

Aus der Klinik und Poliklinik
für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie
der Universität Würzburg
Direktor: Prof. Dr. med. Rainer Leyh

**On-Pump versus Off-Pump –
Ein Vergleich zweier Operationstechniken hinsichtlich ihrer perioperativen
klinischen Komplikationen:
Eine prospektiv-randomisierte Studie**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von
Uta Christine Scheer
aus Deidesheim

Würzburg, Oktober 2012



Referent: Prof. Dr. med. Rainer Leyh

Korreferent: Prof. Dr. med. Wolfgang Müllges

Dekan: Prof. Dr. med. Matthias Frosch

Tag der mündlichen Prüfung:

8. August 2013

Die Promovendin ist Zahnärztin

Meinen lieben Eltern in Dankbarkeit

Abkürzungsverzeichnis

COPD	→	chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
EF	→	Ejektionsfraktion
GFR	→	glomeruläre Filtrationsrate
HLM	→	Herz-Lungen-Maschine
IMA	→	internal mammary artery
LIMA	→	left internal mammary artery
MRT	→	Magnetresonanztomographie
pAVK	→	periphere arterielle Verschlusskrankheit
TAP	→	Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung 2.2
TIA	→	transitorische ischämische Attacke
VF	→	Vorhofflimmern

Inhaltsverzeichnis

1	EINLEITUNG.....	1
1.1	Off-Pump-Herzchirurgie.....	3
1.2	Studienhypothese	5
2	PATIENTEN UND METHODIK	6
2.1	Patienten.....	6
2.1.1	Einschlusskriterien.....	6
2.1.2	Ausschlusskriterien.....	7
2.2	Methodik.....	7
2.2.1	Erhebungsbogen.....	7
2.2.2	Neurologische Diagnostik.....	8
2.2.2.1	Klinisch-neurologische Diagnostik.....	10
2.2.2.2	Radiologische Diagnostik	11
2.2.2.3	Neuropsychologische Diagnostik.....	11
2.2.2.3.1	Aufmerksamkeit (TAP).....	12
2.2.2.3.2	Geteilte Aufmerksamkeit II (TAP).....	13
2.2.2.3.3	Go/NoGo-Test (TAP).....	14
2.2.2.3.4	Benton-Test	14
2.2.2.3.5	d2-Test.....	15
2.2.2.3.6	Mosaik-Test.....	15
2.2.2.3.7	Zahlennachsprechen	16
2.2.2.4	Definitionen.....	16
2.2.2.4.1	Vorhofflimmern.....	16

2.2.2.4.2	Nachbeatmungszeit und Beatmungszeit.....	17
2.2.2.4.3	Akute Niereninsuffizienz	17
2.3	Operationsverfahren.....	17
2.3.1	On-Pump.....	17
2.3.1.1	Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine.....	17
2.3.1.2	Anlage der Anastomosen	18
2.3.2	Off-Pump	18
2.4	Statistische Auswertung.....	20
3	ERGEBNISSE.....	21
3.1	Präoperative Analyse	21
3.1.1	Allgemeine Patientencharakteristika	21
3.2	Intraoperative Analyse	22
3.3	Postoperative Analyse.....	24
3.3.1	Myokardischämiezeichen	25
3.3.2	Neurologische Komplikationen	28
3.3.2.1	Gesamtkollektiv	28
3.3.2.1.1	Klinisch-neurologische Diagnostik	28
3.3.2.1.2	Radiologische Diagnostik.....	31
3.3.2.1.3	Neuropsychologische Diagnostik.....	33
3.3.2.2	Subgruppe mit vollständigem Datensatz.....	41
3.3.2.2.1	Klinisch-neurologische Diagnostik	41
3.3.2.2.2	Radiologische Diagnostik.....	42
3.3.2.2.3	Neuropsychologische Diagnostik.....	43
4	DISKUSSION	47

4.1	Patientencharakteristika	47
4.2	Operationsparameter	50
4.3	Postoperative Analyse.....	53
4.3.1	Neurologische Komplikationen	59
5	ZUSAMMENFASSUNG.....	68
6	LITERATURVERZEICHNIS	71
7	ANHANG	79

DANKSAGUNG

LEBENS LAUF

Abbildungsverzeichnis

<i>Abbildung 1: Postoperativer Verlauf der CK mit dazugehörigen p-Werten.....</i>	<i>26</i>
<i>Abbildung 2: Postoperativer Verlauf der CK-MB mit dazugehörigen p-Werten.....</i>	<i>27</i>
<i>Abbildung 3: Postoperativ neu aufgetretene Schlaganfälle der On-Pump- und Off-Pump-Gruppe im Gesamtkollektiv.....</i>	<i>29</i>
<i>Abbildung 4: Postoperativ neu aufgetretenes Delirium bei On-Pump- und Off-Pump-Patienten im Gesamtkollektiv.....</i>	<i>30</i>
<i>Abbildung 5: Postoperativ neu aufgetretene Läsionen im Gesamtkollektiv.....</i>	<i>31</i>
<i>Abbildung 6: Lokalisation zerebraler Läsionen im Gehirn.....</i>	<i>32</i>
<i>Abbildung 7: Prä- und postoperativer Vergleich des Reaktionsmedians und der Leistung beim Test „Aufmerksamkeit ohne Warnton“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump.....</i>	<i>34</i>
<i>Abbildung 8: Prä- und postoperativer Vergleich des Reaktionsmedians und der Leistung beim Test „Aufmerksamkeit mit Warnton“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump.....</i>	<i>35</i>
<i>Abbildung 9: Prä- und postoperativer Vergleich der Auslasser und der Leistung beim Test „Geteilte Aufmerksamkeit II“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump.....</i>	<i>36</i>
<i>Abbildung 10: Prä- und postoperativer Vergleich der Fehleranzahl und der Leistung beim Test „Go/NoGo“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump.....</i>	<i>38</i>
<i>Abbildung 11: Prä- und postoperativer Vergleich von „GZ – F“ und der Leistung beim Test „d2“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump.....</i>	<i>40</i>

Tabellenverzeichnis

<i>Tabelle 1:</i>	<i>Patientenanzahl des jeweiligen Diagnoseverfahrens.....</i>	<i>9</i>
<i>Tabelle 2:</i>	<i>Gliederung des Abschnitts „Neurologische Komplikationen“ in die Gruppen „Gesamtkollektiv“ und „Subgruppe“</i>	<i>10</i>
<i>Tabelle 3:</i>	<i>Rankin-Scale.....</i>	<i>11</i>
<i>Tabelle 4:</i>	<i>Präoperative Ergebnisse</i>	<i>22</i>
<i>Tabelle 5:</i>	<i>Intraoperative Ergebnisse</i>	<i>23</i>
<i>Tabelle 6:</i>	<i>Postoperative Ergebnisse</i>	<i>24</i>
<i>Tabelle 7:</i>	<i>Prozentualer Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK in beiden Gruppen.....</i>	<i>28</i>
<i>Tabelle 8:</i>	<i>Vergleich der beiden Gruppen bezüglich postoperativ neu aufgetretener Schlaganfälle und Delirium im Gesamtkollektiv</i>	<i>29</i>
<i>Tabelle 9:</i>	<i>Einstufung des Gesamtkollektivs nach dem Rankin-Scale</i>	<i>30</i>
<i>Tabelle 10:</i>	<i>Anzahl der Patienten mit postoperativem Schlaganfall oder stummem Hirninfarkt im Gesamtkollektiv</i>	<i>32</i>
<i>Tabelle 11:</i>	<i>Ergebnisse der klinisch-neurologischen Diagnostik in der Subgruppe.....</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 12:</i>	<i>Anzahl der Patienten mit postoperativem Schlaganfall oder stummem Hirninfarkt in der Subgruppe</i>	<i>42</i>
<i>Tabelle 13:</i>	<i>Lokalisation zerebraler Läsionen in der Subgruppe</i>	<i>43</i>
<i>Tabelle 14:</i>	<i>Ergebnisse der neuropsychologischen Tests in der Subgruppe prä- und postoperativ</i>	<i>46</i>

1 Einleitung

Eine Herzbybpassoperation kann zum Auftreten schwerer neurologischer Komplikationen wie Schlaganfälle, neurokognitive Dysfunktionen und Delirium führen [1]. Verlängerte Krankenhausaufenthalte, steigende Morbidität und Mortalität sowie letztendlich eine reduzierte Lebensqualität sind die Folgen [2]. Ob die Herz-Lungen-Maschine eine entscheidende Rolle in der Entwicklung dieser neurologischen Komplikationen spielt, war in den letzten Jahren Gegenstand vieler Studien. Auch diese Studie soll zur Klärung dieser Frage beitragen. Zunächst soll auf die Pathogenese und die Inzidenz der drei genannten neurologischen Komplikationen eingegangen werden.

Das Risiko, nach einem nicht kardialen Eingriff einen Schlaganfall zu erleiden, ist mit 0,08-0,7 % sehr gering. Bei Operationen an Herz oder Gefäßen steigt dieses Risiko und liegt für Herzbybpassoperationen bei 1,4-3,8 % [2]. Ischämien im Gehirn können generell durch Embolien, Minderperfusion und arteriosklerotisch veränderte zerebrale Gefäße hervorgerufen werden, wobei die Inzidenz embolischer Infarkte mit etwa 30 % am häufigsten ist [3] [4]. Zu den wichtigsten Emboliequellen zählen das Herz, hirnzuführende Gefäße und intrakranielle Arterien [4]. Die Herz-Lungen-Maschine begünstigt die Entstehung von Embolien während einer Operation am offenen Herzen. Das Blut erhält während der extrakorporalen Zirkulation Kontakt zu nichtepithelialen Oberflächen und ist starken Scherkräften ausgesetzt. Im Rahmen der systemisch inflammatorischen Reaktion erfolgt die Freisetzung von Tumornekrosefaktor- α als auch Interleukin-1 und -6 [5]. Als Resultat all dieser Prozesse entstehen Aggregate aus Erythrozyten, Thrombozyten und Leukozyten die, wenn sie nicht durch die in der Herz-Lungen-Maschine integrierten Filter abgefangen werden, als Embolien zu einer fokalen oder multifokalen Hirnschädigung führen können [6]. Allein das Anschließen der Herz-Lungen-Maschine begünstigt durch Manipulationen an der Aorta ascendens, wie die Kanülierung und die Aortenabklemmung, das Ablösen von Kalkplaques und Thromben [7] [8]. Des Weiteren führen auch Fette, die sich im abgesaugten Blut des Operationsgebietes befinden und anschließend über die Herz-Lungen-Maschine retransfundiert werden, zu Mikroembolien im Gehirn [9]. Ebenso kann der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zu Luftembolien führen, die häufig in einem zu niedrigen Blutspiegel im venösen Reservoir begründet sind [10]. Auch das Operationstrauma an sich trägt zur Em-

boliebildung bei, da infolge der Gewebeerstörung die Hämostase aktiviert und die Fibrinolyse reduziert wird [2]. Nicht jede Minderperfusion führt jedoch gleichzeitig zu einem Infarkt. Es existiert eine so genannte Ischämieschwelle, bei deren Unterschreitung es erst zum Absterben der Zellen kommt. Ob letztendlich ein Infarkt entsteht, hängt neben der Restdurchblutung auch vom Sauerstoff- und Glucosegehalt des Blutes sowie von der Dauer der Minderperfusion ab [4]. Unabhängig von der Herzoperation und der Art der Herzoperation tragen zahlreiche Risikofaktoren zur Entstehung eines zerebralen Insults bei wie fortgeschrittenes Alter, Geschlecht, genetische Disposition, arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern, Myokardinfarkt, vorausgegangener Schlaganfall oder TIA, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Karotisstenose und Rauchen [4] [11] [12] [13].

Die Inzidenz neurokognitiver Dysfunktionen nach Herzoperationen liegt bei 50-70 %, fällt nach 6 Wochen auf 30-50 % ab und beträgt nach 6 Monaten – und auch noch nach einem Jahr – 20-40 %. Sie ist somit die am häufigsten beobachtete Form von Hirnschädigung nach Herzoperationen [14]. Die Beeinträchtigung betrifft kognitive Bereiche wie zum Beispiel Aufmerksamkeit, Konzentration und Gedächtnis [14] [15]. Die Frage nach der Entstehung neurokognitiver Dysfunktionen nach Herzoperationen ist noch nicht ausreichend geklärt. In der Literatur werden diverse Faktoren genannt, die die Entwicklung einer postoperativen neurokognitiven Verschlechterung erklären sollen. Dazu gehören neben anderen Faktoren auch solche, die mit der Herz-Lungen-Maschine assoziiert sind, wie das Entstehen multipler Embolien durch Manipulationen an der Aorta, die systemisch inflammatorische Reaktion sowie die zerebrale Minderperfusion [16].

Delirium beschreibt einen akuten Verwirrtheitszustand mit schwankender Beeinträchtigung von Aufmerksamkeit und Wahrnehmung. Nach Herzoperationen tritt ein so definiertes Delirium bei 2-57 % der Patienten auf [17]. Über die Pathogenese des Deliriums ist noch wenig bekannt, jedoch ist ein Zusammenspiel zwischen einer erhöhten Vulnerabilität des Patienten und dem Einwirken delirogener Faktoren, wie zum Beispiel eine Operation, wahrscheinlich. Die derzeitige führende Hypothese basiert auf der Bedeutung der Neurotransmitter, chronischem Stress und der inflammatorischen Reaktion. Hierbei wird eine generalisierte Störung des oxidativen Metabolismus und der Neurotransmission im Gehirn als Entstehungsursache des Deliriums diskutiert [18] [19]. Die

Neurotransmitter Acetylcholin und Dopamin spielen eine wichtige Rolle für die ZNS-Funktionen Wahrnehmung und Aufmerksamkeit. In der Literatur finden sich mehrere Belege, dass ein Mangel an Acetylcholin oder ein Überschuss an Dopamin oder eine Kombination von beiden, zu Verwirrheitszuständen führen können. Des Weiteren kann eine schwere Erkrankung oder ein Trauma chronischen Stress auslösen, welcher ebenso die Neurotransmission beeinflusst, indem er letztendlich zu einer erhöhten Dopamin-Ausschüttung führt [19] [20] [21]. Auch liegt ein Zusammenhang zwischen der durch die Herz-Lungen-Maschine induzierten systemisch inflammatorischen Reaktion und dem Auftreten deliranter Zustände nahe, denn dabei bewirken Entzündungsmediatoren wie Interleukin-1,-2,-6, Interferon und der Tumornekrosefaktor- α einen Anstieg der Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke und die Störung des Neurotransmittergleichgewichtes [19] [21] [22]. Die Herz-Lungen-Maschine kann somit nicht nur die Entstehung von Schlaganfällen und neurokognitiven Dysfunktionen begünstigen, sondern auch die des Deliriums.

Mit dem ersten erfolgreichen Einsatz der Herz-Lungen-Maschine 1953 durch Gibbon erlangte die extrakorporale Zirkulation einen entscheidenden Stellenwert in der Herzchirurgie [23]. Die Herz-Lungen-Maschine imitiert dabei weitestgehend den physiologischen Kreislauf, so dass alle Organe ausreichend perfundiert werden. Diese hämodynamische Stabilität ist Voraussetzung für eine Luxation des Herzens, die zur Darstellung schlecht zugänglicher Koronararterien benötigt wird. Zudem ermöglicht ein stillgelegtes und blutfreies Herz das Operieren unter höchster Kontrolle und Präzision [24] [25].

1.1 Off-Pump-Herzchirurgie

Da eine Vielzahl von Komplikationen infolge einer Herzbybypassoperation, insbesondere neurologische, mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine assoziiert wurden, erlangte das Off-Pump-Verfahren Anfang 1990 zunehmend an Akzeptanz. Über erste Operationen ohne Herz-Lungen-Maschine und somit am schlagenden Herzen wurde jedoch schon in den 50er Jahren von Murray und Longmire berichtet. 1964 gelang es Kolesov den ersten LIMA-Bypass während einer Operation am schlagenden Herzen anzulegen

[26]. Die Entwicklung der Herz-Lungen-Maschine und ihr breites Einsatzgebiet führten allerdings dazu, dass die Off-Pump-Operation an Bedeutung verlor. Erst in den 80er Jahren wurde das Interesse an der Off-Pump-Methode durch die Publikationen von Bennetti und Buffolo et al. erneut geweckt [26]. Im Jahr 2006 wurden in Deutschland 5,8 % aller durchgeführten Myokardrevaskularisationen ohne Herz-Lungen-Maschine durchgeführt [27]. Voraussetzung für eine präzise Anastomisierung am schlagenden Herzen war die Entwicklung von Druck- und Saugstabilisatoren [10]. Sie ermöglichen eine lokale Ruhigstellung der Anastomosenregion, ohne gleichzeitig die Herzfunktion wesentlich zu beeinträchtigen [27]. Trotz der lokalen Stabilisierung stellt die Off-Pump-Operation für den Operateur immer noch die größere technische Herausforderung als die On-Pump-Operation am stillgelegten Herzen dar [28]. Eine komplette Revaskularisation ist mittels Off-Pump-Methode möglich, auch wenn schwierige anatomische Begebenheiten - wie besonders kleine oder tief verlaufende Gefäße – ein höheres Maß an Fertigkeiten verlangen [10] [29]. Ein auf die Operation angepasstes Anästhesiemanagement führt zu hämodynamischer Stabilität und erlaubt zudem das Luxieren des Herzens zur besseren Exposition der Koronararterien [27]. Ein entscheidender Vorteil der Off-Pump-Methode besteht im Verzicht auf die Herz-Lungen-Maschine und den damit verbundenen Komplikationen, die schwere Organschäden hervorrufen können. Zudem werden Manipulationen an der Aorta, wie die transversale Aortenabklemmung und die Kanülierung vermieden, was das Risiko von Aortenverletzungen und Embolien reduziert [15] [27]. Das Off-Pump-Verfahren ist insbesondere bei Patienten mit neurologischen Vorerkrankungen, bestehenden Nierenfunktionsstörungen und Arteriosklerose der Aorta ascendens indiziert [10]. Dennoch wird der kardiopulmonale Bypass mit Hilfe der Herz-Lungen-Maschine in Deutschland nach wie vor als Goldstandard angesehen [10].

1.2 Studienhypothese

Die vorliegende Studie untersucht, ob durch das Off-Pump-Verfahren eine Risikoreduzierung bezüglich des Auftretens von Schlaganfällen, neurokognitiven Dysfunktionen und des postoperativen Deliriums erreicht wird. Zudem erfolgt ein allgemeiner Vergleich zwischen den beiden Operationsverfahren On-Pump und Off-Pump hinsichtlich ihrer klinischen Komplikationen.

Die Studie wurde von der Ethik-Kommission der Universität Würzburg geprüft und als unbedenklich erachtet (Aktenzeichen: 49/07).

2 Patienten und Methodik

In der vorliegenden prospektiv-randomisierten Studie wurde anhand definierter Kriterien, aus anfänglich 270 Patienten mit Indikation zur Herzbybypassoperation, 61 Patienten ausgewählt (siehe Ein- und Ausschlusskriterien Punkt 2.1.1/2.1.2). Diese unterzogen sich zwischen November 2007 und Februar 2010 in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation. Entsprechend der Randomisierung erfolgte die Einteilung der Patienten in eine der beiden Gruppen (On-Pump versus Off-Pump). Die Aufteilung der Studienteilnehmer erfolgte über ein vom Computer generiertes Randomisierungsschema, zu welchem die Operateure keinen Zugang hatten. Die Ermittlung der neurologischen Verfassung der Patienten sowohl prä- als auch postoperativ erfolgte durch die klinische Untersuchung eines Fach-Neurologen des Klinikums, die Anfertigung und Auswertung einer MRT-Aufnahme und das Durchlaufen einer neuropsychologischen Testbatterie.

2.1 Patienten

2.1.1 Einschlusskriterien

Die Einschlusskriterien der vorliegenden Studie wurden wie folgt definiert:

- keine vorherige Herzbybypassoperation
- ein erhöhtes Schlaganfallrisiko, was bei Vorhandensein einer der folgenden Parameter vorlag: Alter über 72 Jahre, bereits erlittener Schlaganfall, zerebrovaskuläre Erkrankung mit einer mehr als 50%igen Stenose der hirnversorgenden Arterien, periphere arterielle Verschlusskrankheit
- informierte Zustimmung der Patienten in Form einer unterschriebenen Einverständniserklärung (siehe Anhang).

Während der Operation fiel bei 3 Patienten die Entscheidung zum Wechsel zur jeweils anderen Operationstechnik. Da in der Studie die Endpunkte in der neurologischen Prognose lagen, wurden diese 3 Patienten im Nachhinein nicht ausgeschlossen. Für deren

Gruppenzuteilung war daraufhin nicht mehr das Randomisierungsverfahren entscheidend, sondern die Operationstechnik, die tatsächlich durchgeführt wurde.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten, bei welchen eines der folgenden Ausschlusskriterien zutraf:

- instabile Angina Pectoris
- Notfalloperation
- Reoperation
- Notwendigkeit zusätzlicher chirurgischer Maßnahmen wie Herzklappenersatz und -rekonstruktion
- implantiertes ferromagnetisches Material (z.B. Herzschrittmacher)
- Klaustrophobie
- Durchmesser der Koronargefäße $< 1,25$ mm im betroffenen Gebiet

Nachträglich wurde ein Patient aus der Studie herausgenommen, bei dem in der präoperativen diffusionsgewichteten MRT-Aufnahme Hirnmetastasen festgestellt wurden, woraufhin keine Operation erfolgte.

Insgesamt wurden von 270 gescreenten Patienten nach den Ein- und Ausschlusskriterien sowie aufgrund der oben genannten Ausschlüsse, 61 Patienten für die Studie evaluiert. Davon wurden 32 Patienten on-pump und 29 Patienten off-pump operiert.

2.2 Methodik

2.2.1 Erhebungsbogen

In der vorliegenden Studie wurde für jeden Patienten ein Erhebungsbogen angelegt, dessen Parameter im Folgenden aufgeführt sind:

Präoperative Parameter:

- Geschlecht, Alter, Gewicht
- Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, COPD, pAVK
- Karotisstenose, Schlaganfall/TIA, Myokardinfarkt, Ejektionsfraktion
- linke Hauptstammstenose, Vorhofflimmern, Nikotinabusus, Kreatinin

Intraoperative Parameter:

- Konversion der OP-Technik, Operationsdauer, Aortenabklemmzeit
- Dauer der extrakorporalen Zirkulation, Bypässe, zentrale Anastomosen
- perioperativer Erhalt von Erythrozytenkonzentraten

Postoperative Parameter:

- Nachbeatmungszeit, Beatmungszeit, Low-cardiac-output-Syndrom, Nachblutung
- Vorhofflimmern, CK, CK-MB, Myokardinfarkt, akute Niereninsuffizienz, GFR, Kreatinin max., neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit, Krankenhausmortalität

2.2.2 Neurologische Diagnostik

In der vorliegenden Studie wurden drei unterschiedliche neurologische Untersuchungsverfahren durchgeführt: eine Klinisch-neurologische, eine Radiologische und eine Neuropsychologische Untersuchung. Eine vollständige neurologische Diagnostik war jedoch nicht bei allen Patienten möglich. Es ergaben sich organisatorische Probleme, als auch Komplikationen bei der Durchführung bestimmter Tests. So konnten zum Beispiel Patienten mit einer Visuseinschränkung (aufgrund einer Glaukomerkrankung) die neuropsychologischen Tests mit visuellen Aufgaben nicht absolvieren.

Tabelle 1 zeigt, die genaue Anzahl an untersuchten Patienten in den 3 genannten neurologischen Diagnostikverfahren. Die angegebenen Patientenzahlen beziehen sich sowohl auf die prä- als auch postoperative Diagnostik.

	Gesamtkollektiv	On-Pump	Off-Pump
<i>Klinisch-neurologisch</i>	61/61 (100 %)	32/32 (100 %)	29/29 (100 %)
<i>MRT</i>	32/61 (52,5 %)	16/32 (50,0 %)	16/29 (50,0 %)
<i>Aufmerksamkeit (mit + ohne Warnton)</i>	27/61 (44,3 %)	15/32 (60,0 %)	12/29 (44,4 %)
<i>Geteilte Aufmerksamkeit II</i>	25/61 (41,0 %)	15/32 (60,0 %)	10/29 (40,0 %)
<i>Go/NoGo</i>	25/61 (41,0 %)	14/32 (56,0 %)	11/29 (44,0 %)
<i>Neuropsychologisch</i>			
<i>Benton</i>	22/61 (36,1 %)	13/32 (59,1 %)	9/29 (40,9 %)
<i>d2</i>	21/61 (34,4 %)	13/32 (59,1 %)	8/29 (38,1 %)
<i>Mosaik</i>	22/61 (36,1 %)	13/32 (59,1 %)	9/29 (40,9 %)
<i>Zahlennachsprechen</i>	22/61 (36,1 %)	13/32 (59,1 %)	9/29 (40,9 %)

Tabelle 1: Patientenzahl des jeweiligen Diagnoseverfahrens

Im Ergebnisteil „Neurologische Komplikationen“ (siehe Punkt 3.3.2) wird die Anzahl der Patienten, die eine Diagnostik erfahren haben, als 100 % gesetzt. Insgesamt 12 (19,7 %) Patienten erhielten eine komplette neurologische Diagnostik hinsichtlich der drei Prüfgrößen klinische Neurologie, Neuropsychologie und Radiologie. Angesichts dieser Tatsache werden in dieser Arbeit bezüglich der neurologischen Analyse 2 Gruppen unterschieden:

<p>I. Gesamtkollektiv [61 (100 %) Patienten] inkompletter neurologischer Datensatz</p>	<p>On-Pump 32 Patienten (52,5 %)</p> <p>Off-Pump 29 Patienten (47,5 %)</p>
<p>II. Subgruppe [12 (100 %) Patienten] kompletter neurologischer Datensatz</p>	<p>On-Pump 7 Patienten (58,3 %)</p> <p>Off-Pump 5 Patienten (41,7 %)</p>

Tabelle 2: Gliederung des Abschnitts „Neurologische Komplikationen“ in die Gruppen „Gesamtkollektiv“ und „Subgruppe“

Durch die zusätzliche Einbeziehung der 2. Gruppe wird somit ein besserer Vergleich zwischen den beiden Operationstechniken On-Pump und Off-Pump erreicht, woraus eine stärkere Aussagekraft hinsichtlich neurologischer Konsequenzen resultiert.

