

Aus der Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie
der
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Prof. Dr. med. Johannes Kornhuber

Delir, Apoplex, Tod oder kognitive Beeinträchtigung nach koronarer
Bypassoperation in Abhängigkeit von Anzahl und Art der präoperativ
eingenommenen Medikamente

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
KatrIn Reiß
aus
Schwabach

Gedruckt mit Erlaubnis der
Medizinischen Fakultät der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jürgen Schüttler
Referent: Prof. Dr. med. Johannes Kornhuber
Koreferent: Prof. Dr. med. Markus Weih

Tag der mündlichen Prüfung: 12.10.2012

Inhaltsverzeichnis

1. ZUSAMMENFASSUNG	5
1.1. Deutsche Zusammenfassung	5
1.2. Englische Zusammenfassung	6
2. EINLEITUNG	7
2.1. Das „Durchgangssyndrom“ oder organisches Psychosyndrom/ Delir	8
2.2. Bypassoperationen in Deutschland	14
2.3. Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik, Polypharmazie und unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim alten Patienten.....	16
2.4. Medikamente mit potentiellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das ZNS beim älteren Menschen.....	20
2.5. Hypothese und Ziel der Studie	23
3. MATERIAL UND METHODEN	23
3.1. Die eingenommenen Medikamente	24
3.2. Ablauf der Operation, Anästhesie und hämodynamische Überwachung.....	24
3.3. Blutentnahme und präoperative Tests	25
3.4. Postoperative Tests und Nachbeobachtung.....	26
3.4.1. Depressionsscreening	27
3.4.2. CAGE-Fragebogen.....	27
3.4.3. Barthel-Index.....	27
3.4.4. Wichtige psychologische Tests.....	28
3.5. Vorgehensweise bei der Dokumentation der Daten	34
3.6. Statistik.....	34
4. ERGEBNISSE	35
4.1. Basisdaten.....	35
4.2. Postoperative Komplikationen	37

4.3. Korrelation der Endpunkte mit den präoperativ eingenommenen Medikamenten.....	37
5. DISKUSSION.....	40
5.1. Kritische Auseinandersetzung mit dem Thema	40
5.2. Auswahl der Patienten sowie Ein- und Ausschlusskriterien.....	42
5.3. Neuropsychologische Testverfahren	42
6. FAZIT	43
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	44
8. ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	51
9. ANHANG	52
9.1. Anlagen.....	52
9.2. Tabellenverzeichnis	69
10. DANKSAGUNG	70
11. VERÖFFENTLICHUNGEN	71

1. Zusammenfassung

1.1. Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund. Die Zahl der aortokoronaren Bypassoperationen bei älteren Menschen nimmt zu. Diese Patienten weisen regelmäßig atherosklerotische Veränderungen auf und nehmen häufig eine Vielzahl von Medikamenten ein. Gleichzeitig haben sie eine höhere Wahrscheinlichkeit, postoperative neuropsychiatrische Komplikationen wie Delir, Apoplex oder kognitive Beeinträchtigungen im Verlauf zu entwickeln. In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Einfluss der Anzahl und Art der präoperativ eingenommenen Medikamente sowie der klinischen, genetischen oder metabolischen Faktoren mit möglichem Einfluss auf einen der Endpunkte Delir, Apoplex, Tod oder kognitive Beeinträchtigung nach koronarer Bypassoperation.

Methoden. 98 prospektive Patienten (mittleres Alter 67,9 Jahre, 23 Frauen, 75 Männer) unterzogen sich einer konventionellen, elektiven Bypassoperation. Bei allen Patienten lagen Informationen über die Medikamenteneinnahme, eine Einschätzung des kardiovaskulären Risikoprofils, der EuroSCORE, eine neuropsychologische Testbatterie präoperativ und eine Confusion Assessment Method postoperativ vor. Eine telefonische Nachbefragung um den kognitiven Abbau, Tod oder Pflegebedürftigkeit und den Gesundheitszustand zu beurteilen war bei 90 Patienten nach drei, sechs und 12 Monaten möglich.

Ergebnisse. Die frühe postoperative Mortalität betrug 3,1 % (3 Patienten); 3 Patienten (3,1%) entwickelten einen postoperativen Schlaganfall und 2 weitere Schlaganfälle traten innerhalb der nächsten drei Monate auf. Ein postoperatives Delir lag bei 14 Patienten vor (14,3%). Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen psychotropen Medikamenten und dem unmittelbaren postoperativen Outcome. Die absolute Zahl der präoperativ eingenommenen Medikamente war assoziiert mit den kombinierten Endpunkten Tod, kognitiver Abbau ODER Pflegebedürftigkeit im Follow-up, aber nicht mit der kognitiven Beeinträchtigung alleine.

Schlussfolgerungen. Die absolute Anzahl und Art der Medikamente sind kein unabhängiger Prädiktor der unmittelbaren postoperativen neuropsychiatrischen Komplikationen. Jedoch könnte die absolute Anzahl an Medikamenten ein Surrogatparameter für Tod oder Pflegebedürftigkeit innerhalb eines Jahres nach einer Bypassoperation sein.

1.2. Englische Zusammenfassung

Background. Coronary bypass grafting is more and more performed in elderly, multimedicated atherosclerotic patients. At the same time, these patients carry an increased risk of developing postoperative neuropsychiatric complications like delirium, stroke or cognitive decline on follow-up. In the present study we investigated the relative importance of the number and kind of preoperative medication, clinical, genetic or metabolic factors with possible impact on any of the primary endpoint delirium, stroke and death or cognitive decline after coronary bypass grafting.

Methods. 98 prospective patients (mean age 67.9 years, 23 females, 75 males) underwent conventional elective bypass surgery. All had standardized medication history, cardiovascular risk factor assessment, EuroSCORE and a neuropsychologic battery preoperatively and confusion assessment postoperatively. Telephone follow up was possible on 90 patients after three, six and 12 months, assessing cognitive decline, death or dependency and general health.

Results. Early mortality was 3.1% (3 patients); 3 patients (3.1%) developed postoperative ischemic stroke and 2 further strokes occurred within the next three months. Postoperative delirium occurred in 14 patients (14.3%). Psychotropic drugs were not associated with immediate postoperative outcome. The absolute number of drugs taken preoperatively was associated with the combined endpoint death, cognitive decline OR dependency on follow-up, but not with cognitive decline alone.

Conclusions. Absolute number and kind of drugs taken are no independent predictors of immediate postoperative neuropsychiatric complications. The absolute number of drugs may be a surrogate parameter for death or dependency within one year after bypass surgery.

2. Einleitung

Heutzutage werden immer mehr Bypassoperationen bei älteren Patienten durchgeführt. Gleichzeitig nehmen diese Patienten oft mehrere Medikamente ein, was mit einer ungünstigeren Prognose verbunden sein kann. Studien haben gezeigt, dass zwischen 16 und 21 % der älteren Bevölkerung nicht geeignete Medikamente oder solche mit potentiellen Nebenwirkungen auf das ZNS einnehmen (Curtis L et al., 2004; Weih M et al., 2009; Zhan C et al., 2001). Zum Beispiel können Medikamente mit direktem oder indirektem anticholinergem Effekt oder Anxiolytika, die mit dem cholinergen oder GABAergen System in Wechselwirkung treten, zu kognitiven Störungen oder sogar zum Delir führen. Ältere Patienten haben auf Grund von Veränderungen der Pharmakodynamik und Pharmakokinetik ein erhöhtes Risiko, unerwünschte Nebenwirkungen zu erleiden.

Frühere Studien haben versucht, klinische, metabolische oder genetische Faktoren ausfindig zu machen, die zum Delir oder kognitivem Abbau nach einer Herzoperation führen können (Curtis L et al., 2004; Rudolph J et al., 2009). Die meisten Studien haben sich auf klinische oder kardiovaskuläre Risikofaktoren oder Laborwerte als Prädiktoren für ein Delir konzentriert.

In der vorliegenden Studie haben wir die Auswirkung der präoperativen Medikamente auf das neuropsychologische Outcome nach einer koronaren Bypassoperation untersucht.

2.1. Das „Durchgangssyndrom“ oder organisches Psychosyndrom/ Delir

Laut dem Neuropsychiater Karl Bonhoeffer (1868-1948) sind akute Psychosen fast immer mit einer Trübung des Bewusstseins verbunden. Bereits 1909 beschrieb er, im Rahmen der Erforschung von Folgeschäden von Alkoholismus oder Paralyse, verschiedene Typen von akuten exogenen Reaktionstypen: Delirien, halluzinoseartige Erkrankungen, epileptoforme Erkrankungen (angstvolle Erregung oder affektlose Dämmerzustände), stuporöse Typen und amentielle Zustandsbilder (katatone, halluzinatorische oder dissoziative Bilder). Diese wenigen Typen können eine große Anzahl von unterschiedlichen körperlichen Ursachen haben (z.B. Erkrankungen oder Intoxikationen). Er war der Meinung, dass man aber nicht immer verlässlich zwischen exogen und endogen verursachten Psychosen unterscheiden kann (Arenz D, 2001).

Hans-Heinrich Wieck (1918-1980) war in Erlangen Ordinarius und Direktor der Universitäts-Nervenlinik. Er prägte den Begriff „Durchgangssyndrom“, der in Deutschland heute noch üblich ist. Wieck beschrieb mit Funktionspsychosen vorübergehende psychische Krankheitsbilder, die eine körperliche Ursache haben. „Funktionspsychose“ soll dabei auf die Beeinträchtigung von essentiellen psychiatrischen bzw. kognitiven Funktionen wie Gedächtnis, Wahrnehmung, Antrieb und Denken aufmerksam machen. Er teilte die Funktionspsychosen in die Ausprägungsgrade leichtes (welches oft nicht einmal bemerkt wird), mittleres und schweres „Durchgangssyndrom“ ein und zählte zu den Funktionspsychosen auch Bewusstseinstrübungen, Bewusstlosigkeit und Koma. Der Begriff „Durchgangssyndrom“ meint dabei eine Psychose, die temporär auftritt und eine körperliche Ursache aufweist. Hierbei liegt im Gegensatz zu Bonhoeffer keine Einschränkung des Bewusstseins vor. Dennoch konnten die „Durchgangssyndrome“ laut Wieck fließend in eine Bewusstseinsstörung übergehen. Die Syndrome enthielten Elemente von Halluzinationen, Paranoia (wahnhaft) und Amnesie sowie Affektstörungen.

Für „Funktionspsychosen“ und „Durchgangssyndrome“ gibt es keine eigene Fallnummer in der aktuellen ICD-10-Kodierung. Dies birgt die Gefahr, dass

wichtige klinische Kenntnisse verloren gehen. Funktionspsychosen mit Bewusstseinsstörungen werden unter dem Begriff „Delir“ (F05, nicht durch Alkohol oder sonstige psychotrope Substanzen bedingt) in der ICD-10 kodiert. „Durchgangssyndrome“ ohne Bewusstseinsstörung werden unter „Sonstige psychische Störungen aufgrund einer Schädigung oder Funktionsstörung des Gehirns oder einer körperlichen Krankheit“ (F06) zusammengefasst. Auch hier gibt es keine eigene ICD-Fallnummer (Arenz D, 2001).

Zur Häufigkeit eines „Durchgangssyndroms“ findet man in Krankenhausstatistiken Daten zwischen 50 und 70 %. Es stellt eine unerwünschte Komplikation nach einer Operation, wie z.B. einer Bypassoperation, dar. Das Risiko, nach einer Operation am Herzen eine postoperative Enzephalopathie zu erleiden, beläuft sich auf 7-40%. Vor allem ältere und multimorbide Patienten haben ein hohes Risiko, ein „Durchgangssyndrom“ zu erleiden (McKhann G et al., 2002).

Dieses geht nicht nur mit einer höheren Mortalität und einem längeren Krankenhausaufenthalt einher, sondern hat auch eine vermehrte Inanspruchnahme, z. B. in Form eines Konsils seitens eines Neurologen oder Psychiaters, zur Folge. Weitere Aufwendungen ergeben sich durch eine höhere Belastung des Pflegepersonals, der behandelten Ärzte und auch der Angehörigen. Daraus ergibt sich ein immenser Anstieg der Kosten in der Behandlung des Patienten. Trotz dieser Gründe wurde dem organischen Psychosyndrom lange Zeit zu wenig Aufmerksamkeit geschenkt.

In der Literatur werden unterschiedliche Begriffe für das organische Psychosyndrom verwendet (siehe unten stehende Tabelle).

Tabelle 1: Synonyme für das akute organische Psychosyndrom

Akuter exogener Reaktionstyp nach Bonhoeffer
„Durchgangssyndrom“ oder Funktionspsychose nach Wieck
„HOPS“ (Hirnorganisches Psychosyndrom)
Organisch begründbare Psychosen
Akute Enzephalopathie
Akutes Verwirrtheitssyndrom
Engl. „delirium“ oder „delirant states“

Verschiedene Symptome können Teil eines Delirs sein. Ein Delir tritt meist akut auf und steht oft in Zusammenhang mit einer körperlichen Erkrankung. Man unterscheidet hyperaktive, hypoaktive und gemischte Subtypen. Am häufigsten treten die beiden letztgenannten auf. Bestandteile der hyperaktiven Form können z. B. Unruhe, Schreckhaftigkeit oder Halluzinationen sein. Der Antrieb des Patienten ist gesteigert und es kann zu Aggressionen kommen. Bei der hypoaktiven Form ist eine Schläfrigkeit oder sogar eine Bewusstseinsstörung kennzeichnend. Es liegt oft eine Antriebsminderung, Bewegungsarmut und eine Aufmerksamkeitsstörung vor. Das Denken ist verlangsamt und die Konzentration gestört. Es ist leicht nachzuvollziehen, dass das hypoaktive Delir übersehen werden kann, weil die Symptome auf den ersten Blick wenig auffällig sind (Weih M, Kornhuber J, 2009; Block F et al., 2006).

Als wichtigste Differentialdiagnose des Delirs ist die Demenz zu nennen. Wobei das Delir dadurch gekennzeichnet ist, dass es im Gegensatz zur Demenz akut eintritt und einen fluktuierenden Tagesverlauf hat. Darüber hinaus ist oft ein auslösender Faktor identifizierbar, Halluzinationen sind häufig und die Psychomotorik hyperaktiv oder hypoaktiv. Bei der Demenz hingegen fehlt ein

auslösender Faktor meist, Halluzinationen sind selten und bezüglich der Psychomotorik findet man oft keine Auffälligkeiten (Weih M, Kornhuber J, 2009). Bezüglich der Ätiopathogenese des Delirs gibt es keine einheitliche Meinung. Es ist jedoch wahrscheinlich, dass es zu einer Störung höherer kortikaler Funktionen, des Thalamus und auch der Basalganglien kommt (Inouye S, 2006). Bedeutend sind dabei die folgenden Neurotransmittersysteme: Acetylcholin, Katecholamine (insbesondere Dopamin), GABA und untergeordnet auch Serotonin, Glutamat und Melatonin (Lindsay J et al., 2009).

