \pm 16,2	72,0 \pm 17,2	0,837 ^a
	T10	75,2 \pm 23,3	71,2 \pm 15,9	0,284 ^a
	T11	73,6 \pm 16,6	71,7 \pm 18,7	0,625 ^a
	T12	77,5 \pm 13,2	75,2 \pm 21,4	0,669 ^a

Cystatin C (mg/l)	T9	1,2 ± 0,21	1,2 ± 0,32	0,489 ^b
	T10	1,4 ± 0,23	1,4 ± 0,34	0,454 ^b
	T11	1,3 ± 0,20	1,3 ± 0,31	0,536 ^b
	T12	1,4 ± 0,25	1,3 ± 0,15	0,245 ^b
N-GAL (ng/ml)	T9	214,3 ± 119,4	226,8 ± 122,8	0,531 ^b
	T10	252,1 ± 146,9	267,7 ± 118,5	0,171 ^b
	T11	191,0 ± 78,7	217,9 ± 103,1	0,133 ^b
	T12	308,2 ± 146,3	255,3 ± 83,8	0,484 ^b
NSE (ng/ml)	T9	11,1 ± 5,1	15,9 ± 6,7	<0,001 ^b (***)
	T10	6,9 ± 2,9	9,0 ± 3,8	0,002 ^b (**)
	T11	7,7 ± 2,9	7,8 ± 3,0	0,779 ^b
	T12	12,1 ± 5,4	9,4 ± 3,8	0,214 ^b
S100-β (µg/l)	T9	0,16 ± 0,06	0,15 ± 0,06	0,754 ^b
	T10	0,12 ± 0,06	0,12 ± 0,05	0,757 ^b
	T11	0,08 ± 0,05	0,06 ± 0,03	0,254 ^b
	T12	0,08 ± 0,04	0,06 ± 0,03	0,021 ^b (*)

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a: t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

3.4.3 Klinische Verlaufsparmeter

Nachfolgend werden die postoperativen klinischen Parameter der Studienpatienten aufgelistet. Es ergaben sich keine Gruppenunterschiede zwischen der Propofol- und der Sevoflurangruppe.

Tabelle 20: Postoperativer Verlauf klinischer Parameter

	Propofolgruppe	Sevoflurangruppe	p
Beatmungsdauer (h)	8,2 ± 4,0	8,1 ± 5,7	0,898 ^a
ITS-Aufenthalt (h)	29,0 ± 22,1	29,5 ± 18,8	0,884 ^a
Krankenhaus-aufenthalt (d)	7,8 ± 3,4	8,2 ± 5,2	0,629 ^a
Low Cardiac Output Syndrom	n=1 (1,7%)	n=1 (1,8%)	0,499 ^b
Myokardinfarkt	n=0	n=1 (1,8%)	0,979 ^b
Reanimation postoperativ	n=1 (1,7%)	n=0	0,979 ^b
IABP	n=1 (1,7%)	n=0	0,979 ^b
Beatmungsdauer >24h	n=1 (1,7%)	n=2 (3,5%)	0,615 ^b
fokales Defizit postoperativ	n=0	n=0	
Dialysepflicht	n=0	n=1 (1,8%)	0,979 ^b

Anmerkung:

- Testverfahren: ^a: t-Test, ^b: Chi-Quadrat-Test, ^c: Mann-Whitney-Test
- Gruppenunterschiede: *: p<0,05, **: p<0,01, ***: p<0,001 (Propofol- vs. Sevoflurangruppe)

4. Diskussion

Ziel dieser klinischen Studie war es zu untersuchen, ob sich Patienten, die entweder eine totale intravenöse Anästhesie mit Propofol oder eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran für einen elektiven Eingriff am Herzen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erhielten, hinsichtlich der postoperativen neurokognitiven Funktion unterscheiden. Dazu wurden die prä- und postoperativen kognitiven Leistungen mittels verschiedener neurokognitiver Tests untersucht. Zusätzlich wurde das psychische Befinden vor und nach der Operation mit Fragebögen erfasst und biochemische Indikatoren eines neuronalen Zellschadens (NSE und S100- β) bestimmt. Weiterhin wurde untersucht, ob sich die beiden Patientengruppen im postoperativen klinischen Verlauf unterscheiden. Dies wurde anhand gängiger laborchemischer Parameter der kardialen und der renalen Funktion sowie Entzündungsmarkern und klinischer Verlaufparameter kontrolliert. Ebenso sollte die Frage beantwortet werden, ob sich die cerebrale Sauerstoffsättigung bei den beiden verwendeten Anästhesieverfahren während der Operation unterscheidet.

In dieser Studie lag ein prospektives, randomisiertes Studiendesign vor. Die Gruppeneinteilung erfolgte anhand einer Randomisierungsliste und die Untersucher der Zielvariablen waren hinsichtlich des verwendeten Anästhesieverfahrens verblindet. Zur Überprüfung der Randomisierung wurden verschiedene Kontrollvariablen erhoben. Dabei zeigte sich, dass beide Gruppen bezüglich der präoperativen Ausgangslage gut miteinander vergleichbar waren. Bezüglich der intraoperativen Parameter gab es lediglich Unterschiede in der Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der Dauer der Aortenklemmzeit, die möglicherweise die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit mit beeinflussen könnte. Der Einfluss dieses Unterschiedes wird im Weiteren noch zu diskutieren sein. Patienten, die eine Anästhesie mit Sevofluran erhielten, erzielten postoperativ bessere Testergebnisse und konnten eher die Testbatterie bearbeiten.

4.1 Postoperative kognitive Funktion

Die postoperative neurokognitive Dysfunktion (POCD) ist eine der häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen [2, 5-7]. In der Literatur variieren die Angaben zur Inzidenz je nach verwendetem Testverfahren zwischen 22,5% und 79% [2, 5, 6] nach herzchirurgischen Eingriffen. Die Diagnosestellung stellt im klinischen Alltag ein Problem dar, da es keinen einheitlichen Terminus zur Definition der postoperativen kognitiven Dysfunktion gibt. Generell wird die POCD als Verschlechterung der individuellen postoperativen Leistung bei der Durchführung verschiedener neurokognitiver Tests im Vergleich zur präoperativen Ausgangsleistung angegeben. Es gibt zwei gängige Definitionsmöglichkeiten. Die erste ist die Verschlechterung der postoperativen Testergebnisse um eine Standardabweichung verglichen mit der präoperativen Ausgangslage in 20% der Tests. Die zweite Definition hält sich an die sogenannte 20% Regel, die besagt, dass sich die postoperative Leistung um 20% in 20% der Tests verschlechtert [66]. In der vorliegenden Studie wurde auf eine genaue Definition der POCD verzichtet und es wurde sich darauf konzentriert, die kognitiven Leistungen zwischen der Sevofluran- und der Propofolgruppe miteinander zu vergleichen. Die POCD kann in zwei verschiedene Formen unterteilt werden. So kann zwischen einer frühen Form, die unmittelbar nach einer Operation auftritt, und einer späten postoperativen kognitiven Dysfunktion unterschieden werden. Die ISPOCD1-Studie [67] ist eine internationale Multicenterstudie, die schon 1994 die Inzidenz der POCD bei Patienten über 60 Jahren nach größeren abdominalen, orthopädischen oder nicht-kardiochirurgischen Thoraxeingriffen untersuchte. Dabei wurde bei 25,8% der Patienten eine Woche nach dem operativen Eingriff und bei 9,9% der Patienten auch noch nach 3 Monaten eine POCD diagnostiziert. Die Lebensqualität war durch neurokognitive Defizite bei einem großen Teil der Patienten nach der Operation limitiert und die Kosten für das Gesundheitssystem stiegen [1, 3]. Für die Entstehung der POCD scheint ein multifaktorielles Geschehen verantwortlich zu sein. Dabei gelten ein fortgeschrittenes Lebensalter, ein niedriger Bildungsstatus und eine zunehmende Anästhesiedauer als Hauptrisikofaktoren für die

Entwicklung einer POCD bis zu 7 Tage nach dem operativen Eingriff. Allenfalls das Lebensalter war ein Risikofaktor für die fortbestehende POCD auch noch nach über 3 Monaten [67].

Der Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die postoperative neurokognitive Funktion ist noch weitgehend unklar, obwohl es schon früh Beobachtungen gab, dass sich Anästhetika positiv auf den Sauerstoffverbrauch des Gehirns auswirken und damit die Toleranz gegenüber einer cerebralen Ischämie erhöht werden kann [6, 68]. 1986 wurde in einer Studie von Nussmeier et al. publiziert, dass sich bei Patienten, die das Anästhetikum Thiopental erhielten, die neurologische Funktion 10 Tage nach dem operativen Eingriff im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlich verbesserte [69]. Generell gibt es derzeit keine Empfehlung, welches Anästhetikum abhängig von präoperativer Medikation, Vorerkrankung und Art der Operation das Gehirn optimal schützt [70]. In der Literatur wird der Einfluss des Anästhetikums auf die kognitive Funktion kontrovers diskutiert. Eine retrospektive Studie von Kadoi et al. zeigte keinen positiven Effekt einer mit Sevofluran geführten Anästhesie im Vergleich zu einer Anästhesie mit Propofol auf die Langzeitergebnisse der kognitiven Funktion 6 Monate nach einem operativen Eingriff am Herzen [71]. Auch in einer weiteren Studie von Rohan et al., die wiederum das Auftreten von POCD nach einer Anästhesie mit Sevofluran verglichen mit einer Anästhesie mit Propofol untersuchte, gab es keinen Unterschied zwischen beiden Gruppen bezogen auf die Inzidenz der postoperativen Dysfunktion nach nicht-kardiochirurgischen Eingriffen [72]. Hingegen konnte in einer weiteren Studie von Kanbak et al. kein Vorteil von Propofol auf die kognitive Funktion nach Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Vergleich zu Isofluran gezeigt werden [73]. Dem widersprechen Ergebnisse von Larsen et al., die zeigten, dass sich die kognitive Funktion bei Patienten nach einer Anästhesie mit Propofol im Vergleich zu einer Anästhesie mit Sevofluran schneller erholte. Allerdings wurde in dieser Untersuchung die Erholung der kognitiven Funktion 60 Minuten nach dem chirurgischen Eingriff betrachtet und berücksichtigte keine kardiochirurgischen Patienten [74].

Für das Anästhetikum Sevofluran wurde ein protektiver Effekt für die neuronale Funktion durch Präkonditionierung sowohl in Tierversuchen als auch in vivo beschrieben [13-16],

aber es gibt kaum klinische Studien. Die vorliegende Studie beschäftigte sich mit der Fragestellung, ob sich überhaupt Unterschiede in der kognitiven Funktion zwischen der Propofol- und der Sevoflurangruppe postoperativ erfassen lassen. Die Ergebnisse der Studie zeigen, dass Patienten nach einer Anästhesie mit Sevofluran bei vergleichbaren prä- und intraoperativen Parametern bessere Ergebnisse in allen kognitiven Tests erreichten als die Patienten mit einer Propofol geführten Anästhesie. Dies legt nahe, dass das Anästhetikum Sevofluran einen neuroprotektiven Effekt besitzt, der sich positiv auf die postoperative kognitive Leistung bei herzchirurgischen Patienten auswirkt.