2.2.2.1 Klinisch-neurologische Diagnostik

Die klinisch-neurologische Untersuchung wurde von Prof. Dr. Wolfgang Müllges, Oberarzt der Neurologischen Klinik und Poliklinik der Universität Würzburg, vorgenommen. Dabei wurden die Patienten nach der Operation auf Anzeichen eines „Schlaganfalls“ untersucht und vorhandene „Delirien“ entsprechend der DSM-IV-Klassifikation (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) erfasst. Dies geschah sowohl präoperativ als auch am 1. und 6. Tag postoperativ. Bei dieser Untersuchung können naturgemäß nur Schlaganfälle mit klinischer Symptomatik ermittelt werden. Schlaganfälle ohne klinische Symptomatik, so genannte klinisch stumme Hirninfarkte, können ausschließlich mit Hilfe einer radiologischen Bildgebung entdeckt werden. In der vorliegenden Studie wurde hierzu die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie eingesetzt, die im folgenden Abschnitt beschrieben wird. Zudem erfolgte eine Einstufung des Patienten anhand des modifizierten Rankin-Scale [30]:

<i>Rankin-Scale</i>	<i>Bedeutung</i>
<i>0</i>	<i>Keine Symptome</i>
<i>1</i>	<i>Keine wesentliche Funktionseinschränkung trotz Symptomen: kann alle gewohnten Aufgaben und Aktivitäten verrichten</i>
<i>2</i>	<i>Geringgradige Funktionseinschränkung trotz Symptomen: unfähig alle früheren Arbeiten zu verrichten, aber in der Lage, die eigenen Angelegenheiten ohne Hilfe zu erledigen</i>
<i>3</i>	<i>Mäßiggradige Funktionseinschränkung: bedarf einiger Unterstützung, aber in der Lage, ohne Hilfe zu gehen</i>
<i>4</i>	<i>Mittelschwere Funktionseinschränkung: unfähig ohne Hilfe zu gehen, und unfähig, ohne Hilfe für die eigenen körperlichen Bedürfnisse zu sorgen</i>
<i>5</i>	<i>Schwere Funktionseinschränkung: bettlägerig, inkontinent, bedarf ständiger Pflege und Aufmerksamkeit</i>
<i>6</i>	<i>Tod</i>

Tabelle 3: Rankin-Scale

2.2.2.2 Radiologische Diagnostik

Um klinisch diagnostizierte Schlaganfälle zu bestätigen, aber auch um klinisch stumme Hirninfarkte zu entdecken, wurde die diffusionsgewichtete Magnetresonanztomographie eingesetzt. Die diffusionsgewichtete MRT dient speziell der Diagnostik frischer (Stunden bis einzelne Tage) ischämischer Hirninfarkte. Diese verursachen ein intrazelluläres Ödem und werden in der DW-MRT-Aufnahme hell dargestellt [31] [11]. In der Studie wurde eine solche Bildgebung im Mittel $2,2 \pm 2,7$ Tage (Minimum: 0 Tage/ Maximum: 17 Tage) vor und $5,6 \pm 1,8$ Tage (Minimum: 1 Tag/ Maximum: 9 Tage) nach dem operativen Eingriff durchgeführt.

2.2.2.3 Neuropsychologische Diagnostik

In Folge einer Hirnschädigung kann es zu einer mehr oder minder ausgeprägten Beeinträchtigung der neurokognitiven Leistungsfähigkeit eines Patienten kommen. Aufmerksamkeitsdefizite wirken sich stets negativ auf andere kognitive Bereiche wie zum Bei-

spiel die Neu-Gedächtnisleistung aus [4]. Um eine solche Leistungsminderung der Patienten zu erfassen, unterzogen sich diese, prä- als auch postoperativ, insgesamt sieben Tests. Die Testdurchführung erfolgte im Mittel $2,2 \pm 2,8$ Tage (Minimum: 0 Tage/ Maximum: 16 Tage) vor der Operation und $7,8 \pm 4,8$ Tage (Minimum: 4 Tage / Maximum: 37 Tage) nach der Operation. Im Folgenden sind alle angewandten Tests aufgelistet:

- Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 2.2 → Computertestsystem der Firma Psytest, D-52134 Herzogenrath
(Aufmerksamkeit, Geteilte Aufmerksamkeit II, Go/NoGo-Test)
- Benton-Test
- Test d2-Aufmerksamkeits-Belastungs-Test
- Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 (HAWIE-R)
(Mosaik-Test, Zahlennachsprechen)

2.2.2.3.1 Aufmerksamkeit (TAP)

Der Begriff „Aufmerksamkeit“ beschreibt die allgemeine Reaktionsbereitschaft und Wachheit des Patienten und zeigt auf, wie dieser auf Anforderungen reagiert. Einfache Aufmerksamkeit lässt sich in drei Dimensionen beschreiben:

- Tonische Aufmerksamkeit: allgemeiner Wachzustand
- Intrinsische Aufmerksamkeit: Aufrechterhaltung der Reaktionsbereitschaft über eine längere Zeitspanne
- Phasische Aufmerksamkeit: kurzfristige Fokussierung der Aufmerksamkeit auf ein erwartetes Ereignis

Untersucht wird jeweils die Reaktionszeit, die unter zwei Bedingungen gemessen wird. Bei der ersten Bedingung erscheint in unterschiedlichen Intervallen ein Kreuz auf einem Bildschirm, woraufhin der Patient so schnell wie möglich eine Taste drücken soll. Hierbei kommen die Reize nicht ganz unerwartet, da sich der Patient schon auf solche einstellt, was wiederum die Reaktionsbereitschaft über eine längere Zeitspanne erhöht („intrinsische Aufmerksamkeit“). Die zweite Reaktionszeitmessung erfolgt nun unter

der Bedingung, dass ein Warnton das Erscheinen des Kreuzes ankündigt. Dadurch ergibt sich eine kurzfristige Steigerung der Aufmerksamkeitsintensität, die „phasische Aufmerksamkeit“. Die Untersuchung ist in vier Durchgänge gegliedert, von denen jeweils zwei „ohne Warnton“ und zwei „mit Warnton“ ablaufen. Diese Form der Durchführung soll Ermüdungseffekte ausgleichen.

Beim Aufmerksamkeits-Test wird der individuelle Median der Reaktionszeiten als Leistungsmaß definiert. Bei einer Reaktionsverlangsamung besteht die Möglichkeit, dass diese generell und damit auch in den anderen Tests der TAP auftritt. Der Proband kann aber auch gerade bei diesem Test spezifische Probleme haben, eine hohe Reaktionsbereitschaft aufrechtzuerhalten (intrinsische Aufmerksamkeit). So wäre der Reaktionsmedian in einem anderen Test, wie zum Beispiel Go/NoGo, normgerecht [32].

2.2.2.3.2 Geteilte Aufmerksamkeit II (TAP)

Der Test „Geteilte Aufmerksamkeit“ überprüft die Fähigkeit, die Aufmerksamkeit auf simultan eintreffende Eindrücke aufzuteilen. Dies ist im Alltag häufig erforderlich. Bei der Durchführung des Tests muss sich der Patient gleichzeitig mit einer visuellen und einer auditiven Aufgabe auseinandersetzen. Hier wurde Testablauf II eingesetzt.

1. Visuelle Aufgabe: Hierbei erscheinen in einem festgelegten Rhythmus auf einem Bildschirm ähnlich aussehende, aber trotzdem unterschiedliche Zeichen zu denen ein liegendes „S“, ein gespiegeltes liegendes „S“, eine „01“ und eine „10“ gehören. Zwischen diesen ähnlichen Zeichen muss nun unterschieden werden, wobei beim Auftreten einer „01“ und einer „10“ schnellstmöglich ein Tastendruck erfolgen soll.
2. Auditiv Aufgabe: Gleichzeitig zur visuellen Aufgabe ertönt ein hoher und ein tiefer Ton. Diese erklingen in unterschiedlichen Intervallen und in einem asynchronen Rhythmus zum Wechsel der Zeichen in der visuellen Aufgabe. Beim Hören eines Tons soll auch hier so schnell wie möglich die Taste gedrückt werden.

Das entscheidende Kriterium bei diesem Test ist die Anzahl der verpassten Reize. Die Reaktionszeit ist hierbei geringer gewichtet. Eine hohe Auslassungsrate spricht für eine erhebliche Einschränkung der Aufmerksamkeitskapazität [32].

2.2.2.3.3 Go/NoGo-Test (TAP)

Bei diesem Test wird untersucht, ob der Patient sein Verhalten in einer bestimmten Situation unter Zeitdruck kontrollieren kann. Er wird aufgefordert auf bestimmte Reize, die auf einem Bildschirm erscheinen, selektiv zu reagieren oder nicht zu reagieren. Hier wurde die Durchführungsform „1 aus 2“ angewendet. Dabei werden auf dem Bildschirm ein stehendes („+“) und ein liegendes („x“) Kreuz gezeigt. Auf ein stehendes Kreuz soll der Proband schnellstmöglich mit einem Tastendruck reagieren. Bei einem liegenden Kreuz soll keine Reaktion erfolgen.

Bewertet wird die Anzahl der Fehlreaktionen. Eine erhöhte Fehlerzahl weist auf eine gestörte Impulskontrolle hin, welche sich unter Umständen auch im Test „Aufmerksamkeit mit Warnton“ abzeichnet. Eine Beeinträchtigung dieser Verhaltenskontrolle liegt insbesondere bei einer Schädigung des präfrontalen Kortex vor [32].

2.2.2.3.4 Benton-Test

Mit dem Benton-Test können Beeinträchtigungen in der visuellen Merkfähigkeit festgestellt werden. Abweichungen von Intelligenz- und altersabhängigen Leistungen geben Hinweise auf zerebrale Schäden.

Die Durchführung des Tests erfolgte nach der Instruktion C. Dabei werden dem Probanden 10 Karten mit geometrischen Figuren (je Karte 1-3 Figuren) für 10 Sekunden nacheinander gezeigt. Direkt im Anschluss soll er diese so genau wie möglich nachzeichnen, wobei keine Korrekturen vorgenommen werden dürfen [33].

Bewertet wird die erreichte Gesamtpunktzahl an richtigen Wiedergaben, die in einem Bereich von 0-10 liegt.

2.2.2.3.5 d2-Test

Dieser Test wird zur Messung der Konzentration herangezogen und liefert drei Informationen über das Arbeitsverhalten des Probanden: die Schnelligkeit, die Genauigkeit und die Stetigkeit.

Dem Patienten wird ein Testbogen vorgelegt, auf welchem sich 14 Reihen mit jeweils 47 Zeichen befinden, die nur aus den Buchstaben „d“ und „p“ bestehen. Die Buchstaben sind oben und/oder unten mit 1 bis 4 Strichen markiert. Ziel des Testes ist es innerhalb von 20 Sekunden pro Reihe alle „d“ durchzustreichen, die mit insgesamt 2 Strichen markiert sind. Hierbei sollen weder Auslassungsfehler noch Verwechslungsfehler auftreten.

Zur Analyse der Ergebnisse wird der Testwert „GZ - F“ (fehlerkorrigierter Leistungswert) betrachtet. Er entspricht der Gesamtzahl der bearbeiteten Zeichen abzüglich der Fehlerzahl, welche sich sowohl aus Auslassungsfehlern als auch aus Verwechslungsfehlern zusammensetzt. Die in manchen Fachkreisen aufkommende Kritik an der Validität von „GZ - F“ wurde von Brickenkamp zurückgewiesen und der Wert als „äußerst zuverlässig“ beschrieben. Für die Interpretation dieses Wertes ist es jedoch sinnvoll auch die Fehlerwerte zu berücksichtigen. Der d2-Test bietet eine hohe Reliabilität und auch bezüglich seiner Validität liegen viele positive Befunde vor [34] [35].

2.2.2.3.6 Mosaik-Test

Der Mosaik-Test aus dem Hamburg-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991 eignet sich zur Untersuchung des räumlichen Vorstellungsvermögens, der psychomotorischen Koordination, der Kombinationsfähigkeit und der Flexibilität des Denkens. Er ist sensitiv für räumlich-konstruktive Störungen, wie sie beispielsweise bei parietalen Hirnläsionen auftreten können [4].

Die Aufgabe des Probanden besteht darin, verschiedene Muster, die ihm auf 9 Kärtchen nacheinander präsentiert werden, mit Hilfe 9 mehrfarbiger Musterwürfel nachzubauen. Die zur Verfügung stehende Testzeit passt sich den unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden der vorgegebenen Muster an. Nach 3 Fehlversuchen in Folge wird der Test abgebrochen.

Die individuellen Leistungsvergleiche erfolgen hier anhand der erreichten Rohwerte [36] [37].

2.2.2.3.7 Zahlennachsprechen

Bei diesem Untertest des HAWIE (s.o.) werden Ziffernfolgen vorwärts und rückwärts nachgesprochen. Hierbei wird ein gutes Kurzzeit-Zahlengedächtnis („immediate recall“) verlangt.

Dabei werden dem Probanden 28 Ziffernfolgen zunehmender Länge vorgelesen, die er sofort nachsprechen soll. Die Hälfte dieser Ziffernfolgen soll rückwärts wiedergegeben werden. Es kommt zum Testabbruch, sobald beide Versuche der gleichen Zahlenlänge misslingen.

Wie auch schon im Mosaik-Test findet der Vergleich der Testergebnisse für das jeweilige Individuum mit Hilfe der Rohwerte statt [36] [38].

2.2.2.4 Definitionen

2.2.2.4.1 Vorhofflimmern

Die Klassifikation des Vorhofflimmerns erfolgte nach dem Schema der American Heart Association und des American College of Cardiology [39]:

- Paroxysmales Vorhofflimmern (selbsterterminierend, meist kürzer als 7 Tage)
- Persistierendes Vorhofflimmern (terminiert nur nach medikamentöser oder elektrischer Kardioversion, meist länger als 7 Tage)
- Permanentes Vorhofflimmern (anhaltendes Vorhofflimmern, das entweder nicht mit Kardioversion beendet werden kann oder bei dem keine Kardioversion versucht wurde).

In dieser Studie wurde jedoch nur zwischen paroxysmalem Vorhofflimmern und permanentem Vorhofflimmern unterschieden.

2.2.2.4.2 Nachbeatmungszeit und Beatmungszeit

Die Nachbeatmungszeit [h] wird als die Zeit definiert, die der Patient noch nach der Operation beatmet werden muss. Die gesamte Beatmungszeit [h] schließt die Dauer der Operation mit ein.

2.2.2.4.3 Akute Niereninsuffizienz

Die Diagnose einer akuten postoperativen Niereninsuffizienz wurde bei einem oder mehr zutreffenden der 3 folgenden Parameter gestellt: ein Anstieg des Serumkreatinins $> 2,0$ mg/dl, eine Erhöhung um ≥ 50 % im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert und die neue Notwendigkeit einer Dialyse. Zudem wurde der Verlauf der glomerulären Filtrationsrate [ml/min/1,73 m²], die anhand der MDRD-Formel (Modification of Diet in Renal Disease) rechnerisch abgeschätzt wurde, beobachtet. Die Messungen erfolgten am 1. und 2. Tag postoperativ.

2.3 Operationsverfahren

2.3.1 On-Pump

2.3.1.1 Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine

Die initiale Heparinisierung liegt beim On-Pump-Verfahren bei 500 IE Heparin/kg Körpergewicht. Die Operation beginnt mit der Präparation der Grafts (Arteria thoracica interna, Arteria radialis, Vena saphena). Im nächsten Schritt erfolgt die Eröffnung des Perikards und die Kanülierung der Aorta ascendens sowie des rechten Herzvorhofs mit Anschluss an die Herz-Lungen-Maschine (Stöckert S3+S5, Sorin Group Deutschland GmbH, München bzw. System 1, Terumo Deutschland GmbH, Eschborn). Nach Anfahren der Herz-Lungen-Maschine wird die Aorta quer ausgeklemmt und die Blutkardioplegie in die Aortenwurzel appliziert. Es kommt zum Herzstillstand, wodurch die

nachfolgende Herzbybypassoperation erleichtert wird. Die Ischämietoleranz ist aufgrund des sinkenden myokardialen Sauerstoffverbrauchs (Plegie, Hypothermie) erhöht. In 20-minütigen Abständen erfolgen jeweils Zwischenkardioplegien. In Einzelfällen kann zusätzlich noch eine retrograde Kardioplegieabgabe über einen Koronarsinuskatheter sinnvoll sein, um einen optimalen Schutz des Myokards zu erreichen.

2.3.1.2 Anlage der Anastomosen

Die distalen Graftanastomosen werden im möglichst nicht arteriosklerotisch veränderten Gefäßabschnitt der Koronarie angelegt. Die Bypassierung beginnt in der Regel an der Herzhinterwand im Versorgungsgebiet des Ramus circumflexus oder der rechten Kranzarterie. Danach werden die Seitenwand und meist zuletzt die Vorderwand revascularisiert. Die IMA als in-situ-Graft wird als Letztes anastomosiert, da ein weiteres Herausluxieren des Herzens, aufgrund der begrenzten Länge der IMA, das Gefäß bzw. die Anastomose gefährden könnte. Vor der Anlage der proximalen Graftanastomosen an die Aorta ascendens wird eine epiaortale Sonographie durchgeführt, um arteriosklerotisch veränderte Bereiche zu meiden. Danach werden Ostien in die Aorta ascendens gestanzt, an welche sowohl arterielle als auch venöse Grafts angeschlossen werden können. Nach Abschluss der Revaskularisation wird eine Reperfusionkardioplegie appliziert. Anschließend wird die Aortenklemme entfernt und Herz und Koronarien wieder mit warmem Systemblut perfundiert. Die Anastomosen und Grafts werden nun sorgfältig auf Bluttrockenheit kontrolliert. Es folgt der Abgang von der extrakorporalen Zirkulation, unter Umständen mit Unterstützung von Katecholaminen. Der Blutfluss in den Grafts wird gemessen, die eingebrachten Kanülen entfernt, der gesamte Situs auf Bluttrockenheit kontrolliert und Drainagen eingebracht. Mit der Sternumosteosynthese und dem Wundverschluss wird der Eingriff beendet [10].

2.3.2 Off-Pump

Bei der Off-Pump-Methode erfolgt initial die Gabe von 250 IE Heparin/kg Körpergewicht. Ebenso wie beim On-Pump-Verfahren beginnt die Operation mit der Präparation der Grafts (Arteria thoracica interna, Arteria radialis, Vena saphena). Die Koronarre-

vaskularisation am schlagenden Herzen benötigt eine lokale epikardiale Stabilisierung, um eine präzise Anastomisierung durchführen zu können. Dies wird über Stabilisatoren wie das Estech- bzw. Guidant-System erreicht, welche eine optimale Darstellung der gewünschten Anastomosenregion ermöglichen. Bei diesem Operationsverfahren wird mit der Revaskularisation der Vorderwand begonnen, da der Ramus interventricularis anterior ohne Luxation des Herzens zugänglich ist. Zudem hat dieser ein großes und wichtiges Versorgungsgebiet, dessen optimale Perfusion Komplikationen bei der folgenden Versorgung der Hinterwand vermeiden soll. Für die Revaskularisation der Seiten- und Hinterwand wird das Herz mit Hilfe einer tief am dorsalen Perikard fixierten Luxationsschlinge vorsichtig aus dem Herzbeutel herausluxiert. Hierbei darf es zu keiner negativen Beeinträchtigung der Hämodynamik durch venöse Füllungsbehinderung, Beeinträchtigung der Pumpfunktion oder Rhythmusstörungen kommen. Eine Kardioprotektion wie unter HLM-Einsatz ist hier nicht gegeben. Somit ist auf eine optimale Koronarperfusion streng zu achten, um Koronarischämien zu vermeiden. Dies wird über ein Shunt-Röhrchen erreicht, welches in das Gefäß eingebracht wird und eine Perfusion auch während der Naht der Anastomose ermöglicht.

Vor der Anlage der proximalen Anastomosen an die Aorta ascendens wird, wie auch bei der On-Pump-Operation, eine epiaortale Sonographie durchgeführt, um arteriosklerotische Bereiche zu meiden. Zur Durchführung der proximalen Anastomosen wird das Heartstring[®]-Proximal-Seal-System (Guidant GmbH, Giessen) verwendet, wobei die Aorta nicht tangential ausgeklemmt werden muss. Zuerst wird mit dem Heartstring[®]-Aortic-Cutter ein Loch in die Aorta gestanzt, welches zunächst mit dem Finger abgedeckt wird. Das Heartstring[®]-System besteht aus einem Faden, der zu einem runden Schirmchen aufgewickelt ist. Dieses ist im gefalteten Zustand in einen zylindrischen Applikator eingebracht und auch mit diesem verbunden. Der Applikator wird mit dem darin befindlichen Schirmchen durch das Loch in die Aorta eingebracht. Der Schirm wird über einen Kolben freigesetzt und durch den Blutstrom von innen gegen das gestanzte Loch gedrückt, so dass kein Blut entweichen kann. Folglich kann die proximale Anastomose blut trocken und unter guter Sicht fertiggestellt werden. Bevor die Naht geknotet wird, wird das Schirmchen durch Zug abgewickelt und so als einzelner Faden wieder aus der Aorta herausgezogen.

Nachdem die Revaskularisation abgeschlossen ist, erfolgt wie auch in der HLM-Gruppe, die Überprüfung des Bypassflusses, die Kontrolle auf Bluttrockenheit im Operationssitus, das Einlegen von Drainagen und der abschließende Thoraxverschluss [10].

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse wurde von Herrn Dipl.-Math. Johannes Hain des Lehrstuhls für Mathematik der Universität Würzburg mit Hilfe des Programms IBM SPSS® Statistics 19 unterstützt. Die Darstellung der Daten erfolgte je nach Skalenniveau. Bei metrischen Daten wurde der Mittelwert mit Standardabweichung dokumentiert, wohingegen kategoriale Daten in Prozentwerten angegeben wurden. Die statistische Auswertung der prä-, intra- und postoperativen Parameter wurde bei metrischen Daten anhand des t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Kategoriale Daten wurden je nach Anzahl der Kategorien entweder mit dem exakten Test nach Fisher oder mit dem Chi-Quadrat-Test nach Pearson analysiert. Für alle über die TAP 2.2 ermittelten Ergebnisse erfolgte eine Transformation in T-Werte. T-Werte sind Standardwerte mit einem Mittelwert von 50 und einer Standardabweichung von 10. Diese wurden in 3 Kategorien unterteilt, wobei T-Werte ≤ 40 für eine unterdurchschnittliche und > 40 für eine normale Leistung standen. Im Test „d2“ wurde der Rohwert „GZ - F“ in einen bestimmten Prozentrang umgewandelt. Dabei entsprachen Prozentränge $< 16 \%$ einem unterdurchschnittlichen und Ränge $\geq 16 \%$ einem normalen Resultat. Des Weiteren wurden Daten, die vor und nach der Operation erhoben wurden, mittels der zweifaktoriellen Varianzanalyse mit Messwiederholung ausgewertet. Hierbei wurde untersucht, ob signifikante Haupteffekte für die Faktoren „Zeit“ (Veränderung zwischen prä- und postoperativ) und „Gruppe“ (Veränderung zwischen den beiden Gruppen) auftraten. Für diese zwei Faktoren wurden auch mögliche Interaktionseffekte geprüft, das heißt es wurde analysiert, ob spezifische Effekte auf bestimmte Kombinationen dieser Faktoren zurückzuführen sind. Die berechneten Werte wurden zusätzlich in Prozent angegeben, wobei sich die Prozentzahlen auf die Anzahl der untersuchten Patienten beziehen. Ein Signifikanzlevel von $p < 0,05$ galt als statistisch relevant. Die Diagramme wurden sowohl mit Excel® als auch mit SPSS® erstellt.

3 Ergebnisse

3.1 Präoperative Analyse

3.1.1 Allgemeine Patientencharakteristika

Das in dieser Arbeit analysierte Gesamtkollektiv bestand aus insgesamt 61 (100 %) Patienten, von welchen 32/61 (52,5 %) Patienten der On-Pump- und 29/61 (47,5 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe angehörten.

Alle präoperativen Parameter sind in Tabelle 4 aufgelistet.

