

**Der Einfluss von induziertem Kammerflimmern
auf neurophysiologische und neuropsychologische
Parameter
bei ICD-Operationen**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Magdalena Maria Schäfer
aus Bonn
2022

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1.Gutachter: PD Dr. med. Friedrich Mellert

2.Gutachter: Prof. Dr. med. Sebastian Zimmer

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.12.2022

Aus der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Hendrik Teede

Für meinen Bruder und meine Eltern

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	7
1. Einleitung.....	9
1.1 Kammerflimmern.....	11
1.1.1 Epidemiologie.....	11
1.1.2 Ursachen.....	12
1.1.3 Pathophysiologie.....	13
1.1.4 Klinik.....	14
1.1.5 Diagnostik und Therapie.....	15
1.2 Implantierbarer Kardioverter/-defibrillator (ICD).....	15
1.2.1 Defibrillation.....	16
1.2.2 Funktionsweise des ICD.....	17
1.2.3 Indikation.....	18
1.2.5 Komplikationen, negative Aspekte.....	19
1.2.6 Kammerflimmertestung bei ICD-Implantation.....	20
1.3 Zielsetzung.....	22
2. Material und Methoden.....	24
2.1 Studiendesign.....	25
2.2 Patientenkollektiv.....	25
2.3 NSE.....	26
2.4 S-100.....	27
2.5 Neuropsychologische Testungen.....	27
2.5.1 Mini-Mental-Status-Test.....	28
2.5.2 DemTect.....	29
2.6 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS).....	29
2.7 Transkranielle Dopplersonographie (TCD)/ Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCD).....	31
2.7.1 Vorgehensweise.....	34
2.8 Kardiochirurgisches Vorgehen.....	34
2.9 Statistische Auswertung.....	35

2.10 Ethik.....	36
3. Ergebnisse.....	37
3.1 Basischarakteristika des Patientenkollektivs.....	37
3.1.1 Vorerkrankungen und weitere Einflussgrößen.....	37
3.2 Daten zum stationären Aufenthalt.....	39
3.3 Prä- und postoperative Testergebnisse und Messwerte.....	39
3.4. Intraoperative Messwerte.....	42
4. Diskussion.....	45
5. Zusammenfassung.....	54
6. Abbildungsverzeichnis.....	55
7. Tabellenverzeichnis.....	56
8. Literaturverzeichnis.....	57
9. Danksagung.....	73

Abkürzungsverzeichnis

A.	Arteria (Arterie)
ASA	American Society of Anesthesiologists
ATP	antitachykardes Pacing
CAM	Confusion Assessement Method, engl. (Verfahren zur Delirerkennung)
DemTect	Demenz-Detektionstest
DFT	Defibrillationsschwelle (Defibrillation threshold, engl.)
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ERC	European Resuscitation Council
ICD	implantierbarer Kardioverter/-defibrillator
KHK	koronare Herzerkrankung
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
M.	Musculus (Muskel)
MAD	Mittlerer arterieller Druck
MCA	A. cerebri media (Middle cerebral artery, engl.)
NBD	NASPE/BPEG Generic Pacemaker Code (NASPE: North American Society of Pacing and Electrophysiology; BPEG: British Pacing and Electrophysiology Group) → Typisierung von Herzschrittmachern
NSE	Neuronenspezifische Enolase
NIRS	Nahinfrarotspektroskopie
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
MMST	Mini-Mental-Status-Test
nm	Nanometer
OP	Operation
rSO _{2c}	zerebrale Sauerstoffsättigung (regional saturation of oxygen cerebral)
SIDS	Plötzlicher Kindstod (Sudden infant death syndrome, engl.)
SO ₂	Sauerstoffsättigung im Blut
TAPV	Durchschnittliche Spitzengeschwindigkeit (time averaged peak velocity, engl.)

TCCD	Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie
TCD	Transkranielle Dopplersonographie
VF	Ventrikuläre Fibrillation
VT	Ventrikuläre Tachykardie
WHO	World Health Organization

1. Einleitung

Der erste Prototyp eines implantierbaren Defibrillators wurde 1969 von Professor Michel Mirowski gemeinsam mit dem Kardiologen Morton Mower entwickelt (Mower 1991). Nach elf Jahren der Weiterentwicklung gelang schließlich in Zusammenarbeit mit den Kardiochirurgen Watkins und Reed 1980 die erste Implantation eines ICD beim Menschen (Mirowski et al. 1970,1980, Roberts 2015, Liem 2001). Seitdem wurde stetig an Fortgang und Optimierung der Technologie gearbeitet, sodass heutzutage die ICD-Implantation zu den Routineoperationen im klinischen Alltag gehört. Eine Datenerhebung invasiver Arrhythmie-Therapien in Europa mit Beginn im Jahr 2008 verzeichnete insgesamt 85.289 eingesetzte ICD-Geräte in 2.052 nationalen Implantationszentren (2013) mit steigender Tendenz seit Registrierungsbeginn (Raatikainen et al. 2017). Deutschland gehört dabei zu den Ländern mit der höchsten Implantationsrate (336 pro Millionen Einwohner), wobei im Allgemeinen die Ostländer Europas den Westländern trotz zunehmender Zahlen noch nachstehen.

Mit Beginn der regelhaften Verwendung implantierbarer Defibrillatoren zur Therapie lebensbedrohlicher Herzrhythmusstörungen, besonders zur Primär- und zur Sekundärprävention des plötzlichen Herztodes, ergab sich gleichfalls die Frage nach der Verlässlichkeit, Sicherheit und Effektivität der Therapieform (Kolb et al. 2009). Um diese Aspekte sicherstellen zu können, war und ist die Gewährleistung eines zuverlässigen Detektierens und Terminierens ventrikulärer Tachykardie bzw. Fibrillation sowie der adäquaten Überprüfung der Systemintegrität, von entscheidender Bedeutung. Aus diesem Grund wurde über Jahrzehnte eine sogenannte Defibrillationstestung, auch „Flimmertestung“ genannt, als essentieller Bestandteil einer „lege artis“ ICD-Implantation durchgeführt. Bei dieser Testung wird in der Regel während der operativen Situation, seltener in der postoperativen Phase, eine ventrikuläre Fibrillation meist über einen T-Wellenschock ausgelöst und darüber die ordnungsgemäße Reaktion des ICD überprüft, der die Rhythmusstörung beenden soll. Studien, welche die Risikoreduktion eines plötzlichen Herztodes und der allgemeinen Mortalität durch einen internen Defibrillator untersuchten, konnten einen deutlichen Nutzen der Therapieform feststellen, wodurch der implantierbare Defibrillator zur Standardtherapie für viele Patientengruppen wurde (Anderson 2005, Luis 2007). Da diese Erkenntnisse der

Risikoreduktion aus der Beobachtung von Patienten mit vorgenommener Flimmertestung stammten und zu Beginn zusätzlich große Unsicherheit bezüglich Handhabung, aber auch Langzeitwirkungen eines ICDs herrschte, etablierte sich das Durchführen jener Testung bei ICD-Implantation gleichfalls zur standardmäßig während der Implantation durchgeführten Methode.

Das obligate Durchführen einer Überprüfung der ICD-Funktion mittels Kammerflimmerinduktion wird seit einiger Zeit in Frage gestellt und in routinemäßig linksseitiger ICD-Implantation bereits nicht mehr empfohlen (Phan et al. 2016).

In Ermangelung adäquater prospektiver Follow-Up Studien ist die Sicherheit der Testung bislang unbewiesen wie auch ein verlässlicher Nachweis der Verbesserung des klinischen Resultates (Brignole et al 2012, Kannabhiran et al 2018). Ein Durchführen erfolgt dennoch auf willkürlicher Basis. Russo et al. (2005) führten in ihrer Studie im Zeitraum von 1997 bis 2003 bereits in 4,7% der Fälle einer ICD-Implantation keine Testung durch. Bei einer ähnlichen Untersuchung zwischen 1996 und 2003 durch Pires und Johnson (2006) unterblieb sie bei 24,3 % der Patienten. Im Rahmen spezifischer Situationen, wie der komplexen transvenösen Einsetzung eines implantierbaren Defibrillators, erfolgt weiterhin eine Testung, um eine erfolgreiche Behandlung prognostizieren zu können. Für die subkutane ICD-Implantation liegt zur Defibrillationstestung eine Klasse I Empfehlung vor (Wilkoff et al. 2016), wobei zugleich aufgrund fehlender Daten bezüglich einer Testung aktuell noch Unsicherheit darüber herrscht, inwiefern diese sinnvoll ist. Aus diesem Grund wurde im Mai 2019 eine prospektive, kontrolliert randomisierte Studie gestartet, mit dem Ziel eines Evidenznachweises für die sichere Unterlassung einer Flimmertestung bei korrekter subkutaner ICD-Implantation (Quast et al. 2019).

Der konkrete Grund für das Unterlassen einer Flimmertestung, lässt sich nicht auf einen einzelnen Anhaltspunkt beschränken, da viele Faktoren dabei eine Rolle spielen. Unter anderem kam es zur Weiterentwicklung der Technologie der Defibrillation unter Verwendung von Geräten mit biphasischer statt monophasischer Defibrillation (Neuzner et al 1994). Die heutigen ICDs sind technisch ausgereifter, explizit bezogen auf die Generator- und Elektrodentechnologie, und können hohe Energien (i.d.R. 35-40 J) abgeben, wodurch sich die Therapiesicherheit erhöht hat (Overbeck 2015).

Eine Reihe von Fortschritten führte in Summe zur einfacheren, erfolgreichen Einsetzung der Defibrillatoren mit geringerer Anzahl notwendiger Sondenrevisionen. Zudem unterstützte der Nachweis eines Nichtunterliegens einer Implantation ohne Testung sowohl in der NORDIC Studie (Bänsch et al. 2015) als auch der SIMPLE Studie (Healey et al. 2015) die Diskussion um die Beibehaltung einer Testung zunehmend in Richtung der fraglichen Notwendigkeit einer Durchführung.

1.1 Kammerflimmern

Die WHO definiert Kammerflimmern als irreguläre, unorganisierte elektrische Aktivität der Ventrikel (Robles de Medina et al. 1978). Diese stellt eine akut lebensbedrohliche Form tachykarder Herzrhythmusstörungen dar, bei welcher der Herzmuskel aufgrund ineffektiver Erregung der Ventrikelmyozyten asynchron und desorganisiert schnell kontrahiert (Kamkin AG et al., 2010). Die Herzfrequenz wird je nach Literatur zwischen 300-800/ min angesiedelt, meistens liegt der Wert jedoch >320/ min (Herold et al. 2016). Aus der Kombination von unkoordinierter Muskelkontraktion der Herzmuskulatur sowie stark erhöhter Frequenz ergibt sich eine fehlende Pumpleistung des Herzens, wodurch es funktionell zu einem Kreislaufstillstand und Pulslosigkeit kommt. Resultierend ist ein Kollabieren der betroffenen Person innerhalb von ca. 5 Sekunden nach Einsetzen der Rhythmusstörung (Parish 2000). Ohne Therapie führt anhaltendes Kammerflimmern in kurzer Zeit zum Tode.

1.1.1 Epidemiologie

Es wird angenommen, dass Episoden von Kammerflimmern relativ häufig nicht beobachtet bzw. aufgezeichnet werden, was unter anderem der Tatsache eines schnellen Übergehens in eine Asystolie sowie wechselnden Rhythmus unter Reanimation geschuldet ist. Grundsätzlich zeigt sich ein signifikant gehäuftes Auftreten von Kammerflimmern-Episoden abendlich gegen 20 Uhr, sowie eine gesteigerte Inzidenz in den Monaten April und September (Ärzte Zeitung 2014).

Eine Studie aus den USA verzeichnete eine jährliche Inzidenz von Kammerflimmern bei Erwachsenen von 0,08-0,16% in ungefähr 300.000 Fällen von Plötzlichem Herzstillstand und bei Kindern/Jugendlichen von 1,3-8,5% in 100.000 Fällen (Goyle und Rottman 2014). Für Europa lassen sich vergleichsweise die Daten einer großangelegten Studie in

Schweden zur Registrierung von Herzstillstand außerhalb des Krankenhauses von 1990-1995 zu Rate ziehen (Holmberg et al. 1998/1999).

Dabei zeigte sich als primär diagnostizierter Rhythmus bei Patienten, die außerhalb des Krankenhauses mit einem Herzstillstand aufgefunden wurden, in 43% der Fälle eine ventrikuläre Tachykardie bzw. ein Kammerflimmern.

In dieser Studie wurde zudem nochmals zwischen Patienten mit beobachtetem (Inzidenz 54%) und mit nicht-beobachtetem (Inzidenz 31%) Herzstillstand unterschieden. Zur Erklärung für die unterschiedlichen Zahlen bei nicht-/beobachtetem Herzstillstand wird angenommen, dass der Herzrhythmus bis zur ersten EKG-Analyse von Patienten bei nicht-Beobachtung durch das möglicherweise spätere Auffinden bereits in eine Asystolie übergegangen ist. Auf Basis dieser Herzstillstand-Registrierung wurde eine allgemeine initiale Inzidenz von näherungsweise 60% für ventrikuläre Tachykardie/ventrikuläre Fibrillation im Herzstillstand berechnet (Holmberg et al. 1998/99).

Kammerflimmern ist die häufigste Todesursache innerhalb von 24h nach Myokardinfarkt (Haverkamp und Breithardt 2003) und die Krankenhausmortalität der Patienten mit dieser Rhythmusstörung ist zudem doppelt so hoch im Vergleich zu Patienten ohne entsprechendes Rhythmusbild (Roskamm et al. 2004), wenn auch die Prognose von einer elektromechanischen Entkopplung oder einer Asystolie noch schlechter zu sein scheint (Saklayen et al. 1995).

Vom European Resuscitation Council (2015) wurde ein Prozentsatz von 25-50% für Kammerflimmern als initialer Herzrhythmus im Herzstillstand außerhalb der Klinik erhoben, ein Prozentsatz der in den letzten 20 Jahren zurückgegangen ist.

1.1.2 Ursachen

Faktoren, welche die Entstehung von Abbrüchen der Erregungswellen im Herzen und damit die Entstehung von Kammerflimmern fördern, sind strukturelle und elektrophysiologische Heterogenität (Weiss 2005).

Im kranken Herzen verstärken der strukturelle und/oder elektrische Umbau in hohem Maße den Grad der Gewebheterogenität, wodurch physiologische Trigger gelegentlich den Wiedereintritt von Erregung (kreisende Erregung) auslösen können (Weiss 2005).

Die Hauptursache für das Auftreten von Kammerflimmern ist eine koronare Herzerkrankung (Viskin und Belhassen 1990).

Eine Senkung der Flimmerschwelle wird generell durch Herzerkrankungen (u.a. primär elektrisch), Herztraumata, Elektrolytstörungen, Elektrounfälle, kongenitale sympathische Dysinnervation des Myokards und selten durch Apoplex oder Enzephalitis verursacht (Herold et al. 2016). Zu den ursächlichen Herzerkrankungen zählen insbesondere Herzklappenerkrankungen, kongenitale Herzfehlbildungen, akzessorische Erregungsleitungsbündel, idiopathische oder sekundäre Kardiomyopathien, Herzinsuffizienz, Myokardischämie und Vorhofseptumdefekt (Gekle et al. 2010, Viskin und Belhassen 1990).

1.1.3 Pathophysiologie

Die physiologische Herzaktion wird über das Erregungsleitungssystem gesteuert. Vom primären elektrischen Taktgeber, dem Sinusknoten, werden Aktionspotenziale initiiert und über die nachgeschalteten Erregungsleitungsabschnitte auf die Kardiomyozyten übertragen. Somit kommt es zur koordinierten Kontraktion des Herzmuskels und anschließend bildet sich die Erregung wieder zurück (Refraktärphase), womit der Ablauf erneut von vorne beginnen kann.

Anders ist die Situation beim Kammerflimmern. Aufgrund lokaler Störungen der/s Erregungsleitung/-ablaufs treffen vorzeitige Aktionspotenziale auf bereits wieder erregbare Herzmuskelzellen neben refraktärem Gewebe (Moé et al. 1964). Die Erregung wird in diesen Zellen weitergeleitet und es kommt letztendlich zu kreisenden Erregungen, die sich selbst aufrechterhalten (Jones und Lodé 2007). Erste Experimente zu Kammerflimmern wurden von Mayer 1906 in Ventrikelmyokard aus Quallenringen und Schildkröten durchgeführt, wobei kreisende Erregungen ausgelöst werden konnten, die sich lange aufrechterhielten.

Ein vorzeitiger Stimulus im richtigen Moment appliziert, birgt die Möglichkeit Kammerflimmern oder eine ventrikuläre Tachykardie auszulösen (Mines 1913, 1914). Dieser Moment wird als vulnerable Phase bezeichnet, wobei der Stimulus während der T-Welle im EKG einfallen muss (Ferris et al. 1963). Bei Kammerflimmern fehlt aufgrund

der unkoordinierten elektrischen Aktivität eine geordnete Kontraktion der Kardiomyozyten mit folglichem Herzstillstand.

Eine ventrikuläre Tachykardie führt zu einer schnellen, teils asynchronen Ventrikelkontraktion. Die Tachykardie verursacht zudem eine ineffektive Füllungs- und Auswurfphase bis hin zum funktionellen Kreislaufstillstand bei sehr schnellen Herzfrequenzen.

Zudem hat die entkoppelte Kontraktion von Ventrikel und Vorhof zur Folge, dass die Vorhöfe überdehnt werden, was wiederum eine Freisetzung von ANP (atriales natriuretisches Peptid) nach sich zieht (Gekle et al. 2010). Es kommt zur verstärkten Diurese und Vasodilatation mit Hypotension. Die gesteigerte Herzfrequenz bei einer ventrikulären Tachykardie bedeutet zudem eine Verkürzung der Systole und damit ein sinkendes Herzzeitvolumen (Gekle et al. 2010). Oft folgt einer ventrikulären Tachykardie die Fibrillation.

1.1.4 Klinik

Innerhalb weniger Sekunden nach Eintreten von Kammerflimmern synkopieren die Patienten, es liegt ein zum Tode führender Herz-Kreislaufstillstand vor (Zipes et al 2006). Die häufig vorangehende ventrikuläre Tachykardie präsentiert sich bereits meist mit einer Synkope oder einem Krampfanfall, ein kurzzeitig bewusstes Wahrnehmen des irregulären Herzrasens ist seltener, dennoch möglich (Zipes et al. 2006). Im Kreislaufstillstand zeigen manche Patienten eine Schnappatmung, welche nicht mehr als effektive Atmung gezählt wird (Debaty et al. 2017). Sie geht vom Hirnstamm aus, der trotz fehlender Sauerstoffversorgung noch einige wenige Minuten funktionsfähig bleibt (European Resuscitation Council 2015).

Entsprechend der zugrunde liegenden Ursache des Kammerflimmerns können vor Eintritt verschiedene Symptome als Vorboten auftreten. So sind typische Beschwerden beispielsweise ein linksseitig retrosternal betonter Thoraxschmerz mit Ausstrahlung in Nacken, Hals, Kiefer, Arm und Oberbauch sowie Dyspnoe, u.a. beim Myokardinfarkt (Hamm 2004). Bedingt durch ein bedrohliches Engegefühl bzw. Schmerz in der Brust sind auch Todesangst, Kaltschweiß und Schwindel mögliche Vorboten.

