

Frühe postoperative Gedächtnisfunktionen bei kardiochirurgischen Patienten

- Einfluß des Anästhesieverfahrens und ein Vergleich mit gefäßchirurgischen Patienten -

Memory function in the early postoperative period after cardiac surgery

- Impact of the anaesthetic procedure and comparison with memory function after vascular surgery -

G. Rödiger †

Klinik für Anästhesiologie der Universität Regensburg (Direktor: Prof. Dr. K. Taeger)

1. Einleitung

1.1 Neuropsychologische Defizite nach kardiochirurgischen Operationen

Die Inzidenz neuropsychologischer Defizite nach kardiochirurgischen Operationen wurde in einer 1996 publizierten Literaturanalyse (1) mit 26 - 79% innerhalb der ersten 2 postoperativen Wochen angegeben. Bis zu 37% der Patienten waren länger als einen Monat postoperativ in ihren kognitiven Funktionen beeinträchtigt. Die Analyse umfaßte 35 Studien von 1980 bis 1994, in denen sowohl koronarchirurgische Patienten als auch Patienten nach Herzklappenoperationen untersucht worden waren. Neuere Erhebungen bestätigten diese Dimension der postoperativen neuropsychologischen Funktionsdefizite. So fanden *Vingerhoets et al.* (2) in ihrer 1997 veröffentlichten Studie 7 Tage nach aortokoronarer Bypassoperation bei 45% von 109 Patienten ein in der neuropsychologischen Testung nachweisbares Defizit, nach 6 Monaten war noch bei 12% von 91 Patienten eine Funktionseinbuße vorhanden. Verschiedene kognitive Funktionsbereiche waren dabei in unterschiedlichem Ausmaß betroffen. In der frühen postoperativen Untersuchung am 7. postoperativen Tag zeigte sich beispielsweise in der visuellen Aufmerksamkeit und im verbalen Gedächtnis eine signifikante Verschlechterung gegenüber dem präoperativen Testergebnis, in der verbalen Aufmerksamkeit war keine Veränderung nachweisbar, in Testaufgaben zur psychomotorischen Geschwindigkeit fand sich gar eine Verbesserung. Die große Streuung in den Häufigkeitsangaben zum Auftreten postoperativer kognitiver Funktionsstörungen läßt sich so u. a. durch Unterschiede im Studiendesign, z.B. der Auswahl der neuropsychologischen Testbatterie erklären, ebenso wie durch eine Reihe weiterer methodischer und konzeptioneller Unterschiede, z.B. in der unterschiedlichen Beantwortung der Frage, wie definiert man überhaupt ein klinisch relevantes neuropsychologisches Defizit (1, 3 - 8).

Konsens besteht heute darin, daß neuropsychologische Funktionsstörungen zu den Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen zählen und die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen

können (9 - 12). In ihrer Selbsteinschätzung bewerten die Patienten ihre postoperative kognitive Leistungsfähigkeit häufig noch kritischer, als in neuropsychologischen Tests objektivierbar ist. Zu den am häufigsten beschriebenen Funktionsstörungen, sowohl in der subjektiven Bewertung durch die Patienten als auch in psychometrischen Testergebnissen evaluiert, zählen Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung (5, 13, 14). An Autopsiebefunden früh postoperativ verstorbener kardiochirurgischer Patienten, die prä mortal neurologische Auffälligkeiten gezeigt hatten, wurden in einer 1970 publizierten Untersuchung hypoxische Läsionen am häufigsten in der hippocampalen Formation des medialen Temporallappens sowie in anterioren und posterioren Anteilen des Cortex beschrieben (15). Diese Gehirnstrukturen sind, wie auch neuere Positronen-Emissions-Tomographieuntersuchungen zeigen (16), zentral an Gedächtnisprozessen beteiligt. Bereits diese frühen Befunde wiesen auf eine mögliche Rolle hypoxischer Läsionen als Folge zerebraler Ischämien in der Pathogenese neuropsychologischer Störungen hin, wobei die ischämischen Ereignisse insbesondere mit dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und speziellen operativen Techniken, z.B. der Manipulation an der Aorta ascendens, in Zusammenhang gebracht wurden (17 - 19). Dieses pathomechanistische Konzept wurde dann unterstützt durch die Detektion mikroembolischer Ereignisse mittels transkranieller Doppler-Ultraschographie von bis zu über 1.000 entsprechender intraoperativer Signalveränderungen pro Patient und Hemisphäre (20, 21). Versuche, die Häufigkeit mikroembolischer Ereignisse, verursacht durch Luftbläschen, solide Atherompartikel oder Thromben, beispielsweise durch den Einsatz entsprechender Filter oder veränderter OP-Techniken, zu reduzieren, führten jedoch nicht zu einheitlichen Ergebnissen. Während sich in einigen Studien das postoperativ beobachtete neuropsychologische Defizit so verringern ließ (22, 23), konnten andere Untersucher für kognitive Funktionsstörungen keine Korrelation mit entsprechenden intraoperativen Veränderungen im dopplersonographischen Signal herstellen (20, 24).

So konstatierten *Jacobs et al.* in ihrer jüngst publizierten Studie (20), daß die Ursachen und Mechanismen

Klinische Anästhesie

zerebraler Läsionen nach herzchirurgischen Operationen komplex und vermutlich multifaktoriell seien. Die populäre pathomechanistische Mikroembolietheorie allein könne das Phänomen nicht erklären. Diese Autoren im Konsens mit einer Reihe weiterer Untersucher (2, 5, 11, 25) wiesen erneut darauf hin, daß andere, nicht nur spezifisch bei herzchirurgischen Operationen wirksame Faktoren, beispielsweise das Ereignis einer Operation an sich, die fremde Umgebung im Krankenhaus, Schlafentzug oder Anästhesieeinflüsse, als potentielle Ursachen neuropsychologischer Funktionsdefizite bislang möglicherweise zu wenig Beachtung gefunden haben.

1.2 Neuropsychologische Defizite nach nicht kardiochirurgischen Operationen

Gibt es kognitive Defizite auch nach nicht herzchirurgischen Operationen? In großen Anästhesielehrbüchern findet sich das Stichwort "neurologic and psychologic outcome" wieder im Kapitel "Anesthesia for Cardiac Surgery".

Postoperative kognitive Funktionsdefizite werden im anästhesiologischen Alltag als selbstverständlich hingenommen, solange sie in einem bestimmten Zeitraum reversibel sind. In der Erholungsphase nach Allgemeinanästhesie kann man unterscheiden zwischen dem initialen Stadium des Erwachens und der Wiedererlangung vitaler Reflexe, gefolgt von einer Phase der Erholung kognitiver und psychomotorischer Funktionen soweitgehend, daß der Patient z.B. im Falle eines tageschirurgischen Eingriffs nach Hause entlassen werden kann. In einer späteren Phase sollen dann alle Fähigkeiten wiederkehren, die dem Patienten ein normales Leben, beispielsweise den Wiedereinstieg ins Berufsleben, ermöglichen (26). *Rasmussen* et al. haben länger als 24 Stunden postoperativ anhaltende Beeinträchtigungen kognitiver Funktionen als Komplikation im Sinn einer postoperativen kognitiven Dysfunktion (POCD) definiert (27). Zahlreiche Studien zentrierten ihr Interesse auf das postoperative Aufwachverhalten und die Erholung der kognitiven Leistungsfähigkeit in der unmittelbar postoperativen Phase, oft über einen Zeitraum von maximal 4 - 6 Stunden nach OP-Ende (28 - 31). Über länger postoperativ anhaltende neuropsychologische Funktionsdefizite lagen dann oft nur anekdotische Berichte vor, in dem Sinne: "Granny has never been the same since her operation" (32).

Moller et al. publizierten 1998 das Ergebnis einer der bislang umfangreichsten Studien zur Evaluation möglicher persistierender kognitiver Funktionsdefizite nach nicht kardiochirurgischen Operationen in Allgemeinanästhesie (33). In dieser Multicenter-Studie waren 1.218 Patienten im Alter von über 60 Jahren untersucht worden. Ein kognitives Defizit in der neuropsychologischen Testung wurde eine Woche postoperativ bei 26%, nach 3 Monaten noch bei 10% der Patienten nachgewiesen. Die Inzidenz perioperativer hypoxischer und hypotensiver Ereignisse, die als potentielle Risikofaktoren in der Pathogenese post-

operativer neuropsychologischer Funktionsstörungen postuliert worden waren, korrelierte nicht mit dem beobachteten Defizit.

In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis fanden *Williams-Russo* et al. (34) ihre Arbeitshypothese nicht bestätigt, die angenommen hatte, daß die unterschiedlichen Auswirkungen von Allgemeinanästhesie im Vergleich zur Epiduralanästhesie auf die zerebrale Perfusion und den zerebralen Metabolismus zu Unterschieden im neuropsychologischen Testergebnis führten. 262 orthopädische Patienten, im Mittel 69 Jahre alt, waren für eine Kniegelenkersatzoperation randomisiert einem Allgemeinanästhesieverfahren oder einer Regionalanästhesietechnik zugeteilt worden. Die Patienten der Regionalanästhesiegruppe erhielten als adjuvante Medikation u.a. Midazolam und Fentanyl. Nach einer Woche hatte sich das Testergebnis in beiden Anästhesiegruppen signifikant gegenüber den präoperativen Werten verschlechtert, wobei sich in den Untersuchungen der Gedächtnisleistung die größten Defizite zeigten. Zwischen den Gruppen ließ sich kein Unterschied feststellen. Bei 4% der Patienten in der Allgemeinanästhesiegruppe und bei 5% der Patienten aus der Regionalanästhesiegruppe persistierte ein kognitives Defizit über 6 Monate.

Auch in früheren Studien erbrachte der Vergleich zwischen den Auswirkungen von Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie auf postoperative kognitive Funktionen häufig keinen Unterschied (35 - 38). Eine interessante Beobachtung machten *Chung* et al., die nach Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie keinen Unterschied in der postoperativen neuropsychologischen Untersuchung feststellen konnten, nachdem die Patienten der Regionalanästhesiegruppe intraoperativ eine supplementorische Sedierung mit Opioiden, Benzodiazepinen oder Droperidol erhalten hatten; wohl aber fand sich ein Unterschied mit einem beobachteten Defizit nur in der Allgemeinanästhesiegruppe, nachdem bei den Patienten der Regionalanästhesiegruppe insbesondere auf die Gabe von Benzodiazepinen verzichtet worden war (39, 40). *Chung* et al. hatten über 60 Jahre alte urologische Patienten untersucht, und mit zunehmendem Lebensalter wird eine erhöhte pharmakodynamische Sensitivität gegenüber Benzodiazepinen beschrieben. Obwohl *Campbell* et al. in einer Untersuchung an Patienten nach Kataraktoperation in der Lokalanästhesiegruppe auf jegliche sedierende Medikation verzichteten, konnten sie hingegen im neuropsychologischen Testergebnis keinen Unterschied zur Allgemeinanästhesiegruppe finden (41).

Eine Reihe konfundierender Variabler, so z.B. Unterschiede in der Art des operativen Eingriffs, Unterschiede im Alter des untersuchten Patientenkollektivs oder unterschiedliche postoperative Meßzeitpunkte mögen zu diesen z. T. widersprüchlichen Ergebnissen beigetragen haben. Auch gelang es in einigen Studien in der objektiven Testevaluation nicht, ein kognitives Defizit nachzuweisen, obwohl die Patienten subjektiv über Tage, Wochen und Monate postoperativ anhaltende kognitive Fehlleistungen klagten (42 - 47).

Die jüngst publizierten Studienergebnisse (33, 34) scheinen nun zu bestätigen, daß es diese Defizite insbesondere für ältere Patienten tatsächlich auch nach nicht herzchirurgischen Operationen gibt. Gesicherte Erkenntnisse über zugrundeliegende pathophysiologische Mechanismen gibt es bislang nicht, Spekulationen über anhaltende Anästhetikaeffekte, anästhetikabedingte Veränderungen der zentralen cholinergen und glutamergen Neurotransmission oder über postoperative strukturelle zerebrale Veränderungen bis hin zu Neuronenverlust wurden geäußert (27, 33, 48).

Allerdings wurden nie ausschließlich Anästhetikaeffekte untersucht, sondern wie *Moller* betonte, nach "anaesthesia and surgery" können postoperative kognitive Funktionsstörungen persistieren.

1.3 Fragestellungen

Postoperative kognitive Funktionsdefizite wurden bislang meist im Kontext kardiochirurgischer Operationen untersucht mit Fokussierung, ursächliche Mechanismen im Management der extrakorporalen Zirkulation oder in operativen Techniken zu suchen (11, 13, 17, 18, 19, 21, 22, 49). Potenzielle, nicht nur spezifisch bei herzchirurgischen Eingriffen wirksam werdende Einflußgrößen, insbesondere Anästhetikaeffekte, wurden kaum berücksichtigt. Wenige Studien haben eine operative, nicht kardiochirurgische Vergleichsgruppe miteinbezogen (50 - 54).

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die Auswirkungen zweier unterschiedlicher Allgemeinanästhesieverfahren auf frühe postoperative Gedächtnisfunktionen nach elektiver aortokoronarer Bypass-Operation zu untersuchen. Die kombinierte Narkoseführung mit Benzodiazepinen und Opioiden war und ist ein häufig angewandetes Verfahren in der Kardioanästhesie, nicht zuletzt ob der hämodynamischen Stabilität, die diese Anästhesietechnik gewährleisten soll (55). Benzodiazepine weisen neben ihren sedierenden, anxiolytischen und antikonvulsiven Eigenschaften auch amnestische Wirksamkeit auf im Sinn einer anteograden Amnesie. Sie beeinträchtigen innerhalb der Organisationsstrukturen von Gedächtnisprozessen insbesondere das explizite, d.h. frei erinnerbare Langzeitgedächtnis für episodische Inhalte (56, 57). Postoperative Funktionseinbußen wurden sowohl nach kardiochirurgischen als auch nach nicht kardiochirurgischen Operationen häufig für Gedächtnisleistungen gefunden (13, 14, 34, 37, 58). Die Auswirkungen der Narkoseführung mit Midazolam auf die Gedächtnisleistung am 4. postoperativen Tag wurden gegenübergestellt den Effekten der Narkoseführung mit dem Inhalationsanästhetikum Isofluran in einer koronar-chirurgischen Vergleichsgruppe. Für Isofluran ist keine amnestische Wirksamkeit nachgewiesen. Darüber hinaus wurde untersucht, wie Patienten einer nicht kardiochirurgischen operativen Vergleichsgruppe, die sich einem peripheren gefäßchirurgischen Eingriff ohne den Einsatz extrakorporaler Bypassverfahren in Allgemeinanästhesie und Narkoseführung mit Isofluran unterzogen, die Gedächtnisaufgabe lösten.

Alle Patienten wurden präoperativ und am 4. postoperativen Tag untersucht. Nach 2 Monaten wurden sie noch einmal in einem Fragebogen um eine Selbsteinschätzung ihrer kognitiven Fähigkeiten gebeten.

2. Patienten und Methoden

Die vorliegende Studie wurde an der Klinik für Anästhesiologie der Universität Regensburg durchgeführt. Das Studiendesign wurde in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Psychologie II der Universität Regensburg entwickelt und der Ethikkommission des Klinikums vorgelegt, die es zustimmend zur Kenntnis nahm.

2.1 Patientenauswahl

Es handelte sich um eine randomisierte, prospektive klinische Studie, in die die Daten von 78 Patienten im Alter von 50 bis 75 Jahren nach deren Aufklärung und schriftlicher Einwilligung einbezogen wurden. 52 kardiochirurgische Patienten, die sich einer elektiven aortokoronaren Bypassoperation unterziehen mußten, und 26 gefäßchirurgische Patienten, bei denen ein operativer Eingriff an der Bauchaorta oder an den peripheren Gefäßen durchgeführt werden sollte, wurden nach dem Zufallsprinzip von der operativen Warteliste ausgewählt. Deutsch als Muttersprache war für alle Patienten Voraussetzung für die Aufnahme in die Studie. In die herzchirurgische Gruppe konnten nur Patienten eingeschlossen werden, die in der präoperativen Herzkatheteruntersuchung eine gute Ventrikelfunktion (Auswurffraktion > 50%) aufwiesen. In der gefäßchirurgischen Gruppe wurden Patienten ausgeschlossen, die sich einem Eingriff an der A. carotis unterziehen mußten. Als weitere Ausschlußkriterien für beide Gruppen wurden definiert ein vorausgegangener operativer Eingriff in Allgemeinanästhesie während der letzten 2 Jahre, frühere herzchirurgische Operationen, der anamnestische Hinweis auf zerebrovaskuläre, neurologische oder psychiatrische Erkrankungen, der Nachweis signifikanter Stenosen der Aa. carotides sowie jegliche Therapie mit Psychopharmaka.

Die herzchirurgischen Patienten wurden randomisiert in 2 gleichgroße Gruppen eingeteilt. Patienten der Gruppe 1 erhielten zur Narkosefortführung einschließlich der Zeit während extrakorporaler Zirkulation Isofluran ("Isofluran-Gruppe"), bei Patienten der Gruppe 2 wurde die Narkose mit Midazolam fortgeführt ("Midazolam-Gruppe"). Die gefäßchirurgischen Patienten bildeten die Gruppe 3, die zur Narkoseführung Isofluran erhielten.

2.2 Anästhesieprotokoll

Das weitere anästhesiologische Protokoll bestand für alle drei Gruppen identisch aus der oralen Prämedikation mit Dikaliumchlorazepat, 20 mg, am Vorabend

Klinische Anästhesie

sowie etwa 45 - 60 Minuten vor Narkosebeginn. Zur Narkoseeinleitung erhielten alle Patienten Etomidat, $0,3 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}$ und Fentanyl, $5 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Die Muskelrelaxation zur Intubation erfolgte mit Pancuronium, $100 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$, und wurde intraoperativ durch Repeptionsdosen von $20 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$ aufrechterhalten. Die Narkosefortführung mit Isofluran, $0,5 - 1,0$ endexpiratorischer MAC, in Gruppe 1 bzw. mit Midazolam, $0,1 - 0,2 \text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$, in Gruppe 2 wurde supplementiert durch intermittierende Fentanylbolusgaben in einer Gesamtdosierung von bis zu $50 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Während der extrakorporalen Zirkulation wurde Isofluran den Patienten der Gruppe 1 über einen in das Gaszuleitungssystem der Herz-Lungen-Maschine integrierten Vapor in einer "inspiratorischen" Dosierung von 1 MAC verabreicht. In Gruppe 3 wurde die Narkose fortgeführt mit Isofluran, $1,0 - 1,5$ endexpiratorischer MAC, und Fentanylbolusgaben in einer Dosierung von bis zu $20 \text{ }\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}$. Alle Patienten wurden mit einem Sauerstoff/Luft-Gemisch von 1 : 1 normoventiliert, pCO_2 $4,7 - 5,3 \text{ kPa}$. Durch Pulsoximetrie, Kapnographie und intermittierende arterielle Blutgasanalysen wurde eine adäquate Beatmung sichergestellt. Das hämodynamische Monitoring bestand für alle Patienten aus der EKG-Überwachung mittels Fünf-Elektrodensystem, der bereits vor Narkoseeinleitung installierten invasiven arteriellen Blutdruckmessung sowie der kontinuierlichen Messung des zentralen Venendrucks. Postoperativ wurden alle herzchirurgischen Patienten auf die Intensivstation verlegt. Bis zur Extubation erhielten sie dort bei Bedarf Piritramid i.v., jedoch keinerlei sedierende Medikation. Die gefäßchirurgischen Patienten wurden postoperativ nach klinischer Indikationsstellung entweder auf der Intensivstation überwacht oder nach einer mehrstündigen Betreuung im Aufwachraum noch am Operationstag auf die Normalstation verlegt. Eine sedierende Medikation wurde im weiteren postoperativen Verlauf den Patienten in allen Gruppen nicht verabreicht.