Interessanterweise zeigten die Patienten der Sevoflurangruppe trotz signifikant längerer Dauer der extrakorporalen Zirkulation und längerer Aortenklemmzeit bei vergleichbarer Gesamtdauer bessere Testergebnisse als die Propofolgruppe. Der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine galt lange Zeit als ursächlich für die hohe Inzidenz der POCD, da der Gebrauch mit den beiden hauptverantwortlichen Entstehungsfaktoren systemische Inflammationsreaktion (SIR) und cerebrale Mikroembolisation zusammenhängt [75]. Durch den Kontakt des Blutes mit der künstlichen Fremdoberfläche der HLM wird die systemische Inflammationsreaktion durch eine sogenannte Kontaktaktivierung ausgelöst und die Freisetzung von Mediatoren getriggert. Weiterhin sind die Traumatisierung der korpuskulären Blutbestandteile durch die HLM und der stetige nicht-pulsatile Blutfluss mit der systemischen Inflammationsreaktion assoziiert [9]. In der Literatur wird die Entstehung von POCD durch Mikroembolisation kontrovers diskutiert. Einige Studien beschreiben einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten cerebraler Mikroembolien und der Entstehung von POCD [2, 76, 77]. Aufgrund der längeren Aortenklemmzeit in der Sevoflurangruppe wäre damit zu erwarten gewesen, dass die Sevoflurangruppe schlechtere Testergebnisse als die Propofolgruppe erreicht. Eine weitere Untersuchung von Liu et al. [78] aus dem Jahr 2009 konnte dagegen zeigen, dass die Patientengruppe, die unter dem Einsatz extrakorporaler Zirkulation operiert wurde, zwar eine höhere Anzahl von Mikroembolien hatte, jedoch gab es keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Mikroembolien und dem Auftreten von POCD. Diese Erkenntnis deckt sich mit aktuellen Untersuchungen, die zeigen, dass eine herzchirurgische Operation unter extrakorporaler

Zirkulation nicht mit einem erhöhten Risiko für POCD einhergeht [78, 79]. So konnte die Arbeitsgruppe von van Dijk et al. [80] an einer Untersuchung mit 281 Patienten zeigen, dass es keinen Unterschied hinsichtlich der Lebensqualität, Mortalitätsrate oder der Anzahl der Schlaganfälle zwischen der Patientengruppe mit bzw. ohne extrakorporaler Zirkulation gab.

In der vorliegenden Studie fiel auf, dass zwei Tage nach dem operativen Eingriff zum Messzeitpunkt T10 lediglich 53% der Patienten an der Testung teilnahmen, davon konnten signifikant weniger Patienten der Propofolgruppe die Testbatterie bearbeiten. Da dieser Effekt nicht anhand intraoperativer Parameter, der Länge des Intensivaufenthalts oder der Beatmungsdauer zu erklären ist, könnte dieser Effekt durch die Anästhesieform zustande kommen. Es wäre zu diskutieren, ob der Messzeitpunkt T10 zu zeitig gewählt wurde. Jedoch konnten Silbert et al. in einer Untersuchung zeigen, dass die Erfassung kognitiver Daten schon 18 Stunden nach einem herzchirurgischen Eingriff möglich ist. Die Vollständigkeitsrate von etwa 60% war mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie vergleichbar [81].

Insbesondere bei älteren Patienten treten häufig kognitive Defizite auf [82]. Auch in der vorliegenden Studie zeigte sich, dass das Alter ein wichtiger Risikofaktor ist, denn zum Messzeitpunkt T10 konnten signifikant weniger Patienten mit höherem Lebensalter die Testbatterie durchführen. Dieses deckt sich mit den Ergebnissen mehrerer Studien, die herausfanden, dass die Wahrscheinlichkeit an POCD zu erkranken bei Patienten >60 Jahre deutlich erhöht ist [83-85]. Vermutlich besitzt das Gehirn durch Verminderung der Hirnmasse im Alter weniger funktionelle Reserven und wird damit anfälliger für perioperative Stresssituationen mit verminderter Kompensationsfähigkeit [86]. Im Vergleich dazu tritt POCD bei Patienten der mittleren Altersklasse (40-60 Jahre) zwar auf, jedoch gibt es in dieser Altersklasse kaum Langzeitdefizite, die die Patienten länger als 3 Monate belasten [87]. Bedauerlicherweise gab es zum Zeitpunkt der Ergebniserfassung keine aussagekräftigen Untersuchungen, in denen alle Altersklassen berücksichtigt und miteinander verglichen wurden. Das Durchschnittsalter eines herzchirurgischen Patienten steigt stetig, da durch technische Fortschritte das operative Risiko geringer wird und

dadurch zunehmend auch Patienten operativ versorgt werden, die noch vor wenigen Jahren aufgrund Ihres Alters als inoperabel galten. Leider hat genau diese Gruppe das höchste Risiko, nach einem operativen Eingriff neurologische Defizite zu bekommen, so dass davon auszugehen ist, dass die Auswirkungen von POCD auf die Lebensqualität in Zukunft von noch größerer Relevanz sein wird. Weiterhin konnten wir in unserer Untersuchung feststellen, dass Patienten mit einem höheren Ausbildungsniveau die Testbatterie zum Messzeitpunkt T10 eher durchführen konnten als Patienten mit einem einfacheren Bildungsstatus. Diese Aussage deckt sich mit den Ergebnissen verschiedener Studien die besagen, dass Patienten mit einem niedrigeren Bildungsstatus ein höheres Risiko für die Entwicklung von POCD haben [67, 88]. Auch hier wird diskutiert, ob die kognitive Reservekapazität durch das höhere Bildungsniveau vergrößert wird [86].

Als biochemische Marker für die Erfassung des neuronalen Zellschadens wurden die Neuronenspezifische Enolase (NSE) und S100- β verwendet. Diese Marker sind vermehrt in das Blickfeld gelangt, da rasch ansteigende Konzentrationen cerebrale Schädigungen anzeigen können [54]. NSE kann als Marker einer neuronalen Schädigung eingesetzt werden, da bei einer Schädigung von Nervenzellen NSE in das Blut übertritt. Rasmussen et al. zeigten, dass dieser Marker auch als Diagnostikumittel für die frühe neurokognitive Dysfunktion verwendet werden kann [52]. 36 Stunden nach dem operativen Eingriff korrelierte die Konzentration der NSE mit dem Auftreten der neurokognitiven Dysfunktion. Die Patienten der Propofolgruppe zeigten am ersten Tag nach der Operation sowie 2 Tage postoperativ signifikant niedrigere Werte als die Patienten der Sevoflurangruppe. Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass die NSE-Konzentration durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ansteigt und ein Anstieg mit der Dauer der extrakorporalen Zirkulation korreliert [89]. Wie schon erwähnt, war die Dauer der extrakorporalen Zirkulation in der Sevoflurangruppe signifikant länger. In der vorliegenden Studie gab es keinen Zusammenhang zwischen der S100- β -Konzentration und den Testergebnissen. Zwar konnte ein postoperativer Anstieg des Parameters beobachtet werden, dieser Anstieg kann aber wiederum durch den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine erklärt werden. In Studien von Rasmussen et al. gab es ebenfalls keine

Korrelation zwischen dem Anstieg der S100- β -Konzentration und dem Auftreten neurokognitiver Dysfunktion [52, 53].

4.2 Laborchemische und klinische Parameter

Für verschiedene Organsysteme wie für das Herz [17-22] oder die Niere [23] konnte durch den Einsatz volatiler Anästhetika wie Sevofluran in verschiedenen Studien ein protektiver Effekt gezeigt werden. Daher wurde in der vorliegenden Studie die Hypothese aufgestellt, dass die Sevoflurangruppe - resultierend aus der positiven Beeinflussung der Organsysteme - einen kürzeren Aufenthalt auf der Intensivstation und eine kürzere Krankenhausverweildauer hat. Eine Metaanalyse randomisierter Studien von Yao et al. [90] sowie weitere Studien [24, 91] konnten diese Annahme bestätigen. Allerdings zeigten sich in der vorliegenden Studie weder Unterschiede in der Dauer des Intensivstationsaufenthalts noch in der Dauer des gesamten Krankenhausaufenthalts. Diese Beobachtung machten auch Kim et al. [92] in einer 2011 publizierten Untersuchung. Ebenfalls konnte kein Unterschied im Anstieg der laborchemischen Marker der Organfunktion nachgewiesen werden. Ein Zusammenhang zwischen der Dauer des Krankenhausaufenthaltes und dem Anstieg verschiedener laborchemischer Parameter ist nicht sicher auszuschließen. Somit wäre zu diskutieren, ob in der vorliegenden Studie überhaupt ein organprotektiver Effekt von Sevofluran nachgewiesen werden konnte und welche Einschränkungen dafür verantwortlich sein könnten.

Eine Vielzahl experimenteller Untersuchungen konnte einen kardioprotektiven Effekt, meist verifiziert anhand geringerer Troponin T-Werte und einer besseren Ventrikelfunktion, des volatilen Anästhetikums Sevofluran bei herzchirurgischen Eingriffen zeigen [19-22, 90]. Dem widersprechen die Ergebnisse anderer Studien, die diesen Effekt nicht bestätigen konnten [92-94]. In der vorliegenden Studie waren die Werte der kardialen Marker in beiden Gruppen vergleichbar. Diese Beobachtung deckt sich mit neueren Ergebnissen einer Multicenterstudie von De Hert et al. [93]. Auch dort wurden vergleichbare Troponin T-Konzentrationen gemessen und es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen einer Anästhesie mit Sevofluran und einer Anästhesie

mit Propofol. Ebenso beschrieben Kim et al. [92] vergleichbare Troponin I und CK-Konzentrationen bei einer Sevofluran bzw. Propofol geführten Anästhesie nach einer Bypass-Operation. Es erscheint möglich, dass der Zeitpunkt und die Dauer der Sevofluranapplikation von Bedeutung sind. In vorangegangenen Studien wurden kardioprotektive Effekte volatiler Anästhetika insbesondere beschrieben, wenn Sevofluran über die gesamte Dauer der Operation appliziert wurde, also vor, während und nach der extrakorporalen Zirkulation [20, 22, 32]. In einer Studie von Bein et al. [95] wurde beschrieben, dass sich eine zweimalige unterbrochene Applikation von Sevofluran vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine positiv auf die kardialen Marker auswirkt und die Messungen von Troponin T und CK-MB postoperativ signifikant niedriger waren als in der Gruppe der kontinuierlichen Sevofluranapplikation vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine oder der Gruppe, die nur Propofol erhielt. Hingegen konnte in einer Studie von Piriou et al. [96] kein Benefit einer einmaligen 15-minütigen Sevofluraninhalation vor Einsatz der Herz-Lungen-Maschine im Vergleich zu der Propofolgruppe festgestellt werden.