Neben einer Operation können auch viele weitere Risikofaktoren zu einem Delir führen. Oft kann die jeweilige Ursache des Delirs nicht sicher benannt werden. Bestimmte zugrunde liegende und auslösende Faktoren können zu einem Delir führen. Wichtige endogene Faktoren sind zerebrovaskuläre und neurodegenerative Erkrankungen (v. a. Demenzen). Bedeutende Auslöser stellen eine größere Operation oder Suchterkrankungen dar. Hier gilt die Diagonalenregel, welche besagt, dass ein starker endogener Faktor und ein geringer auslösender Faktor, oder umgekehrt, bereits zu einem Delir führen können (siehe unten stehende Tabelle). Liegt bei einem Patienten z. B. eine zerebrovaskuläre Erkrankung vor, kann es schon bei einer prolongierten Narkose oder der Einnahme von Psychopharmaka zu einem Delir kommen. Falls der Patient z. B. eine Schlafstörung hat (geringer endogener Faktor), sind schwerwiegende auslösende Faktoren (z. B. eine Herz-Kreislauf-Operation oder eine Alkoholsucht) nötig, um ein Delir hervorzurufen.

Es sollten auslösende Faktoren vermieden werden, die nicht unbedingt nötig sind. Dazu können Medikamente gehören, die das Neurotransmittersystem beeinflussen (Weih M, Kornhuber J, 2009).

Tabelle 2: Zugrunde liegende und auslösende Faktoren für ein Delir**(Weih M, Kornhuber J, 2009)**

Zugrunde liegende Faktoren	Auslösende Faktoren
Zerebrovaskuläre Erkrankungen (OR: 8-10)	Größere Operation (v. a. Herz-Kreislauf und Hüftoperationen)
Neurodegenerative Erkrankungen (V. a. Demenzen, M. Parkinson; (OR: 5,2 (CI:4,2-6,3))	Suchterkrankung, v. a. Alkohol
Alter über 80 Jahre (OR: 5)	Drogen, Medikamente und Entzug derselben
Seh- und Hörstörungen (OR: 3-3,3)	Polypharmazie
Multimorbidität/funktionale Beeinträchtigung (OR: 2,5)	Psychopharmaka (Hypnotika, Antipsychotika, Analgetika)
Depression (OR: 1,9 (CI: 1,3-2,6))	Prolongierte Narkose
Männliches Geschlecht (OR: 1,9)	
Delir in Vorgeschichte	
Dehydratation und Malnutrition	
Schlafstörung	

Legende: OR: Odds Ratio; CI: Konfidenzintervall

Im Rahmen einer Bypassoperation haben nicht nur die Narkose selbst, sondern auch andere Faktoren, die in Zusammenhang mit der Narkose stehen, Auswirkungen auf die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines organischen Psychosyndroms. Hier sind zu nennen metabolische Störungen oder Elektrolytstörungen. Weiterhin können Embolien, eine Hypoperfusion während der Operation sowie Arrhythmien und auch Wechselwirkungen zwischen den Medikamenten eine Rolle spielen (Marcantonio E, 1994). Bei postoperativen Patienten in der Herz- und Kreislaufchirurgie hirnnaher Organe liegen meist

mehrere dieser Faktoren kombiniert vor. Die Vermutung, dass ein erhöhter Homocysteinspiegel oder das Vorhandensein des Apo E 4-Genotyps, der einen wichtigen Risikofaktor z.B. bei Alzheimerdemenz darstellt, das Risiko für das Auftreten eines „Durchgangssyndroms“ erhöhen, konnte nicht bestätigt werden (Zoll A et al., 2009).

Man diagnostiziert ein Delir anhand des klinischen Erscheinungsbildes. Oft ist es sinnvoll, weitere Untersuchungen wie die Anamnese hinsichtlich Demenz oder Substanzentzug, das Blutbild mit Hinweisen auf Exsikkose oder Elektrolytentgleisung oder eine Urinuntersuchung bei Verdacht auf Harnwegsinfekt oder Substanzmissbrauch durchzuführen. Auch das EKG (kardiale Ursachen) und das Messen der Temperatur (Sepsis, Entzündung) können zur Klärung der Ursache eines Delirs beitragen. Es ist aber zu beachten, dass man die Diagnose eines Delirs auch stellen kann, wenn die Ursache nicht sicher bekannt ist (Block F et al., 2006).

Typisch für das postoperative Delir ist, dass es am 1. -2. Tag nach der Operation auftritt, am 2.-3. Tag seine stärkste Ausprägung hat und die Symptome danach wieder abnehmen (O'Keeffe S et al., 1997).

Als Spätfolgen nach einem Delir sind vor allem kognitive Einbußen, Verhaltensauffälligkeiten oder affektive Störungen zu nennen. Seltener relevant sind Halluzinationen oder ein Wahn (Haupt M, 2006).

Eine allgemeingültige Leitlinie zur Delirbehandlung liegt momentan nicht vor. Bei psychotischen Symptomen hat sich Haloperidol als sinnvoll erwiesen. Man sollte es nur vorübergehend und in der geringst wirksamen Dosis verabreichen. Dadurch kann man ein malignes neuroleptisches Syndrom oder extrapyramidale Nebenwirkungen meist vermeiden. Um eine QT-Verlängerung zu erkennen, ist eine Überwachung mittels EKG nötig. Benzodiazepine sollten in der Behandlung vermieden werden da sie durch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z. B. Sedierung oder kognitive Störungen) das Delir sogar noch verstärken können.

Neben der pharmakologischen Delirbehandlung sind auch einige nichtpharmakologische Maßnahmen von Bedeutung: Idealerweise sollte die Orientierungsfähigkeit der Patienten z. B. durch einen Wandkalender gefördert werden. Die Patienten sollten Halt finden in einem strukturierten, regelmäßigen

Tagesablauf und es sollte Kontinuität geboten werden, z. B. durch einen seltenen Wechsel des Pflegepersonals (Haupt M, 2006; Weih M, Kornhuber J, 2009).

2.2. Bypassoperationen in Deutschland

Die Koronare Herzkrankheit (KHK) ist in den Industrieländern die häufigste Todesursache, in Deutschland stirbt ein Fünftel der Menschen an den Folgen der KHK. Die Inzidenz der KHK nimmt im Alter zu. Therapeutisch ist neben einer medikamentösen Therapie eine Revaskularisation oft unumgänglich. Diese sollte bei einer 1-Gefäßerkrankung sowie bei ausgewählten Patienten mit einer 2-Gefäß-Erkrankung mittels einer perkutanen transluminären coronaren Angioplastie (PTCA) erfolgen. Bei bestimmten Indikationen wie z. B. einer symptomatischen 3-Gefäßerkrankung mit komplexen Stenosen wird eine Bypassoperation (CABG = coronary artery bypass grafting) empfohlen. Diese kann entweder mit einer Herz-Lungen-Maschine oder ohne deren Einsatz (OPCAB- off-pump coronary artery bypass) erfolgen. Momentan wird in Deutschland standardmäßig die Operation mit Hilfe einer Herz-Lungen-Maschine und einem kardioplegischem Herzstillstand durchgeführt (Herold G, 2009; Ziemer G, 2010).

Im Jahr 1994 wurden ca. 40.000 Bypassoperationen in Deutschland durchgeführt. Die Anzahl stieg auf über 60.000 im Jahr 2000. Im Zeitraum von 2000 bis 2007 wurde ein leichter, kontinuierlicher Rückgang verzeichnet. Im Jahr 2007 betrug die Anzahl der Bypassoperationen ca. 50.000. Der Anteil an Eingriffen ohne Herz-Lungen-Maschine beläuft sich auf ca. 10 %. Die durchschnittliche 30-Tages-Letalität einer Bypassoperation liegt unter 3 %. Im Durchschnitt sind die Patienten 67,4 Jahre alt, wobei 10,8 % der Patienten 80 Jahre oder sogar älter sind (Ziemer G, 2010; Gummert J, 2008).

Infolge der Weiterentwicklung der invasiven Diagnostik werden Bypassoperationen zunehmend bei Patienten über 70 Jahren durchgeführt. Beinahe jeder zweite Patient, der am Herzen operiert wird, ist älter als 70 Jahre.

Wegen der älter werdenden Bevölkerung und dem damit verbundenen Anstieg der Kranken ist zu erwarten, dass die Zahl der Bypassoperationen zumindest auf hohem Niveau bleiben wird. Die über 70-Jährigen gelten jedoch als besonders gefährdet hinsichtlich der perioperativen Morbidität und Mortalität. Eine Studie mit mehr als 300 über 70-jährigen Patienten, die sich einer elektiven Bypassoperation unterzogen, zeigte jedoch, dass Patienten über 70 Jahre im Vergleich zu Jüngeren bei sonst vergleichbaren Risikofaktoren kein erhöhtes Operationsrisiko besitzen. Nach Meinung der Autoren dürfte vor allem die Blutkardioplegie und damit verbunden eine Schonung des Myokards dafür verantwortlich sein (Chaturvedi R, 2010).

Über 80-Jährige, die sich einer erneuten Herzoperation unterziehen, haben ein ähnliches Maß an Lebensqualität und Langzeitüberleben wie die Altersgenossen, bei denen nach einer erstmaligen Operation keine weitere nötig war (Eigel P, 1997; Krane M, 2009).

In einer Studie wurden 127 Patienten untersucht, die über 80 Jahre alt waren und sich einer Herzoperation unterzogen hatten. Bei 65 % der Patienten wurde eine alleinige Bypassoperation durchgeführt, bei weiteren 16 % eine Bypass-OP kombiniert mit einer Klappenrekonstruktion. Es stellte sich heraus, dass die Herzoperation die Lebensqualität und Eigenständigkeit der über 80-Jährigen deutlich verbessert und die Symptome abnahmen (Fruitman D, 1999; Zingone B, 2009).

In einer Untersuchung mit 300 über 80-Jährigen Patienten betrug die 30-Tage-Überlebensrate nach einer Herzoperation 84,3 %. Diejenigen Patienten, die nach Hause entlassen wurden, waren nicht pflegebedürftig und konnten ihre Freizeitaktivitäten weiter verfolgen (Chaturvedi R, 2010).

2.3. Veränderungen der Pharmakokinetik und -dynamik, Polypharmazie und unerwünschte Arzneimittelwirkungen beim alten Patienten

Medikamente stellen einen wichtigen und teilweise sicher vermeidbaren auslösenden Faktor eines Delirs dar. Wegen der oft vorhandenen Multimorbidität der älteren Patienten ist eine Polypharmazie häufig unumgänglich. Die Berliner Altersstudie zeigte für 70-103-Jährige, dass fast 40 % mehr als fünf Medikamente gleichzeitig einnehmen. 35 % der Patienten dieser Altersgruppe haben mehr als fünf verschiedene Krankheiten und 16 % des Kollektivs wurden überbehandelt.

Weiterhin sind auch physiologische Veränderungen im Alter von Bedeutung, die Auswirkungen auf die Pharmakodynamik und Pharmakokinetik der eingenommenen Medikamente haben (Herdegen T et al., 2006; Kratz C et al., 2005).

Obwohl die Altersgruppe der über 60-Jährigen momentan nur einen Bevölkerungsanteil von 26,8 % ausmacht, entfielen auf sie 2008 66 % aller verschriebenen Arzneimittel in Deutschland (Coca V, Nink K, 2009).

Die Bedeutung dieses Sachverhalts wird deutlich, wenn man sich die Prognose des Statistischen Bundesamtes bewusst macht, dass der Anteil der älteren Bevölkerung an der Gesamtbevölkerung weiter steigen wird und man für die Gruppe der über 80-Jährigen einen Anstieg von ca. 4 Millionen auf 10 Millionen Menschen im Jahr 2025 schätzt (Statistisches Bundesamt, 2009).

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen treten im höheren Alter häufiger auf und ungefähr ein Fünftel der Krankenhauseinweisungen der über 65-Jährigen können mit Nebenwirkungen der eingenommenen Medikamente in Verbindung gebracht werden.

Die höhere Anzahl an unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist unter anderem auf eine veränderte Pharmakokinetik im Alter zurückzuführen. Dabei spielen die Absorption, Verteilung und Proteinbindung des Medikamentes eine Rolle. Weiterhin wurden Veränderungen in der Metabolisation und Elimination festgestellt. Daraus ergeben sich andere Arzneimittelkonzentrationen im Körper

und damit verbunden eine höhere Toxizität der Medikamente als bei jüngeren Patienten.

Hinsichtlich der Resorption der meisten Medikamente findet man bei alten Patienten keinen Unterschied im Vergleich zu jüngeren. Bei Pharmaka mit hohem First-Pass-Effekt ist allerdings zu beachten, dass der First-Pass-Effekt im Alter abnimmt und damit der Plasmaspiegel dieser Medikamente ansteigen kann.

Altersbedingte Veränderungen sind eine Abnahme des Gesamtkörperwassers um bis zu 20 %, aber eine Zunahme des Fettanteils um 50-100 %. Mit der Veränderung des Fettanteils ist eine Zunahme des Verteilungsvolumens von lipophilen Medikamenten und damit eine verlängerte Halbwertszeit verbunden. Als Beispiel ist hier Diazepam zu nennen. Bei dieser Art von Medikamenten ist also Vorsicht geboten und oft eine Dosisanpassung notwendig.

Eine starke Reduktion der totalen Clearance (das Plasmavolumen, das pro Zeit von einer bestimmten Substanz befreit wird), also der hepatischen plus der renalen Clearance, im Alter weisen vor allem folgende Medikamente auf: Antidepressiva, Lithium, Benzodiazepine und einige Betablocker. Bei Nichtbeachten dieser Tatsache kann es zu einer gefährlichen Überdosierung kommen.

Infolge einer Verminderung der Nierendurchblutung, glomerulären Filtration und tubulären Sekretion nimmt im Alter auch die renale Clearance ab. Man geht davon aus, dass die Clearance bei über 65-Jährigen um 30- 50 ml/min niedriger ist. Anhand der Kreatinin-Clearance kann für Medikamente, die vor allem über die Niere ausgeschieden werden, die nötige Dosis bei älteren Patienten berechnet werden. Dies ist z. B. der Fall bei Lithium und Digoxin.