2.3 Extrakorporale Zirkulation

Alle herzchirurgischen Operationen wurden unter dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt. Ein standardisiertes Verfahren der extrakorporalen Zirkulation kam zum Einsatz. Nach Priming des extrakorporalen Kreislaufs mit kristalloider Lösung wurde mit $2,4 \text{ l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$ nicht pulsatilem Fluß während milder Hypothermie (arterielle Bluttemperaturen $31 - 33^\circ\text{C}$) perfundiert. Der mittlere arterielle Blutdruck wurde zwischen 50 und 70 mmHg konstant gehalten. Als Oxygenator kam ein Kapillarmembranoxygenator (Quadrox, Jostra Medizintechnik, Hirrlingen, Deutschland) zum Einsatz. Filter wurden in das Kardiotomiereservoir und in die arterielle Linie integriert. Die alpha-stat Methode wurde zur Regulation des Säure-Basen-Haushalts während des hypothermen kardiopulmonalen Bypass angewandt. Nach Abklemmen der Aorta erfolgte die Naht der distalen Gefäßanastomosen, während das Myokard durch

Oberflächenkühlung nach antegrader, gegebenenfalls retrograder Instillation kalter kristalloider Kardioplegielösung protektiert war. Die Anlage der proximalen Bypassanastomosen erfolgte nach dem Declamping bei sektoriell ausgeklemmter Aorta ascendens. Die gefäßchirurgischen Operationen erforderten nicht den Einsatz extrakorporaler Bypassverfahren.

2.4 Neuropsychologische Untersuchung

Alle Patienten wurden während des präoperativen stationären Aufenthalts, 1 - 2 Tage vor dem geplanten operativen Eingriff, der neuropsychologischen Testung unterzogen. Die postoperative neuropsychologische Untersuchung fand für alle Patienten am 4. postoperativen Tag noch während des stationären Aufenthalts statt. Nach 2 Monaten wurde an alle Patienten ein Fragebogen verschickt, in dem sie um eine subjektive Einschätzung ihrer kognitiven Fähigkeiten nach der Operation gebeten wurden.

2.4.1 Präoperative neuropsychologische Untersuchung
Die präoperative Testung wurde unter ruhigen, ungestörten Bedingungen auf der Normalstation durchgeführt und beanspruchte etwa 60 - 90 Minuten Zeit.

2.4.1.1 Gedächtnisexperiment (nach Rak (59))

Explizite und implizite Gedächtnisleistungen sowie retroaktive Interferenzmechanismen wurden in dem Gedächtnisexperiment nach A. Rak erfaßt. Entsprechend der funktionellen Unterschiede zwischen explizitem und implizitem Gedächtnis wurde eine explizite Gedächtnisaufgabe gelöst, indem die Patienten bewußt Informationen aus dem Gedächtnis abriefen, während die implizite Gedächtnisaufgabe keine bewußte oder absichtliche Erinnerung erforderte. Sowohl für explizite als auch für implizite Gedächtnisleistungen wurden retroaktive Interferenzmechanismen erfaßt, wobei retroaktive Interferenz das Vergessen früher gelernter Materials, induziert durch das darauffolgende Speichern ähnlichen Materials, meint.

2.4.1.1.1 Explizite Gedächtnisaufgabe

Vor dem Überprüfen von Vergessen stand in diesem experimentellen Design eine Lernphase, in der den Patienten kategorisiertes Wortmaterial mit dem Hinweis vorgelegt wurde, sich dieses für einen späteren Erinnerungstest einzuprägen. Die beiden Wörter einer Kategorie - gemeinsam mit dem Kategorieoberbegriff - wurden dafür auf Kärtchen präsentiert. Die Listenlänge war auf 6 Wortpaare festgelegt worden, nachdem sich in Vorversuchen mit variablen Listenlängen bei diesem Maß ein vergleichbares Anfangsniveau der Erinnerungsleistung hatte erzielen lassen. Die Wortpaare auf 6 Kärtchen, z.B. Vogel: Spatz, Fink; Nähzubehör: Nadel, Faden; Kleidungsstück: Schuh, Stiefel; Toilettenartikel: Parfum, Deodorant; Insekt: Fliege, Ameise; Naturkatastrophe: Lawine, Orkan, durften beliebig lang gelernt werden. Nach der Präsentation dieser Lernliste und einer kur-

zen Distraktoraufgabe erfolgte dann der Erinnerungstest. Die Patienten wurden instruiert, nun möglichst viele Wörter aus der Lernphase in beliebiger Reihenfolge zu reproduzieren. Sie diktierten die Items ihrer freien Erinnerungsleistung der Versuchsleiterin. Bei der Auswertung der Protokolle wurde die relative Häufigkeit des Erinnerns eines Wortes errechnet.

2.4.1.1.2 Implizite Gedächtnisaufgabe

Die scheinbar nicht mit der Lernsituation in Zusammenhang stehende Distraktoraufgabe enthielt die implizite Gedächtnisaufgabe. Dabei wurde den Patienten eine Liste von Wortstämmen vorgelegt, die sie gebeten wurden, mit den ersten Worten, die ihnen in den Sinn kamen, zu ergänzen. Diese Liste enthielt sowohl die Wortstämme der 12 zuvor in der expliziten Gedächtnisaufgabe präsentierten Wörter, die sogenannten Zielwortstämme, als auch die Wortstämme von Items, die in der Lernphase nicht gezeigt worden waren, um vom Testcharakter der Situation abzulenken. Bei dieser Wortstamm-ergänzungsaufgabe wird im Sinne eines Primingeffekts üblicherweise eine erhöhte Anzahl von Zielwortstämmen gefunden, die mit den zuvor gelernten Wörtern ergänzt werden im Vergleich zur Häufigkeit der Ergänzung mit zuvor nicht gelernten Wörtern. Zur Erhebung der Ratewahrscheinlichkeit war den Patienten vor der Durchführung des gesamten Gedächtnisexperimentes eine Wortstamm-ergänzungsaufgabe mit allen Zielwortstämmen vorgelegt worden. Für die Analyse der impliziten Gedächtnisleistung wurde die Häufigkeit der im Sinne der Zielwörter ergänzten Wortstämme, reduziert um die "richtig" geratenen Wörter, relativiert auf die Listenlänge, ausgewertet.

2.4.1.1.3 Retroaktive Interferenz

Nach dem Erlernen der Originalliste und der anschließenden impliziten und expliziten Gedächtnisaufgabe wurden den Patienten 2 weitere kategorisierte Wortlisten bestehend aus je 6 Wortpaaren, sogenannte Interpolationslisten, zum Lernen vorgelegt und abgefragt. Im Anschluß an die Präsentation der 2. Interpolationsliste erhielten die Patienten noch einmal den impliziten Wortstamm-ergänzungstest mit den Wortstämmen der Zielwörter aus der Originalliste. Das Ausmaß der retroaktiven Interferenz auf implizite Gedächtnisleistungen wurde dann ermittelt aus der Differenz der Anzahl der richtig ergänzten Wortstämme vor und nach der Interpolation der 2 zusätzlichen Wortlisten, jeweils reduziert um die individuelle Ratewahrscheinlichkeit. Nach dem freien Erinnern der 2. Interpolationsliste wurden die Patienten gebeten, nun alle erinnerbaren Wörter der 3 vorher präsentierten Listen anzugeben. Die Auswertung der Protokolle bezog sich dann nur auf die Wörter, die nach der Interpolation aus der 1. Liste erinnert wurden in Relation zur freien Erinnerungsleistung vor Interpolation.

Neben diesem in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Psychologie II der Universität Regensburg entwickelten Gedächtnisexperiment wurden in der prä-

operativen neuropsychologischen Testung die folgenden standardisierten, normierten und validierten Testverfahren eingesetzt.

2.4.1.2 Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) (60)

Zur Bewertung von 2 kognitiven Leistungsaspekten, nämlich der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung sowie der verbalen Gedächtnisleistung, wurden die entsprechenden Untertests der revidierten Fassung des Wechsler Gedächtnistests angewandt. Aufmerksamkeit und Konzentration wurden untersucht mit den Tests zur mentalen Kontrolle, der Zahlenspanne vorwärts und rückwärts sowie der visuellen Merkspanne, das verbale Gedächtnis wurde untersucht mit dem sofortigen Nacherzählen der Geschichten im logischen Gedächtnistest sowie der verbalen Wortpaarassoziation.

2.4.1.3 Befindlichkeits-Skala (v. Zerssen) (61)

Die Befindlichkeits-Skala ist eine Eigenschaftswörterliste, die als Test zur Erfassung der subjektiven momentanen Befindlichkeit entwickelt wurde. Die Selbstbeurteilung der augenblicklichen Gestimmtheit berücksichtigt Aspekte des Antriebs, des Vitalgefühls, der Stimmung sowie des Selbstwörterlebens. Die Patienten mußten für 28 Gegensatzpaare von Eigenschaftswörtern entscheiden, welche Eigenschaft ihrem augenblicklichen Zustand eher entsprach. Für eine unentschiedene Stellungnahme war eine Rubrik "weder-noch" möglich. Eine Punktezahl von 0, entsprechend maximalem Glücksgefühl, bis 56, entsprechend extremer Traurigkeit, ist erreichbar.

2.4.1.4 State-Trait-Angstinventar (nach Spielberger (62, 63))

Die deutsche Version des State-Trait-Angstinventars, bestehend aus 2 voneinander unabhängigen Selbstbeschreibungsskalen, wurde den Patienten vorgelegt zur Erhebung zuerst der Zustandsangst (State-Angst) sowie zur Erfassung von Angst als Persönlichkeitseigenschaft (Trait-Angst). Zustandsangst meint einen vorübergehenden emotionalen Zustand, der in der Intensität zeit- und situationsabhängig variiert und gekennzeichnet wird durch Anspannung, Besorgtheit, Nervosität, innerer Unruhe sowie Furcht vor zukünftigen Ereignissen. Angst als Eigenschaft oder Ängstlichkeit bezieht sich demgegenüber auf relativ stabile interindividuelle Differenzen in der Neigung, Situationen als bedrohlich zu bewerten und darauf mit einem Anstieg der Zustandsangst zu reagieren. In der Anleitung zur State-Angstskala wurden die Patienten entsprechend gebeten zu beschreiben, wie sie sich jetzt in diesem Moment fühlten mit der Auswahl zwischen 4 Intensitätsmodalitäten, in der Anleitung zur Trait-Angstskala, wie sie sich im allgemeinen fühlten mit 4 Antwortkategorien zur Häufigkeit des Auftretens. In beiden Skalen wird Angst sowohl erfaßt durch Feststellungen, die in Richtung Angst, als auch durch solche, die in Richtung Angstfreiheit formuliert sind. In beiden Skalen entsprechen 20 Punkte der geringst möglich empfundenen Angst, 80 Punkte können als

Klinische Anästhesie

Ausdruck der stärksten Angst maximal erreicht werden.

2.4.1.5 Intelligenztest (Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest, MWT-A) (64)

Zur Messung des allgemeinen Intelligenzniveaus als Kennwert der untersuchten Patientengruppen wurde der MWT-A Kurz-Intelligenztest angewandt. In diesem Test bildet ein umgangs-, bildungs- oder wissenschaftssprachlich bekanntes Wort mit 4 sinnlosen Wörtern eine Wortzeile. Die Aufgabe für die Patienten, das richtige Wort herauszufinden, verlangte, Bekanntes wiederzufinden und Bekanntes von Unbekanntem zu unterscheiden. Bei guter Korrelation mit nicht verbalen Intelligenztests und relativer Robustheit gegenüber Störeinflüssen wie beispielsweise situativen Belastungen soll die mit dem MWT-A erfaßte psychometrische Intelligenz auf die aktuelle geistige Leistungsfähigkeit verweisen.

2.4.1.6 Cognitive Failures Questionnaire (Broadbent (65))

In einer deutschen Übersetzung des Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) wurden die Patienten nach der Häufigkeit gefragt, mit der sich nach ihrer Selbsteinschätzung kognitive Fehlleistungen in ihrem Alltagsleben vor der Operation ereignet haben. Die 25 CFQ-Items behandeln kognitive Funktionen im Bereich von Konzentration, Gedächtnis, Wahrnehmung, Entscheidungsfähigkeit, Motorik und Raumorientierung mit der Antwortmöglichkeit in 5 Häufigkeitsdimensionen. Null Punkte entsprechen keinen Fehlleistungen, 100 Punkte sind als Ausdruck einer maximal empfundenen Beeinträchtigung möglich.

2.4.2 Postoperative neuropsychologische Untersuchung

Am 4. postoperativen Tag fand die neuropsychologische Untersuchung für alle Patienten wieder unter den Umgebungsbedingungen der Normalstation statt. Während dieser Testung, die der postoperativen Situation angepaßt etwa 20 - 30 Minuten dauerte, saßen alle Patienten mit der Versuchsleiterin am Tisch vor ihrem Bett.

2.4.2.1 Gedächtnisexperiment - Parallelform (nach Rak)

Für das Gedächtnisexperiment nach A. Rak liegen 2 Parallelformen A und B vor, die aus dem Reizmaterial, bestehend aus 72 Wörtern, möglichst keinen Fremdwörtern, deren Wortlänge zwischen 4 und 10 Buchstaben beträgt, entnommen vergleichbaren Categoriesystemen, konzipiert sind. Die Versionen A und B wurden den Patienten zu beiden Meßzeitpunkten in beliebiger Reihenfolge vorgelegt. Die praktische Durchführung des postoperativen Gedächtnisexperimentes erfolgte in Analogie zur präoperativen Sitzung.

2.4.2.2 Befindlichkeits-Skala - Parallelform

(v. Zerssen)

Auch für die Befindlichkeits-Skala existieren 2 Parallelformen, Bf-S und Bf-S'. Die Items der beiden Paral-

lversionen entsprechen einander im Prinzip, wenn auch nicht in den Formulierungen. Das Testergebnis hängt nicht davon ab, welche der beiden Parallelformen zuerst ausgefüllt wird. So wurden Version Bf-S und Bf-S' verwendet und den Patienten zum prä- und postoperativen Zeitpunkt in beliebiger Reihenfolge präsentiert.

2.4.2.3 State-Angstinventar (nach Spielberger)

Das State-Angstinventar, das den Patienten bereits aus der präoperativen Untersuchung bekannt war, wurde noch einmal in der postoperativen Testung angewandt, um zu diesem Zeitpunkt die situationsabhängige momentane Angst zu erfragen.

2.4.3 Cognitive Failures Questionnaire - 2 Monate postoperativ (Broadbent)

2 Monate nach dem stationären Aufenthalt für den operativen Eingriff wurde an alle Patienten dieser Fragebogen zur Selbstbeurteilung ihrer kognitiven Fähigkeiten verschickt, den sie bereits aus der präoperativen Untersuchung kannten, mit der Bitte anzugeben, mit welcher Häufigkeit sich bestimmte Fehlleistungen in den zurückliegenden Tagen ereignet hätten, und den Fragebogen dann im beigegeführten Rückkuvert an die Klinik zu senden. Darüber hinaus wurden die Patienten gefragt, ob sie inzwischen ihre berufliche Tätigkeit wieder aufgenommen hatten, vorausgesetzt, sie waren vor der Operation berufstätig gewesen.

2.5 Bestimmung der Benzodiazepin-Plasmakonzentrationen

Jegliche bekannte Vormedikation der Patienten mit psychotropen Pharmaka war als Ausschlusskriterium für die Teilnahme an der Studie definiert worden. Zur medikamentösen Prämedikation erhielten alle Patienten am Vorabend und etwa 45 - 60 Minuten vor Narkosebeginn je 20 mg Dikaliumclorazepat (Tranxilium®) per os. Bei den herzchirurgischen Patienten der Gruppe 2 wurde die Narkose fortgeführt mit Midazolam (Dormicum®), 0,1 - 0,2 mg.kg⁻¹.h⁻¹ i.v. Nach OP-Ende wurden keinem Patienten mehr, weder auf der Intensivstation, im Aufwachraum noch auf der Normalstation, Benzodiazepine verabreicht. Im Bedarfsfall, insbesondere bei nächtlichen Schlafstörungen, wurden Baldrian- bzw. Placebo-Präparate verordnet. Die postoperative analgetische Therapie bestand, bei Bedarf verabreicht, aus der Gabe von Opioiden, Piritramid i.v. und Tramadol p.o. und peripher wirksamen Analgetika.

Am präoperativen neuropsychologischen Untersuchungstermin und am 4. postoperativen Tag wurde allen Patienten eine Blutprobe von je 10 ml entnommen zur Bestimmung der Plasmakonzentrationen von Desmethyldiazepam, Midazolam und 1-Hydroxymidazolam. Dikaliumclorazepat als sogenannte "pro-drug" wird nach oraler Gabe nahezu quantitativ als Desmethyldiazepam resorbiert, der aktiven Form von Clorazepat mit einer sehr langen Eliminations-

halbwertszeit von 30 - 100 Stunden (57, 66 - 68). Für Diazepam und seinen aktiven Hauptmetaboliten Desmethyldiazepam liegen Angaben zur Sedierungsschwelle von 150 ng.ml^{-1} vor. Messungen von Benzodiazepinkonzentrationen entsprechen häufig Summenserumkonzentrationen von Benzodiazepinen und entsprechenden Metaboliten (68). Die Eliminationshalbwertszeit für Midazolam liegt bei 1 - 3 Stunden, die kontextsensitive Halbwertszeit nach einer mittleren Zufuhr über 5 Stunden beträgt etwa 70 Minuten. Durch Hydroxylierung der Methylgruppe in Position 1 entsteht der aktive Hauptmetabolit der hepatischen Biotransformation, 1-Hydroxymidazolam, dessen Eliminationshalbwertszeit etwa 1 Stunde beträgt. Sedierung und Amnesie werden bis zu einem Schwellenwert von $75 - 100 \text{ ng.ml}^{-1}$ beobachtet (69). Die Bestimmung der Benzodiazepinkonzentrationen im Blutplasma erfolgte mittels High Performance Liquid Chromatography (HPLC)-Technik (70, 71), wobei die Grenze der Quantifizierung bei Verwendung von UV-Detektoren jeweils bei $30 - 40 \text{ ng.ml}^{-1}$ lag.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse der Daten erfolgte mit dem Programmsystem SPSS® for Windows. Alle Ergebnisse wurden als Mittelwerte (\pm Standardabweichung) angegeben, das Signifikanzniveau auf $p < 0,05$ festgelegt. Die Wirkung der Gruppenzugehörigkeit auf die demographischen Parameter und die präoperativ erhobenen neuropsychologischen Parameter mit Ausnahme der Ergebnisse des eigenen Gedächtnisexperimentes wurden mittels 1-faktorieller MANOVA untersucht. Für das eigene Gedächtnisexperiment wurde präoperativ mittels einer Varianzanalyse für Meßwiederholungen (repeated measures ANOVA) die Auswirkungen der Gruppenzugehörigkeit auf explizite und implizite Gedächtnisleistungen sowie auf die jeweilige retroaktive Interferenzanfälligkeit geprüft. Postoperative Veränderungen in der Befindlichkeit, der Zustandsangst, der expliziten und impliziten Gedächtnisleistung sowie der retroaktiven Interferenzanfälligkeit und der kognitiven Selbsteinschätzung wurden mittels Varianzanalyse für Meßwiederholungen zwischen den Gruppen 1 und 2 (koronarchirurgische Patienten nach unterschiedlicher Narkoseführung) und zwischen den Gruppen 1 und 3 (koronarchirurgische versus gefäßchirurgische Patienten nach vergleichbarer Narkoseführung) vergleichend untersucht. Die Wirkung der Gruppenzugehörigkeit auf die postoperativen Benzodiazepin-Plasmakonzentrationen wurden mittels 1-faktorieller ANOVA geprüft. In den Abbildungen und Tabellen wurden nur signifikante Gruppenunterschiede entsprechend markiert.