In verschiedenen tierexperimentellen Studien konnte ein nephroprotektiver Effekt nachgewiesen werden. Die Applikation von Sevofluran reduzierte den Gewebeschaden in den Nierenzellen der Ratten nach einem Ischämieereignis und das Kreatinin als renaler Funktionsmarker stieg weniger an als in der Vergleichsgruppe. Dabei spielte die Sevoflurankonzentration keine Rolle [97]. Diese Beobachtung deckt sich mit Studien an Mäusen und Ratten von Lee et al. [23, 98]. Dort gab es nach der Applikation volatiler Anästhetika nach einem Ischämie-Reperfusionsschaden sowohl weniger Nekrosen als auch Entzündungszeichen in der Niere. Auch in klinischen Studien konnte der präkonditionierende Effekt von Sevofluran auf die Nierenfunktion nachgewiesen werden. Julier et al. konnten in einer klinischen Multicenterstudie zeigen, dass sich Sevofluran positiv auf die renale Funktion auswirkt und die Laborparameter Kreatinin und Cystatin C in der Sevoflurangupe deutlich weniger anstiegen als in der Placebogruppe [21].

Ein akutes Nierenversagen ist eine häufige Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen und geht einher mit einer höheren Mortalitätsrate [99]. In der Literatur variiert das Auftreten des akuten Nierenversagens nach herzchirurgischen Eingriffen von 3,4%

[99] bis zu 20% [100]. Aufgrund der angesprochenen präkonditionierenden Effekte des volatilen Anästhetikums Sevofluran wurde hypothetisch davon ausgegangen, dass sich Sevofluran positiv auf die Nierenfunktion auswirkt. In der vorliegenden Studie ergaben sich keine Konzentrationsunterschiede der postoperativ bestimmten renalen Laborparameter Kreatinin, Cystatin C und NGAL und auch die Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen unterschied sich nicht. Diese Ergebnisse stimmen mit einer aktuellen Studie von Choi et al. [101] überein. Dort konnten ebenfalls keine signifikanten Unterschiede der Nierenretentionsparameter gemessen werden und auch die Anzahl der Patienten mit akutem Nierenversagen unterschied sich nicht zwischen der Sevofluran- und der Kontrollgruppe. Auch in einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass das Anästhesieverfahren keinen Einfluss auf die postoperative Nierenfunktion hat [102] und die Urinausscheidung sowie der Einsatz von Diuretika vergleichbar waren.

4.3 Cerebrale Oxygenierung

Die Entstehung der postoperativen kognitiven Dysfunktion ist multifaktoriell und es gibt einen komplexen Zusammenhang zwischen cerebraler Mikroembolie, systemischer Inflammationsreaktion und cerebraler Hypoperfusion, welche zu Gewebischämie und Hypoxie und damit zu Neurodegeneration führen kann [9, 103]. Eine eingeschränkte cerebrale Sättigung kann kognitive Funktionseinschränkungen [25, 26] und einen verlängerten Krankenhausaufenthalt [26] bedingen. Auch konnte gezeigt werden, dass bei Patienten, deren cerebrale Oxygenierung mit der Nahinfrarotspektroskopie intraoperativ kontrolliert und korrigiert wurde, weniger Schlaganfälle beobachtet wurden und die Dauer des Intensivaufenthalts sowie die Beatmungsdauer waren in der Interventionsgruppe niedriger als in der Kontrollgruppe [28]. Ähnliche Beobachtungen machten Murkin et al. [29] in einer publizierten Studie von 2007. Dort traten Komplikationen wie Schlaganfall, Nierenversagen, verlängerte Beatmungsdauer, Infektion des Sternums, Re-Operation und Tod signifikant häufiger in der Kontrollgruppe als in der Interventionsgruppe auf, in der die cerebrale Sättigung kontrolliert wurde. Allerdings gibt es keine einheitliche Definition, ab wann eine cerebrale Entsättigung vorliegt und welcher Wert mit kognitiven Defiziten

assoziiert ist. Yao et al. beschrieben eine cerebrale Sättigung $<40\%$ als einen prognostischen Faktor für postoperative kognitive Defizite [25]. Slater et al. fanden heraus, dass eine cerebrale Sättigung $<50\%$ mit kognitiven Schädigungen und längeren Krankenhausaufenthalten assoziiert ist [26]. In der vorliegenden Studie wurde bei insgesamt $n=9$ Patienten eine cerebrale Sättigung $<40\%$ festgestellt. Um eine höhere Anzahl von Patienten vergleichen zu können, entschlossen wir uns, den Cutoff-Wert des $rScO_2$ wie bei Slater et al. auf $<50\%$ festzulegen. Dies entspricht einer Patientenzahl von $n=34$.

Nach unseren Ergebnissen hatte das Anästhesieverfahren keinen Einfluss auf die cerebrale Sauerstoffsättigung. Diese Beobachtung deckt sich mit Beobachtungen von Yamada et al. [104], die den Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die cerebrale Sättigung bei Patienten, bei denen eine Lobektomie der Lunge durchgeführt wurde, untersuchten. Auch in einer weiteren Untersuchung konnte gezeigt werden, dass die Applikation von Sevofluran während einer Anästhesie mit Propofol keine Veränderung der cerebralen Sättigung bewirkte [105].

Allerdings gibt es einen Zusammenhang zwischen der cerebralen Ausgangssättigung und der Fähigkeit zur Testdurchführung. Patienten, die zu den verschiedenen Messzeitpunkten die Tests nicht durchführen konnten, hatten eine signifikant geringere cerebrale Ausgangssättigung. In einer aktuellen Studie von Heringlake et al. [106] ist die cerebrale Ausgangssättigung entscheidend für das spätere klinische Outcome und könnte als präoperativer Risikofaktor in den nächsten Jahren stark an Bedeutung gewinnen. So war eine niedrige Ausgangssättigung mit einer höheren 30-Tages und 1-Jahres-Mortalität assoziiert.

4.4 Methodenkritik

Die Auswahl der Tests erfolgte nach der Empfehlung der Consensus conference on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery von 1995 [44] zur Untersuchung von kognitiven Defiziten nach herzchirurgischen Eingriffen. Diese empfiehlt eine Kombination verschiedener neuropsychologischer Tests. Als Hauptgütekriterien für die ausgesuchten Testverfahren gelten Objektivität, Reliabilität und Validität. Weiterhin sollen die Tests mehrere Teilaspekte der kognitiven Funktion wie Intelligenz, Sprache, Lernen, Gedächtnis, Motorik und Sinneswahrnehmung erfassen. Dadurch ist die Testbatterie sehr umfangreich und besonders 2 Tage nach dem operativen Eingriff war eine Durchführung nur schwer mit der Compliance der Patienten vereinbar. Auch kann das Testergebnis durch den postoperativen Schmerz oder Medikamenteneinnahmen negativ beeinflusst werden [107]. Weiterhin wird diskutiert, wann der optimale Zeitpunkt für die Erfassung der Messwerte ist. Um eine POCD diagnostizieren zu können, muss der präoperative kognitive Zustand des Patienten bekannt sein, so dass die Testergebnisse prä- und postoperativ verglichen werden können. Meist wird die präoperative Ausgangslage aus praktischen Gründen am Tag vor der Operation erhoben, so ist es auch in dieser Studie geschehen. Jedoch wurde nicht berücksichtigt, dass die kognitive Leistung durch Angst vor dem operativen Eingriff am Folgetag eingeschränkt sein kann, da das Vorliegen einer Depression mit einer Verschlechterung der kognitiven Funktion einhergeht [47]. Anhand der HADS wurden ängstliche und depressive Patienten schon im Vorfeld erfasst. Dabei zeigten sich keine Gruppenunterschiede. Auch sollten die Tests möglichst vom gleichen Untersucher zu den gleichen Tageszeitpunkten durchgeführt werden. Leider war dies aus organisatorischen Gründen nicht immer möglich. Ein weiteres Problem ist der Einfluss von Lerneffekten durch Testwiederholung. Diese wurden durch den Einsatz von Parallelversionen gemindert und spielen eine untergeordnete Rolle, da beide Gruppen den gleichen Lerneffekten ausgesetzt sind. Zusammenfassend wurde in der vorliegenden Studie darauf geachtet, methodische Mängel weitestgehend zu minimieren.

4.5 Limitationen

Die Kalkulation des Stichprobenumfangs ergab eine benötigte Gruppengröße von n=128 Patienten, um eine Empfehlung für eine bestimmte Anästhesieform geben zu können. Dabei wurde nicht berücksichtigt, dass ein Teil der Patienten postoperativ aus unterschiedlichen Gründen nicht an den Tests teilnehmen konnte, weshalb die Ergebnisse der Studie geschwächt sein könnten. Andererseits kann die Ausfallquote auch als Ergebnis interpretiert werden und einen Effekt der verwendeten Anästhesieform darstellen. Ein anderer Aspekt ist die fehlende Untersuchung der Langzeitergebnisse der kognitiven Dysfunktion. Wir beschränkten uns bei der Ergebniserfassung auf die kognitive Funktion innerhalb der ersten Woche. Allerdings liegt eine Vielzahl von Untersuchungen vor, die belegen, dass die frühe Form der kognitiven Dysfunktion persistieren kann und Auswirkungen auf die spätere Lebensqualität hat [7, 108]. Die Untersuchung der Spätkomplikation war nicht Aufgabe dieser Studie, hätte aber vielleicht weiteren Aufschluss geben können. Ein weiterer limitierender Faktor ist die Tatsache, dass wir keinen standardisierten Test verwendeten, um ein postoperatives Delir zu diagnostizieren, da das Vorliegen eines Delirs die Testergebnisse verfälschen kann [107]. Dazu wäre z.B. der CAM-ICU geeignet gewesen [109]. Zwar benutzten wir den Abbreviated Mental Test, dieser ist aber eher für die Diagnostik eines globalen kognitiven Defizits geeignet und nicht spezifisch für das Delir. Weiterhin wurden die Ergebnisse der Daten dadurch limitiert, dass die Anästhesie mit Sevofluran während der Dauer der extrakorporalen Zirkulation unterbrochen wurde und bei den Patienten der Sevoflurangruppe mit Propofol fortgeführt wurde. Auch für den Transport auf die Intensivstation und für die weiterführende Sedierung erhielten die Patienten der Sevoflurangruppe das Hypnotikum Propofol. Diese Tatsache konnte aufgrund technischer Gründe nicht vermieden werden.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerung

In einer prospektiv-randomisierten Studie wurde der Einfluss des Anästhesieverfahrens auf die neurokognitive Funktion, den klinischen Verlauf und die cerebrale Sauerstoffsättigung nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine untersucht.