<i>Demographische Parameter</i>	<i>Gesamtkollektiv</i>	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>	
<i>Alter [a]</i>	71,5 ± 7,9	69,5 ± 8,3	73,8 ± 7,0	0,036	
<i>Geschlecht [n]</i>	<i>Männer</i>	51/61 (83,6 %)	26/32 (81,3 %)	25/29 (86,2 %)	0,735
	<i>Frauen</i>	10/61 (16,4 %)	6/32 (18,8 %)	4/29 (13,8 %)	
<i>Gewicht [kg]</i>	80,6 ± 13,0	82,4 ± 14,7	78,6 ± 10,8	0,255	
<i>Begleiterkrankungen</i>					
<i>Hypertonie [n]</i>	55/61 (90,2 %)	29/32 (90,6 %)	26/29 (89,7 %)	1,000	
<i>Diabetes mellitus [n]</i>	31/61 (50,8 %)	17/32 (53,1 %)	14/29 (48,3 %)	0,800	
<i>Hypercholesterinämie [n]</i>	50/61 (82,0 %)	25/32 (78,1 %)	25/29 (86,2 %)	0,514	
<i>COPD [n]</i>	8/61 (13,1 %)	4/32 (12,5 %)	4/29 (13,8 %)	1,000	
<i>pAVK [n]</i>	21/61 (34,4 %)	9/32 (28,1 %)	12/29 (41,4 %)	0,296	
<i>Karotisstenose > 50 % [n]</i>	23/61 (37,7 %)	10/32 (31,3 %)	13/29 (44,8 %)	0,302	

<i>Begleiterkrankungen</i>	<i>Gesamtkollektiv</i>	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>	
<i>Schlaganfall/TIA [n]</i>	20/61 (32,8 %)	12/32 (37,5 %)	8/29 (27,6 %)	0,430	
<i>Myokardinfarkt [n]</i>	32/61 (52,5 %)	15/32 (46,9 %)	17/29 (58,6 %)	0,444	
<i>Ejektionsfraktion [n]</i>	<i>< 50 % > 30 %</i>	8/61 (13,1 %)	6/32 (18,8 %)	2/29 (6,9 %)	0,391
	<i>≤ 30 %</i>	4/61 (6,6 %)	2/32 (6,3 %)	2/29 (6,9 %)	
<i>Linke Hauptstammstenose > 50 % [n]</i>	18/61 (29,5 %)	9/32 (28,1 %)	9/29 (31,0 %)	1,000	
<i>Vorhofflimmern [n]</i>	<i>Paroxysmal</i>	8/61 (13,1 %)	3/32 (9,4 %)	5/29 (17,2 %)	0,435
	<i>Permanent</i>	1/61 (1,6 %)	1/32 (3,1 %)	0/29 (0 %)	
<i>Kreatinin [mg/dl]</i>	1,0 ± 0,4	1,1 ± 0,5	1,0 ± 0,3	0,269	
<i>Raucher</i>	6/61 (9,8 %)	3/32 (9,4 %)	3/29 (10,3 %)	0,460	
<i>Ex-Raucher</i>	29/61 (47,5 %)	13/32 (40,6 %)	16/29 (55,2 %)		

Tabelle 4: Präoperative Ergebnisse

Bei der Auswertung der präoperativen Parameter fällt auf, dass die Off-Pump-Patienten signifikant älter als die On-Pump-Patienten waren. Für alle anderen in Tabelle 4 aufgeführten Parameter ergab die statistische Analyse jedoch keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

3.2 Intraoperative Analyse

Bei 3/61 (4,9 %) Patienten kam es während der Operation zur Konversion auf die jeweils andere Operationstechnik. Der Entschluss zum Wechsel zur Herz-Lungen-Maschine erfolgte einmal nach wiederholtem sukzessiven Blutdruckabfall und ein weiteres Mal, als kein Fluss über den angelegten Bypass ableitbar war. Die Entscheidung gegen die HLM wurde im Falle einer massiv arteriosklerotisch veränderten Aorta ascendens getroffen.

Alle weiteren intraoperativen Daten sind Tabelle 5 zu entnehmen.

	<i>Gesamtkollektiv</i>	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Konversion der OP-Technik [n]</i>	3/61 (4,9 %)	1	2	1,000
<i>Operationsdauer [min]</i>	242 ± 48	254 ± 50	229 ± 42	0,044
<i>Extrakorporale Zirkulation [min]</i>	-	109 ± 26	-	-
<i>Aortenabklemmzeit [min]</i>	-	75 ± 24	-	-
<i>Bypässe [n]</i>	3,1 ± 0,8	3,3 ± 0,8	2,8 ± 0,7	0,017
<i>Zentrale Anastomosen [n]</i>	1,4 ± 0,8	1,7 ± 0,6	1,0 ± 0,8	0,001
<i>Perioperativer Erhalt von Erythrozytenkonzentraten [n]</i>	41/61 (67,2 %)	21/32 (65,6 %)	20/29 (69,0 %)	1,000

Tabelle 5: Intraoperative Ergebnisse

Ein signifikanter Gruppenunterschied konnte bezüglich der Operationsdauer festgestellt werden, die in der On-Pump-Gruppe signifikant länger als in der Off-Pump-Gruppe war. Ebenso zeigte sich, dass in der On-Pump-Gruppe signifikant mehr Bypässe und zentrale Anastomosen angelegt wurden.

3.3 Postoperative Analyse

Alle nicht-neurologischen Parameter die nach der Operation erhoben wurden sind in Tabelle 6 aufgelistet.

	<i>Gesamtkollektiv</i>	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>	
<i>Beatmungszeit [h]</i>	20,3 ± 21,4	25,7 ± 28,5	14,4 ± 4,0	0,033	
<i>Nachbeatmungszeit [h]</i>	16,3 ± 21,2	21,5 ± 28,2	10,5 ± 4,0	0,038	
<i>Low-cardiac-output-Syndrom [n]</i>	1/61 (1,6 %)	1/32 (3,1 %)	0/29 (0 %)	1,000	
<i>Nachblutung [n]</i>	3/61 (4,9 %)	2/32 (6,3 %)	1/29 (3,4 %)	1,000	
<i>Vorhofflimmern [n]</i>	18/61 (29,5 %)	6/32 (33,3 %)	12/29 (66,6 %)	0,090	
<i>Akute Niereninsuffizienz [n]</i>	39/61 (63,9 %)	19/32 (59,4 %)	20/29 (69,0 %)	0,594	
<i>Kreatinin max. [mg/dl]</i>	2,3 ± 1,5	2,2 ± 1,3	2,5 ± 1,7	0,341	
<i>GFR [ml/min/1,73 m²]</i>	<i>1. Tag post</i>	57,4 ± 21,5	60,3 ± 21,3	53,5 ± 21,6	0,242
	<i>2. Tag post</i>	47,8 ± 26,0	47,6 ± 26,8	47,9 ± 25,5	0,966
<i>Neu aufgetretene Dialysepflichtigkeit [n]</i>	2/61 (3,3 %)	2/32 (6,3 %)	0/29 (0 %)	0,493	
<i>Krankenhausmortalität [n]</i>	2/61 (3,3 %)	1/32 (3,1 %)	1/29 (3,4 %)	1,000	

Tabelle 6: Postoperative Ergebnisse

Zu Nachblutungen kam es in der On-Pump-Gruppe zum einen nach Versagen mehrerer der angelegten Bypässe und einer darauf folgenden Perikardtamponade, zum anderen nach Saphenektomie im Unterschenkel. In der Off-Pump-Gruppe trat bei einem Patienten eine Nachblutung auf, die von einer verletzten Arterie ausging. Im Krankenhaus verstarb der On-Pump-Patient nachdem ein ausgedehnter Apoplex die Einstellung der Therapie nach sich zog. Im Falle des Off-Pump-Patienten führten Multiorganversagen und ein hypoxischer Hirnschaden zum Tod. Postoperativ konnte ein signifikanter Unter-

schied zwischen den beiden Gruppen ausschließlich bezüglich der Parameter „Beatmungszeit“ und „Nachbeatmungszeit“ ermittelt werden.

3.3.1 Myokardischämiezeichen

Um Anzeichen einer postoperativen Myokardischämie frühestmöglich zu erkennen, wurden postoperativ die infarkttypischen Serummarker „Creatinkinase (CK)“ und das dazugehörige „Isoenzym (CK-MB)“ bestimmt. In Abbildung 1 ist in beiden Gruppen ein deutlicher Anstieg der CK zu beobachten. Der maximale CK-Mittelwert im Nachbeobachtungszeitraum (72 Stunden) lag in der On-Pump-Gruppe bei $817,9 \pm 1096,0$ U/l und wurde nach 18 Stunden erreicht. In der Off-Pump-Gruppe hingegen konnte das Erreichen des maximalen CK-Mittelwertes von $690,6 \pm 376,5$ U/l erst nach 48 Stunden verzeichnet werden. Der Gruppenvergleich, hinsichtlich der CK zu allen postoperativen Messzeitpunkten, wurde mit Hilfe des t-Tests durchgeführt. Signifikante Unterschiede zwischen diesen konnten dabei nur für die CK nach 6 und nach 12 Stunden ermittelt werden. Diese werden im Folgenden erläutert. In der On-Pump Gruppe lag der CK-Wert 6 Stunden nach Operationsbeginn bei $280,3 \pm 103,4$ U/l, währenddessen er in der Off-Pump-Gruppe nur bei $110,0 \pm 52,7$ U/l lag ($p = 0,001$). 12 Stunden nach Beginn des Eingriffs wurde ein CK-Wert von $423,6 \pm 305,3$ U/l bei den On-Pump-Patienten und von $250,9 \pm 182,7$ U/l bei den Off-Pump-Patienten gemessen ($p = 0,014$). Auch beim Betrachten der CK-MB-Werte in Abbildung 2 war ein postoperativer Anstieg in beiden Gruppen zu erkennen. Den maximalen CK-MB-Mittelwert von $46,2 \pm 12,8$ U/l erreichten die On-Pump-Patienten nach 6 Stunden, wohingegen der maximale CK-MB-Mittelwert der Off-Pump-Patienten nur bei $32,9 \pm 41,7$ U/l lag und erst nach 72 Stunden erreicht wurde (die CK-MB-Werte der Off-Pump-Gruppe nach 6 Stunden wurden nicht erhoben). Eine Signifikanz zwischen den Gruppen bezüglich der einzelnen Messzeitpunkte der CK-MB konnte nicht festgestellt werden.

Der postoperative Verlauf der Marker in beiden Gruppen ist in den Abbildungen 1 und 2 dargestellt.

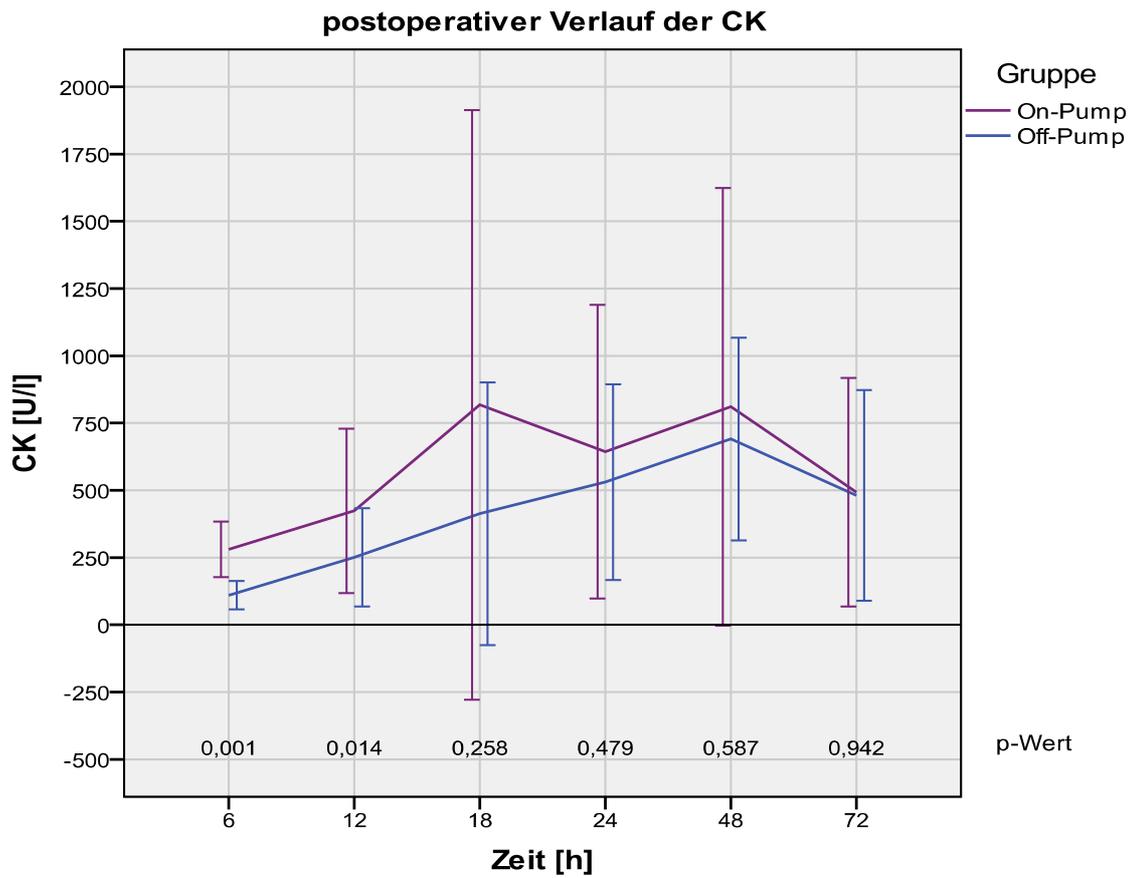


Abbildung 1: Postoperativer Verlauf der CK mit dazugehörigen p-Werten

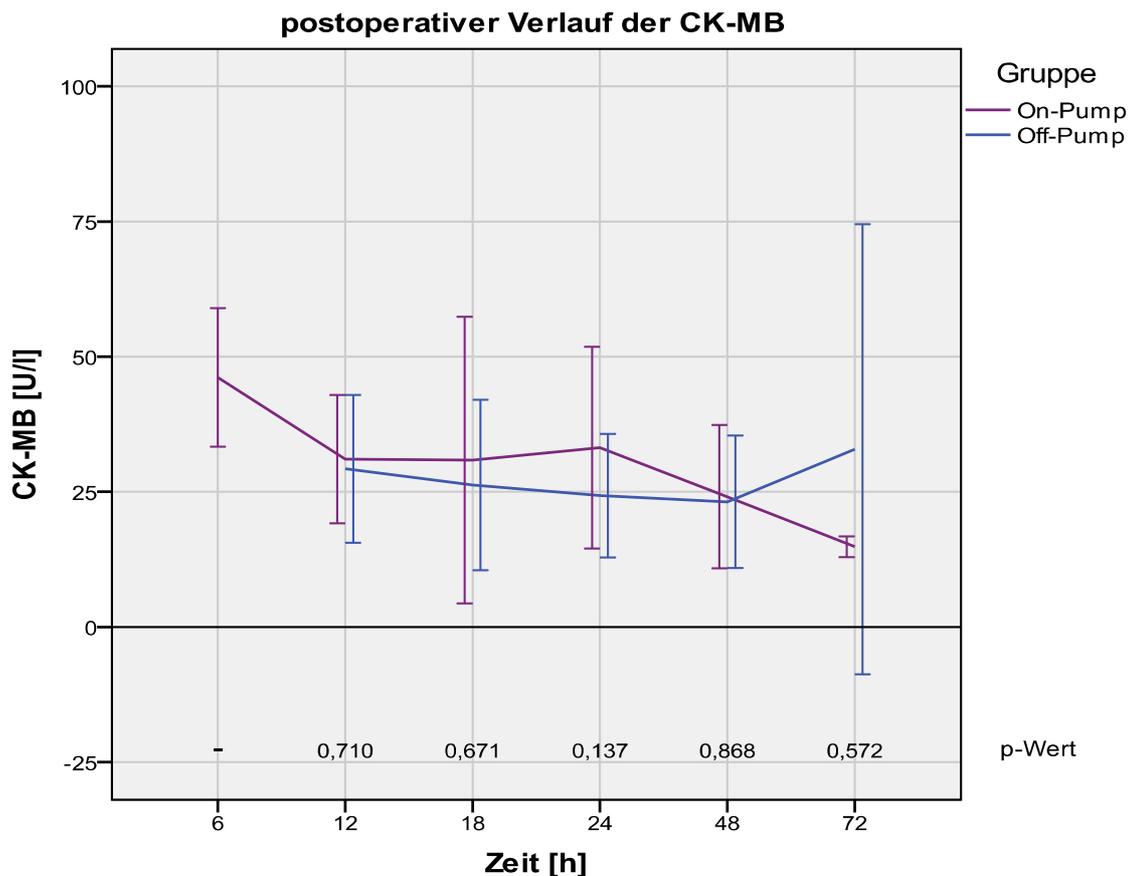


Abbildung 2: Postoperativer Verlauf der CK-MB mit dazugehörigen p-Werten

Des Weiteren wurde geprüft wie hoch der Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK war, da bei einem Wert $> 5\%$ Infarktverdacht besteht [40]. In dieser Arbeit wurde hierzu der Mittelwert der CK-MB in Bezug zur Gesamt-CK gesetzt. Die CK-MB betrug in der On-Pump-Gruppe zu den Messzeitpunkten 6, 12, 24 und 48 Stunden nach Operationsbeginn, mehr als 5 % der Gesamt-CK. Bei den Off-Pump-Patienten war dies zu den Messzeitpunkten 12, 18 und 72 Stunden nach Beginn des operativen Eingriffs der Fall. Jedoch konnte ein perioperativer Myokardinfarkt bei allen On-Pump- als auch Off-Pump-Patienten mit Hilfe eines EKGs ausgeschlossen werden.

Die genauen Prozentangaben sind in Tabelle 7 zu finden.

<i>Zeit nach Operationsbeginn [h]</i>	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>
<i>6</i>	16,5 %	-
<i>12</i>	7,3 %	11,7 %
<i>18</i>	3,8 %	6,4 %
<i>24</i>	5,2 %	4,6 %
<i>48</i>	13,0 %	3,4 %
<i>72</i>	3,3 %	6,8 %

Tabelle 7: Prozentualer Anteil der CK-MB an der Gesamt-CK in beiden Gruppen

3.3.2 Neurologische Komplikationen

3.3.2.1 Gesamtkollektiv

3.3.2.1.1 Klinisch-neurologische Diagnostik

Alle Patienten wurden sowohl am 1. Tag, als auch am 6. Tag postoperativ auf 2 Parameter hin untersucht: Zum einen auf das Vorhandensein eines „Schlaganfalls“, zum anderen auf „Delirium“. In dieser Arbeit wird zwischen klinisch-manifesten „Schlaganfällen“ und „Hirnfarkten ohne klinische Symptomatik“ unterschieden. Letztere werden auch als „stumme Hirnfarkte“ bezeichnet. Sie sind nur mittels radiologischer Bildgebung zu erfassen und werden aus diesem Grund im Abschnitt „Radiologische Diagnostik“ behandelt. Die bei der klinisch-neurologischen Untersuchung erhobenen Daten sind in Tabelle 8 aufgeführt und werden im Folgenden erläutert: Betrachtet man den Parameter „Schlaganfall“, wird deutlich, dass in der On-Pump-Gruppe bei 4 (12,5 %) Patienten und in der Off-Pump-Gruppe bei 2 (6,9 %) Patienten ein Schlaganfall festgestellt wurde. Die statistische Analyse beurteilte den Gruppenunterschied als nicht signifikant ($p = 0,674$). Der Zustand „Delirium“ konnte am 1. Tag postoperativ bei 14/32 (43,8 %)

On-Pump- und 13/29 (44,8 %) Off-Pump-Patienten beobachtet werden. Ein am 6. Tag immer noch anhaltendes Delirium konnte bei 5/32 (15,6 %) Patienten der On-Pump- und 4/29 (13,8 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe nachgewiesen werden. Kein Patient entwickelte erst am 6. Tag ein Delirium. Der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich des Zustands „Delirium“ ergab im exakten Test nach Fisher zu keinem der genannten Zeitpunkte einen signifikanten Unterschied ($p = 1,000$).

Die Auswertung der fachneurologischen Untersuchung sowie deren graphische Darstellung zeigen Tabelle 8 und die Abbildungen 3 und 4.

<i>Klinische Diagnose</i>		<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Schlaganfall [n]</i>	<i>Ja</i>	4/32 (12,5 %)	2/29 (6,9 %)	0,674
	<i>Nein</i>	28/32 (87,5 %)	26/29 (89,7 %)	
<i>Delirium [n]</i>	<i>Ja</i>	14/32 (43,8 %)	13/29 (44,8 %)	1,000
	<i>Nein</i>	18/32 (56,3 %)	16/29 (55,2 %)	

Tabelle 8: Vergleich der beiden Gruppen bezüglich postoperativ neu aufgetretener Schlaganfälle und Delirium im Gesamtkollektiv

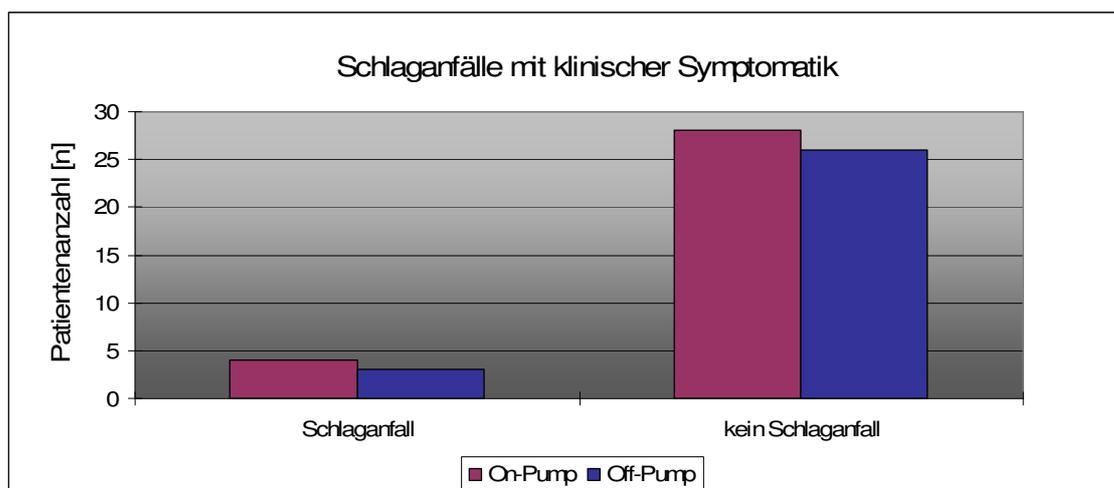


Abbildung 3: Postoperativ neu aufgetretene Schlaganfälle der On-Pump- und Off-Pump-Gruppe im Gesamtkollektiv

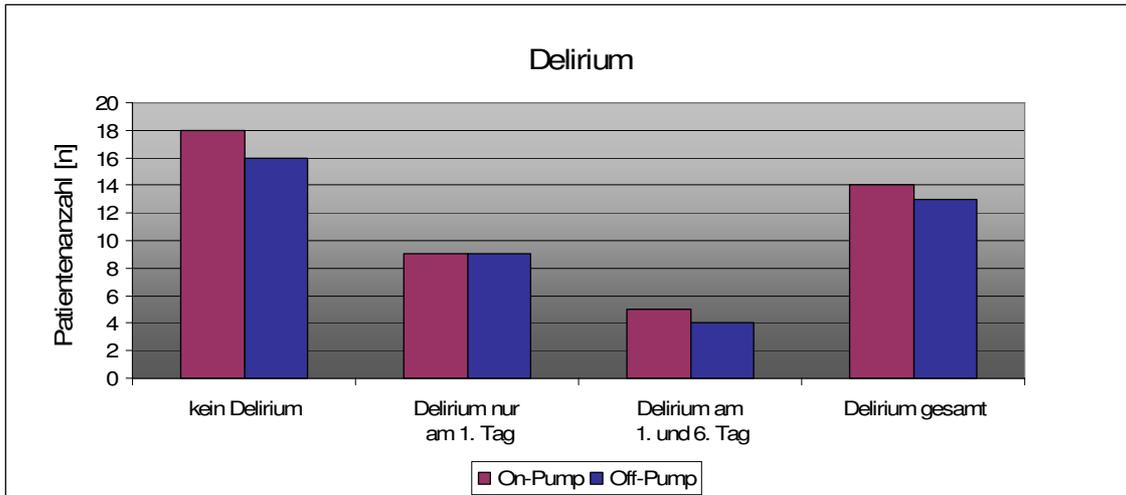


Abbildung 4: Postoperativ neu aufgetretenes Delirium bei On-Pump- und Off-Pump-Patienten im Gesamtkollektiv

Ergänzend wurde eine Einstufung der Patienten nach dem modifizierten Rankin-Scale vorgenommen. Auch diesbezüglich war kein signifikanter Unterschied zwischen den Operationstechniken feststellbar ($p = 0,315$).

Tabelle 9 zeigt die Einteilung des Gesamtkollektivs anhand des Rankin-Scale.

<i>Rankin-Scale</i>	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>
0	20/32 (62,5 %)	16/29 (55,2 %)	
1	3/32 (9,4 %)	7/29 (24,1 %)	
2	6/32 (18,8 %)	2/29 (6,9 %)	0
3	1/32 (3,1 %)	3/29 (10,3 %)	,3
4	1/32 (3,1 %)	0/29 (0 %)	1
5	1/32 (3,1 %)	0/29 (0 %)	5
6	1/32 (3,1 %)	1/29 (3,4 %)	

Tabelle 9: Einstufung des Gesamtkollektivs nach dem Rankin-Scale

3.3.2.1.2 Radiologische Diagnostik

Von besonderem Interesse war bei dieser Untersuchung das Erkennen von Hirninfarkten ohne klinische Symptomatik. In diesem Zusammenhang konnten auch die in der klinischen Diagnostik festgestellten Schlaganfälle durch die MRT-Aufnahme bestätigt werden, sofern eine solche vorhanden war. Die Durchführung einer MRT, sowohl prä- als auch postoperativ, erfolgte bei insgesamt 32 (100 %) Patienten. Diese setzten sich aus 16/32 (50 %) On-Pump- und 16/29 (55 %) Off-Pump-Patienten zusammen. Folgendes Bild zeigte sich nach der Auswertung: 6/16 (37,5 %) On-Pump-Patienten wiesen eine oder mehr neue Läsionen auf. Von diesen 6 Patienten zeigten die Läsionen bei 5/6 (83,3 %) Patienten keine klinischen Symptome und waren demnach stumme Infarkte. In der Off-Pump-Gruppe waren 5/16 (31,3 %) Patienten von einer oder mehr Läsionen betroffen. Klinisch stumme Hirninfarkte konnten bei 3/5 (60 %) dieser Patienten diagnostiziert werden. Insgesamt traten 16 neue Läsionen in der On-Pump-Gruppe auf, während in der Off-Pump-Gruppe nur 6 neue Läsionen gezählt wurden ($p = 0,124$). Weder für den Parameter „Patientenanzahl mit Läsionen“ noch für „stumme Hirninfarkte“ konnte ein signifikanter Gruppenunterschied nachgewiesen werden. Aufgrund fehlender MRT-Aufnahmen konnten vermutlich nicht alle neuen Läsionen und folglich auch nicht alle stummen Infarkte ermittelt werden.

In Abbildung 5 ist die Anzahl der Läsionen sowie die Patientenanzahl mit Läsionen graphisch dargestellt.