3. Ergebnisse

Präoperativ wurden die Daten von 78 Patienten, 52 kardiochirurgischen und 26 gefäßchirurgischen Patienten, erfaßt. An der neuropsychologischen

Tabelle 1: Präoperative demographische Daten.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Männer/Frauen	20 / 4	22 / 2	22 / 2
Alter (Jahre)	64 (7)	63 (6)	66 (7)
Schulbildung (Anzahl absolvierter Jahre)	10 (3)	11 (4)	10 (3)

Untersuchung am 4. postoperativen Tag konnten ein koronarchirurgischer Patient nach Narkoseführung mit Midazolam, der sich zu müde fühlte, und 2 gefäßchirurgische Patienten nicht teilnehmen, wobei ein Patient sich weigerte und einer sich einer operativen Revision hatte unterziehen müssen. Das daraus resultierende statistische Problem der ungleich besetzten Zellen erforderte den Ausschluß von 2 Patienten der Gruppe 1 und von einem Patienten der Gruppe 2, um die gleiche Fallzahl von 24 Patienten in allen Gruppen zu erreichen (72, 73). Die Auswahl der 3 auszuschließenden Patienten erfolgte anhand ihrer präoperativ erhobenen Werte, die denjenigen der 3 Patienten, die an der postoperativen Untersuchung nicht teilnahmen, möglichst vergleichbar sein sollten. Die endgültige statistische Analyse erfaßte dann die Daten von 24 Patienten in jeder Gruppe.

Die in allen Gruppen überwiegend männlichen Patienten unterschieden sich weder im Alter, in der Anzahl absolvierter Jahre einer Schulbildung (Tab. 1) noch in der Prävalenz chronischer, potenziell als Risikofaktoren zu bewertender Vorerkrankungen.

Die Diagnose eines arteriellen Hypertonus wurde anhand der entsprechenden Vormedikation bei 63% der koronarchirurgischen und bei 54 % der gefäßchirurgischen Patienten erhoben. Die medikamentöse Therapie eines Diabetes mellitus bestand präoperativ bei 21% der Patienten in Gruppe 1 und bei je 25% der Patienten in Gruppe 2 und 3.

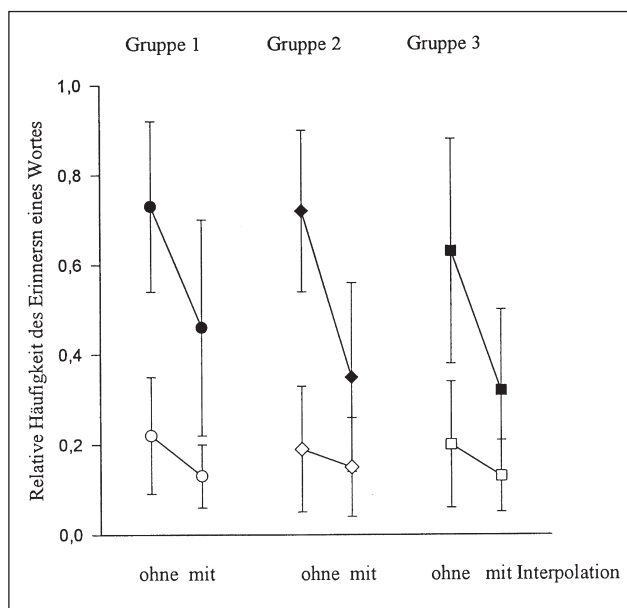
Der emotionale Zustand vor der Operation, beurteilt anhand der momentanen Befindlichkeit, der aktuell erlebten Angst sowie der Einschätzung der grundsätzlichen Ängstlichkeit, unterschied sich nicht signifikant zwischen den Gruppen. Weder im Intelligenztest, in der präoperativen Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit noch in der mittels der revidierten Wechsler Memory Scale erfaßten Gedächtnisleistung lagen signifikante Gruppenunterschiede vor. Und auch in der Selbsteinschätzung ihrer kognitiven Kompetenz ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den 3 Patientengruppen (Tab. 2).

Der Vergleich der präoperativen expliziten und impliziten Gedächtnisleistung des eigenen Gedächtnisexperimentes zeigte ebenfalls keinen signifikanten Gruppenunterschied. In allen Gruppen waren sowohl explizites als auch implizites Gedächtnis von retroaktiven Interferenzmechanismen betroffen, d. h. nach dem

Klinische Anästhesie

Tabelle 2: Präoperative Testergebnisse.

	Gruppe 1	Gruppe 2	Gruppe 3
Befindlichkeit	15 (11)	17 (10)	15 (9)
momentane Angst (state)	43 (14)	48 (12)	40 (8)
Angst (trait)	34 (7)	33 (9)	34 (9)
IQ	109 (19)	110 (16)	100 (17)
Aufmerksamkeit/Konzentration	84 (23)	89 (13)	85 (22)
Gedächtnis (Wechsler)	100 (19)	100 (15)	96 (16)
CFQ	19 (8)	18 (9)	17 (10)

**Abbildung 1:** Präoperative explizite (gefüllte Symbole) und implizite (offene Symbole) Gedächtnisleistung vor und nach dem Erlernen der Interpolationslisten.

Erlernen der Interpolationslisten wurden signifikant weniger Wörter der Originalliste erinnert (Abb. 1).

In den intraoperativen Daten wie der Dauer der Operation, der Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der niedrigsten während extrakorporalem Bypass gemessenen Temperatur gab es keine Unterschiede zwischen den beiden koronarchirurgischen Gruppen (Tab. 3).

Auch die Dauer der gefäßchirurgischen Operationen in Gruppe 3 war mit 4,1 Stunden (1,4) nicht signifikant unterschiedlich. Unmittelbar postoperativ wurden alle koronarchirurgischen Patienten auf die Intensivstation verlegt. Die ausschließlich an klinischen Kriterien orientierte Extubation erfolgte in der Gruppe 2 nach Narkoseführung mit Midazolam signifikant später als in der Gruppe 1 nach Narkoseführung mit Isofluran (Tab. 3).

Am 1. postoperativen Tag wurden alle koronarchirurgischen Patienten auf die herzchirurgische Überwachungsstation bzw. auf die Normalstation verlegt. Aus der gefäßchirurgischen Gruppe wurden nach klinischer Indikationsstellung 9 Patienten nach der Operation auf die anästhesiologische Intensivstation verlegt, die nach Extubation noch am Operationstag alle am 1. postoperativen Tag auf die Normalstation verlegt werden konnten. 15 gefäßchirurgische Patienten wurden nach Extubation unmittelbar nach dem Operationsende nach einer mehrstündigen Betreuung im Aufwachraum noch am Operationstag auf die Normalstation verlegt.

Am 4. postoperativen Tag beurteilten die Patienten in allen Gruppen ihre Befindlichkeit als unverändert gegenüber der präoperativen Situation. Die momentan erlebte Angst der koronarchirurgischen Patienten nahm ab, während die gefäßchirurgischen Patienten ihre Angst postoperativ als gleichbleibend beschrieben. Im Vergleich war der zeitliche Verlauf der Angstwerte zwischen den Patienten der Gruppe 1 und 3 signifikant unterschiedlich (Tab. 4).

Die Leistung aller koronarchirurgischen Patienten im expliziten Erinnern an einzelne Wörter der zuvor präsentierten Wortliste sank im Gedächtnisexperiment, das am 4. postoperativen Tag durchgeführt wurde, signifikant ab im Vergleich zum präoperativen Ergebnis. Die explizite Erinnerungsleistung war in beiden koronarchirurgischen Gruppen auch postoperativ von retroaktiven Interferenzmechanismen betroffen. Die Interaktion zwischen dem Effekt des Untersuchungszeitpunkts und dem Effekt der Gruppenzugehörigkeit erreichte im Test des expliziten Erinnerns ein statistisch signifikantes Niveau, d. h., die Patienten der Gruppe 2, die zur Narkoseführung Midazolam erhalten hatten, wiesen postoperativ ein signifikant schlechteres Ergebnis im expliziten Erinnern auf im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 1 nach Narkoseführung mit Isofluran. In der retroaktiven Interferenzanfälligkeit war die Interaktion zwischen dem Untersuchungszeitpunkt und der Gruppenzugehörigkeit nicht signifikant, d. h. die Patienten beider Gruppen waren postoperativ von retroaktiven Interferenzmechanismen in vergleichbarem Ausmaß betroffen (Abb. 2).

Auch die explizite Erinnerungsleistung der gefäßchirurgischen Patienten der Gruppe 3 verschlechterte sich postoperativ signifikant. Beim Vergleich der Veränderungen der Gedächtnisleistung vom prä- zum postoperativen Untersuchungszeitpunkt zwischen Gruppe 3 und Gruppe 1 war der Interaktionseffekt zwischen dem Zeitpunkt der Testung und der Gruppenzugehörigkeit jedoch statistisch nicht signifikant. Die explizite Gedächtnisleistung war postoperativ also bei den Patienten der Gruppen 3 und 1 in statistisch nicht signifikant unterschiedlichem Ausmaß beeinträchtigt. Retroaktive Interferenzmechanismen wurden in beiden Gruppen auch postoperativ wirksam (Abb. 3). Die Wahrscheinlichkeit, einen statistisch signifikanten Unterschied bei tatsächlich vorhandenem Unterschied zwischen den beiden Gruppen zu entdecken, war allerdings durch die geringe Fallzahl limitiert (74). Die Power lag beim Vergleich der expliziten Erinnerungsleistung zwischen Gruppe 1 und 3 nur bei 0,6.

Der Vergleich der Veränderungen der impliziten Gedächtnisleistung vom prä- zum postoperativen Untersuchungszeitpunkt erbrachte weder zwischen Gruppe 1 und 2 (Abb. 4) noch zwischen Gruppe 1 und 3 (Abb. 5) einen statistisch signifikanten Unterschied.

In der präoperativ durchgeführten Bestimmung der Benzodiazepinkonzentrationen waren bei allen Patienten weder Desmethyldiazepam, Midazolam noch 1-Hydroxymidazolam im Plasma meßbar. Die Plasmakonzentrationen von Desmethyldiazepam betrug nach oraler Prämedikation mit Dikaliumclorazepat am 4. postoperativen Tag 170 (76) ng.ml⁻¹ in Gruppe 1, 183 (94) ng.ml⁻¹ in Gruppe 2 und 180 (115) ng.ml⁻¹ in Gruppe 3. Die Plasmakonzentrationen von Midazolam und von 1-Hydroxymidazolam lagen zu diesem postoperativen Meßzeitpunkt unter der Nachweisgrenze.

Den 2 Monate nach dem stationären Aufenthalt versandten Fragebogen zur Selbsteinschätzung der kognitiven Kompetenz schickten 90% aller Patienten zurück. In allen Gruppen beurteilten die Patienten ihre kognitive Leistungsfähigkeit postoperativ signifikant schlechter als präoperativ, zwischen den Gruppen bestand kein Unterschied (Tab. 5). Etwa 50% aller befragten Patienten waren präoperativ berufstätig gewesen. 2 Monate postoperativ hatten 50% dieser Patienten ihre berufliche Tätigkeit wieder aufgenommen.

4. Diskussion

4.1 Präoperative Evaluation

4.1.1 Risikofaktoren

Alle Patienten, die entsprechend den Einschlusskriterien nach dem Zufallsprinzip von der operativen Warteliste ausgewählt worden waren, wurden 1 - 2 Tage vor dem geplanten operativen Eingriff der neuropsychologischen Testung unterzogen. Die Auswahl der Einschlusskriterien, nämlich elektiv durchzu-

Tabelle 3: Operative Daten der koronarchirurgischen Patientengruppen.

	Gruppe 1	Gruppe 2
OP-Dauer (Stunden)	4,8 (0,3)	5 (0,9)
EKZ-Dauer (Minuten)	94,2 (32)	97,7 (29,7)
Niedrigste Temperatur (°C)	31,5 (0,5)	32,1 (0,8)
Extubationszeit (Stunden)	11 (3,8)	14,9 (5,7)*

* signifikanter Gruppenunterschied, $p < 0,05$.

Tabelle 4: Prä- und postoperative Befindlichkeits- und Angstwerte.

	prä-/ post-OP Befindlichkeit	prä-/ post-OP Angst
Gruppe 1	15 (11) / 12 (8)	43 (14) / 37 (9)
Gruppe 2	17 (10) / 19 (9)	48 (12) / 41 (13)
Gruppe 3	15 (9) / 14 (9)	40 (8) / 40 (10)*

* signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3 im Verlauf der Angstwerte, $p < 0,05$.

Tabelle 5: Prä- und postoperatives Ergebnis des Cognitive Failures Questionnaire.

	prä-OP	post-OP
Gruppe 1	19 (8)	24 (8)
Gruppe 2	18 (9)	26 (10)
Gruppe 3	17 (10)	27 (10)

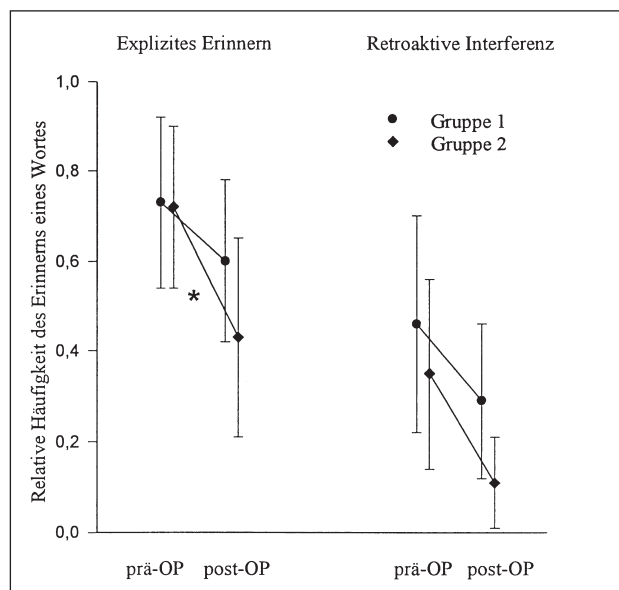


Abbildung 2: Prä- und postoperative explizite Gedächtnisleistung und retroaktive Interferenzanfälligkeit, *signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 2, $p < 0,05$.

Klinische Anästhesie

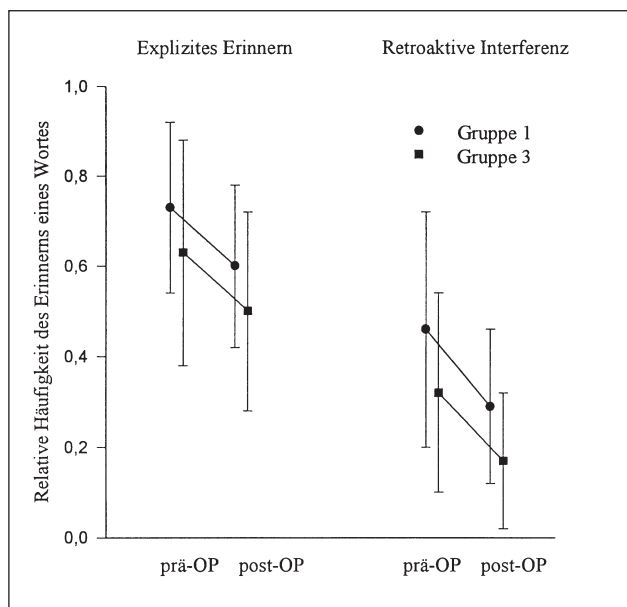


Abbildung 3: Prä- und postoperative explizite Gedächtnisleistung und retroaktive Interferenzanfälligkeit, kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und 3.

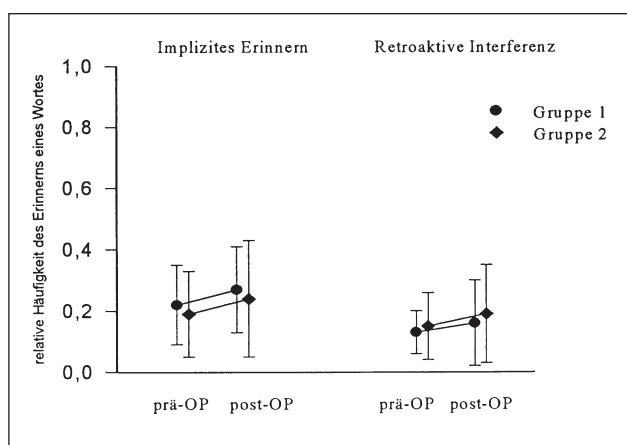


Abbildung 4: Prä- und postoperative implizite Gedächtnisleistung und retroaktive Interferenzanfälligkeit, kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Gruppe 1 und 2.

führende Operationen für alle Patienten und gute Ventrikelfunktion der koronarchirurgischen Patienten, zielte darauf ab, Patienten in die Studie aufzunehmen, deren allgemeines Operationsrisiko für gravierende Komplikationen als gering einzuschätzen war. Das Ausschlußkriterium anamnestisch bekannter zerebrovaskulärer, neurologischer und psychiatrischer Vorerkrankungen sowie signifikanter Stenosen der Aa. carotides, für kardiochirurgische Patienten als prädisponierende Faktoren zerebraler Komplikationen definiert (9, 75), reduzierte für alle Patienten das Risiko postoperativer neuropsychologischer Funktionsstörungen. Allerdings konnten Baird et al. zeigen (76), daß koronarchirurgische Patienten trotz des fehlenden anamnestischen Nachweises neurologischer oder zerebrovaskulärer Erkrankungen bereits präoperativ sehr häufig subtile neurologische Auffälligkeiten,

z.B. ein positives Babinski-Zeichen oder einen Nystagmus, aufwiesen. Entsprechende unspezifische Veränderungen in der kranialen Magnetresonanztomographie wurden im Sinne eines generalisierten atherosklerotischen Prozesses interpretiert. Auch Toner et al. (77) fanden bei 43% einer koronarchirurgischen Patientengruppe ohne vorbekannte neurologische oder psychiatrische Erkrankungen bereits präoperativ EEG-Veränderungen, die auf vorbestehende zerebrovaskuläre Störungen hinwiesen. Bei 73% einer koronarchirurgischen Patientengruppe und bei 67% der Patienten einer operativen Vergleichsgruppe, die sich einem extrakardialen thorakalen oder einem gefäßchirurgischen Eingriff an der Bauchaorta unterziehen mußten, konnten Murkin et al. in der präoperativen neurologischen Untersuchung Auffälligkeiten nachweisen (51). Der anamnestische Hinweis auf zerebrovaskuläre Vorerkrankungen bestand nur bei 10% der koronarchirurgischen Patienten und bei 8% der Patienten der Vergleichsgruppe. Einige Studien haben als operative Vergleichsgruppe Patienten mit thorakalen, anderen als kardiochirurgischen, überwiegend pulmonalen Eingriffen der herzchirurgischen Patientengruppe gegenübergestellt. Aufgrund eines ähnlicheren pathophysiologischen Profils gibt es die Empfehlung, der in der vorliegenden Arbeit entsprochen wurde, gefäßchirurgische Patienten, die sich einem Eingriff an den peripheren Gefäßen unterziehen müssen, als operative Vergleichsgruppe zu wählen (5). Die systemische Atherosklerose als potenzieller Risikofaktor auch ohne anamnestischen Hinweis auf entsprechende zerebrale Vorerkrankungen betraf also in der vorliegenden Untersuchung sowohl die Gruppe der koronarchirurgischen als auch die der gefäßchirurgischen Patienten. Patienten, die sich einer Herzklappenoperation unterziehen mußten, waren nicht in die aktuelle Studie aufgenommen worden. Für Patienten, die sich mit Herzklappenfehlern vorstellten, hatten Baird et al. (76) entsprechende präoperative neurologische Auffälligkeiten nicht nachweisen können. Andererseits erhöht sich bei Herzklappenoperationen, sogenannten intrakardialen Operationen, die die Eröffnung der Vorhöfe, der Ventrikel oder der Aorta ascendens erfordern, das Risiko intraoperativer zerebraler Embolisierung durch Luft oder kalzifizierte Partikel. Eine entsprechend höhere Inzidenz neurologischer und neuropsychologischer Störungen nach Klappenersatzoperationen im Vergleich zu Bypassoperationen wurde nachgewiesen. Dieser Unterschied nivelliert sich allerdings, seit Mitte bis Ende der 80er Jahre zunehmend Patienten in höherem Lebensalter mit multiplen Vorerkrankungen koronarchirurgischen Eingriffen unterzogen werden (1, 78, 79).