1.1.5 Diagnostik und Therapie

Zur Diagnosestellung eines Kammerflimmerns wird ausschließlich die Anlage eines EKG benötigt, in dem sich irreguläre Undulationen der elektrokardiografischen Signale, ohne erkennbar abgrenzbare Kammerkomplexe darstellen lassen (Trappe und Schuster 2013). Ist dies der Fall müssen Sofortmaßnahmen im Sinne einer leitliniengerechten Reanimation (European Resuscitation Council 2015) ergriffen werden, in deren Rahmen die Defibrillation als einzige effektive Therapiemöglichkeit zur Beendigung von Kammerflimmern Hauptbestandteil ist (Tung und Cysyk 2007) .

Zur Rezidivprophylaxe eines Kammerflimmerns bei Fehlen einer behebbaren Ursache ist die wirksamste Maßnahme die Implantation eines implantierbaren Kardioverters/Defibrillators (ICD) (Herold et al. 2016).

1.2 Implantierbarer Kardioverter/-defibrillator (ICD)

Ein implantierbarer Kardioverter/-defibrillator, in der Kurzform ICD, ist ein batteriebetriebenes implantierbares Gerät, welches selbstständig kardiale Arrhythmien erkennt und dementsprechend mit elektrischer Impulsabgabe reagiert. In erster Linie dient es der Erkennung von Kammerflimmern/ventrikulärer Tachykardie und deren Termination durch Defibrillation.

Nachdem Mirowski 1969 erfolgreich zum ersten Mal einen Prototyp eines ICD an Hunden testete, entwickelte sich die ICD-Therapie vorerst unter großer Skepsis ob der Notwendigkeit und des Erfolgs der Therapie, bis 1980 der erste Defibrillator im Menschen eingesetzt wurde (Alt et al. 1992). Die ersten Geräte waren mit 280 g und 8 x 11,5 cm im Vergleich zu den heutigen Modellen, die je nach Hersteller um die 30 g wiegen und die Größe einer Streichholzschachtel haben, noch sehr groß und schwer (van Welseness et al. 2011). Zur Implantation der damals noch epikardialen Sonden wurde der Brustkorb eröffnet, wobei das Aggregat selbst im Abdomen platziert wurde. Diese Vorgehensweise war mit einer hohen Komplikationsrate assoziiert (van Welseness et al. 2011). Heute werden in der Regel transvenös platzierbare, endokardiale Sonden verwendet, welche in minimal-invasiven Techniken eingesetzt werden. Das Aggregat kommt pectoral zum Liegen. Eine weitere fortschrittliche Entwicklung ist die Verwendung des Aggregats selbst als Elektrode („active can“),

wobei lediglich eine rechtsventrikuläre Elektrode implantiert werden muss (Sellmann et al. 2010).

1.2.1 Defibrillation

Um tachykarde ventrikuläre Herzrhythmusstörungen wie Kammerflimmern oder pulslose ventrikuläre Tachykardie zu terminieren, nutzt man die Therapieform der Defibrillation. Angeregt von den Entdeckungen des Physiologen C.J. Wiggers zur Wirkung elektrischer Schockabgabe bei Hunden unternahm der Herzchirurg Claude Beck im Jahr 1947 die erste erfolgreiche Defibrillation bei einem Menschen (College of Arts and Sciences-Case Western Reserve University 2014, Landis 1976).

Er applizierte dazu Wechselstrom intraoperativ beim eröffneten Brustkorb direkt auf den Herzmuskel und beendete damit das beim Patienten unter der Operation aufgetretene Kammerflimmern. Der nächste Schritt war die Entwicklung der externen Defibrillation in den 50er Jahren, zuerst beim Hund durch Kouwenhoven und nachfolgend beim Menschen durch Zoll (Kouwenhoven 1969). Dieser gründete das erste Unternehmen zur Herstellung von kombinierten externen Schrittmachern und Defibrillatoren (Baura 2012). Kaum zehn Jahre später entdeckten Edmark und Lown, dass die Verwendung von Gleichstrom zur Defibrillation an Stelle von Wechselstrom effektiver und weniger letal ist (Baura 2012).

Zugrunde liegendes Prinzip der Defibrillation ist die gleichzeitige Depolarisation der Zellen des kardialen Reizleitungssystems mit Hilfe von Strom, um wieder eine koordinierte Herzaktion mit einem Auswurf generierenden Herzrhythmus herzustellen (Ziegenfuß 2017). Bedingt durch den elektrischen Fluss, der durch das Myokard geleitet wird, ändert sich das Transmembranpotenzial der Myozyten, wodurch die Wellenfronten der ventrikulären Fibrillation terminiert werden (Doddall et al. 2010). Im Grunde genommen zielt die Defibrillation darauf ab, die elektrische Situation im Herzen auf Null zu setzen, indem eine Asystolie in Form der Refraktärzeit hergestellt wird und so dem Sinusknoten und anschließenden Teilen des Reizleitungssystems die Möglichkeit gegeben wird ihre rhythmusgebende Funktion wieder aufzunehmen. Wichtig ist in diesem Zusammenhang ebenfalls der Zeitpunkt des Eintreffens des Stroms außerhalb der vulnerablen Phase und die Stromstärke (Trayanova 2006). Andernfalls kann es sein,

dass zwar die aktuelle Fibrillation beendet, jedoch gleichzeitig eine neue Wellenfront von Kammerflimmern initiiert wird.

Die ersten Defibrillatoren arbeiteten mit monophasischer Defibrillation, die dazu elektrischen Strom in nur einer Phase in eine Richtung zwischen den Elektroden fließen lassen (AEDSuperstore 2016). Vom European Resuscitation Council wird jedoch mittlerweile die bevorzugte Verwendung der biphasischen Defibrillation empfohlen, welche ursprünglich für ICD entwickelt wurde und nun gleichfalls Standard in externen Defibrillatoren ist. Hierbei wird in der ersten Phase durch den fließenden Strom eine Impedanzmessung vorgenommen und demnach in der zweiten Phase bei Umkehr der Polarität der Elektroden und Flussrichtungsänderung gemäß der Impedanz die zu verabreichende Energie angepasst (AEDSuperstore 2016, EMSWorld 2004). Vorteil dieser Defibrillationsform ist eine deutlich niedrigere Energiemenge bei Reanimation, der Myokardschaden ist geringer und die Effektivität größer (Ziegenfuß 2017, Faddy et al. 2003).

In 60-90% der erfolgreichen Reanimation hat bereits die erste Defibrillation die höchste Erfolgswahrscheinlichkeit das Kammerflimmern zu beenden (Ziegenfuß 2017). Erfolgt die Defibrillation im Zeitraum von 3-5 Minuten nach Kollaps, so können laut den ERC Leitlinien zur Reanimation aus dem Jahr 2015 Überlebensraten von 50-70% erreicht werden.

Da im EKG des Kammerflimmerns keine R-Zacken abgrenzbar sind, muss im Gegensatz zur Kardioversion die Schockabgabe bei Defibrillation asynchron erfolgen (Haverkamp und Breitdardt 2003). Neben den gewünschten Wirkungen einer Defibrillation sind unter Umständen myokardiale Zellmembranschädigung, Hautverbrennungen bis hin zur Narbenbildung sowie versehentlicher Stromschlag an die Helfer in Folge von Körperkontakt, Regen oder Nässe möglich (EMSWorld 2004, Ziegenfuß 2017).

1.2.2 Funktionsweise des ICD

Grundsätzlich gibt es zwei verschiedene Arten eines implantierbaren Defibrillators: den konventionellen ICD und den subkutanen ICD (Bardy und Cappato 2006).

Allgemein besteht ein implantierbarer Kardioverter aus einem Aggregat, welches eine langlebige Batterie, einen Kondensator und einen Mikrocomputer mit programmierbarer Software und Datenspeicher enthält, sowie einer oder mehreren Sonden. Das Aggregat wird heute standardmäßig subkutan in der Infraklavikularregion, vorwiegend linksseitig, implantiert (Ziegenfuß 2017). Beim konventionellen Kardioverter wird die Defibrillator-Sonde transvenös zum Herzen geleitet (Sanghera et al. 2014). Ähnlich zum Schrittmacher kann das ICD-System, welche stets über eine Sonde im rechten Ventrikel arbeitet, allein als Einkammersystem mit einer Sonde im rechten Ventrikel implantiert werden, oder durch zusätzliche Sonden ergänzt werden. So werden Zweikammersysteme mit zwei Sonden im rechten Atrium und rechtem Ventrikel und schließlich auch Dreikammersysteme mit Sonden jeweils im rechten Atrium, rechtem Ventrikel und im Bereich des linken Ventrikels verankert (Nicol 2017).

Über die Sonden wird die elektrische Aktivität des Herzens registriert. Die Informationen werden vom Mikrocomputer anschließend nach Frequenz, Regelmäßigkeit und Morphologie analysiert. Den programmierten Einstellungen folgend reagiert das Gerät mit einer Schockabgabe über die Elektroden ans Herz. Ursprünglich war der ICD lediglich für die Defibrillation im Kammerflimmern entwickelt worden. Heute besteht zusätzlich die Möglichkeit des Pacings bei Bradyarrhythmien, also einer antibradykarden Stimulation, und der antitachykarden Überstimulation (ATP), durch welche ventrikuläre Tachykardien therapiert werden können, indem die Ventrikel schneller stimuliert werden als die Frequenz der Tachykardie ist, sodass die sich ausbreitende Erregung unterbrochen wird (Jung 1995, Maria 2017).

Im Gegensatz zum transvenösen ICD kommt die Sonde des subkutanen Defibrillators links parasternal unter der Haut in Herznähe zum Liegen (Chang et al. 2014). Die Defibrillation erfolgt zwischen Sonde und Gerät, welches links lateral zwischen M. latissimus dorsi und M. Serratus anterior platziert wird. Mit diesem System ist eine Abgabe von ATP bzw. eine antibradykarde Stimulation nicht möglich.

1.2.3 Indikation

Zur Primärprävention werden ICD bei Patienten eingesetzt, welche ein Risiko für das Auftreten von Kammerflimmern/-tachykardie oder Plötzlichen Herztod haben, bisher davon jedoch noch nicht betroffen waren (Tracy et al. 2013). Laut Jung et al. 2006 fallen

in diese Gruppe Patienten mit koronarer Herzkrankheit oder überstandem Myokardinfarkt, Patienten mit nicht-ischämischer dilatativer Kardiomyopathie oder mit Herzinsuffizienz und einer LVEF $\leq 35\%$. Durch Moss et al. 2002, 2006 wurde eine Verbesserung der Überlebenschance dieser Patienten durch ICD-Implantation erhoben (MADIT Studien). Eine Metanalyse der CASH, AVID und CIDS-Studien zeigte einen signifikanten Überlebensvorteil durch den ICD im Vergleich zur Therapie mit Amiodaron (Jung et al. 2006). Die drei Studien erheben weiter eine Evidenz für die Indikation zur ICD-Implantation im Rahmen einer Sekundärprävention bei hämodynamisch wirksamen ventrikulären Tachyarrhythmien (Jung et al. 2006). Außerdem gilt die Sekundärprävention von Plötzlichem Herztod von Patienten nach überlebtem Herz-Kreislaufstillstand immer noch als eine der Hauptindikationen zur ICD-Implantation (Kuck et al. 2000). Ob bei selteneren und hereditären Herzerkrankungen eine ICD-Therapie indiziert ist, sollte im Einzelfall unter Abwägung von Nutzen und Risiko entschieden werden.

1.2.5 Komplikationen, negative Aspekte

Um Fehlfunktionen und andere Komplikationen rechtzeitig zu erkennen, werden in den Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren (2006) alle 3-6 Monate Routinekontrollen empfohlen.

Komplikationen können bereits bei der Implantation auftreten. Dazu zählen Pneumothorax, Hämatothorax, Hämatome und Thrombose (Almendral et al. 2008).

Ebenfalls Op-assoziiert, aber auch im postoperativen Verlauf treten Sondendislokationen und Sondendefekte auf, die zu Fehlfunktionen führen können und genau wie Migration oder Erosion des Aggregates eine erneute Operation notwendig machen können (Ezzat et al. 2015). Im Zusammenhang mit Infektionen bedingt durch den ICD haben besonders Zweikammersysteme ein größeres Komplikationsrisiko (Peterson et al. 2013).

Häufig gefürchtet von den Patienten sind unangebrachte Schockabgaben, die entsprechend bei vollem Bewusstsein auftreten und seltener beim Zweikammersystem auftretend, da sie Informationen von Atrium und Ventrikel zur Rhythmusanalyse nutzen (Almendral et al. 2008, Peterson et al. 2013, Epstein et al. 2008). Aus unangebrachten

sowie adäquaten Schockabgaben können wiederum Ängste, Depressionen und andere psychologische Folgen entstehen (Manzoni et al. 2015).

Eine weiterer Aspekt, der rechtzeitig mit ICD-Patienten besprochen werden muss, ist das Vorgehen in der finalen Sterbephase zur Vorbeugung von unerwünschten Schockabgaben, wenn es kurz vorm Tod noch zu Kammerflimmern kommen sollte (Carlsson et al. 2012).

1.2.6 Kammerflimmertestung bei ICD-Implantation

Mit Entwicklung des implantierbaren Defibrillators wurde zeitgleich dessen Funktionstestung zum Zeitpunkt der Implantation als wesentliche Stütze der Therapie eingeführt (Pires 2007). Die Testung besteht im Wesentlichen im künstlichen intraoperativen Auslösen von Kammerflimmern durch Applikation eines T-Wellenschocks, eines „50 Hz burst“ oder von Gleichstrom unter kontrollierten Bedingungen. Bei adäquater Funktion und Integrität des ICD reagiert dieser dann mit einer Schockabgabe zur Terminierung der Rhythmusstörung. Auf diese Weise wird die zuverlässige Wahrnehmung, Erkennung und Terminierung des induzierten Kammerflimmerns durch den ICD überprüft. In ungefähr 90% der klinisch auftretenden ventrikulären Arrhythmien ist bereits die erste Schockabgabe erfolgreich (Pires and Johnson 2006).

Anfangs wurde in der Testung nach der niedrigsten Energiemenge gesucht, durch welche induziertes Kammerflimmern beendet werden kann (sogenannte Defibrillationsschwelle= DFT). Dies geschah meist über die Step-Down-Methode nach der sukzessiv die Schockstärke reduziert wird (Pires 2007). Frühe Studien um Marchlinski et al. 1988 und Epstein et al. 1992 assoziierten allerdings niedrige Sicherheitsgrenzen/Energiemengen mit höheren Raten gescheiterter Defibrillation und plötzlicher Herztode. Aus diesem Grund und bestehenden Risiken bei wiederholter Kammerflimmerinduktion wird in der klinischen Anwendung mittlerweile ein anderes Vorgehen praktiziert. Dafür erfolgt die Etablierung einer Sicherheitsgrenze, also einem Energielevel das eine oder mehrere Episoden induzierten Kammerflimmerns terminieren kann, gleichzeitig aber so niedrig ist, dass mindestens 10 J zwischen notwendiger Energie zur Defibrillation und maximal möglich abzugebender Energie vom Gerät liegen (Pires 2007). Von Gold et al. (2002) werden sogar nur 5 J als adäquate

Sicherheitsgrenze angesehen. Sollten Kontraindikationen gegen das Auslösen von Kammerflimmern unter der Operation bestehen (**Tab. 1**) kann die Testung je nach Einzelfallentscheid postoperativ nachgeholt werden oder sie wird komplett unterlassen.

Die Entwicklung biphasischer Defibrillation, durch den Einsatz von Geräten mit höherer Energieabgabe und aktiver Nutzung des Aggregates selbst als Anode führten zu mehr Sicherheit der ICD-Therapie. Bis zum heutigen Tage wird über die Notwendigkeit der ICD-Testung bei Erstimplantation debattiert. Sowohl durch die SIMPLE (Healey et al. 2015) als auch die NORDIC (Bänsch et al. 2015) ICD Studie konnte gezeigt werden, dass ein Verzicht auf die intraoperative Testung nicht mit einer höheren Rate an erfolglosen Therapieabgaben assoziiert ist und somit einer Implantation mit Testung nicht unterlegen ist. Daher wird die Flimmertestung für die routinemäßige linksseitige Implantation nicht mehr empfohlen.

Dennoch bestehen weiterhin Indikationen und Argumente für eine intraoperative Testung. Angesichts der verschiedenen Argumentationspunkte wurde in verschiedenen Studien eine potentielle Auswirkung auf die Neurologie der Patienten untersucht, wobei manche Erkenntnisse nach eigenen Angaben weiterer Klärung bedürfen. Sicher ist, das Auslösen von Kammerflimmern und anschließende Defibrillation bleiben nicht gänzlich ohne Einfluss auf Parameter, die mit neurologischen Funktionen assoziiert sind.

So wurde eine eindeutig negative, jedoch transiente Auswirkung eines Kreislaufstillstandes, wie er auch aus induziertem Kammerflimmern resultiert, auf die Gehirnfunktion mittels EEG und NIRS aufgezeigt (de Vries et al. 1997). Dworschak et al. (2003) erhoben einen Anstieg von Serummarkern für neurologische Schädigungen (NSE und S100) im Zusammenhang mit einer Defibrillationstestung, ohne dabei offensichtliche schwere neurologische Defizite zu konstatieren. Murkin et al. (1997) hingegen berichteten zwar von einer kognitiven Dysfunktion und neurologischen Defiziten in neuropsychometrischen Testungen nach Flimmertestung. Allerdings war in dem Zusammenhang von milderer Alterationen innerhalb eines kürzeren postoperativen Zeitabstandes die Rede, bei im Vergleich zu dieser Studie sogar deutlich erhöhter Anzahl von Flimmertestungen mit konsekutiv längeren Zeiträumen geminderter zerebraler Perfusion unter Kreislaufstillstand.

Zusammengefasst konnten bis jetzt keine langfristigen oder ausgeprägten neurologischen Defizite bedingt durch die Flimmertestung aufgezeigt werden, was jedoch durch weitere Untersuchungen zu be- bzw. widerlegen ist (Behrens et al. 1995, Karaoguz et al. 2008, Silva et al. 2009).