Die postoperative kognitive Dysfunktion ist eine häufig vorkommende Komplikation nach herzchirurgischen Eingriffen. In experimentellen und klinischen Studien konnte ein neuroprotektiver Effekt des volatilen Anästhetikums Sevofluran durch Prä- und Postkonditionierung nachgewiesen werden. Diese Untersuchung sollte Aufschluss darüber geben, ob eine balancierte Anästhesie mit Sevofluran die neurokognitive Funktion nach einer herzchirurgischen Operation im Vergleich zu einer totalen intravenösen Anästhesie mit Propofol verbessert. Auch für andere Organsysteme konnte ein protektiver Effekt volatiler Anästhetika nachgewiesen werden, so dass in der vorliegenden Studie untersucht werden sollte, ob der klinische Verlauf in der Sevoflurangruppe verbessert ist. Eine Verschlechterung der cerebralen Sauerstoffsättigung ist mit postoperativer kognitiver Dysfunktion assoziiert. Damit ergab sich die Fragestellung, ob sich die Gruppen hinsichtlich der cerebralen Sauerstoffsättigung unterscheiden.

Die Analysestichprobe bildeten 128 herzchirurgische Patienten, die zufällig der Propofol- oder der Sevoflurangruppe zugeordnet wurden. Verschiedene neurokognitive Tests (Abbreviated Mental Test, Farb-Wort-Test, Zahlenverbindungstest und Wortlistentest) und ein Befindlichkeitstest wurden am Tag vor der Operation und am 2., 4. und 6. postoperativen Tag durchgeführt. Der postoperative klinische Verlauf wurde anhand gängiger laborchemischer Parameter sowie klinischer Parameter untersucht. Es erfolgte eine intraoperative Messung der cerebralen Sauerstoffsättigung (rScO₂) mit dem Verfahren der Nahinfrarotspektroskopie. Ein Wert <50% wurde als Entsättigung definiert.

Die Patienten der Sevoflurangruppe erreichten in allen neurokognitiven Tests bessere Ergebnisse als die Patienten der Propofolgruppe und erholten sich schneller nach dem herzchirurgischen Eingriff. Es ergaben sich weder Unterschiede in den postoperativen laborchemischen Parametern noch in dem postoperativen klinischen Verlauf. Das

Anästhesieverfahren hat bei vergleichbarer Ausgangssättigung keinen Einfluss auf die cerebrale Sättigung.

Die Studie lässt die Aussage zu, dass eine volatile Anästhesie mit Sevofluran verglichen mit einer intravenösen Anästhesie mit Propofol zu einer besseren postoperativen kognitiven Funktion nach herzchirurgischen Eingriffen unter Einsatz der Herz-Lungen-Maschine führt.

6. Literaturverzeichnis

1. **Roach G.W., Kanchuger M., Mangano C.M., Newman M., Nussmeier N., Wolman R., Aggarwal A., Marschall K., Graham S.H., Ley C.:** Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 335, 1857-1863 (1996).
2. **Arrowsmith J.E., Grocott H.P., Reves J.G., Newman M.F.:** Central nervous system complications of cardiac surgery. *Br J Anaesth* 84, 378-393 (2000).
3. **Newman M.F., Mathew J.P., Grocott H.P., Mackensen G.B., Monk T., Welsh-Bohmer K.A., Blumenthal J.A., Laskowitz D.T., Mark D.B.:** Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 368, 694-703 (2006).
4. **Deiner S., Silverstein J.H.:** Postoperative delirium and cognitive dysfunction. *Br J Anaesth* 103 Suppl 1, 41-46 (2009).
5. **van Dijk D., Keizer A.M., Diephuis J.C., Durand C., Vos L.J., Hijman R.:** Neurocognitive dysfunction after coronary artery bypass surgery: a systematic review. *J Thorac Cardiovasc Surg* 120, 632-639 (2000).
6. **Hogue C.W., Jr., Palin C.A., Arrowsmith J.E.:** Cardiopulmonary bypass management and neurologic outcomes: an evidence-based appraisal of current practices. *Anesth Analg* 103, 21-37 (2006).
7. **Newman M.F., Kirchner J.L., Phillips-Bute B., Gaver V., Grocott H., Jones R.H., Mark D.B., Reves J.G., Blumenthal J.A.:** Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 344, 395-402 (2001).
8. **Stygall J., Newman S.P., Fitzgerald G., Steed L., Mulligan K., Arrowsmith J.E., Pugsley W., Humphries S., Harrison M.J.:** Cognitive change 5 years after coronary artery bypass surgery. *Health Psychol* 22, 579-586 (2003).
9. **Gao L., Taha R., Gauvin D., Othmen L.B., Wang Y., Blaise G.:** Postoperative cognitive dysfunction after cardiac surgery. *Chest* 128, 3664-3670 (2005).
10. **Groesdonk H.V., Heringlake M., Heinze H.:** Anti-inflammatory effects of pentoxifylline: importance in cardiac surgery. *Anaesthesist* 58, 1136-1143 (2009).
11. **De Somer F.:** Evidence-based used, yet still controversial: the arterial filter. *J Extra Corpor Technol* 44, 27-30 (2012).
12. **Gerriets T., Schwarz N., Sammer G., Baehr J., Stolz E., Kaps M., Kloevekorn W.P., Bachmann G., Schonburg M.:** Protecting the brain from gaseous and solid micro-emboli during coronary artery bypass grafting: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 31, 360-368 (2010).
13. **Kitano H., Kirsch J.R., Hurn P.D., Murphy S.J.:** Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain. *J Cereb Blood Flow Metab* 27, 1108-1128 (2007).
14. **Kehl F., Payne R.S., Roewer N., Schurr A.:** Sevoflurane-induced preconditioning of rat brain in vitro and the role of KATP channels. *Brain Res* 1021, 76-81 (2004).

15. **Kapinya K.J., Lowl D., Futterer C., Maurer M., Waschke K.F., Isaev N.K., Dirnagl U.:** Tolerance against ischemic neuronal injury can be induced by volatile anesthetics and is inducible NO synthase dependent. *Stroke* 33, 1889-1898 (2002).
16. **Payne R.S., Akca O., Roewer N., Schurr A., Kehl F.:** Sevoflurane-induced preconditioning protects against cerebral ischemic neuronal damage in rats. *Brain Res* 1034, 147-152 (2005).
17. **Zaugg M., Lucchinetti E., Spahn D.R., Pasch T., Schaub M.C.:** Volatile anesthetics mimic cardiac preconditioning by priming the activation of mitochondrial K(ATP) channels via multiple signaling pathways. *Anesthesiology* 97, 4-14 (2002).
18. **Toller W.G., Kersten J.R., Pagel P.S., Hettrick D.A., Warltier D.C.:** Sevoflurane reduces myocardial infarct size and decreases the time threshold for ischemic preconditioning in dogs. *Anesthesiology* 91, 1437-1446 (1999).
19. **Bein B., Renner J., Caliebe D., Scholz J., Paris A., Fraund S., Zaehle W., Tonner P.H.:** Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function during minimally invasive direct coronary artery bypass surgery. *Anesth Analg* 100, 610-616 (2005).
20. **De Hert S.G., ten Broecke P.W., Mertens E., Van Sommeren E.W., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E.:** Sevoflurane but not propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients. *Anesthesiology* 97, 42-49 (2002).
21. **Julier K., da Silva R., Garcia C., Bestmann L., Frascarolo P., Zollinger A., Chassot P.G., Schmid E.R., Turina M.I., von Segesser L.K., Pasch T., Spahn D.R., Zaugg M.:** Preconditioning by sevoflurane decreases biochemical markers for myocardial and renal dysfunction in coronary artery bypass graft surgery: a double-blinded, placebo-controlled, multicenter study. *Anesthesiology* 98, 1315-1327 (2003).
22. **De Hert S.G., Cromheecke S., ten Broecke P.W., Mertens E., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E., Van der Linden P.J.:** Effects of propofol, desflurane, and sevoflurane on recovery of myocardial function after coronary surgery in elderly high-risk patients. *Anesthesiology* 99, 314-323 (2003).
23. **Lee H.T., Chen S.W., Doetschman T.C., Deng C., D'Agati V.D., Kim M.:** Sevoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury in mice via the transforming growth factor-beta1 pathway. *Am J Physiol Renal Physiol* 295, 128-136 (2008).
24. **De Hert S.G., Van der Linden P.J., Cromheecke S., Meeus R., ten Broecke P.W., De Blier I.G., Stockman B.A., Rodrigus I.E.:** Choice of primary anesthetic regimen can influence intensive care unit length of stay after coronary surgery with cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 101, 9-20 (2004).
25. **Yao F.S., Tseng C.C., Ho C.Y., Levin S.K., Illner P.:** Cerebral oxygen desaturation is associated with early postoperative neuropsychological dysfunction in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18, 552-558 (2004).

26. **Slater J.P., Guarino T., Stack J., Vinod K., Bustami R.T., Brown J.M., 3rd, Rodriguez A.L., Magovern C.J., Zaubler T., Freundlich K., Parr G.V.:** Cerebral oxygen desaturation predicts cognitive decline and longer hospital stay after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 87, 36-45 (2009).
27. **Casati A., Fanelli G., Pietropaoli P., Proietti R., Tufano R., Danelli G., Fierro G., De Cosmo G., Servillo G.:** Continuous monitoring of cerebral oxygen saturation in elderly patients undergoing major abdominal surgery minimizes brain exposure to potential hypoxia. *Anesth Analg* 101, 740-747 (2005).
28. **Goldman S., Sutter F., Ferdinand F., Trace C.:** Optimizing intraoperative cerebral oxygen delivery using noninvasive cerebral oximetry decreases the incidence of stroke for cardiac surgical patients. *Heart Surg Forum* 7, 376-381 (2004).
29. **Murkin J.M., Adams S.J., Novick R.J., Quantz M., Bainbridge D., Iglesias I., Cleland A., Schaefer B., Irwin B., Fox S.:** Monitoring brain oxygen saturation during coronary bypass surgery: a randomized, prospective study. *Anesth Analg* 104, 51-58 (2007).
30. **Edmonds H.L., Jr., Ganzel B.L., Austin E.H., 3rd:** Cerebral oximetry for cardiac and vascular surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 8, 147-166 (2004).
31. **Cohen J e.:** Statistical Power Analysis for Behavioral Sciences. *NJ: Lawrence Erlbaum* 2nd Edition ed. Hillsdale, (1988).
32. **De Hert S.G., Turani F., Mathur S., Stowe D.F.:** Cardioprotection with volatile anesthetics: mechanisms and clinical implications. *Anesth Analg* 100, 1584-1593 (2005).
33. **Ebert T.J., Harkin C.P., Muzi M.:** Cardiovascular responses to sevoflurane: a review. *Anesth Analg* 81, S11-22 (1995).
34. **Kersten J.R., Brayer A.P., Pagel P.S., Tessmer J.P., Warltier D.C.:** Perfusion of ischemic myocardium during anesthesia with sevoflurane. *Anesthesiology* 81, 995-1004 (1994).
35. **Frink E.J., Jr., Malan T.P., Jr., Isner R.J., Brown E.A., Morgan S.E., Brown B.R., Jr.:** Renal concentrating function with prolonged sevoflurane or enflurane anesthesia in volunteers. *Anesthesiology* 80, 1019-1025 (1994).
36. **Keller K.A., Callan C., Prokocimer P., Delgado-Herrera L., Friedman M.B., Hoffman G.M., Wooding W.L., Cusick P.K., Krasula R.W.:** Inhalation toxicity study of a haloalkene degradant of sevoflurane, Compound A (PIFE), in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 83, 1220-1232 (1995).
37. **Abbott:** Fachinformation Sevoflurane. (2006).
38. **Borgeat A., Wilder-Smith O.H., Saiah M., Rifat K.:** Subhypnotic doses of propofol possess direct antiemetic properties. *Anesth Analg* 74, 539-541 (1992).
39. **Doenicke A.W., Roizen M.F., Rau J., O'Connor M., Kugler J., Klotz U., Babl J.:** Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol in a new solvent. *Anesth Analg* 85, 1399-1403 (1997).
40. **Claeys M.A., Gepts E., Camu F.:** Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth* 60, 3-9 (1988).