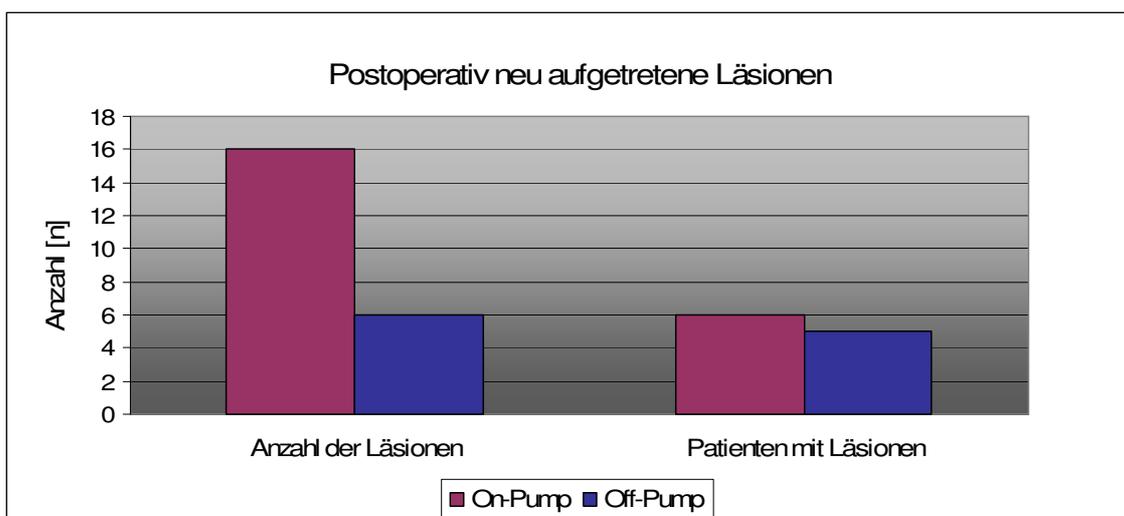


Abbildung 5: Postoperativ neu aufgetretene Läsionen im Gesamtkollektiv

Um einen direkten Vergleich zwischen der Anzahl aufgetretener Schlaganfälle und der Anzahl stummer Hirninfarkte zu ermöglichen, sind beide Parameter nochmals in Tabelle 10 aufgeführt.

	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Schlaganfall [n]</i>	4/32 (12,5 %)	2/29 (6,9 %)	0,674
<i>Hirninfarkt ohne klinische Symptomatik [n]</i>	5/16 (31,2 %)	3/16 (18,8 %)	0,685

Tabelle 10: Anzahl der Patienten mit postoperativem Schlaganfall oder stummem Hirninfarkt im Gesamtkollektiv

Die in der MRT-Aufnahme festgestellten Läsionen befanden sich in beiden Gruppen größtenteils im supratentoriellen Areal. Infratentoriell rechts wurden keine Läsionen beobachtet. Eine Signifikanz bezüglich der Lokalisation der Läsionen bestand nicht ($p = 0,195$).

In Abbildung 6 kann die genaue Verteilung der Läsionen auf die einzelnen Hirnareale abgelesen werden.

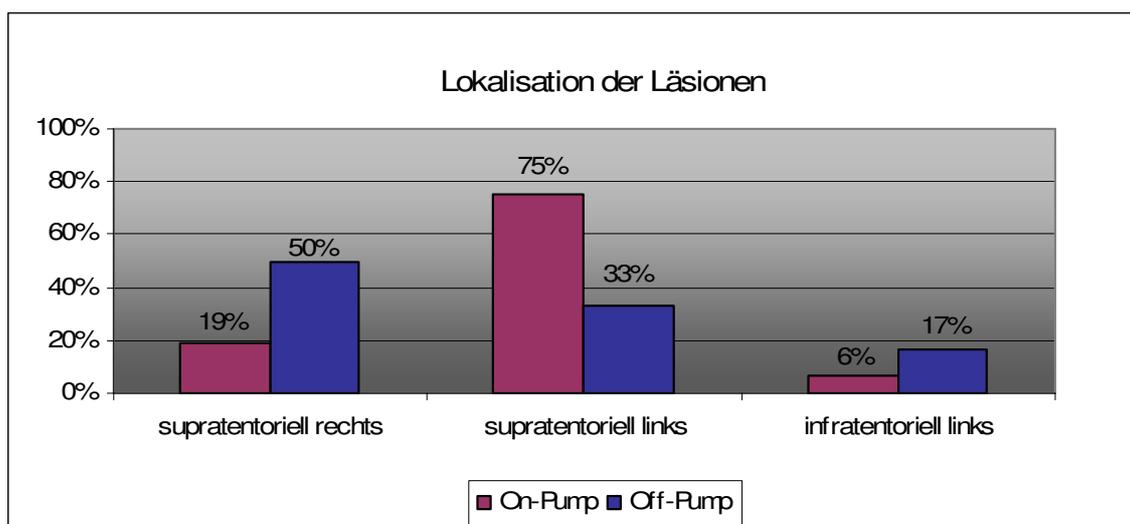


Abbildung 6: Lokalisation zerebraler Läsionen im Gehirn

3.3.2.1.3 Neuropsychologische Diagnostik

Die im Folgenden aufgeführten Ergebnisse beider Gruppen beziehen sich immer auf die beiden Messzeitpunkte prä- und postoperativ.

I. Aufmerksamkeit:

Am Test „Aufmerksamkeit“ haben insgesamt 27 (100 %) Patienten teilgenommen, von welchen 15/27 (55,6 %) Patienten on-pump und 12/27 (44,4 %) Patienten off-pump operiert wurden.

Ohne Warnton:

Nach der Operation konnte eine hochsignifikante Verlängerung des Reaktionsmedians beobachtet werden. Die varianzanalytische Überprüfung ergab folgendes Bild: In der On-Pump-Gruppe stieg der Reaktionsmedian um 30,3 % von $297,4 \pm 57,9$ ms auf $387,4 \pm 96,6$ ms und in der Off-Pump-Gruppe um 27,5 % von $349,0 \pm 92,9$ ms auf $445,0 \pm 185,3$ ms an ($p = 0,001$). Es lies sich jedoch weder ein signifikanter p-Wert für den Gruppenunterschied ($p = 0,163$) noch für die Interaktion zwischen Zeit und Gruppe feststellen ($p = 0,895$). Demzufolge ist die Verschlechterung ausschließlich auf den operativen Eingriff zurückzuführen, jedoch aber nicht auf die angewandte Technik. Bei Krankenhausaufnahme erbrachten 6/15 (40,0 %) Patienten der On-Pump-Gruppe eine unterdurchschnittliche und 9/15 (60,0 %) Patienten eine normale Leistung. Nach der Operation sank die Leistung von 6/15 (40,0 %) On-Pump-Patienten von normal auf unterdurchschnittlich. Im Vergleich begannen 8/12 (66,7 %) Patienten der Off-Pump-Technik mit einer unterdurchschnittlichen und 4/12 (33,3 %) Patienten mit einer normalen Leistung. In dieser Gruppe trat postoperativ eine Verschlechterung zu unterdurchschnittlichen Ergebnissen bei 2/12 (16,7 %) Patienten auf.

Die Gegenüberstellung der beiden Gruppen bezüglich des Reaktionsmedians und ihrer Leistung zeigt Abbildung 7.

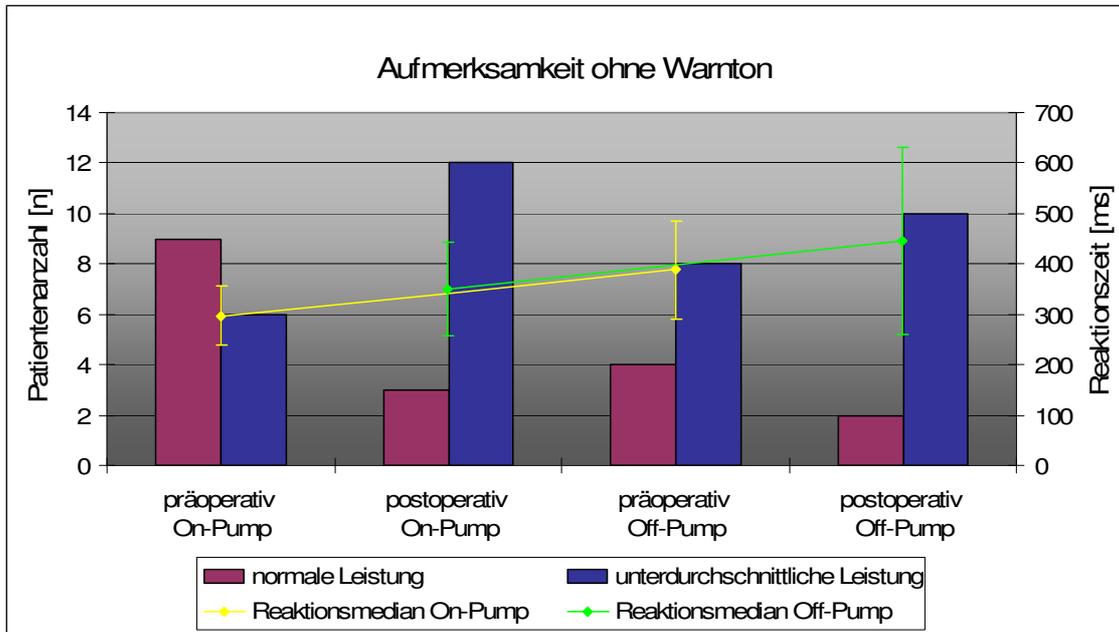


Abbildung 7: Prä- und postoperativer Vergleich des Reaktionsmedians und der Leistung beim Test „Aufmerksamkeit ohne Warnton“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump

Mit Warnton:

Wie auch schon im Testdurchlauf „ohne Warnton“ zeichnete sich postoperativ auch hier in beiden Gruppen ein hochsignifikanter Anstieg des Reaktionsmedians ab ($p = 0,001$). Dieser stieg bei den On-Pump-Patienten um 29,8 % von $287,0 \pm 55,9$ ms auf $372,4 \pm 86,6$ ms und bei den Off-Pump-Patienten um 24,1 % von $330,1 \pm 98,6$ ms auf $409,8 \pm 170,6$ ms. Die Gegenüberstellung der beiden Gruppen ergab mit einem p-Wert von 0,262 keinen statistisch relevanten Unterschied. Interaktionseffekte traten nicht auf ($p = 0,899$). Demzufolge ist auch bei dieser Testdurchführung die Reaktionsverlangsamung auf die Operation an sich zurückzuführen und nicht auf die Operationsmethode. Beim genaueren Betrachten der präoperativen Leistung konnten unterdurchschnittliche Testergebnisse bei 6/15 (40 %) und normale Ergebnisse bei 1/15 (6,7 %) On-Pump-Patienten verzeichnet werden. Nach dem operativen Eingriff wechselten 8/15 (53,3 %) On-Pump-Patienten in die unterdurchschnittliche Kategorie. Hingegen erreichten präoperativ 8/12 (66,7 %) Off-Pump-Patienten unterdurchschnittliche und 3/12 (25,0 %) Off-Pump-Patienten normale Resultate. Verglichen mit der On-

Pump-Gruppe sank postoperativ 1/12 (8,3 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe auf eine unterdurchschnittliche Leistung ab.

Der prä- und postoperative Verlauf des Reaktionsmedians und der Leistung beider Gruppen ist in Abbildung 8 dargestellt.

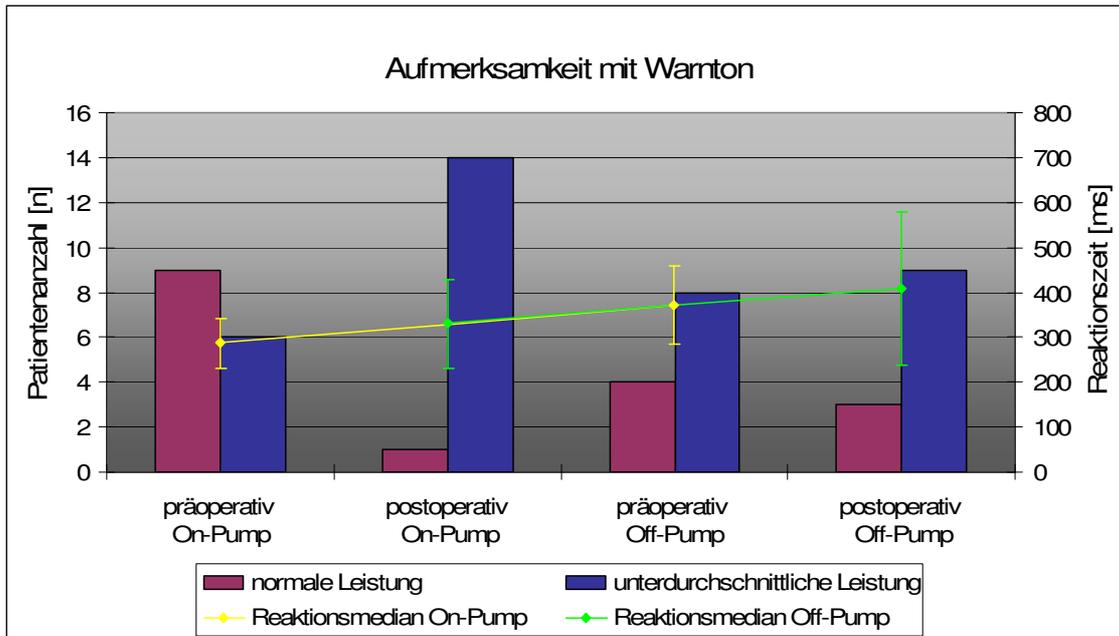


Abbildung 8: Prä- und postoperativer Vergleich des Reaktionsmedians und der Leistung beim Test „Aufmerksamkeit mit Warnton“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump

II. Geteilte Aufmerksamkeit II:

Der Test „Geteilte Aufmerksamkeit II“ wurde von 25 (100 %) Patienten absolviert. 15/25 (60 %) Patienten entstammten der On-Pump- und 10/25 (40 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe. Die bei diesem Test entscheidende Anzahl der „Auslasser“, d.h. die Anzahl der verpassten Reize, erhöhte sich postoperativ um 13,3 % in der On-Pump-Gruppe (von $4,5 \pm 8,2$ auf $5,1 \pm 7,0$ Auslasser) und um 32,3 % in der Off-Pump Gruppe (von $3,1 \pm 3,7$ auf $4,1 \pm 5,6$ Auslasser). Die statistische Prüfung mittels zweifaktorieller Varianzanalyse ergab weder signifikante Haupteffekte für die Faktoren „Zeit“ ($p = 0,531$) und „Gruppe“ ($p = 0,634$) noch konnte eine Interaktion zwischen denselbigen festgestellt werden ($p = 0,875$). Die vor der

Operation erzielten Testergebnisse waren bei 5/15 (33,3 %) On-Pump-Patienten durchschnittlich und bei 10/15 (66,7 %) On-Pump-Patienten normal. Einen Wechsel zu unterdurchschnittlichen Ergebnissen vollzogen 2/15 (13,3 %) Patienten. Währenddessen schnitten bei Krankenhausaufnahme 4/10 (40 %) Off-Pump-Patienten unterdurchschnittlich und 6/10 (60 %) Off-Pump-Patienten normal ab. Kurz vor der Entlassung konnte in der Off-Pump-Gruppe bei 1/10 (10 %) Patienten eine Verschlechterung zu unterdurchschnittlichen und bei 1/10 (10 %) weiteren Patienten eine Verbesserung zu normalen Resultaten nachgewiesen werden.

Abbildung 9 zeigt die Anzahl der verpassten Reize und die Leistung beider Gruppen im zeitlichen Verlauf.

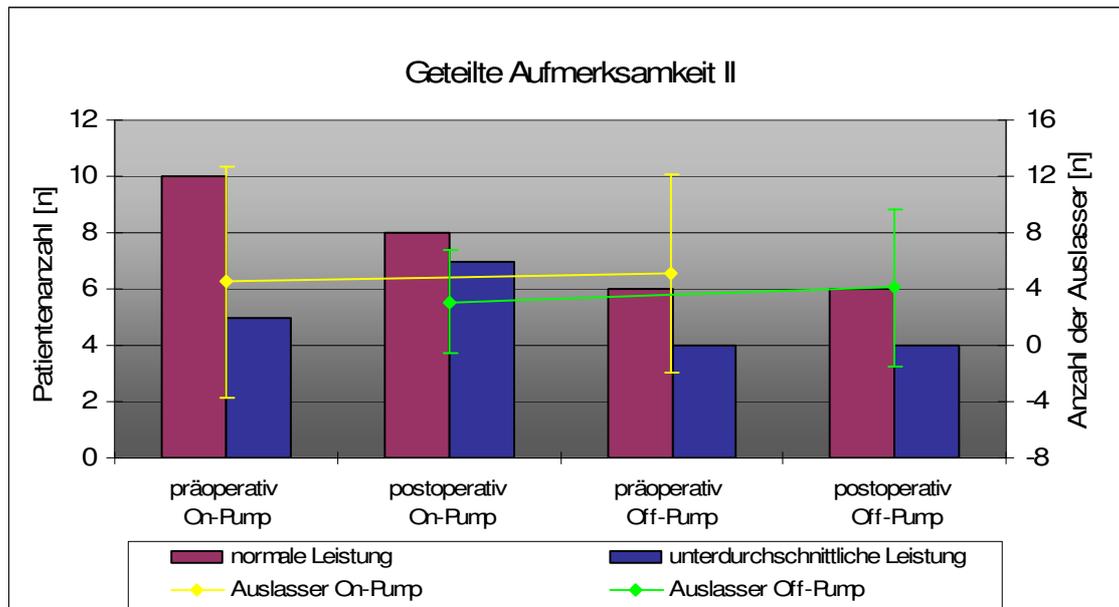


Abbildung 9: Prä- und postoperativer Vergleich der Auslasser und der Leistung beim Test „Geteilte Aufmerksamkeit II“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump

III. Go/NoGo-Test:

Die Durchführung des Tests Go/NoGo erfolgte bei 14/25 (56,0 %) Patienten der On-Pump- und 11/25 (44,0 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe, also insgesamt bei 25 (100 %) Patienten. Es konnte eine Erhöhung des bei diesem Test ausschlaggebenden Kriteriums „Anzahl der Fehlreaktionen“ verzeichnet werden. Die-

se Fehlreaktionen stiegen zwischen den 2 Messzeitpunkten um 7,1 % bei den Patienten die on-pump (von $1,4 \pm 1,7$ auf $1,5 \pm 2,1$ Fehler) und um 12,5 % bei denjenigen die off-pump operiert wurden (von $1,6 \pm 1,4$ auf $1,8 \pm 2,0$ Fehler). Die Auswertung der zweifaktoriellen Varianzanalyse erbrachte jedoch keine Signifikanz zwischen den beiden Messzeitpunkten prä- und postoperativ ($p = 0,766$). Ebenso verhielt es sich zwischen den Gruppen ($p = 0,669$) und zwischen den Faktoren Zeit und Gruppe ($p = 0,897$). Im Hinblick auf die bei Krankenhausaufnahme erbrachte Leistung erreichte 1/14 (7,1 %) Patienten der On-Pump-Gruppe ein durchschnittliches und 13/14 (92,9 %) On-Pump-Patienten ein normales Ergebnis. Bei der postoperativen Testdurchführung wechselte 1/14 (7,1 %) der als „normal“ eingestuften Patienten in die unterdurchschnittliche Kategorie. Die Off-Pump-Gruppe setzte sich vor der Operation aus 2/11 (18,2 %) Patienten unterdurchschnittlicher und 9/11 (81,8 %) Patienten normaler Leistung zusammen. Danach verbesserte sich 1/11 (9,1 %) Patienten und erzielte normale Resultate. Ein anderer Patient (9,1 %) verschlechterte sich und konnte nur noch unterdurchschnittliche Ergebnisse erreichen.

Einen Überblick über die Parameter „Anzahl der Fehlreaktionen“ und „Leistung“ zwischen den beiden Messzeitpunkten liefert Abbildung 10.

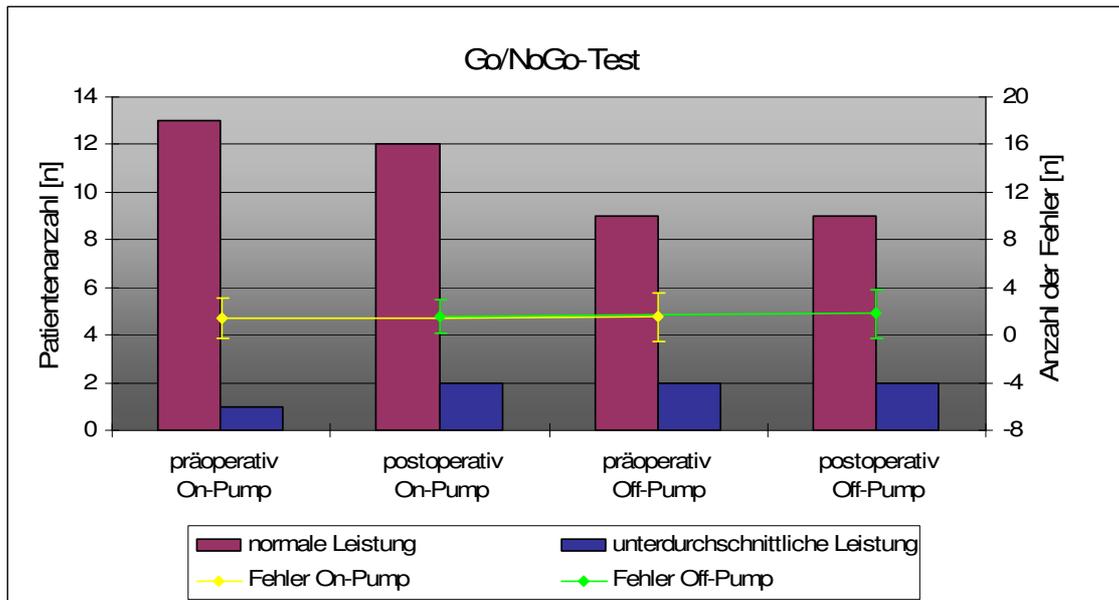


Abbildung 10: Prä- und postoperativer Vergleich der Fehleranzahl und der Leistung beim Test „Go/NoGo“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump

IV. Benton-Test:

Am Benton-Test partizipierten 22 Patienten (100 %). Diese teilten sich in 13/22 (59,1 %) On-Pump- und 9/22 (40,9 %) Off-Pump-Patienten auf. Beim Betrachten der erreichten Punktzahl, sowohl vor als auch nach dem operativen Eingriff, konnte eine leichte Verbesserung der Gruppe On-Pump um 3,6 % (von $5,5 \pm 1,6$ auf $5,7 \pm 1,8$ Punkte), aber auch eine leichte Verschlechterung der Gruppe Off-Pump um 7,1 % (von $5,6 \pm 1,6$ auf $5,2 \pm 2,0$ Punkte) registriert werden. Diese Änderung über die Zeit führte jedoch in der Varianzanalyse zu keinem signifikanten Resultat ($p = 0,796$). Darüber hinaus zeigte sich kein signifikanter Effekt für den Hauptfaktor „Gruppe“ ($p = 0,738$) und auch kein solcher für die Interaktion zwischen „Gruppe“ und „Zeit“ ($p = 0,484$).

V. d2-Test:

Dem Test d2 unterzogen sich 13/21 (61,9 %) Patienten, die mittels On-Pump- und 8/21 (38,1 %) Patienten, die mittels Off-Pump-Methode operiert wurden. Der Rohwert „GZ - F“ (Gesamtzahl aller bearbeiteten Zeichen minus Fehler) fiel in

der On-Pump-Gruppe um 11,4 % von $314,7 \pm 78,7$ auf $278,9 \pm 77,5$ ab. Ähnliches wurde auch in der Off-Pump-Gruppe beobachtet, in welcher „GZ – F“ um 7,0 % von $283,8 \pm 49,1$ auf $264,0 \pm 45,0$ sank. Wie schon in der Testbeschreibung erwähnt, sollte bei Verwendung des fehlerkorrigierten Leistungswerts „GZ - F“ zusätzlich die Fehlerzahl mitberücksichtigt werden. Dabei wird deutlich, dass in der On-Pump-Gruppe postoperativ eine niedrigere Fehlerzahl als präoperativ auftrat (von $24,3 \pm 22,7$ auf $22,2 \pm 19,7$ Fehler). Es entsteht der Eindruck, dass eine Verbesserung eingetreten ist. Dies ist jedoch gerade nicht zutreffend, da hier der Bezug zu „GZ - F“ hergestellt werden muss. Demnach erklärt sich die scheinbar widersprüchliche Verringerung der Fehlerzahl bei gleichzeitig sinkendem Leistungswert durch das postoperativ verlangsamte Tempo der On-Pump-Patienten und die daraufhin weniger bearbeitete Anzahl der Zeichen. In der Off-Pump-Gruppe stieg der Fehlerwert von $19,6 \pm 12,5$ auf $27,3 \pm 38,1$ Fehler an. Die varianzanalytische Prüfung von „GZ – F“ ergab einen signifikanten Haupteffekt für die Zeit ($p = 0,032$). Hingegen konnten keine signifikanten Haupteffekte für den Faktor Gruppe ($p = 0,428$) und auch keine Interaktionseffekte ($p = 0,510$) ermittelt werden. Der Vergleich der beiden Gruppen bezüglich ihrer Leistung sieht wie folgt aus: Präoperativ wurden 3/13 (23,1 %) unterdurchschnittliche und 10/13 (76,9 %) normale Ergebnisse in der On-Pump-Gruppe erreicht. Verschlechterungen zu unterdurchschnittlichen Leistungen traten bei 3/13 (21,3 %) Patienten auf. Betrachtet man die Off-Pump-Gruppe vor dem operativen Eingriff, so erzielte 1/8 (12,5 %) Patienten unterdurchschnittliche und 7/8 (87,5 %) Patienten normale Resultate. Ein Leistungsabfall in die unterdurchschnittliche Kategorie war bei 2/8 (25 %) Patienten der Fall, wohingegen 1/8 (12,5 %) Patienten eine Leistungssteigerung zu normalen Ergebnissen vollbrachte.