Tab. 1: Absolute und relative Kontraindikationen für das Durchführen einer Defibrillationstestung aus Swerdlow CD, Russo AM, Degroot PJ. The dilemma of ICD implant testing, *Pacing Clin Electrophysiol* 2007 ; 30: 675-700

Absolute

- Risk of thromboembolism
 - Left-atrial thrombus
 - Left-ventricular thrombus without systemic anticoagulation
 - Atrial fibrillation without systemic anticoagulation
- Inadequate anesthesia or anesthesia support
- Known inadequate external defibrillation
- Severe aortic stenosis
- Unstable angina
- Severe, unrevascularized coronary artery disease with jeopardized myocardium
- Hemodynamic instability requiring inotropic support

Relative

- Left-ventricular mural thrombus with adequate systemic anticoagulation
- Questionable external defibrillation (e.g., massive obesity)
- Severe unrevascularized coronary artery disease
- Recent coronary stent
- Hemodynamic instability
- Recent stroke or transient ischemic attack
- Questionable stability of coronary venous lead

1.3 Zielsetzung

Im Rahmen der Diskussion um die Durchführung einer zusätzlichen Überprüfung der ICD-Therapie in Form einer Kammerflimmerinduktion blieb die Überlegung einer möglichen Auswirkung auf neurologische Funktionen nicht aus, sodass gerade in den vergangenen beiden Jahrzehnten mehrere Untersuchungen unter Zuhilfenahme verschiedener Diagnostikmethoden (NIRS, TCD, EEG, neuropsychologische Testungen etc.) durchgeführt wurden. Diese Studien hatten jeweils eine

Defibrillationsschwellentestung als Vorgehensweise, wofür - im Gegensatz zur Durchführung einer einzelnen Testung, wie sie in unserer Klinik praktiziert wird – mehrfache Episoden eines Kreislaufstillstandes notwendig sind, ein deutlich invasiveres Vorgehen mit länger andauernder Hypoperfusion (Russo et al. 2005, Birnie et al 2008).

In diesen Studien fällt eine Diskrepanz zwischen dem Anstieg neuronaler Marker und der neurologischen Auswirkung während eines Kreislaufstillstandes einerseits und den neurologischen Auswirkungen eines kontrollierten Kreislaufstillstandes im Rahmen einer Kammerflimmerinduktion andererseits auf. Ob diese Beobachtung plausibel ist wurde dabei noch nicht in einer kombinierten Studie erarbeitet.

Die Untersuchungen bezogen sich zudem, wenn überhaupt, häufig auf Kontrollgruppen von Patienten, bei denen eine Schrittmacherimplantation durchgeführt wurde. Nach Kenntnisstand unserer Studiengruppe erfolgte jedoch bis jetzt noch kein Vergleich neurologischer Parameter bei Patienten, die einer ICD-Implantation unterzogen wurden, mit und ohne Flimmertestung.

Angesichts der zunehmenden Anwendung von subkutaner ICD-Implantation, bei welcher eine Defibrillationstestung regelhafter zur Anwendung kommt, ist es Intention der vorliegenden Studie die Sicherheit der Defibrillationstestung darzulegen.

Insgesamt zeichnet sich generell die Tendenz ab Flimmertestungen nicht mehr routinemäßig bei ICD-Implantation durchzuführen, auch angesichts der Tatsache, dass die Durchführung einer Testung gleichfalls Risiken birgt (Swerdlow et al. 2007). Curtis et al. (2004) nehmen an, eine generelle Unterlassung der Testung zu etablieren, könne zusätzlich anderen Mediziner, die nicht in der Elektrophysiologie ihr Fachgebiet haben, die Möglichkeit eröffnen ICD-Implantationen vorzunehmen, was zum Anstieg der Verwendung von implantierbaren Defibrillatoren führen könnte.

Unter Annahme, dass die Kammerflimmertestung ohne postoperative neurologische Defizite einhergeht, befasst sich die vorliegende Studie mit Patienten, bei denen eine derartige Operation in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde und erhebt dafür Differenzen von prä-, intra- und postoperativen Messwerten. Als Messinstrumente wurden prä und postoperative neurologische Testungen, Serummarker für neurologische Schädigung (NSE und S100), sowie intraoperative, zerebrale Blutflussmessungen mittels transkranieller Duplexsonographie und Nahinfrarotspektroskopie verwendet.

2. Material und Methoden

Ein bis vier Tage vor und nach der Operation wurden die Patienten nach vorheriger ausführlicher Aufklärung über Inhalt und Ablauf der Studie sowie anschließend schriftlicher Einverständniserklärung bezüglich kognitiver Beeinträchtigung getestet. Um eine Vergleichbarkeit der Testergebnisse nicht zu beeinflussen, erfolgte die Testung stets durch die selbe Person, beginnend mit dem Mini-Mental-State, gefolgt vom DemTect-Test. Beide Male wurden die Untersuchungen im Patientenzimmer auf Normalstation durchgeführt, mit Ausnahme von 3 Patienten, die postoperativ auf Intensivstation untersucht wurden.

Die neuronenspezifischen Marker NSE und S-100 wurden prä- und postoperativ im Rahmen der regulären Blutabnahme aus Serum-Monovetten zeitnah, innerhalb von 12-24h, zur Durchführung der neuropsychologischen Tests vom Zentrallabor der Uniklinik Bonn bestimmt.

Zur Operationsvorbereitung bekam jeder Patient im Einleitungsraum eine invasive arterielle Blutdruckmessung zur kontinuierlichen Druckmessung angelegt, sowie ein Standardmonitoring entsprechend der gegebenen ASA-Klassifikation, welche ein Scoring-System zur Einschätzung des perioperativen Risikos darstellt. Anschließend erfolgte die Narkoseeinleitung mit Etomidat und Sufentanil. Die Aufrechterhaltung der Narkose wurde mit Sevofluran und Remifentanyl, bis auf in einem Fall mit Isofluran und Remifentanyl vorgenommen. Neben der Messung der routinemäßig intraoperativ aufgezeichneten hämodynamischen Parameter bekamen die Patienten eine Nahinfrarotspektroskopie-Elektrode zur Messung der zerebralen Sauerstoffsättigung rechts auf die Stirn geklebt. Für die NIRS-Messung wurde das INVOS 5100 C Oximeter von Medtronic (Minneapolis, USA) verwendet.

Des Weiteren wurden jeweils drei dopplersonographische Messungen der Flussgeschwindigkeit der A. cerebri media vor der Flimmertestung/zu Beginn der OP und nach der Flimmertestung/am Ende der OP nach ICD-Implantation mit dem Sonographiegerät Philips cx50 von Philips Health Systems (Hamburg, Deutschland) und der Sonde s5-1 vorgenommen. Aus technischen Gründen fanden die Messungen an der rechten Schläfenseite statt. Bei jeder einzelnen Messung wurden zudem die aktuelle

Sauerstoffsättigung im Blut, der mittlere arterielle Druck (MAD) und der NIRS-Wert notiert.

Die Entscheidung über eine Flimmertestung beim jeweiligen Patienten oblag allein dem Operateur. Dieser entschied anhand intraoperativer Bewertung der gegebenen Situation in Bezug auf individuelle Faktoren des Patienten.

2.1 Studiendesign

Die Studie „Der Einfluss von induziertem Kammerflimmern auf Neurophysiologische und Neuropsychologische Parameter bei ICD-Operationen“ wurde in Form einer prospektiven, kontrollierten, nicht-randomisierten Studie durchgeführt. Grundsätzlich schlossen wir solche Patienten in die Testungen ein, die sich einer ICD-Operation in Vollnarkose unterzogen, sodass eine Beeinflussung unter Lokalanästhesie/Sedierung im Vorhinein ausgeschlossen war. Als Ein- und Ausschlusskriterien galten:

Einschlusskriterien: - Alter \geq 18 Jahre
- Patienten mit ICD-Implantation/-Wechsel oder Sondenrevision in Vollnarkose
- freiwillige Teilnahme mit schriftlicher Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien: - Alter $<$ 18 Jahre
- Schwangerschaft
- ICD-Implantation in Lokalanästhesie/Sedierung
- nach ärztlicher Einschätzung nicht geeignet für die Studie

2.2 Patientenkollektiv

Die vorliegende prospektive Studie stützt sich auf ein Patientenkollektiv von insgesamt 23 Patienten, bei denen die Indikation einer ICD-Implantation oder -revision gestellt worden war und die sich im Zeitraum von Mai 2017 bis September 2018 in stationärer Behandlung in der Klinik und Poliklinik für Herzchirurgie befanden. Im Vorlauf der Testungen erfolgte die Aufklärung der Patienten über den Ablauf und mögliche Risiken, im Anschluss unterzeichneten sie eine Einverständniserklärung über die Teilnahme an der Studie sowie die Verwendung der Daten zur wissenschaftlichen Untersuchung.

Im Rahmen der Studie erfolgte eine Unterteilung der Patienten in eine Gruppe von neun Patienten mit durchgeführter Flimmertestung und eine Kontrollgruppe von 14 Patienten

ohne Flimmertestung. Aus technischen Gründen konnten bei fünf Patienten (drei ohne Flimmertestung, zwei mit Flimmertestung) die intraoperativen Testungen nicht adäquat durchgeführt werden und aus organisatorischen Gründen bei einer Patientin mit Flimmertestung die prä- und postoperativen Testungen nicht erfolgen.

2.3 NSE

In Wirbeltieren existieren drei Isoformen des Enzyms Enolase, ein Enzym der Glykolyse was in diesem Zusammenhang die Dehydratisierung von 2-Phospho-D-Glycerat zu Phosphoenolpyruvat katalysiert (Zhang et al. 1997).

Die Enolase γ ist neuronenspezifisch (=neuronenspezifische Enolase) und wird exprimiert als $\gamma\gamma$ - und $\alpha\gamma$ -Dimer (Zhang et al. 1997). NSE oder auch Enolase 2 kommt vorherrschend in Neuronen und neuroektodermalen Zellen vor. Kleine Mengen von NSE finden sich auch in Erythrozyten, sodass es bei Hämolyse zur Erhöhung der Serumspiegel kommen kann (Weigl et al. 2006). Bei Axonschaden wird NSE zur Aufrechterhaltung der Homöostase hochreguliert, weshalb sie laut Cheng et al. (2014) als einziger Marker die direkte Bewertung eines funktionalen Schadens an Neuronen ermöglicht. Erklären lässt sich dies damit, dass als Folge zerebraler Ischämie Neuronen absterben und es über die Unterbrechung der Blut-Hirn-Schranke zur Freisetzung neuronaler zytoplasmatischer Proteine in die Blutbahn kommt (Topijan et al. 2009). Ansonsten fungiert die Enolase zusätzlich als Marker für Tumore neuroektodermalen Ursprungs (Fogel et al. 1997). Im Klinikalltag wird NSE vor allem als Tumormarker bei Neuroblastom, neuroendokrinen Tumoren und kleinzelligem Bronchialkarzinom verwendet (Isgrò et al. 2015).

Des Weiteren kommt es bei traumatischem Hirnschaden, ischämischem Apoplex, intrazerebraler Blutung und anderen Erkrankungen des Gehirns zur Erhöhung der Serumwerte, wodurch die Diagnose einer neuronalen Schädigung gesichert und Aussagen zur Quantität der Schädigung verbessert werden. Erhöhungen der Serumspiegel sind mit einer erhöhten Mortalität und schlechterer Prognose in Bezug auf den neurologischen Ausgang assoziiert (Cheng et al. 2014, Isgrò et al. 2015).

Für diese Studie wurden die Serumwerte von NSE im Zentrallabor des Uniklinikums Bonn im Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) unter Verwendung von

monoklonalen NSE-spezifischen Antikörpern (Elecsys NSE, Roche Diagnostics) bestimmt. Der Referenzwert für NSE wurde auf <17 ng/ml festgelegt (Zentrallabor der Uniklinik Bonn).

2.4 S-100

Die S100-Proteine bilden eine Gruppe von mindestens 21 verschiedenen Typen von Ca^{2+} -bindenden Proteinen mit EF-Hand-Motiv, einem spezifischen Aminosäuremotiv (Marenholz et al. 2004). Über ebendiese funktionelle Domäne agieren die Proteine und haben trotz ihrer geringen Molekularmasse (10,5 kD) ein breites Spektrum an gewebespezifischen intra- und extrazellulären Funktionen entwickelt (Marenholz et al. 2004). Der S100B-Dimer ist ZNS-spezifisch, wobei zwar para- und autokrine Effekte auf Gliazellen sowie Neuronen bekannt sind, seine exakte Funktion jedoch noch nicht geklärt ist: möglicherweise spielt er eine Rolle bei Wachstum, Proliferation und Aktivierung der entsprechenden Zellen (Cata et al. 2011).

In mehreren Studien wurden erhöhte S100B-Serumspiegel zusammenhängend mit neurodestruktiven und neurodegenerativen Erkrankungen z. B. zerebralen Ischämien, Schädel-Hirn-Trauma und hypoxischen Hirnschäden nach Herzstillstand beobachtet, sodass dem Protein eine Funktion als Biomarker in diesen Fällen zugeschrieben werden kann. Nach Kapural et al. 2002 nimmt S100B auch unabhängig von neuronalem Schaden eine Markerfunktion für Blut-Hirn-Schranken-Störungen ein.

Das Zentrallabor der Uniklinik Bonn bestimmt S-100 im Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) unter Verwendung S100B-spezifischer monoklonaler Antikörper (Elecsys S100, Roche Diagnostics). Der Referenzbereich der Serumwerte wurde auf $<0,1$ $\mu\text{g/l}$ festgelegt (Zentrallabor Universität Bonn).

2.5 Neuropsychologische Testungen

Zur Evaluation der kognitiven Leistung und eventuell bestehender Dysfunktionen des Gehirns sind neuropsychologische Testverfahren entwickelt worden, die entweder einen allgemeinen Überblick verschaffen sollen, oder aber einzelne Teilkomponenten präzise untersuchen. Unter anderem werden Aufmerksamkeit, Gedächtnis (Kurz-/Langzeitgedächtnis), Wahrnehmung (akustisch, visuell), Lernen, Zahlenverständnis, Sprachverarbeitung, exekutive Funktionen und räumliche

Verarbeitung geprüft (Gauggel und Sturm 2005). Mit Hilfe der Tests sind objektive Aussagen zu den einzelnen Funktionen möglich indem die Ergebnisse mit denen von hirngesunden gleichaltrigen Personen verglichen werden, um Abweichungen feststellen zu können. Aus dem breiten Spektrum an verschiedenen Tests wurden für diese Studie der Mini-Mental-Status-Test und der Demtect-Test ausgewählt.

2.5.1 Mini-Mental-Status-Test

Anfänglich wurde der Mini-Mental-Status zur Differenzierung von organischen und funktionellen psychischen Patienten von Folstein et al. 1975 entwickelt. Die Bezeichnung Mini bezieht sich hierbei auf die Fokussierung auf kognitive Aspekte unter Auslassung des Affekts, der Denkweise und abnormer psychischer Erfahrungen (Folstein et al. 1975).

Mit diesem Screening-Verfahren kann ein frühzeitiger Nachweis und die Abklärung kognitiver Defizite im Interview zwischen Arzt und Patient in 10-15 Minuten erfolgen (Tombaugh und McIntyre 1992). Eine Diagnosestellung ist mit dem Test alleine nicht vorzunehmen, weitere Testungen müssen sich einem auffälligen Ergebnis anschließen. Abgefragt bzw. geprüft werden in 30 Fragen Orientierung zu Zeit und Ort, Merkfähigkeit, Rechnen und Buchstabieren, Kurzzeitgedächtnis, Aufmerksamkeit, Handlungen und visuell-konstruierende Fähigkeiten. Bei einer Maximalpunktzahl von 30 wird der Grenzwert für eine „normale“ kognitive Funktion meist auf 24 Punkte festgelegt (Creavin et al. 2016). Dabei zeigt der Test eine hohe Sensitivität für moderate bis schwere kognitive Defizite (Tombaugh und McIntyre 1992). Eine Schwäche des Tests liegt hingegen in der Detektion milder kognitiver Defizite (Simard 1998). Besonders zur Ersteinschätzung sowie Verlaufsbeurteilung bei Demenz wird der MMST deshalb regelmäßig verwendet (Arevalo-Rodriguez et al. 2015). Bei der Durchführung der Testung sollte auf eine störungsfreie, entspannte Atmosphäre geachtet werden, um die Ergebnisse nicht zu verfälschen.

In dieser Studie dient der Mini-Mental-Status als effizientes, einfaches Werkzeug einer Ersteinschätzung der kognitiven Fähigkeiten der Patienten.

2.5.2 DemTect

Ein jüngeres Screening-Verfahren für die Früherkennung von Demenz ist der Demenz-Detektions-Test, kurz DemTect (Calabrese et al. 2000). Er dient der Erstbeurteilung der kognitiven Funktionen von Patienten, weshalb weitere neuropsychologische Untersuchungen anschließend zur Diagnosefindung notwendig sind. Der Test wird in Form einer Arzt-Patienten-Befragung durchgeführt und besteht aus fünf Teilen, die Gedächtnis, Wahrnehmung, Wortflüssigkeit und intellektuelle Flexibilität prüfen. Jeder Teil wird einzeln bepunktet und die Werte anschließend addiert, wobei das Ergebnis für über und unter 60-Jährige unterteilt umgerechnet wird. Demnach ist das Endergebnis unabhängig vom Alter und soll zudem unabhängig von der Bildung des Patienten interpretiert werden (Kalbe et al. 2004). Nach Schuler und Oster (2008) liegt eine adäquate kognitive Funktion bei 13-18 Punkten und eine milde kognitive Einschränkung bei 9-12 Punkten. Ab 8 Punkten und niedriger liegt der dringende Verdacht einer Demenz vor. Anders als im Mini-Mental-Status stellt der DemTect höhere Anforderungen an die kognitive Leistung des Untersuchten. Trotzdem nimmt die Durchführung des DemTect nicht viel Zeit in Anspruch (8-10 Min) (Schuler und Oster 2008). Aus einer vergleichenden Studie mit dem Mini-Mental-Status von Kohn et al. (2007) ging der Demenz-Detektionstest zur Einschätzung bei Demenzverdacht als zuverlässiger hervor und zeigte sich insbesondere dem MMST bei beginnender kognitiver Störung überlegen. Die Sensitivität der Detektion milder kognitiver Beeinträchtigung mit Hilfe des Dem-Tect liegt bei 80% (Kalbe et al. 2004). Um auch leichte Veränderungen der kognitiven Fähigkeiten der Patienten zu detektieren, wurde der DemTect ergänzend zum Mini-Mental-Test als Diagnostikmittel in dieser Studie verwendet.

2.6 Nahinfrarotspektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarotspektroskopie, kurz NIRS, ist eine nicht-invasive Untersuchungsmethode basierend auf dem Grundprinzip der Spektroskopie, mit Hilfe derer durch Zerlegung von elektromagnetischer Strahlung die Interaktion dieser mit Materie untersucht und gemessen wird (Workman und Springsteen 1998).

Der Grundaufbau einer Nahinfrarotspektroskopie ist wie folgt zu beschreiben: Laserdioden produzieren nahinfrarotes Licht und leiten dieses über fiberoptische Bündel weiter, die am Ende einem Prisma anliegen, welches Teil der Optode sind (Pellicer und

Bravo 2011). Ein Teil der ausgesandten Strahlung wird beim Auftreffen auf Materie absorbiert, teils wird die Strahlung durchgelassen, teils wird sie zerstreut und wiederum ein anderer Teil wird reflektiert. Mit Hilfe von Lichtdetektoren wird die reflektierte Strahlung erfasst und anschließend das Verhältnis zum ausgesandten Licht berechnet. Im Zusammenhang mit der NIRS wird elektromagnetische Strahlung im nahen Infrarotbereich mit einer Wellenlänge zwischen 750-2500 nm genutzt (Workman und Springsteen 1998). Die Besonderheit bei der Verwendung von Licht im infraroten Spektrum liegt in der Fähigkeit der Photonen durch ein höheres Energielevel deutlich tiefer in Gewebe einzudringen. Das infrarote Licht wird vom Gewebe zudem weniger absorbiert und kann dieses so bis zu 8 cm tief durchdringen (Pellicer und Bravo 2011, Scheeren et al. 2012). Nach dem Lambert-Beer'schen-Gesetz ist die Lichtabschwächung dabei umso stärker je größer der spezifische Extinktionskoeffizient des beteiligten Stoffes, die Stoffmengenkonzentration und die Schichtdicke sind.