41. **Dundee J.W., Robinson F.P., McCollum J.S., Patterson C.C.:** Sensitivity to propofol in the elderly. *Anaesthesia* 41, 482-485 (1986).
42. **Kotani Y., Shimazawa M., Yoshimura S., Iwama T., Hara H.:** The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther* 14, 95-106 (2008).
43. **Johansen J.W.:** Update on bispectral index monitoring. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 20, 81-99 (2006).
44. **Murkin J.M., Newman S.P., Stump D.A., Blumenthal J.A.:** Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 59, 1289-1295 (1995).
45. **Hodkinson H.M.:** Evaluation of a mental test score for assessment of mental impairment in the elderly. *Age Ageing* 1, 233-238 (1972).
46. **Linstedt U., Berkau A., Meyer O., Kropp P., Zenz M.:** The abbreviated mental test in a German version for detection of postoperative delirium. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 37, 205-208 (2002).
47. **Caza N., Taha R., Qi Y., Blaise G.:** The effects of surgery and anesthesia on memory and cognition. *Prog Brain Res* 169, 409-422 (2008).
48. **Rasmussen L.S., Larsen K., Houx P., Skovgaard L.T., Hanning C.D., Moller J.T.:** The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 45, 275-289 (2001).
49. **Bjelland I., Dahl A.A., Haug T.T., Neckelmann D.:** The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res* 52, 69-77 (2002).
50. **Marangos P.J., Schmechel D.E.:** Neuron specific enolase, a clinically useful marker for neurons and neuroendocrine cells. *Annu Rev Neurosci* 10, 269-295 (1987).
51. **Wunderlich M.T., Ebert A.D., Kratz T., Goertler M., Jost S., Herrmann M.:** Early neurobehavioral outcome after stroke is related to release of neurobiochemical markers of brain damage. *Stroke* 30, 1190-1195 (1999).
52. **Rasmussen L.S., Christiansen M., Eliassen K., Sander-Jensen K., Moller J.T.:** Biochemical markers for brain damage after cardiac surgery -- time profile and correlation with cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 46, 547-551 (2002).
53. **Rasmussen L.S., Christiansen M., Hansen P.B., Moller J.T.:** Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiol Scand* 43, 495-500 (1999).
54. **Herrmann M., Ebert A.D., Galazky I., Wunderlich M.T., Kunz W.S., Huth C.:** Neurobehavioral outcome prediction after cardiac surgery: role of neurobiochemical markers of damage to neuronal and glial brain tissue. *Stroke* 31, 645-650 (2000).

55. **Kyhse-Andersen J., Schmidt C., Nordin G., Andersson B., Nilsson-Ehle P., Lindstrom V., Grubb A.:** Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clin Chem* 40, 1921-1926 (1994).
56. **Herget-Rosenthal S., Bokenkamp A., Hofmann W.:** How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clin Biochem* 40, 153-161 (2007).
57. **Haase M., Bellomo R., Devarajan P., Schlattmann P., Haase-Fielitz A.:** Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 54, 1012-1024 (2009).
58. **Wagener G., Jan M., Kim M., Mori K., Barasch J.M., Sladen R.N., Lee H.T.:** Association between increases in urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery. *Anesthesiology* 105, 485-491 (2006).
59. **Wagener G., Gubitosa G., Wang S., Borregaard N., Kim M., Lee H.T.:** Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery. *Am J Kidney Dis* 52, 425-433 (2008).
60. **Cuthbertson B.H., Croal B.L., Rae D., Gibson P.H., McNeilly J.D., Jeffrey R.R., Smith W.C., Prescott G.J., Buchan K.G., El-Shafei H., Gibson G.A., Hillis G.S.:** N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels and early outcome after cardiac surgery: a prospective cohort study. *Br J Anaesth* 103, 647-653 (2009).
61. **Twerenbold R., Jaffe A., Reichlin T., Reiter M., Mueller C.:** High-sensitive troponin T measurements: what do we gain and what are the challenges? *Eur Heart J* 33, 579-586 (2012).
62. **Bertsch T., Braun S.L., Giannitis E., Knebel F., Weber M., Christ M.:** Conference on clinical use of troponin T high sensitive (TnThs) on September 8, 2009 at the airport conference center, Frankfurt/Main. *Clin Lab* 56, 355-358 (2009).
63. **Latini R., Masson S., Anand I.S., Missov E., Carlson M., Vago T., Angelici L., Barlera S., Parrinello G., Maggioni A.P., Tognoni G., Cohn J.N.:** Prognostic value of very low plasma concentrations of troponin T in patients with stable chronic heart failure. *Circulation* 116, 1242-1249 (2007).
64. **Jobsis F.F.:** Noninvasive, infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters. *Science* 198, 1264-1267 (1977).
65. **Nashef S.A., Roques F., Michel P., Gauducheau E., Lemeshow S., Salamon R.:** European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur J Cardiothorac Surg* 16, 9-13 (1999).
66. **Lombard F.W., Mathew J.P.:** Neurocognitive dysfunction following cardiac surgery. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth* 14, 102-110 (2010).

67. **Moller J.T., Cluitmans P., Rasmussen L.S., Houx P., Rasmussen H., Canet J., Rabbitt P., Jolles J., Larsen K., Hanning C.D., Langeron O., Johnson T., Lauven P.M., Kristensen P.A., Biedler A., van Beem H., Fraidakis O., Silverstein J.H., Beneken J.E., Gravenstein J.S.:** Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 351, 857-861 (1998).
68. **Kawaguchi M., Furuya H., Patel P.M.:** Neuroprotective effects of anesthetic agents. *J Anesth* 19, 150-156 (2005).
69. **Nussmeier N.A., Arlund C., Slogoff S.:** Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 64, 165-170 (1986).
70. **Schifilliti D., Grasso G., Conti A., Fodale V.:** Anaesthetic-related neuroprotection: intravenous or inhalational agents? *CNS Drugs* 24, 893-907 (2010).
71. **Kadoi Y., Goto F.:** Sevoflurane anesthesia did not affect postoperative cognitive dysfunction in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Anesth* 21, 330-335 (2007).
72. **Rohan D., Buggy D.J., Crowley S., Ling F.K., Gallagher H., Regan C., Moriarty D.C.:** Increased incidence of postoperative cognitive dysfunction 24 hr after minor surgery in the elderly. *Can J Anaesth* 52, 137-142 (2005).
73. **Kanbak M., Saricaoglu F., Avci A., Ocal T., Koray Z., Aypar U.:** Propofol offers no advantage over isoflurane anesthesia for cerebral protection during cardiopulmonary bypass: a preliminary study of S-100beta protein levels. *Can J Anaesth* 51, 712-717 (2004).
74. **Larsen B., Seitz A., Larsen R.:** Recovery of cognitive function after remifentanyl-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesth Analg* 90, 168-174 (2000).
75. **Funder K.S., Steinmetz J., Rasmussen L.S.:** Cognitive dysfunction after cardiovascular surgery. *Minerva Anestesiol* 75, 329-332 (2009).
76. **Pugsley W., Klinger L., Paschalis C., Treasure T., Harrison M., Newman S.:** The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 25, 1393-1399 (1994).
77. **Stump D.A., Rogers A.T., Hammon J.W., Newman S.P.:** Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 10, 113-118 (1996).
78. **Liu Y.H., Wang D.X., Li L.H., Wu X.M., Shan G.J., Su Y., Li J., Yu Q.J., Shi C.X., Huang Y.N., Sun W.:** The effects of cardiopulmonary bypass on the number of cerebral microemboli and the incidence of cognitive dysfunction after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg* 109, 1013-1022 (2009).
79. **Jensen B.O., Rasmussen L.S., Steinbruchel D.A.:** Cognitive outcomes in elderly high-risk patients 1 year after off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting. A randomized trial. *Eur J Cardiothorac Surg* 34, 1016-1021 (2008).

80. **Van Dijk D., Jansen E.W., Hijman R., Nierich A.P., Diephuis J.C., Moons K.G., Lahpor J.R., Borst C., Keizer A.M., Nathoe H.M., Grobbee D.E., De Jaegere P.P., Kalkman C.J.:** Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *Jama* 287, 1405-1412 (2002).
81. **Silbert B.S., Scott D.A., Doyle T.J., Blyth C., Borton M.C., O'Brien J.L., De L.H.D.J.:** Neuropsychologic testing within 18 hours after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 15, 20-24 (2001).
82. **Krenk L., Rasmussen L.S.:** Postoperative delirium and postoperative cognitive dysfunction in the elderly - what are the differences? *Minerva Anesthesiol* 77, 742-749 (2011).
83. **Norkiene I., Samalavicius R., Misiuriene I., Paulauskiene K., Budrys V., Ivaskevicius J.:** Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *Medicina (Kaunas)* 46, 460-464 (2010).
84. **Coburn M., Fahlenkamp A., Zoremba N., Schaelte G.:** Postoperative cognitive dysfunction: Incidence and prophylaxis. *Anaesthesist* 59, 177-184 (2010).
85. **Biedler A., Juckenhofel S., Larsen R., Radtke F., Stotz A., Warmann J., Braune E., Dytzkowitz A., Henning F., Strickmann B., Lauven P.M.:** Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the "International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction" ISPOCD 1. *Anaesthesist* 48, 884-895 (1999).
86. **Rundshagen:** Postoperative kognitive Dysfunktion. *Anästhesiologie & Intensivmedizin* 49, 566-578 (2008).
87. **Johnson T., Monk T., Rasmussen L.S., Abildstrom H., Houx P., Korttila K., Kuipers H.M., Hanning C.D., Siersma V.D., Kristensen D., Canet J., Ibanaz M.T., Moller J.T.:** Postoperative cognitive dysfunction in middle-aged patients. *Anesthesiology* 96, 1351-1357 (2002).
88. **Ancelin M.L., de Roquefeuil G., Ledesert B., Bonnel F., Cheminal J.C., Ritchie K.:** Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 178, 360-366 (2001).
89. **Bonacchi M., Prifti E., Maiani M., Bartolozzi F., Di Eusanio M., Leacche M.:** Does off-pump coronary revascularization reduce the release of the cerebral markers, S-100beta and NSE? *Heart Lung Circ* 15, 314-319 (2006).
90. **Yao Y.T., Li L.H.:** Sevoflurane versus propofol for myocardial protection in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med Sci J* 24, 133-141 (2009).
91. **Landoni G., Fochi O., Torri G.:** Cardiac protection by volatile anaesthetics: a review. *Curr Vasc Pharmacol* 6, 108-111 (2008).
92. **Kim T.Y., Kim D.K., Yoon T.G., Lim J.A., Woo N.S., Chee H.K., Shin J.K., Song M.G., Kim S.H.:** Myocardial injury in remifentanil-based anaesthesia for off-pump coronary artery bypass surgery: an equipotent dose of sevoflurane versus propofol. *Anaesth Intensive Care* 39, 418-425 (2011).