In Abbildung 11 sind die beschriebenen Werte graphisch dargestellt.

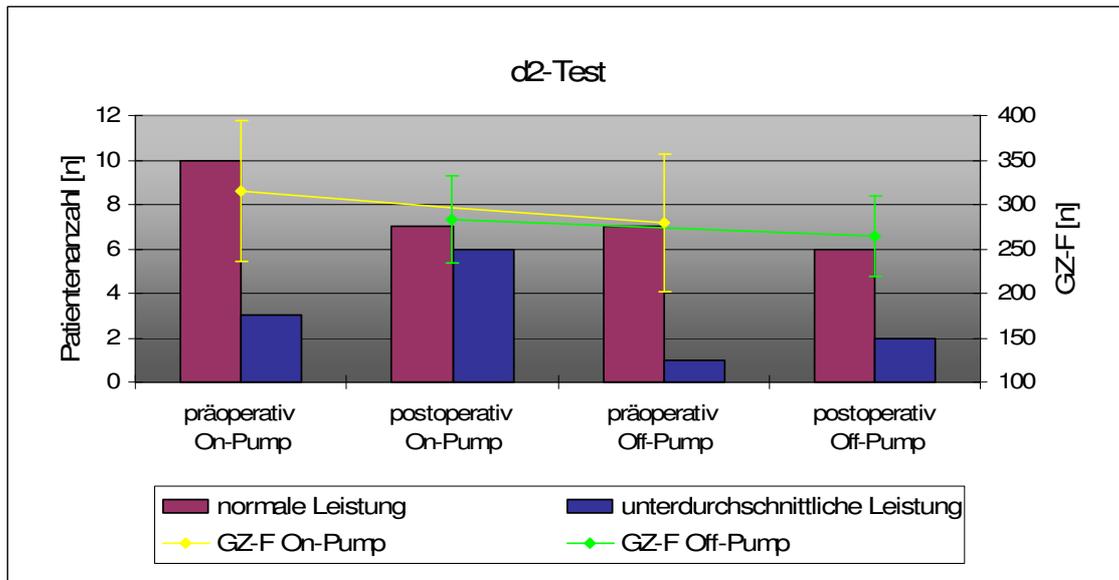


Abbildung 11: Prä- und postoperativer Vergleich von „GZ – F“ und der Leistung beim Test „d2“ zwischen den beiden Gruppen On-Pump und Off-Pump

VI. Mosaik-Test:

Insgesamt nahmen 22 (100 %) Patienten am Mosaik-Test teil, von denen 13/22 (59,1 %) Patienten der On-Pump- und 9/22 (40,9 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe angehörten. Die in diesem Test erreichten Gesamtrohwerte werden im Folgenden erläutert. Die Probanden der On-Pump-Gruppe erreichten vor der Operation $24,5 \pm 7,7$ Rohwerte, währenddessen postoperativ nur noch $21,2 \pm 8,6$ Rohwerte erlangt wurden. In der Off-Pump-Gruppe stieg die Punktzahl von präoperativ $21,8 \pm 11,2$ Rohwerten auf postoperativ $22,8 \pm 8,2$ Rohwerte. Das Resultat ist weder für den Faktor Zeit ($p = 0,423$) noch für die Gruppenzugehörigkeit ($p = 0,876$) signifikant. Ebenso konnten keine Wechselwirkungen zwischen Zeit und Gruppe ermittelt werden ($p = 0,137$).

VII. Zahlennachsprechen:

Der Test Zahlennachsprechen wurde von insgesamt 22 (100 %) Patienten absolviert. Zu diesen gehörten 13/22 (59,1 %) On-Pump- und 9/22 (40,9 %) Off-Pump-Patienten. Es zeigte sich nach der Operation eine nicht signifikante Verringerung

der Gesamtrohwerte ($p = 0,061$), die bei den On-Pump-Patienten bei 15,1 % (von $11,9 \pm 3,9$ auf $10,1 \pm 2,6$ Punkte) und bei den Off-Pump-Patienten bei 8,9 % (von $10,1 \pm 2,0$ auf $9,2 \pm 3,0$ Punkte) lag. Bezüglich des Gruppenunterschieds ($p = 0,269$) und der Interaktion ($p = 0,519$) konnte keine Signifikanz festgestellt werden.

3.3.2.2 Subgruppe mit vollständigem Datensatz

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Subgruppe bestehend aus den 12/61 (19,7 %) Patienten mit kompletter neurologischer Diagnostik betrachtet.

3.3.2.2.1 Klinisch-neurologische Diagnostik

In der Subgruppe ergab die klinisch-neurologische Untersuchung weder für die Parameter „Schlaganfall“ und „Delirium“ noch für die Einstufung der Patienten anhand des „Rankin-Scale“ einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen.

Die genauen Daten der klinisch-neurologischen Diagnostik sind Tabelle 11 zu entnehmen.

<i>Klinische Diagnose</i>		<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Schlaganfall [n]</i>	<i>Ja</i>	0/7 (0 %)	1/5 (20 %)	0,417
	<i>Nein</i>	7/7 (100 %)	4/5 (80 %)	
<i>Delirium [n]</i>	<i>Ja</i>	1/7 (14,3 %)	1/5 (20 %)	1,000
	<i>Nein</i>	6/7 (85,7 %)	4/5 (80 %)	

<i>Klinische Diagnose</i>	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>
0	6/7 (85,7 %)	3/5 (60 %)	0,424
1	1/7 (14,3 %)	1/5 (20 %)	
2	0/7 (0 %)	1/5 (20 %)	
3, 4, 5, 6	0/7 (0 %)	0/5 (0 %)	

Tabelle 11: Ergebnisse der klinisch-neurologischen Diagnostik in der Subgruppe

3.3.2.2.2 Radiologische Diagnostik

In den diffusionsgewichteten MRT-Bildern konnten klinisch stumme Hirninfarkte ausschließlich in der On-Pump-Gruppe festgestellt werden. Bei insgesamt 4/7 (57,1 %) On-Pump-Patienten war dies der Fall, währenddessen in der Off-Pump-Gruppe kein stummer Hirninfarkt auftrat. Trotz des gehäuften Auftretens klinisch stummer Infarkte bei den On-Pump-Patienten ist das Ergebnis mit einem p-Wert von 0,081 als nicht signifikant zu bewerten. Insgesamt stellten wir 5 Läsionen in der On-Pump-Gruppe, jedoch keine Läsionen in der Off-Pump-Gruppe fest ($p = 0,075$). Die Läsionen waren überwiegend im supratentoriellen Areal lokalisiert.

Tabelle 12 zeigt die Inzidenz von Schlaganfällen und Hirninfarkten ohne klinische Symptomatik in der Subgruppe.

	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Schlaganfall [n]</i>	0/7 (0 %)	0/5 (0 %)	-
<i>Hirninfarkt ohne klinische Symptomatik [n]</i>	4/7 (57,2 %)	0/5 (0 %)	0,081

Tabelle 12: Anzahl der Patienten mit postoperativem Schlaganfall oder stummem Hirninfarkt in der Subgruppe

Anhand Tabelle 13 ist die Verteilung der Läsionen auf die einzelnen Hirnareale ersichtlich.

<i>Lokalisation</i>	<i>On-Pump</i>	<i>Off-Pump</i>	<i>p-Wert</i>
<i>Supratentoriell rechts</i>	40,0 %	0 %	
<i>Supratentoriell links</i>	40,0 %	0 %	-
<i>Infratentoriell links</i>	20,0 %	0 %	

Tabelle 13: Lokalisation zerebraler Läsionen in der Subgruppe

3.3.2.2.3 Neuropsychologische Diagnostik

Beim Betrachten der neuropsychologischen Ergebnisse kann nur bei den Tests „Aufmerksamkeit ohne Warnton“, „Aufmerksamkeit mit Warnton“ und „d2“ eine signifikante Verschlechterung in beiden Gruppen nach der Operation festgestellt werden. Demzufolge ist die Verschlechterung ausschließlich auf den operativen Eingriff zurückzuführen, nicht auf die angewandte Technik. Alle anderen Tests kommen bezüglich der Faktoren „Zeit“, „Gruppe“ und auch „Interaktion“ zu keinem signifikanten Resultat.

In Tabelle 14 sind die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests für die Subgruppe dargestellt.

Gruppe	MW ± SD		Haupteffekt		Interaktion	Leistung (post)	
	präoperativ	postoperativ	Zeit p-Wert	Gruppe p-Wert	Zeit*Gruppe p-Wert	Ver- schlech- terung	Verbes- serung
Aufmerksamkeit ohne Warnton: Reaktionsmedian [ms]							
On-Pump	304,4 ± 55,1	389,0 ± 90,4				3/7 (42,9 %)	0/7 (0 %)
			0,014	0,396	0,617		
Off-Pump	371,2 ± 141,8	430,6 ± 161,8				0/5 (0 %)	0/5 (0 %)
Aufmerksamkeit mit Warnton: Reaktionsmedian [ms]							
On-Pump	281,6 ± 46,3	345,6 ± 80,8				3/7 (42,9 %)	0/7 (0 %)
			0,044	0,305	0,509		
Off-Pump	371,2 ± 141,8	392,0 ± 141,9				0/5 (0 %)	0/5 (0 %)
Geteilte Aufmerksamkeit II: Auslasser [n]							
On-Pump	4,9 ± 10,4	5,3 ± 8,2				1/7 (14,3 %)	0/7 (0 %)
			0,874	0,459	0,990		
Off-Pump	1,8 ± 2,9	2,3 ± 1,9				1/5 (25,0 %)	1/5 (25,0 %)
Go/NoGo: Fehler [n]							
On-Pump	0,8 ± 1,2	1,7 ± 2,4				1/7 (16,7 %)	0/7 (0 %)
			0,295	0,710	0,922		
On-Pump	1,0 ± 0,7	2,0 ± 2,0				1/5 (20,0 %)	0/5 (0 %)

Gruppe	MW ± SD		Haupteffekt		Interaktion	Leistung (post)	
	präoperativ	postoperativ	Zeit p-Wert	Gruppe p-Wert	Zeit*Gruppe p-Wert	Ver- schlech- terung	Verbes- serung
Benton: Punkte [n]							
On-Pump	6,0 ± 1,3	6,0 ± 2,2				-	-
Off-Pump	5,8 ± 1,6	5,0 ± 1,6	0,423	0,521	0,423	-	-
d2: GZ - F [n]							
On-Pump	317,1 ± 87,7	301,0 ± 87,4				1/7 (14,3 %)	0/7 (0 %)
Off-Pump	292,2 ± 30,2	239,8 ± 37,9	0,007	0,312	0,101	2/5 (40,0 %)	0/5 (0 %)
d2: Fehler [n]							
On-Pump	28,7 ± 28,5	27,1 ± 24,9				-	-
Off-Pump	15,2 ± 9,5	13,2 ± 8,6	0,605	0,284	0,950	-	-
Mosaik: Rohwerte [n]							
On-Pump	27,3 ± 8,1	23,1 ± 7,7				-	-
Off-Pump	17,4 ± 10,8	20,4 ± 5,9	0,770	0,184	0,090	-	-

<i>Gruppe</i>	<i>MW ± SD</i>		<i>Haupteffekt</i>		<i>Interaktion</i>	<i>Leistung (post)</i>	
	<i>präoperativ</i>	<i>postoperativ</i>	<i>Zeit p-Wert</i>	<i>Gruppe p-Wert</i>	<i>Zeit*Gruppe p-Wert</i>	<i>Ver- schlech- terung</i>	<i>Verbes- serung</i>
<i>Zahlennachsprechen: Rohwerte [n]</i>							
<i>On-Pump</i>	11,3 ± 3,1	9,0 ± 2,6	0,258	0,533	0,183	-	-
<i>Off-Pump</i>	9,2 ± 0,8	9,4 ± 3,1				-	-

Tabelle 14: Ergebnisse der neuropsychologischen Tests in der Subgruppe prä- und postoperativ

4 Diskussion

In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Off-Pump-Operation eine Vielzahl von Vorteilen aufweist, wie eine niedrigere Mortalitäts- und Morbiditätsrate [41] [42], eine Verringerung der inflammatorischen Reaktion [43], die Reduzierung spezifischer Komplikationen insbesondere bei Hoch-Risiko-Patienten [44] [45] [46] [47] und ein vermindertes Auftreten zerebraler Schäden [48] [49] [50]. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurde mit Hilfe des Randomisierungsprinzips versucht, äquivalente Gruppen zuzustellen und somit personenbezogene Einflussfaktoren, die das Ergebnis verfälschen könnten, gleich zu verteilen. Allerdings konnte dies nicht für den Einflussfaktor „Alter“ erreicht werden, da die Off-Pump-Patienten signifikant älter waren. Daher wurden die Resultate der Off-Pump-Gruppe mit hoher Wahrscheinlichkeit negativ beeinflusst, worauf bei deren Interpretation zu achten ist. Im Folgenden werden die in dieser Arbeit erhobenen Daten mit der internationalen Literatur kritisch diskutiert.

4.1 Patientencharakteristika

Bei der statistischen Auswertung des präoperativen Allgemeinzustandes der Patienten wurde deutlich, dass eine Vielzahl von Risikofaktoren für das Auftreten eines Schlaganfalls vorlagen.

In vielen Studien wurde schon früh ein Zusammenhang zwischen Geschlecht und Schlaganfallrisiko entdeckt. So stellten Boysen et al. [51] 1988 eine deutlich höhere Apoplexrate bei Männern fest. Ebenso konnte in einer sekundäranalytischen Studie von van den Bussche et al. [52] mehr Schlaganfälle beim männlichen Geschlecht verzeichnet werden [2005: Männer 1296/1966 (65,9 %) vs. Frauen 670/1966 (34,1 %), 2006: Männer 1352/2033 (66,5 %) vs. Frauen 681/2033 (33,5 %)]. In der vorliegenden Arbeit befanden sich in beiden Gruppen deutlich mehr Männer, was somit das Auftreten von Schlaganfällen sowohl in der On-Pump- als auch in der Off-Pump-Gruppe begünstigen konnte [On-Pump: 6/32 (18,8 %) Frauen, 26/32 (81,3 %) Männer vs. Off-Pump: 4/29 (13,8 %) Frauen, 25/29 (86,2 %) Männer, $p = 0,735$].

Die Patienten der Off-Pump-Gruppe waren mit einem Durchschnittsalter von $73,8 \pm 7,0$ Jahren signifikant älter als die Patienten der On-Pump-Gruppe mit $69,5 \pm 8,3$ Jahren ($p = 0,036$). Ein hohes Lebensalter steigert die Inzidenz eines zerebralen Insults erheblich [11]. So nahmen Goldstein et al. [53] 2006 an, dass sich die Schlaganfallrate bei Patienten ab einem Alter von 55 Jahren alle 10 Jahre verdoppelt.

Hypertonie erhöht die Wahrscheinlichkeit einen Schlaganfall zu erleiden um das 4-5-fache [4]. Schon 1983 berichteten Cressmann und Gifford [54], dass Hypertonie ein entscheidender und zudem auch relativ gut zu therapierender Risikofaktor ist. Ebenso zeigte eine weitere Studie (Physicians' Health Study) [55], dass das relative Risiko für einen Apoplex schon bei geringfügig erhöhten systolischen Blutdruckwerten zwischen 120-129 mmHg bei 1,4 liegt und bei Werten über 140 mmHg auf 2,7 ansteigt. Die Inzidenz der Erkrankung war in der hier vorliegenden Studie in beiden Gruppen sehr hoch [On-Pump: 29/32 (90,6 %) vs. Off-Pump: 26/29 (89,7 %)].

Bei Krankenhausaufnahme litten 4/32 (12,5 %) On-Pump- und 5/29 (17,2 %) Off-Pump-Patienten unter Vorhofflimmern ($p = 0,724$), welches zur Entstehung von Schlaganfällen beitragen kann [13]. Diesen Zusammenhang beschrieben Wolf et al. [56] in der Framingham-Study, in der 5070 Patienten während eines 34-jährigen Follow-ups hinsichtlich ihrer neurologischen Verfassung untersucht wurden. Daraufhin wurde dem Vorhofflimmern eine unabhängige Rolle in der Entstehung zerebraler Insulte zugeschrieben. Betroffene Patienten wiesen eine fast 5-fache Risikoerhöhung auf ($p < 0,001$). Zudem konnte mit steigendem Lebensalter der Patienten mit Vorhofflimmern auch ein signifikanter Anstieg der Schlaganfallrate berechnet werden (im Alter von 50-59 Jahren: 1,5 %, im Alter von 80-89 Jahren: 23,5 %, $p < 0,1$).

Auch andere kardiale Krankheiten wie der Myokardinfarkt sind Faktoren die einen Hirninfarkt begünstigen [4]. In einer 2002 veröffentlichten Studie von Lichtman et al. [57] erlitten 2532 von 111023 Personen innerhalb von 6 Monaten nach einem Myokardinfarkt einen Schlaganfall. Das Schlaganfall-Risiko innerhalb des genannten Zeitraums betrug somit 2,5 %. In der vorliegenden Studie hatten bereits 15/32 (46,9 %) On-Pump- und 17/29 (58,6 %) Off-Pump-Patienten vor dem operativen Eingriff einen Myokardinfarkt ($p = 0,444$).

Des Weiteren erhöht eine Stenose der Arteria carotis das Risiko für einen Schlaganfall [4]. Eine bestehende Karotisstenose > 50 % ist nach Miyazaki et al. [58] ein signifikanter Risikofaktor für einen postoperativen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke. Die Autoren berichteten ausschließlich über off-pump operierte Patienten und zeigten, dass Schlaganfälle bzw. TIA bei 12/195 (6,2 %) Patienten in der Gruppe mit Stenose (> 50 %) auftraten, währenddessen diese in der Gruppe ohne Stenose (< 50 %) bei nur 6/490 (1,2 %) Patienten verzeichnet wurden ($p < 0,001$). Im Rahmen der zugrunde liegenden Studie konnte das Krankheitsbild der Karotisstenose (> 50 %) bei 10/32 (31,3 %) Patienten der On-Pump- und 13/29 (44,8 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe festgestellt werden ($p = 0,302$).

Präexistente Schlaganfälle bzw. TIA wurden bei 12 (37,5 %) On-Pump- und bei 8 (27,6 %) Off-Pump-Patienten dokumentiert ($p = 0,430$). Beide zerebralen Vorerkrankungen erhöhen das Risiko perioperativ einen Schlaganfall zu erleiden [12]. Das Schlaganfall-Risiko bei TIA-Patienten beträgt im Durchschnitt 4 % [13].

Pathologisch erhöhte Blutzuckerwerte beim Diabetes mellitus haben nicht nur negative Auswirkungen auf den kardiovaskulären Zustand des Patienten, sondern sind zudem auch ein unabhängiger Risikofaktor des Hirninfarktes [11]. Burchfiel et al. [59] fanden 1994 heraus, dass nur die Inzidenz des ischämischen und nicht des hämorrhagischen Hirninfarkts steigt. Vergleichbare Ergebnisse erbrachte die Copenhagen-Stroke-Study [60], in welcher der intrazerebrale hämorrhagische Infarkt 6-mal seltener bei Diabetes-Patienten als bei Nicht-Diabetes-Patienten auftrat. In mehreren Studien wurden zerebrovaskuläre Erkrankungen überwiegend mit dem Typ 2 Diabetes assoziiert [61]. Des Weiteren stellte Harris [62] fest, dass Diabetes mellitus, trotz der bei dieser Krankheit höheren Prävalenz von Schlaganfall-Risikofaktoren wie Hypertonie und Adipositas, ein unabhängiger Risikofaktor ist. Wolf et al. [63] berechneten für Diabetes-Patienten im Alter von 55-84 Jahren ein relatives Risiko von 1,40 bei Männern und 1,72 bei Frauen. Währenddessen wurde in einem Rückblick von Baird et al. [61] über vorausgegangene Studien ein 2-5-fach erhöhtes Schlaganfall-Risiko beschrieben. In der vorliegenden Arbeit war die Verteilung der Diabetes-Patienten auf die On- und Off-Pump-Gruppe recht ausgeglichen [On-Pump: 17/32 (53,1 %) vs. Off-Pump: 14/29 (48,3 %), $p = 0,800$].

In der schon erwähnten Studie von Wolf et al. [63] wurden auch die Auswirkungen des Rauchens auf die Inzidenz von Schlaganfällen geprüft. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass für Personen im Alter von 55-84 Jahren ein relatives Risiko von 1,67 bei rauchenden Männern und 1,70 bei rauchenden Frauen besteht. Die von Shinton und Beevers [64] durchgeführte Metaanalyse bezüglich der Inzidenz von Schlaganfällen ergab eine 50%ige Risikosteigerung bei Rauchern. Darüber hinaus beschrieben sie eine Dosis-Wirkung-Beziehung, wonach die Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten an den Risikoanstieg gekoppelt ist. Die vorliegende Studie unterschied zwischen Rauchern [On-Pump: 3/32 (9,4 %) vs. Off-Pump: 3/29 (10,3 %)] und ehemaligen Rauchern [On-Pump: 13/32 (40,6 %) vs. Off-Pump: 16/29 (55,2 %)]. Die angegebenen Werte zeigen keinen signifikanten Gruppenunterschied in Bezug auf das Rauchverhalten ($p = 0,460$).

4.2 Operationsparameter

Die Anzahl der angelegten Bypässe lag im Mittel bei $3,3 \pm 0,8$ Bypässen in der On-Pump- und bei $2,8 \pm 0,7$ Bypässen in der Off-Pump-Gruppe ($p = 0,017$). Die signifikant niedrigere Bypassanzahl der Off-Pump-Patienten begründet vermutlich auch die um 25 min signifikant kürzere Operationsdauer derselben (On-Pump: 254 ± 50 min vs. Off-Pump: 229 ± 42 min, $p = 0,044$). Somit kann die signifikant kürzere Operationsdauer höchstwahrscheinlich nicht als Vorteil der Off-Pump-Operation gewertet werden. Auch Peivandi et al. [65] konnten eine um durchschnittlich 40 min signifikant kürzere Operationsdauer in der Off-Pump-Gruppe bei niedrigerer Bypassanzahl feststellen (Bypassanzahl: On-Pump: $3,2 \pm 1,0$ vs. Off-Pump: $2,0 \pm 0,8$, $p < 0,001$; Operationsdauer: On-Pump: 172 ± 43 min vs. Off-Pump: 141 ± 36 min, $p < 0,001$). In früheren Studien wurde bei den Off-Pump-Patienten oftmals eine geringere Anzahl angelegter Bypässe dokumentiert [66] [67]. Kritiker des Off-Pump-Verfahrens sahen den Grund hierfür im zu hohen technischen Anspruch dieser Operationstechnik, welche bei der schwer zu erreichbaren posterolateralen Region oder bei besonders kleinen und arteriosklerotischen Gefäßen, zu weniger angelegten Bypässen und somit einer inkompletten Myokardrevaskularisation führt [27] [68]. Puskas et al. [29] prüften diese Hypothese in ihrer 2003 veröffentlichten randomisierten Studie. Sie konnten, trotz der Tatsache, dass kein Pati-

ent aufgrund einer komplexeren Koronaranatomie ausgeschlossen wurde, eine komplette Revaskularisation in der Off-Pump-Gruppe nachweisen und widerlegten somit die Hypothese. Als Gründe für die bei Off-Pump-Patienten festgestellte geringere Bypassanzahl, nannten Puskas et al. zum einen die oftmals fehlende Randomisierung dieser Studien, die vermutlich eine nicht äquivalente Gruppenzusammenstellung zur Folge hatte. Zum anderen nahmen sie an, dass die Unerfahrenheit der Operateure bezüglich Off-Pump-Operationen zu einem Ausschluss von Patienten mit schwierigerer Koronaranatomie führte. Die hiesige Studie wurde randomisiert durchgeführt und auch die zuvor erwähnte ungleiche Verteilung im Hinblick auf das „Alter“ der Patienten hat auf die angestrebte komplette Myokardrevaskularisation höchstwahrscheinlich keinen Einfluss. Des Weiteren wiesen Puskas et al. auf eine randomisierte Studie von van Dijk et al. [69] hin, in der ebenfalls eine komplette Myokardrevaskularisation durch nur $2,4 \pm 1,0$ Bypässe in der Off-Pump- und $2,6 \pm 1,1$ Bypässe in der On-Pump-Gruppe erreicht wurde ($p = 0,05$).

Eine Konversion zur jeweils anderen Operationsmethode war im Rahmen der vorliegenden Studie bei 3/61 (4,9 %) Patienten der Fall. Der Wechsel zur Herz-Lungen-Maschine erfolgte einmal nach wiederholtem sukzessiven Blutdruckabfall und ein weiteres Mal, als kein Fluss über den angelegten Bypass ableitbar war. Um das Insultrisiko zu reduzieren, fiel die Entscheidung gegen die HLM im Falle einer massiv arteriosklerotisch veränderten Aorta ascendens ($p = 1,000$). 2009 publizierten Shroyer et al. [70], dass 40/1104 (3,6 %) On-Pump-Patienten in die Off-Pump-Gruppe wechselten, währenddessen ein Wechsel von der Off-Pump- zur On-Pump-Methode bei 137/1099 (12,4 %) Patienten der Fall war ($p < 0,001$). Eine Schwäche dieser Studie ist laut Diegeler [71], dass die im Studiendesign festgelegten Bedingungen bezüglich der Erfahrung der Chirurgen nicht streng genug definiert bzw. zu gering waren. Möglicherweise lässt sich durch diese Kritik auch die signifikant hohe Konversionsrate zum On-Pump-Verfahren erklären, welche in einem schnelleren Wechsel zur technisch einfacheren Methode am stillgelegten Herzen begründet sein könnte. Diese signifikant hohe Konversion zum On-Pump-Verfahren lag in der vorliegenden Studie nicht vor, was auf die allgemein langjährige Erfahrung der Chirurgen zurückzuführen sein kann. Edgerton et al. [72] untersuchten, inwiefern sich eine Konversion von der Off-Pump- zur On-Pump-Technik auf den postoperativen Verlauf der Patienten auswirkt. Sie verglichen die kon-

vertierten Patienten mit einer über ein Computerprogramm adjustierten On-Pump-Gruppe. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass in der Gruppe mit Konversion eine 6-fach höhere Mortalitätsrate vorhanden war als in der nicht-konvertierten Gruppe. Für diese hohe Sterblichkeitsrate wurde ein genereller Anstieg vaskulärer Komplikationen sowie Herzstillstand und Multiorganversagen verantwortlich gemacht. Die vorliegenden Studienergebnisse stimmen nicht mit denen von Edgerton et al. überein, da kein konvertierter Patient verstarb. 2003 wies Mujanovic et al. [73] darauf hin, dass Ischämien während einer Operation am schlagenden Herzen eine häufige Ursache für den Wechsel zur HLM sind. Dies konnte auch in der hiesigen Studie festgestellt werden, da ein Patient aufgrund eines sukzessiven Blutdruckabfalls konvertierte. Sobald ein Wechsel notwendig wird, muss dieser vor dem kardialen Stillstand erfolgen [73].