Laut Scheeren et al.(2012) liegt die am meisten verbreitete Anwendung der NIRS in der Überwachung zerebraler Oxygenierung, was durch die Fähigkeit von nahinfrarotem Licht Knochen zu durchdringen erst ermöglicht wird.

Seit nun fast 30 Jahren wird die Nahinfrarotspektroskopie kommerziell zum Monitoring der Oxygenierung von Geweben eingesetzt (Ferrari und Quaresima 2012).

Hämoglobin als Sauerstofftransporteur weist abhängig davon, ob es Sauerstoff gebunden (Oxy-Hb) oder keinen Sauerstoff gebunden hat (Deoxy-Hb) unterschiedliche optische Eigenschaften auf und besitzt dementsprechend auch unterschiedliche Absorptionsspektren (Böcker 2017). Die Hauptabsorbtion im nahinfraroten Spektrum wird vom Blutfarbstoff des sauerstoffreichen/-armen Blutes übernommen, Fette und Wasser sind relativ durchlässig für Licht im Nahinfrarotbereich, sodass entsprechend eine Amplitudenänderung des reflektierten Lichtes in der NIRS als Änderung der Blutfarbstoffkonzentration interpretiert werden kann. Dies wird genutzt, um Blutvolumen und Gewebeoxygenierung als Indikatoren hämodynamischer Aktivität einzuschätzen (Bozkurt et al. 2005).

Die Nahinfrarotspektroskopie gilt als regionales Messverfahren, welches bspw. lokale Ischämien im Messgebiet registrieren kann, indem über Änderungen der Sauerstoffsättigung auf Änderungen der Hirnperfusion geschlossen wird. Aufgrund der

Zusammensetzung des zerebralen Blutvolumen aus ca. 20% arteriellem und 80% venösem Blut, wird die mittels NIRS gemessene Sauerstoffsättigung vorwiegend als venöse Sättigung interpretiert. Durchschnittlich liegen die Normalwerte bei jungen gesunden Patienten unter Raumlufbedingungen bei $71 \pm 6\%$ (Kim et al. 2000).

Eine Untersuchung zerebraler Sauerstoffsättigung mittels Nahinfrarotspektroskopie bei Kindern, die einer biventrikulären Herzoperation unterzogen worden, ergab eine Assoziation von niedriger zerebraler Oxygenierung (über NIRS erfasst) mit ungünstiger längerer neurologischer Entwicklung (Kussman et al. 2010). Derzeit ist aufgrund mangelnder Qualität der Beweise noch nicht gesichert inwieweit ein aktives perioperatives Monitoring zerebraler Oxygenierung mit der NIRS einen Effekt auf die Reduktion postoperativer kognitiver Dysfunktion hat (Yu et al. 2018). Bei der Bewertung von Nahinfrarotspektroskopie als Messinstrument ist die eventuelle Verfälschung der tatsächlichen zerebralen SO_2 durch Lichtabsorption durch extrazerebrales Gewebe wie Kopfschwarte und Kalotte zu Bedenken, was als „extrazerebrale Kontamination“ bezeichnet wird (DGAI et al. 2014). Bis heute konnte durch technische Fortschritte nur eine Reduktion, nicht aber eine vollständige Elimination der Kontamination erreicht werden.

In der vorliegenden Studie wurde die zerebrale NIRS zur Erfassung der zerebralen Sauerstoffsättigung und dadurch indirekt mikrovaskulärer Funktion im Gehirn verwendet.

Zur Anwendung wurden Sonden, kutan lichtdicht über das im Interesse liegende Gewebe, in diesem Fall zur Standardisierung die rechtsseitige Stirn, geklebt und mit dem Monitor des INVOS 5100 C Oximeter von Medtronic (Minneapolis, USA) verbunden, der die gemessene Strahlung in eine Sauerstoffsättigung umrechnet und bildlich darstellt.

2.7 Transkranielle Dopplersonographie (TCD)/ Transkranielle farbkodierte Duplexsonographie (TCCD)

Ultraschallwellen werden mit Hilfe von in einer Ultraschallsonde angeordneten Kristallen über den piezoelektrischen Effekt erzeugt. Er umfasst die Entstehung elektrischer Spannung durch Änderung elektrischer Polarisierung beim elastischen Verformen von Festkörpern (Bogdanov 2002). Auf der einen Seite werden demnach Schallwellen über Formveränderung von Festkörpern durch Anlegen von Wechselspannung erzeugt, auf

der anderen Seite führen Schallwellen zu Oberflächenspannung an Festkörpern. Die Frequenz des erzeugten Schalls liegt oberhalb der menschlichen Hörgrenze zwischen 16 bis 20 kHz.

Ultraschallgeräte arbeiten mit dem Puls-Echo-Verfahren zur Schallerzeugung (Bathala und Sharma 2013): Die Ultraschallsonde fungiert alternierend als Sender und Empfänger der Schallwellen. Diese treffen als Schallimpuls ausgesendet auf das zu untersuchende Gewebe und durchdringen es je nach Impedanz unterschiedlich tief. Besonders an Grenzflächen zweier Stoffe/Gewebe ist eine hohe Impedanz vorhanden, wodurch es zur Reflexion des Schalls kommt. Um eine Reflexion von Ultraschallwellen schon am Übergang von der Sonde ins Gewebe zu verhindern wird bei der Ultraschalldiagnostik stark wasserhaltiges Gel zur Überbrückung der Luftgrenze verwendet. Die unterschiedlich starke Reflexion und Streuung von Schall durch Gewebe wird als Echogenität bezeichnet. Das zurücklaufende Echo wird schließlich erneut von der Sonde gemessen und in ein elektrisches Signal umgewandelt. Über die Laufzeit der reflektierten Signale lässt sich die Tiefe der reflektierenden Struktur ermitteln, dargestellt in unterschiedlichen Helligkeitsstufen auf einem Monitor (Krautkrämer und Krautkrämer 1990).

In der transkraniellen Dopplersonographie wird zur Ermittlung von Flussgeschwindigkeiten in basalen intrakraniellen Gefäßen des Weiteren der Dopplereffekt ausgenutzt. Der Wiener Physiker Christian Doppler, nach dem der Effekt benannt wurde, entdeckte 1842 das Prinzip der Veränderung der Frequenz einer Welle in Bezug auf einen sich relativ zur Wellenquelle bewegenden Beobachter. Die Differenz von ausgesendeter zu reflektierter Wellenfrequenz in diesem Zusammenhang wird Doppler-Shift oder auch Frequenzverschiebung genannt (Katsi et al. 2013, Purkayastha und Sorond 2012):

$$\text{Doppler-Shift} = \frac{f_0 \times 2 \times V \times \cos \theta}{c}$$

f_0 = Sendefrequenz; V = Geschwindigkeit des Schall reflektierenden Objektes; $\cos \theta$ = Winkel zwischen Ultraschallwelle und Bewegungsrichtung des Objektes; c = Ausbreitungsgeschwindigkeit im Gewebe (Purkayastha und Sorond 2012)

Aus obiger Beziehung geht hervor, dass die Frequenzverschiebung unter anderem von der Geschwindigkeit v des Objektes und dem Beobachtungswinkel θ abhängt. Nach Purkayastha und Sorond 2012 muss ebenjener Winkel kleiner 30° sein, denn je größer der Winkel ist, umso größer sind die Fehler der Messung. Bei 0° beträgt der Cosinus 1, was die akkurateste Messung erzielt. Im Gegensatz zum Ultraschall liegt der Doppler-Shift wieder im hörbaren Bereich und kann als Dopplersignal durch einen Lautsprecher wahrnehmbar gemacht werden.

Als Objekt in der transkraniellen Dopplersonographie fungieren durch Gefäße fließende Erythrozyten, durch die die Messung von Blutflussgeschwindigkeiten in Bezug auf den Doppler-Shift erfolgen und gleichfalls die Richtung des Flusses auf die Sonde bestimmt werden kann. Zur Darstellung kommt die Flussrichtung über den Farbdoppler, bei dem auf die Sonde zufließende Strömungen rot und von der Ultraschallsonde weg fließende Strömungen blau kodiert dargestellt werden (Bathala und Sharma 2013). Das aufgenommene Dopplersignal repräsentiert zudem, aufgrund der laminaren Strömung in Gefäßen, tatsächlich eine Mischung verschiedener Dopplerfrequenzverschiebungen, welche ein spektrales Abbild der Verteilung der Geschwindigkeiten individueller Erythrozyten darstellt (Purkayastha und Sorond 2012). Über eine Spektralanalyse ist es somit möglich die systolische Spitzenflussgeschwindigkeit (V_s), die enddiastolische Flussgeschwindigkeit (V_d), die systolische Beschleunigungszeit, den Pulsatilitätsindex (PI) und die zeitlich gemittelte durchschnittliche Maximalflussgeschwindigkeit (V_{mean}) zu bestimmen (Purkayastha und Sorond 2012).

Letztendlich vereinigen sich die erläuterten Prinzipien zusammen in der transkraniellen farbkodierten Duplexsonographie (TCCD), welche die anatomischen Strukturen im Schnittbild mit Ultraschallwellen darstellt (B-Mode), eine Farbkodierung über Gefäße legt, sodass diese deutlich sichtbar sind und mit Hilfe des Doppler-Effektes Blutflussgeschwindigkeiten messbar macht. Die TCCD bietet als non-invasive und schnelle Diagnostikmethode eine effektive Möglichkeit der Echtzeitmessung zerebrovaskulärer Funktion, indem neben der bildlichen Darstellung des Hirnparenchyms samt Gefäßen, die Messung von Blutflussgeschwindigkeiten in den basalen Hirnarterien Rückschlüsse auf die zerebrovaskuläre Hämodynamik erlaubt.

Der Nachweis bzw. Ausschluss eines Gefäßverschlusses ist besonders schnell und sicher möglich.

2.7.1 Vorgehensweise

Für die transkranielle farbkodierte Duplexsonographie werden Ultraschallsonden mit einer Frequenz von 2 MHz verwendet. Dies hat den Hintergrund, dass zum Erhalt akustischer Informationen aus dem intrakraniellen Raum der Schädelknochen, der ungefähr 90% der Ultraschallwellen abschwächt, als größte Hürde überwunden werden muss, was mit höheren Frequenzen nicht möglich ist (Bathala und Sharma 2013, Purkayastha und Sorond 2012). Um die Abschwächung des Ultraschalls auch trotz der entsprechenden Sonde akzeptabel gering zu halten, gilt es die Messung an einem „akustischen Fenster“ oder auch „Knochenfenster“ durchzuführen. An diesen Stellen des Schädels ist der Knochen dünn genug, um die Ultraschallwellen ausreichend durchzulassen.

In der Studie wurde zur Blutflussmessung der A. cerebri media (MCA) das temporale Ultraschallfenster genutzt. Dieses befindet sich oberhalb des Jochbeins ca. 1-4 cm vor der Ohrmuschel, kann jedoch individuell abweichend lokalisiert sein. Dementsprechend muss die Sonde eventuell parallel zur Oberfläche verschoben werden bis die Arterie deutlich als pulsierendes Gefäß darstellbar ist. Zu finden ist die ipsilaterale A. cerebri media durch die Farbkodierung als rotes Signal, mit der Bedeutung, dass die Strömung auf die Sonde zufließt. Die Schalltiefe sollte dabei zwischen 4 und 5 cm liegen und eine definitive Flussmessung zu dem Zeitpunkt vorgenommen werden, an dem ein kräftiges lautes Dopplersignal ableitbar ist.

2.8 Kardiochirurgisches Vorgehen

In der Standardvorgehensweise der ICD-Implantation erfolgt, nach Hautdesinfektion und sterilem Abdecken des OP-Gebietes eine Inzision von Haut und Subkutis in der linken Fossa infraclavicularis. Der Oberrand des M. pectoralis wird freipräpariert und die dortliegende Faszie inzidiert. Im nächsten Schritt muss die Vena cephalica im Sulcus deltoideopectoralis aufgesucht und freigelegt werden, um sie nach zentral und peripher jeweils anzuschlingen. Durch Venotomie kann anschließend die Elektrode unter radiologischer Kontrolle nach zentral vorgeschoben werden. Sofern die Elektrode im

rechten Ventrikel zum Liegen kommen soll, wird sie bis in die A. pulmonalis vorgeschoben und beim Rückzug aus ebendieser rechtsventrikulär apikal plaziert. Die Platzierung lässt sich über die Elektrode durch oszilloskopisch kontrollierte endokardiale Verletzungspotentiale bestätigen. Eine Probestimulation wird meist mit 10 V/0,5 msec vorgenommen und dabei auf eine eventuelle Mitstimulation des Zwerchfells geachtet. Liegt die Elektrode (oder mehrere bei Mehrkammersystemen) richtig wird/werden sie mit Hilfe vorgelegter Ligaturen fixiert. Für das Aggregat muss nun im Bereich der geplanten ICD-Tasche ausgehend von einem Hautschnitt nach mediocaudal stumpf präpariert und eine submuskuläre Tasche gebildet werden. In diese wird das Aggregat nach Konnektion mit der/den Elektrode/n gelegt und gleichzeitig, sofern die Indikation gestellt wurde, die Flimmertestung zur Testung des ICD bzgl. Sensing, Impedanz und Defibrillationsschwelle vorgenommen. Als Vorbereitung auf die Testung wird zusätzlich ein externer Defibrillator platziert und vorbeugend hochgeladen. Ist dies geschehen, erfolgt eine Schockabgabe in der T-Phase über den implantierten Defibrillator. Damit kommt es zum Kammerflimmern, welches im Idealfall vom ICD erkannt und mittels Schockabgabe terminiert wird. Bei Ausbleiben einer Detektion der Fibrillation und fehlender Reaktion des ICD kommt der externe Defibrillator zur Beendigung der Rhythmusstörung zum Einsatz. Je nach Ausgang der Testung erfolgt diese bis zu drei Mal. Abschließend werden schichtweise Faszie und Subkutis mit resorbierbaren Fäden und die Haut final mit fortlaufender oder geklammerter Naht verschlossen.

2.9 Statistische Auswertung

Zur statistischen Auswertung wurde das Programm SPSS[®] Statistics (Version 24, IBM, Armonk, NY, USA) verwendet. Die Graphiken wurden mit Adobe Illustrator CC[®] 2019 (Adobe Systems Software Ireland Limited, Dublin, Republic of Ireland) erstellt. Aus den Daten zu den Basis-Charakteristika des Patientenkollektivs errechneten wir jeweils den Mittelwert samt prozentualem Anteil. Bei den Testergebnissen prä- zu postoperativ bzw. vor zu nach Flimmertestung erfolgte die Bildung eines Differenzwertes mit Standardabweichung. Im Vergleich der beiden Patientengruppen erfolgte mittels T-Test eine Überprüfung der quantitativen Merkmale, in wie weit sich diese signifikant voneinander unterschieden. Die Signifikanz der Ergebnisse wurde ab einem p-Wert <

0,05 angesehen, in welchem Fall entsprechend die Nullhypothese als verworfen gelten konnte.

2.10 Ethik

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn (Vorsitzender Prof. Dr. med. Kurt Racké) hat der Studie ein positives Ethikvotum gegeben (Lfd. Nr. 112/17).

3. Ergebnisse

3.1 Basischarakteristika des Patientenkollektivs

Von allen Patienten waren 16 Personen (69,56%) männlichen und 7 Personen (30,44%) weiblichen Geschlechts, wobei sich das Geschlechterverhältnis von 6:3 (männlich 66,67% zu weiblich 33,33%) in der Flimmergruppe zu 10:4 (männlich 71,43% zu weiblich 28,57%) in der Kontrollgruppe nicht signifikant unterschied (p -Wert=0,809).

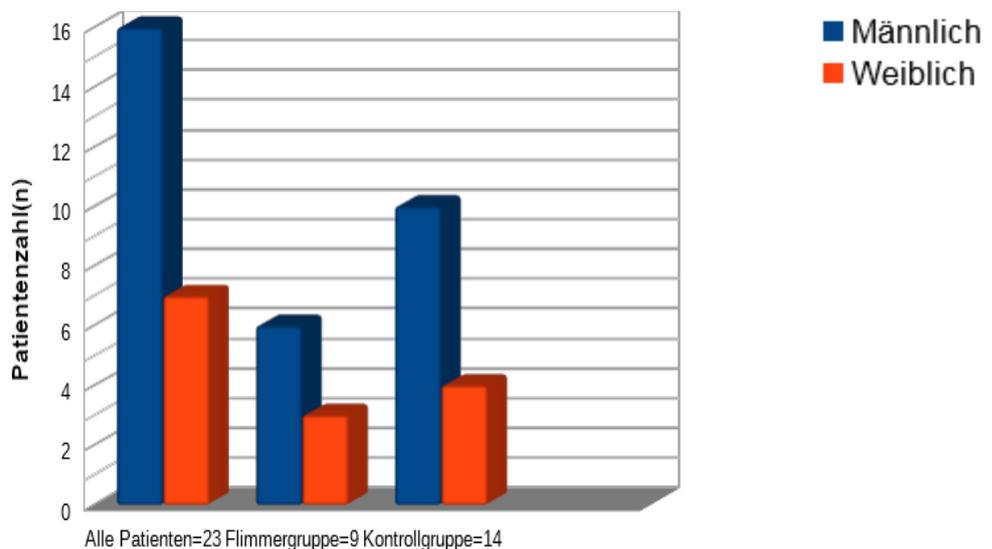


Abb. 1: Verteilung Patientin männlich/ weiblich insgesamt, in der Flimmer- und in der Kontrollgruppe

Die Altersspanne lag zwischen 35 und 81 Jahren mit einem Durchschnittsalter von $63,35 \pm 13,34$ Jahren. Im Vergleich lag das Durchschnittsalter der Flimmergruppe von $59,33 \pm 12,16$ Jahren nicht signifikant unter dem Durchschnittsalter der Kontrollgruppe von $65,93 \pm 13,85$ Jahren (p -Wert= 0,256).

3.1.1 Vorerkrankungen und weitere Einflussgrößen

Bei den erfassten Vorerkrankungen handelt es sich um potentielle Einflussfaktoren auf die hämodynamische Ausgangssituation der Patienten, sowie auf deren psychologischen und neurologischen Status.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Häufigkeitsverteilung der erfassten Komorbiditäten.