Das Alter der Patienten gilt als demographischer Prädiktor für postoperative kognitive Funktionsstörungen nach herzchirurgischen Operationen (1, 9, 54, 80 - 82). Und auch nach nicht kardiochirurgischen Operationen sind entsprechende Funktionsdefizite meist für Patienten in höherem Lebensalter nachgewiesen worden (34, 83 - 85). Das Lebensalter der Patienten in der vorliegenden Studie, das im Mittel etwa 65 Jahre betrug, muß für alle Patienten als

Risikofaktor betrachtet werden. Signifikante Altersunterschiede zwischen den Gruppen lagen nicht vor.

Von chronischen Vorerkrankungen wie arteriellem Hypertonus und Diabetes mellitus waren die Patienten in allen Gruppen in gleichem Ausmaß betroffen. Die Prävalenz des arteriellen Hypertonus und des Diabetes mellitus entsprach mit 63% bzw. 21 - 25% in den kardiochirurgischen Patientengruppen den 1995 für koronarchirurgische Patienten am Johns-Hopkins-Hospital in Baltimore ermittelten Häufigkeiten von 65% bzw. 29% (1). Hypertonus und Diabetes können die Autoregulation der zerebralen Durchblutung während extrakorporaler Zirkulation aufheben. Die zerebrale Autoregulation bleibt normalerweise während extrakorporaler Zirkulation unter alpha-stat Bedingungen bis zu Temperaturen von 22°C erhalten (17, 86 - 88). Verlust der Autoregulationsmechanismen bei Patienten mit schwerem Diabetes oder exzessivem Hypertonus kann zu einer inadäquaten zerebralen Durchblutung über die metabolischen Bedürfnisse hinaus und mit dem gesteigerten Blutfluß zu einer potenziell vermehrten Exposition mit embolischen Partikeln führen. Roach et al. haben in einer prospektiven Studie an über 2.000 koronarchirurgischen Patienten Bluthochdruck als signifikanten Prädiktor für postoperative neurologische und neuropsychologische Störungen evaluiert (9).

Von Newman et al. (89) war als weiterer demographischer Prädiktor niedriges Bildungsniveau, gemessen in den Jahren der Schulbildung, mit häufigeren postoperativen kognitiven Störungen nach herzchirurgischen Operationen korreliert worden. Obwohl die Patienten mit längerer Schulausbildung keine besseren präoperativen Testergebnisse aufwiesen, waren sie postoperativ in geringerem Ausmaß von kognitiven Funktionsstörungen betroffen. Möglicherweise verfügten sie über bessere kognitive Kompensationsmöglichkeiten in Krisensituationen. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten Patientengruppen unterschieden sich weder in dem demographischen Parameter Schulbildung noch in der mit dem Intelligenztest erfaßten aktuellen geistigen Leistungsfähigkeit.

4.1.2 Emotionale Ausgangssituation

Alle Patienten waren zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt in Erwartung eines ihnen noch bevorstehenden großen operativen Eingriffs unter den ungewohnten Bedingungen einer ihnen fremden Krankenhausatmosphäre. Unterstellt man negative situationsbedingte Einflüsse auf die kognitive Leistungsfähigkeit zu diesem Zeitpunkt, könnte eine postoperative Verschlechterung des neuropsychologischen Testergebnisses im Vergleich zum präoperativen "Normalzustand" der Patienten, beispielsweise in ihrer häuslichen Umgebung, noch deutlicher ausfallen. So erzielten einen Tag vor einer größeren nicht kardiochirurgischen Operation über 60jährige Patienten, die weder neurologische noch psychiatrische Vorerkrankungen aufwiesen, ein schlechteres neuropsychologisches Testergebnis als eine Kontrollgruppe gesunder Freiwilliger, obwohl in beiden Gruppen die glei-

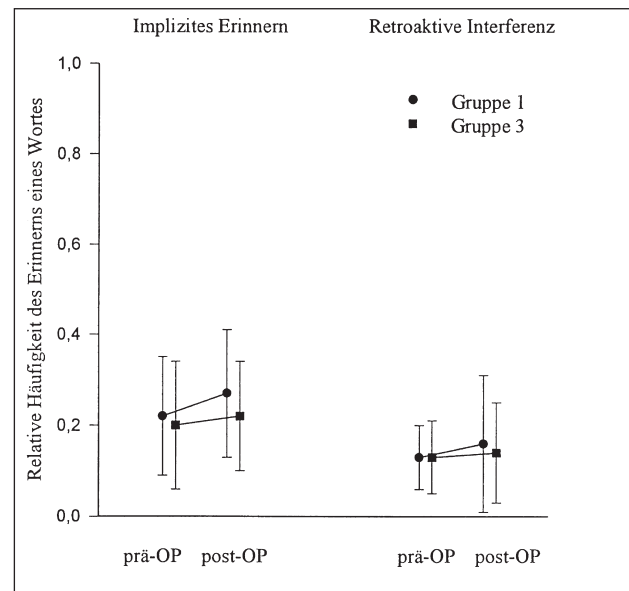


Abbildung 5: Prä- und postoperative implizite Gedächtnisleistung und retroaktive Interferenzanfälligkeit, kein signifikanter Gruppenunterschied zwischen Gruppe 1 und 3.

chen Ein- und Ausschlußkriterien angewandt worden waren (83).

In der aktuellen Untersuchung unterschied sich der präoperative emotionale Zustand, beurteilt anhand der subjektiven momentanen Befindlichkeit, gemessen mittels der Befindlichkeitsskala von v. Zerssen, und der Selbstbeschreibung der aktuellen Zustandsangst sowie der grundsätzlichen Ängstlichkeit, ermittelt durch das State-Trait-Angstinventar nach Spielberger, nicht signifikant zwischen den Patientengruppen. Der Vergleich mit den Normwerten der Befindlichkeitsskala (61), ermittelt aus einer repräsentativen Stichprobe erwachsener gesunder Bundesbürger im Alter von 20 - 64 Jahren, zeigte, daß das Ergebnis der Patientenbefragung etwa dem 70. - 75. Perzentilenwert entsprach. Dieser Prozentrang bedeutet, daß sich 70 - 75% der Patienten zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt schlechter fühlten als eine allerdings nicht altersentsprechende Normalbevölkerung. Das State-Trait-Angstinventar (62, 63) verzichtet auf die Darstellung von Normen für die State-Angstskala, da diese Skala zur Änderungsmessung der akuten Zustandsangst konstruiert wurde und statistische Vergleiche den Autoren wenig sinnvoll erschienen. Die State-Angstwerte beziehen sich auf die eng umschriebene Erhebungssituation, sodaß die Vergleichbarkeit mit anderen Situationen nicht gewährleistet sei. Für die Trait-Angstwerte liegen geschlechts- und altersabhängige Normwerte vor. Für über 60jährige Männer entspricht der 50. Perzentilenwert 32 Rohpunkten, ein Testwert, den die überwiegend männlichen untersuchten Patienten aller Gruppen in der Selbstbeurteilung ihrer grundsätzlichen Ängstlichkeit im Mittel etwa erreichten.

4.1.3 Kognitive Funktionsparameter

Auch in ihrer präoperativen Aufmerksamkeits- und

Klinische Anästhesie

Konzentrationsfähigkeit, gemessen mittels der entsprechenden Untertests in einer deutschen Version der revidierten Wechsler Memory Scale, unterschieden sich die Patienten nicht signifikant zwischen den Gruppen. Nach *Wechsler* (60) läßt sich aus den Rohwerten der Testergebnisse durch Gewichtung und Alterskorrektur ein Aufmerksamkeits-/Konzentrationsindex bilden. Ein Indexwert von 100 entspricht dem Mittelwert mit einer Standardabweichung von ± 15 und besagt, daß 50% der Normalpopulation ein besseres und 50% ein schlechteres Testergebnis aufweisen. Der Vergleich mit den amerikanischen Normwerten der revidierten Wechsler Memory Scale, deutsche Normen stehen derzeit noch nicht zur Verfügung, zeigte, daß die Patienten in ihrer präoperativen Situation eine durchschnittliche Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung zu erbringen vermochten, die etwa eine Standardabweichung unter dem normierten Mittelwert lag.

Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung zählen zu den am häufigsten beschriebenen kognitiven Funktionsstörungen sowohl nach kardiochirurgischen als auch nach nicht kardiochirurgischen Operationen. In der vorliegenden Untersuchung wurde die Gedächtnisleistung präoperativ mit dem Index "Verbales Gedächtnis" der Wechsler Memory Scale ermittelt. In ihrem durchschnittlichen Testergebnis erreichten die Patienten den Mittelwert der Norm. Auch eine Standardabweichung entsprach Normwerten. Der Vergleich zwischen den Patientengruppen erbrachte keine signifikanten Unterschiede und somit gleiche Ausgangsbedingungen in der kognitiven Funktion verbales Gedächtnis, ermittelt in diesem normierten, standardisierten und validierten Testverfahren. Zur Beschreibung der Gedächtnisleistung amnestischer Patienten wird häufig die revidierte Wechsler Memory Scale verwendet. In Anlehnung an diese Konvention wurde sie auch in der aktuellen Studie zur Ermittlung der Gedächtnisleistung herangezogen. Die Wechsler Memory Scale wurde jedoch konzipiert zur Erfassung schwerer kognitiver Beeinträchtigung bei psychiatrischen und neurologischen Erkrankungen. Am oberen Ende der Skala gilt sie als relativ unsensitiv zur Detektion von Veränderungen. Da es ein wesentliches Ziel der vorliegenden Arbeit war, den potenziell konfundierenden pharmakologischen Einfluß von Anästhetika auf die frühe postoperative Gedächtnisfunktionen zu evaluieren, wurde den Patienten darüberhinaus eine Gedächtnisaufgabe gestellt, die eine differenzierte Beurteilung von Gedächtnisprozessen ermöglichen sollte. Das in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Psychologie II der Universität Regensburg entwickelte Gedächtnisexperiment war von *Rak* (59) angewandt worden, um den Einfluß von Alter und Hirnschädigung auf die Interferenzanfälligkeit von expliziten und impliziten Gedächtnisleistungen zu ermitteln. Die experimentelle Gedächtnispsychologie verwendet verschiedene Paradigmen zur Untersuchung menschlichen Vergessens. In dem vorliegenden Experiment wurde die explizite Gedächtnisleistung, wobei bewußt Informationen aus dem Gedächtnis abgerufen werden, erfaßt mittels des frei-

en Erinnerns einzelner Wörter einer zuvor präsentierten kategorisierten Wortliste. Der implizite Gedächtnistest bezog sich auf die gleiche Lernsituation, unterschied sich allein in der Abfragesituation. Ohne Instruktion, sich an gelernte Wörter zu erinnern, wurden die Zielwörter in der degradierten Form von Wortstämmen präsentiert. Das Paradigma des Wortstammergänzens als Bezug zum Zielwort gehört zur Klasse der sogenannten perzeptuellen impliziten Gedächtnistests. Während man unter normalem Vergessen das Vergessen von Gelerntem in Abhängigkeit des Zeitintervalls zwischen Lern- und Testphase meint, erzeugt das zusätzliche Lernen von Wörtern der Interpolationslisten ein Vergessen von Wörtern der Originalliste im Sinne retroaktiver Interferenzmechanismen. Dabei scheint das Vergessen, das durch zusätzliches Lernen neuen Materials erzeugt wird, weniger auf eine Unverfügbarkeit, also Speicherungsverlust, als vielmehr auf eine Unerreichbarkeit, also Zugriffsstörung, von Informationen zurückzuführen zu sein. Sowohl für die explizite als auch für die implizite Gedächtnisaufgabe wurde in der vorliegenden Arbeit die retroaktive Interferenzanfälligkeit untersucht. In der präoperativen Untersuchung ergab der Vergleich zwischen den Patientengruppen weder im expliziten noch im impliziten Erinnern einzelner Wörter der Originalliste signifikante Unterschiede. Für die explizite und die implizite Erinnerungsleistung war in allen Gruppen ein retroaktiver Interferenzeffekt zu beobachten. Die statistische Analyse dieses Gedächtnisexperimentes, die keinen signifikanten Haupteffekt des Faktors Gruppenzugehörigkeit nachweisen konnte, zeigte also in Analogie zum Ergebnis des Gedächtnistests der Wechsler Memory Scale, daß die Ausgangsbedingungen in der Gedächtnisleistung für alle Patientengruppen vergleichbar waren.

In neuropsychologischen Untersuchungen, so auch in der vorliegenden Studie, werden kognitive Leistungen unter den Bedingungen einer Testsituation evaluiert. Die Testaufgaben sind für die Überprüfung einzelner kognitiver Funktionen konzipiert worden und können testspezifische Lösungsstrategien induzieren. Um die sehr viel komplexere kognitive Kompetenz auch im Alltagsleben zu erfassen, sind Fragebögen entwickelt worden, die die Patienten nach der Häufigkeit des Auftretens kognitiver Fehlleistungen in Situationen ihres realen Lebens fragen. In einer deutschen Übersetzung des Cognitive Failures Questionnaire von *Broadbent* (65) wurden die Patienten in der aktuellen Untersuchung nach einer präoperativen Selbstbewertung ihrer kognitiven Fähigkeiten gefragt. Auch in dieser Selbsteinschätzung zeigte sich zwischen den Patientengruppen kein signifikanter Unterschied. Sie erreichten im Mittel knapp 20 Punkte von 100 möglichen, die als Ausdruck maximaler kognitiver Probleme in diesem Fragebogen ermittelt werden können. Im Mittel 40 Punkte ermittelten *Kilminster et al.* (90), die Patienten sowohl vor geplanten und vor dringlichen Bypassoperationen als auch vor Bypassreoperationen und Klappenoperationen befragt hatten. Die von *Moller et al.* (33) untersuchten nicht kardiochirurgischen Patienten erreichten in der präoperativen

Befragung im Mittel 33 Punkte. In der vorliegenden Arbeit gaben die Patienten auch deutlich weniger präoperative kognitive Fehlleistungen an als beispielsweise eine Gruppe jüngerer, im Mittel 34-jähriger Patienten vor tageschirurgischen Operationen in Allgemeinanästhesie, die durchschnittlich 35 Punkte erreichten (91). *Rabbitt et al.* (92), die über 400 Freiwillige im Alter von 50 - 85 Jahren untersucht hatten, fanden, daß die über 60-Jährigen signifikant weniger Fehlleistungen im Cognitive Failures Questionnaire im Vergleich mit den Jüngeren angaben. Die Autoren argumentierten, daß das subjektive Erleben kognitiver Leistungseinschränkung auch von der individuellen Erwartungshaltung abhängt. Ältere Menschen realisierten bei insgesamt eingeschränkter Lebensaktivität möglicherweise weniger Probleme, eine Konstellation, die auch das Ergebnis der Befragung der Patienten in der vorliegenden Studie beeinflussen kann.

In der präoperativen Evaluation zeigten sich also sowohl hinsichtlich prädisponierender Risikofaktoren, demographischer Parameter, des emotionalen Zustands als auch der kognitiven Leistungsfähigkeit insbesondere für Gedächtnisfunktionen zwischen allen untersuchten Patientengruppen keine signifikanten Unterschiede. Die Ausgangssituation, auf die bezogen postoperative Veränderungen bewertet wurden, war somit für alle vergleichbar.

4.2 Postoperative Evaluation

4.2.1 Postoperative Testsituation

Die neuropsychologische Untersuchung am 4. Tag nach der Operation sollte der postoperativen Situation angepaßt nur etwa 20 - 30 Minuten dauern. Unter Berücksichtigung dieses zeitlichen Limits, das durch die Zumutbarkeit für die Patienten gegeben war, wurden aus der präoperativen Testbatterie eine Parallelform des Gedächtnisexperimentes, eine Parallelversion der Befindlichkeits-Skala sowie das State-Angstinventar für die postoperative Testung ausgewählt. *Newman et al.* (93) wiesen darauf hin, daß sich Untersuchungen im perioperativen Kontext durch die Restriktionen in der zur Verfügung stehenden Zeit und in der Anzahl der durchführbaren Tests wesentlich von der klassischen traditionellen neuropsychologischen Erhebungspraxis unterscheiden ebenso wie durch die Notwendigkeit der Testwiederholung nach einem relativ kurzen Zeitintervall. Zur Reduktion von Lern- und Übungeffekten bei Testwiederholungen wird die Anwendung einer Parallelversion der Testaufgaben empfohlen (5, 93), die für das Gedächtnisexperiment von *Rak* konzipiert worden war, wohingegen sie beispielsweise für die Wechsler Memory Scale nicht existiert.

Als Zeitpunkt der postoperativen Untersuchung war in der vorliegenden Arbeit für alle Patienten der 4. Tag nach der Operation festgelegt worden. Zur Erfassung früh postoperativer kognitiver Veränderungen wird die neuropsychologische Untersuchung üblicherweise

vor der Krankenhausentlassung der Patienten durchgeführt, meist innerhalb der ersten zwei postoperativen Wochen. Manche Untersucher beginnen mit der postoperativen Testung am 2. postoperativen Tag, wobei der häufigste Termin zwischen dem 7. und 10. postoperativen Tag liegt. Der genaue Untersuchungszeitpunkt beeinflusst möglicherweise das Testergebnis, da sich beispielsweise postoperative Störungen der physiologischen Schlafarchitektur, die im Rahmen eines multifaktoriellen pathomechanistischen Prozesses als ein ursächlicher Faktor für kognitive Funktionsstörungen diskutiert werden, an verschiedenen Tagen unterschiedlich auswirken können. So induziert der REM-Schlafverlust der 1. postoperativen Nacht, der noch in der 2. und 3. postoperativen Nacht anhalten kann, in den darauffolgenden 2 - 4 Nächten vermehrten REM-Schlaf, das sogenannte REM-rebound Phänomen. REM-Schlaf prädisponiert zu obstructiven Apnoeepisoden mit Hypoxie und Hyperkapnie als potentiellen Folgen (94 - 96). *Limburg et al.* (97) konnten in einer retrospektiven Analyse von Patienten, die nach nicht herzchirurgischen Operationen einen Apoplex erlitten hatten, zeigen, daß sich der Schlaganfall bei 51 von 61 untersuchten Patienten erst postoperativ ereignet hatte. Das Zeitintervall von 2 (Medianwert) symptomfreien Tagen impliziert Komplikationen in den ersten postoperativen Tagen, deren Ursache die Autoren allerdings nicht aufdecken konnten. Auch Verwirrheitszustände als Ausdruck einer zerebralen Beeinträchtigung wiesen nicht kardiochirurgische Patienten am häufigsten in der Mitte der ersten postoperativen Woche auf (98 - 100). Der Untersuchungszeitpunkt am 4. postoperativen Tag in der aktuellen Arbeit lag demzufolge wohl für alle Patienten in einer potentiell vulnerablen Phase.