Die Literatur beschreibt häufig einen signifikant niedrigeren Transfusionsbedarf von Blutprodukten während der On-Pump-Revaskularisation. Dies ist auf die höhere initiale Heparinisierung und den folglich höheren Blutverlust während der On-Pump-Operation zurückzuführen [27]. Zudem bewirkt die HLM einen drastischen Abfall der Thrombozyten und eine Beeinträchtigung ihrer Funktion, was zu Gerinnungsstörungen führen kann [24]. Ein Studienvergleich gestaltet sich als schwierig, da die Antikoagulationstherapie in vielen Studien nicht beschrieben wird bzw. sehr unterschiedlich ist. Auch in den hier aufgeführten Metaanalysen ist nicht klar definiert wie viel Heparin in den betrachteten Studien initial injiziert wurde. Dennoch ziehen die Metaanalysen ein aussagekräftiges Resümee, insbesondere durch die Vielzahl an ausgewerteten Studien bezüglich des Transfusionsbedarfs. Cheng et al. [74] konnten einen signifikant reduzierten perioperativen Transfusionsbedarf von Erythrozytenkonzentraten in der Off-Pump-Gruppe mit einem Anteil von 28 % im Vergleich zu 42,5 % in der On-Pump-Gruppe feststellen ($p < 0,0001$). Ebenso zeigten Kuss et al. [75], dass die Off-Pump-Patienten signifikant weniger Transfusionen an Erythrozytenkonzentraten benötigten ($p = 0,0001$). Trotz der Tatsache, dass die Off-Pump-Patienten in der vorliegenden Studie eine niedrigere initiale Heparinisierung erhalten hatten (250 IE/kg Körpergewicht) als die On-Pump-Patienten (500 IE/kg Körpergewicht), konnten wir kaum einen Unterschied zwischen den Gruppen vermerken [On-Pump: 21/32 (65,6 %) vs. Off-Pump: 20/29 (69,0 %), $p = 1,000$]. Vermutlich kann dies dadurch erklärt werden, dass im Rahmen der Studie keine Transfusionstrigger definiert waren, was in einer großzügigen

Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei den Off-Pump-Patienten resultierte. In den Studienprotokollen von Cheng und Kuss et al. wird keine Angabe bezüglich der Transfusionsstrigger gemacht.

Abschließend lässt sich hinsichtlich der Operationsparameter zusammenfassen, dass die signifikant kürzere Operationsdauer in der Off-Pump-Gruppe, ein nicht unbedeutender Faktor ist, der das Risiko allgemeiner und insbesondere auch neurologischer Komplikationen in derselben reduzieren kann. Auch wenn die kürzere Operationsdauer höchstwahrscheinlich auf die geringere Anzahl angelegter Bypässe und zentralen Anastomosen zurückzuführen ist und demnach wohl nicht als Vorteil der Off-Pump-Technik gewertet werden kann, ist dennoch die Operationsbelastung der Off-Pump-Patienten im Vergleich zu den On-Pump-Patienten niedriger. Obwohl dies womöglich die Gefahr eines Schlaganfalls, neurokognitiver Dysfunktionen oder eines Delirs in der Off-Pump-Gruppe verringert [2] [76] [77] [78], wirkt das signifikant höhere Alter der Off-Pump-Patienten diesem positiven Effekt wiederum entgegen.

4.3 Postoperative Analyse

Ein Indikator für die Verträglichkeit einer Operation ist die postoperative Beatmungsdauer. Der Einsatz der HLM induziert eine systemisch inflammatorische Reaktion, die zu einem Anstieg endothelialer Permeabilität in der Lunge, zu einer Schädigung des Lungenparenchyms und zu einer Veränderung der Zusammensetzung des alveolaren Surfactant führt [79]. 2005 äußerten sich Staton et al. [80] über die Auswirkungen der beiden Operationstechniken auf die Lunge. Sie stellten in der Off-Pump-Gruppe eine postoperativ verringerte Lungencompliance fest, welche durch die bei der Rotation des Herzens hervorgerufene leichte Stauung des pulmonalvenösen Blutes in der Lunge verursacht wird. Auch ein größerer Flüssigkeitsbedarf während der Off-Pump-Operation wird als Grund hierfür genannt. Dennoch wiesen die Off-Pump-Patienten nach der Operation einen besseren Gasaustausch auf, was in einer früheren Extubation als in der On-Pump-Gruppe resultierte. Eine Erklärung für diese widersprüchlichen Resultate sahen die Autoren in der durch die HLM provozierten systemisch inflammatorischen Reaktion oder in einem durch die HLM verursachten niedrigeren Nachschub an Surfactant. Bör-

germann et al. [81] wendeten in ihrer Studie die Propensity-Score-Methode an, die eine Unausgewogenheit zwischen den betrachteten Behandlungsgruppen ausgleichen sollte. Mit Hilfe dieser errechneten sie eine Beatmungszeit von $25,7 \pm 89,7$ Stunden bei den On-Pump- und von $14,5 \pm 38,2$ Stunden bei den Off-Pump-Patienten ($p = 0,024$). In der von Cheng et al. [74] 2005 publizierten Metaanalyse ergab sich eine im gewichteten Mittel um 3,4 Stunden kürzere Nachbeatmungszeit in der Off-Pump-Gruppe. Wie auch in den zuvor aufgeführten Publikationen konnte in der vorliegenden Arbeit nach Off-Pump-Revaskularisation eine signifikant kürzere Beatmungszeit und demnach auch kürzere Nachbeatmungszeit festgestellt werden (Beatmungszeit: On-Pump: $25,7 \pm 28,5$ h vs. Off-Pump: $14,4 \pm 4,0$ h, $p = 0,033$; Nachbeatmungszeit: On-Pump: $21,5 \pm 28,2$ h vs. Off-Pump: $10,5 \pm 4,0$ h, $p = 0,038$). Im Vergleich zur Studie von Börgermann et al. konnten weitestgehend übereinstimmende Beatmungszeiten beobachtet werden. Die in der vorliegenden Studie ermittelte kürzere Beatmungs- bzw. Nachbeatmungszeit impliziert eine geringere pulmonale Schädigung während der Off-Pump-Revaskularisation. Dieses Resultat konnte auch von Kerendi et al. [82] bestätigt werden, da in deren Studie sowohl bei Patienten ohne als auch mit COPD weniger pulmonale Komplikationen nach der Off-Pump-Operation im Vergleich zur On-Pump-Operation auftraten. Doch auch gerade für Patienten mit pulmonalen Vorerkrankungen könnte die signifikant kürzere Beatmungs- bzw. Nachbeatmungszeit von Nutzen sein [83].

Zu Nachblutungen kam es in der vorliegenden Arbeit bei 2/32 (6,3 %) Patienten der On-Pump- und bei 1/29 (3,4 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe. In der On-Pump-Gruppe traten Nachblutungen zum einen aufgrund des Versagens mehrerer der angelegten Bypässe und zum anderen nach Saphenektomie im Unterschenkel auf. In der Off-Pump-Gruppe konnte eine verletzte Arterie als Blutungsquelle identifiziert werden. Als statistisch signifikant kann dieser Unterschied allerdings nicht gewertet werden ($p = 1,000$). Hingegen konnten Cleveland et al. [41] einen signifikanten Unterschied bezüglich postoperativer Nachblutungen feststellen, da bei 2980/106423 (2,80 %) der On-Pump- aber nur bei 243/11717 (2,07 %) der Off-Pump-Patienten eine Reexploration erforderlich war ($p < 0,001$).

Der kardioplegische Herzstillstand, der während der On-Pump-Operation induziert wird, wirkt sich negativ auf das Koronarsystem aus. Es resultiert eine globale Myokardischämie und folglich eine Myokardschädigung. Zudem führt bereits der alleinige

Einsatz der HLM zu einer geringen, aber dennoch vorhandenen Schädigung des Myokards [27]. Erkennen lässt sich dies an erhöhten biochemischen Ischämie markern wie der CK und ihres Isoenzym CK-MB. Auch während der Off-Pump-Operation kommt es, wenn auch in einem vergleichsweise geringeren Maße, zu einer Schädigung des Myokards. Manipulationen am Herzen, Verletzungen des Myokards durch Freipräparierung intramyokardialer Arterien und die geringfügige Traumatisierung durch die Stabilisierungssysteme sind Ursachen dieser Schädigung [65]. In der SMART-Studie von Puskas et al. [29] konnten signifikant niedrigere CK-MB-Blutwerte 8, 16 und 24 Stunden nach der Operation in der Off-Pump-Gruppe festgestellt werden ($p = 0,001$). Auch nach 48 Stunden war der CK-MB-Wert in der Off-Pump-Gruppe niedriger, jedoch war dies nicht signifikant. Peivandi et al. [65] beschrieben sowohl in der On-Pump- als auch in der Off-Pump-Gruppe einen signifikanten Anstieg der CK- und CK-MB-Aktivitäten nach dem operativen Eingriff. Um einen direkten Vergleich der im Rahmen der vorliegenden Studie ermittelten Werte mit denen von Peivandi et al. zu ermöglichen, wurde der maximale Median der CK- und der CK-MB errechnet. Hierbei muss noch beachtet werden, dass sich die Zeitangaben der vorliegenden Arbeit auf den Beginn der Operation beziehen, die von Peivandi et al. jedoch auf das Ende. Die Autoren verzeichneten einen ähnlichen Verlauf der CK-Aktivitäten in ihren beiden Gruppen, mit einem maximalen Median nach 24 Stunden (On-Pump: 479 U/l vs. Off-Pump: 450 U/l). In der zugrunde liegenden Studie waren die CK-Aktivitäten in beiden Gruppen deutlich höher und erreichten ihr Maximum auch erst nach 48 Stunden (On-Pump: 547,5 U/l vs. Off-Pump: 559,0 U/l). Einen unterschiedlichen zeitlichen Verlauf der Maxima ermittelten Peivandi et al. jedoch für die CK-MB-Werte, da die On-Pump-Gruppe ihren maximalen Median schon nach 1 Stunde postoperativ erreichte, währenddessen dies in der Off-Pump-Gruppe erst nach 48 Stunden der Fall war (On-Pump: 41,6 U/l vs. Off-Pump: 18,5 U/l). Auch in der vorliegenden Studie zeigte der Vergleich der beiden Gruppen unterschiedliche zeitliche Maxima. Bezüglich der CK-MB-Aktivitäten zeichneten sich höhere Werte als bei Peivandi et al. ab. Die On-Pump-Gruppe erreichte ihren Mediangipfel 6 Stunden nach Operationsbeginn, wohingegen dieser in der Off-Pump-Gruppe erst 12 Stunden postoperativ erreicht wurde (On-Pump: 46,2 U/l vs. Off-Pump: 25,0 U/l). Zusammenfassend kann gesagt werden, dass sowohl in der Studie von Peivandi et al. als auch in der vorliegenden Studie höhere CK- und CK-MB-Aktivitäten in

der On-Pump-Gruppe gemessen wurden. Gründe für die generell höheren CK- und CK-MB-Werte in der vorliegenden Arbeit, insbesondere der CK, könnten eine größere Myokardschädigung, aber auch ein höheres Ausmaß an Skelettmuskulaturverletzung durch die mediane Sternotomie sein.

Bezüglich perioperativer Myokardinfarkte findet sich in der Literatur, wenn überhaupt vorhanden, nur ein geringer Unterschied zwischen den Methoden Off-Pump und On-Pump, mit einer eher niedrigeren Inzidenz in der Off-Pump-Gruppe. Wijeyesundera et al. [84] berichteten in einer Metaanalyse, die 37 randomisierte Studien einschloss, eine tendenziell reduzierte Myokardinfarktrate bei Off-Pump-Patienten, jedoch keine von statistischer Relevanz. Die 2003 veröffentlichte Studie von Puskas et al. [29] beschrieb weder eine signifikante Reduzierung noch eine Tendenz für ein verringertes Auftreten von Myokardinfarkten in der Off-Pump-Gruppe [On-Pump: 2/99 (2 %) vs. 1/98 (1 %), $p > 0,999$]. Auch Börgermann et al. [81] kamen nach Propensity-Score-Analyse zu keinem signifikanten Unterschied bezüglich perioperativer Myokardinfarkte [On-Pump: 6/394 (1,5 %) vs. Off-Pump: 3/394 (0,8 %), $p = 0,315$]. Da in der vorliegenden Studie kein Patient einen perioperativen Myokardinfarkt erlitt, konnte ebenso kein Gruppenunterschied ermittelt werden.

Postoperatives Vorhofflimmern ist die häufigste Komplikation nach einer Herzbybypassoperation und tritt in 20-40 % der Fälle auf [79]. In einer randomisierten Studie von Ascione et al. [85] wurde der Einsatz der HLM im Zusammenhang mit kardioplegischem Herzstillstand als der hauptsächlichste unabhängige Risikofaktor für postoperatives Vorhofflimmern bezeichnet. Die Autoren berichteten über ein 7-fach erhöhtes Risiko bei On-Pump-Patienten. Als mögliche Gründe für dieses Resultat wurden unter anderem die Dauer der myokardialen Ischämie, die systemisch inflammatorische Reaktion und die negativen Auswirkungen der Kardioplegie genannt. Bezüglich der zwei Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 und 2) publizierten Angelini et al. [86] 2002 eine kombinierte Analyse. In dieser zeigten sie ein um 25 % signifikant verringertes Risiko ($p < 0,0001$) für postoperatives Vorhofflimmern bei Off-Pump-Patienten [BHACAS 1: On-Pump: 45/100 (45 %) vs. Off-Pump: 11/100 11 %; BHACAS 2: On-Pump: 29/101 (29 %) vs. Off-Pump: 14/100 (14 %)]. Wijeyesundera et al. [84] publizierten in einer Metaanalyse über randomisierte Studien, dass postoperatives Vorhofflimmern in der Off-Pump-Gruppe signifikant weniger auftrat als in der On-

Pump-Gruppe ($p < 0,0001$). Im Gegensatz zu den zuvor aufgeführten Publikationen stellten wir in der vorliegenden Studie ein tendenziell höheres, jedoch nicht signifikantes, Vorkommen von Vorhofflimmern bei den Off-Pump-Patienten fest. Die Verteilung lag bei 6/32 (18,8 %) On-Pump- und 12/29 (41,4 %) Off-Pump-Patienten ($p = 0,090$). Warum es zu diesem paradoxen Ergebnis kam, lässt sich womöglich durch das um 4,3 Jahre signifikant höhere Lebensalter der Off-Pump-Patienten erklären, welches das Resultat erheblich beeinflussen kann ($p = 0,036$). Studien von Leitch et al. [87] und Mendes et al. [88] unterstützen diese Hypothese, da in beiden ein signifikanter Zusammenhang zwischen Alter und postoperativem Vorhofflimmern gesehen wurde. Mendes et al. beschrieben sogar ein um 2,2-fach erhöhtes Risiko bei einem Altersanstieg von 10 Jahren ($p = 0,0002$).

Als weitere kardiale Komplikation nach Koronarrevaskularisation wird in der Literatur das Low-cardiac-output-Syndrom genannt. Nach einem kardiopulmonalen Bypass wird das Syndrom oftmals nach nicht ausreichender kardialer Protektion durch eine Myokardnekrose hervorgerufen [24]. Ein signifikant häufigeres Auftreten des Syndroms in der On-Pump-Gruppe konnte nach Propensity-Score-Analyse von Börgermann et al. [81] 2011 nachgewiesen werden [On-Pump: 31,1/394 (7,9 %) vs. Off-Pump: 16,9/394 (4,3 %), $p = 0,037$]. Dieser Gruppenunterschied begründet sich womöglich im Abgang der HLM, was ein stark vermindertes Herzminutenvolumen begünstigen kann [89]. Møller et al. [90] wiesen in ihrer Studie einen leichten Trend zu einer niedrigeren Inzidenz des Syndroms bei Off-Pump-Patienten auf. Die Autoren berichteten in einem 3-jährigen Follow-up von Hochrisiko-Patienten, dass das Vorwärtsversagen des Herzens bei 10/163 (6,1 %) On-Pump- und bei 7/176 (4,0 %) Off-Pump-Patienten diagnostiziert wurde. Eine statistische Signifikanz zeigte dieses Resultat jedoch nicht ($p = 0,37$). Die vorliegende Studie bestätigt das nicht signifikante Ergebnis von Møller et al., da nur 1/32 (3,1 %) On-Pump-Patienten vom Low-cardiac-output-Syndrom betroffen war und dementsprechend kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen existierte ($p = 1,000$).

Eine eingeschränkte Nierenfunktion bis hin zum Nierenversagen sind gefürchtete Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen [91]. Sie sind multifaktoriell bedingt, wobei zu den wichtigsten Faktoren die durch die HLM hervorgerufene renale Minderperfusion und die systemische Schädigung der inflammatorischen Reaktion zäh-

len [79]. Zudem sind die Nieren gegenüber dem nicht pulsatilen Fluss der HLM besonders anfällig und werden umso stärker geschädigt, je länger die extrakorporale Zirkulation andauert [92]. Das Auftreten des postoperativen Nierenversagens liegt je nach Studie und des Risikoprofils der untersuchten Patienten zwischen 1-30 % [79]. Diese Komplikation wurde in der vorliegenden Arbeit bei 19/32 (59,4 %) On-Pump-Patienten und bei 20/29 (69,0 %) Off-Pump-Patienten diagnostiziert. Demnach konnten wir keinen günstigen Effekt der Off-Pump-Methode auf die Nierenfunktion verzeichnen ($p = 0,594$). Auffallend ist die hohe Inzidenz dieser Komplikation in beiden Gruppen, die sich vermutlich durch das fortgeschrittene Alter der Patienten und die damit verbundene schlechtere Bewältigung eines operativen Eingriffs erklären lässt. Hingegen gaben Rastan et al. [27] an, dass postoperatives Nierenversagen in einer großen Beobachtungsstudie gering, aber signifikant reduziert wurde (On-Pump: 3,97 % vs. Off-Pump: 3,85 %). Die Autoren waren nach einem Vergleich unterschiedlicher Studien der Ansicht, dass die Off-Pump-Methode zu einer geringen Protektion der Niere führt [27]. Demzufolge könnte das Off-Pump-Verfahren insbesondere für Patienten mit einer ausgeprägten Niereninsuffizienz von Vorteil sein, was auch in weiteren Studien angenommen wird [93] [94].

Mehrere Studien belegen, dass es durch den Einsatz der HLM zu einem Anstieg der Mortalitätsrate nach der Operation kommt [41] [49]. Als Grund hierfür wird vor allem die systemisch inflammatorische Reaktion genannt, die durch bestimmte Trigger hervorgerufen wird, wie zum Beispiel der Kontakt von Blut zu nichtepithelialen Oberflächen und die Wirkung abnormaler Scherkräfte auf die Blutbestandteile [95] [23]. 2001 bezeichnete Calafiore et al. [42] eine mit Hilfe der HLM durchgeführte Herzbypassoperation als unabhängigen Risikofaktor für eine höhere Mortalitätsrate. Sie stützten diese Aussage auf die von ihnen postoperativ erhobenen Daten, die eine signifikant höhere Anzahl von Todesfällen in der On-Pump-Gruppe belegten [On-Pump: 28/924 (3,0 %) vs. Off-Pump: 13/919 (1,4 %), $p = 0,016$]. Gegenteiliges beschrieben Chu et al. [96], wonach beide Operationstechniken vergleichbare Krankenhausmortalitätsraten aufwiesen. Von insgesamt 1925/63047 (3,1 %) verstorbenen Patienten gehörten 1459/48658 (3,0 %) der On-Pump- und 466/14389 (3,2 %) der Off-Pump-Gruppe an ($p = 0,144$). In einer randomisierten Studie über die frühen Ergebnisse der On-Pump- und Off-Pump-Methode von van Dijk et al. [69] verstarb keiner der ins-

gesamt 281 Patienten, wonach es auch keinen Gruppenunterschied gab [On-Pump: 0/139 (0 %) vs. Off-Pump: 0/142 (0 %)]. Auch Raja [79] erklärte 2005 in einem Rückblick über mehrere klinische Studien, dass die Mortalitätsraten der unterschiedlichen Techniken ähnlich sind. Vergleichbare Ergebnisse zeigt die vorliegende Studie, da in beiden Gruppen jeweils 1 Patient im Krankenhaus verstarb. Die Todesursache des On-Pump-Patienten (3,1 %) war ein ausgedehnter Apoplex, währenddessen beim Off-Pump-Patienten (3,4 %) Multiorganversagen und ein hypoxischer Hirnschaden als Ursache diagnostiziert wurden ($p = 1,000$). Demnach ergab das Resultat keine Signifikanz.

4.3.1 Neurologische Komplikationen

Von besonderem Interesse war in dieser Studie das postoperative Auftreten von Schlaganfällen. Der Studienhypothese zufolge sollte es durch die Off-Pump-Methode, insbesondere durch das klemmenlose Arbeiten und das Fehlen großer Fremdoberflächen sowie die dadurch verringerte Thrombose- und Emboliegefahr zu einer Risikoreduzierung und somit zu weniger Hirnschlägen mit fokalen Ausfällen und neuropsychologischem Leistungsknick nach der Operation kommen. Des Weiteren vermuteten wir, dass auch die im Off-Pump-Verfahren verminderte systemische Inflammation einen geringeren kognitiven Leistungsabfall und eine verminderte Inzidenz des postoperativen Delirs bewirkt.

In der vorliegenden Studie wurden in der Off-Pump-Gruppe tendenziell weniger Schlaganfälle beobachtet, jedoch zeigte das Ergebnis keine statistische Signifikanz [On-Pump: 4/32 (12,5 %) vs. Off-Pump: 2/29 (9,6 %), $p = 0,674$]. In der Subgruppe konnte sowohl in der On-Pump- als auch in der Off-Pump-Gruppe kein Schlaganfall diagnostiziert werden ($p = 0,417$). Gerade bei den in dieser Studie untersuchten Patienten mit einem hohen Schlaganfallrisiko (siehe Einschlusskriterien) hätten wir einen günstigeren Effekt der Off-Pump-Methode erwartet. Die Literatur zeigt, wenn auch nur mit Hilfe kleinerer und oftmals nicht-randomisierter Studien, dass das Off-Pump-Verfahren bei Hoch-Risiko-Patienten zu einer Schlaganfallreduzierung führen kann [47] [97] [98]. In einer Vergleichsstudie von Athanasiou et al. [97] wurden, wie auch bei uns, ausschließlich ältere Patienten (≥ 70 Jahre) mit einem demnach altersbedingt er-

höhten Schlaganfallrisiko beobachtet. Die Autoren waren aufgrund der signifikant niedrigeren Schlaganfallinzidenz nach dem Off-Pump-Verfahren der Meinung, dass gerade ältere Menschen von dieser Methode profitieren könnten. Biancari et al. [98] zeigten, dass bei Schlaganfall gefährdeten Patienten, die mit Hilfe eines definierten Schlaganfallrisiko-Scores ermittelt wurden, das Auftreten eines zerebralen Insults nach der Off-Pump-Operation tendenziell geringer war, allerdings nicht signifikant. Die vorliegende Studie konnte keinen signifikanten Vorteil der Off-Pump-Methode bei Schlaganfall gefährdeten Patienten aufweisen. Allerdings hatten die Off-Pump-Patienten aufgrund ihres signifikant erhöhten Alters, ein deutlich größeres Risiko für das Auftreten neurologischer Komplikationen und nahmen somit eine benachteiligte Stellung ein. Die genannten Studien von Athanasiou und Biancari et al. deuten einen Vorteil der Off-Pump-Chirurgie an. Trotz der Tatsache, dass es sich bei den beiden um nicht-randomisierte Studien mit einer folglich geringeren Aussagekraft handelt, ist es durchaus denkbar, dass das Off-Pump-Verfahren das Risiko eines Schlaganfalls bei hierfür prädisponierten Patienten senken kann.