Im Hinblick auf die Pharmakodynamik fällt auf, dass es im Alter zu einer Veränderung der Rezeptoren kommt. Hierbei ist erstaunlich, dass sowohl eine Zunahme als auch eine Abnahme der Rezeptorendichte sowie -sensibilisierung möglich ist. Adaptation, Toleranz und Tachyphylaxie stehen hier im Mittelpunkt. Es ist weiterhin zu nennen, dass im Alter die Aktivität des Sympathikus abnimmt. Auch die Regulation der Homöostase verändert sich. Eine Entgleisung der Natriumhomöostase wird durch bestimmte Medikamente wie z. B. Diuretika

noch verstärkt. Folglich kann es zu ausgeprägteren oder paradoxen Nebenwirkungen der Pharmaka kommen.

Aufgrund der veränderten Pharmakodynamik im Alter sind bei Antidepressiva z. B. eine verstärkte Kardiotoxizität oder extrapyramidalmotorische Störungen möglich. Bei Anticholinergika kommen gehäuft Nebenwirkungen wie anticholinerges Delir, Obstipation oder Mundtrockenheit vor.

Die Inzidenz der unerwünschten Arzneimittelwirkungen Stürze und Delir steigt im Alter besonders an und hat eine prognostische Relevanz hinsichtlich Morbidität und Mortalität.

Im Alter treten im Allgemeinen keine anderen Nebenwirkungen auf als bei Jüngeren, jedoch sind diese aber aufgrund von physiologischen und pathologischen Veränderungen oft ausgeprägter.

Weiterhin kann es im Alter vor allem zu folgenden Arzneimittelwirkungen kommen: paradoxe Wirkungen (z. B. bei Benzodiazepinen) treten gehäuft auf. Sowohl eine Zunahme des therapeutischen Fensters (z.B. Clomethiazol) als auch eine Abnahme (z. B. wegen Desensibilisierung des Sympathikus) sind möglich (Wessel K, 2009; Burkhardt H et al., 2007; Benkert O, 2008).

Die Beers-Kriterien liefern wichtige Hinweise darauf, welche Medikamente bei älteren Patienten nur mit besonderer Vorsicht oder gar nicht zu verschreiben sind. Seit 2002 existiert eine aktuelle Version der Empfehlungen. 30 % der Krankenhausaufenthalte älterer Menschen stehen in Zusammenhang mit eingenommenen Medikamenten oder sind das Resultat von Arzneimittelvergiftungen. Mit Hilfe der Beers-Kriterien sollen vermeidbare Folgen von Arzneimiteleinnahe wie Depressionen, Verwirrung, Immobilität, Stürze, Schenkelhalbrüche und Obstipation reduziert werden. 66 Medikamente sind in der aktuellen Version der Beers-Kriterien erwähnt. In der Liste finden sich z. B. trizyklische Antidepressiva wie Amitryptilin oder Doxepin, da sie im Patientenkollektiv der älteren Menschen verstärkt zu anticholinergen und sedierenden Nebenwirkungen führen können. Benzodiazepine wie Diazepam und Lorazepam können, verursacht durch ihre längere Halbwertszeit bei älteren Personen, gefährliche Folgen, wie Stürze und Frakturen haben. Das Antihistaminikum Dipenhydramin ist ebenfalls nicht empfehlenswert, da es bei

älteren Patienten verstärkt zu Verwirrung und Sedierung führen kann (Fick D et al., 2003).

Das Thema der potentiell problematischen Medikamente bei älteren Patienten gewinnt aktuell an Bedeutung. Im Rahmen des Aktionsplans Arzneimitteltherapiesicherheit 2008/2009 des Bundesministeriums für Gesundheit wurde zum ersten Mal eine Liste speziell der für Deutschland relevanten, potentiell inadäquaten Medikamente (PIM) für ältere Patienten erstellt. Internationale Empfehlungen wie die der Beers-Kriterien sind nicht immer auf Deutschland übertragbar, da es je nach Land Unterschiede im Verschreibungsverhalten, der Zulassung der Arzneimittel sowie den Leitlinien zur Therapieempfehlung gibt. Daraus entstand für Deutschland die Liste PRISCUS (lat.: priscus, dt.: altehrwürdig), welche 83 Medikamente beinhaltet. Hierzu wurde die Delphi-Methode verwendet, bei der die Einschätzung von Experten verschiedener Fachrichtungen bezüglich problematischer Medikamente mittels eines Fragebogens ermittelt wird. Dabei wurden letztendlich nur die Medikamente in die Liste aufgenommen, für die auch eine brauchbare Alternative zur Verfügung steht. So wird z. B. empfohlen, bei Vorhofflimmern weiterhin Antikoagulation zu verschreiben, obwohl es Hinweise darauf gibt, dass diese Medikamente unerwünschte Arzneimittelereignisse für ältere Menschen zur Folge haben können. Das Weglassen des Medikamentes hätte für den Patienten jedoch weitaus schlimmere Folgen. Falls ein potentiell inadäquates Medikament dennoch eingenommen werden sollte, liefert die PRISCUS-Liste Empfehlungen hinsichtlich Monitoring und Anpassung der Arzneimitteldosis (Holt S et al., 2010).

Ein ernst zu nehmendes Problem, was die Medikamenteneinnahme bei älteren Patienten betrifft, besteht in der mangelnden Compliance. Eine Studie zeigte, dass etwa 50 % der älteren Bevölkerung die Namen und Gründe für die Einnahme ihrer Medikamente nicht wusste. Im Alter kann es, bedingt durch folgende Faktoren, zu einer Abnahme der Compliance kommen: soziale Isolation, komplizierte Behandlungsschemata, vermehrte Nebenwirkungen und kognitive Defizite.

Um eine optimale medikamentöse Therapie im Alter zu ermöglichen und dabei die Rate an unerwünschten Arzneimittelwirkungen möglichst gering zu halten, sind einige Regeln hilfreich: genaue Indikationsstellung, Beachten von Wechselwirkungen, Wählen einer niedrigen Startdosis, Erkennen von funktionellen Defiziten, die zur erschwerten Einnahme führen, sowie Vermeiden von Medikamenten im Alter mit hohem Risikopotential.

Eine altersgerechte Form der Applikation (z. B. keine Kindersicherung beim Verschlussdeckel) sollte gewährleistet sein. Weiterhin ist es sinnvoll, zur Aufrechterhaltung der Compliance die Verwandten mit einzubeziehen (Wessel K, 2009; Burkhardt H et al., 2007; Benkert O, 2008).

2.4. Medikamente mit potentiellen unerwünschten Arzneimittelwirkungen auf das ZNS beim älteren Menschen

Medikamente, die psychotrop wirken, beeinflussen das ZNS und können Psychosen zur Folge haben. Diese Nebenwirkungen werden häufig übersehen oder als eigenständige psychische Erkrankung wahrgenommen.

Oft treten unter diesen Medikamenten nur leichte psychotrope Nebenwirkungen auf. Fallen diese jedoch stärker aus, kann es zu Schlafstörungen, Albträumen, eigenartigem Verhalten bis zur Manie, Depression und Paranoia kommen. Weiterhin sind delirartige Zustände mit Bewusstseinsstörungen als unerwünschte Arzneimittelwirkungen möglich.

Häufig ist es nicht einfach, herauszufinden, ob die Ursache der psychischen Störung in Zusammenhang mit der Medikamenteneinnahme steht. Hinweise darauf können sein, dass die Störung kurz nach der Medikamenteneinnahme auftritt und nach Absetzen der Medikation schnell wieder vorübergeht.

Eine wichtige Rolle beim Auftreten von psychischen Störungen als unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen spielt, dass häufig mehrere Medikamente gleichzeitig verordnet werden und es so zu Wechselwirkungen kommt. Die toxische Wirkung einzelner Substanzen addiert sich nicht nur, sondern potenziert sich wahrscheinlich sogar. Alleine eingenommen würden

bestimmte Medikamente nicht zu dieser Nebenwirkung führen, sondern erst in Kombination mit anderen.

Auch die Applikationsart ist nicht zu unterschätzen denn die Häufigkeit von medikamenteninduzierten Psychosen kann sich nach i.v.-Applikation erhöhen.

Therapeutisch sollte man nun bei den in Verdacht stehenden Medikamenten entweder die Dosis reduzieren, sie auf andere Art applizieren oder, falls möglich, ganz absetzen (Block F et al., 2006).

Medikamente, die Neurotransmitter beeinflussen, stellen einen wichtigen auslösenden Faktor eines Delirs dar, den es zu vermeiden gilt. Zu diesen Medikamenten gehören folgende Gruppen:

Anticholinergika, wie sie z. B. in der Parkinsontherapie eingesetzt werden (Biperiden, Metixen) sowie ältere Antihistaminika, Urologika und Antihistaminika. Auch Medikamente, die die Wirkung oder Interaktion von Dopamin oder Serotonin aufweisen, sind delirogen. Weiterhin können Medikamente, die eine unerwünschte Wirkung auf das ZNS oder eine unspezifische delirogene Wirkung haben (z. B. Digitalis oder Opiate), ein Delir auslösen.

Außerdem zählen zu den delirogenen Medikamenten Psychopharmaka mit anticholinergischer Wirkung (trizyklische Antidepressiva; ältere, niedrigpotente Antipsychotika) (Weih M und Kornhuber J, 2009).

In einer Studie mit 67 älteren Patienten interessierte der Zusammenhang zwischen anticholinergischer Aktivität im Serum und dem Auftreten eines Delirs. Es stellte sich heraus, dass die Wahrscheinlichkeit für ein Delir mit höherer anticholinergischer Aktivität dosisabhängig stieg (Flacker J et al., 1998).

221 Patienten aus der Gedächtnissprechstunde der Uniklinik Erlangen wurden hinsichtlich ihrer eingenommenen Medikamenten und deren möglichen negativen Auswirkungen auf die Gedächtnisleistung untersucht. Hier bestätigte sich erneut, dass Medikamente mit anticholinergen Nebenwirkungen eine negative Wirkung auf die kognitiven Fähigkeiten der Patienten haben (Weih M et al., 2009).

Die bereits erwähnten Beers-Kriterien sind auch hinsichtlich des postoperativen Delirs relevant. Um delirogene Medikamente bei älteren Patienten zu vermeiden, kann man sich an folgender Tabelle orientieren (Fick D et al., 2003).

Tabelle 3: Medikamente mit hohem delirogenen Risiko (modifiziert nach den Beers-Kriterien und Ancelin (Weih M und Kornhuber J, 2009)

„Psychiatrische“ Medikamente	Medikamente außerhalb Psychiatrie
Alprazolam	Chlorphenamin
Amitriptylin	Codeinphosphat
Clomipramin	Digoxin*
Doxepin	Diphenhydramin
Fluoxetin	Furosemid
Imipramin	Ipratropiumbromid
Levomepromazin	Opiate
Maprotilin	Oxybutynin
Opipramol	Tiotropiumbromid
Promethazin	Theophyllin
Thioridazin	Trihexiphenidyl
Trimipramin	

* Die Literaturangaben sind hier widersprüchlich. Teils wird Digoxin nur als Medikament mit geringem Risikopotential gesehen.

2.5. Hypothese und Ziel der Studie

In der vorliegenden Studie untersuchten wir den Einfluss der Anzahl und Art der präoperativ eingenommenen Medikamente sowie der klinischen, genetischen oder metabolischen Faktoren mit möglichem Einfluss auf einen der Endpunkte Delir, Apoplex, Tod oder kognitive Beeinträchtigung nach koronarer Bypassoperation.

3. Material und Methoden

In unsere prospektive Studie wurden 98 Patienten aufgenommen, die sich in der Herzchirurgie der Universität Erlangen einer Bypassoperation mit Herz-Lungen-Maschine unterzogen haben.

Der primäre Endpunkt der Studie bestand aus einer Kombination von postoperativem Delir oder Schlaganfall nach der Operation. Die Patientenrekrutierung erstreckte sich von August 2005 bis September 2006. Nach ihrer Operation wurden die Patienten im Abstand von drei, sechs und 12 Monaten kontaktiert. Folgende Kriterien führten zum Studienausschluss: Substanzmissbrauch, Unterbringung des Patienten, fortgeschrittene Demenz oder eine schwere psychische Erkrankung. Es lag eine Genehmigung der Ethikkommission für den klinischen Teil der Studie vor. Weiterhin gab jeder Patient sein Einverständnis nach entsprechender Aufklärung. Eine vorgegebene teilstrukturierte Befragung über Lebensführung und kardiovaskuläre Risikofaktoren wurde vor der Operation durchgeführt, um folgende Informationen zu erheben: Schulausbildung, durchschnittlicher Alkohol- und Kaffeegenuss in den letzten Monaten, BMI und kardiovaskuläre Risikofaktoren (Herzinfarkt, Hypertonie, periphere Gefäßerkrankung, Hypercholesterinämie, Atherosklerose der Carotis bestimmt durch Ultraschall, Angiographie oder vorausgegangenem atherothrombotisch oder embolisch bedingtem Schlaganfall

bis zu einem Jahr vor der Aufnahme), es wurde nicht unterschieden zwischen einer kardialen oder arteriellen Ursache eines früheren Schlaganfalls.

3.1. Die eingenommenen Medikamente

Nach einer ausgiebigen Literaturrecherche haben wir die folgenden Medikamentenklassen als potentiell problematisch definiert:

1. psychotrope Medikamente mit hoher anticholinergem Aktivität (trizyklische Antidepressiva, Antipsychotika der ersten Generation) (Ancelin M et al., 2006; Barton C et al., 2008; Chew M et al., 2008; Fick D et al., 2003)
2. direkt anticholinerg wirkende Antiparkinson-Medikamente wie Biperiden (Gjerden P et al., 2009)
3. Medikamente mit niedrigem, aber noch messbarem anticholinergem Effekt wie Schleifendiuretika vom Furosemidtyp (Mann J et al., 2003), ACE-Hemmer und Calcium-Antagonisten (Tune L, 2001)
4. Anxiolytische/ sedative Medikamente wie Benzodiazepine oder niedrig-affine Agonisten der Z-Gruppe (Zolpidem, Zopiclon) (Harter C et al., 1999)
5. Medikamente mit klinisch bekanntem Effekt auf das ZNS bei älteren Menschen mit unbekannter Ursache (Digoxin, Digitoxin) (Fick D et al., 2003)

3.2. Ablauf der Operation, Anästhesie und hämodynamische Überwachung

Bei der Anästhesie wurden standardmäßige Medikamente wie Sufentanil und Disoprivan gewichtsadaptiert eingesetzt. Alle Patienten wurden vom selben Team operiert. Es wurde bei der koronaren Bypassoperation eine Herz-Lungen-Maschine verwendet. Neben zentralenvenösen und arteriellen Zugängen wurde

ein transösophageales Echo eingesetzt, um die kardiovaskuläre Funktion und die Myokardkontraktilität zu überprüfen. In keinem der Fälle war die Aortensklerose so stark (überprüft durch Palpation oder Echokardiographie), dass das Abklemmen der Aorta vor der distalen oder proximalen Anastomose nicht möglich war. Die Myokardtemperatur wurde konstant auf 34-35°C gehalten, indem die Blutkardioplegie nach Calafiore genutzt wurde (Calafiore A et al., 2003). Bei jedem Patienten wurden die Bypasszeit und die Aorta-Abklemmzeit notiert.