93. **De Hert S., Vlasselaers D., Barbe R., Ory J.P., Dekegel D., Donnadonna R., Demeere J.L., Mulier J., Wouters P.:** A comparison of volatile and non volatile agents for cardioprotection during on-pump coronary surgery. *Anaesthesia* 64, 953-960 (2009).
94. **Wiesner G., Barankay A., Braun S., Tassani-Prell P.:** No difference in postoperative cardiac troponin T between a sevoflurane- or midazolam-supplemented opioid anesthetic in patients undergoing on-pump coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 21, 162-164 (2007).
95. **Bein B., Renner J., Caliebe D., Hanss R., Bauer M., Fraund S., Scholz J.:** The effects of interrupted or continuous administration of sevoflurane on preconditioning before cardio-pulmonary bypass in coronary artery surgery: comparison with continuous propofol. *Anaesthesia* 63, 1046-1055 (2008).
96. **Piriou V., Mantz J., Goldfarb G., Kitakaze M., Chiari P., Paquin S., Cornu C., Lecharny J.B., Aussage P., Vicaut E., Pons A., Lehot J.J.:** Sevoflurane preconditioning at 1 MAC only provides limited protection in patients undergoing coronary artery bypass surgery: a randomized bi-centre trial. *Br J Anaesth* 99, 624-631 (2007).
97. **Wang J.M., Hu Z.Y., Gu W.Z.:** Effects of sevoflurane postconditioning on renal ischemia-reperfusion injury: experiment with rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 89, 1016-1020 (2009).
98. **Lee H.T., Ota-Setlik A., Fu Y., Nasr S.H., Emala C.W.:** Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. *Anesthesiology* 101, 1313-1324 (2004).
99. **Bove T., Calabro M.G., Landoni G., Aletti G., Marino G., Crescenzi G., Rosica C., Zangrillo A.:** The incidence and risk of acute renal failure after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 18, 442-445 (2004).
100. **Mehta R.H., Honeycutt E., Patel U.D., Lopes R.D., Shaw L.K., Glower D.D., Harrington R.A., Califf R.M., Sketch M.H., Jr.:** Impact of recovery of renal function on long-term mortality after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 106, 1728-1734 (2010).
101. **Choi Y.S., Shim J.K., Chan Kim J., Kang K.S., Seo Y.H., Ahn K.R., Kwak Y.L.:** Effect of remote ischemic preconditioning on renal dysfunction after complex valvular heart surgery: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 142, 148-154 (2011).
102. **Saricaoglu F., Akinci S.B., Oc B., Kanbak M., Akbulut B., Celebioglu B.:** The effect of halothane, isoflurane, sevoflurane and propofol infusion on renal function after coronary artery bypass surgery. *Middle East J Anesthesiol* 18, 955-964 (2006).
103. **Selnes O.A., McKhann G.M.:** Neurocognitive complications after coronary artery bypass surgery. *Ann Neurol* 57, 615-621 (2005).
104. **Yamada N., Nagata H., Sato Y., Tomoyasu M.:** Effects of propofol or sevoflurane on cerebral regional oxygen saturation (rSO₂) during one-lung ventilation. *Masui* 57, 1388-1397 (2008).

105. **Nishikawa K., Kanemaru Y., Hagiwara R., Goto F.:** The influence of sevoflurane on the bispectral index, regional cerebral oxygen saturation, and propofol concentration during propofol/N₂O anesthesia. *J Clin Monit Comput* 20, 415-420 (2006).
106. **Heringlake M., Garbers C., Kabler J.H., Anderson I., Heinze H., Schon J., Berger K.U., Dibbelt L., Sievers H.H., Hanke T.:** Preoperative cerebral oxygen saturation and clinical outcomes in cardiac surgery. *Anesthesiology* 114, 58-69 (2011).
107. **Newman S., Stygall J., Hirani S., Shaefi S., Maze M.:** Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 106, 572-590 (2007).
108. **Newman M.F., Grocott H.P., Mathew J.P., White W.D., Landolfo K., Reves J.G., Laskowitz D.T., Mark D.B., Blumenthal J.A.:** Report of the substudy assessing the impact of neurocognitive function on quality of life 5 years after cardiac surgery. *Stroke* 32, 2874-2881 (2001).
109. **Klugkist M., Sedemund-Adib B., Schmidtke C., Schmucker P., Sievers H.H., Huppe M.:** Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit (CAM-ICU): diagnosis of postoperative delirium in cardiac surgery. *Anaesthetist* 57, 464-474 (2008).

7. Anhang

UK SH

UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein
Campus Lübeck Ratzeburger Allee 100 23538 Lübeck

UNIVERSITÄTSKLINIKUM
Schleswig-Holstein



Campus Lübeck

Abteilung: Klinik für Anästhesiologie

Direktor: Prof. Dr. med. P. Schmucker

Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Heringlake

Tele: 0451 / 5000 (Pieper: 06-1881)

Fax: 0451 / 500-3510

E-Mail: Heringlake@t-online.de

Internet: www.uk-s-h.de

Aufklärungsbogen zur Untersuchung:

Datum: 9.2.06

**Kognitive Dysfunktionen nach kardiochirurgischen
Eingriffen**

**unter Einsatz extrakorporaler Zirkulation - unter Berücksichtigung
intraoperativer cerebraler Oxymetrie und der Wahl des Narkoseverfahrens**

Liebe Patientin, lieber Patient!

Im Folgenden möchten wir Sie um Ihre Teilnahme an einer Untersuchung bitten, die an unserer Klinik durchgeführt wird. Bitte lesen Sie diese Patienteninformation sorgfältig durch. Ein Arzt/eine Ärztin wird mit Ihnen auch direkt über die Studie sprechen. Bitte fragen Sie nach, wenn Sie etwas nicht verstehen oder wenn Sie zusätzlich etwas wissen möchten.

Sie werden in den nächsten Tagen am offenen Herzen operiert. Dieser Eingriff wird unter Einsatz einer so genannten Herz-Lungen-Maschine durchgeführt, die während der Operation das Blut durch den Körper pumpt und mit Sauerstoff versorgt. Man hat in der Vergangenheit festgestellt, dass es nach Eingriffen dieser Art bei einem Teil der Patienten zu Merk- und Denkstörungen kommen kann, die so leicht sein können, dass es der Betroffene sie kaum bemerkt, die in selteneren Fällen aber auch stärker ausgeprägt und länger anhaltend sein können. Die genaue Ursache für diese Störungen ist bislang nicht geklärt, eine Möglichkeit könnte aber sein, dass in bestimmten Phasen der Narkose die Sauerstoffversorgung des Gehirns eingeschränkt ist.

Um diese Störungen, die wir „kognitive Dysfunktionen“ nennen, weiter zu erforschen, möchten wir bei Ihnen, wenn Sie mit der Teilnahme einverstanden sind, während der Narkose mit einem Messgerät, das auf die Stirn zu kleben ist, die Sauerstoffversorgung des Gehirns messen. Diese Messung wird völlig schmerzfrei und ohne Risiko mit Hilfe von Lichtstrahlen durch die Haut durchgeführt.

Es wird eines von zwei verschiedenen Narkoseverfahren bei Ihnen durchgeführt, die beide lang bewährt in unserer Klinik Anwendung finden. Die Zuordnung zu dem Narkoseverfahren erfolgt zufällig.

Universitätsklinikum
Schleswig-Holstein
Anstalt des
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:
Prof. Dr. Bernd Kremer, Prof. Dr. Dieter
Jocham, Dipl.-Kfm. Günter Zwilling,
Dipl.-Kff. (FH) Barbara Schulte



UK SH

2

Um eventuell auftretende Merk- und Denkstörungen bei Ihnen festzustellen, möchten wir vor und etwa drei mal nach der Operation mit Ihnen spielerische Übungsaufgaben durchführen und Sie bitten, einige Fragen zu Ihrem Befinden zu beantworten. Die Bearbeitung der Aufgaben und der Fragebögen wird beim ersten Mal, also am Tag vor der Operation, ca. 30 Minuten in Anspruch nehmen, die Aufgaben am 2., 4. und 6. Tag nach der Operation nur etwa 10-15 Minuten. Gleichzeitig mit den normalen Blutentnahmen auf der Station werden wir zusätzlich etwa 50ml Blut entnehmen.

Sollten Sie weitere Fragen bezüglich der Studie haben, wenden Sie sich bitte an die Ärztin/den Arzt oder direkt an Frau Dr. J. Schön oder Herrn PD Dr. M. Heringlake (Klinik für Anästhesie).

Um eine statistische Auswertung der Ergebnisse durchführen zu können, müssen die Daten gespeichert werden. Dies geschieht anonym, so dass die einzelnen Werte nicht mit Ihrem Namen in Verbindung gebracht werden können. Genauere Informationen entnehmen Sie bitte der beiliegenden „Datenschutzrechtlichen Information“.

Die Teilnahme an der Untersuchung ist freiwillig, wir würden uns aber freuen, wenn Sie sich bereit erklären würden, da die Ergebnisse umso genauer werden, je mehr Patienten wir untersuchen. Sie können jederzeit ohne Angabe von Gründen die Teilnahme an der Studie beenden, ohne dass Ihnen dadurch Nachteile im Hinblick auf die Behandlung oder Ihr Verhältnis zu Ihrer behandelnden Ärztin bzw. Arzt entstehen. Nach Beendigung Ihrer Teilnahme werden keine weiteren Daten von Ihnen erhoben. Ihre bisherigen Daten werden unwiderruflich anonymisiert, d.h. Sie können nicht mehr anhand der Daten identifiziert werden.

Für den unwahrscheinlichen Fall der Schädigung durch die Untersuchungen wurde eine Patientenversicherung bei der Allianz Versicherungs AG in Höhe von €500.000 abgeschlossen (Versicherungsnummer GHA 40/0446/1700086, Anmelde Nummer 1216/2005)

Name der Patientin/des Patienten _____

Ich habe die schriftliche Patienteninformation zur oben genannten Studie erhalten, gelesen und verstanden. Ich wurde ausführlich – mündlich und schriftlich – über das Ziel und den Verlauf der Studie, Chancen und Risiken der Behandlung, meine Rechte und Pflichten, den mir zustehenden Versicherungsschutz und die Freiwilligkeit der Teilnahme aufgeklärt.

Hiermit bestätige ich, dass mir der Aufklärungsbogen und die „Datenschutzrechtliche Information“ ausgehändigt wurde und ich den Inhalt gelesen und verstanden habe. Ich konnte alle mich interessierenden Fragen stellen.