Tab. 2: Verteilung von Vor-/Grunderkrankungen unter den Patienten gesamt, sowie unterteilt in Flimmer- und Kontrollgruppe mit p-Wert in Bezug auf die Frage eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen

Patientencharakteristika	Patienten gesamt n=23	Patienten mit DFT n=9	Patienten ohne DFT n=14	p-Wert
Alter (Jahre)(Durchschnitt+ Standardabweichung)	63,35±13,34	59,33±12,16	65,93±13,85	0,256
Männlich	16 (69,56%)	6 (66,67%)	10 71,43%	0,809
Indikation Primärprophylaxe	12 (57,14%)	2 (22,22%)	10 (71,43%)	0,008
CRT Gerät	7 (30,44%)	1 (11,11%)	6 (42,86)	0,08
arterielle Hypertonie	15 (65,22%)	4 (44,44%)	11 (78,58%)	0,094
koronare Herzerkrankung	11 (47,82%)	5 (55,55%)	6 (42,86%)	0,552
Ischämische Kardiomyopathie	9 (39,13 %)	3 (33,33)	6 (42,86%)	0,34
Diabetes mellitus	9 (39,13%)	2 (22,22%)	7 (50%)	0,183
Vorhofflimmern	6 (26,09%)	1 (11,11%)	5 (35,71%)	0,34
Nikotinabusus	5 (21,74%)	3 (33,33%)	2 (14,82%)	0,28
Z.n. Myokardinfarkt	5 (21,74%)	3 (33,33%)	2 (14,82%)	0,28
Z.n. Reanimation	8 (34,78%)	5 (55,55%)	3 (21,43%)	0,094
Ejektionsfraktion(%)	38,43±15,50	49,44±14,46	30,17±10,55	0,004
Z.n. ischämischem Apoplex	3 (13,04%)	2 (22,22%)	1 (7,14%)	0,296
Zerebrale Vaskulopathie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Periphere Vaskulopathie	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Bisher diagnostizierte Demenz	0 (0)	0 (0)	0 (0)	
Antipsychotische Medikation	1 (4,35%)	1 (11,11%)	0 (0)	0,202
Antidepressive Medikation	3 (13,04%)	0 (0)	3 (21,43%)	0,136

Die beiden Patientengruppen zeigten in folgenden Punkten signifikante Unterschiede: die Indikation zur Primärprophylaxe, wurde signifikant häufiger in der Kontrollgruppe als in der Flimmergruppe gestellt. Zudem war die durchschnittliche kardiale Ejektionsfraktion in der Flimmergruppe signifikant besser, als in der Kontrollgruppe.

3.2 Daten zum stationären Aufenthalt

Die Operationsdauer bei Durchführung einer Flimmertestung war nicht signifikant länger als ohne Testung. Postoperativ verblieben sowohl die Patienten der Flimmergruppe als auch der Kontrollgruppe im Durchschnitt ca. sechs Tage stationär. Aus dem Gesamtkollektiv kamen drei Patienten nach der Operation auf eine Intensivstation, davon gehörte ein Patient der Flimmergruppe und zwei Patienten der Kontrollgruppe an.

Tab. 3: Zeitangaben bezüglich des stationären Aufenthaltes im Vergleich von Flimmer- und Kontrollgruppe mit p-Wert in Bezug auf die Frage eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen

	Patienten gesamt n=23	Patienten mit DFT n=9	Patienten ohne DFT n=14	p-Wert
OP-Dauer(Minuten)	95±74,49	103±70,41	89,86±79,71	0,682
Aufenthaltsdauer stationär(Tage)	6,09±5,05	5,89±4,73	6,21±5,41	0,884
Intensivüberwachung postoperativ(%)	13,04	11,11	14,28	0,668

3.3 Prä- und postoperative Testergebnisse und Messwerte

Von allen in die Studie eingeschlossenen 23 Patienten konnte eine Patientin aus organisatorischen Gründen den neuropsychologischen Testungen nicht unterzogen werden.

Hinsichtlich der Fragestellung der Studie lag der Fokus bei den Testergebnissen und Messwerten insbesondere auf der Differenz von prä- zu postoperativer Auswertung.

Tab. 4: Prä- und postoperative Details samt Auswertung bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen Flimmer- und Kontrollgruppe

	Patienten gesamt n=23	Patienten mit DFT n=9	Patienten ohne DFT n=14	p-Wert
DemTect Test	1,048±0,623	0,875±2,1	1,154±3,313	0,834
MMS Test	0,857± 4,328	0,25 ± 0,707	1,539 ± 5,441	0,371
NSE(ng/ml)	0,671±14,416	2,867±21,619	0,849±6,780	0,565
S100(µg/l)	0,009±0,026	0,011±0,027	0,008±0,027	0,808

Sowohl bei den perioperativ erhobenen neurologischen Testungen MMS Test und DemTect Test, als auch bei den laborchemischen Parametern NSE und S100 waren keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen zu verzeichnen (**Tab 4, Abb 2 und 3**).

Bei genauerer Betrachtung der NSE-Wert-Differenzen der einzelnen Patienten prä- zu postoperativ zeigte sich ein vereinzelt drastischerer Anstieg des NSE-Blutspiegels (**Abb. 2**) im Vergleich zu den übrigen Patienten der Studie. Ein Bezug dieser Tendenz zur Flimmertestung ist ohne statistische Signifikanz.

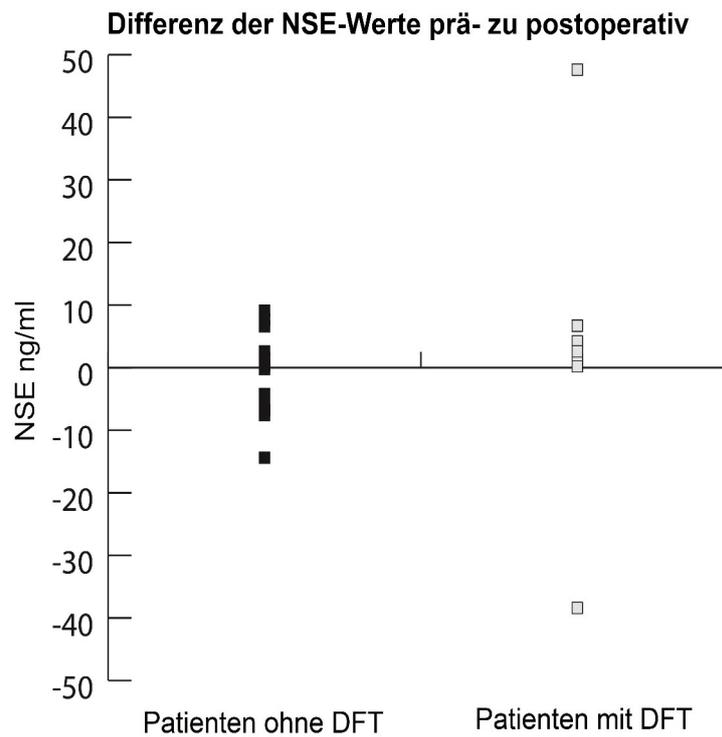


Abb. 2: mod. nach Gestrich et al. 2021, Differenz NSE prä- zu postoperativ, Vergleich Flimmer- zu Kontrollgruppe

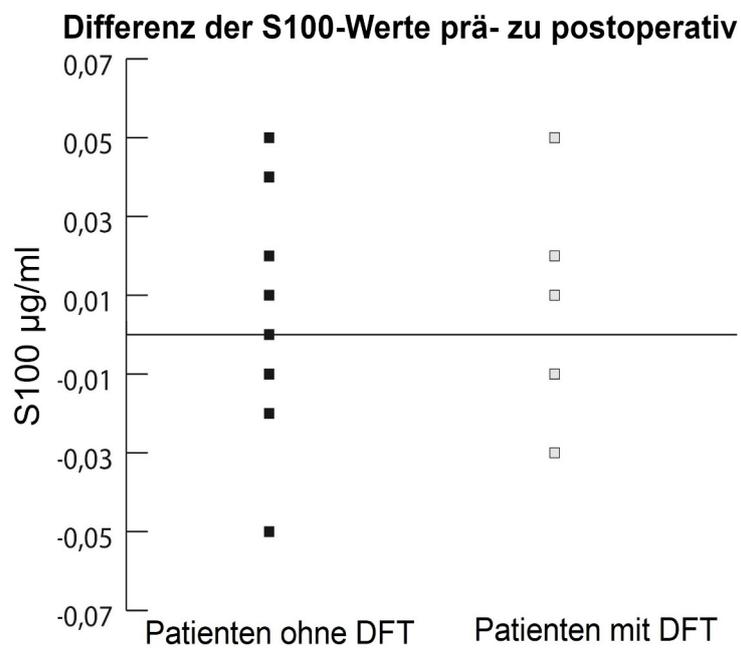


Abb. 3: mod. nach Gestrich et al. 2021, Differenz S100 prä- zu postoperativ, Vergleich Flimmer- zu Kontrollgruppe

3.4. Intraoperative Messwerte

Während der intraoperativen Messwerterhebungen wurden insgesamt sechsmalig Messungen durchgeführt, wobei unter den neun Patienten mit Flimmertestung drei Messungen vor und drei nach der Testung erfolgten. Bei allen getesteten Patienten wurde das induzierte Kammerflimmern mittels des ersten Schocks terminiert. Der Zeitpunkt der Messungen in der Kontrollgruppe mit vierzehn Patienten lag jeweils zu Beginn der Operation (drei Messungen) und unmittelbar nach Implantation des ICD zum potentiell möglichen Zeitpunkt einer Flimmertestung (drei Messungen). Um eine potentielle Werteveränderung aufgrund der Flimmertestung erkennen zu können und diese mit der Kontrollgruppe vergleichen zu können, wurde die Differenz der Mittelwerte der prä- und postoperativen Messungen miteinander verglichen.

In Betrachtung der erhobenen Werte fiel in der Patientengruppe mit Flimmertestung ein signifikanter Anstieg des MAD, wie auch eine höhere zerebrale Sauerstoffsättigung(NIRS) zum Ende der Operation hin auf (**Abb. 5** und **6**).

Tab 5: Vergleich intraoperativer Messwerte bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen Flimmer- und Kontrollgruppe

	Patienten gesamt n=23	Patienten mit DFT n=9	Patienten ohne DFT n=14	p-Wert
SPO2(%)	-0,133±1,06	-0,25±0,707	0±0,817	0,665
MAD(mmHg)	5,05±15,35	13,63±15,76	-4,76±7,04	0,014
TAPV (m/s)	6,597±7,743	9,717±7,821	3,031±6,382	0,096
NIRS(rSO2c)	0,882±5,797	4,25±4,921	-2,111±4,961	0,018

Ebenso ließen sich bei dem Blutfluss in den zerebralen Arterien (TAPV) nach induziertem Kammerflimmern in manchen Fällen höhere Geschwindigkeiten aufweisen, jedoch ohne signifikant von der Kontrollgruppe zu differenzieren (**Tab 5**).

Ein hoher Wert der TAPV schien in diesem Vergleich mit einem erhöhten Risiko eines NSE-Wert-Anstieges verbunden zu sein. Diese Korrelation zeigte sich allerdings in der statistischen Analyse ohne Signifikanz (**Abb. 4**).

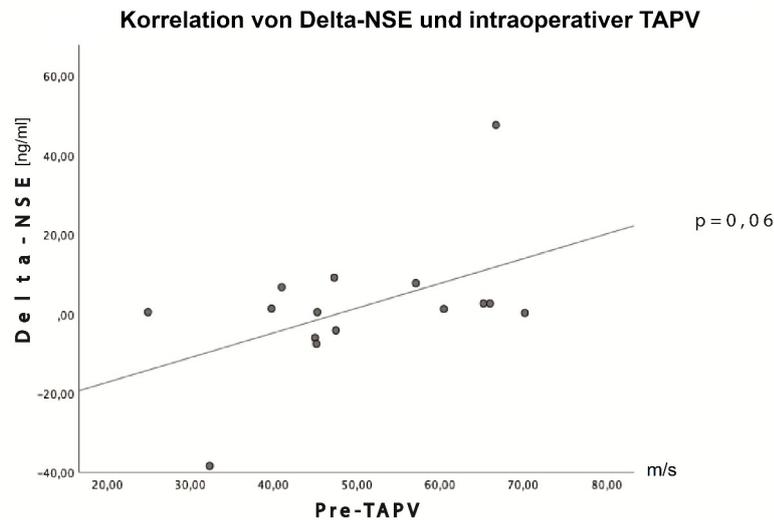


Abb. 4: mod. nach Gestrich et al. 2021, Differenz der NSE-Werte in Abhängigkeit der durchschnittlich präoperativ gemessenen maximalen Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media unabhängig einer intraoperativen Testung

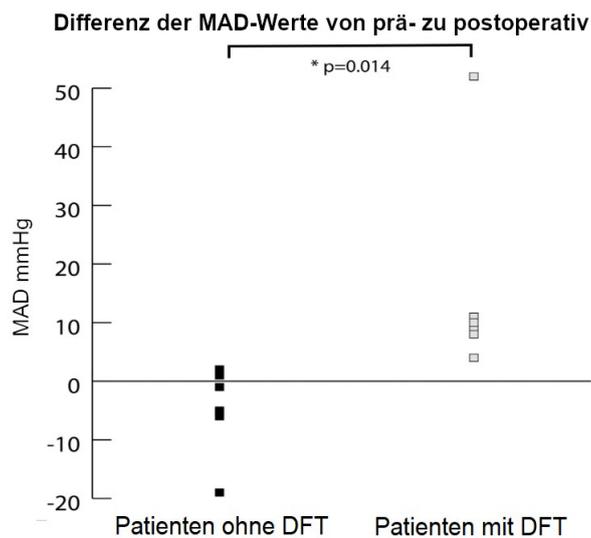


Abb. 5: mod. nach Gestrich et al. 2021, Differenz MAD vor zu nach Flimmertestung, Vergleich Flimmer- zu Kontrollgruppe

4. Diskussion

Die Frage nach der Notwendigkeit der Durchführung einer Defibrillationstestung zum Zeitpunkt der Implantation eines internen Defibrillators ist bereits seit mindestens 20 Jahren Gegenstand ausgeprägter Debatten mit kontroversen Standpunkten. Auf dem Gebiet der Implantation eines subkutanen ICD wird die Flimmertestung dringend empfohlen und standardmäßig durchgeführt. Für die routinemäßige linksseitige ICD-Implantation wird hingegen die regelmäßige Durchführung einer Testung nicht als notwendig angesehen (Hayase et al. 2018). Gegen eine Testung wird unter anderem der Aspekt eines möglicherweise schädigenden Einflusses auf die Neurologie der Patienten durch den vorübergehenden Kreislaufstillstand im Rahmen ausgelösten Kammerflimmerns genannt. Im Vergleich neuropsychologischer und -physiologischer Parameter zwischen getesteten und nicht getesteten Patienten als Kontrollgruppe in ICD-Operationen wurden in der vorliegenden Studie potentielle Auswirkungen auf neurologische Funktionen untersucht.

Im Sinne einer kontrollierten Studie wurde die Einteilung des Patientenkollektivs in Experimentalgruppe (Patienten, deren ICD intraoperativ getestet wurde) und Kontrollgruppe vorgenommen. Die Zuteilung zur jeweiligen Gruppe geschah nach Entscheidung des Operateurs, hauptsächlich aufgrund der Gesamtkonstellation der intraoperativen Entwicklung (Komplexität während der Operation, endgültige Lage der Sonde(n)), Konstitution des Patienten (Vor-/Grunderkrankungen, körperliche Fitness, Alter), Art des Eingriffs (Erstimplantation, Revision) und Indikationsstellung der Operation (fehlerhafte Schockabgabe, Sekundärprävention nach Herz-Kreislaufstillstand). Die Zuteilung der Gruppen aufgrund der Operateursentscheidung ist sicherlich als Schwachpunkt dieser Studie anzusehen und sollte beim Vergleich der Gruppen stets in Betracht gezogen werden. Insbesondere schien die sekundärprophylaktische Indikation gehäuft zu einer ICD-Testung zu führen. Ursächlich ist sicherlich ein subjektiv verbessertes Sicherheitsgefühl des Operateurs durch die Testung, da so Patienten mit bereits überlebten malignen Herzrhythmusstörungen mit getestetem ICD-System entlassen werden können. Dies führt jedoch zu signifikanten Unterschieden in den Patientencharakteristika der Gruppen. So wurde bei Patienten ohne Testung signifikant häufiger aufgrund einer primärprophylaktischen Indikation, also

einer EF < 35 %, eine Implantation vorgenommen. Am ehesten aufgrund dessen hatten die Patienten im Durchschnitt auch eine signifikant niedrigere linksventrikuläre Ejektionsfraktion. Diese Punkte müssen bei der Interpretation der Daten berücksichtigt werden, auch wenn sich die Gruppen in den weiteren erhobenen Punkten nicht unterschieden.

Die Durchführung der Prozeduren in einer Vollnarkose scheint hingegen, anders als in vorangegangenen Studien die Vergleichbarkeit der Gruppen zu erhöhen. Dies scheint vor allem wichtig, da die Durchführung einer Vollnarkose Einfluss auf Parameter hat, welche in unserer Studie als Anhaltspunkte für eine Auswirkung der Flimmertestung auf die neurophysiologische und -psychologische Funktion verwendet wurden. Auf der einen Seite können Narkotika bekanntermaßen neben einer u.a. gewollten Bewusstlosigkeit auch zur Senkung des arteriellen Blutdrucks führen (Liu et al 2019, Striebel 2014) und damit insbesondere den gemessenen mittleren arteriellen Druck (MAD) senken.

Über dessen Minderung kommt es des Weiteren konsekutiv zu unterschiedlich stark ausgeprägter zerebraler Hypoperfusion, was wiederum kognitive Funktionen einschränken kann. Im Extremfall zerebraler Hypoperfusion kommt es zum Apoplex, aber auch schon minder schwerwiegende Durchblutungsstörungen führen zu kognitiver Dysfunktion in abgeschwächter Form, weshalb ein ausreichend hoher MAD für die Gewährleistung ausreichender zerebraler Perfusion wichtig ist (Patel et al. 2015, Vedel et al. 2019). Nach einer früheren Recherche hat zwar die Wahl des Narkotikums potentiell Einfluss auf die Kognition, besonders jedoch bei einer kognitiven Überprüfung unmittelbar nach Operation erhob ein Großteil verschiedener Studien zu dieser Thematik keine Auswirkung auf den neurologischen Ausgang (Patel et al. 2015).

Wie bereits erwähnt, weisen die Marker NSE und S100 neuronale Schädigung und nachfolgend potentielle kognitive Dysfunktion nach. Dazu fand die Studie von Stojanovic et al. (2017) einen Anstieg der entsprechenden Serumspiegel im postoperativen Verlauf nach Vollnarkosen, in diesem Fall bei Kindern unter Adenotonsillektomie, allerdings ohne Evidenz einer expliziten Korrelation zu neuronaler Schädigung bei den untersuchten Kindern. Weitere Studien, die sich mit dem Anstieg der Serummarker nach Operation befassten, erhoben ebenfalls erhöhte Werte für NSE und S100 (Chi et al. 2017, Silva et al. 2016). Eine Klärung der Frage, ob der Grund des

Serummarkeranstieges alleine auf eine Vollnarkose zurückzuführen ist, ist schwer zu erreichen, da weitere Faktoren wie bspw. zerebrale Hypoperfusion im Rahmen kardiopulmonaler Bypassoperationen ebenfalls ursächlich sind und diese nicht gänzlich eliminiert werden können (Erdem et al. 2016). Aus ethischen Gründen wäre es nicht vertretbar entsprechende Eingriffe ohne Vollnarkose durchzuführen, sodass explizit die Auswirkung ebenjener untersucht werden könnte. Gänzlich ausschließen lässt sich eine negative Einflussnahme durch eine Vollnarkose folglich nicht.