3.3. Blutentnahme und präoperative Tests

Der Nüchtern-Homocysteinwert wurde mit Hilfe von HPLC (Hochdruckflüssigkeitschromatographie) bestimmt. Die Blutentnahme fand nach Einleitung der Anästhesie, also kurz vor der Operation statt. Nach dem Einverständnis des Patienten wurde mittels eines DNA-Hybridisations-Assay der ApoE-Genotyp bestimmt.

Der EuroSCORE (ein Index, zusammengesetzt aus Alter, Geschlecht sowie klinischen und laborchemisch bestimmten Risikofaktoren) wurde zum ersten Mal bei der Aufnahme erhoben (Nashef S et al., 1999). NIHSS (Frankel M et al., 2000), Barthel-Index (Loewen S, Anderson B, 1988), Alkohol-Screening-Tests (CAGE- (Fiellin D et al., 2000) und Conjoint-Test (Brown R et al., 2001) und ein Depressionsscreening (Baer L et al., 2000) wurden einen Tag vor der Operation mit den Patienten durchgeführt.

Die Patienten durchliefen eine Testbatterie verschiedener neuropsychologischer Tests. Diese wurden auf der Basis von Validität, Reproduzierbarkeit und Reliabilität zusammengestellt. Der Untersucher war über die Laborwerte der Patienten vor der Testung nicht informiert, sodass er davon nicht beeinflusst wurde. Folgende Parameter wurden getestet: Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen, Wortgedächtnis, psychomotorische Verarbeitung, Konzentration und visuelle Erinnerung sowie visuelle

Konstruktionen (Mini-Mental-Status-Test (Folstein M et al., 1975), Uhrzeichentest (Shulman K, 2000), SKT= Syndrom-Kurztest von Erzigkeit) (Lehfeld H, Erzigkeit H, 1997).

3.4. Postoperative Tests und Nachbeobachtung

Die neuropsychologischen Tests (Mini-Mental-Status-Test, Uhrzeichentest, Syndromkurztest, SKT) wurden so früh wie möglich nach der Operation (Mittel: $8,2 \pm 2,4$ Tage) und vor der Entlassung wiederholt. Zusätzlich wurde auch die Confusion Assessment Method (Inouye S et al., 1990) nach der Operation und vor der Entlassung durchgeführt. Die Auswertung übernahm eine Person, der weder Laborergebnisse noch vorhandene Risikofaktoren bekannt waren. Alle neuropsychologischen Tests wurden, außer der Patient war aphasisch oder verwirrt, von demselben, unabhängigen und geübten Untersucher durchgeführt. Ein postoperativer ischämischer Apoplex wurde definiert als postoperativ neu aufgetretenes, akutes neurologisches Defizit, das sich im MRT oder CT bestätigen ließ. Man bestimmte ein postoperatives Delir auf der Basis von DSM-IV-Kriterien und stützte sich dabei auf aktive Erzählungen des Stationspersonals und Ergebnisse der Confusion Assessment Method (CAM).

Falls ein persönlicher Kontakt aus geographischen Gründen nicht möglich war, wurde eine telefonische Befragung nach drei, sechs und 12 Monaten durchgeführt. Die folgenden Daten wurden erfasst und bewertet: subjektive Erinnerungsfähigkeit nach Jorm (Jorm A et al., 1997), der Eindruck der Angehörigen was die Erinnerungsfähigkeit betrifft (IQCODE) (Jorm A, 2004), Fragebogen zum allgemeinen Gesundheitszustand (WHO SF-36) (Brazier et al., 1992), Schlaganfall, Myokardinfarkt und Selbstständigkeit (Telefonversion des Barthel-Index) (Korner-Bitensky N, Wood-Dauphine S, 1995).

3.4.1. Depressionsscreening

Zunächst wurde mit Hilfe eines Fragebogens eine Depression der Patienten ausgeschlossen. Von den zehn Fragen mussten mindestens fünf mit Ja beantwortet werden, damit man den Verdacht auf eine Depression stellen konnte. Dies hätte dann einen Studienausschluss zur Folge gehabt. Die Fragen bezogen sich z. B. auf die Stimmung, den Schlaf und die Gewichtsentwicklung des Patienten.

Mit der letzten Frage wurde die Suizidalität überprüft. Falls sich der Patient in letzter Zeit oder aktuell mit den Gedanken eines Selbstmordes beschäftigte, musste ein Konsil seitens eines Psychiaters veranlasst werden (Baer L, 2000, Anlage 1). Im Rahmen unserer Studie war dies bei keinem Patienten der Fall.

3.4.2. CAGE-Fragebogen

Weiterhin wurde mit den Patienten der CAGE-Fragebogen durchgeführt. Damit sollte eine Alkoholabhängigkeit der Probanden ausgeschlossen werden. Der Test beinhaltet vier Fragen. Falls mindestens zwei mit „Ja“ beantwortet werden, ist von einer Alkoholabhängigkeit auszugehen (Anlage 2).

Außerdem wurde der Conjoint-Test verwendet (Anlage 4). Dabei sollen zwei Fragen entweder mit „Ja“ oder „Nein“ beantwortet werden (Brown R et al., 2001). Der Test diene dazu, eine Alkohol- oder Substanzabhängigkeit mit noch größerer Sicherheit ausschließen zu können.

3.4.3. Barthel-Index

Mit Hilfe des Barthel-Index wurden Informationen über die alltäglichen Fähigkeiten des Patienten erhoben um so ein Bild über die Selbstständigkeit bzw. Pflegebedürftigkeit des Probanden zu erhalten (Anlage 5). Der Test

besteht aus zehn Bereichen, die jeweils mit Punkten zwischen fünf und zehn bzw. 15 bewertet wurden.

Für jeden Patienten wurde so ein individueller Index errechnet. Im Rahmen der Follow-up-Untersuchungen wiederholte man den Test im Abstand von drei, sechs und 12 Monaten.

3.4.4. Wichtige psychologische Tests

Im Rahmen der klinischen Studie wurden verschiedene psychologische Tests angewendet. Die Eigenschaften Objektivität, Reliabilität und Validität waren bei den Tests stets erfüllt.

3.4.4.1. Der Mini-Mental-Status-Test (MMST)

Der Mini-Mental-Status-Test (Anlage 8) wurde am Aufnahmetag, nach der Operation und vor der Entlassung des Patienten durchgeführt. Man verwendet diesen Test, um den Schweregrad einer Demenz zu bestimmen. Damit ist es möglich, den Verlauf einer Demenzerkrankung zu beurteilen oder die Wirkung von Medikamenten zur Behandlung der Demenzen nachzuweisen. Der Mini-Mental-Status-Test beinhaltet 30 Fragen und es wird pro richtige Antwort jeweils ein Punkt vergeben. Untersuchungen haben ergeben, dass Unterschiede in der beruflichen Erfahrung und die Schulbildung das Ergebnis des Tests beeinflussen können. Diese sollten also in die Testbewertung mit einfließen (Frisconi G et al., 1993).

Mit Hilfe des MMST (Folstein M et al., 1975) werden folgende Bereiche überprüft: Merkfähigkeit, Orientierung, Aufmerksamkeit, Rechenfähigkeit, Erinnerungsfähigkeit bzw. Gedächtnis, Lesen, Schreiben und viso-konstruktive Fähigkeiten.

Um die Orientierung zu prüfen, lässt man den Patienten zehn Fragen beantworten. Anschließend wird die Merkfähigkeit überprüft, indem der Proband drei Begriffe wiederholen soll. Im Bereich Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit soll der Patient entweder Rechnen oder ein Wort rückwärts buchstabieren. Nun wird der Proband aufgefordert, die drei genannten Begriffe zu wiederholen. Anschließend wird die Sprache bepunktet, indem man den Patienten Gegenstände benennen und einen Satz nachsprechen lässt. Zuletzt soll der Patient Anweisungen (z. B. ein Blatt falten) ausführen.

Maximal kann der Proband 30 Punkte erreichen, wobei er bei 0 Punkten keine Aufgabe richtig gelöst hat und bei 30 Punkten alle Anweisungen fehlerfrei durchgeführt wurden. 24-26 Punkte entsprechen einem Grenzbereich zwischen einem Normalbefund und einer pathologischen Störung. Hier wird eine weiterführende Diagnostik empfohlen. Falls der Patient aber einen Punktwert von 26 oder mehr besitzt, ist trotzdem ein Frühstadium einer Demenz nicht ausgeschlossen. Ein Punktwert zwischen 18 und 20 entspricht eher einem Übergang von einer leichten zu einer mittelschweren Demenz. 10 Punkte stellen den Übergang einer mittelschweren zu einer schweren Demenz dar (Folstein M et al., 1975).

Im Rahmen der klinischen Studie erfolgte die Durchführung des Tests meist problemlos. Einige Patienten reagierten gereizt auf bestimmte Fragen, da sie diese Art der Fragen wohl nicht gewöhnt waren. Vermutlich hatte sie Angst davor, dass Gedächtnisschwierigkeiten zutage treten. Aus diesen Gründen haben wenige Probanden ihre Studienteilnahme im postoperativen Verlauf abgebrochen.

3.4.4.2. National Institute of Health stroke scale (NIHSS)

Im Rahmen der klinischen Studie war es wichtig, neurologische Defizite oder Erkrankungen zu erkennen, die nicht aus den Patientenakten hervorgingen und sie in die Auswertung der Studie mit einfließen zu lassen. Das Ziel war es, so eine Verzerrung hinsichtlich unserer Fragestellung, ob die präoperativ

eingenommenen Medikamente eine Auswirkung auf das neuropsychologische Outcome der Patienten haben, zu verhindern.

Einen Tag vor der Operation wurde deshalb der NIHSS (Muir K, 1996), ein verbreiteter und standardisierter neurologischer Test, durchgeführt. Der NIHSS besteht aus elf Abschnitten. Folgende Bereiche wurden untersucht: die Bewusstseinslage, Augenbewegungen und das Gesichtsfeld sowie die Motorik des Gesichts (Fazialisparese), der Arme und der Beine. Weiterhin wurden die Sprache und eine eventuell vorhandene Dysarthrie bewertet. Von Bedeutung war auch die Sensibilität, eine Ataxie oder ein Neglect.

Beim NIHSS werden maximal 37 Punkte vergeben, und der Patient sollte eine möglichst niedrige Punktzahl anstreben (Anlage 7). Die Durchführung des Tests im Rahmen der klinischen Studie klappte reibungslos.

3.4.4.3. Der Syndrom-Kurz-Test (SKT) nach Hellmut Erzigkeit († 2010)

Der Syndrom-Kurz-Test (SKT) wurde 1977 in Erlangen an der Universitätsklinik entwickelt, um Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsdefizite zu erfassen. Mit seiner Hilfe sollen akute oder chronische organische kognitive Störungen erkannt werden (Lehfeld H, Erzigkeit H, 1997).

Der Grund, warum der Test im klinischen Teil der Studie eingesetzt wurde, war, dass aufgrund der Schwere des operativen Eingriffs mit einer Beeinträchtigung des Patienten in den ersten Tagen nach der Operation zu rechnen war und man deshalb einen Test auswählte, der relativ einfach und schnell am Patientenbett durchzuführen war.

Der SKT dient der Verlaufskontrolle und Schweregradbestimmung von kognitiven Leistungsdefiziten. Der Nachteil des Tests besteht darin, dass der SKT bei Patienten mit schweren kognitiven Beeinträchtigungen an Aussagekraft verliert, da die Probanden z. B. die Aufforderungen nicht mehr verstehen.

Der Syndrom-Kurz-Test umfasst neun Untertests, von denen jeder auf maximal 60 Sekunden beschränkt ist. Vom Patienten werden folgende Aufgaben verlangt: das Benennen und Erinnern von Gegenständen sowie das Lesen,

Ordnen und Zurücklegen von Zahlen. Weiterhin soll der Proband Symbole zählen und Gegenstände wieder erkennen.

Bei der Auswertung des Tests werden unterschiedliche Altersgruppen gebildet und die Patienten in unterschiedliche Intelligenzniveaus eingeordnet um das Testergebnis mit einem so ermittelten Normwert zu vergleichen.

Es wurde unterschieden zwischen keiner nachweisbaren kognitiven Störung und einer leichten bis sehr schweren Ausprägung eines organischen Psychosyndroms oder demenziellen Syndroms.

Die Durchführung des Tests erfolgte nach $8,2 \pm 2,4$ Tagen postoperativ und noch einmal nach Entlassung des Patienten. Die relativ große Spannbreite des Zeitraums kommt daher, dass man den Patienten den Zeitpunkt der Testdurchführung wählen ließ, um die größtmögliche Motivation zu erreichen und die zusätzliche Belastung des Patienten durch den Test möglichst gering zu halten.

3.4.4.4. Confussion Assessment Methode (CAM)

Die Confussion Assessment Methode besteht aus zwei Teilen (Waszynski C, 2001). Mit Hilfe des ersten Teils sucht man nach einer allgemeinen kognitiven Einschränkung des Patienten. Der zweite Teil dient schließlich dazu, ein Delir oder eine vorübergehende Verwirrung von einem anderen Typ der kognitiven Einschränkung zu unterscheiden.

Die Confussion Assessment Methode erlaubt es, sowohl beatmete Patienten auf der Intensivstation als auch Patienten auf der Normalstation, hinsichtlich eines Delirs zu untersuchen (Inouye S et al., 1990).