4.2.2 Postoperative Angst und Befindlichkeit

Die Patienten in allen Gruppen beurteilten ihre postoperative Befindlichkeit als weitgehend unverändert verglichen mit ihrem präoperativen Empfinden. In Übereinstimmung mit diesem Ergebnis stellten auch *Treasure et al.* (52) weder bei einer koronarchirurgischen noch bei einer nicht kardiochirurgischen operativen Vergleichsgruppe eine Veränderung in der Befindlichkeit am 8. postoperativen Tag gegenüber den präoperativen Werten fest. Die momentan erlebte Angst der koronarchirurgischen Patienten nahm in der vorliegenden Arbeit postoperativ ab. Sie hatten präoperativ tendenziell etwas mehr Angst empfunden als die gefäßchirurgischen Patienten, die ihrerseits ihre Angst postoperativ als unverändert gegenüber präoperativ beschrieben. Obwohl die herzchirurgischen Patienten in einer Untersuchung von *Townes et al.* (54) verständlicherweise sowohl prä- als auch postoperativ signifikant mehr Angst hatten als eine Kontrollgruppe gesunder Freiwilliger, konnten die Autoren keinen signifikanten Einfluß dieser größeren Angst auf das neuropsychologische Testergebnis nachweisen. *McKhann et al.* konnten an über 100 untersuchten koronarchirurgischen Patienten weder Auswirkungen einer präoperativ diagnostizierten depressiven Stimmungslage auf die kognitive Leistungsfähigkeit nachweisen (101),

Klinische Anästhesie

noch korrelierten perioperative Stimmungsschwankungen mit Veränderungen in kognitiven Funktionen. Und auch für nicht kardiochirurgische Patienten konnten *Dijkstra* et al. eine Korrelation zwischen Depression und neuropsychologischem Testergebnis weder nach einer Woche noch nach 3 Monaten feststellen (83). Diese Autoren beurteilten neuropsychologische Testverfahren im perioperativen Untersuchungszeitraum als wenig abhängig von Befindlichkeit, Angst und Stimmungen, so daß in der vorliegenden Arbeit für gewisse Unterschiede im Angsterleben zwischen koronarchirurgischen und gefäßchirurgischen Patienten wenig Relevanz für das Ergebnis des Gedächtnisexperimentes zu unterstellen ist.

4.2.3 Postoperative Gedächtnisfunktionen kardiochirurgischer Patienten

Trotz großer technischer Fortschritte seit der ersten klinischen Anwendung 1954 bleibt der Einsatz der Herz-Lungen-Maschine ein unphysiologisches Verfahren. *Stump* et al. benannten jüngst in einer Übersichtsarbeit (102) eine Reihe pathophysiologischer Charakteristika der extrakorporalen Zirkulation. So werde der Blutfluß durch die Geschwindigkeit der Pumpe diktiert, nicht durch die physiologischen Bedürfnisse des Organismus. Die meist angewandte nicht pulsatile Perfusion führe zu einer Zunahme des Gefäßwiderstands, die Auswirkungen auf die zerebrale Zirkulation seien unklar. Der Kontakt des Blutes mit synthetischen Oberflächen berge im Rahmen einer systemischen inflammatorischen Reaktion ein Mikroembolierisiko durch die Formation von Zellaggregationen. In zahlreichen Studien wurden Unterschiede im Management der extrakorporalen Zirkulation hinsichtlich des neuropsychologischen Ergebnisses untersucht (103 - 108). Das Verfahren, das in der vorliegenden Arbeit für alle kardiochirurgischen Patienten eingesetzt wurde, u.a. die Anwendung milder Hypothermie, der alpha-stat Methode zur Regulation des Säure-Basenhaushalts sowie die Integration von Mikrofiltern, gilt heute als Standard. *Brooker* et al. konnten allerdings im Tierexperiment nachweisen (109), daß auch bei Verwendung von Filtern der Porengröße 25 µm Lipidemboli nicht suffizient aus der Zirkulation eliminiert werden können. Mikroemboli gelten derzeit als wesentliche Ursache im pathomechanistischen Konzept zerebraler Störungen. Solide Partikel sollen sowohl neurologische als auch neuropsychologische Defizite verursachen können, Gasembolien durch Luftbläschen sind möglicherweise ursächlich für die subtileren neuropsychologischen Funktionsstörungen (110 - 112). *Grocott* et al. (113) fanden durch die zeitliche Koinzidenz einer großen Zahl in der Arteria cerebri media detektierter Emboli mit hohen Blutkonzentrationen des Proteins S-100β während der Aortenabklemmphase die Hypothese unterstützt, daß nach Mikroembolisierung ischämische Gliazellen dieses Protein freisetzen. Von *Taggart* schlicht als Epiphänomen kommentiert (113), wird der Stellenwert u.a. von Protein S-100β als biochemischem Marker für zerebrale Läsionen nach extrakorporaler Zirkulation derzeit noch kontrovers

diskutiert (114). Während einige Untersucher zwischen der Zahl der Mikroemboli, den Blutkonzentrationen von Protein S-100β und dem neuropsychologischen Testergebnis eine signifikante Korrelation herstellen konnten (90, 115), fanden andere hingegen keine Korrelation zwischen Blutkonzentrationen von Protein S-100β und dem postoperativen Auftreten zerebraler Komplikationen (116, 117). In der vorliegenden Arbeit muß unterstellt werden, daß die bei allen herzchirurgischen Patienten angewandte Kanülierungstechnik insbesondere während des Crossclampings sowie während der tangentiellen Ausklemmung der Aorta die zerebrale Zirkulation mit einer großen Zahl von Mikroemboli exponierte. Alternative Operationstechniken oder neuere Methoden zur Risikobewertung der Aorta ascendens hinsichtlich atheromatöser Veränderungen, beispielsweise das epiaortale Scanning, kamen nicht zum Einsatz (118 - 121). Interessanterweise erbrachte jedoch der Vergleich zwischen 2 Patientengruppen, die an 2 verschiedenen Krankenhäusern mit z. T. konträren Strategien während extrakorporaler Zirkulation operiert worden waren, keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich des resultierenden neuropsychologischen Testergebnisses (122). *Souter* et al. (123) bezweifelten, ob sich die für die kognitiven Funktionsstörungen ursächlichen zerebralen Läsionen tatsächlich intraoperativ ereigneten. Sie hatten erst in den postoperativen Stunden auf der Intensivstation bei koronarchirurgischen Patienten trotz hämodynamischer Stabilität deutliche zerebrovenöse Entsättigungsphasen auf Werte < 50% beobachtet. "Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations?" stellte der Titel einer 1999 publizierten Studie (124) gar das etablierte Dogma in Frage. 25 koronarchirurgische Patienten wurden nach ihrer Bypassoperation, die über eine mediane Sternotomie ohne den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine durchgeführt worden war, verglichen mit 50 Patienten, die in konventioneller Technik operiert worden waren. Sowohl zum Zeitpunkt der Entlassung aus dem Krankenhaus als auch nach 3 Monaten waren in der neuropsychologischen Testung keine wesentlichen Unterschiede nachweisbar. *Andrew* et al. (125) haben 9 Patienten, die bei einer 1-Gefäßerkrankung in traditioneller Technik operiert worden sind, und 7 Patienten, die unter Verwendung der linken Arteria thoracica interna ohne Einsatz der Herz-Lungen-Maschine und ohne Sternotomie im Rahmen sogenannter minimal invasiver Verfahren einen Gefäßbypass erhalten haben, vergleichend untersucht. Nach 7 Tagen wiesen die Patienten in beiden Gruppen Defizite in der neuropsychologischen Testung auf. In der Mehrzahl der Testergebnisse ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied. Deutlich mehr kognitive Defizite fanden die Autoren bei Patienten mit 3-Gefäßerkrankungen, die in konventioneller Technik mehrere Gefäßanastomosen erhalten hatten. Trotz der limitierten Aussagekraft aufgrund der geringen Fallzahl postulierten *Andrew* et al., daß gewisse kognitive Funktionseinbußen nach koronarchirurgischen Operationen eindeutig nicht dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine

zuzuschreiben seien. Potentiell negative Anästhetikaeffekte seien ursächlich denkbar.

In dem Gedächtnisexperiment der vorliegenden Arbeit sank die Leistung aller koronarchirurgischen Patienten im expliziten Erinnern postoperativ ab. Ein signifikanter Gruppenunterschied ließ sich in der expliziten freien Erinnerungsleistung zwischen den beiden Patientengruppen nachweisen, die zur Narkoseführung entweder Isofluran oder Midazolam erhalten hatten. Nach Narkoseführung mit Midazolam hatten die Patienten erst signifikant später extubiert werden können, wobei die ausschließlich an klinischen Kriterien orientierte Extubation durch den diensthabenden Herzchirurgen erfolgt war, der über das Randomisierungsschema der Studie nicht informiert war. *Cheng et al.* (126) haben koronarchirurgische Patienten nach Frühextubation, die 1 - 6 Stunden postoperativ stattfand, und nach konventioneller Extubationszeit von 12 - 22 Stunden untersucht. Bei den Patienten, die zur Frühextubation vorgesehen waren, wurde nach Prämedikation mit Lorazepam intra- und postoperativ auf die Gabe von Benzodiazepinen verzichtet, wohingegen die Patienten der anderen Gruppe zusätzlich zur Narkoseführung mit Isofluran und Fentanyl sowohl intra- als auch postoperativ Midazolam erhalten hatten. Im Mini-Mental State Test, einem Screeningtest kognitiver Funktionen, fanden *Cheng et al.* 48 Stunden postoperativ keinen signifikanten Gruppenunterschied. Auch *Dumas et al.* (127) konnten in der neuropsychologischen Untersuchung nach 5 Tagen keinen Unterschied im Testergebnis nachweisen zwischen den Patienten, die nach im Mittel 3,5 Stunden extubiert worden waren, und den erst nach 10 Stunden postoperativ extubierten Patienten, mit Ausnahme eines besseren Ergebnisses der früher Extubierten in einem Test der visuellen Aufmerksamkeit. Diese Studienergebnisse legen nahe, daß der unterschiedliche Zeitpunkt der Extubation, der in den zitierten Studien noch deutlicher divergierte als in der vorliegenden Arbeit, eher geringen Einfluß auf das postoperative neuropsychologische Testergebnis hatte. In den weiteren dokumentierten intraoperativen Parametern wie der Dauer der Operation, der Dauer der extrakorporalen Zirkulation und der niedrigsten Temperatur während extrakorporalem Bypass gab es in der aktuellen Untersuchung keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Die Dauer der extrakorporalen Zirkulation war von vielen Untersuchern als Risikofaktor für zerebrale Komplikationen evaluiert worden. In einer Arbeit von *Kilminster et al.* (90) korrelierte die Bypasszeit, die im Mittel 85 Minuten (SD 38 Minuten) betrug, mit der postoperativen Gedächtnisleistung. Unterschiede im Management des Säure-Basen-Haushalts zugunsten der alpha-stat Methode hatten in einer Studie von *Murkin et al.* (51) einen signifikanten Einfluß auf das neuropsychologische Testergebnis nur bei den Patienten, die länger als 90 Minuten während extrakorporaler Zirkulation operiert worden waren. In der aktuellen Untersuchung wiesen bei nicht signifikant unterschiedlicher Bypassdauer diejenigen Patienten, die zur Narkoseführung Midazolam erhalten hatten,

im Vergleich zu den Patienten, deren Narkose mit Isofluran geführt worden war, im expliziten Erinnern an einzelne Wörter der zuvor präsentierten Originalwortliste ein signifikant schlechteres Ergebnis auf. In der retroaktiven Interferenzanfälligkeit hingegen ergab sich kein signifikanter Gruppenunterschied, obwohl zu erwarten gewesen wäre, daß sich in dieser durch das zusätzliche Lernen von Wörtern erschwerten Erinnerungsaufgabe Unterschiede eher deutlicher demarkierten. So waren beispielsweise in der von *Kilminster et al.* (90) untersuchten Patientengruppe kognitive Defizite 6 Wochen postoperativ nur in Gedächtnisaufgaben noch nachweisbar, die proaktive Interferenzanfälligkeit prüften. In Analogie zur retroaktiven Interferenz erzeugt das zusätzliche Lernen von Items vor dem Lernen der Originalliste Vergessen und erschwert Erinnern im Sinn sogenannter proaktiver Interferenz. Eine hohe retroaktive Interferenzanfälligkeit bestand in den beiden koronarchirurgischen Gruppen der aktuellen Untersuchung bereits präoperativ, d. h. die Patienten erinnerten sich nach den zusätzlich gelernten Wortlisten nur noch an weniger als 50% der initial gelernten Worte. Diese niedrigen präoperativen Ausgangswerte verhinderten möglicherweise eine ausgeprägtere postoperative Verschlechterung im Sinn eines sogenannten Bodeneffekts. *Newman* hat auf dieses statistische Problem der "floor effects" hingewiesen (128), wonach sich Patienten mit einem niedrigeren präoperativen Testergebnis weniger deutlich verschlechtern können als Patienten mit einem höheren Ausgangswert. In der impliziten Gedächtnisleistung fand ohne signifikanten Unterschied zwischen beiden Gruppen wenig Veränderung zwischen prä- und postoperativem Ergebnis statt.

In der Positronen-Emissions-Tomographie konnte gezeigt werden, daß Midazolam eine Reduktion des regionalen Blutflusses in den Gehirnarealen induziert, in denen neuronale Netzwerke lokalisiert sind, die insbesondere in Gedächtnisprozesse involviert sind (129). Es ist erwiesen, daß Benzodiazepine innerhalb der Gedächtnisorganisationsstrukturen insbesondere das explizite Langzeitgedächtnis für episodische Inhalte beeinträchtigen (56, 57). Der Begriff "Gedächtnis" des allgemeinen Sprachgebrauchs meint im wissenschaftlichen Sinn das Langzeitgedächtnis im Gegensatz zum sogenannten Kurzzeitgedächtnis, das als eine Art Arbeitsspeicher für etwa 10 bis 20 Sekunden fungieren soll, mit Kapazität für beispielsweise eine Telefonnummer. Weite Akzeptanz findet heute die Unterscheidung des Langzeitgedächtnisses in explizites oder deklaratives und implizites oder nicht deklaratives Gedächtnis, die sich auf den Zugangsweg, nämlich bewußt im expliziten und nicht bewußt im impliziten Gedächtnis bezieht. Innerhalb des expliziten Gedächtnisses unterscheidet man das episodische und das semantische Gedächtnis (130, 131). Benzodiazepine beeinflussen insbesondere das episodische Gedächtnis, also die Fähigkeit neue, d. h. nach der Medikamenteneinnahme erlebte, Sequenzen von Ereignissen zu erinnern im Sinn einer antegraden Amnesie. Obwohl ausgeprägt, beeinträchtigt diese

Klinische Anästhesie

Form der Gedächtnisstörung betroffene Patienten subjektiv oft nur wenig, da eine gute Orientierung im Leben offenbar auch über das semantische und das implizite Gedächtnis möglich ist. Die amnestische Wirkdauer der Benzodiazepine läßt sich durch pharmakokinetische Kenngrößen nicht hinreichend erklären. *Homer* beschrieb für Diazepam mit einer langen Eliminationshalbwertszeit (30 - 100 Stunden) eine relativ kurze amnestische Wirksamkeit im Gegensatz zu einer lang anhaltenden amnestischen Wirkkomponente nach Triazolam, dessen Eliminationshalbwertszeit mit nur 2 - 4 Stunden angegeben wird (132). Und *Ghoneim* et al. (56) berichteten über Einzelfälle einer nach Midazolam länger als nach Diazepam andauernden Amnesie. *Rasmussen* et al. (133) konnten zwischen Plasmakonzentrationen von Diazepam bzw. Desmethyldiazepam und frühen postoperativen kognitiven Funktionsstörungen älterer Patienten nach nicht kardiochirurgischen Operationen keine Korrelation nachweisen. Auch *Drantz* et al. wiesen darauf hin (67), daß die Messung der Halbwertszeit von Benzodiazepinen nicht sehr hilfreich sei und oft eine erhebliche Diskrepanz zwischen Plasmakonzentrationen und klinischem Effekt bestehe (134). In der aktuellen Untersuchung war bei allen Patienten die Narkoseführung durch Fentanylbolusgaben supplementiert worden. Die Interaktion zwischen Midazolam und Opioiden im Sinn einer Wirkungsverstärkung betraf in einer Untersuchung von *Persson* et al. (69) die sedierende Wirkkomponente, nicht jedoch amnestische Effekte. In der aktuellen Studie lagen sowohl die Plasmakonzentrationen von Midazolam als auch die seines aktiven Hauptmetaboliten 1-Hydroxymidazolam zum Zeitpunkt der neuropsychologischen Untersuchung am 4. postoperativen Tag bei allen Patienten unterhalb der Nachweisgrenze von 30 - 40 ng/ml. Nach oraler Prämedikation mit Dikaliumchlorazepat waren zu diesem postoperativen Zeitpunkt in beiden koronarchirurgischen Gruppen Desmethyldiazepamplasmakonzentrationen von im Mittel > 150 ng/ml meßbar. Benzodiazepine wurden in nahezu allen Studien, die kognitive Funktionen im Kontext kardiochirurgischer Operationen unter den verschiedensten Gesichtspunkten untersucht haben, sowohl zur Prämedikation, Narkoseeinleitung und Narkosefortführung verwendet. Trotz ihrer bekannten amnestischen Wirksamkeit wurde ihr Einfluß auf postoperative kognitive Funktionsstörungen bislang nicht untersucht. Das aktuelle Ergebnis impliziert eine Rolle der Benzodiazepine als potentiell konfundierende Variable insbesondere während früh postoperativer Evaluation von Gedächtnisfunktionen ohne Korrelation zu gemessenen Benzodiazepin-Plasmakonzentrationen.

Ein zentraler Wirkmechanismus sowohl von Benzodiazepinen als auch von Inhalationsanästhetika wird in der Interaktion mit dem inhibitorischen GABA_A-Rezeptor-Ionenkanalsystem gesehen (135). Von den benzodiazepinsensitiven GABA_A-Rezeptorsubtypen $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\alpha 3$ und $\alpha 5$ soll die amnestische Wirksamkeit über $\alpha 1$ -Rezeptoren vermittelt werden, die insbesondere im Kortex und im Thalamus lokalisiert sind (136).