Auf der anderen Seite sind neuroprotektive Effekte von Narkotika bekannt, vor allem basierend auf der Senkung des zerebralen Sauerstoffbedarfs bei vermindertem Metabolismus (Erdem et al. 2016). Eine Metaanalyse aus dem Jahr 2017 von Chen et al. über 13 Studien, die sich mit einem protektiven zerebralen Effekt von Anästhetika bei Patienten unter kardiopulmonalen Bypassoperation befassen, erbrachte im Gesamten die Erkenntnis einer besseren Neuroprotektion inhalativer Narkotika im Vergleich zur total intravenösen Anästhesie (TIVA) mit Propofol. Geschlossen wurde dies unter anderem aus einem erhöhten Anstieg von S100 im postoperativen Verlauf bei Patienten die eine TIVA erhielten.

Da zur Flimmertestung zumindest eine tiefe Sedierung notwendig ist, wurde durch die Voraussetzung einer ICD-Operation in Vollnarkose vergleichbare Voraussetzungen zwischen Flimmergruppe und Kontrollgruppe geschaffen.

Die beiden großangelegten kontrolliert randomisierten Studien NORDIC und SIMPLE zur Einschätzung der Folgen einer Unterlassung der Defibrillationstestung aus dem Jahr 2015 gaben den Anstoß künftig keine routinemäßige Testung mehr durchzuführen. Trotz Differenzen im Aufbau der NORDIC (Patientenkollektiv n=1077) und der SIMPLE (Patientenkollektiv n=2500) Studie kamen beide zu der Erkenntnis einer Nicht-Unterlegenheit des Auslassens der Flimmertestung (Healey et al. 2015, Bänsch et al. 2015). Mit diesem Nicht-Unterliegen wurde allerdings keine Aussage über Risiken/Auswirkungen einer Kammerflimmertestung getroffen. Gerade der Frage nach einer Einflussnahme auf die Neurologie der Patienten ist bisher unzureichend nachgegangen worden.

Fest steht, dass zerebrale Hypoperfusion, abhängig von der bestehenden Dauer und dem dadurch bedingten Ausmaß zerebraler Ischämie zu neurologischer Schädigung

(lokal oder global) und Funktionsbeeinträchtigung führt. In einer Untersuchung von 1993 wiesen beispielsweise 48 % der Langzeitüberlebenden nach Herzstillstand, unter dem die zerebrale Perfusion konsekutiv zum Erliegen kommt, nach 12 Monaten noch Schwierigkeiten im Lernen, in der Konzentration, dem Gedächtnis und der Aufmerksamkeit auf (Roine et al. 1993). In gleicher Weise kommt es bei Kammerflimmer(-induktion) zu nachfolgendem Herz-Kreislaufstillstand mit zerebraler Hypoperfusion, Ischämie und Folgeschäden. Der histologische Nachweis einer Assoziation zu entsprechender neuronaler Schädigung nach wiederholten Episoden transients zerebraler Hypoperfusion wurde in diversen Tierversuchen erbracht (Adams et al. 1995). Auf diesem Nachweis aufbauend ging der Arbeitskreis um Adams et al. (1995) der Frage nach, ob wiederholte kurze Episoden eines Kreislaufstillstands während Flimmertestung in ICD-Implantation mit permanenter neuronaler Schädigung in Verbindung stehen. Als Messinstrumente der Studie kamen neben EEG-Messung auch neuropsychologische Tests zum Einsatz (inklusive MMST) mit dem Ergebnis eines nicht signifikant veränderten neurologischen Status im postoperativen Verlauf (Adams et al. 1995). Schlussfolgernd wurde ein Ausbleiben permanenten neuronalen Schadens nach Flimmertestung konstatiert.

Beim Vergleich unserer Testergebnisse im Mini-Mental-Status und Dem-Tect-Test von prä- zu postoperativ in beiden Gruppen konnte in ähnlicher Weise keine eindeutige negative Tendenz der Ergebnisse als Ausdruck klinisch geminderter neurologischer Funktion festgestellt werden (**Tab. 3 und 4**).

Vielmehr ergab sich sogar der Eindruck einer teilweisen Verbesserung der Kognition schlussfolgernd aus höheren Punktwerten postoperativ in beiden Tests. Zu diesem Umstand muss allerdings ein, wenn auch geringer, aber dennoch vorhandener Lerneffekt eingerechnet werden, welcher zu verbesserten Testergebnissen beigetragen haben kann (Folstein et al. 1975). Für künftige Studien empfiehlt es sich diese Verzerrung der Ergebnisse über eine Variation der Test-Aufgaben zu vermeiden.

Hauptaugenmerk der vorliegenden Analyse lag auf der Betrachtung möglicher Unterschiede in den Ergebnissen beider Patientengruppen. So wichen die Ergebnisse der neuropsychologischen Tests zur zweiten Messreihe nach Operation bei den Patienten mit Flimmertestung nicht signifikant von der Kontrollgruppe ab. Demnach

scheint sich eine Defibrillationstestung als einzig relevant unterscheidender Faktor zwischen den Gruppen, zumindest in einem kurzen Betrachtungszeitraum, nicht direkt negativ auf neurologische Fähigkeiten, objektivierbar in klinischen Tests, auszuwirken.

Da Silva et al. (2009) bezeichnete eine Korrelation zwischen zunehmender Anzahl induzierten Kreislaufstillstands und zunehmender Inzidenz kognitiver Dysfunktion im Vergleich mit vorangehenden Studien (da Silva et al.(2009) Ø: 1 Episode, Murkin et al. (1997) Ø: 12 Episoden, Adams et al. (1995) Ø: 5,6 Episoden, Weigl et al. (2006) Ø: 3 Episoden induzierten Kreislaufstillstands durch Kammerflimmern pro Patient), die sich neuropsychologischer Testungen zur Einschätzung kognitiver Dysfunktion bei Defibrillationstestung bei ICD-Implantation bedienten, als ersichtlich. Die Anzahl durchgeführter Kammerflimmerinduktion pro Patient der vorliegenden Studie beschränkte sich auf ein- bis maximal dreimal. In Verknüpfung mit der ausgebliebenen eindeutigen Verschlechterung kognitiver Funktion nach Flimmertestung fügt sich die vorliegende Analyse unterstützend zu da Silvas Beobachtung in die Reihe der genannten Studien ein.

Induzierte Kammerflimmerepisoden sind in der Regel auf eine Zeitspanne ≤ 45 Sekunden begrenzt, jedoch reicht dies bereits aus vorübergehend den zerebralen Blutfluss und Metabolismus zu unterbrechen (Murkin et al. 1997). Mit Hilfe des „Goldstandards“, der EEG-Messung, erfolgte in Studien dazu mehrfach der Nachweis zerebraler Ischämie in Form einer Veränderung bis hin zum Sistieren jeglicher elektrischer Aktivität während der Flimmertestung (Behrens et al. 1995, Dorman et al. 1993, de Vries et al. 1997). Ergänzend dazu stellten Dworschak et al. (2003) sowie Weigl et al. (2006) einen Zusammenhang zwischen augenscheinlicher Zunahme der Serummarker und durchgeführter Testung her. In der vorliegenden Untersuchung waren zwar teilweise Anstiege von NSE und S100 von prä- zu postoperativ (vgl. **Abb. 2** und **3**) darzustellen, allerdings sowohl mit als auch ohne Flimmertestung und nur bei vereinzelten Patienten, sodass hier kein eindeutiger Hinweis einer neurologischen Schädigung gegeben ist, der die obige Beziehung unterstützen würde.

Unter Umständen ist der teilweise beobachtete Serumanstieg multifaktoriell bedingt aufgetreten und ohne ausschließliche Verknüpfung zur Flimmertestung, vergleichbar zur Studie von Karaoguz et al. (2008), in der ein NSE-Anstieg nach Defibrillationstestung

gänzlich ausblieb. Zudem ist ein Zusammenhang zur geringeren Fallzahl von neun Patienten dieser Analyse im Gegensatz zu 42 (Weigl et al., 2006) und 21 (Dworschak et al., 2003) Patienten zu vermuten, wodurch sich ein Anstieg der Serummarker statistisch geringer bemerkbar machen könnte.

Eine weitere Überlegung ist die Einflussnahme der unterschiedlichen Dauer des induzierten Kreislaufstillstandes und der anschließenden Erholungsphase in der Betrachtung bisheriger Studien (**Tab. 5**). So korreliert das Ausmaß eines Anstiegs der Marker NSE und S100 für neuronalen Schaden nicht nur positiv mit der Anzahl induzierten Herzstillstands, sondern gleichfalls mit der Dauer der kumulativen zerebralen Hypoperfusion und einer kürzer dauernden Erholungs-/ Reperfusionphase nach Kammerflimmern (Dworschak et al. 2003, Weigl et al. 2006). Weigl et al.(2006) zeigten dabei zusätzlich eine positive Korrelation der erhöhten NSE-Werte zu neu aufgetretener kognitiver Dysfunktion im postoperativen Verlauf, was die vorliegende Studie wiederum nicht bestätigen konnte. Dass die Dauer zerebraler Hypoperfusion eine entscheidende Rolle spielt, wurde an anderer Stelle in Form einer Korrelation zum Bestehen Ischämie-verknüpfter EEG Änderung demonstriert (Behrens et al. 1995, Dorman et al. 1993). Aufgrund der Tatsache, dass in der vorliegenden Studie keine Zeiten zur Hypoperfusionsdauer und Erholungsphase aufgezeichnet wurden, ist nicht auszuschließen eventuell hier die Ursache des divergenten Ergebnisses zu finden, indem die Dauer zerebraler Hypoperfusion eventuell kürzer, und/oder die Erholungsphase länger war als bei vorherigen Studien. Im Umkehrschluss würde dies wiederum die Annahme einer positiven Korrelation von zerebraler Hypoperfusionsdauer und neuronaler Schädigung unterstützen.

Tab. 5: Studienergebnisse zu neurologischen Auffälligkeiten bei Implantation eines automatischen implantierbaren Defibrillators aus Sellmann et al. 2010, k.A.= keine Angaben, n= Anzahl, J= Joule, s= Sekunden, min= Minuten

Autoren	Patienten (n)	Defibrillationen (Anzahl)	Kammerflimmern	Erholungsphase zwischen Defibrillationen (min)	Neurologische Auffälligkeiten (ja/nein)
		Energie (J)	Dauer (s)		
			Kumulativzeit (s)		
Gopalan et al. 1999	12	3,9	7–26	k.A.	Nein
		k.A.	k.A.		
McNeill et al. 2005	11	2,9	13	>4	Nein
		9–14	33,8		
Dworschak et al. 2003	45	3	14	7,3	Ja
		6–52	33		
Weigl et al. 2006	42	3	10	5,1	Ja
		k.A.	25		
Murkin et al. 1997	12	12	k.A.	3,5 (31 bzw. 3,9)	Ja
		k.A.	k.A.		
Karaoguz et al. 2008	16	1,8	10	0	Nein
		20	16 (±5)		

Als Konsequenz zum plötzlichen Abfall zerebralen Perfusionsdrucks mit resultierender Hypoperfusion nach Kammerflimmerinduktion bedarf es einer Reperfusion des Gehirns (Murkin et al. 1997, Singer und Edmonds 1994). Damit verknüpft prägten Smith et al. (1990) den Begriff der „Reperfusion-Hyperoxie“ als Bezeichnung für eine transiente Erhöhung der mit NIRS gemessenen Hämoglobinsättigung in den Hirngefäßen nach

Flimmertestung mit Kammerflimmern > 37 Sekunden Dauer, über die Ausgangswerte hinaus. In der vorliegenden Studie ließ sich ebenfalls ein Anstieg der zerebralen Sättigung (NIRS-Werte) unter den Patienten der Flimmergruppe in Bezug auf die Werte vor Flimmertestung beobachten, mit signifikantem Unterschied zu den Patienten der Kontrollgruppe (p-Wert= 0,018). Mit Hilfe dieser verzeichneten Hyperämie als Ausdruck notwendiger Reperfusion lässt sich wiederum indirekt auf eine stattgefundene Hypoperfusion schließen, welche bereits erwähnten Einfluss auf neurologische Funktion nehmen kann.

Insbesondere für länger andauernde Episoden von Hyperämie nach ebenfalls länger andauernder Hypoperfusion wird die Freisetzung endothelialer Vasodilatoren durch kontinuierlichen Anstieg arterieller Scherkräfte ursächlich verantwortlich gemacht (Singer und Edmonds 1994). Da Scherkräfte mit erhöhtem Blutdruck zunehmen, können wir die These der freigesetzten Vasodilatoren als Ursache der nachfolgenden Hyperämie mit Hilfe der von in der Studie erhobenen erhöhten Werte des arteriellen Mitteldrucks nach Flimmertestung sowie der signifikant (p-Wert= 0,014) unterschiedlichen Differenz der Mitteldruckwerte vor zu nach Testung im Vergleich zur Kontrollgruppe unterstreichen. Smith et al. (1990) merkten an, die von ihnen mit NIRS aufgezeichneten erhöhten Hämoglobinsättigungs-Werte könnten neben einer Hyperämie zusätzlich durch reduzierten Sauerstoffverbrauch im Gewebe verursacht sein. Allerdings reiche dieser alleine nicht aus den Zeitverlauf und die Dauer der Hyperoxiephase nach Flimmertestung zu erklären. Wie groß der Anteil eines reduzierten Sauerstoffverbrauchs am Anstieg der NIRS-Werte genau ist, ließ sich in der vorliegenden Studie nicht erheben.

Über den vorübergehenden Anstieg des Blutdrucks im Anschluss an Defibrillation nach induziertem Kammerflimmern wurde bereits in anderen Studien berichtet (Hayashi 1999). Bei Hunden konnte in diesem Fall ein Zusammenhang zu erhöhtem Sympathikotonus nachgewiesen werden, beim Menschen ließe sich eine ähnliche Kausalität lediglich vermuten (Pansegrau und Abboud 1970).

Im Gegensatz zum Einfluss auf das Blutdruckverhalten scheint die Induktion eines Kammerflimmerns die zerebrale Perfusion nicht derart lang andauernd zu ändern, dass bei Messung der durchschnittlichen Spitzenflussgeschwindigkeit in der Arteria cerebri

media unmittelbar nach Defibrillation und Rückkehr in einen Sinusrhythmus signifikante Unterschiede zu ausgebliebener Defibrillationstestung auffällig messbar wären ($p=0,096$). In diesem Zusammenhang ist der Mechanismus zerebraler Autoregulation zu nennen, der die Durchblutung des Gehirns trotz großer Spannweite systemischen Blutdrucks(ca. 50-150 mmHg) über die Anpassung der Gefäßweite entsprechend dem mittleren arteriellen Blutdruck relativ konstant hält (Fantini et al. 2016). Möglicherweise lassen sich die gleichermaßen in beiden Patientengruppen aufgetretenen erhöhten, postoperativen Flussgeschwindigkeiten dadurch erklären, dass die zerebrale Autoregulation in diesen Fällen an ihre Grenzen gestoßen war (unabhängig von der Durchführung einer Kammerflimmertestung). Dies wiederum bedeutet ein höheres Risiko für eine Neuronenschädigung und damit potentiell die Nutzung der Höhe der mittleren Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media als prognostischer Faktor für neuronale Schädigung. Somit ließen sich eventuell gefährdete Patienten im Vorhinein von einer Flimmertestung ausschließen. Dieser These gilt es allerdings in weiteren Studien näher im Detail nachzugehen.

Bei Betrachtung der Beziehung von NSE zur TAPV schien eine positive Korrelation von gesteigerter Blutflussgeschwindigkeit zu erhöhten Serumwerten von NSE zu bestehen(**Abb 5**). Im Umkehrschluss hieße dies, dass die zerebrale Perfusion den Serumspiegel von NSE bestimmt. Erneut ließe sich über diese Beobachtung die Annahme stärkerer neuronaler Schädigung durch höhere Flussgeschwindigkeiten aufgrund nicht mehr ausreichender zerebraler Autoregulation unterstreichen. Die beobachtete Korrelation ist jedoch nicht signifikant, weshalb dieser Zusammenhang in weiteren Studien untersucht werden müsste, um ein eindeutiges Ergebnis zu erlangen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie beschäftigt sich mit der Frage nach potentiellen Auswirkungen einer Flimmertestung während ICD-Implantation auf neurophysiologische und neuropsychologische Parameter. Zu diesem Zweck wurde bei Patienten, die sich einer Implantation oder Revision eines internen Defibrillators unterzogen, prä- und postoperativ jeweils die Marker neuronaler Schädigung NSE und S100 bestimmt, sowie ein Mini-Mental-Status und ein DemTect erhoben. Intraoperativ erfolgte neben routinemäßigem Standardmonitoring die Erfassung zerebraler Sättigung mittels NIRS und eine Messung der durchschnittlichen Spitzenflussgeschwindigkeit (TAPV) in der rechten A. cerebri media über eine transkranielle Farbduplexsonographie (TCCD).

Im Vergleich der Patienten mit durchgeführter Flimmertestung zur Kontrollgruppe ohne Testung konnte insgesamt kein Hinweis auf einen direkt schädigenden Einfluss einer Defibrillationstestung erhoben werden. Dazu fand sich unter den Ergebnissen der neuropsychologischen Testung, wie auch in der Entwicklungstendenz der gemessenen Serumspiegel von NSE und S100 kein eindeutiger Anhaltspunkt auf neuronale Schädigung oder unmittelbare Alteration kognitiver Funktion. Dass es durch Kammerflimmern, wie bereits in bisherigen Studien erwiesen, zu zerebraler Hypoperfusion kommt, konnten die vorliegende Studie in Form signifikant unterscheidend erhöhten NIRS-Werten nach Flimmertestung als Ausdruck kompensatorischer Reperfusion bestätigen. Zudem fand sich im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant unterscheidend transients Blutdruckanstieg nach Defibrillationstestung.