Die Confussion Assessment Methode weist eine Spezifität und Sensitivität von über 90% auf (Inouye S et al., 1990). Wegen ihrer einfachen Durchführbarkeit kann sie durch geübtes Personal einfach, und ohne großen Aufwand innerhalb von fünf Minuten postoperativ durchgeführt werden.

Der Patient wird z. B. nach den genauen Umständen seiner Operation befragt (die Art der Operation, der Operateur und die Uhrzeit). Darüber hinaus wird der

Proband gebeten, seine Schmerzstärke in einer Skala einzuordnen und von 20 bis 1 herunterzuzählen.

Im klinischen Teil der Studie wurde der Test postoperativ und bei der Entlassung des Patienten durchgeführt. Wegen der geringen Anzahl der Fragen und der guten Durchführbarkeit konnte der Test auch bei Patienten angewendet werden, bei denen aufgrund noch anhaltender Schwäche nach der Operation andere Tests wie z. B. der SKT, schwer durchzuführen waren (Anlage 3).

3.4.4.5. Der Uhrzeigentest

Der Uhrzeigentest ist ein beliebter neuropsychologischer Test, der bei dem Untersucher kaum Übung erfordert und nur einen geringen Zeitaufwand benötigt (Agrell B et al., 1998). Ein entscheidender Vorteil des Uhrzeigentests besteht darin, dass er auch bei ausländischen Patienten, die die deutsche Sprache nicht verstehen, aussagekräftig ist (Borson S et al., 1999).

Der Test wurde einmal kurz nach der Operation mit dem Patienten durchgeführt und dann bei Entlassung wiederholt. Der Proband erhielt ein Blatt mit einem bereits aufgedruckten Kreis. Er sollte nun das Bild zu einer Uhr vervollständigen. Seine Aufgabe war es, die fehlenden Ziffern sowie einen großen und einen kleinen Zeiger zu ergänzen. Es wurde auf die Abstände und Größe der Ziffern und die richtige Beschriftung geachtet. Am Ende sollte der Patient die beiden Zeiger auf eine ihm genannte Uhrzeit einstellen. Zur Auswertung wurden vorgefertigte Lösungsschablonen, die jeweils in sechs Unterfelder untergliedert waren, verwendet (Anlage 9). Pro Unterkategorie wurde die Uhr des Patienten mit einem Score von 1 (sehr genau ausgeführt) bis 6 (keine Darstellung) bewertet. Ergibt der Score insgesamt nur 6, muss man den Ausschluss einer Depression bzw. eines Delirs anschließen.

3.4.4.6. European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE)

Mit Hilfe des EuroSCORE kann man das Letalitätsrisiko eines Patienten nach einer herzchirurgischen Operation im Verlauf der Krankenhausbehandlung, die sich an die Operation anschließt, beurteilen (Anlage 12). Der Score stellt eine relativ einfach durchführbare und zuverlässige Methode dar. Er beinhaltet 17 Parameter. 15 davon werden mit Ja oder Nein beantwortet, hinzu kommen das Patientenalter und die Ejektionsfraktion des Herzens. Im Rahmen des Score ist es von Interesse, ob der Patient z. B. eine COPD, eine extrakardiale Arterienerkrankung oder eine neurologische Erkrankung aufweist. Im kardialen Bereich ist eine instabile Angina Pectoris, eine akute Endokarditis oder ein frischer Myokardinfarkt von Bedeutung.

Man addiert nun die Punktzahlen und erhält dadurch eine Abschätzung der postoperativen Letalität. Der Score wurde auf der Basis von 19.030 Datensätzen aus verschiedenen europäischen Kliniken im Jahr 1995 entwickelt (Haverich H, Ziemer G, 2009).

3.4.4.7. Dokumentation und Datenschutz

Die Dokumentation der klinischen Studie erfolgte auf standardisierten Formularen vor Eingabe in die Datenbank.

Die Teilnahme an der klinischen Studie war freiwillig. Von allen Patienten liegt eine schriftliche Einverständniserklärung vor, die vom Patienten persönlich bei Aufnahme unterschrieben wurde.

Die Daten sind nach der Erhebung der Score-Werte anonymisiert worden und werden ausschließlich anonym im Rahmen der weiterführenden Follow-up-Untersuchungen behandelt und auch dementsprechend anonym veröffentlicht.

3.5. Vorgehensweise bei der Dokumentation der Daten

Nachdem bereits vor einigen Jahren die klinische Studie an unserer Patientenkohorte durchgeführt wurde, in der man untersucht hat, ob ein Zusammenhang zwischen ApoE und dem postoperativen Outcome besteht, wurden nun die Patientendaten erneut verwendet um eine Antwort hinsichtlich unserer Fragestellung zu finden. In der Herzchirurgie Erlangen wurden die für uns relevanten Daten der Patienten übersichtlich in eine Excel-Tabelle zu übertragen. Einige Patientenakten waren bereits in elektronischer Form verfügbar und andere Akten wurden erst im Archiv bestellt. Den Akten wurden die von den Patienten präoperativ eingenommenen Medikamente entnommen. Das Outcome des jeweiligen Patienten war der durchführenden Person währenddessen nicht bekannt. Anschließend folgte die statistische Bearbeitung.

3.6. Statistik

Mit der Hilfe eines Statistikers wurde der Stichprobenumfang so festgelegt, dass ein Risikofaktor für ein Delir oder eine Verschlechterung der neuropsychologischen Verfassung mit einer Odds Ratio von mindestens 2 bei einer Power von 80% ermittelt werden konnte. Für die Confussion Assessment Method (CAM) und den Mini-Mental-Status-Test wurde festgelegt, dass 2 Punkte Unterschied auf der Skala als klinisch relevant eingeordnet wurden. Die Stichprobe wurde unabhängig vom vermuteten ApoE Genotyp, dem Homocysteinwert oder anderen möglichen Risikofaktoren ausgewählt. Für die statistische Analyse wurden nichtparametrische Tests (Mann-Whitney U-Test, Fisher's exakter T-Test (zweiseitig für univariate Analyse; das Konfidenzintervall wurde berechnet mit der Woolf Annäherung)) und das multivariate lineare Progressionsmodell verwendet um den Einfluss von Alter, Geschlecht, Apo E Genotyp, einem Schlaganfall bereits vor der Operation, dem EUROScore des Operationsrisikos sowie Medikamenten auf das neuropsychologische und klinische Outcome zu analysieren.

4. Ergebnisse

4.1. Basisdaten

Grundlegende epidemiologische Daten der Patienten werden in Tabelle 4 aufgeführt. (siehe unten stehende Tabelle):

Tabelle 4: Daten der 98 Patienten

Frauen	23 (23 %)
Alter (Jahre, Mittelwert \pm SD)	67.9 \pm 12.7
Bildungsjahre (Jahre, Mittelwert \pm SD)	9.5 \pm 1.2
Kardiopulmonale Bypasszeit (Minuten, Mittelwert \pm SD)	97 \pm 133
Aorta Abklemmzeit (Minuten, Mittelwert \pm SD)	64 \pm 136
Krankenhausaufenthalt (Tage, Mittelwert \pm SD)	15.8 \pm 5.8
Postoperativer Tod, Anzahl und %	3 (3.1 %)
Entlassung in die Rehabilitation	78 (79.6 %)
Postoperative EF mit Herzecho (Mittelwert \pm SD)	42,2 \pm 25.2
Früherer Herzinfarkt	32 (32.7 %)
Früherer atherothrombotischer Schlaganfall	7 (7.1 %)
Bluthochdruck	84 (85.7 %)
Diabetes	24 (24.5 %)
Hypercholesterinämie	62 (63.3 %)
Momentaner Raucher	20 (20.4 %)
Erkrankung der Carotis	9 (9.2 %)
Mittlerer Alkoholkonsum (g/Tag) \pm SD	35.5 \pm 33.7
Body mass index, Mittelwert \pm SD	28.6 \pm 3.7

Depression	6 (6.1 %)
Häufigkeit des APOE 4 Allel	14.7 %
Präoperativer MMST, Median \pm SD	28 \pm 3.1
Präoperativer Uhrzeigentest; Mittelwert \pm SD	2.23 \pm 1.1
Postoperativer CAM, Median \pm SD	7 \pm 1.7
Postoperativer MMST, Median \pm SD	25 \pm 4.8
Postoperativer CDT, Mittelwert \pm SD	2.4 \pm 0.5

Legende: Erkrankung der Carotis: mindestens 30%ige Stenose, bestimmt durch Ultraschall oder Angiographie; MMST: Mini-Mental-Status-Test, CDT: Clock-Drawing-Test (Uhrzeigentest); CAM: Confusion Assessment Method Screening Test

Die durchschnittlich eingenommene Medikamentenanzahl vor der Operation betrug $5,12 \pm 1,6$. Thrombozytenaggregationshemmer waren das häufigste Medikament (ASS 70x; Clopidogrel 24x; Dipyridamol 1x), gefolgt von Antihypertensiva (Metoprolol 48x; Ramipril 41x) und cholesterinsenkenden Medikamenten (Simvastatin 39x; Fluvastatin 6x; Pravastatin 2x).

Medikamente mit potentiell indirektem Effekt auf das ZNS nahmen 39 Patienten ein: das häufigste Medikament waren Schleifendiuretika (Torasemid 11x; Furosemid 3x); gefolgt von antihypertensiven Calciumantagonisten (Felodipin 5x; Verapamil 2x).

Andere „problematische“ Medikamente waren folgende: Digoxin 4x; Digitoxin 1x; Prednison 2x. Direkt psychotrope Medikamente wurden seltener eingenommen: Antidepressiva: Opipramol 1x; Doxepin 2x. Antipsychotische Medikamente: Chlorprothixen 1x; Fluphenazin 1x; Biperiden 3x. Anxiolytische/hypnotische Medikamente: Diazepam 3x; Bromazepam 1x; Zolpidem 1x.

4.2. Postoperative Komplikationen

Unmittelbare postoperative Komplikationen traten bei 20 Patienten auf (Tod: 1 Frau, 2 Männer, Durchschnittsalter 70,9; einen Schlaganfall im Krankenhaus: 3; 2 weitere Schlaganfälle während der nächsten 3 Monate, alle hemisphärisch, 1 großer Infarkt der Arteria cerebri media, 4 kleine Schlaganfälle, 4 Männer, mittleres Alter 70,4; postoperatives Delir: 14 Patienten, 12 Männer; Durchschnittsalter 69,0, reversibel in 9 Fällen). 3 Patienten entwickelten mehr als eine Komplikation: Enzephalopathie und Schlaganfall: 2 Patienten, Enzephalopathie und Tod: 1 Fall. Während der Nachbeobachtung (90 Patienten; 92 %), entwickelte 1 Patient wiederholt ischämische Schlaganfälle und 19 Patienten (19,3 %) verschlechterten sich kognitiv (bestimmt durch eine Abnahme der subjektiven Erinnerung und IQCODE). Von den 7 Patienten mit präoperativem Apoplex, entwickelten 2 nach der Operation rezidivierende Schlaganfälle. 32 Patienten (32,6 %) berichteten über eine subjektive Abnahme der Gedächtnisleistung im Verlauf. Bei 19 der 32 Patienten wurde dieser Eindruck durch einen Fragebogen bestätigt (mittlerer IQCODE $54,6 \pm 5,7$).

4.3. Korrelation der Endpunkte mit den präoperativ eingenommenen Medikamenten

Keiner der Endpunkte (postoperatives Delir; Apoplex ODER Delir; Tod, Apoplex ODER Delir; Abnahme der kognitiven Leistung während der Nachbetrachtung; Tod oder Pflegebedürftigkeit im Follow-up; kognitiver Abbau, Pflegebedürftigkeit, Tod ODER kognitiver Abbau im Follow-up) war assoziiert mit psychotropen Nebenwirkungen von Medikamenten oder der absoluten Anzahl von präoperativ eingenommenen Medikamenten (Tabelle 5) in univariater oder multivariater Analyse (Parameter: Alter, Geschlecht, EUROScore, vorangegangener Schlaganfall, Homocystein, ApoE-Genotyp; Depression; Alkohol; Hämoglobin). Es liegt ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Ergebnis des

postoperativen Mini-Mental-Status und einem niedrigen Mini-Mental-Status bereits präoperativ in multivariater Analyse vor.

Tabelle 5: Medikamente mit potentiell negativen Effekten und postoperativer Outcome

	Patienten mit potentiell negativen Auswirkungen von Medikamenten	Patienten mit potentiell „problematischen“ Medikamenten“	
Postoperative Enzephalopathie, n=14	7	7	Odds Ratio: 1.6 (0.8-2.9) P=0.23
Postoperativer ischämischer Schlaganfall oder Enzephalopathie, n=17	8	9	Odds Ratio: 1.5 (0.8-2.6) P=0.27
Postoperativer Tod, Schlaganfall oder Enzephalopathie, n=20	9	11	Odds Ratio: 1.4 (0.8-2.5) P=0.23
Kognitive Beeinträchtigungen im Follow-up, n=19	7	12	Odds Ratio: 1.1 (0.6-2.1) P=0.99
Tod oder Pflegebedürftigkeit im Follow-up, n=16	7	9	Odds Ratio: 1.6 (0.5-4.7) P=0.42

Kognitive Beeinträchtigung, Pflegebedürftigkeit oder Tod im Follow-up, n= 24	8	16	Odds Ratio: 0.9 (0.4-2.4) P=1
--	---	----	----------------------------------

Die absolute Anzahl von präoperativ eingenommenen Medikamenten war ein unabhängiger Prädiktor nur für den kombinierten Endpunkt kognitive Einbußen, Pflegebedürftigkeit ODER Tod im Verlauf des Follow-up und den Endpunkt Pflegebedürftigkeit oder Tod (Tabelle 6), aber nicht für die kognitiven Beeinträchtigungen alleine. Unter all den Faktoren, die in die multivariate Analyse aufgenommen wurden, war nur der präoperative Apoplex ein signifikanter und unabhängiger Prädiktor für einen der Endpunkte im Follow-up.

Tabelle 6: Endpunkte im Follow-up; Absolute Anzahl an Medikamenten, präoperativer Schlaganfall und Endpunkte im Follow-up

		Absolute Anzahl an präoperativen Medikamenten	Präoperativer Schlaganfall
Kognitiver Abbau	Ja (N=19) Nein (N=79)	5.56 ± 1.38 4.97 ± 1.42 (P = 0.15)	4 3 (OR 6.77 ; CI: 1.37 ± 33.34; p=0.02)
Tod ODER Pflegebedürftigkeit	Ja (N=16) Nein (N=82)	5.44 ± 1.42 4.96 ± 1.53 (P = 0.05)	4 3 (OR 8.76 ; CI: 1.74 ± 44.17; p=0.01)
Kognitiver Abbau, Pflegebedürftigkeit ODER Tod	Ja (N=24) Nein (N=74)	5.72 ± 1.16 4.98 ± 1.60 (P=0.05)	5 2 (OR 9.47 ;CI: 1.7-52.7; P=0.01)

Legende: OR: Odds Ratio. CI = 95% Confidence Interval (Konfidenzintervall) gemäß der Annäherung von Woolf.