Lübeck, den _____

Unterschrift der Patientin/des Patienten: _____

Unterschrift der Ärztin/des Arztes: _____

Abbreviated Mental Test (AMT)

	Falsch	richtig
1. Wie alt sind Sie?	0	1
2. Wieviel Uhr ist es jetzt? (auf nächste Stunde gerundet)	0	1

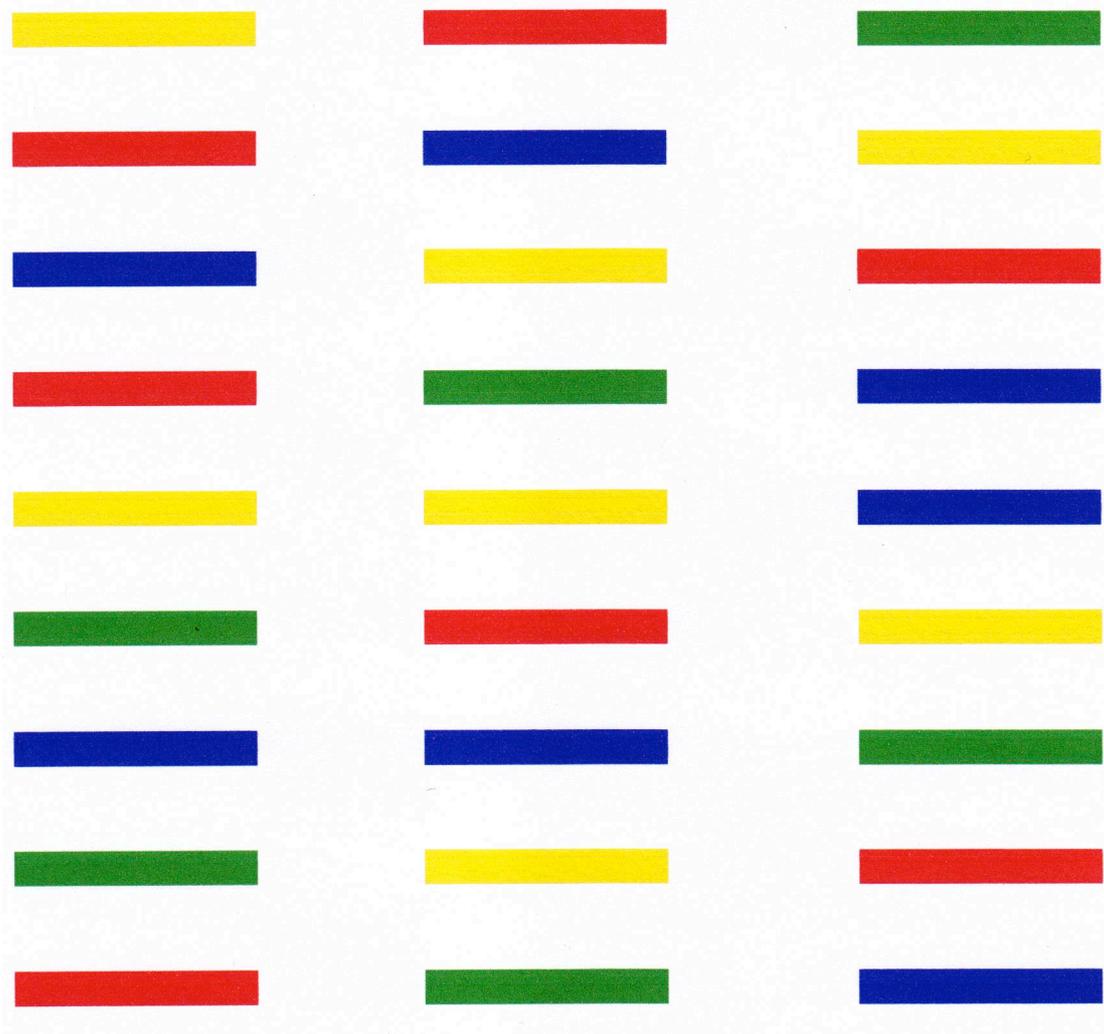
Bitte merken Sie sich folgende Strasse und Hausnummer. Ich werde Sie am Ende danach fragen.

MZP1	Dorfstrasse 10
MZPx	Holzstrasse 8
MZPx	Waldgasse 6
MZPx	Teichstrasse 9
MZPx	Mühlenhang 7

3. Welches Jahr haben wir?	0	1
4. Wie ist der Name dieser Klinik?	0	1
5. Wissen Sie die Namen von zwei Mitarbeitern der Station?	0	1
6. Wie ist Ihr Geburtsdatum?	0	1
7. Wann hat der 1. Weltkrieg begonnen?	0	1
8. Wie heißt unser gegenwärtiger Bundeskanzler?	0	1
9. Zählen Sie bitte rückwärts von 20 nach 1	0	1
10. Wiederholen Sie bitte die Strasse und Hausnummer von eben.	0	1

Gesamtpunktzahl _____

Farb-Wort-Test Folie 1



Farb-Wort-Test Folie 2

Gelb

Gelb

Gelb

Grün

Blau

Gelb

Grün

Rot

Grün

Blau

Gelb

Blau

Rot

Grün

Grün

Blau

Grün

Gelb

Grün

Rot

Rot

Gelb

Blau

Blau

Grün

Rot

Rot

19	20	17	16	12	10
21	18	15	13	9	11
22	23	1	14	7	8
		ANFANG			
27	25	24	2	3	6
26	28	29	30	4	5

Wortlistenniveautest

T1: Großstadt

Küste

Pfirsich

Mädchen

Sessel

Feier

Bettler

Nagel

Diener

T10: Auto

Landschaft

Dampfer

Kühlschrank

Raubtier

Fleischer

Werbung

Priester

Papier

T11: Wohnung

Körper

Erde

Säugling

Ofen

Insekt

Flasche

Prüfung

Klavier

T12: Garten

Maler

Keller

Hütte

Plakat

Busen

Schlange

Armut

Blüte

Patientennummer _____

Personalfragebogen

Es folgen nun ein paar Fragen zu Ihrer Person, die wir für statistische Zwecke brauchen.

Sie können sich darauf verlassen, dass diese streng vertraulich behandelt werden!

Ihr Alter:..... Jahre

Kreuzen Sie im Folgenden bitte das jeweils Zutreffende an.

Ihr Geschlecht: weiblich männlich

Schulabschluss: kein Schulabschluss.....
Hauptschule.....
Mittlere Reife.....
Fachabitur.....
Abitur.....
Fachhochschulabschluss.....
Hochschulabschluss.....

Wie häufig waren Sie schon als Patient im Krankenhaus?

noch nie einmal zweimal dreimal mehr als dreimal

Wie häufig sind Sie schon operiert worden?

noch nie einmal zweimal dreimal mehr als dreimal

Wie schwer schätzen Sie die bevorstehende Operation ein?

sehr leicht leicht mittel eher schwer sehr schwer

Rauchen Sie?

nie selten manchmal regelmäßig

Trinken Sie Alkohol?

nie selten manchmal regelmäßig

Name: _____ Vorname: _____ Geschlecht: _____
Alter: _____ Datum: _____ Uhrzeit: _____

SVF 48

W. Janke & G. Erdmann

Im folgenden finden Sie eine Reihe von möglichen Reaktionen, die man zeigen kann, wenn man durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt, innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden ist.

Bitte lesen Sie diese nacheinander durch und entscheiden Sie jeweils, ob die angegebenen Reaktionen *Ihrer* Art zu reagieren entsprechen.

Dabei stehen Ihnen fünf Antwortmöglichkeiten zur Verfügung:

0	1	2	3	4
gar nicht	kaum	möglicher- weise	wahrschein- lich	sehr wahr- scheinlich

Bitte kreuzen Sie jeweils die Ihrer Reaktion entsprechende Zahl an.

Zum Beispiel:

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt, innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin ...

... besuche ich nette Freunde oder Bekannte

0	1	2	3	4
gar nicht	kaum	möglicher- weise	wahrschein- lich	sehr wahr- scheinlich

In diesem Fall ist die 3 ("wahrscheinlich") angekreuzt. Das würde bedeuten, daß "nette Freunde oder Bekannte besuchen" wahrscheinlich Ihrer Art zu reagieren in den oben genannten Situationen entspricht.

Bitte lassen Sie keine Reaktion aus und wählen Sie im Zweifelsfall die Antwortmöglichkeit, die noch am ehesten für Sie zutrifft.

Copyright 1999: W. Janke und G. Erdmann

Benutzung und Vervielfältigung nur mit schriftlicher Einwilligung der Autoren

Kontaktadresse: Prof. Dr. W. Janke, Institut für Psychologie der Universität Würzburg, Domerschulstr. 13, 97070 Würzburg

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin ...

- | | | | | | |
|---------|--|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 1) ... | sehe ich zu, daß jemand anderes mich bei der Lösung unterstützt | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 2) ... | neige ich dazu, die Flucht zu ergreifen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 3) ... | sage ich mir, daß ich das durchstehen werde | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 4) ... | kann ich lange Zeit an nichts anderes mehr denken | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 5) ... | überlege ich mein weiteres Verhalten ganz genau | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 6) ... | frage ich jemanden um Rat, wie ich mich verhalten soll | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 7) ... | werde ich schneller damit fertig als andere | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 8) ... | versuche ich, meine Gedanken auf etwas anderes zu konzentrieren | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 9) ... | versuche ich, mir alle Einzelheiten der Situation klar zu machen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 10) ... | fühle ich mich irgendwie hilflos | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 11) ... | denke ich, möglichst von hier weg | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin ...

- | | | | | | |
|---------|---|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 12) ... | denke ich hinterher immer wieder darüber nach | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 13) ... | gehe ich irgendeiner anderen Beschäftigung nach | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 14) ... | neige ich dazu, schnell aufzugeben | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 15) ... | denke ich, nur nicht unterkriegen lassen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 16) ... | bin ich froh, daß ich nicht so empfindlich bin wie andere | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 17) ... | kommen mir Fluchtgedanken | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 18) ... | ergreife ich Maßnahmen zur Beseitigung der Ursache | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 19) ... | sage ich mir, andere würden das nicht so leicht verdauen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 20) ... | muß ich mich einfach mit jemandem aussprechen | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 21) ... | tue ich etwas, was mich davon ablenkt | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
| 22) ... | sage ich mir, du darfst auf keinen Fall aufgeben | | | | |
| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| | gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin ...

- 23) ... beschäftigt mich die Situation hinterher noch lange
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 24) ... weiß ich nicht, wie ich gegen die Situation ankommen könnte
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 25) ... habe ich nur den Wunsch, dieser Situation so schnell wie möglich zu entkommen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 26) ... bitte ich jemanden, mir behilflich zu sein
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 27) ... stürze ich mich in die Arbeit
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 28) ... sage ich mir, nur nicht entmutigen lassen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 29) ... geht mir die Situation lange Zeit nicht aus dem Kopf
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 30) ... mache ich mir klar, daß ich Möglichkeiten habe, die Situation zu bewältigen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 31) ... mache ich einen Plan, wie ich die Schwierigkeiten aus dem Weg räumen kann
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 32) ... habe ich mich viel besser unter Kontrolle als andere in derselben Situation
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 33) ... erscheint mir alles so hoffnungslos
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin ...