In Konklusion gibt es keinen Anhalt auf eine unmittelbare neurologische Schädigung durch einmalige Kammerflimmertestung in Vollnarkose im zeitnahen Abstand zur Testung.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Verteilung Patientin männlich/ weiblich insgesamt, in der Flimmer- und in der Kontrollgruppe.....	3
Abbildung 2:	mod. nach Gestrich et al. 2021 , Differenz NSE prä- zu postoperativ, Vergleich Flimmer- zu Kontrollgruppe.....	41
Abbildung 3:	mod. nach Gestrich et al. 2021 , Differenz S100 prä- zu postoperativ, Vergleich Flimmer- zu Kontrollgruppe.....	41
Abbildung 4:	mod. nach Gestrich et al. 2021 , Differenz der NSE-Werte in Abhängigkeit der durchschnittlich präoperativ gemessenen maximalen Flussgeschwindigkeit in der A. cerebri media unabhängig einer intraoperativen Testung.....	43
Abbildung 5:	mod. nach Gestrich et al. 2021 , Differenz MAD vor zu nach Flimmertestung, Vergleich Flimmer- zu Kontrollgruppe.....	43
Abbildung 6:	mod. nach Gestrich et al. 2021 , Differenz NIRS prä- zu postoperativ, Vergleich Kontroll- zu Flimmergruppe.....	44

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Absolute und relative Kontraindikationen für das Durchführen einer Defibrillationstestung aus Swerdlow CD, Russo AM, Degroot PJ. The dilemma of ICD implant testing, Pacing Clin Electrophysiol 2007 ; 30: 675-700.....	22
Tabelle 2:	Verteilung von Vor-/Grunderkrankungen unter den Patienten gesamt, sowie unterteilt in Flimmer- und Kontrollgruppe mit p-Wert in Bezug auf die Frage eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen...38	
Tabelle 3:	Zeitangaben bezüglich des stationären Aufenthaltes im Vergleich von Flimmer- und Kontrollgruppe mit p-Wert in Bezug auf die Frage eines signifikanten Unterschiedes zwischen den Gruppen.....	39
Tabelle 4:	Prä- und postoperative Details samt Auswertung bezüglich signifikanter Unterschiede zwischen Flimmer- und Kontrollgruppe.....	40
Tabelle 5:	Studienergebnisse zu neurologischen Auffälligkeiten bei Implantation eines automatischen implantierbaren Defibrillators aus Sellmann et al. 2010, k.A.= keine Angaben, n= Anzahl, J= Joule, s= Sekunden, min= Minuten.....	51

8. Literaturverzeichnis

Adams DC, Heyer EJ, Emerson RG, Spotnitz HM, Delphin E, Turner C, et al. Implantable cardioverter-defibrillator; evaluation of clinical neurologic outcome and electroencephalographic changes during implantation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 109: 565-573

AEDSuperstore, 2016: Monophasic Vs Biphasic Waveform Defibrillation- A Short History of Defibrillation. <http://www.aedsuperstore.com/resources/monophasic-vs-biphasic/> (3.11.2017)

Anderson KP, Sudden Cardiac Death Unresponsive to Implantable Defibrillator Therapy: An Urgent Target for Clinicians, Industry and Government. *J Interv Card Electrophysiol* 2005; 14: 71-78

ÄrzteZeitung 2014, Kammerflimmern- Herztod-Risiko vor allem am Abend, <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzkreislauf/article/859532/kammerflimmern-herztod-risiko-allem-abend.html> (9.10.2017)

Almendral J, Arribas F, Wolpert C, Ricci R, Adragao P, Cobo E, Navarro X, Quesada A, Dual-chamber defibrillators reduce clinically significant adverse events compared with single-chamber devices: results from the DATAS (Dual chamber and Atrial Tachyarrhythmias Adverse events Study) trial. *Europace* 2008; 10: 528-535

Alt E, Klein H, Griffin JC, The Implantable Cardioverter/ Defibrillator. Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 1992

Amir O, Schliamser JE, Nemer S, Arie M, Ineffectiveness of precordial thump for cardioversion of malignant ventricular tachyarrhythmias, *Pacing Clin Electrophysiol* 2007; 30: 153-156

Arevalo-Rodriguez I, Smailagic N, Roqué I Figuls M, Ciapponi A, Sanchez-Perez E, Giannakou A, Pedraza OL, Bonfill Cosp X, Cullum S, Mini-Mental State Examination (MMSE) for the detection of Alzheimer's disease and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI)., *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 5: CD010783

AWMF Gesellschaft, 2016: S3- Leitlinie „Demenzen“- (Langversion- Januar 2016).
http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/038-013l_S3-Demenzen-2016-07.pdf
(15.11.2017)

Bänsch D, Bonnemeier H, Brandt J, Bode F, Svendsen JH, Felk A, Hauser T, Wegscheider K, The NO Regular Defibrillation testing In Cardioverter Defibrillator Implantation (NORDIC ICD) trial: concept and design of a randomized, controlled trial of intra-operative defibrillation testing during de novo defibrillator implantation., *Europace* 2015; 17: 142-147

Bardy GH, Cappato R, Cameron Health Inc. Subcutaneous only implantable cardioverter-defibrillator and optional pacer. US7657311 B2, 2006 Juni 6

Bathala L, Sharma VK. Transcranial doppler: Technique and common findings (Part 1), *Ann Indian Acad Neurol* 2013; 16: 174-179

Baura GD. Historic Devices. In: Baura GD, Hrsg: *Device Technologies – A systems based overview using engineering standards*, Waltham-Oxford: Academic Press Elsevier, 2012: 90-95

Behrens S, Spies C, Neumann U, Ehlers C, Kraemer S, Brüggemann T, Andresen D. Cerebral ischemia during implantation of automatic defibrillators, *Z Kardiol.* 1995; 84: 798-807

Birnie D, Tung S, Simpson C, et al. Complications associated with defibrillation threshold testing: the Canadian experience. *Hear Rhythm.* 2008

Bogdanov SV, The origin of the piezoelectric effect in pyroelectric crystals, *IEEE Trans Ultrason Ferroelectr Freq Control* 2002; 49: 1469-1473

Bozkurt A, Rosen A, Rosen H, Onaral B. A portable near infrared spectroscopy system for bedside monitoring of newborn brain. *BioMedical Engineering OnLine.* 2005;4-29

Böcker M, Nahinfrarotspektroskopie(NIRS). In: Wirtz MA, Hrsg. *Dorsch- Lexikon der Psychologie*, Bern: Hogrefe AG, 2017: 1077

Brignole M, Occhetta E, Bongiorni MG, Proclemer A, Favale S, Iacopino S, Calò L, Vado A, Buja G, Mascioli G, Quartieri F, Tritto M, Parravicini U, Castro A, Tomasi C, Villani GQ, D'Acri MG, Klersy C, Gasparini M. Clinical evaluation of defibrillation testing in an

- unselected population of 2,120 consecutive patients undergoing first implantable cardioverter- defibrillator implant. *J Am Coll Cardiol* 2012;60: 981–987
- Calabrese P, Kessler J, Kalbe E, Berger F. DemTect. Ein neues Screening-Verfahren zur Unterstützung der Demenzdiagnostik, *Psycho* 2000; 6: 343–347
- Carlsson J, Paul NW, Dann M, Neuzner J, Pfeiffer D. The Deactivation of Implantable Cardioverter-Defibrillators- Medical, Ethical, Practical, and Legal Considerations, *Dtsch Arztebl* 2012; 109: 535-541
- Cata JP, Abdelmalak B, Farag E. Neurological biomarkers in the perioperative period, *BJA* 2011; 107: 844-858
- Chang PM, Doshi R, Saxon LA. Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator, *Circulation* 2014; 129: 644-646
- Chen F, Duan G, Wu Z, Zuo Z, Li H. Comparison of the cerebroprotective effect of inhalation anaesthesia and total intravenous anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*, 2017;7
- Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis., *PloS One* 2014; 9: 106680
- Chi YL, Li ZS, Lin CS, Wang Q, Zhou YK. Evaluation of the postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with general anesthesia, *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21: 1346-1354
- College of Arts and Sciences- Case Western Reserve University, 2014: Claude Beck, defibrillation and CPR. <http://artsci.case.edu/dittrick/online-exhibits/explore-the-artifacts/claude-beck-defibrillation-and-cpr/> (30.10.2017)
- Creavin ST, Wisniewski S, Noel-Storr AH, Trevelyan CM, Hampton T, Rayment D, Thom VM, Nash KJ E, Elhamoui H, Milligan R, Patel AS, Tsivos DV, Wing T, Phillips E, Kellman SM, Shackleton HL, Singleton GF, Neale BE, Watton ME, Cullum S, 2016: Mini-Mental-Status-Test (MMST) zur Erkennung von Demenz bei Menschen über 65.

<http://www.cochrane.org/de/CD011145/mini-mental-status-test-mmst-zur-erkennung-von-demenz-bei-menschen-uber-65> (13.11.2017)

Cummins RO. Textbook of Cardiac Life Support, Dallas: American Heart Association, 1994

Curtis AB, Ellenbogen KA, Hammill SC, Hayes DL, Reynolds DW, Wilber DJ, Cain ME. Clinical competency statement: Training pathways for implantation of cardioverter defibrillators and cardiac resynchronization devices, Heart Rhythm 2004; 3: 371-375

Debaty G, Labarere J, Frascone RJ, Wayne MA, Swor RA, Mahoney BD, Domeier RM

Olinger ML, O'Neil BJ, Yannopoulos D, Aufderheide TP, Lurie KG. Long-Term Prognostic Value of Gaspings During Out-of-Hospital Cardiac Arrest, J Am Coll Cardiol 2017; 70: 1467-1476

Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin (DGAI), Cardiovascular and Thoracic Anaesthesia Group (CTA) der Schweizerischen Gesellschaft für Anästhesiologie und Reanimation (SGAR), Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie (DGTHG). Neuromonitoring in der Kardioanästhesie, Anästh Intensivmed 2014; 55: 2-19

Dorman BH, Conroy JM, Baker JD 3rd, Kratz JM, Leman RB. Cerebral monitoring during implantation of automatic internal cardiac defibrillators. South Med J. 1993; 86: 533-536

Dosdall DJ, Fast VG, Ideker RE. Mechanisms of Defibrillation, Annu Rev Biomed Eng 2010; 12: 233-258

Dworschak M, Franz M, Czerny M, Grolitzer M, Blaschek M, Grubhofer G, Haider W. Release of neuron-specific enolase and S100 after implantation of cardioverters/defibrillators. Crit Care Med 2003; 31: 2085-2089

EMSWorld, 2004: Biphasic Defibrillation: The Shape of Resuscitation today. <https://www.emsworld.com/article/10324825/biphasic-defibrillation-shape-resuscitation-today> (1.11.2017)

Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, Estes NAM, Freedman RA, Gettes LS, Gillinov AM, Gregoratos G, Hammill SC, Hayes DL, Hlatky MA, Newby LK, Page RL, Schoenfeld MH, Silka MJ, Stevenson LW, Sweeney MO. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities A Report of the American

College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices): Developed in Collaboration With the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons, *Circulation* 2008; 117: 350-408

Epstein A, Ellenbogen KA, Kirk KA, Kay GN, Dailey SM, Plumb VJ. Clinical characteristics and outcomes of patients with high defibrillation thresholds : a multicenter study .*Circulation* 1992; 86: 1206-16

Erdem AF, Sahin YN, Dogan N, Umudum Z, Bayar F, Bulut C, Alici HA, Erkut B, Cesur M, Ceviz M. Effects of sevoflurane and propofol on S100 β and neuron-specific enolase protein levels during cardiopulmonary bypass, *Niger J Clin Pract* 2016; 19: 278-283

European Resuscitation Council. ERC Guidelines for Resuscitation 2015, *Resuscitation* 2015; 1-311

Ezzat VA, Lee V, Ahsan S, Chow AW, Segal O, Rowland E, Lowe MD, Lambiase PD. A systematic review of ICD complications in randomised controlled trials versus registries: is our 'real-world' data an underestimation?, *Open Heart* 2015; 2: 198

Faddy SC, Powell J, Craig JC. Biphasic and monophasic shocks for transthoracic defibrillation: a meta analysis of randomised controlled trials, *Resuscitation* 2003; 58: 9-16

Fantini S, Sassaroli A, Tgavalekos KT, Kornbluth J. Cerebral blood flow and autoregulation: current measurement techniques and prospects for noninvasive optical methods. *Neurophotonics* 2016; 3: 031411

Ferrari M, Quaresima V. A brief review on the history of human functional near-infrared spectroscopy (fNIRS) development and fields of application, *Neuroimage* 2012; 63: 921-935

Ferris LP, King BG, Spence PW, Williams HB. Effect of electric shock on the heart, *Elect Eng* 1936; 55: 498–515

Fogel W, Krieger D, Veith M, Adams HP, Hund E, Storch-Hagenlocher B, Buggle F, Mathias D, Hacke W. Serumneuron-specific enolase as early predictor of outcome after cardiac arrest, *Crit Care Med* 1997; 25: 1133–1138

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician., *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198

Garrey W. The nature of fibrillary contraction of the heart: its relation to tissue mass and form , *Am J Physiol* 1914; 33: 397-414

Gauggel S , Sturm W. Leitlinien der Gesellschaft für Neuropsychologie (GNP) für neuropsychologische Diagnostik und Therapie, *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2005; 16: 175-199

Gekle M, Wischmeyer E, Gründer S, Petersen M, Schwab A, Markwardt F, Klöcker N, Baumann R, Marti H. Herzflimmern und Herzflattern. In Georg Thieme Verlag KG, ed. *Taschenlehrbuch Physiologie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2010: 165-166

Gold MR, Higgins S, Klein R, Gilliam FR, Kopelman H, Hessen S, Payne J, Strickberger SA, Breiter D, Hahn S. Efficacy and temporal stability of reduced safety margins for ventricular defibrillation: primary results from the Low Energy Safety Study (LESS), *Circulation* 2002; 105: 2043-2048

Goyal SK, Rottman JN. 2014, Ventricular Fibrillation, <http://emedicine.medscape.com/article/158712-overview#a5> (10.10.2017)

Hamm CW, Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom(ACS)- Teil 1: ACS ohne persistierende ST-Hebung, *Z Kardiol* 2004a; 93: 72-90

Hamm CW, Leitlinien: Akutes Koronarsyndrom(ACS)- Teil 2: Akutes Koronarsyndrom mit ST-Hebung, *Z Kardiol* 2004b; 93: 324-341

Haverkamp W, Breithardt G. *Moderne Herzrhythmustherapie*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, 2003

Hayase J, Do DH, Boyle NG. Defibrillation Threshold Testing: Current Status, *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2018; 7: 288-293

Hayashi K, Effect of defibrillation on hemodynamics during cardioverter defibrillator implantation, *J Cardiol*. 1999; 34: 25-34

Hazan E, Frankenburg F, Brenkel M, Shulman K. The test of time: a history of clock drawing, *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; doi: 10.1002/gps.4731

Healey JS, Hohnloser SH, Glikson M, Neuzner J, Mabo P, Vinolas X, Kautzner J, O'Hara G, VanHerven L, Gadler F, Pogue J, Appl U, Gilkerson J, Pochet T, Stein KM, Merkely B, Chrolavicius S, Meeks B, Foldesi C, Thibault B, Connolly SJ. Cardioverter defibrillator implantation without induction of ventricular fibrillation: a single-blind, non-inferiority, randomised controlled trial (SIMPLE), *Lancet* 2015; 385: 785-791

Herold G, Kammerflattern/Kammerflimmern. In Herold G, ed. *Innere Medizin*, Köln: Herold, 2016: 297-302

Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J, Gardelöv B. Survival after cardiac arrest outside hospital in Sweden, *Resuscitation* 1998; 36: 29-36

Holmberg M, Holmberg S, Herlitz J. The Problem of Out-of-Hospital Cardiac Arrest Prevalence of Sudden Death in Europe today, *AJC* 1999; 83: 88-90

Isgrò MA, Bottoni P, Scatena R. Neuron-Specific Enolase as a Biomarker: Biochemical and Clinical Aspects., *Adv Exp Med Biol* 2015; 867: 125-143

Jöbsis FF, Noninvasive infrared monitoring of cerebral and myocardial oxygen sufficiency and circulatory parameters, *Science* 1977; 198: 1264–1267

Jones P, Lodé N. Ventricular fibrillation and defibrillation, *Arch Dis Child* 2007; 92: 916-921

Jung W, 1.2 Fragestellung. In Springer-Verlag, ed. *Der implantierbare Kardioverter-Defibrillator – Elektrotherapie bei malignen Herzrhythmusstörungen*, Berlin- Heidelberg: Springer-Verlag, 1995: 7

Jung W, Andresen D, Block D, Böcker D, Hohnloser SH, Kuck KH, Sperze J. Leitlinien zur Implantation von Defibrillatoren, *Clin Res Cardiol* 2006; 95: 696-708

- Kalbe E, Kessler J, Calabrese P, Smith R, Passmore AP, Brand M, Bullock R. DemTect: a new, sensitive cognitive screening test to support the diagnosis of mild cognitive impairment and early dementia, *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 136-143
- Kamkin AG, Kiseleva I, Lozinsky I. 15.1 About Ventricular Fibrillation. In Kamkin AG, Kiseleva I, Lozinsky I, ed. *Mechanosensitivity of the heart*, Dordrecht-Heidelberg-London-New York, Springer Verlag, 2010: 388-397
- Kannabhiran M, Mustafa U, Acharya M, Telles N, Alexandria B, Reddy P, Dominic P. Routine DFT testing in patients undergoing ICD implantation does not improve mortality: A systematic review and meta-analysis, *J Arrhythm* 2018; 34: 598-606
- Kapural M, Krizanac-Bengez Lj, Barnett G, Perl J, Masaryk T, Apollo D, Rasmussen P, Mayberg MR, Janigro D. Serum S-100beta as a possible marker of blood-brain barrier disruption., *Brain Res* 2002; 940: 102-104
- Karaoguz R, Altın T, Atbasoglu EC, Isikay C, Güraslan B, Akyürek O, Beton O, Vurgun K, Yücehan N, Soylu K, Güldal M. Defibrillation testing and early neurologic outcome., *Int Heart J* 2008; 49: 553-563
- Katsi V, Felekos I, Kallikazaros I. Christian Andreas Doppler: A legendary man inspired by the dazzling light of the stars, *Hippokratia* 2013; 17: 113-114
- Kim MB, Ward DS, Cartwright CR, Kolano J, Chlebowski S, Henson LC: Estimation of jugular venous O₂-saturation from cerebral oximetry or arterial O₂-saturation during isocapnic hypoxia. *J Clin Monit Comput* 2000;16:190-191
- Kohn N, Kalbe E, Georg H, Kessler J. Vergleich MMST und DemTect: Spezifität und Sensitivität bei primär kognitiven Störungen, *Akt Neurol* 2007; 34: 672
- Kolb C, Tzeis S, Zrenner B. Defibrillation Threshold Testing: Tradition or Necessity?, *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2009; 32: 570-572
- Kouwenhoven WB, The Development of the Defibrillator, *Ann intern med* 1969; 71: 449-458
- Krautkrämer J, Krautkrämer H. The Pulse-Echo Method; Design and Performance of a Pulse-Echo Flaw Detector. In: Springer, Berlin, Heidelberg, ed. *Ultrasonic Testing of Materials*. Berlin, Heidelberg: Springer Nature Switzerland AG, 1990: 167-221

Kuck KH, Cappato R, Siebels J, Rüppel R. Randomized Comparison of Antiarrhythmic Drug Therapy With Implantable Defibrillators in Patients Resuscitated From Cardiac Arrest- The Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH), *Circulation* 2000; 102: 748-754