5. Diskussion

5.1. Kritische Auseinandersetzung mit dem Thema

In der vorliegenden prospektiven Studie über neuropsychiatrisches Outcome nach einer Bypassoperation haben wir keinen Zusammenhang zwischen der Anzahl und Art der Medikamenteneinnahme und den akuten Endpunkten Apoplex, Delir oder Tod gefunden. Von den kardiovaskulären Risikofaktoren war in unserer Studie nur ein vorangegangener Schlaganfall ein stabiler und unabhängiger Prädiktor für kognitive Einbußen im Follow-up (Rudolph J et al., 2009).

In unserer Studie war die Inzidenz von unerwünschten Ereignissen niedrig (limitiert durch die Power unserer Ergebnisse), aber immer noch im erwarteten Rahmen (Tod 3 %, plötzlicher postoperativer ischämischer Apoplex 3 %; Schlaganfall innerhalb von 3 Monaten 2 %, Enzephalopathie 14 %). In der Literatur geht man von 2-5 % neu aufgetretenen Schlaganfällen und 8-52 % neu aufgetretenen Enzephalopathien nach kardialen Operationen aus (Newman M et al., 2006; Rudolph J et al., 2009).

Gründe für die niedrigere Rate an aktuell negativem Outcome in unserer Studie könnten sein, dass die Patienten in einer Universitätsklinik jünger sind, wir Patienten mit mittel- bis schwergradiger Demenz ausgeschlossen haben und unterschiedliche Bewertungsmethoden des postoperativen Delirs verwendet wurden.

Dennoch könnte die aktuelle Inzidenz von subklinischen unerwünschten Ereignissen höher sein als die, die in der aktuellen Studie vorliegt, weil es sich gezeigt hat, dass stumme cerebrale Ischämien nach einer Operation häufiger auftreten als ein Apoplex mit klinischen Zeichen (Bendszus M, Stoll G, 2006).

Frühere Studien fanden folgende Risikofaktoren von neuropsychologischen Komplikationen nach einer Herzoperation: Alter, Alkohol, pathologische Laborwerte (Albumin, Potassium, Glucose); früherer Apoplex; geringer präoperativer mentaler Status oder Depression (Rudolph J et al., 2009). Unsere

Studie bestätigt dies teilweise, denn unser Ergebnis war, dass ein niedriger Mini-Mental Status und präoperativer Apoplex mit einigen, aber nicht allen Endpunkten assoziiert ist.

In Übereinstimmung mit früheren Studien haben wir keinen signifikanten Einfluss von intraoperativen Faktoren wie Aortaabklemmzeit, Bypasszeit oder Reperfusionzeit gefunden. Auch metabolische oder genetische Faktoren wie Homozysteinwert oder ApoE4 Genotyp sind nicht als unabhängige Variable in multivariaten statistischen Analysen erschienen.

Zu unserer Überraschung scheinen weder die Art noch die Anzahl der Medikamente eine direkte Auswirkung auf das unmittelbare Outcome zu haben. In einer früheren Studie unserer Kohorte war die absolute Anzahl an Medikamenten der einzige unabhängige Faktor für einen niedrigen Mini Mental Test bei Aufnahme (Weih M et al., 2009).

Es sind noch weitere Studien geplant, um dieses Ergebnis zu bestätigen.

Wir schließen daraus, dass besonders Patienten mit vorangegangenem Schlaganfall hinsichtlich eines postoperativen Delirs gut überwacht werden sollten, denn diese Patienten könnten von präventiven Strategien profitieren.

Hinsichtlich der Prävention eines postoperativen Delirs liegen wenige Daten vor. Es gibt Hinweise darauf, dass Konsultationen von Geriatern oder niedrig dosiertes Haloperidol präventiv wirken (Siddiqi N et al., 2007).

Durch geriatrische Konsultationen könnte man das Übersehen einer neurologischen Grunderkrankung verhindern. Diese kann bei akutem Beginn einem Delir sehr ähnlich sein. Weiterhin kann so eine andere Gefahr in der Delirbehandlung verringert werden, nämlich das Übersehen der hypoaktiven Verlaufsform (Weih M, Kornhuber J, 2009).

5.2. Auswahl der Patienten sowie Ein- und Ausschlusskriterien

Im Rahmen der klinischen Studie fand eine notwendige Selektion der Patienten statt, die Auswirkungen auf das Ergebnis haben könnte. Durch den präoperativ durchgeführten Mini-Mental-Status-Test wurden Patienten ausgeschlossen, die einen MMST-Punktwert unter 23 aufwiesen. Bei diesen Patienten ging man davon aus, dass eine manifeste Enzephalopathie vorlag. Auch Patienten mit einer schweren Depression oder Psychose bzw. einer Substanzabhängigkeit wurden nicht in die Studie eingeschlossen.

Der Anteil der Frauen in der Studie betrug nur 23,5 %. Eine Tatsache, die nicht aufgrund einer bewussten Auswahl zustande kam, sondern deren Ursache darin liegt, dass Männer häufiger unter kardiovaskulären Erkrankungen leiden als Frauen.

Bewusst wurde auch keine Altersgrenze nach oben gesetzt, da ältere Patienten ein höheres Risiko für kognitive Beeinträchtigungen haben und die Studie so weniger repräsentativ gewesen wäre.

Die Teilnahme der Patienten an der Studie war freiwillig, sodass eine Verfälschung des Ergebnisses aufgrund einer zu geringen Compliance ausgeschlossen war.

5.3. Neuropsychologische Testverfahren

Im Rahmen der früheren klinischen Studie unseres Patientenkollektivs wurden die neuropsychologischen Tests immer durch dieselbe Person durchgeführt. Auch die Bedingungen Objektivität, Reliabilität und Validität waren gegeben. Die äußeren Bedingungen der Testdurchführung waren optimal: Die Tests konnten in einer ruhigen Atmosphäre durchgeführt werden.

Da bei der postoperativen Testung Rücksicht auf den Zustand des Patienten genommen wurde und der Test bei schlechtem Zustand auf einen späteren Zeitpunkt verschoben wurde, erhielt man möglicherweise bessere Ergebnisse der neuropsychologischen Tests. Der Vorteil dieser Vorgehensweise bestand

allerdings darin, dass die Compliance des Patienten sicher gestellt war und der Patient so überhaupt in der Lage war, die Fragen des Tests zu beantworten.

6. Fazit

Es zeigte sich kein Zusammenhang zwischen psychotropen Medikamenten und dem unmittelbaren postoperativen Outcome. Die absolute Zahl der präoperativ eingenommenen Medikamente war assoziiert mit den kombinierten Endpunkten Tod, kognitiver Abbau ODER Pflegebedürftigkeit im Follow-up, aber nicht mit der kognitiven Beeinträchtigung alleine.

7. Literaturverzeichnis

1. Agrell B, Dehlin O, (1998), The clock-drawingtest. *Age Ageing* 27:399- 403.
2. Ancelin M, Artero S, Portet F, Dupuy A, Touchon J, Ritchie K., (2006), Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ* 332(7539):455-459.
3. Arenz D, (2001), Eponyme und Syndrome in der Psychiatrie, Biographisch-klinische Beiträge. Köln: Viavital Verlag; 103-105.
4. Baer L, Jacobs D, Meszler-Reizes J, Blais M, Fava M, Kessler R, Magruder K, Murphy J, Kopans B, Cukor P, Leahy L, O`Lauhlen J, (2000), Development of a brief screening instrument: the HANDS. *Psychother Psychosom* 69:35-41.
5. Barton C, Sklenicka J, Sayegh P, Yaffe K, (2006), Contraindicated medication use among patients in a memory disorders clinic. *The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy* 6(3):147-152.
6. Bendszus M, Stoll G, (2006), Silent cerebral ischaemia: hidden fingerprints of invasive medical procedures. *Lancet Neurol.* 5(4):364-372.
7. Benkert O, Hippus H, (2008), Kompendium der Psychiatrischen Pharmakotherapie. Berlin: Springer Verlag; 609-611.
8. Block F, Prüter C, (2006), Medikamentös induzierte neurologische und psychiatrische Störungen. Heidelberg: Springer Verlag; 408-419.

9. Borson S, Brush M, Gil E, Scanlan J, Vitaliano P, Chen J, Cashman J, Maria S, Barnhart R, Roques J, (1999), The Clock Drawing Test: utility for dementia detection in multiethnic elders. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 54:534-540.
10. Brazier JE, Harper R, Jones NM, O'Cathain A, Thomas KJ, Usherwood T, Westlake L, (1992), Validating the SF-36 health survey questionnaire: new outcome measure for primary care. *Bmj* 305(6846):160-164.
11. Brown RL, Leonard T, Saunders LA, Pappasoulotis O, (2001), A two-item conjoint screen for alcohol and other drug problems. *J Am Board Fam Pract* 14(2):95-106.
12. Burkhardt H, Wehling M, Gladisch R, (2007), Pharmakotherapie älterer Patienten. *Internist* 48:1220–1231.
13. Calafiore AM, Di Mauro M, Canosa C, Cirmeni S, Iaco AL, Contini M, Mazzei V, (2003) Myocardial revascularization with and without cardiopulmonary bypass in multivessel disease: impact of strategy on midterm outcome. *Ann Thorac Surg.* 76(1):32-36.
14. Chaturvedi R, Blaise M, Verdon J, Iqbal S, Ergina P, Cecere R, de Varennes B, Lachapelle K, (2010), Cardiac Surgery in Octogenarians: Long-Term Survival, Functional Status, Living Arrangements and Leisure Activities. *Ann. Thorac. Surg* 89(3):805 – 810.
15. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA, Kirshner MA, Sorisio DA, Bies RR, Gharabawi G, (2008), Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *Journal of the American Geriatrics Society* 56(7):1333-1341.
16. Coca V, Nink K, (2009), Arzneimittelverordnungen nach Alter und Geschlecht. In: Schwabe U, Paffrath D (eds.):

- Arzneiverordnungsreport 2009. Heidelberg: Springer Medizin Verlag; 901–914.
17. Curtis LH, Ostbye T, Sendersky V, Hutchison S, Dans PE, Wright A, Woosley RL, Schulman KA, (2004), Inappropriate prescribing for elderly Americans in a large outpatient population. *Arch Intern Med* 164(15):1621-1625.
 18. Eigel P, v. Ingen G, (1997), Perioperatives Risiko in der Koronarchirurgie bei über 70-Jährigen. *Zeitschrift für Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie* 11:221-226.
 19. Fick D, Cooper J, Wade W, Waller J, Maclean J, Beers M, (2003), Updating the beers criteria for potentially inappropriate Medication Use in Older Adults. *Archives of Internal Medicine* 163 (22):2716-2724.
 20. Fiellin D, Reid M, O`Connor P, (2000), Screening for alcohol problems in primary care: a systemic review. *Arch Intern Med* 160(13):1977-1989.
 21. Flacker J, Cummings V, Mach J, Bettin K, Kiely D, Wei J, (1998), The association of serum anticholinergic activity with delirium in elderly medical patients. *The American Journal of Geriatric Psychiatry: Official Journal of the American Association for Geriatric Psychiatry* 6 (1):31-41.
 22. Folstein M, Folstein S, McHugh P, (1975), Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiat Res* 12:189-198.
 23. Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, Lu M, Tilley BC, Broderick JP, Libman R, Levine SR, Brott T, (2000), Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial. *Neurology* 55(7):952-959.

24. Fruitman D, MacDougall C, Ross D, (1999), Cardiac Surgery in Octogenarians: Can elderly patients benefit? Quality of life after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 68:2129-2135.
25. Gjerden P, Bramness JG, Slordal L, (2009), The use and potential abuse of anticholinergic antiparkinson drugs in Norway: a pharmacoepidemiological study. *Br J Clin Pharmacol* 67(2):228-233.
26. Gummert J, Funkat A, (2008), Erläuterungen und Kommentar zur aktuellen DGTHG-Leistungsstatistik (Verfahrensjahr 2007). *Z Herz- Thorax- Gefäßchir* 22:329–332.
27. Harter C, Piffli-Boniolo E, Rave-Schwank M, (1999), Development of drug withdrawal delirium after dependence on zolpidem and zopiclone. *Psychiatr Prax* 26(6):309.
28. Haupt M, (2006), Diagnostik und Therapie des Delirs – nicht durch Alkohol und sonstige psychotrope Substanzen bedingt. *Fortschr Neurol Psychiat* 74:49–62.
29. Herdegen T, Ley L, (2006), Neuropharmakologie des alten Menschen. In: Reichmann H, Deuschl G (Hrsg). *Praktische Neurogeriatrie*. Stuttgart, Berlin, Köln: Kohlhammer Verlag.
30. Herold G, (2009), *Innere Medizin*, Köln: Herold Verlag; 219-231.
31. Holt S, Schmiedl S, Thürmann P, (2010), Potenziell inadäquate Medikation für ältere Menschen: Die PRISCUS-Liste. *Dtsch Arztebl Int* 107(31-32):543-51.
32. Inouye S, (2006), Delirium in older persons. *N Engl J Med* 354:1157-1165.
33. Inouye S, van Dyck C, Alessi C, Balkin S, Siegal A, Horwitz R, (1990), Clarifying confusion: the Confusion

- Assessment Method. A new method for detection of delirium. *Ann Intern Med.* 113(12):941-948.
34. Jorm AF, Korten AE, Henderson AS, Jacomb PA, Mackinnon A, (1997), Do cognitive complaints either predict future cognitive decline or reflect past cognitive decline? A longitudinal study of an elderly community sample. *Psychol Med* 27(1):91-98.
 35. Jorm AF, (2004), The Informant Questionnaire on cognitive decline in the elderly (IQCODE): a review. *Int Psychogeriatr.* 16(3):275-293.
 36. Kratz C, Schleppers A, Ilber T, Geldner G, (2005), Pharmacological peculiarities and problems with older patients. *Anaesthesist* 54(5):467-475.
 37. Lehfeld H, Erzigkeit H, (1997), The skt- a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention. *Int Psychogeriatr.* 9 (1):115-121.
 38. Lindsay J, MacDonald A, Rockwood K, (2009), *Akute Verwirrtheit - Delir im Alter.* Bern: Huber Verlag.
 39. Loewen SC, Anderson BA, (1998), Reliability of the Modified Motor Assessment Scale and the Barthel Index. *Phys Ther.* 68(7):1077-1081.
 40. Mann JL, Evans TS, Taylor RD, Hettich LA, Kildsig N, Simcox D, McKinley WM, (2003), The use of medications with known or potential anticholinergic activity in patients with dementia receiving cholinesterase inhibitors. *The Consultant Pharmacist: The Journal of the American Society of Consultant Pharmacists.* 18(12):1042-1049.
 41. Marcantonio E, Goldman L, Mangione C, Ludwig L, Muraca B, Haslauer C, Donaldson M, Whittemore A, Sugarbaker D, Poss R, Haas S, Cook E, Ora V, Lee T, (1994), A clinical Prediction Rule for Delirium After Elective Noncardiac Surgery. *JAMA* 271:134-139.