- 34) ... habe ich das Bedürfnis, die Meinung von jemand anderem dazu zu hören
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 35) ... versuche ich, mich der Situation zu entziehen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 36) ... wende ich mich aktiv der Veränderung der Situation zu
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 37) ... spiele ich die Situation nachher in Gedanken immer wieder durch
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 38) ... versuche ich, meine Aufmerksamkeit davon abzuwenden
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 39) ... neige ich dazu, alles sinnlos zu finden
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 40) ... finde ich meine Ruhe immer noch schneller wieder als andere
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 41) ... werde ich hinterher die Gedanken an die Situation einfach nicht mehr los
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 42) ... versuche ich, mit irgendjemandem über das Problem zu sprechen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 43) ... sage ich mir, du kannst damit fertig werden
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 44) ... nehme ich das leichter als andere in der gleichen Situation
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

Wenn ich durch irgendetwas oder irgendjemanden beeinträchtigt,
innerlich erregt oder aus dem Gleichgewicht gebracht worden bin ...

- 45) ... neige ich dazu, zu resignieren
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 46) ... lenke ich mich irgendwie ab
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 47) ... versuche ich, die Gründe, die zur Situation geführt haben, genau zu klären
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |
- 48) ... möchte ich am liebsten einfach weglaufen
- | | | | | |
|-----------|------|---------------------|---------------------|--------------------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| gar nicht | kaum | möglicher-
weise | wahrschein-
lich | sehr wahr-
scheinlich |

<

Pat.-Name/Code: _____

Datum: _____

BSKE (EWL)

Beschreiben Sie anhand der folgenden Begriffe, wie Sie sich *im Augenblick* fühlen.

Entscheiden Sie bei jedem Begriff, in welchem Ausmaß er Ihrem *augenblicklichen* Befinden entspricht.

Kreuzen Sie bitte diejenige Zahl an, die für Sie zutrifft.

- 1) Gefühl der inneren Erregtheit (z.B. aufgeregt, erregt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

- 2) Gefühl des seelischen Wohlbefindens (z.B. angenehm, zufrieden)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

- 3) Gefühl der Energielosigkeit (z.B. energielos, lahm)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

- 4) Gefühl der Kontaktfreudigkeit (z.B. kontaktfreudig, gesellig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

- 5) Gefühl der Ängstlichkeit (z.B. ängstlich, angsterfüllt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

Copyright: Janke, Erdmann & Hüppe (1999)

6) Gefühl der körperlichen Erregtheit (z.B. Herzklopfen, Muskelanspannung)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

7) Gefühl der Aggressivität (z.B. aggressiv, angriffslustig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

8) Gefühl der Aktivität (z.B. aktiv, tatkräftig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

9) Gefühl der Empfindlichkeit (z.B. empfindlich, verletzbar)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

10) Gefühl der inneren Entspannung (z.B. gelöst, entspannt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

11) Gefühl der Mißstimmung (z.B. mißgestimmt, übellaunig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

12) Gefühl der Wachheit (z.B. aufmerksam, wachsam)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

13) Gefühl der Freude (z.B. freudig, fröhlich)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

14) Gefühl der Traurigkeit (z.B. traurig, betrübt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

15) Gefühl der Selbstsicherheit (z.B. selbstsicher, selbstzufrieden)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

16) Gefühl der Feindseligkeit (z.B. feindselig, mißtrauisch)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

17) Gefühl der Benommenheit (z.B. benommen, dösig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

18) Gefühl des Ärgers (z.B. ärgerlich, gereizt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

19) Gefühl der Müdigkeit (z.B. müde, schläfrig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

20) Gefühl der gehobenen Stimmung (z.B. gutgelaunt, heiter)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

21) Gefühl der Konzentriertheit (z.B. konzentriert, ausdauernd)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

22) Gefühl des Nach-innen-gekehrt-Seins (z.B. nach innen gekehrt, menschenscheu)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

23) Gefühl des körperlichen Unwohlseins (z.B. Übelkeit, Schwindel)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

24) Gefühl der Verträumtheit (z.B. träumerisch, versonnen)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient!

Sie werden von uns wegen körperlicher Beschwerden untersucht und behandelt. Zur vollständigen Beurteilung Ihrer vermuteten oder bereits bekannten Erkrankungen bitten wir Sie im vorliegenden Fragebogen um einige persönliche Angaben. Man weiß heute, dass körperliche Krankheit und seelisches Befinden oft eng zusammenhängen. Deshalb beziehen sich die Fragen ausdrücklich auf Ihre allgemeine und seelische Verfassung. Die Beantwortung ist selbstverständlich freiwillig. Wir bitten Sie jedoch, jede Frage zu beantworten, und zwar so, wie es für Sie in der letzten Woche am ehesten zutrif. Machen Sie bitte nur ein Kreuz pro Frage und lassen Sie bitte keine Frage aus! Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen am zutreffendsten erscheint! Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.

<p>1. Ich fühle mich angespannt oder überreizt</p> <p><input type="checkbox"/> meistens <input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit / gelegentlich <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>8. Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst</p> <p><input type="checkbox"/> fast immer <input type="checkbox"/> sehr oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>2. Ich kann mich heute noch so freuen wie früher</p> <p><input type="checkbox"/> ganz genau so <input type="checkbox"/> nicht ganz so sehr <input type="checkbox"/> nur noch ein wenig <input type="checkbox"/> kaum oder gar nicht</p>	<p>9. Ich habe manchmal ein ängstliches Gefühl in der Magengegend</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> gelegentlich <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> sehr oft</p>
<p>3. Mich überkommt eine ängstliche Vorahnung, dass etwas schreckliches passieren könnte</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr stark <input type="checkbox"/> ja, aber nicht allzu stark <input type="checkbox"/> etwas, aber es macht mir keine Sorgen <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>10. Ich habe das Interesse an meiner äußeren Erscheinung verloren</p> <p><input type="checkbox"/> ja, stimmt genau <input type="checkbox"/> ich kümmere mich nicht so sehr darum, wie ich sollte <input type="checkbox"/> möglicherweise kümmere ich mich zu wenig darum <input type="checkbox"/> ich kümmere mich soviel darum wie immer</p>
<p>4. Ich kann lachen und die lustige Seite der Dinge sehen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, so viel wie immer <input type="checkbox"/> nicht mehr ganz so viel <input type="checkbox"/> inzwischen viel weniger <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>11. Ich fühle mich rastlos, muss immer in Bewegung sein</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr <input type="checkbox"/> ziemlich <input type="checkbox"/> nicht sehr <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>5. Mir gehen beunruhigende Gedanken durch den Kopf</p> <p><input type="checkbox"/> einen Großteil der Zeit <input type="checkbox"/> verhältnismäßig oft <input type="checkbox"/> von Zeit zu Zeit, aber nicht allzu oft <input type="checkbox"/> nur gelegentlich / nie</p>	<p>12. Ich blicke mit Freude in die Zukunft</p> <p><input type="checkbox"/> ja, sehr <input type="checkbox"/> eher weniger als früher <input type="checkbox"/> viel weniger als früher <input type="checkbox"/> kaum bis gar nicht</p>
<p>6. Ich fühle mich glücklich</p> <p><input type="checkbox"/> überhaupt nicht <input type="checkbox"/> selten <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> meistens</p>	<p>13. Mich überkommt plötzlich ein panikartiger Zustand</p> <p><input type="checkbox"/> ja, tatsächlich sehr oft <input type="checkbox"/> ziemlich oft <input type="checkbox"/> nicht sehr oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>
<p>7. Ich kann behaglich dasitzen und mich entspannen</p> <p><input type="checkbox"/> ja, natürlich <input type="checkbox"/> gewöhnlich schon <input type="checkbox"/> nicht oft <input type="checkbox"/> überhaupt nicht</p>	<p>14. Ich kann mich an einem guten Buch, einer Radio- oder Fernsehsendung erfreuen</p> <p><input type="checkbox"/> oft <input type="checkbox"/> manchmal <input type="checkbox"/> eher selten <input type="checkbox"/> sehr selten</p>

8. Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denen bedanken, die zur Erstellung dieser Arbeit beigetragen haben.

Besonders danke ich meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Matthias Heringlake und meiner Betreuerin Dr. med. Julika Schön für die Bereitstellung des Themas, der professionellen Betreuung und der tollen Unterstützung.

Weiterhin möchte ich mich bei dem ganzen Team der Station 15i und der Station 19 sowie den betreuenden Anästhesist(inn)en und der Anästhesiepflege aus dem herzchirurgischen OP für die zusätzlichen Arbeitsbelastungen, die Sie durch die Studienpatienten hatten, bedanken. Für die gute Zusammenarbeit danke ich meinen Mitdoktoranden Christian Tiemeyer und Arne Lüloh.

Ganz besonders danke ich allen Patienten, die sich trotz bevorstehender Operation für die Teilnahme an der Studie bereiterklärten.

Bei Herrn Prof. Dr. med. Peter Schmucker bedanke ich mich für die Aufnahme als Doktorandin in der Klinik für Anästhesiologie und bei Herrn Prof. Dr. med. Hans H. Sievers für die Erlaubnis, Patienten der Klinik für Herzchirurgie in die Studie aufzunehmen und prä- und postoperativ zu untersuchen.

Ich danke meinem Vater Dr. med. Erdwig Husemann für den familiären Rückhalt und die ständige Unterstützung sowie meiner Schwester Gesa Husemann für Ihre effektive literarische Kritik!

9. Lebenslauf

Persönliche Daten:

Name: Husemann
Vorname: Anne Lena Barbara



Dissertation:

2006 Beginn der Dissertation in der Klinik für Anästhesiologie der
Universität zu Lübeck (Prof. Dr. med. Matthias Heringlake)
2006-2008 Datenerhebung in der Klinik für Herzchirurgie der
Universität zu Lübeck
2009-2012 Auswertung der Untersuchungsergebnisse und Anfertigung der
Dissertation

10. Publikation

Schoen J, **Husemann L**, Tiemeyer C, Lueloh A, Sedemund-Adib B, Berger KU, Hueppe M, Heringlake M (2011): Cognitive function after sevoflurane- vs propofol-based anesthesia for on-pump cardiac surgery: a randomized controlled trial. British Journal of Anaesthesia 2011 Jun;106(6):840-50. Epub 2011 Apr 25

Schön Julika, **Husemann Lena**, Tiemeyer Christian, Lülloh Arne, Berger Klaus-Ulrich, Bechtel Matthias, Hanke Thorsten, Heringlake Matthias, University of Lübeck, Dept. of Anesthesiology, Lübeck, Germany: Cognitive performance after on pump cardiac surgery with intravenous versus volatile anaesthetic regimens. 24th Annual Meeting of the European Association of Cardiothoracic Anaesthesiologists (EACTA 2009), 27.-30. Mai 2009 in Athen, GR, 2nd Prize 'Best oral Presentations'