Wie schon erwähnt wurde die Off-Pump-Operation in der vorliegenden Studie mit Hilfe des Heartstring[®]-Proximal-Seal-Systems ohne Aortenabklemmung durchgeführt. Da das Abklemmen der Aorta ein wichtiger Punkt in der Embolieentstehung darstellt, ist es von erheblicher Bedeutung, zwischen einer Off-Pump-Operation mit und ohne Aortenabklemmung zu differenzieren. Die Studien von Calafiore [99] und Börgermann et al. [81] berücksichtigten diesen Unterschied, wodurch ein direkter Vergleich zur vorliegenden Studie möglich ist. Calafiore et al. [99] zeigten, dass ähnlich viele Schlaganfälle/TIAs in der On-Pump-Gruppe ohne Seitenausklammung der Aorta (1,2 %) auftraten wie in der Off-Pump-Gruppe mit Seitenausklammung (1,1 %). Demnach zeigten die Autoren, dass für die Entstehung zerebraler Infarkte weniger die HLM an sich verantwortlich ist, sondern viel mehr deren Anschluss, welcher durch Manipulationen an der Aorta Schlaganfälle begünstigen kann [99]. Börgermann et al. [81] stellten eine signifikant geringere Schlaganfallrate von 1,3 % (5/394 Patienten) in der Off-Pump-Gruppe ohne Aortenabklemmung verglichen mit 3,6 % (14/394 Patienten) in der konventionellen On-Pump-Gruppe fest ($p = 0,037$). Häufig wird jedoch in Studien, wie auch in den nachfolgenden, nicht eindeutig definiert, ob die Operation am schlagenden Herzen mit oder ohne Abklemmung der Aorta erfolgte. Allerdings zeigte sich auch in

diesen Studien, trotz fehlender Differenzierung, eine generell niedrigere Schlaganfallinzidenz nach der Off-Pump-Operation. Racz et al. [48] dokumentierten 2004 eine Apoplexrate von 1,6 % (146/9135 Patienten) in der Off-Pump-Gruppe verglichen mit 2,0 % (1181/59044 Patienten) in der On-Pump-Gruppe ($p = 0,003$). Sedrakyan et al. [50] beschrieben in einer Metaanalyse von randomisierten Studien sogar ein um 50 % niedrigeres relatives Schlaganfallrisiko in der Off-Pump-Gruppe. Im Rahmen der vorliegenden Studie konnten zwar weniger Schlaganfälle in der Off-Pump-Gruppe beobachtet werden, jedoch zeigte das Ergebnis keine statistische Signifikanz. Folglich erreichte die Off-Pump-Gruppe keine signifikant besseren Ergebnisse, womit die Studienhypothese widerlegt wurde. Es muss allerdings berücksichtigt werden, dass die niedrige Ereignisrate für die Komplikation Schlaganfall ein großes Patientenkollektiv erfordert, um schon kleine Unterschiede nachweisen zu können. Aufgrund der geringen Patientenzahl in der hiesigen Studie können solche kleinen Unterschiede vermutlich keine statistische Signifikanz erlangen, sondern nur eine Tendenz aufzeigen. Ein deutlich größeres Gesamtkollektiv könnte eventuell zu einem signifikanten Effekt der Off-Pump-Methode führen. Des Weiteren könnte in dieser Studie auch das erhöhte Alter der Off-Pump-Patienten deren Ergebnisse hinsichtlich aufgetretener Schlaganfälle negativ beeinflusst haben. Auch wenn in der Literatur keine übereinstimmende Meinung bezüglich der Schlaganfallminimierung nach Off-Pump-Operationen besteht, spricht sich die Mehrheit der Autoren letztendlich für eine solche aus [27].

Nach On-Pump- und Off-Pump-Operationen liegt die Häufigkeit bildgebend dargestellter neuer zerebraler Läsionen in der Literatur bei 21-45 % [100]. Die Mehrheit der Läsionen führt jedoch nicht zu manifesten klinisch-neurologischen Defiziten [101]. In einer Studie von Lund et al. [100], in der sowohl präoperativ als auch 3 Monate nach der Operation eine MRT-Aufnahme angefertigt wurde, wiesen 9/52 (17,3 %) On-Pump- und 4/49 (8,2 %) Off-Pump-Patienten neue Läsionen auf ($p = 0,17$). Insgesamt konnten sie 11 neue Läsionen in der On-Pump- und 5 Läsionen in der Off-Pump-Gruppe zählen ($p = 0,32$). Die Ergebnisse der zugrunde liegenden Arbeit unterstützen die von Lund et al., da diesbezüglich auch keine Signifikanz festgestellt werden konnte. So wiesen 6/16 (37,5 %) On-Pump-Patienten eine oder mehr neue Läsionen auf. Von diesen 6 Patienten zeigten die Läsionen bei 5/6 (83,3 %) Patienten keine klinischen Symptome. In der Off-Pump-Gruppe waren 5/16 (31,3 %) Patienten von einer oder mehr Läsionen betroffen.

Klinisch stumme Hirninfarkte konnten bei 3/5 (60 %) dieser Patienten diagnostiziert werden. Insgesamt traten 16 neue Läsionen in der On-Pump-Gruppe auf, während in der Off-Pump-Gruppe nur 6 neue Läsionen gezählt wurden. Somit zeichnet sich eine leichte Tendenz zu einem geringeren Auftreten von Läsionen in der Off-Pump-Gruppe ab ($p = 0,124$). Die Verteilung der Läsionen in der Subgruppe bestätigte diesen Trend (On-Pump: 5 Läsionen vs. Off-Pump: 0 Läsionen). Trotz einigen fehlenden MRT-Aufnahmen konnten auch wir beobachten, dass vorhandene Läsionen tendenziell eher klinisch unauffällig waren.

Hinsichtlich der postoperativen neurokognitiven Fähigkeiten ist ein direkter Vergleich unserer Studie mit bestehender Literatur schwierig, da sich die zur kognitiven Leistungsmessung angewandten neuropsychologischen Testverfahren als auch die Zeitpunkte der Testdurchführung unterscheiden. In den meisten bisherigen randomisierten Studien konnte kein Vorteil der Off-Pump-Operation bezüglich des neurokognitiven Status nach der Operation ermittelt werden [79]. Marasco et al. [102] berichteten in einer 2008 publizierten Metaanalyse, dass es keine signifikanten kognitiven Leistungsunterschiede zwischen den beiden Operationstechniken gab. Auch Shroyer et al. [70] widerlegten die Hypothese eines signifikant besseren neuropsychologischen Outcome der Off-Pump-Patienten. Hingegen konnten Zamvar et al. [103] eine signifikant geringere kognitive Beeinträchtigung bei den Off-Pump-Patienten eine Woche nach der Operation feststellen. In der vorliegenden Studie zeigte sich postoperativ in beiden Gruppen ein signifikanter Leistungsabfall im „Aufmerksamkeits-Test ohne und mit Warnton“, als auch im „d2-Test“. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte allerdings in keinem der 7 Tests ermittelt werden. Bei der Interpretation der Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass die Off-Pump-Patienten um 4,3 Jahre signifikant älter waren und das Alter eines Patienten eine wichtige Rolle bei der Entstehung kognitiver Einbußen spielt [104]. Demzufolge hat der Altersunterschied die Ergebnisse der Off-Pump-Patienten höchstwahrscheinlich negativ beeinflusst. Im „Aufmerksamkeits-Test“ stieg der Reaktionsmedian bei der Durchführung „ohne Warnton“ um 30,3 % in der On-Pump-Gruppe und um 27,5 % in der Off-Pump-Gruppe ($p = 0,001$). Die Testdurchführung „mit Warnton“ zeigte ebenfalls einen Anstieg des Reaktionsmedians, der in der On-Pump-Gruppe bei 29,8 % und in der Off-Pump-Gruppe bei 24,1 % lag ($p = 0,001$). Trotz der leicht schnelleren Reaktionszeiten der Off-Pump-Patienten war

der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant (ohne Warnton: $p = 0,163$, mit Warnton: $p = 0,262$). Eine signifikante Konzentrationsbeeinträchtigung infolge der Operation konnte in beiden Gruppen mit Hilfe des „d2-Tests“ ermittelt werden. Der fehlerkorrigierte Leistungswert sank um 11,4 % bei den On-Pump- und um 7,0 % bei den Off-Pump-Patienten ($p = 0,032$). Allerdings war der Gruppenunterschied, wie auch schon in den zuvor genannten Tests, nicht signifikant ($p = 0,428$). Ungewöhnlich ist die im „Mosaik-Test“, trotz fehlender Signifikanz, beobachtete postoperative Verbesserung der Off-Pump-Patienten um 4,6 %, während sich die On-Pump-Patienten um 13,5 % verschlechterten. Hier ist eine Verfälschung des Ergebnisses aufgrund der geringen Patientenzahlen wahrscheinlich, da sich eine Herzbybypassoperation vermutlich nicht positiv auf die psychomotorische Koordination auswirkt. Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse ergab der „Benton-Test“, in welchem die On-Pump-Patienten eine, wenn auch nicht signifikante Verbesserung um 3,6 % erzielten, die Off-Pump-Gruppe sich jedoch um 7,1 % verschlechterte. Auch hier ist es nahe liegend, dass die geringe Patientenzahl zu einer Verfälschung der Ergebnisse geführt hat. Interessant ist, dass die Off-Pump-Patienten sowohl im Test „Geteilte Aufmerksamkeit II“ als auch „Go/NoGo“ tendenziell, ohne jedoch Signifikanz zu erlangen, schlechtere Resultate als die On-Pump-Gruppe aufwiesen [„Geteilte Aufmerksamkeit II“: Verschlechterung um 13,3 % (On-Pump) vs. 32,2 % (Off-Pump); „Go/NoGo“: Verschlechterung um 7,1 % (On-Pump) vs. 12,5 % (Off-Pump)]. Möglicherweise kann dies durch das signifikant höhere Alter der Off-Pump-Patienten erklärt werden. Insbesondere bei älteren Menschen lässt die Inhibition irrelevanter Informationen deutlich nach, jedoch sind Hemmungsprozesse entscheidend für die Befähigung zur selektiven Aufmerksamkeit [105]. Aufgrund dieser Tatsache lassen sich die schlechteren Werte der Off-Pump-Gruppe im Test „Geteilte Aufmerksamkeit II“ und ebenso im Test „Go/NoGo“, welcher direkt die Fähigkeit zur Inhibition prüft, erklären. Beim Test „Zahlennachsprechen“ zeigte sich postoperativ eine generelle, wenn auch nicht signifikante Verschlechterung von 15,1 % (von $11,9 \pm 3,9$ auf $10,1 \pm 2,6$ Punkte) in der On-Pump- und um 8,9 % (von $10,1 \pm 2,0$ auf $9,2 \pm 3,0$ Punkte) in der Off-Pump-Gruppe ($p = 0,061$). Trotz der größeren postoperativen Verschlechterung der On-Pump-Patienten ergab dieser Unterschied im Vergleich zur Off-Pump-Gruppe keine Signifikanz ($p = 0,269$). Abschließend konnte eine generelle Verschlechterung beider Gruppen in der Mehrheit der Tests verzeichnet wer-

den, was sich ebenso in den Ergebnissen der Subgruppe widerspiegelt (siehe Punkt 3.3.2.2.3). Die ermittelten kognitiven Einbußungen sind in dieser Studie nicht auf die Operationstechnik zurückzuführen, sondern auf den operativen Eingriff an sich. Ob ein Zusammenhang zwischen perioperativen Embolien und kognitiven Defiziten besteht, ist umstritten [14]. Wir beobachteten jedoch, dass die Off-Pump-Patienten trotz tendenziell niedrigerer Anzahl an Läsionen kein besseres kognitives Outcome aufwiesen. Es scheint, als hätten die durch den Einsatz der HLM bedingten multiplen Embolien und folglich Läsionen, größtenteils keine Auswirkung auf die Kognition, was auch Knipp [1], Vanninen [101] und Bendszus [106] et al. bestätigen. In einer Studie von Müllges et al. [107] schien selbst die, durch alternative Kanülierung der Aorta descendens erreichte, signifikante Reduzierung von Mikroembolien keine positiven Auswirkungen auf die neurokognitive Verfassung zu haben. Entscheidend ist demnach wohl eher nicht die Quantität der Läsionen, sondern deren Qualität und Lokalisation [15]. Letztendlich konnte in der vorliegenden Studie kein günstiger Effekt der Off-Pump-Operation auf den kognitiven Status nachgewiesen werden. Folglich ist die HLM nur ein Faktor von vielen, und zwar ein nicht entscheidend gewichteter, die zur Entstehung kognitiver Defizite beitragen. Mögliche Gründe für die in beiden Gruppen aufgetretenen neurokognitiven Dysfunktionen können neben dem hohen Alter der Patienten auch das Ausmaß bestehender zerebrovaskulärer Erkrankungen sein [104]. Die präoperativ erhobenen Daten bezüglich präexistenter Schlaganfälle bzw. TIAs belegen, dass die zerebrale Vorschädigung sowohl in der On-Pump- (37,5 %) als auch in der Off-Pump-Gruppe (27,6 %) ausgeprägt war und einen kognitiven Leistungsknick begünstigen konnte. Ebenso kann präoperative Angst aber auch die für die Operation erforderliche Anästhesie zu den beobachteten kognitiven Einbußungen in beiden Gruppen geführt haben [108] [109]. Letztendlich spielte auch die Motivation der Patienten bei der Testdurchführung eine entscheidende Rolle für das Maß an Aufmerksamkeit [110].

Das Delirium ist ein transienter Verwirrheitszustand, welcher sich in den meisten Fällen schon nach wenigen Stunden bis Tagen vollständig zurückbildet. Allerdings kann das Verschwinden der Symptome, gerade bei älteren Menschen oder bei Menschen mit bestehender Demenz, sogar Wochen bis Monate dauern, wobei dann auch oftmals keine vollständige Genesung erfolgt [111]. Das Delirium stellt eine häufige Komplikation nach Herzbybypassoperationen dar [76]. In der vorliegenden Studie konnten

solche deliranten Zustände bei 14/32 (43,8 %) On-Pump- und 13/29 (44,8 %) Off-Pump-Patienten am 1. Tag nach dem operativen Eingriff beobachtet werden. Bei 5/32 (15,6 %) Patienten der On-Pump- und 4/29 (13,8 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe hielt das Delirium bis zum 6. Tag postoperativ an. Ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen konnte nicht festgestellt werden ($p = 1,000$). Da sich das Risiko eines Delirs aber mit steigendem Alter erhöht [19] [112], muss berücksichtigt werden, dass die signifikant älteren Off-Pump-Patienten stärker gefährdet waren ein solches Delirium zu entwickeln. Es existiert nur wenig Literatur, in welcher die beiden Operationstechniken hinsichtlich des postoperativen Delirs direkt miteinander verglichen werden, da sich die meisten Studien mit den neurologischen Komplikationen Schlaganfall und neurokognitive Dysfunktionen befassen. Bucerus et al. [76] berichteten über ein signifikant niedrigeres Auftreten des Deliriums von 2,3 % (42,4/1842) der Patienten in der Off-Pump-Gruppe, währenddessen es in der On-Pump-Gruppe bei 7,9 % (704,4/8917) der Patienten auftrat ($p < 0,0001$). Eine verlängerte Operationsdauer (≥ 3 Stunden), welche ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Delirs darstellt [76], war in der zuvor genannten Studie bei ähnlich vielen On- und Off-Pump-Patienten der Fall. Somit kann ein Grund für die niedrigere Verwirrtheitsrate nach der Off-Pump-Operation, nach Meinung der Autoren, im Vermeiden der HLM liegen. Hingegen traten in der vorliegenden Studie, trotz der signifikant kürzeren Operationsdauer in der Off-Pump-Gruppe, in beiden Gruppen ähnlich viele Delire auf. Möglicherweise hat das signifikant höhere Alter der Off-Pump-Patienten die positiven Auswirkungen der kürzeren Operationsdauer auf den neurologischen Zustand in der hiesigen Studie nivelliert. Die Ergebnisse von Bucerus et al. müssen jedoch ähnlich wie die in der vorliegenden Studie kritisch betrachtet werden, da in deren Studie auch ein gravierender Gruppenunterschied bestand. Risikofaktoren für ein Delirium, wie Alter und linksventrikuläre Ejektionsfraktion, waren in deren Off-Pump-Gruppe signifikant geringer, wodurch möglicherweise auch die niedrigere Inzidenz des Delirs in der Off-Pump-Gruppe erklärt werden kann. In mehreren Studien wurde untersucht ob die, mit dem Einsatz der HLM assoziierte, deutlich erhöhte Anzahl von Mikroembolien in Korrelation zur Entwicklung des Deliriums steht [15]. Rudolph et al. [113] sprachen sich 2009 gegen eine Verbindung zwischen Mikroembolien und dem Entstehen des Deliriums aus. Ebenso sahen Bendszus et al. [106] keinen Zusammenhang zwischen den, durch Embolien verursach-

ten, neuen fokalen Läsionen und der diffusen postoperativen Enzephalopathie (zu der delirante Verwirrtheit gehören kann). Im Gegensatz zu Embolien können andere Begleiterscheinungen der HLM wie Hypotension, Hypothermie und die systemisch inflammatorische Reaktion das delirante Syndrom begünstigen [19] [113]. Trotz der genannten HLM-assoziierten Kriterien, ist die Pathogenese des Deliriums in einem Zusammenspiel mehrerer Faktoren begründet. Aus diesem Grund und auch aufgrund der ermittelten Studienergebnisse kommen wir zu dem Schluss, dass die Off-Pump-Methode zu keinem geringeren Auftreten des postoperativen Deliriums führt.

Der Vergleich der beiden Operationstechniken hier zeigte, dass die Off-Pump-Methode nur hinsichtlich der Nachbeatmungszeit einen signifikant günstigeren Effekt hat. Unerwartet war das nicht signifikante Ergebnis bezüglich der neurologischen Komplikationen Schlaganfall, neurokognitive Dysfunktionen und Delirium der hierfür besonders gefährdeten Patienten, was die Hypothese eines besseren neurologischen Outcome nach dem Off-Pump-Verfahren widerlegt. Demnach konnte selbst die hier durchgeführte Off-Pump-Operation ohne Abklemmung der Aorta keinen signifikanten Vorteil erzielen. Die Herz-Lungen-Maschine ist somit in der hiesigen Studie nicht alleinig für das Auftreten neurologischer als auch allgemeiner postoperativer Komplikationen verantwortlich. Die Kraft dieser Aussage wird durch die geringe Gruppengröße dieser Untersuchung und das signifikant höhere Alter der Off-Pump-Gruppe, welches sich insbesondere auf deren postoperative neurologische Verfassung negativ ausgewirkt haben kann, erheblich abgeschwächt. Allerdings zeigen eine Vielzahl von Studien, dass die Off-Pump-Operation bei Patienten mit einem besonderen Risikoprofil, wie beispielsweise fortgeschrittenes Alter, Niereninsuffizienz, pulmonale Vorerkrankungen oder Schlaganfallrisiko, einen erkennbaren Vorteil haben kann [44] [46] [47] [83] [97] [98]. Trotz der Tatsache, dass es sich bei diesen Studien größtenteils um nicht-randomisierte Studien handelt, muss dieser positiven Tendenz Beachtung geschenkt werden, um sie mittels umfassenderen und zudem randomisierten Studien zu überprüfen. Die vorliegende Studie konnte jedoch keinen Beweis dafür erbringen, dass Schlaganfall gefährdete und somit Hoch-Risiko-Patienten besonders von der Off-Pump-Methode profitieren. Doch dieses Resultat hat, aufgrund der schon erwähnten geringen Studienfallzahl und der benachteiligten Stellung der Off-Pump-Gruppe, eine zu geringe Aussagekraft um eine allgemeingültige Prognose zu treffen. Angesichts der bestehenden Literatur sind

wir daher der Meinung, dass sich die Evaluation der Off-Pump-Technik in Zukunft eher auf Patienten mit einem besonderen Risikoprofil für den Einsatz der HLM fokussieren sollte, um diese positive Tendenz eventuell weiter bekräftigen zu können.

5 Zusammenfassung

In der vorgelegten prospektiv-randomisierten Studie zur Prognose nach Herzbybypassoperation mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine konnten 61 Patienten (32 On-Pump-Patienten vs. 29 Off-Pump-Patienten) zwischen November 2007 und Februar 2010 in der Klinik und Poliklinik für Thorax-, Herz- und Thorakale Gefäßchirurgie der Universität Würzburg eingeschlossen werden. Es wurden prä-, intra- und postoperative Daten erhoben. Zur Ermittlung der neurologischen Konstitution der Patienten erfolgte sowohl vor als auch nach der Operation die klinische Untersuchung durch einen Neurologen, die Anfertigung und Auswertung einer MRT-Aufnahme und das Durchlaufen einer neuropsychologischen Testbatterie. Die Verteilung der Patienten auf die beiden Operationsmethoden erfolgte mittels Randomisierung.

Zusammenfassend wurden folgende Ergebnisse erhoben:

Präoperativ:

- Die Off-Pump-Patienten waren um 4,3 Jahre signifikant älter (On-Pump: $69,5 \pm 8,3$ Jahre vs. Off-Pump: $73,8 \pm 7,0$ Jahre, $p = 0,036$).

Intraoperativ:

- Bei den Off-Pump-Patienten wurden signifikant weniger Bypässe angelegt (On-Pump: $3,3 \pm 0,8$ Bypässe vs. Off-Pump: $2,8 \pm 0,7$ Bypässe, $p = 0,017$).
- Die Off-Pump-Patienten erhielten signifikant weniger zentrale Anastomosen (On-Pump: $1,7 \pm 0,6$ zentrale Anastomosen vs. Off-Pump: $1,0 \pm 0,8$ zentrale Anastomosen, $p = 0,001$).
- Die Operationsdauer war bei der Off-Pump-Methode um 24,5 min signifikant kürzer (On-Pump: 254 ± 50 min vs. Off-Pump: 229 ± 42 min, $p = 0,044$).

Postoperativ:

- Die Off-Pump-Patienten wurden signifikant kürzer nachbeatmet (On-Pump: 21,5 ± 28,2 h vs. Off-Pump: 10,5 ± 4,0 h, p = 0,038).

Neurologische Komplikationen:

Für das Auftreten der neurologischen Komplikationen Schlaganfall, neurokognitive Dysfunktionen und Delirium konnte postoperativ kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden.

- Die klinische Diagnose Schlaganfall wurde bei 4/32 (12,5 %) On-Pump- und 2/29 (6,9 %) Off-Pump-Patienten gestellt (p = 0,674).
- Stumme Hirninfarkte im MRT konnten bei 5/16 (31,2 %) Patienten der On-Pump- und 3/16 (18,8 %) Patienten der Off-Pump-Gruppe entdeckt werden (p = 0,685).
- Insgesamt zeigten die MRT-Aufnahmen [On-Pump: 16/32 (50 %) vs. Off-Pump: 16/29 (55 %)] 16 Läsionen in der On-Pump-Gruppe, währenddessen 6 Läsionen in der Off-Pump-Gruppe gezählt wurden (p = 0,124).
- Beinahe die Hälfte der Patienten befand sich am 1. Tag nach der Operation im Delirium [On-Pump: 14/32 (43,8 %) vs. Off-Pump: 13/29 (44,8 %), p = 1,000]. Dieser Verwirrtheitszustand hielt bei 5/32 (15,6 %) On-Pump- und 4/29 (13,8 %) Off-Pump-Patienten bis zum 6. Tag postoperativ an (p = 1,000).
- Eine Woche postoperativ konnte eine generelle Verschlechterung der neurokognitiven Leistung beider Gruppen in nahezu allen Tests beobachtet werden. Beim „Aufmerksamkeits- und d2-Test“ kam dieser Leistungsabfall signifikant zur Geltung:
Aufmerksamkeit „ohne Warnton“: Anstieg des Reaktionsmedians (On-Pump: 30,3 % vs. Off-Pump: 27,5 %, p = 0,001).
Aufmerksamkeit „mit Warnton“: Anstieg des Reaktionsmedians (On-Pump: 29,8 % vs. Off-Pump: 24,1 %, p = 0,001).

d2-Test: Verringerung des fehlerkorrigierten Leistungswerts (On-Pump: 11,4 % vs. Off-Pump: 7,0 %; $p = 0,032$).

- Ein signifikanter Gruppenunterschied bezüglich der Kognition konnte in keinem Test ermittelt werden, wobei die Off-Pump-Gruppe in 4 von 7 Tests tendenziell schlechtere Ergebnisse erzielte.

Nur bei der Nachbeatmungszeit zeigte die Off-Pump-Methode signifikant bessere Resultate. Hinsichtlich neurologischer Komplikationen führte der alleinige Verzicht auf die Herz-Lungen-Maschine zu keinem signifikant besseren Ergebnis. Somit weist das Off-Pump-Verfahren in der vorgelegten Studie keinen entscheidenden Vorteil gegenüber dem On-Pump-Verfahren auf. Aufgrund des kleinen Patientenkollektivs und der benachteiligten Stellung der Off-Pump-Gruppe infolge ihres signifikant höheren Alters, ist die Aussagekraft der hiesigen Studie zu gering um eine allgemeingültige Prognose zu treffen. Die in der Literatur beschriebene positive Tendenz des Off-Pump-Verfahrens bei Patienten mit einem speziellen Risikoprofil, konnte in der vorliegenden Studie an Schlaganfall gefährdeten Patienten nicht bestätigt werden. Dennoch sollte dieser positive Trend durch randomisierte Studien mit höheren Fallzahlen und einer größeren statistischen Aussagekraft als in der hier vorliegenden Studie weiter untersucht werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Knipp S.C., et al., *Evaluation of brain injury after coronary artery bypass grafting. A prospective study using neuropsychological assessment and diffusion-weighted magnetic resonance imaging*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2004. **25**(5): p. 791-800.
2. Selim M., *Perioperative Stroke*. New England Journal of Medicine, 2007. **356**(7): p. 706-713.
3. Restrepo L., et al., *Diffusion- and Perfusion-Weighted Magnetic Resonance Imaging of the Brain Before and After Coronary Artery Bypass Grafting Surgery*. Stroke, 2002. **33**(12): p. 2909-2915.
4. Hacke W., *Neurologie*. Springer Verlag Heidelberg, 2010. (13. Auflage): p. 91-93,96-97,169-226.
5. Butler J., Rucker G.M., and Westaby S., *Inflammatory response to cardiopulmonary bypass*. The Annals of Thoracic Surgery, 1993. **55**(2): p. 552-559.
6. Schmid C. and Philipp A., *Leitfaden Extrakorporale Zirkulation*. Springer-Verlag Heidelberg, 2011.(1. Auflage): p. 42-53.
7. van der Linden J. and Casimir-Ahn H., *When do cerebral emboli appear during open heart operations? A transcranial Doppler study*. The Annals of Thoracic Surgery, 1991. **51**(2): p. 237-241.
8. van Boven W., *The role of aortic clamp manipulation as a source of particulate emboli generation: risk factors and outcomes of the ICEM study group*. The Annals of Thoracic Surgery, 2000. **70**(5): p. 1790.
9. Brooker R.F., et al., *Cardiotomy Suction: A Major Source of Brain Lipid Emboli During Cardiopulmonary Bypass*. The Annals of Thoracic Surgery, 1998. **65**(6): p. 1651-1655.
10. Ziemer G. and Haverich A., *Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an den herznahen Gefäßen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2009. (3. Auflage): p. 74-107,569-585.
11. Hartmann A. and Heiss W.-D., *Der Schlaganfall: Pathogenese, Klinik, Diagnostik und Therapie akuter zerebrovaskulärer Erkrankungen*. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2001. (1. Auflage): p. 130-143, 169-171.
12. Schneider A.T., et al., *Trends in Community Knowledge of the Warning Signs and Risk Factors for Stroke*. JAMA: The Journal of the American Medical Association, 2003. **289**(3): p. 343-346.
13. Sacco R.L., et al., *Risk Factors*. Stroke, 1997. **28**(7): p. 1507-1517.
14. Lombard F.W. and Mathew J.P., *Neurocognitive Dysfunction Following Cardiac Surgery*. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2010. **14**(2): p. 102-110.