42. Muir K, Weir C, Murray G, Povey C, Lees K, (1996), Comparison of neurological scales and scoring systems for acute stroke prognosis. *Stroke* 27(10):1817-1820.
43. Nashef SA, Roques F, Michel P, Gauducheau E, Lemeshow S, Salamon R, (1999), European system for cardiac operative risk evaluation (EuroSCORE). *Eur.J.Cardiothorac.Surg.* 16(1):9-13.
44. Newman MF, Mathew JP, Grocott HP, Mackensen GB, Monk T, Welsh-Bohmer KA, Blumenthal JA, Laskowitz DT, Mark DB, (2006), Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 368(9536):694-703.
45. O'Keeffe S, Lavan J, (1997), The prognostic significance of delirium in older hospital patients. *J Am Geriatr Soc* 45:174-178.
46. Rudolph JL, Jones RN, Levkoff SE, Rockett C, Inouye SK, Sellke FW, Khuri SF, Lipsitz LA, Ramlawi B, Levitsky S, Marcantonio ER, (2009), Derivation and validation of a preoperative prediction rule for delirium after cardiac surgery. *Circulation* 119(2):229-236.
47. Shulman KI, (2000), Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?. *Int.J.Geriatr.Psychiatry* 15(6):548-561.
48. Siddiqi N, Stockdale R, Britton AM, Holmes J, (2007), Interventions for preventing delirium in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007:CD005563
49. Statistisches Bundesamt, (2009), Statistisches Bundesamt: Bevölkerung Deutschlands bis 2060, Wiesbaden.
50. Tune LE, (2001), Anticholinergic effects of medication in elderly patients. *The Journal of Clinical Psychiatry* 62(21):11-14.

51. Waszynski C, (2001), Confusion Assessment Method (CAM). The Hartford Institute for Geriatric Nursing. Issue Number 13.
52. Weih M, Scholz S, Reiss K, Alexopoulos P, Degirmenci U, Richter-Schmidinger T, Kornhuber J, (2009), Usage of drugs with potential adverse effects on cognition in a memory-clinic
Fortschr Neurol Psychiatr 77(9):523-527.
53. Weih M, Kornhuber J, (2010 in Druck), Delir. In: Möller HJ, Laux G, Deister A, Psychiatrie und Psychotherapie. Stuttgart: Thieme Verlag.
54. Zhan C, Sangl J, Bierman AS, Miller MR, Friedman B, Wickizer SW, Meyer GS, (2001), Potentially inappropriate medication use in the community-dwelling elderly: findings from the 1996 Medical Expenditure Panel Survey. Jama. 286(22):2823-2829.
55. Ziemer G, Haverich A, (2009), Herzchirurgie: Die Eingriffe am Herzen und an herznahen Gefäßen, 3. Auflage, Berlin: Springer Verlag; 27-28, 585.
56. Zoll A, Degirmenci Ü, Bleich S, Richter-Schmidinger T, Kornhuber J, Fischlein T, Weih M, (2009), Neuropsychiatrische Komplikationen nach aortokoronarer Bypassoperation. Fortschr Neurol Psychiatr 77:97-101.

8. Abkürzungsverzeichnis

APO E	Apolipoprotein E
CAM	Confusion Assessment Methode
CI	Koinfidenzintervall
CDT	Clock-Drawing Test (engl. Uhrenzeichentest)
CT	Computertomographie
DSM-IV	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders
EKG	Elektrokardiogramm
EuroSCORE	European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GABA	Gamma-aminobutyric acid
HPLC	High Pressure Liquid Chromatography (engl. Hochdruckflüssigkeitschromatographie)
ICD-10	International Classification of Diseases
IQCODE	Informant Questionnaire on Cognitive Decline in the Elderly
KHK	Koronare Herzkrankheit
MMSE	Mini Mental State Examination
MRT	Magnetresonanztomographie
NIHSS	National Institutes of Health stroke scale
OP	Operationssaal
OR	Odds Ratio
PIM	potenziell inadäquate Medikation
PTCA	percutaneous transluminal coronary angioplasty (engl. Perkutane transluminale Koronarangioplastie)
SD	Standardabweichung
SKT	Syndromkurztest
V.a.	Verdacht auf
UAW	Unerwünschte Arzneimittelwirkung
ZNS	Zentrales Nervensystem

9. Anhang

9.1. Anlagen

Anlage 1

Depression: Screeningfragen:

1. Ich bin nicht mehr imstande, die Dinge wie früher zu tun.	Ja/Nein
2. Ich bin hoffnungslos und sehe schwarz für die Zukunft.	Ja/Nein
3. Ich kann keine Entscheidungen mehr treffen.	Ja/Nein
4. Ich fühle mich träge oder rastlos.	Ja/Nein
5. Ich habe Gewicht verloren oder zugenommen.	Ja/Nein
6. Ich fühle mich müde und erschöpft, obwohl es keinen Grund dafür gibt.	Ja/Nein
7. Ich schlafe zu viel oder zu wenig.	Ja/Nein
8. Ich fühle mich unglücklich.	Ja/Nein
9. Ich bin reizbar, ängstlich oder besorgt geworden.	Ja/Nein
10. Ich denke an das Sterben oder daran, mich zu töten.	Ja/Nein

Wenn Frage 10 mit „Ja“ beantwortet wird, psychiatrisches Notfallkonsil anfordern. Dienstarzt Bescheid geben. Wenn mehr als 5 Fragen mit „Ja“ beantwortet werden: V.a. Depression.

Anlage 2**CAGE- Fragebogen zur Alkoholabhängigkeit**

	Ja	Nein
1. Haben Sie erfolglos versucht, Ihren Alkoholkonsum zu reduzieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Ärgert Sie die Kritik Ihrer Umgebung wegen Ihres Alkoholkonsums?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Haben Sie Schuldgefühle wegen Ihres Trinkens?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Brauchen Sie morgens Alkohol, um richtig leistungsfähig zu sein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Werden mindestens 2 Fragen mit „Ja“ beantwortet, ist eine Alkoholabhängigkeit wahrscheinlich.

Anlage 3**CAM – Confusion Assessment Methode**

	Ja=R	Nein=F
1. Haben wir uns schon einmal vorher getroffen?	R	F
2. Welche Operation ist bei Ihnen durchgeführt worden?	R	F
3. Von wem sind Sie operiert worden?	R	F
4. Wann ist der operative Eingriff bei Ihnen durchgeführt worden?	R	F
5. Wie geht es Ihnen heute?	R	F
6. Hatten Sie seit Ihrer Operation Probleme wie Verwirrtheit oder Desorientierung an sich festgestellt?	R	F
7. Haben Sie Dinge gehört oder gesehen, die nicht da waren?	R	F
8. Wie große Schmerzen haben Sie im Moment auf einer Skala von 0 bis 10?	R	F
9. Bitte zählen Sie nun von 20 abwärts bis 1.	R	F

Anlage 4**Conjoint-Test:**

(Brown, 2001)

	Ja	Nein
1. Haben Sie im vergangenen Jahr einmal mehr Alkohol getrunken, als Sie eigentlich vor hatten?		
2. Haben Sie im vergangenen Jahr das Gefühl gehabt, Ihren Alkoholkonsum reduzieren zu wollen oder zu müssen?		

Anlage 5**Barthel-Index:**

Punkte

	Unter Hilfe	Selbstständig
1.Essen (Schneiden = Hilfe)	5	10
2.Transfer Bett/Rollstuhl (incl. Hinsetzen im Bett)	5-10	15
3.Gesichts- und Mundpflege, Haare kämmen	0	5
4.Toilette (Handling Kleidung, säubern, spülen)	5	10
5.Körperpflege (baden, duschen, Waschbecken)	0	5
6.Gehen auf ebenem Gelände (oder Rollstuhl fahren)	10 (0	15 5)
7.Treppen steigen	5	10
8.Anziehen (incl. Schuhe)	5	10
9.Blasenkontrolle	5	10
10.Darmkontrolle	5	10

Anlage 6: Erhebungsbögen / Fragebögen

Allgemeine Angaben

Allgemeine Angaben:

Raucher:

Ex-Raucher:

Seit wann:

Nie geraucht:

Nikotinmenge (Packyears)

Hypertonus:

Diabetes:

Hypercholesterinämie:

Alkohol (Menge, Art und Häufigkeit):
(wenn V.a. Alkoholabusus, dann CAGE)

Kaffee (Menge, Art und Häufigkeit):

Größe

Gewicht:

Herzfrequenz

Aktueller Blutdruck / Hypertonus

Ethnische Zugehörigkeit:

Schulbildung (Dauer, Art, Abschluss)

Medikamente:

Vorerkrankungen und Begleiterkrankungen (mit ICD-10 und Beginn):

Hinweis für schwere Enzephalopathie, schwere psychotische oder depressive Erkrankung?

Anlage 7**NIHSS**

Instructions	Scale Definition	Score
1a. Level of Consciousness:	<p>0 = Alert; keenly responsive.</p> <p>1 = Not alert; but arousable by minor stimulation to obey, answer, or respond.</p> <p>2 = Not alert; requires repeated stimulation to attend, or is obtunded and requires strong or painful stimulation to make movements (not stereotyped).</p> <p>3 = Responds only with reflex motor or autonomic effects or totally unresponsive, flaccid, and flexic.</p>	<p>_____</p>
1b. LOC Questions: The patient is asked the month and his/her age. The answer must be correct - there is no partial credit for being close. Aphasic and stuporous patients who do not comprehend the questions will score	<p>0 = Answers both questions correctly.</p> <p>1 = Answers one question correctly.</p> <p>2 = Answers neither question correctly.</p>	<p>_____</p>
1c. LOC Commands: The patient is asked to open and close the eyes and then to grip and release the hand. Substitute another one step command if the hands cannot be used. Credit is given if an unequivocal attempt is made but not completed due to weakness. If the patient does not respond to command, the task should be demonstrated to him or her (pantomime), and the result scored (i.e., follows none, one or two commands). Patients with trauma, amputation, or other physical impediments should be given suitable one-step commands. Only the first attempt is scored.	<p>0 = Performs both tasks correctly.</p> <p>1 = Performs one task correctly.</p> <p>2 = Performs neither task correctly.</p>	<p>_____</p>
2. Best Gaze: Only horizontal eye movements will be tested. Voluntary or reflexive (oculocephalic) eye movements will be scored, but caloric testing is not done. If the patient has a conjugate deviation of the eyes that can be overcome by voluntary or reflexive activity, the score will be 1. If a patient has an isolated peripheral nerve paresis (CN III, IV or VI), score a 1. Gaze is testable in all aphasic patients. Patients with ocular trauma, bandages, pre-existing blindness, or other disorder of visual acuity or fields should be tested with reflexive movements, and a choice made by the investigator. Establishing eye contact and then moving about the patient from side to side will occasionally clarify the presence of a partial gaze palsy.	<p>0 = Normal.</p> <p>1 = Partial gaze palsy; gaze is abnormal in one or both eyes, but forced deviation or total gaze paresis is not present.</p> <p>2 = Forced deviation, or total gaze paresis not overcome by the oculocephalic maneuver.</p>	<p>_____</p>

3. Visual: Visual fields (upper and lower quadrants) are tested by confrontation, using finger counting or visual threat, as appropriate. Patients may be encouraged, but if they look at the side of the moving fingers appropriately, this can be scored as normal. If there is unilateral blindness or enucleation, visual fields in the remaining eye are scored. Score 1 only if a clear-cut asymmetry, including quadrantanopia, is found. If patient is blind from any cause, score 3. Double simultaneous stimulation is performed at this point. If there is extinction, patient receives a 1, and the results are used to respond to item 11.

0 = No visual loss.

1 = Partial hemianopia.

2 = Complete hemianopia.

3 = Bilateral hemianopia (blind including cortical blindness).

4. Facial Palsy: Ask – or use pantomime to encourage – the patient to show teeth or raise eyebrows and close eyes. Score symmetry of grimace in response to noxious stimuli in the poorly responsive or non-comprehending patient

0 = Normal symmetrical movements.

1 = Minor paralysis (flattened nasolabial fold, asymmetry on smiling).

2 = Partial paralysis (total or near-total paralysis of lower face).

3 = Complete paralysis of one or both sides (absence of facial movement in the upper and lower face).

5. Motor Arm: The limb is placed in the appropriate position: extend the arms (palms down) 90 degrees (if sitting) or 45 degrees (if supine). Drift is scored if the arm falls before 10 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic arm. Only in the case of amputation or joint fusion at the shoulder, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.

0 = No drift; limb holds 90 (or 45) degrees for full 10 seconds.

1 = Drift; limb holds 90 (or 45) degrees, but drifts down before full 10 seconds; does not hit bed or other support.

2 = Some effort against gravity; limb cannot get to or maintain (if cued) 90 (or 45) degrees, drifts down to bed, but has some effort against gravity.

3 = No effort against gravity; limb falls.

4 = No movement.

UN = Amputation or joint fusion, explain:

5a. Left Arm

5b. Right Arm

6. Motor Leg: The limb is placed in the appropriate position: hold the leg at 30 degrees (always tested supine). Drift is scored if the leg falls before 5 seconds. The aphasic patient is encouraged using urgency in the voice and pantomime, but not noxious stimulation. Each limb is tested in turn, beginning with the non-paretic leg. Only in the case of amputation or joint fusion at the hip, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice.

0 = No drift; leg holds 30-degree position for full 5 seconds.

1 = Drift; leg falls by the end of the 5-second period but does not hit bed.