So können aus der Interaktion mit verschiedenen Rezeptorsubtypen Unterschiede im zentralen Wirkprofil von Anästhetika resultieren, die darüberhinaus nach Interaktion mit dem Rezeptor unterschiedliche Entladungsmuster kortikaler Neurone induzieren. So fand *Antkowiak* (137) für Diazepam eine reduzierte Anzahl von Aktionspotentialen pro burst bei unveränderter Burstfrequenz, wohingegen volatile Anästhetika in seiner Untersuchung an neokortikalem Gewebe der Ratte zu einer Reduktion der Burstfrequenz führten. Neben der Interaktion mit dem inhibitorischen GABA_A-Rezeptor-Ionenkanalsystem und dem cholinergen Neurotransmittersystem konnte für Inhalationsanästhetika an in vitro-Versuchen an zerebrokortikalen Synapsen gezeigt werden, daß sie die Freisetzung des exzitatorischen Neurotransmitters Glutamat während Hypoxie und Anoxie hemmen (138, 139). Die exzessive Freisetzung von Glutamat u.a. am NMDA-Rezeptor soll in die Infarktgenese bei zerebralen Ischämien involviert sein. Der für Inhalationsanästhetika in einem tierexperimentellen zerebralen Ischämiemodell nachgewiesene zerebroprotektive Effekt wurde lange Zeit einer Suppression der Metabolisierung und somit einer Ökonomisierung des Gleichgewichts zwischen zerebraler metabolischer Aktivität und reduziertem Blutfluß zugeschrieben. Nach neuerer Erkenntnis jedoch läßt sich durch dieses pathophysiologische Modell allein die zerebroprotektive Wirkung von Anästhetika nicht erklären und komplexe pharmakologische Mechanismen sind wahrscheinlich (140 - 143). Eine zerebroprotektive Wirksamkeit der Inhalationsanästhetika durch ihren hemmenden Effekt auf die extrasynaptische Glutamatfreisetzung in der ischämischen Penumbra wurde diskutiert. *Engelhard* et al. (144) fanden an einem zerebralen Ischämiemodell der Ratte nach Narkoseführung mit Isofluran und Desfluran ein besseres neurologisches Ergebnis und signifikant niedrigere Plasmakonzentrationen von Adrenalin und Noradrenalin während zerebraler Ischämie im Vergleich zur Narkoseführung mit Fentanyl und Lachgas. Für zentrale Katecholamine ist nachgewiesen, daß sie über eine Modulation von NMDA-Rezeptoren neuroexzitatorische Prozesse beeinflussen. Basierend auf Erkenntnissen aus tierexperimentellen Ischämie-modellen und in der Annahme, während extrakorporaler Zirkulation ereigneten sich zerebrale Ischämien, haben *Arrowsmith* et al. erstmals bei koronarchirurgischen Patienten den NMDA-Rezeptorantagonisten Remacemid eingesetzt (145). Nach perioperativer Gabe von Remacemid zeigten die Patienten der Verumgruppe in der neuropsychologischen Untersuchung nach 8 Wochen im Vergleich zu einer Placebogruppe signifikant häufiger eine Verbesserung ihres Testergebnisses und seltener schwerwiegende Defizite. In der aktuellen Arbeit könnte das bessere Ergebnis der koronarchirurgischen Patientengruppe in der expliziten Gedächtnisaufgabe nach Isofluranarkose einen gewissen Hinweis auf eine mögliche Zerebroprotektion durch Inhalationsanästhetika unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation geben. Bereits 1986 hatten *Nussmeier* et al. für

Thiopental in burst-suppression-Dosierung bei kardiochirurgischen Patienten eine neuroprotektive Wirksamkeit nachweisen können (146). Dieser Effekt von Thiopental, dessen zentrale Wirkung wie die der Benzodiazepine überwiegend durch Interaktion mit dem GABA_A-Rezeptor-Ionenkanalsystem erklärt wird, konnte in nachfolgenden Studien jedoch nicht wiederholt werden. Auch nach Narkoseführung mit Propofol konnte trotz burst-suppression-Dosierung bei 225 Patienten während Herzklappenoperationen in der neuropsychologischen Untersuchung weder nach einer Woche noch nach 3 Monaten ein Unterschied zu den Patienten gefunden werden, die kein Propofol erhalten hatten (140). Diese Ergebnisse bestätigten, daß eine Suppression des zerebralen Metabolismus per se nicht zerebroprotektiv wirkt. Jüngst konnten *Mitchell et al.* durch die perioperative Gabe von Lidocain bei 55 Patienten nach Herzklappenoperationen einen gewissen zerebroprotektiven Effekt erzielen (147). Lidocain bremst möglicherweise die ischämiebedingte Kaskade u. a. durch eine Reduktion der Freisetzung exzitatorischer Neurotransmitter wie Glutamat und verhindert einen exzessiven Anstieg der intrazellulären Calciumionenkonzentration (148). Da aber der statistische Vergleich mit der Placebogruppe einen signifikanten Unterschied nur bei einem bestimmten zugrundegelegten Definitionskriterium für das kognitive Defizit erbrachte, urteilte *Butterworth* in einem begleitenden Kommentar, daß eine generelle Empfehlung zur prophylaktischen Lidocaingabe derzeit noch nicht ausgesprochen werden könne.

"Bewegen wir uns eigentlich vorwärts im pathophysiologischen Verständnis für zerebrale Funktionsstörungen nach herzchirurgischen Operationen und in der Entwicklung präventiver oder therapeutischer Strategien?" fragte *Ricksten* in einer im Februar 2000 publizierten Übersichtsarbeit (11) und gab die Antwort "Ja, aber nicht schnell genug".

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, daß pharmakologische Unterschiede in der Narkoseführung die Gedächtnisleistung koronarchirurgischer Patienten in der frühen postoperativen Phase beeinflussen können. Das Ergebnis impliziert eine potentielle Beeinträchtigung durch Midazolam und/oder einen zerebroprotektiven Effekt von Isofluran.

4.2.4 Postoperative Gedächtnisfunktionen: kardiochirurgische vs gefäßchirurgische Patienten

Trotz des großen Forschungsinteresses an kognitiven Funktionsstörungen nach herzchirurgischen Operationen gibt es relativ wenig Studien, die in die Untersuchung eine nicht kardiochirurgische operative Vergleichsgruppe miteinbezogen haben.

Shaw et al. haben in einer der umfangreichsten Studien (149) neurologische und neuropsychologische Funktionen koronarchirurgischer und gefäßchirurgischer Patienten, die sich einem peripheren Eingriff an den Gefäßen der unteren Extremität unterziehen mußten, vergleichend untersucht. Postoperative kognitive Funktionseinbußen traten signifikant häufiger in der koronarchirurgischen Patientengruppe auf. Die

Autoren interpretierten dieses Ergebnis als Folge der schädigenden Einflüsse der extrakorporalen Zirkulation. Leichte Funktionsstörungen, definiert als eine postoperative Verschlechterung des individuellen Testergebnisses um > 1 SD des präoperativen Gruppenergebnisses in 1 - 2 Testaufgaben, waren 7 Tage nach der Operation bei 55% der koronarchirurgischen Patienten nachweisbar, jedoch immerhin auch bei 31% der gefäßchirurgischen Patienten. Bei den nicht kardiochirurgischen Patienten vermuteten die Autoren unspezifische Faktoren als ursächlich für die Verschlechterung, z.B. allgemeine Müdigkeit, Depression oder mangelnde Motivation in der postoperativen Phase. Mittelgradige und schwere kognitive Störungen betrafen nur die kardiochirurgischen Patienten. Auch *Hammeke et al.* (50) haben das neuropsychologische Testergebnis einer koronarchirurgischen Patientengruppe mit dem gefäßchirurgischer Patienten verglichen. Zehn Tage postoperativ ließ sich kein signifikanter Gruppenunterschied nachweisen. Jedoch hatten die Patienten einer nicht operativen Vergleichsgruppe nach 10 Tagen konservativer Therapie ihrer koronaren Herzerkrankung ihr Testergebnis signifikant verbessert gegenüber der koronarchirurgischen Patientengruppe. Die Autoren folgerten, daß Patienten mit atherosklerotischen Krankheitsprozessen in der frühen Phase nach nicht nur herzchirurgischen Operationen gefährdet seien. Sie stellten die Frage, ob dieses statistisch nicht signifikant unterschiedliche Ergebnis zwischen koronarchirurgischen und gefäßchirurgischen Patienten als Folge der gleichen oder unterschiedlicher pathomechanistischer Ursachen zu interpretieren sei.

Einige Untersucher haben in die nicht kardiochirurgische operative Vergleichsgruppe Patienten sowohl nach größeren Gefäßoperationen an der Bauchaorta und der unteren Extremität als auch nach extrakardialen thorakalen Operationen eingeschlossen. Der statistische Gruppenvergleich mit dem neuropsychologischen Testergebnis der koronarchirurgischen Patienten fiel unterschiedlich aus. *Smith* (53), *Treasure* (52) und *Vingerhoets et al.* (2) konnten in ihren Untersuchungen keine signifikanten Unterschiede nachweisen. Eine Woche nach der Operation waren bei 45 - 73% der koronarchirurgischen Patienten und bei 40 - 58% der Patienten der Vergleichsgruppe kognitive Funktionsdefizite nachweisbar. Diese Untersucher hatten entsprechend der häufig angewandten Praxis ein Defizit definiert als eine Abweichung des individuellen postoperativen Testergebnisses um > 1 SD vom präoperativen Gruppenergebnis. *Murkin et al.* (51) hingegen fanden in ihrer vergleichenden Untersuchung einen statistisch signifikanten Gruppenunterschied. In der koronarchirurgischen Gruppe waren nach 7 Tagen 79% der Patienten beeinträchtigt gegenüber 56% der Patienten der operativen Vergleichsgruppe. Ein postoperatives Defizit des individuellen Patienten war definiert worden als ein Ergebnis, das um > 2 SD von den Werten einer nicht hospitalisierten Probandengruppe abwich, die im gleichen Zeitintervall untersucht worden war. *Mahanna et al.* haben für 232 koronarchirurgische Patienten Inzidenz-

Klinische Anästhesie

raten postoperativ nachweisbarer Funktionsstörungen von 15 - 66% errechnet nur in Abhängigkeit von zugrundegelegten Definitionskriterien des kognitiven Defizits (6). In der vorliegenden Arbeit wurde ein varianzanalytischer Mittelwertsvergleich durchgeführt, der die möglicherweise willkürliche Definition eines Defizits erübrigt, allerdings Funktionseinbußen einzelner Patienten bei verbessertem Testergebnis anderer Patienten der Gruppe nivellieren kann. *Browne* et al. haben auf ein spezielles statistisches Problem hingewiesen (150), das perioperative kognitive Funktionsuntersuchungen betreffen kann. Für 120 koronarchirurgische Patienten konnten sie nachweisen, daß diejenigen mit einem sehr guten präoperativen Testergebnis sich postoperativ häufiger verschlechterten, wohingegen die Patienten mit einem weniger guten präoperativen Ergebnis sich eher verbesserten. Das Phänomen "regression toward the mean" bewirke (151, 152), daß sowohl besonders gute als auch besonders schlechte Ergebnisse bei Meßwiederholungen die Tendenz aufwiesen, sich dem Mittelwert anzunähern. Eine Veränderung des postoperativen im Vergleich zum präoperativ erhobenen Meßwert könne daher bei Patienten mit einem extremen präoperativen Ergebnis, einem besonders guten oder besonders schlechten, eher ein Ausdruck dieses Phänomens sein, als eine wirkliche Veränderung anzeigen. Gegen präoperative Testwiederholungen, die einen realistischeren, da gemittelten Ausgangswert ergeben könnten, sprechen aber u.a. die Zumutbarkeit für den Patienten sowie das Problem von Übungseffekten bei Wiederholung derselben Testaufgaben. Da sich "regression toward the mean" insbesondere dann auswirke, wenn in der Einzelfallanalyse statistisch ausgewertet werde, wieviele Patienten sich verschlechterten oder verbesserten, empfehlen die Autoren, um dem Phänomen Rechnung zu tragen, das statistische Verfahren des Gruppenmittelwertvergleichs, dem in der aktuellen Arbeit entsprochen wurde. In jedem Fall müssen also methodische Unterschiede bei der Interpretation von Ergebnissen statistischer Berechnungen berücksichtigt werden (153). Jenseits ihres statistisch signifikanten Gruppenunterschieds zu Ungunsten der koronarchirurgischen Patienten betonten daher *Murkin* et al. die hohe Inzidenz (56%) kognitiver Funktionsstörungen auch in der nicht kardiochirurgischen operativen Patientengruppe. Der sowohl bei koronarchirurgischen als auch bei gefäßchirurgischen Patienten zugrunde liegende atherosklerotische Krankheitsprozeß exponiere beide Patientengruppen möglicherweise für ein höheres Risiko zerebrovaskulärer Komplikationen nach Maßnahmen wie z.B. Analgosedierung oder Intensivtherapie, die mit größeren operativen Eingriffen verbunden seien.

In der aktuellen Untersuchung waren postoperativ sowohl gefäßchirurgische als auch koronarchirurgische Patienten von Funktionseinbußen ihrer Gedächtnisleistung betroffen. In der expliziten Erinnerungsleistung des Gedächtnisexperimentes wiesen die gefäßchirurgischen Patienten am 4. postoperativen Tag ein schlechteres Ergebnis auf als zum präoperativen Untersuchungszeitpunkt. Der Vergleich mit den

koronarchirurgischen Patienten der Gruppe 1 zeigte keinen signifikanten Gruppenunterschied nach Narkoseführung mit Isofluran und Fentanyl in beiden Gruppen. Retroaktive Interferenzmechanismen betreffen die postoperative Gedächtnisleistung beider Patientengruppen. Dieses Ergebnis bestätigte, daß kognitive Funktionsstörungen auch Patienten nach nicht herzchirurgischen Operationen betreffen. Als wahrscheinliche Ursachen der nach nicht kardiochirurgischen Eingriffen insbesondere bei älteren Patienten beobachteten kognitiven Funktionsstörungen wurden unspezifische Einflußgrößen vermutet (83, 85), z.B. Schmerzen, Schlafentzug und allgemeine Inaktivität während postoperativer Bettruhe, Faktoren, die allerdings auch herzchirurgische Patienten betreffen können. Das Lebensalter, das in der aktuellen Studie für alle Patienten im Mittel zwischen 60 und 65 Jahren betrug, wurde sowohl für herzchirurgische als auch für nicht herzchirurgische Patienten als Risikofaktor für postoperative kognitive Funktionsstörungen evaluiert. Über eine mögliche ursächliche Interaktion zwischen der bereits durch den normalen Alterungsprozeß beeinträchtigten zentralen cholinergen Neurotransmission und eines inhibitorischen Effekts von Anästhetika, insbesondere von Inhalationsanästhetika, am nikotinergen Rezeptor, wurden Spekulationen geäußert (48). Gesicherte Erkenntnisse über einen Zusammenhang zwischen der Wirkung von Anästhetika auf das cholinerge Neurotransmittersystem und postoperative kognitive Defizite gibt es allerdings nicht. Pharmakologische Unterschiede in der Narkoseführung fanden bislang im Hinblick auf postoperative neuropsychologische Funktionsstörungen auch nach nicht herzchirurgischen Operationen wenig Beachtung (154). So waren beispielsweise in der von *Moller* et al. publizierten Multicenterstudie (33) den teilnehmenden Institutionen keinerlei Auflagen bezüglich der Auswahl der anzuwendenden Anästhetika gemacht worden. In der Mehrzahl der Studien, die die Auswirkungen von Allgemeinanästhesie- und Regionalanästhesieverfahren auf kognitive Funktionen vergleichend untersucht haben und meist keinen Gruppenunterschied nachweisen konnten, erhielten die Patienten der Regionalanästhesiegruppe eine adjuvante systemische Gabe von Benzodiazepinen. So haben auch in der von *Dahn* et al. jüngst veröffentlichten Arbeit (84) sowohl die Patienten der Allgemeinanästhesie- als auch die der Regionalanästhesiegruppe eine orale Prämedikation mit Midazolam erhalten, den in Regionalanästhesie operierten Patienten wurde intraoperativ Midazolam intravenös appliziert. Bis zum letzten Untersuchungszeitpunkt am 3. postoperativen Tag blieben die Patienten beider Gruppen in der verbalen Merkfähigkeit und der Lesegeschwindigkeit beeinträchtigt. Einen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen fanden die Autoren nicht. Auch in der aktuellen Arbeit hatten sowohl die herzchirurgischen als auch die gefäßchirurgischen Patienten zur Prämedikation Dikaliumchlorazepat erhalten. Am 4. postoperativen Tag wurden in beiden Gruppen Desmethyldiazepam-Plasmakonzentrationen > 150 ng/ml gemessen. Im Rahmen eines

vermutlich multifaktoriellen pathophysiologischen Geschehens könnten so eine Reihe potenziell konfundierender Variabler, u.a. die Auswahl der Anästhetika, das postoperative neuropsychologische Testergebnis sowohl der herzchirurgischen als auch der gefäßchirurgischen Patienten beeinflusst haben. Zur Beantwortung der Frage, ob es ausschließlich auf den Einsatz der Herz-Lungen-Maschine zurückzuführende signifikante Unterschiede zwischen herzchirurgischen und nicht herzchirurgischen Patienten gibt, sind Studien mit weit größerer Fallzahl erforderlich. Die Power des statistischen Testverfahrens, potenziell vorhandene Unterschiede aufzudecken, war in der vorliegenden Arbeit gering. In der entsprechenden Literatur wurden Angaben zu dieser statistisch relevanten Größe nahezu nie gemacht. Viele Fragen sind offen (155). *Rasmussen* et al. (156) haben jüngst bei Patienten nach Endarterektomie der A. carotis und bei einer Vergleichsgruppe nach Resektion eines Bauch-aortenaneurysmas u. a. die Serumkonzentrationen von Protein S-100 β gemessen. Überraschenderweise fanden sie postoperativ, nach 12, 24, 36 und 48 Stunden gemessen, eine signifikante Erhöhung dieses Proteins gegenüber dem präoperativen Ausgangswert nur in der Gruppe der an der Bauch-aorta operierten Patienten. Die Autoren untersuchen derzeit einen möglichen Zusammenhang mit kognitiven Funktionsstörungen nach peripheren gefäßchirurgischen Operationen.

Entscheidend scheint die Bestätigung durch das Ergebnis der vorliegenden Arbeit, daß postoperative kognitive Funktionseinbußen nicht nur herzchirurgische Patienten nach dem Einsatz der Herz-Lungen-Maschine betreffen. In der frühen postoperativen Phase waren koronarchirurgische und gefäßchirurgische Patienten in vergleichbarem Ausmaß in ihrer Gedächtnisleistung beeinträchtigt.

4.2.5 Postoperative Selbstbeurteilung der kognitiven Kompetenz

Den in der aktuellen Untersuchung 2 Monate nach dem stationären Aufenthalt versandten Fragebogen zur postoperativen Selbsteinschätzung der kognitiven Kompetenz haben 90% aller Patienten beantwortet. Dieser hohe Prozentsatz mag u. a. durch den subjektiv empfundenen Leidensdruck begründet gewesen sein. Sowohl die koronarchirurgischen als auch die gefäßchirurgischen Patienten beurteilten 2 Monate postoperativ ihre kognitiven Fähigkeiten als signifikant schlechter im Vergleich zur präoperativen Einschätzung ihres Leistungsvermögens (157). Obwohl subjektives Erleben und in neuropsychologischen Testaufgaben erfaßbare Leistung oft nicht korrelieren, ein Mißverhältnis, das *Fassolt* et al. (42) u. a. durch die Diskrepanz zwischen Alltags- und Testsituation zu begründen versuchten, entspricht die Auswertung des Cognitive Failures Questionnaire der aktuellen Untersuchung objektiven Testergebnissen, die sowohl nach herzchirurgischen als auch nach nicht herzchirurgischen Operationen über Monate anhaltende kognitive Defizite nachgewiesen haben (1, 33, 34). Die von *Arrowsmith* gestellte Frage (158) nach dem erstre-

benswerteren postoperativen Ergebnis, dem des Patienten ohne meßbare Beeinträchtigung mit subjektiven Klagen oder dem des subjektiv beschwerdefreien Patient ohne Wahrnehmung für seine meßbare Beeinträchtigung, mag akademisch sein. Postoperative kognitive Defizite sind subtile Funktionsstörungen, die mittels spezieller aufwendiger Testverfahren nachgewiesen werden. Die praktische Relevanz dieser in neuropsychologischen Testaufgaben erfaßten kognitiven Funktionsstörungen wurde von einigen Untersuchern in Frage gestellt. *Shaw* et al. (149) konnten allerdings bei 38% von 235 koronarchirurgischen Patienten, die sich postoperativ im neuropsychologischen Testergebnis verschlechtert hatten, klinische Symptome einer intellektuellen Beeinträchtigung nachweisen, und 10% dieser Patienten waren offensichtlich nicht in der Lage, ihre alltäglichen Aufgaben während des postoperativen stationären Aufenthalts zu bewältigen. Auch in der aktuellen Untersuchung, in der späte postoperative kognitive Störungen nicht objektiviert worden waren, können trotz komplexer sozialer und ökonomischer Zusammenhänge (128) 50% nach 2 Monaten noch nicht wieder ins Berufsleben zurückgekehrter Patienten ein relevantes und anhaltendes kognitives Problem anzeigen sowohl für Patienten nach herzchirurgischen als auch für Patienten nach gefäßchirurgischen Operationen.