Kussman BD, Wypij D, Laussen PC, Soul JS, Bellinger DC, DiNardo JA, Robertson R, Pigula FA, Jonas RA, Newburger JW. Relationship of Intraoperative Cerebral Oxygen Saturation to Neurodevelopmental Outcome and Brain MRI at One Year of Age in Infants Undergoing Biventricular Repair. *Circulation* 2010; 122: 245-254

Landis EM, Carl John Wiggers 1883-1963 – A Biographical Memoir by Eugene M. Landis, Washington D.C.: National Academy of Sciences, 1976

Liem LB, *Implantable Cardioverter-Defibrillator*, Stanford: Springer-Science+ Business-Media Dordrecht, 2001

Liu X, Lee Rabin P, Yuan Y, Kumar A, Vasallo P, Wong J, Mitscher GA, Everett TH, Chen PS. Effects of anesthetic and sedative agents on sympathetic nerve activity, *Heart Rhythm* 2019; 19: 1547-5271

Luis AP, Defibrillation Testing of the Implantable Cardioverter Defibrillator: When, How, and by Whom?, *Indian Pacing Electrophysiol J.* 2007; 7: 166-175

Manzoni GM, Castelnuovo G, Compare A, Pagnini F, Essebag V, Proietti R. Psychological effects of implantable cardioverter defibrillator shocks. A review of study methods, *Front Psychol* 2015; 6:39

Marchlinski F, Flores B, Miller J, Gottlieb C, Hargrove C. Relation of the intraoperative defibrillation threshold to successive postoperative defibrillation with an automatic implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol* 1988; 62: 393-398

Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature), *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 322: 1111-1122

Maria De E, Giacobelli D, Borghi A, Modonesi L, Cappelli S. Antitachycardia pacing programming in implantable cardioverter defibrillator: A systematic review, *World J Cardiol* 2017; 9: 429-436

- Mayer AG, Rhythmical Pulsation in Scyphomedusae. Washington DC: Carnegie Institute of Washington, 1906
- Mines GR, On dynamic equilibrium in the heart, *J. Physiol* 1913; 46: 373-375
- Mines GR, On circulating excitations in heart muscles and their possible relation to tachycardia and fibrillation. *Trans R Soc Can* 1914; 8: 43–52
- Mirowski M, Mower MM, Staewen WS, Tabatznik B, Mendeloff AI. Standby automatic defibrillator. An approach to prevention of sudden coronary death, *Arch Intern Med* 1970; 126: 158-161
- Mirowski M, Reid PR, Mower MM, Watkins L, Gott VL, Schauble JF, Langer A., Heilman MS, Kolenik SA, Fischell RE, Weisfeldt ML. Termination of malignant ventricular arrhythmias with an implanted automatic defibrillator in human beings, *N Engl J Med* 1980; 303: 322-324
- Moé GK, Rheinboldt WC, Abildskov JA. A computer model of atrial fibrillation, *AHJ* 1964; 67: 200-220
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW, Andrews ML. Prophylactic Implantation of a Defibrillator in Patients with Myocardial Infarction and Reduced Ejection Fraction, *N Engl J Med* 2002; 346: 877-883
- Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, Klein H, Wilber DJ, Cannom DS, Daubert JP, Higgins SL, Brown MW. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II): Design and Clinical Protocol: *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2006; 4: 83-91
- Mower MM, Building the AICD with Michel Mirowski, *Pacing Clin Electrophysiol*. 1991; 14: 928-934
- Müller S, Notfallmedizin, Stuttgart- New York- Deli- Rio: Thieme Verlag, 2011
- Murkin JM, Baird DL, Martzke JS, Yee R. Cognitive dysfunction after ventricular fibrillation during implantable cardioverter/defibrillator procedures is related to duration of the reperfusion interval. *Anesth Analg* 1997; 84: 1186- 1192

Neuzner J, Pitschner HF, Huth C, Schlepper M. Effect of biphasic waveform pulse on endocardial defibrillation efficacy in humans; *Pacing Clin Electrophysiol* 1994; 2: 207-2012

Nicol P, 2017: ICD-Implantation. <https://www.netdoktor.de/therapien/icd-implantation/> (2.11.2017)

Overbeck P, 2015: Intraoperative ICD-Prüfung? Als Routinetest obsolet!, <https://www.kardiologie.org/intraoperative-icd-pruefung-als-routinetest-obsolet-/679028> (4.06.2018)

Pansegrau DG, Abboud FM. Hemodynamic effects of ventricular defibrillation, *J Clin Invest* 1970; 49: 282-297

Parish DC, Dance FC, Montgomery M, Wynn LJ, Durham MD, Brown TD. Resuscitation in the hospital:relationship of year and rhythm to outcome, *Resuscitation* 2000; 47: 219-229

Patel N, Minhas JS, Chung EM. Risk Factors Associated with Cognitive Decline after Cardiac Surgery: A Systematic Review. *Cardiovasc Psychiatry Neurol.* 2015; 2015

Pellicer A, Bravo MdelC. Near-infrared spectroscopy: a methodology-focused review, *Semin Fetal Neonatal Med* 2011; 16: 42-49

Peterson PN, Varosy PD, Heidenreich PA, Wang Y, Dewland TA, Curtis JP, Go AS, Greenlee RT, Magid DJ, Normand SLT, Masoudi FA. Association of Single vs. Dual Chamber ICDs with Mortality, Readmissions and Complications among Patients Receiving an ICD for Primary Prevention, *JAMA* 2013; 309: 2025-2034

Phan K, Ha H, Kabunga P, Kilborn MJ, Toal E, Sy RW. Systematic Review of Defibrillation Threshold Testing at De Novo Implantation, *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2016; 9

Pires LA, Johnson KM. Intraoperative Testing of the Implantable Cardioverter-Defibrillator: How Much Is Enough?, *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006; 17: 140-145

Pires LA, Defibrillation Testing of the Implantable Cardioverter Defibrillator: When, How, and by Whom?, *Indian Pacing Electrophysiol J* 2007; 7: 166-175

Purkayastha S, Sorond F. Transcranial Doppler Ultrasound: Technique and Application, *Semin Neurol.* 2012; 32: 411-420

Quast ABE, Baalman SWE, Betts TR, Boersma LVA, Bonnemeier H, Boveda S, Brouwer TF, Burke MC, Delnoy PPHM, El-Chami M, Kuschyk J, Lambiase P, Marquie C, Miller MA, Smeding L, Wilde AAM, Knops RE. Rationale and design of the PRAETORIAN-DFT trial: A prospective randomized Comparative trial of Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation with and without Defibrillation testing, *Am Heart J.* 2019; 214: 167-174

Raatikainen MJP, Arnar DO, Merkely B, Nielsen JC, Hindricks G, Heidbuchel H, Camm JA. A Decade of Information on the Use of Cardiac Implantable Electronic Devices and Interventional Electrophysiological Procedures in the European Society of Cardiology Countries: 2017 Report from the European Heart Rhythm Association, *Europace* 2017; 19: 1-90

Reinhard L, *Anästhesie und Intensivmedizin in Herz-, Thorax- und Gefäßchirurgie*, Berlin-Heidelberg- New York: Springer Verlag, 1999

Roberts S. Levi Watkins, 70, Dies; Pioneering Heart Surgeon Pushed Civil Rights, *NYT* 2015; 17

Robles de Medina EO, Bernard R, Coumel P, Damato AN, Fisch C, Krikler D, Mazur NA, Meijler FL, Mogensen L, Moret P, Pisa Z, Wellens HJJ. Definition of terms related to cardiac rhythm, *AHJ* 1978; 95: 796-806

Roine RO, Kajaste S, Kaste M. Neuropsychological sequelae of cardiac arrest. *JAMA* 1993; 269: 237-242

Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP. Kammerflimmern. In Roskamm H, Neumann FJ, Kalusche D, Bestehorn HP, ed. *Herzkrankheiten- Pathophysiologie Diagnostik Therapie*, Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, 2004: 516-517

Rubínová E, Nikolai T, Marková H, Siffelová K, Laczó J, Hort J, Vyhnálek M. Clock Drawing Test and the diagnosis of amnesic mild cognitive impairment: can more detailed scoring systems do the work?, *J Clin Exp Neuropsychol* 2014; 36: 1076-1083

Russo AM, Sauer W, Gerstenfeld EP, Hsia HH, Lin D, Cooper JM, Dixit S, Verdino RJ, Nayak HM, Callans DJ, Patel V, Marchlinski FE. Defibrillation threshold testing: Is it really necessary at the time of implantable cardioverter-defibrillator insertion?, *Heart Rhythm* 2005; 2: 456-461

Saklayen M, Liss H, Markert R. In-hospital cardiopulmonary resuscitation- Survival in 1 hospital and literature review. *Medicine* 1995; 74: 163-175

Sanghera R, Sanders R, Husby M, Bentsen JG. Development of the subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator for reducing sudden cardiac death, *Ann N Y Acad Sci* 2014; 1329: 1-17

Scheeren TWL, Schober P, Schwarte LA. Monitoring tissue oxygenation by near infrared spectroscopy (NIRS): background and current applications, *J Clin Monit Comput* 2012; 26: 279-287

Schirdewahn P, Dorszewski A, Hindricks G, Kobza R, Kottkamp H, Tanner H. Plötzlicher Herztod und ICD-Therapie, *Austrian J of Cardiol* 2004; 11: 3-10

Schuler M, Oster P. DemTect. In Schuler M, Oster P, ed. *Geriatric von A bis Z- Der Praxisleitfaden*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 2008: 58-62

Sellmann T, Winterhalter M, Herold U, Kienbaum P. Implantation of cardioverter-defibrillators. How much anesthesia is necessary?, *Anaesthesist* 2010; 59: 507-518

Shulman KI. Clock-drawing: is it the ideal cognitive screening test?, *Int J Geriatr Psychiatry* 2000; 5: 548-561

Shulman KI, Gold DP, Cohen CA, Zuccherro CA. Clock-Drawing and Dementia in the Community: A longitudinal study, *Int J Ger Psychiatry* 1993; 8: 487-496

Silva da MP, Rivetti LA, Mathias LA, Cagno G, Matsui C. Impact of induced cardiac arrest on cognitive function after implantation of a cardioverter-defibrillator., *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59: 37-45

Silva FP, Schmidt AP, Valentin LS, Pinto KO, Zeferino SP, Oses JP, Wiener CD, Otsuki DA, Tort AB, Portela LV, Souza DO, Auler JO Jr, Carmona MJ. S100B protein and neuron-specific enolase as predictors of cognitive dysfunction after coronary artery

bypass graft surgery: A prospective observational study, *Eur J Anaesthesiol* 2016; 33: 681-689

Simard M, The Mini-Mental State Examination: strengths and weaknesses of a clinical instrument. *The Canadian Alzheimer's Disease Review*. 1998;2 :10–12

Singer I, Edmonds H. Changes in cerebral perfusion during third-generation implantable cardioverter defibrillator testing. *Am Heart J* 1994; 127: 1052-1057

Smedslund G, Siqveland J, Leiknes KA, 2015: Psychometric Assessment of the Clock Drawing Test. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0092990/> (15.11.2017)

Smith DS, Levy W, Maris M, Chance B. Reperfusion hyperoxia in brain after circulatory arrest in humans, *Anesthesiology* 1990; 73: 12-19

Sperelakis N, Cohen M, Kurachi Y, Terzic A. Active Arrhythmia Mechanisms. In Sperelakis N, Cohen M, Kurachi Y, Terzic A, ed. *Heart Physiology and Pathophysiology*, San Diego-London: Academic Press, 2001: 1154-1158

Stojanovic SS, Carev M, Bajic Z, Supe DD, Roje Z, Jukic A, Stipic T. Increase of plasma S100B and neuron-specific enolase in children following adenotonsillectomy: a prospective clinical trial, *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2017; 274: 3781-3788

Striebel HW, *Die Anästhesie Grundlagen und Praxis Band I*, Stuttgart: Schattauer Verlag, 2014

Surawicz B, Davidson S. Ectopic beats and atrioventricular conduction disturbances in patients with hypopotassaemia, *Arch Intern Med* 1967; 120: 280-285

Surawicz B, Ventricular Fibrillation, *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 43-54

Swerdlow CD, Russo AM, Degroot PJ. The dilemma of ICD implant testing, *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 5: 675-700

Tombaugh TN, McIntyre NJ. The Mini-Mental-State Examination: A Comprehensive Review, *J Am Geriatr Soc* 1992; 40: 922-935

Topjian AA, Lin R, Morris MC, Ichord R, Drott H, Bayer CR, Helfaer MA, Nadkarni V. Neuron-specific enolase and S-100B are associated with neurologic outcome after pediatric cardiac arrest, *Pediatr Crit Care Med*. 2009; 10: 479-490

Tracy CM, Epstein AE, Darbar D, DiMarco JP, Dunbar SB, Estes NAM, Ferguson TB, Hammill SC, Karasik PE, Link MS, Marine JE, Schoenfeld MH, Shanker AJ, Silka MJ, Stevenson LW, Stevenson WG, Varosy PD. 2012 ACCF/AHA/HRS Focused Update Incorporated Into the ACCF/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society, *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 6-75

Trappe HJ, Schuster HP. Kammerflimmern. In Trappe HJ, Schuster HP, ed. *EKG-Kurs für Isabel*, Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2013: 100-101

Trappe HJ, Arntz HR, Klein HH, Andresen D, Frey N, Simonis G. *DGK-Pocket-Leitlinien - Kardiopumonale Reanimation Update 2015*, Grünwald: Börm Bruckmeier Verlag GmbH, 2015

Trayanova N, Defibrillation of the Heart: insights into mechanisms from modelling studies, *Exp physiol* 2006; 91: 323-337

Tung L, Cysyk J. Imaging fibrillation/defibrillation in a dish, *J Electrocardiol* 2007; 40: 62-65

Vedel AG, Holmgaard F, Siersma V, Langkilde A, Paulson OB, Ravn HB, Nilsson JC, Rasmussen LS. Domain-specific cognitive dysfunction after cardiac surgery. A secondary analysis of a randomized trial, *Acta Anaesthesiol Scand* 2019; 63: 730-738

Viskin S, Belhassen B. Idiopathic ventricular fibrillation, *AHJ* 1990; 120: 661-671

Vries de JW, Visser GH, Bakker PF. Neuromonitoring in defibrillation threshold testing. A comparison between EEG, near-infrared spectroscopy and jugular bulb oximetry, *J Clin Monit* 1997; 13: 303-307

Weigl M, Moritz A, Steinlechner B, Schmatzer I, Mora B, Fakin R, Zimpfer D, Ankersmit HJ, Khazen C, Dworschak M. Neuronal injury after repeated brief cardiac arrests during internal cardioverter defibrillator implantation is associated with deterioration of cognitive function, *Anesth Analg* 2006; 103: 403-409

Weiss JN, Qu Z, Chen PS, Lin SF, Karagueuzian HS, Hayashi H, Garfinkel A, Karma A. The Dynamics of Cardiac Fibrillation, *Circulation* 2005; 112: 1232-1240

Weiss JN, Factors determining the transition from ventricular tachycardia to ventricular fibrillation, *HeartRhythm* 2005; 2: 1008-1010

Welsenes van GH, Borleffs CJW, van Rees JB, Atary JZ, Thijssen J, van der Wall EE, Schalij MJ. Improvements of 25 Years Implantable Cardioverter Defibrillator Therapy. *Neth Heart J* 2011; 19: 24-30

Wilkoff BL, Fauchier L, Stiles MK, Morillo CA, Al-Khatib SM, Almendral J, Aguinaga L, Berger RD, Cuesta A, Daubert JP, Dubner S, Ellenbogen KA, Estes NA, Fenelon G, Garcia FC, Gasparini M, Haines DE, Healey JS, Hurtwitz JL, Keegan R, Kolb C, Kuck KH, Marinskis G, Martinelli M, McGuire M, Molina LG, Okumura K, Proclemer A, Russo AM, Singh JP, Swerdlow CD, Teo WS, Uribe W, Viskin S, Wang CC, Zhang S. 2015 HRS/EHRA/APHS/SOLAECE expert consensus statement on optimal implantable cardioverter-defibrillator programming and testing, *J Arrhythm* 2016; 32: 1-28

Wolf M, Ferrari M, Quaresima V. Progress of near-infrared spectroscopy and topography for brain and muscle clinical applications, *J Biomed Opt* 2007; 12

Workman J, Springsteen AW. *Applied Spectroscopy- A Compact Reference for Practitioners*. Chestnut Hill- San Diego: Academic Press, 1998

Yu Y, Zhang K, Zhang L, Zong H, Meng L, Han R. Cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) for perioperative monitoring of brain oxygenation in children and adults, *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 17:1

Ziegenfuß T, *Notfallmedizin*, Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin-Heidelberg, 2017

Zipes DP, Camm JA, Borggrefe M, Buxton AE, Chaitman B, Fromer M, Gregoratos G, Klein G, Mo AJ. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death, *Circulation* 2006; 114: 399-414

Zhang E, Brewer JM, Minor W, Carreira LA, Lebioda L. Mechanism of Enolase: The Crystal Structure of Asymmetric Dimer Enolase-2-Phospho-d-glycerate/Enolase-Phosphoenolpyruvate at 2.0 Å Resolution, *Biochemistry* 1997; 36: 12526-12534

9. Danksagung

Auf dem Weg zur Promotion habe ich von vielen Menschen Unterstützung erfahren, denen ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen möchte.

Zuerst möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. med. F. Mellert dafür danken diese Arbeit überhaupt möglich gemacht zu haben. Dann gilt mein Dank meinen beiden Betreuern Dr. med. C. Gestrich und Dr. med. M. Thudium, ihr habt euch stets Zeit für mich genommen, auch wenn es gerade zeitlich eng war, habt eure Begeisterung für die Studie an mich weitergetragen und wart besonders auch in schwierigeren Phasen zur Stelle eine Lösung zu finden.

Als nächstes möchte ich Frau Suhre danken, die mir mit den neuen Regularien zur Promotion eine große Hilfe war.

Für die für euch vielleicht simple, für mich jedoch erleichternde Unterstützung ein Dankeschön an Christian und Thomas(Sid).

Ein riesengroßes Dankeschön an Janina. Du bist in irgendeiner Art und Weise immer für mich da, eine treuere Freundin kann ich mir nicht wünschen. Ein ebenso großes Dankeschön an Eike für dein Korrekturlesen im Urlaub, sowie deine immerwährende Begeisterung und Unterstützung. Jan, durch deine positiven Worte habe ich oft neuen Mut gefasst nicht aufzuhören, vielen Dank dafür.

Thomas und Elke, die ihr quasi zur Familie gehört, dieses Mal habt ihr mich unwissentlich unterstützt, Danke.

Zuletzt möchte ich meiner Familie danken, die nun zum ersten Mal von meiner Doktorarbeit erfährt. Danke an Josef, der du mich mit deinen Kommentaren unbewusster Maßen dabei hieltest weiter zu machen.

Danke meinen Eltern Ruth und Wolfgang, die ihr in allen Lebenslagen dabei seid, mich zu Neuem antreibt und ohne die ich nicht hier wäre, wo ich nun stehe.

Ganz zum Schluss möchte ich noch meinem großartigen Lieblingsbruder Ludwig Danken. Du glaubst immer an mich und ich kann mich stets auf dich verlassen.

Vielen Dank!