15. Liu Y.-H., et al., *The Effects of Cardiopulmonary Bypass on the Number of Cerebral Microemboli and the Incidence of Cognitive Dysfunction After Coronary Artery Bypass Graft Surgery*. *Anesthesia & Analgesia*, 2009. **109**(4): p. 1013-1022.
16. Motallebzadeh R., et al., *Neurocognitive Function and Cerebral Emboli: Randomized Study of On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery*. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2007. **83**(2): p. 475-482.
17. Gottesman R.F., et al., *Delirium after coronary artery bypass graft surgery and late mortality*. *Annals of Neurology*, 2010. **67**(3): p. 338-344.
18. van der Mast R.C., *Pathophysiology of delirium*. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 1998. **11**(3): p. 138-145.
19. Inouye S.K., *Delirium in Older Persons*. *New England Journal of Medicine*, 2006. **354**(11): p. 1157-1165.
20. Leentjens A.F. and van der Mast R.C., *Delirium in elderly people: an update*. *Current Opinion in Psychiatry*, 2005. **18**(3): p. 325-30.
21. Jenewein J. and Büchi S., *The neurobiology and pathophysiology of delirium*. *Schweizer Archiv für Neurologie und Psychiatrie*, 2007. **158**(8): p. 360-367.
22. Siegemund M., et al., *Postoperatives Delirium: Pathophysiologie und Diagnose. Teil I*. *Schweiz Med Forum*, 2011. **11**(20): p. 354-357.
23. Schmid C., *Leitfaden Erwachsenen Chirurgie*. Steinkopff Verlag Darmstadt, 2002. (1. Auflage): p. 1-36.
24. Larsen R., *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*. Springer-Verlag Berlin, 2004. (6. Auflage): p. 69-94.
25. Verma S., et al., *Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery*. *Circulation*, 2004. **109**(10): p. 1206-1211.
26. Ascione R., Caputo M., and Angelini G.D., *Off-pump coronary artery bypass grafting: not a flash in the pan*. *The Annals of Thoracic Surgery*, 2003. **75**(1): p. 306-313.
27. Rastan A., et al., *Off-Pump-Koronarrevaskularisation*. *Herz*, 2006. **31**(5): p. 384-395.
28. Lemma M., et al., *Do cardiac stabilizers really stabilize? Experimental quantitative analysis of mechanical stabilization*. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2005. **4**(3): p. 222-226.
29. Puskas J.D., et al., *Off-pump coronary artery bypass grafting provides complete revascularization with reduced myocardial injury, transfusion requirements, and length of stay: A prospective randomized comparison of two hundred unselected patients undergoing off-pump versus conventional coronary artery bypass grafting*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2003. **125**(4): p. 797-808.
30. Diener H.-C., et al., *Stroke Unit Manual*. Thieme Verlag Stuttgart, 2005 (1. Auflage): p. 66.

31. Hermann D.M., Steiner T., and Diener H.-C., *Vaskuläre Neurologie: Zerebrale Ischämien, Hämorrhagien, Gefäßmissbildungen, Vaskulitiden und vaskuläre Demenz*. Thieme Verlag Stuttgart, 2010. (1. Auflage): p. 96.
32. Zimmermann P. and Fimm B., *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung Version 2.2*. Psytest, 2009. (1. Auflage): p. 10-16; 41-48; 84-91.
33. Benton A.L., *Benton-Test*. Hogrefe Göttingen, 1996. (7. Auflage).
34. Amelang M. and Schmidt-Atzert L., *Psychologische Diagnostik und Intervention*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 2006. (4. Auflage): p. 190-195.
35. Brickenkamp R., *Test d2 Aufmerksamkeits-Belastungs-Test*. Hogrefe Göttingen, 2002. (9. Auflage): p. 6-13.
36. Tewes U., *HAWIE-R Hamburg-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene Revision 1991*. Verlag Hans Huber Stuttgart Toronto, 1991. (1. Auflage): p. 5-7; 12-48; 52-54; 58-60.
37. Buddeberg C., *Psychosoziale Medizin*. Springer-Verlag Berlin, 2003. (3. Auflage): p. 290-291.
38. Lautenbacher S. and Gauggel S., *Neuropsychologie psychischer Störungen*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2010. (2. Auflage): p. 495-498.
39. Lewalter T. and Lüderitz B., *Herzrhythmusstörungen: Diagnostik und Therapie*. Springer-Verlag Heidelberg, 2010. (6. Auflage): p. 233- 234.
40. Burchardi H., et al., *Die Intensivmedizin*. Springer-Verlag Heidelberg, 2008. (10. Auflage): p. 410-411.
41. Cleveland Jr J.C., et al., *Off-pump coronary artery bypass grafting decreases risk-adjusted mortality and morbidity*. The Annals of Thoracic Surgery, 2001. **72**(4): p. 1282-1289.
42. Calafiore A.M., et al., *Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in multivessel disease: impact of the strategy on early outcome*. The Annals of Thoracic Surgery, 2001. **72**(2): p. 456-462.
43. Ascione R., et al., *Inflammatory response after coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass*. The Annals of Thoracic Surgery, 2000. **69**(4): p. 1198-1204.
44. Al-Ruzzeh S., et al., *Does off-pump coronary artery bypass (OPCAB) surgery improve the outcome in high-risk patients?: a comparative study of 1398 high-risk patients*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2003. **23**(1): p. 50-55.
45. Athanasiou T., et al., *Do off-pump techniques reduce the incidence of postoperative atrial fibrillation in elderly patients undergoing coronary artery bypass grafting?* The Annals of Thoracic Surgery, 2004. **77**(5): p. 1567-1574.
46. Rastan A., et al., *Chirurgische Koronarrevaskularisation am schlagenden Herzen*. Herz, 2007. **32**(6): p. 483-490.

47. Puskas J., et al., *Off-Pump versus Conventional Coronary Artery Bypass Grafting: A Meta-Analysis and Consensus Statement From The 2004 ISMICS Consensus Conference*. *Innovations: Technology and Techniques in Cardiothoracic and Vascular Surgery*, 2005. **1**(1): p. 3-27.
48. Racz M.J., et al., *A comparison of short- and long-term outcomes after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery with sternotomy*. *Journal of the American College of Cardiology*, 2004. **43**(4): p. 557-564.
49. Mack M.J., et al., *Comparison of coronary bypass surgery with and without cardiopulmonary bypass in patients with multivessel disease*. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2004. **127**(1): p. 167-173.
50. Sedrakyan A., et al., *Off-Pump Surgery Is Associated With Reduced Occurrence of Stroke and Other Morbidity as Compared With Traditional Coronary Artery Bypass Grafting*. *Stroke*, 2006. **37**(11): p. 2759-2769.
51. Boysen G., et al., *Stroke incidence and risk factors for stroke in Copenhagen, Denmark*. *Stroke*, 1988. **19**(11): p. 1345-1353.
52. van den Bussche H., et al., *Inzidenz, Rezidiv, Pflegebedürftigkeit und Mortalität von Schlaganfall*. *Aktuelle Neurologie*, 2010. **37**(03): p. 131-135.
53. Goldstein L.B., et al., *Primary Prevention of Ischemic Stroke*. *Circulation*, 2006. **113**(24): p. e873-e923.
54. Cressman M.D. and Gifford Jr R.W., *Hypertension and stroke*. *Journal of the American College of Cardiology*, 1983. **1**(2, Part 1): p. 521-527.
55. O'Donnell C.J., et al., *Hypertension and Borderline Isolated Systolic Hypertension Increase Risks of Cardiovascular Disease and Mortality in Male Physicians*. *Circulation*, 1997. **95**(5): p. 1132-1137.
56. Wolf P., Abbott R., and Kannel W., *Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study*. *Stroke*, 1991. **22**(8): p. 983-988.
57. Lichtman J.H., et al., *Risk and Predictors of Stroke After Myocardial Infarction Among the Elderly*. *Circulation*, 2002. **105**(9): p. 1082-1087.
58. Miyazaki S., et al., *Risk factors of stroke and delirium after off-pump coronary artery bypass surgery*. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, 2010. **12**(3): p. 379-383.
59. Burchfiel C., et al., *Glucose intolerance and 22-year stroke incidence. The Honolulu Heart Program*. *Stroke*, 1994. **25**(5): p. 951-957.
60. Jorgensen H., et al., *Stroke in patients with diabetes. The Copenhagen Stroke Study*. *Stroke*, 1994. **25**(10): p. 1977-1984.
61. Baird T.A., et al., *The influence of diabetes mellitus and hyperglycaemia on stroke incidence and outcome*. *Journal of Clinical Neuroscience*, 2002. **9**(6): p. 618-626.
62. Harris M., *Diabetes in America: epidemiology and scope of the problem*. *Diabetes Care*, 1998. **21**(Suppl 3): p. 11c-14c.

63. Wolf P., et al., *Probability of stroke: a risk profile from the Framingham Study*. Stroke, 1991. **22**(3): p. 312-318.
64. Shinton R. and Beevers G., *Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke*. British Medical Journal, 1989. **298**(6676): p. 789-794.
65. Peivandi A.A., et al., *Koronarrevaskularisation: Off-pump versus On-pump - Verhalten der biochemischen kardialen Ischämie marker im Vergleich*. Zeitschrift für Kardiologie, 2002. **91**(3): p. 203-211.
66. Sabik J.F., et al., *Does off-pump coronary surgery reduce morbidity and mortality?* The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2002. **124**(4): p. 698-707.
67. Plomondon M.E., et al., *Off-pump coronary artery bypass is associated with improved risk-adjusted outcomes*. The Annals of Thoracic Surgery, 2001. **72**(1): p. 114-119.
68. Cooley D.A., *Con: beating-heart surgery for coronary revascularization: is it the most important development since the introduction of the heart-lung machine?* The Annals of Thoracic Surgery, 2000. **70**(5): p. 1779-1781.
69. van Dijk D., et al., *Early Outcome After Off-Pump Versus On-Pump Coronary Bypass Surgery*. Circulation, 2001. **104**(15): p. 1761-1766.
70. Shroyer A.L., et al., *On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery*. New England Journal of Medicine, 2009. **361**(19): p. 1827-1837.
71. Diegeler A., *Koronare Bypasschirurgie ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2011. **25**(1): p. 15-18.
72. Edgerton J.R., et al., *Conversion in Off-Pump coronary artery bypass grafting: an analysis of predictors and outcomes*. The Annals of Thoracic Surgery, 2003. **76**(4): p. 1138-1143.
73. Mujanovic E., et al., *Conversions in off-pump coronary surgery*. The Heart Surgery Forum, 2003 **6**(3): p. 135-137.
74. Cheng D.C., et al., *Does Off-pump Coronary Artery Bypass Reduce Mortality, Morbidity, and Resource Utilization When Compared with Conventional Coronary Artery Bypass? A Meta-analysis of Randomized Trials*. Anesthesiology, 2005. **102**(1): p. 188-203.
75. Kuss O., von Salviati B., and Börgermann J., *Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting: A systematic review and meta-analysis of propensity score analyses*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2010. **140**(4): p. 829-835.e13.
76. Bucerius J., et al., *Predictors of delirium after cardiac surgery delirium: Effect of beating-heart (off-pump) surgery*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2004. **127**(1): p. 57-64.
77. Yıldızeli B., et al., *Factors Associated With Postoperative Delirium After Thoracic Surgery*. The Annals of Thoracic Surgery, 2005. **79**(3): p. 1004-1009.

78. Norkiene I., et al., *Incidence and risk factors for early postoperative cognitive decline after coronary artery bypass grafting*. Medicina (Kaunas), 2010. **46**(7): p. 460-464.
79. Raja S.G., *Pump or no pump for coronary artery bypass: current best available evidence*. Texas Heart Institute Journal, 2005. **32**(4): p. 489-501.
80. Staton G.W., et al., *Pulmonary Outcomes of Off-Pump vs On-Pump Coronary Artery Bypass Surgery in a Randomized Trial**. Chest, 2005. **127**(3): p. 892-901.
81. Börgermann J., et al., *Reduktion von perioperativer Letalität und Morbidität in der Koronarchirurgie mit Clampless-off-pump-Technik*. Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie, 2011. **25**(1): p. 6-12.
82. Kerendi F., et al., *Impact of Off-Pump Coronary Artery Bypass Graft Surgery on Postoperative Pulmonary Complications in Patients With Chronic Lung Disease*. The Annals of Thoracic Surgery, 2011. **91**(1): p. 8-15.
83. Covino E., et al., *Surgical myocardial revascularization (CABG) in patients with pulmonary disease: beating heart versus cardiopulmonary bypass*. The Journal of Cardiovascular Surgery, 2001. **42**(1): p. 23-26.
84. Wijeyesundera D.N., et al., *Off-Pump Coronary Artery Surgery for Reducing Mortality and Morbidity: Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. **46**(5): p. 872-882.
85. Ascione R., et al., *Predictors of Atrial Fibrillation After Conventional and Beating Heart Coronary Surgery : A Prospective, Randomized Study*. Circulation, 2000. **102**(13): p. 1530-1535.
86. Angelini G.D., et al., *Early and midterm outcome after off-pump and on-pump surgery in Beating Heart Against Cardioplegic Arrest Studies (BHACAS 1 and 2): a pooled analysis of two randomised controlled trials*. The Lancet, 2002. **359**(9313): p. 1194-1199.
87. Leitch J., et al., *The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting*. The Journal of Thoracic Cardiovascular Surgery, 1990. **100**(3): p. 338-342.
88. Mendes L.A., et al., *Right coronary artery stenosis: An independent predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery*. Journal of the American College of Cardiology, 1995. **25**(1): p. 198-202.
89. Striebel H.W., *Die Anästhesie. Grundlagen und Praxis*. Schattauer Verlag GmbH, 2003. (1. Auflage): p. 1135-1141.
90. Møller C.H., et al., *Three-year follow-up in a subset of high-risk patients randomly assigned to off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery: the Best Bypass Surgery Trial*. Heart, 2011.
91. Garwood S., *Renal Insufficiency After Cardiac Surgery*. Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia, 2004. **8**(3): p. 227-241.
92. Aken H.V., et al., *Intensivmedizin*. Thieme Verlag Stuttgart, 2006. (2. Auflage): p. 1059.

93. Bucerius J., et al., *On-pump versus off-pump coronary artery bypass grafting: impact on postoperative renal failure requiring renal replacement therapy*. The Annals of Thoracic Surgery, 2004. **77**(4): p. 1250-1256.
94. Ascione R., et al., *Coronary revascularization with or without cardiopulmonary bypass in patients with preoperative nondialysis-dependent renal insufficiency*. The Annals of Thoracic Surgery, 2001. **72**(6): p. 2020-2025.
95. Ngaage D.L., *Off-pump coronary artery bypass grafting: the myth, the logic and the science*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2003. **24**(4): p. 557-570.
96. Chu D., et al., *On-Pump Versus Off-Pump Coronary Artery Bypass Grafting in a Cohort of 63,000 Patients*. The Annals of Thoracic Surgery, 2009. **87**(6): p. 1820-1827.
97. Athanasiou T., et al., *Off-pump myocardial revascularization is associated with less incidence of stroke in elderly patients*. The Annals of Thoracic Surgery, 2004. **77**(2): p. 745-753.
98. Biancari F., et al., *Postoperative stroke after off-pump versus on-pump coronary artery bypass surgery*. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2007. **133**(1): p. 169-173.
99. Calafiore A.M., et al., *Impact of aortic manipulation on incidence of cerebrovascular accidents after surgical myocardial revascularization*. The Annals of Thoracic Surgery, 2002. **73**(5): p. 1387-1393.
100. Lund C., et al., *Cerebral Ischemic Injury and Cognitive Impairment After Off-Pump and On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting Surgery*. The Annals of Thoracic Surgery, 2005. **80**(6): p. 2126-2131.
101. Vanninen R., et al., *Subclinical Cerebral Complications After Coronary Artery Bypass Grafting: Prospective Analysis With Magnetic Resonance Imaging, Quantitative Electroencephalography, and Neuropsychological Assessment*. Archives of Neurology, 1998. **55**(5): p. 618-627.
102. Marasco S.F., Sharwood L.N., and Abramson M.J., *No improvement in neurocognitive outcomes after off-pump versus on-pump coronary revascularisation: a meta-analysis*. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery, 2008. **33**(6): p. 961-970.
103. Zamvar V., et al., *Assessment of neurocognitive impairment after off-pump and on-pump techniques for coronary artery bypass graft surgery: prospective randomised controlled trial*. BMJ, 2002. **325**(7375): p. 1268.
104. Selnes O.A., et al., *Cognitive and Neurobehavioral Dysfunction after Cardiac Bypass Procedures*. Neurologic clinics, 2006. **24**(1): p. 133-145.
105. Kok A., *Varieties of inhibition: manifestations in cognition, event-related potentials and aging*. Acta Psychologica, 1999. **101**(2-3): p. 129-158.
106. Bendszus M., et al., *Brain Damage After Coronary Artery Bypass Grafting*. Archives of Neurology, 2002. **59**(7): p. 1090-1095.

107. Müllges W., et al., *Reduced rate of microembolism by optimized aortic cannula position does not influence early postoperative cognitive performance in CABG patients*. *Cerebrovascular Diseases*, 2003. **15**(3): p. 192-198.
108. Sendelbach S., et al., *Correlates of Neurocognitive Function of Patients After Off-Pump Coronary Artery Bypass Surgery*. *American Journal of Critical Care*, 2006. **15**(3): p. 290-298.
109. Ritchie K., et al., *Impact of Anesthesia on the Cognitive Functioning of the Elderly*. *International Psychogeriatrics*, 1997. **9**(03): p. 309-326.
110. Sarter M., Gehring W.J., and Kozak R., *More attention must be paid: The neurobiology of attentional effort*. *Brain Research Reviews*, 2006. **51**(2): p. 145-160.
111. American Psychiatric Association, *Diagnostic statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR: Diagnostic and statistical manual of mental disorders, fourth edition, text revision*. Washington, DC, American Psychiatric Association, 2000: p. 136-139.
112. Robinson T.N., et al., *Postoperative Delirium in the Elderly: Risk Factors and Outcomes*. *Annals of Surgery*, 2009. **249**(1): p. 173-178.
113. Rudolph J.L., et al., *Microemboli are not associated with delirium after coronary artery bypass graft surgery*. *Perfusion*, 2009. **24**(6): p. 409-15.

7 Anhang

Universitätsklinikum Würzburg

Klinikum der Bayerischen Julius-Maximilians-Universität

Zentrum Operative Medizin

Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie

Direktor: Professor Dr. R. Leyh

Klinik und Poliklinik für Herz- und Thoraxchirurgie · Oberdürrbacher Str. 6 · 97080 Würzburg



Einverständniserklärung

Studie: Herz-Bypass-Operation mit und ohne Herz-Lungen-Maschine:
Auswirkungen auf cerebrale Ischämien

Sehr geehrte Patientin,

sehr geehrter Patient,

hiermit möchten wir Sie bitten, an einer wissenschaftlichen Untersuchung teilzunehmen. Eine seltene, jedoch unter Umständen schwerwiegende Komplikation bei einer Herz-Bypass-Operation ist ein Schlaganfall. Eine mögliche Ursache für einen Schlaganfall sind Gefäßveränderungen und Verkalkungen an der Hauptschlagader. Bei einer Herz-Bypass-Operation sind üblicherweise mehrere Manipulationen an der Hauptschlagader notwendig (zum Beispiel das Einführen eines Schlauches, der das Blut aus der Herz-Lungen-Maschine in die Hauptschlagader leitet; das Setzen von Klemmen und das Annähen von Bypässen an die Hauptschlagader). Wenn diese Manipulationen an einer verkalkten oder durch Fetteinlagerungen veränderten Hauptschlagader durchgeführt werden, können sich unter Umständen feste Bestandteile aus der Wand der Haupt-

schlagader herauslösen. Diese festen Bestandteile können mit dem Blutstrom in das Gehirn gelangen, dort ein kleineres Gefäß verschließen und so einen Schlaganfall verursachen.

Es ist möglich, eine Herz-Bypass-Operation ohne Manipulation an der Hauptschlagader durchzuführen, wenn man die Herz-Lungen-Maschine nicht verwendet (so genannte minimal-invasive oder „off-pump / OPCAB“ Herz-Bypass-Chirurgie). Diese Operationstechnik ist jedoch technisch anspruchsvoller als eine herkömmliche Herz-Bypass-Operation, da hier die Bypässe am schlagenden Herzen mit Hilfe von Stabilisatorsystemen auf die Herzkranzgefäße genäht werden.

Das Ziel dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist es, herauszufinden, ob eine Operationstechnik, bei der die Hauptschlagader nicht angefasst wird, tatsächlich schonender für das Gehirn ist und damit Schlaganfälle vermieden werden können. Zum anderen soll untersucht und kontrolliert werden, ob die Anlage der Bypässe mit beiden Operationstechniken vergleichbar gut möglich ist. Um dies herauszufinden, sollen Patienten einmal auf herkömmliche Art und Weise und einmal mit einer Operationstechnik, bei denen die Hauptschlagader nicht berührt wird und die Herz-Lungen-Maschine nicht verwendet wird, operiert werden. Die Entscheidung, welche Operationstechnik zur Anwendung kommt, würde rein zufällig erfolgen.

Während der Operation wird eine Ultraschalluntersuchung der Hauptschlagader erfolgen, um so Gefäßveränderungen zu erkennen und diese Stellen bei der Operation zu meiden. Zweitens soll vor und einige Tage nach der Operation eine Kernspintomographie des Gehirns durchgeführt werden, um auch kleinste Veränderungen zu erfassen. Zudem werden Sie von einem Neurologen vor und nach der Operation untersucht, um Anzeichen eines Schlaganfalles zu erkennen.

Sowohl die Ultraschalluntersuchung der Hauptschlagader als auch die Kernspintomographie des Gehirns ist völlig ungefährlich und ohne Nebenwirkungen oder zusätzliche Risiken (keine Röntgenstrahlung, kein Kontrastmittel). Da bei der Kernspintomographie ein Bild des Gehirns mittels eines starken Magnetfeldes erstellt wird, ist es hierzu notwendig, dass sich keine Fremdkörper aus Metall (Herzschrillmacher, Metallsplililer oder ähnliches) im Körper befinden. Da Sie für etwa 5 Minuten in einer „Röhre“ liegen, sollten Sie nicht unter ausgeprägter Platzangst leiden.

Sowohl die herkömmliche Herz-Bypass-Operation, bei der die Anlage der Bypässe am still liegenden Herzen erfolgt, als auch die Operationstechnik, bei der die Herz-Lungen-Maschine nicht angeschlossen und die Hauptschlagader nicht berührt wird, ist nicht neu und wurde weltweit bei vielen tausend Patienten angewendet. Bei beiden Operationsverfahren können Probleme und Komplikationen auftreten. Wenn Sie an dieser wissenschaftlichen Untersuchung teilnehmen, helfen Sie uns, Methoden zu entwickeln, die Schlaganfälle nach Herz-Bypass-Operationen verhindern können und eine Herz-Bypass-Operation schonender und sicherer zu machen. Eine Speicherung und Auswertung ihrer persönlichen Daten erfolgt in anonymisierter Form, wobei die bestehenden Datenschutzbestimmungen beachtet werden.

Die Teilnahme an dieser wissenschaftlichen Untersuchung ist absolut freiwillig. Sie können Ihr Einverständnis jederzeit widerrufen, ohne dass Sie hierfür Gründe nennen müssten. Sollten Sie nicht an dieser Untersuchung teilnehmen wollen, entstehen Ihnen hierdurch keinerlei Nachteile.

Ich bin einverstanden, an oben genannter Untersuchung teilzunehmen.

Datum

Unterschrift Patient

Unterschrift aufklärender Arzt

Danksagung

An erster Stelle möchte mich bei
Herrn Prof. Dr. med. Rainer Leyh
und
Herrn Dr. med. Volkmar Lange
für die Überlassung des Themas meiner Dissertation
ganz herzlich bedanken.

Mein besonderer Dank gilt meinem Betreuer
Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Christoph Schimmer,
der mich mit Geduld und hilfreichen Ratschlägen
in jeder Phase meiner Arbeit begleitet hat.

Für die freundliche Übernahme des Korreferates und die darüber hinaus wertvollen
Anregungen zu meiner Dissertation möchte ich mich bei
Herrn Prof. Dr. med. Wolfgang Müllges bedanken.

Abschließend danke ich meinen Eltern,
Elvira und Wolfgang Scheer,
für Ihre stete Förderung und liebevolle Unterstützung
während des gesamten Studiums.

Lebenslauf

Persönliche Daten

Name	Uta Christine Scheer
Geburtsdatum	17.11.1985
Geburtsort	Mannheim
Nationalität	deutsch

Schulbildung

1992 – 1996	Grundschule Deidesheim/Rheinland-Pfalz
1996 – 2005	Käthe-Kollwitz-Gymnasium in Neustadt an der Weinstraße
3/2005	Allgemeine Hochschulreife

Studium / Beruf

10/2005 – 3/2006	Studium der Biologie an der Technischen Universität Kaiserslautern
4/2006 – 2/2011	Studium der Zahnmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
2/2011 – 6/2011	Staatsexamen Zahnmedizin

Sonstige Tätigkeiten

4/2005 – 7/2005	3-monatiges Pflegepraktikum im Evangelischen Krankenhaus Bad Dürkheim
-----------------	--