5. Zusammenfassung

Die Inzidenz neuropsychologischer Funktionsstörungen wird mit bis zu 80% innerhalb der ersten 2 postoperativen Wochen angegeben. Bei bis zu einem Drittel der Patienten persistieren sie länger als einen Monat postoperativ, zählen zu den Komplikationen nach herzchirurgischen Operationen, die die Lebensqualität der Patienten negativ beeinflussen können. Beeinträchtigungen der Gedächtnisleistung werden am häufigsten beschrieben. Die Ursachen sind ganz überwiegend im Management der extrakorporalen Zirkulation und in operativen Techniken gesucht worden, bislang ohne eindeutiges Ergebnis.

In der vorliegenden Arbeit wurden die Auswirkungen zweier unterschiedlicher Allgemeinanästhesieverfahren auf frühe postoperative Gedächtnisfunktionen bei 52 Patienten im Alter von 50 bis 75 Jahren nach elektiver aortokoronarer Bypassoperation untersucht sowie die Gedächtnisleistung bei 26 Patienten einer nicht kardiologischen Vergleichsgruppe, die sich einem peripheren gefäßchirurgischen Eingriff ohne den Einsatz extrakorporaler Bypassverfahren unterzogen. Die herzchirurgischen Patienten wurden randomisiert in 2 gleich große Gruppen eingeteilt, die zur Narkoseführung entweder das Inhalationsanästhetikum Isofluran oder das Benzodiazepinderivat Midazolam jeweils in Kombination mit Fentanyl erhielten. Bei den gefäßchirurgischen Patienten wurde die Narkose mit Isofluran und Fentanyl geführt.

In der 1 - 2 Tage präoperativ durchgeführten Evaluation zeigten sich weder hinsichtlich demographischer Parameter, der emotionalen Ausgangssituation, noch

Klinische Anästhesie

hinsichtlich der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsfähigkeit sowie der verbalen Gedächtnisleistung signifikante Unterschiede zwischen den Patientengruppen. Auch in der Selbstbeurteilung ihrer kognitiven Fähigkeiten ergaben sich keine Gruppenunterschiede. Zur differenzierten Beurteilung von Gedächtnisprozessen wurde ein in Zusammenarbeit mit dem Lehrstuhl für Psychologie II der Universität Regensburg entwickeltes Gedächtnisexperiment angewandt, das sowohl die explizite und die implizite Gedächtnisleistung sowie deren retroaktive Interferenzanfälligkeit prüft. In der statistischen Analyse dieses Experiments ließ sich präoperativ ebenfalls kein signifikanter Haupteffekt des Faktors Gruppenzugehörigkeit nachweisen, sodaß die Ausgangsbedingungen für alle Patienten als vergleichbar anzusehen waren.

In der neuropsychologischen Untersuchung am 4. postoperativen Tag wurden alle Patienten erneut nach ihrer momentanen Befindlichkeit und ihrem Angstzustand befragt. Ihre Gedächtnisleistung wurde mit einer Parallelform des Gedächtnisexperimentes geprüft. Ein Patient aus der "Midazolam"-Gruppe und 2 gefäßchirurgische Patienten konnten an der Nachuntersuchung nicht teilnehmen. Die statistische Auswertung basierte demzufolge auf den an 24 Patienten in jeder Gruppe erhobenen Daten. Ihre augenblickliche Befindlichkeit beurteilten alle Patienten als unverändert gegenüber dem präoperativen Zustand; die Angstwerte der koronarchirurgischen Patienten nahmen geringfügig ab, die gefäßchirurgischen Patienten beurteilten ihre momentane Angst als unverändert. Im expliziten freien Erinnern an einzelne Wörter einer zuvor präsentierten kategorisierten Wortliste sank die Leistung aller Patienten postoperativ ab. Die kardiochirurgischen Patienten, die zur Narkoseführung Midazolam erhalten hatten, wiesen dabei im Vergleich mit den koronarchirurgischen Patienten, deren Narkose mit Isofluran geführt worden war, ein signifikant schlechteres Testergebnis auf. Zwischen den herzchirurgischen Patienten, die Isofluran erhalten hatten, und den gefäßchirurgischen Patienten, deren Narkose ebenfalls mit Isofluran aufrechterhalten worden war, ergab sich hingegen kein Unterschied. In der impliziten Gedächtnisleistung zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede. Sowohl das explizite als auch das implizite Gedächtnis aller Patienten war von retroaktiven Interferenzeffekten betroffen. Weder in der Dauer der Operation noch in der Dauer der extrakorporalen Zirkulation gab es Unterschiede zwischen den beiden koronarchirurgischen Gruppen, die "Midazolam"-Patienten konnten allerdings erst signifikant später extubiert werden. Das signifikant schlechtere Ergebnis in der expliziten Erinnerungsleistung der "Midazolam"-Patienten verglichen mit dem der Patienten nach Isoflurannarkose hat gezeigt, daß pharmakologische Unterschiede in der Narkoseführung die Gedächtnisleistung koronarchirurgischer Patienten in der frühen postoperativen Phase beeinflussen. Eine potenzielle Beeinträchtigung durch Midazolam und/oder eine zerebroprotektive Wirkung von Isofluran unter den Bedingungen der extrakorporalen Zirkulation kann diskutiert werden.

Da auch die gefäßchirurgischen Patienten nach vergleichbarer Narkoseführung wie die koronarchirurgischen "Isofluran"-Patienten von Funktionseinbußen betroffen waren, tragen offensichtlich nicht nur spezifisch bei herzchirurgischen Operationen wirksam werdende Faktoren, insbesondere der Einfluß der extrakorporalen Zirkulation, zu postoperativen kognitiven Funktionsdefiziten bei.

2 Monate postoperativ wurden alle Patienten noch einmal um eine Selbstbeurteilung ihrer kognitiven Fähigkeiten gebeten. Etwa 90% der Patienten antworteten. Zwischen den Gruppen fand sich kein Unterschied, jedoch hatten die Patienten in ihrer Selbsteinschätzung das präoperative Niveau ihrer kognitiven Fähigkeiten noch nicht wieder erreicht.

Summary: The incidence of neuropsychological malfunctions occurring within the first 2 weeks after surgery is indicated with rates of maximally 80%. In a third of the patients, they persist for more than a month. These types of dysfunctions belong to the complications arising after cardiac surgery that can have a negative influence on the patient's quality of life. Memory impairment is the most frequently described postoperative malfunction. In most cases, management of extracorporeal circulation and surgical techniques have been assumed as potential causes, but no definite result could be obtained by respective investigations yet.

The present article describes the influence of two different kinds of general anaesthesia on early postoperative brain function in 52 patients aged 50 to 75 years who underwent elective aortocoronary bypass surgery and in a comparative group of 26 patients who underwent peripheral vascular surgery without extracorporeal bypass. The cardiac surgery patients were divided into 2 randomised groups of the same size. Anaesthesia was maintained by fentanyl administration, either in combination with the inhalational anaesthetic isoflurane (group 1) or with midazolam (group 2). The vascular surgery patients received fentanyl and isoflurane (group 3) for anaesthesia.

The evaluation performed 1 - 2 days before surgery did not reveal any significant differences between the groups in terms of attention, concentration, memory, and verbal memory. Neither did the patients' self-assessment of their cognitive abilities show any specific group-related differences. In order to make a differentiated judgement of memory processes, a memory experiment, which was developed in cooperation with the Faculty of Psychology II of the University of Regensburg, was applied to test explicit and implicit memory as well as the susceptibility to retroactive interference. As no significant effect of the kind of operation and/or the kind of anaesthesia could be determined by statistical analysis of this experiment, the initial preoperative condition was considered to be similar in all patients.

In the neuropsychological examination on the fourth postoperative day, all patients were interviewed again about their current state of well-being and anxiety.

Memory testing was performed in a manner analogous to that used in the preoperative memory experiment. One patient of group 2 and 2 patients of group 3 could not participate in the follow-up examination, so that the statistical evaluation is based upon the data obtained from 24 patients in each group. Compared with the preoperative state, the patients assessed their present state of health as unchanged. However, a minor decrease in anxiety was reported by the patients of group 1 and 2, whereas the patients of group 3 did not notice any alteration in their state of anxiety. In all patients, the postoperative ability to freely memorize single words from a categorized list of terms presented to them before surgery was found to be decreased. While there was no difference to be found between the patients of group 1 and 3, the patients of group 2 obtained significantly worse results in this explicit memory test than the patients of group 1. No significant differences could be determined between the three groups with regard to implicit memory abilities. In all patients, both explicit and implicit memory was influenced by the effects of retroactive interference. Comparison of the two groups of coronary surgery patients did not reveal any differences in the length of the operation and the length of the extracorporeal circulation either; however, it took a significantly longer time until the "midazolam"-patients could be extubated. The significantly worse results obtained in the explicit memory test by the "midazolam"-patients compared to the patients who received isoflurane show that the different drugs administered for anaesthesia maintenance also have a different influence on the cognitive abilities of coronary surgery patients in the early postoperative period. A possible impairment by midazolam and/or a cerebroprotective effect of isoflurane in operations involving extracorporeal circulation may therefore be discussed. Since the vascular surgery patients of group 3 were similarly affected by cognitive dysfunction after anaesthesia as the patients of group 1, it appears that postoperative impairment of cognitive function cannot be solely attributed to influencing factors specifically related to cardiac surgery, especially not only to the influence of extracorporeal circulation.

All of the patients were asked once more for a self-assessment of their cognitive abilities 2 months after their operation. About 90% of the patients responded. No differences were found between the groups. According to their own assessment, however, the patients had not yet regained the preoperative level of their cognitive abilities.

Schlüsselwörter: Kardiochirurgische Eingriffe/Gefäßchirurgische Eingriffe – Anästhetika – Gedächtnis – Gedächtnisstörungen – Postoperative Komplikationen – Isofluran – Midazolam – Fentanyl

Key words: Cardiovascular Surgical Procedures – Anaesthetics – Memory – Memory Disorders – Postoperative Complications – Isoflurane – Midazolam – Fentanyl.

Literatur

1. Borowicz LM, Goldsborough MA, Selnes OA et al. Neuropsychologic change after cardiac surgery: a critical review. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10:105-112
2. Vingerhoets G, Van Nooten G, Vermassen F et al. Short-term and long-term neuropsychological consequences of cardiac surgery with extracorporeal circulation. *European Journal of Cardio-thoracic Surgery* 1997; 11:424-431
3. Robinson M, Blumenthal JA, Burker EJ et al. Coronary artery bypass grafting and cognitive function: a review. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation* 1990; 10:180-189
4. McKhann GM, Goldsborough MA, Borowicz LM et al. Cognitive outcome after coronary artery bypass: a one-year prospective study. *Annals of Thoracic Surgery* 1997; 63:510-515
5. Gill R, Murkin JM. Neuropsychologic dysfunction after cardiac surgery: what is the problem? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10:91-98
6. Mahanna EP, Blumenthal JA, White WD et al. Defining neuropsychological dysfunction after coronary artery bypass grafting. *Annals of Thoracic Surgery* 1996; 61:1342-1347
7. Stump DA. Selection and clinical significance of neuropsychologic tests. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59:1340-1344
8. Blumenthal JA, Mahanna EP, Madden DJ et al. Methodological issues in the assessment of neuropsychological function after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59:1345-1350
9. Roach GW, Kanchuger M, Mora Mangano C et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. *The New England Journal of Medicine* 1996; 335:1857-1863
10. Alston RP, Souter MJ. Cerebral sequelae of cardiac surgery. *Current Opinion in Critical Care* 2000; 6:92-97
11. Ricksten SE. Cerebral dysfunction after cardiac surgery – are we moving forward? *Current Opinion in Anaesthesiology* 2000; 13:15-19
12. Newman S. The incidence and nature of neuropsychological morbidity following cardiac surgery. *Perfusion* 1989; 4:93-100
13. Engelhardt W, Dierks T, Pause M et al. Early cerebral functional outcome after coronary artery bypass surgery using different acid-base management during hypothermic cardiopulmonary bypass. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996; 40:457-465
14. Walzer TA, Wallech CW, Starkstein SE et al. Neuropsychologische Defizite in der frühen postoperativen Phase nach kardiochirurgischen Eingriffen – ein Vergleich zwischen Patienten mit Klappenersatz- und Bypass-Operationen. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 1998; 9: 123-132
15. Tufo HM, Ostfeld AM, Shekelle R. Central nervous system dysfunction following open-heart surgery. *JAMA* 1970; 212:1333-1340
16. Shallice T, Fletcher P, Frith CD et al. Brain regions associated with acquisition and retrieval of verbal episodic memory. *Nature* 1994; 368:633-635
17. Mills SA. Risk factors for cerebral injury and cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59:1296-1299
18. Murkin JM. Anesthesia, the brain, and cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery* 1993; 56:1461-1463
19. Murkin JM. Etiology and incidence of brain dysfunction after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13 Suppl 1:12-17
20. Jakobs A, Neveling M, Horst M et al. Alterations of neuropsychological function and cerebral glucose metabolism after cardiac surgery are not related only to intraoperative microembolic events. *Stroke* 1998; 29:660-667
21. Barbut D, Yao FS, Hager DN et al. Comparison of

Klinische Anästhesie

- transcranial Doppler ultrasonography and transesophageal echocardiography to monitor emboli during coronary artery bypass surgery. *Stroke* 1996; 27:87-90
22. *Hammon JW, Stump DA, Kon ND et al.* Risk factors and solutions for the development of neurobehavioral changes after coronary artery bypass grafting. *Annals of Thoracic Surgery* 1997; 63:1613-1618
23. *Pugsley W, Klinger L, Paschalis C et al.* The impact of microemboli during cardiopulmonary bypass on neuropsychological functioning. *Stroke* 1994; 25:1393-1399
24. *Mitzel HC, Bunegin L, Albin MS.* Neuropsychological change and aeric emboli. *Anesthesiology* 1992; 77:A187
25. *O'Brien DJ, Bauer RM, Yarandi H et al.* Patient memory before and after cardiac operations. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1992; 104:1116-1124
26. *Korttila KT.* Post-anaesthetic psychomotor and cognitive function. *European Journal of Anaesthesiology* 1995; 12 Suppl 10:43-46
27. *Rasmussen LS, Moller JT.* Cognitive dysfunction after anaesthesia. *Current Anaesthesia and Critical Care* 1998; 9:307-311
28. *Loscar M, Allhoff T, Ott E et al.* Aufwachverhalten und kognitive Funktion nach Desfluran oder Isofluran. *Anaesthesist* 1996; 45:140-145
29. *Nathanson MH, Fredman B, Smith I et al.* Sevoflurane versus desflurane for outpatient anesthesia: a comparison of maintenance and recovery profiles. *Anesthesia and Analgesia* 1995; 81:1186-1190
30. *Blobner M, Schneck HJ, Felber AR et al.* Vergleichende Untersuchungen in der Aufwachphase. *Anaesthesist* 1994; 43: 573-581
31. *Larsen B, Seitz A, Larsen R.* Recovery of cognitive function after remifentani-propofol anesthesia: a comparison with desflurane and sevoflurane anesthesia. *Anesthesia and Analgesia* 2000; 90:168-174
32. *Jones MJT.* The influence of anesthetic methods on mental function. *Acta Chirurgica Scandinavica* 1988; 550 Suppl: 169-176
33. *Moller JT, Cluitmans P, Rasmussen LS et al.* Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly: ISPOCD1 study. *The Lancet* 1998; 351:857-861
34. *Williams-Russo P, Sharrock NE, Mattis S et al.* Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. *JAMA* 1995; 274:44-50
35. *Asbjorn J, Jakobsen BW, Pilegaard HK et al.* Mental function in elderly men after surgery during epidural analgesia. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1989; 33:369-373
36. *Ghoneim MM, Hinrichs JV, O'Hara MW et al.* Comparison of psychological and cognitive functions after general or regional anesthesia. *Anesthesiology* 1988; 69:507-515
37. *Karhunen U, Jönn G.* A comparison of memory function following local and general anaesthesia for extraction of senile cataract. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1982; 26:291-296
38. *Nielson WR, Gelb AW, Casey JE et al.* Long-term cognitive and social sequelae of general versus regional anesthesia during arthroplasty in the elderly. *Anesthesiology* 1990; 73:1103-1109
39. *Chung F, Meier R, Lautenschlager E et al.* General or spinal anesthesia: which is better in the elderly. *Anesthesiology* 1987; 67:422-427
40. *Chung FF, Chung A, Meier RH et al.* Comparison of perioperative mental function after general anaesthesia and spinal anaesthesia with intravenous sedation. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1989; 36:382-387
41. *Campbell DNC, Lim M, Muir MK et al.* A prospective randomised study of local versus general anaesthesia for cataract surgery. *Anaesthesia* 1993; 48:422-428
42. *Fassolt A, Meier U, Trüllinger E.* Konzentrations- und Gedächtnisstörungen in der postoperativen Spätphase. *Anaesthesist* 1986; 35:299-305
43. *Meier U, Trüllinger E, Stoll F et al.* Zur Frage der postoperativen Konzentrations- und Gedächtnisstörungen bei chirurgischen Patienten. *Schweizerische Zeitschrift für Psychologie* 1986; 45:103-118
44. *Jones MJT, Piggott SE, Vaughan RS et al.* Cognitive and functional competence after anaesthesia in patients aged over 60: controlled trial of general and regional anaesthesia for elective hip or knee replacement. *British Medical Journal* 1990; 300:1683-1687
45. *Crul BJP, Hulstijn W, Burger IC.* Influence of the type of anaesthesia on postoperative subjective physical well-being and mental function in elderly patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1992; 36:615-620
46. *Muravchick S.* Immediate and long-term nervous system effects of anesthesia in elderly patients. *Clinics in Anaesthesiology* 1986; 4:1035-1045
47. *Moller JT, Svernlid I, Johannessen NW.* Perioperative monitoring with pulse oximetry and late postoperative cognitive dysfunction. *British Journal of Anaesthesia* 1993; 71:340-347
48. *Perry E.* Cholinergic mechanisms and cognitive decline. *European Journal of Anaesthesiology* 1998; 15:768-773
49. *Murkin JM.* The role of CPB management in neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59:1308-1311
50. *Hammeke TA, Hastings JE.* Neuropsychologic alterations after cardiac operation. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1988; 96:326-331
51. *Murkin JM, Martzke JS, Buchan AM et al.* A randomized study of the influence of perfusion technique and ph management strategy in 316 patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995; 110:349-362
52. *Treasure T, Smith PLC, Newman S et al.* Impairment of cerebral function following cardiac and other major surgery. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 1989; 3:216-221
53. *Smith PLC, Treasure T, Newman S et al.* Cerebral consequences of cardiopulmonary bypass. *The Lancet* 1986; 12:823-825
54. *Townes BD, Bashein G, Hornbein TF et al.* Neurobehavioral outcomes in cardiac operations. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1989; 98:774-782
55. *Patey R, Alston RP.* Anaesthesia during cardiopulmonary bypass: a United Kingdom and Ireland survey. *Journal of Cardiothoracic Anesthesia* 1990; 4 Suppl:26
56. *Ghoneim MM, Mewaldt SP.* Benzodiazepines and human memory: a review. *Anesthesiology* 1990; 72:926-938
57. *Barbee JG.* Memory, benzodiazepines, and anxiety: integration of theoretical and clinical perspectives. *Journal of Clinical Psychiatry* 1993; 54 Suppl:86-97
58. *Heyer EJ, Adams DC, Solomon RA et al.* Neuropsychometric changes in patients after carotid endarterectomy. *Stroke* 1998; 29:1110-1115
59. *Rak A.* Der Einfluß von Alter und Hirnschädigung auf die Interferenzanfälligkeit von expliziten und impliziten Gedächtnisleistungen. Roderer Verlag, Regensburg 1996
60. *Wechsler D.* Wechsler Memory Scale – revised. The Psychological Corporation Hartcourt Brace Jovanovich, 1987
61. *v. Zerssen D, Koeller DM.* Die Befindlichkeitsskala. Weinheim, Beltz Testgesellschaft, 1976
62. *Spielberger CD, Porsuch RL, Luschene RE.* Manual for the State-Trait Anxiety Inventory. Palo Alto, CA; Consulting Psychologist Press, 1970
63. *Laux L, Glanzmann P, Schaffner P, Spielberger CD.* Das State-Trait-Angstinventar. Weinheim, Beltz Testgesellschaft, 1981