2 = Some effort against gravity; leg falls to bed by 5 seconds, but has some effort against gravity.

3 = No effort against gravity; leg falls to bed immediately.

4 = No movement.

UN = Amputation or joint fusion, explain:

6a. Left Leg

6b. Right Leg

- 7. Limb Ataxia:** This item is aimed at finding evidence of a unilateral cerebellar lesion. Test with eyes open. In case of visual defect, ensure testing is done in intact visual field. The finger-nose-finger and heel-shin tests are performed on both sides, and ataxia is scored only if present out of proportion to weakness. Ataxia is absent in the patient who cannot understand or is paralyzed. Only in the case of amputation or joint fusion, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write the explanation for this choice. In case of blindness, test by having the patient touch nose from extended arm position.
- 0 = Absent.
 1 = Present in one limb. _____
 2 = Present in two limbs.
 UN = Amputation or joint fusion, explain: _____
- 8. Sensory:** Sensation or grimace to pinprick when tested, or withdrawal from noxious stimulus in the obtunded or aphasic patient. Only sensory loss attributed to stroke is scored as abnormal and the examiner should test as many body areas (arms [not hands], legs, trunk, face) as needed to accurately check for hemisensory loss. A score of 2, "severe or total sensory loss," should only be given when a severe or total loss of sensation can be clearly demonstrated.
- 0 = Normal; no sensory loss.
 1 = Mild-to-moderate sensory loss; patient feels pinprick is less sharp or is dull on the affected side; or there is a loss of superficial pain with pinprick, but patient is aware of being touched. _____
 2 = Severe to total sensory loss; patient is not aware of being touched in the face, arm, and leg.
- 9. Best Language:** A great deal of information about comprehension will be obtained during the preceding sections of the examination. For this scale item, the patient is asked to describe what is happening in the attached picture, to name the items on the attached naming sheet and to read from the attached list of sentences. Comprehension is judged from responses here, as well as to all of the commands in the preceding general neurological exam. If visual loss interferes with the tests, ask the patient to identify objects placed in the hand, repeat, and produce speech.
- 0 = No aphasia; normal.
 1 = Mild-to-moderate aphasia; some obvious loss of fluency or facility of comprehension, without significant limitation on ideas expressed or form of expression. Reduction of speech and/or comprehension, however, makes conversation about provided materials difficult or impossible. For example, in conversation about provided materials, examiner can identify picture or naming card content from patient's response. _____
 2 = Severe aphasia; all communication is through fragmentary expression; great need for inference, questioning, and guessing by the listener. Range of information that can be exchanged is limited; listener carries burden of communication. Examiner cannot identify materials provided from patient response.
 3 = Mute, global aphasia; no usable speech or auditory comprehension.
- 10. Dysarthria:** If patient is thought to be normal, an adequate sample of speech must be obtained by asking patient to read or repeat words from the attached list. If the patient has severe aphasia, the clarity of articulation of spontaneous speech can be rated. Only if the patient has physical barriers to producing speech, the examiner should record the score as untestable (UN), and clearly write an
- 0 = Normal.
 1 = Mild-to-moderate dysarthria; patient slurs at least some words and, at worst, can be understood with some difficulty. _____
 2 = Severe dysarthria; patient's speech is so slurred as to be unintelligible in the absence of or out of proportion to any dysphasia, or is mute/anarthric.
 UN = Intubated or other physical barrier, explain: _____

explanation for this choice. Do not tell the patient why he or she is being tested.

11. Extinction and Inattention (formerly Neglect): Sufficient information to identify neglect may be obtained during the prior testing. If the patient has a severe visual loss preventing visual double simultaneous stimulation, and the cutaneous stimuli are normal, the score is normal. If the patient has aphasia but does appear to attend to both sides, the score is normal. The presence of visual spatial neglect or anosagnosia may also be taken as evidence of abnormality. Since the abnormality is scored only if present, the item is never untestable.

0 = No abnormality.

1 = Visual, tactile, auditory, spatial, or personal inattention or extinction to bilateral simultaneous stimulation in one of the sensory modalities.

2 = Profound hemi-inattention or extinction to more than one modality; does not recognize own hand or orients to only one side of space.

Anlage 8**Mini-Mental-Status-Test****1. Orientierung**

Score

①

1. Jahr

①

2. Jahreszeit

①

3. Datum

①

4. Wochentag

①

5. Monat

①

6. Bundesland

①

7. Land

①

8. Stadt/Ortschaft

①

9. Klinik/Praxis/Altersheim

①

10. Stockwerk

 Σ (max 10)**2. Merkfähigkeit***Der Untersucher nennt drei Gegenstände und fordert*

①

11. „Auto“

den Patienten auf, die Begriffe zu wiederholen (1 Punkt je

①

12. „Blume“

richtige Antwort). Der Untersucher wiederholt die Wörter

①

13. „Kerze“

*so lange, bis der Patient alle drei gelernt hat (max 6 mal)*3) Σ (max
—)**3. Aufmerksamkeit und Rechenfähigkeit**

①

14. „93“

Von 100 an sind jeweils 7 abzuziehen. Falls ein Rechen-

①

15. „86“

fehler gemacht und die darauf folgenden Ergebnisse

①

16. „79“

„verschoben“ sind, so wird nur ein Fehler angegeben.

①

17. „72“

①

18. „65“

*ODER**Falls der Patient die Aufgabe nicht durchführen kann*

①

14. O

oder will, „RADIO“ rückwärts buchstabieren lassen:

①

15. I

①

16. D

①

17. A

①

18. R

 Σ (max 5)**4. Erinnerungsfähigkeit**

①

19. „Auto“

①

20. „Blume“

①

21. „Kerze“

 Σ (max 3)**5. Sprache**

①

22. Armbanduhr benennen

①

23. Stift benennen

Nachsprechen des Satzes:

①

24. „Sie leiht ihm kein Geld mehr“

Kommandos befolgen:

①

25. –Blatt Papier in die rechte Hand

①

26. –in der Mitte falten,

①

27. – auf den Boden legen

①

28. Anweisung (s. Rückseite)
vorlesen und befolgen

①

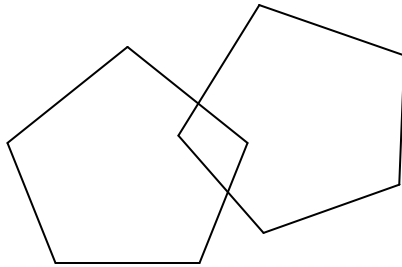
29. Schreiben eines vollständigen
Satzes (s. Rückseite)

①

30. Nachzeichnen (s. Rückseite)

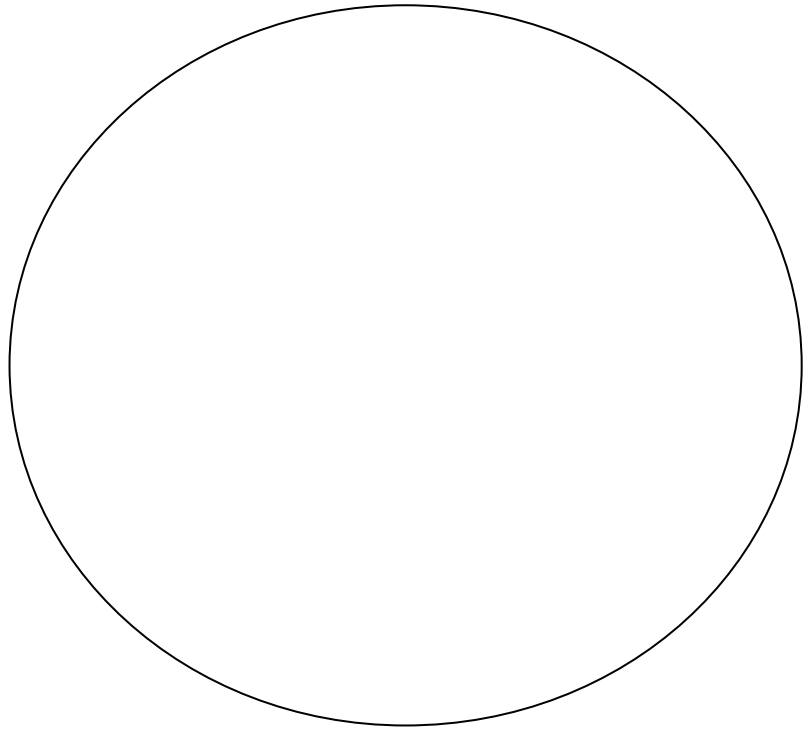
 Σ (max 9)**Gesamtpunktwert:**

Bitte schließen Sie die Augen!



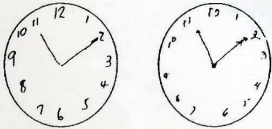
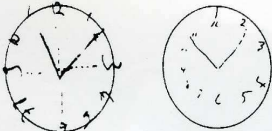
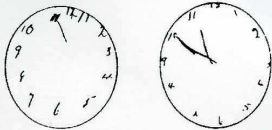
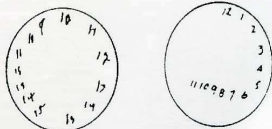
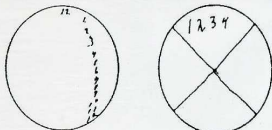
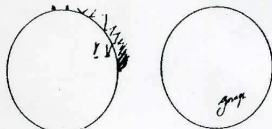
Anlage 9

Uhrenzeichentest:



Score nach Shulman '93:

Auswertung des Uhrentestes:

Score	Beschreibung	Beispiele
1	„Perfekt“ <ul style="list-style-type: none"> • Ziffern 1–12 richtig eingezeichnet • zwei Zeiger, die die richtige Uhrzeit (11:10 Uhr) anzeigen 	
2	Leichte visuell-räumliche Fehler <ul style="list-style-type: none"> • Abstände zwischen den Ziffern nicht gleichmäßig • Ziffern außerhalb des Kreises • Blatt wird gedreht, so dass die Ziffern auf dem Kopf stehen • Pat. verwendet Linien („Speichen“) zur Orientierung 	
3	Fehlerhafte Uhrzeit bei erhaltener visuell-räumlicher Darstellung der Uhr <ul style="list-style-type: none"> • nur ein Zeiger • „10 nach 11“ (o. ä.) als Text hingeschrieben • keine Uhrzeit eingezeichnet 	
4	Mittelgradige visuell-räumliche Desorganisation, so dass ein korrektes Einzeichnen der Uhrzeit unmöglich wird <ul style="list-style-type: none"> • unregelmäßige Zwischenräume • Ziffern vergessen • Perserveration: wiederholt den Kreis, Ziffern jenseits der 12 • Rechts-links-Umkehr (Ziffern gegen den Uhrzeigersinn) • Dysgraphie – keine lesbare Darstellung der Ziffern 	
5	Schwergradige visuell-räumliche Desorganisation <ul style="list-style-type: none"> • wie unter (4) beschrieben, aber stärker ausgeprägt 	
6	Keinerlei Darstellung einer Uhr (cave: Ausschluss Depression/Delir!) <ul style="list-style-type: none"> • kein wie auch immer gearteter Versuch, eine Uhr zu zeichnen • keine entfernte Ähnlichkeit mit einer Uhr • Patient schreibt Worte oder Name 	

Anlage 10**EuroSCORE**

Risk factors, definitions and weights (score)

	Definition	Score
Patient-related factors		
Age	Per 5 years or part thereof over 60 years	1
Sex	Female	1
Chronic pulmonary disease	Longterm use of bronchodilators or steroids for lung disease	1
Extracardiac arteriopathy	Any one or more of the following: claudication, carotid occlusion or >50% stenosis, previous or planned intervention on the abdominal aorta, limb arteries or carotids	2
Neurological dysfunction	Disease severely affecting ambulation or day-to-day functioning	2
Previous cardiac surgery	Requiring opening of the pericardium	3
Serum creatinine	>200 mikromol/l preoperatively	2
Active endocarditis	Patient still under antibiotic treatment for endocarditis at the time of surgery	3
Critical preoperative state	Any one or more of the following: ventricular tachycardia or fibrillation or aborted sudden death, preoperative cardiac massage, preoperative ventilation before arrival in the anaesthetic room, preoperative inotropic support , intraaortic ballon counterpulsation or preoperative acute renal failure (anuria or oliguria <10 ml/h)	3
Cardiac-related factors		
Unstable angina	Rest angina requiring i.v. nitrates until arrival in the anaesthetic room	2

LV dysfunction	Moderate or LVEF 30-50%	1
	Poor or LVEF < 30	3
Recent myocardial infarct	(<90 days)	2
Pulmonary hypertension	Systolic PA pressure >60 mmHg	2
Operation-related factors		
Emergency	Carried out on referral before the beginning of the next working day	2
Other than isolated CABG	Major cardiac procedure other than or in addition to CABG	2
Surgery on thoracic aorta	For disorder of ascending, arch or descending aorta	3
Postinfarct septal rupture		4

9.2. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Synonyme für das akute organische Psychosyndrom

Tabelle 2: Zugrunde liegende und auslösende Faktoren für ein Delir

Tabelle 3: Medikamente mit hohem delirogenen Risiko

Tabelle 4: Daten der 98 Patienten

Tabelle 5: Medikamente mit potentiell negativen Effekten und postoperativer Outcome

Tabelle 6: Endpunkte im Follow-up; Absolute Anzahl an Medikamenten, präoperativer Schlaganfall und Endpunkte im Follow-up

10. Danksagung

An erster Stelle bedanke mich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. Weih für seine sehr freundliche und engagierte Betreuung. Er erlaubte mir eine zügige Fertigstellung der Arbeit durch seine gute Erreichbarkeit bei Fragen und dem schnellen Korrekturlesen.

Danke an Herrn Dr. Degirmenci für seine Hilfe.

Mein Dank gilt auch der Klinik für Herzchirurgie und besonders Frau Lau und Herrn Rösch.

Ich bedanke mich bei meinen Eltern und meinen Schwestern für ihre Unterstützung.

11. Veröffentlichungen

1. Usage of drugs with potential adverse effects on cognition in a memory-clinic.
Weih M, Scholz S, Reiss K, Alexopoulos P, Degirmenci U, Richter-Schmidinger T, Kornhuber J.
Fortschr Neurol Psychiatr. 2009 Sep;77(9):523-7.
2. Neuropsychological complications after coronary bypass grafting.
Zoll A, Degirmenci U, Bleich S, Richter-Schmidinger T, Kornhuber J, Fischlein T, Weih M.
Fortschr Neurol Psychiatr. 2009 Feb;77(2):97-101.