64. *Lehrl S, Merz J, Burkard G et al.* Mehrfachwahl-Wortschatz-Intelligenztest MWT-A. Erlangen, perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft, 1991
65. *Broadbent DE, Cooper PF, FitzGerald P et al.* The cognitive failures questionnaire (CFQ) and its correlates. *British Journal of Clinical Psychology* 1982; 21:1-16
66. *Greenblatt DJ, Divoll MK, Soong MH et al.* Desmethyldiazepam pharmacokinetics: studies following intravenous and oral desmethyldiazepam, oral clorazepate, and intravenous diazepam. *Journal of Clinical Pharmacology* 1988; 28:853-859
67. *Drautz M, Feucht A, Heuser D.* Vergleichende Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Dikaliumchlorazepat und Flunitrazepam zur oralen Prämedikation. *Anaesthesist* 1991; 40:651-660
68. *Marquort H.* Prämedikation, Handbuch zur Pharmakologie und Praxis. Georg Thieme Verlag 1995; 4.1.:15-42
69. *Persson MP, Nilsson A, Hartvig P.* Relation of sedation and amnesia to plasma concentrations of midazolam in surgical patients. *Clinical pharmacology and therapeutics* 1988; 43:324-331
70. *Kleine TO, Hackler R, Naumann-Haak C.* Bestimmung von trizyklischen Antidepressiva und Benzodiazepinen im Blutserum. *Psychopharmakontherapie* 1995; 1:23-25
71. *Colin P, Sirois G.* High-performance liquid chromatography determination of dipotassium clorazepate and its major metabolite nordiazepam in plasma. *Journal of Chromatography* 1983; 273:367-377
72. *Norusis MJ.* SPSS for Windows, Advanced Statistics. Release 6.0; 1993
73. *Backhaus K, Erichson B, Plinke W et al.* Multivariate Analysemethoden. Springer-Verlag, 1986; 56-89
74. *Lerman J.* Study design in clinical research: sample size estimation and power analysis. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1996; 43:184-191
75. *Coker LH, Stump DA, Rogers AT et al.* Pre-existing cerebrovascular disease increases the risk of neurologic deficit after coronary artery bypass graft (CABG) surgery. *Anesthesiology* 1992; 77:A185
76. *Baird DL, Murkin JM, Lee DL.* Neurologic findings in coronary artery bypass patients: perioperative or preexisting? *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1997; 11:694-698
77. *Toner I, Taylor KM, Newman S et al.* Cerebral functional changes following cardiac surgery: neuropsychological and EEG assessment. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 1998; 13:13-20
78. *Kuroda Y, Uchimoto R, Kaieda R et al.* Central nervous system complications after cardiac surgery: a comparison between coronary artery bypass grafting and valve surgery. *Anesthesia and Analgesia* 1993; 76:222-227
79. *Jones EL, Weintraub WS, Craver JM et al.* Coronary bypass surgery: is the operation different today? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1991; 101:108-115
80. *Taylor KM.* Central nervous system effects of cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery* 1998; 66 Suppl:20-24
81. *Nussmeier NA.* Neuropsychiatric complications of cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1994; 8 Suppl 1:13-18
82. *Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA et al.* Effect of aging on cerebral autoregulation during cardiopulmonary bypass. *Circulation* 1994; 90:243-249
83. *Dijkstra JB, Houx PJ, Jolles J.* Cognition after major surgery in the elderly: test performance and complaints. *British Journal of Anaesthesia* 1999; 82:867-874
84. *Dahn J, Möltner A, Wöhrle C et al.* Anästhesie bei geriatrischen Patienten, die Bedeutung physiologischer Variablen für die kognitive Leistungsfähigkeit geriatrischer Patienten nach Regional- oder Allgemeinanästhesie. *Anaesthesist* 1999; 48:379-386
85. *Dodds C, Allison J.* Postoperative cognitive deficit in the elderly surgical patient. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81:449-462
86. *Schell RM, Kern FH, Greeley WJ et al.* Cerebral blood flow and metabolism during cardiopulmonary bypass. *Anesthesia and Analgesia* 1993; 76:849-865
87. *Murkin JM, Farrar JK, Tweed A et al.* Cerebral autoregulation and flow/metabolism coupling during cardiopulmonary bypass: the influence of PaCO₂. *Anesthesia and Analgesia* 1987; 66:825-832
88. *Selnes OA, Goldsborough MA, Borowicz LM et al.* Determinants of cognitive change after coronary artery bypass surgery: a multifactorial problem. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67:1669-1676
89. *Newman MF, Croughwell ND, Blumenthal JA et al.* Predictors of cognitive decline after cardiac operation. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59:1326-1330
90. *Kilminster S, Treasure T, McMillan T et al.* Neuropsychological change and S-100 protein release in 130 unselected patients undergoing cardiac surgery. *Stroke* 1999; 30:1869-1874
91. *Tzabar Y, Asbury AJ, Millar K.* Cognitive failures after general anaesthesia for day-case surgery 1996; 76:194-197
92. *Rabbitt P, Abson V.* "Lost and found": some logical and methodological limitations of self-report questionnaires as tools to study cognitive ageing. *British Journal of Psychology* 1990; 81:1-16
93. *Newman SP.* Analysis and interpretation of neuropsychologic tests in cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59:1351-1355
94. *Rosenberg J, Wildschiodtz G, Pedersen MH et al.* Late postoperative nocturnal episodic hypoxaemia and associated sleep pattern. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 72:145-150
95. *Rosenberg-Adamsen S, Kehlet H, Dodds C et al.* Postoperative sleep disturbances: mechanisms and clinical implications. *British Journal of Anaesthesia* 1996; 76:552-559
96. *Knill RL, Rose EA, Berko SL.* Idiopathic postoperative delirium in the elderly. *Canadian Journal of Anaesthesia* 1989; 36Suppl:90
97. *Limburg M, Wijdicks EFM, Li H.* Ischemic stroke after surgical procedures. *Neurology* 1998; 50:895-901
98. *O'Keefe ST, Chonchubhair AN.* Postoperative delirium in the elderly. *British Journal of Anaesthesia* 1994; 73:673-687
99. *Kaneko T, Takahashi S, Naka T et al.* Postoperative delirium following gastrointestinal surgery in elderly patients. *Surgery Today* 1997; 27:107-111
100. *Knill RL, Moote CA, Rose EA et al.* Marked hypoxemia after gastroplasty due to disorders of breathing in REM sleep. *Anesthesiology* 1987; 67:A552
101. *McKhann GM, Borowicz LM, Goldsborough MA et al.* Depression and cognitive decline after coronary artery bypass grafting. *The Lancet* 1997; 349:1282-1284
102. *Stump DA, Jones TJJ, Rorie KD.* Neuropsychologic monitoring and outcomes in cardiovascular surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13:600-613
103. *Plourde G, Leduc AS, Morin JE et al.* Temperature during cardiopulmonary bypass for coronary artery operations does not influence postoperative cognitive function: a prospective, randomized trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997; 114:123-128
104. *McLean RF, Wong BI.* Normothermic versus hypothermic cardiopulmonary bypass: central nervous system outcomes. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10:45-53
105. *Regragui I, Birdi I, Izzat MB et al.* The effects of cardio-

Klinische Anästhesie

- pulmonary bypass temperature on neuropsychologic outcome after coronary artery operations: a prospective randomized trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996;112:1036-1045
106. *Mora CT, Henson MB, Weintraub WS et al.* The effect of temperature management during cardiopulmonary bypass on neurologic and neuropsychologic outcomes in patients undergoing coronary revascularization. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996; 112:514-522
107. *Heyer EJ, Adams DC, Delphin E et al.* Cerebral dysfunction after coronary artery bypass grafting done with mild or moderate hypothermia. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997; 114:270-277
108. *Wong BI, McLean RF, Naylor CD et al.* Central-nervous-system dysfunction after warm or hypothermic cardiopulmonary bypass. *The Lancet* 1992; 339:1383-1384
109. *Brooker RF, Brown WR, Moody DM et al.* Cardiectomy suction: a major source of brain lipid emboli during cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery* 1998; 65:1651-1655
110. *Harrison MJG.* Neurologic complications of coronary artery bypass grafting: diffuse or focal ischemia? *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59:1356-1358
111. *Blauth CI.* Macroemboli and microemboli during cardiopulmonary bypass. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59:1300-1303
112. *Stump DA, Rogers AT, Hammon JW et al.* Cerebral emboli and cognitive outcome after cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1996; 10:113-119.
113. *Grocott HP, Croughwell ND, Amory DW et al.* Cerebral emboli and serum S100 β during cardiac operations. *Annals of Thoracic Surgery* 1998; 65:1645-1650
114. *Taggart DP, Bhattacharya K, Meston N et al.* Serum S-100 protein concentration after cardiac surgery: a randomized trial of arterial line filtration. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery* 1996; 11:645-649
115. *Sylvirivis S, Levi C, Matalanis G et al.* Pattern and significance of cerebral microemboli during coronary artery bypass grafting. *Annals of Thoracic Surgery* 1998; 66:1674-1678
116. *Jönsson H, Johnsson P, Alling C et al.* Significance of serum S100 release after coronary artery bypass grafting. *Annals of Thoracic Surgery* 1998; 65:1639-1644
117. *Rasmussen LS, Christiansen M, Hansen PB.* Do blood levels of neuron-specific enolase and S-100 protein reflect cognitive dysfunction after coronary artery bypass? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1999; 43:495-500
118. *Trivedi U, Davies C, Roxburgh J et al.* Cerebral embolization is reduced with use of the stab technique for aortic cannulation compared with the side-clamp technique. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1997; 113:215-216
119. *Grigore AM, Grocott HP.* Pro: Epiaortic scanning is routinely necessary for cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2000; 14:87-90
120. *Ostrowski JW, Kanchuger MS.* Con: Epiaortic scanning is not routinely necessary for cardiac surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2000; 14:91-94
121. *Braekken SK, Russell D, Brucher R.* Cerebral microembolic signals during cardiopulmonary bypass surgery. *Stroke* 1997; 28:1988-1992
122. *Nussmeier NA, Fish KJ.* Neuropsychological dysfunction after cardiopulmonary bypass: a comparison of two institutions. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1991; 5:584-588
123. *Souter MJ, Andrews PJD, Alston RP.* Jugular venous desaturation following cardiac surgery. *British Journal of Anaesthesia* 1998; 81:239-241
124. *Taggart DP, Browne SM, Halligan PW et al.* Is cardiopulmonary bypass still the cause of cognitive dysfunction after cardiac operations? *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999; 118:414-421
125. *Andrew MJ, Baker RA, Kneebone AC et al.* Neuropsychological dysfunction after minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *Annals of Thoracic Surgery* 1998; 66:1611-1617
126. *Cheng CH, Karski J, Peniston C et al.* Morbidity outcome in early versus conventional tracheal extubation after coronary artery bypass grafting: a prospective randomized controlled trial. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1996; 112: 755-754
127. *Dumas A, Dupuis GH, Searle N et al.* Early versus late extubation after coronary artery bypass grafting: effects on cognitive function. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 1999; 13:130-135
128. *Newman S.* Neuropsychological and psychological changes (Chapter 4) in *Cardiac surgery and the brain*. Smith P, Taylor K. Hodder and Stoughton, 1993
129. *Veselis RA, Reinsel RA, Beattie BJ et al.* Midazolam changes cerebral blood flow in discrete brain regions. *Anesthesiology* 1997; 87:1106-1117
130. *Frackowiak RSJ, Friston KJ et al.* Human memory systems (Chapter 15) in *Human brain function*. Academic Press, 1997
131. *Danion JM, Weingartner H, File SE et al.* Pharmacology of human memory and cognition: illustrations from the effects of benzodiazepines and cholinergic drugs. *Journal of Psychopharmacology* 1993; 7:371-377
132. *Hommer DW.* Benzodiazepines: Cognitive and Psychomotor Effects (Chapter 7) in *Benzodiazepines in clinical practice: risks and benefits*. Roy-Byrne PR, Cowley DS. American Psychiatric Press, 1991
133. *Rasmussen LS, Steentoft A, Rasmussen H et al.* Blood levels of benzodiazepines do not correlate with early post-operative cognitive dysfunction. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1997; 41 suppl:P73
134. *Cowley DS, Roy-Byrne PR, Greenblatt DJ.* Benzodiazepines: pharmacokinetics and pharmacodynamics (Chapter 2) in *Benzodiazepines in clinical practice: risks and benefits*. Roy-Byrne PR, Cowley DS. American Psychiatric Press, 1991
135. *Miao N, Frazer MJ, Lynch C.* Volatile Anesthetics depress Ca^{2+} transients and glutamate release in isolated cerebral synaptosomes. *Anesthesiology* 1995; 83:593-603
136. *Rudolph U, Crestani F, Benke D et al.* Benzodiazepine actions mediated by specific γ -aminobutyric acidA receptor subtypes. *Nature* 1999; 401:796-800
137. *Antkowiak B.* Different actions of general anesthetics on the firing patterns of neocortical neurons mediated by the GABAA receptor. *Anesthesiology* 1999; 91:500-511
138. *MacIver MB, Mikulec AA, Amagasu SM et al.* Volatile anesthetics depress glutamate transmission via presynaptic actions. *Anesthesiology* 1996; 85:823-843
139. *Bickler PE, Buck LT, Feiner JR.* Volatile and intravenous anesthetics decrease glutamate release from cortical brain slices during anoxia 1995; 83:1233-1240
140. *Roach GW, Newman MF, Murkin JM et al.* Ineffectiveness of burst suppression therapy in mitigating perioperative cerebrovascular dysfunction. *Anesthesiology* 1999; 90:1255-1264
141. *Newman MF, Croughwell ND, White WD et al.* Pharmacologic electroencephalographic suppression during cardiopulmonary bypass: a comparison of thiopental and isoflurane. *Anesthesia and Analgesia* 1998; 86:246-251
142. *Todd MM, Warner DS.* A comfortable hypothesis reevaluated. *Anesthesiology* 1992; 76:161-164
143. *Hindman BJ, Todd MM.* Improving neurologic outcome after cardiac surgery. *Anesthesiology* 1999; 90:1243-1247
144. *Engelhard K, Werner C, Reeker W et al.* Desflurane and

isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *British Journal of Anesthesia* 1999; 83:415-421

145. *Arrowsmith JE, Harrison MJG, Newman SP et al.* Neuroprotection of the brain during cardiopulmonary bypass. *Stroke* 1998; 29:2357-2362

146. *Nussmeier NA, Arlund C, Slogoff S.* Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 1986; 64:165-170

147. *Mitchell SJ, Pellett O, Gorman DF.* Cerebral protection by lidocaine during cardiac operations. *Annals of Thoracic Surgery* 1999; 67:1117-1124

148. *Liu K, Adachi N, Yanase H et al.* Lidocaine suppresses the anoxic depolarization and reduces the increase in the intracellular Ca^{2+} concentration in gerbil hippocampal neurons. *Anesthesiology* 1997; 87:1470-1478

149. *Shaw PJ, Bates D, Carlidge NEF et al.* Neurologic and neuropsychological morbidity following major surgery: comparison of coronary artery bypass and peripheral vascular surgery. *Stroke* 1987; 18:700-707

150. *Browne SM, Halligan PW, Wade DT et al.* Cognitive performance after cardiac operation: implications of regression toward the mean. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1999; 117:481-485

151. *Bland JM, Altman DG.* Regression towards the mean. *British Medical Journal* 1994; 308:499

152. *Bland JM, Altman DG.* Some examples of regression towards the mean. *British Medical Journal* 1994; 309:780

153. *Murkin JM, Newman SP, Stump DA et al.* Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery. *Annals of Thoracic Surgery* 1995; 59:1289-1295

154. *Witt WO.* Cognitive effects after epidural vs general anesthesia. *JAMA* 1995; 274:1510

155. *Wolman RL, Nussmeier NA, Aggarwal A et al.* Cerebral injury after cardiac surgery. Identification of a group at extraordinary risk. *Stroke* 1999; 30:514-522

156. *Rasmussen LS, Christiansen M, Johnsen J et al.* Subtle brain damage cannot be detected by measuring neuron-specific enolase and S-100 β protein after carotid endarterectomy. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia* 2000; 14:166-170

157. *Rödiger G, Rak A, Kasprzak P et al.* Evaluation of self-reported failures in cognitive function after cardiac and non-cardiac surgery. *Anaesthesia* 1999; 54:826-830

158. *Arrowsmith JE.* Self reports of postoperative cognitive function. *Anaesthesia* 2000; 55:94-95.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. *Kai Taeger*
Klinik für Anästhesiologie
der Universität Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11
D-93042 Regensburg.

Ausschreibung

Heller-Mager-von-Schrötter-Preis 2002 der GTÜM

Die Gesellschaft für Tauch- und Überdruckmedizin e.V. (GTÜM) vergibt im Jahr 2002 wieder ihren **Heller-Mager-von-Schrötter-Preis** in Höhe von € 2.750,- für die beste Originalarbeit aus dem Fachgebiet der Tauch- und Überdruckmedizin. Die diesjährige Preisverleihung wird anlässlich der 9. Wissenschaftlichen Tagung der GTÜM e.V., die vom 11. bis 13. Oktober in Murnau an der BG-Unfallklinik stattfindet, erfolgen.

Der Vorstand der GTÜM e.V. bittet um Zusendung von Originalarbeiten aus dem Gebiet der Tauch- und Überdruckmedizin in der üblichen Form an das wissenschaftliche Komitee über:

Geschäftsstelle der GTÜM
Frau E. Kurzer
Dunantring 58
D-65936 Frankfurt/Main

Einsendeschluß ist der **31.08. 2002.**