

4. Ergebnisse

Nach Prüfung und Genehmigung des Studienprotokolls durch die örtliche Ethikkommission wurden konsekutiv 56 Patienten, bei denen eine elektive TEA einer hochgradigen (>70%ige) Karotisstenose (n=36) bzw. ein elektiver ophthalmochirurgischer Eingriff (n=20) in Allgemeinanästhesie durchgeführt wurde, in die prospektive klinische Studie eingeschlossen. Alle Patienten wurden am Vortag der Operation über die geplante klinische Studie aufgeklärt und ihr schriftliches Einverständnis eingeholt.

Ausgeschlossen aus der Studie wurden zwei Patienten der Experimentalgruppe aufgrund technischer Probleme bei der Durchführung des intraoperativen Neuromonitorings mittels Medianus-SSEP.

Weiterhin haben drei Patienten nach der ersten neuropsychologischen Untersuchung (P1) und acht Patienten nach der zweiten neuropsychologischen Untersuchung (P2) die Einwilligung zur weiteren Studienteilnahme ohne Angabe spezifischer Gründe zurückgezogen. Die bis zum Zeitpunkt des Studienabbruchs gewonnenen Daten dieser Patienten wurden einheitlich in die statistischen Berechnungen einbezogen.

In die statistische Auswertung gelangten somit 34 Patienten der Experimentalgruppen (**Gruppe 1**= mit N20/P25-Amplitudenreduktion: n=13; **Gruppe 2**= ohne N20/P25-Amplitudenreduktion: n=21) sowie 20 Patienten der Kontrollgruppe (**Gruppe 3**= ophthalmochirurgische Patienten: n=20) (siehe Abbildung 5).

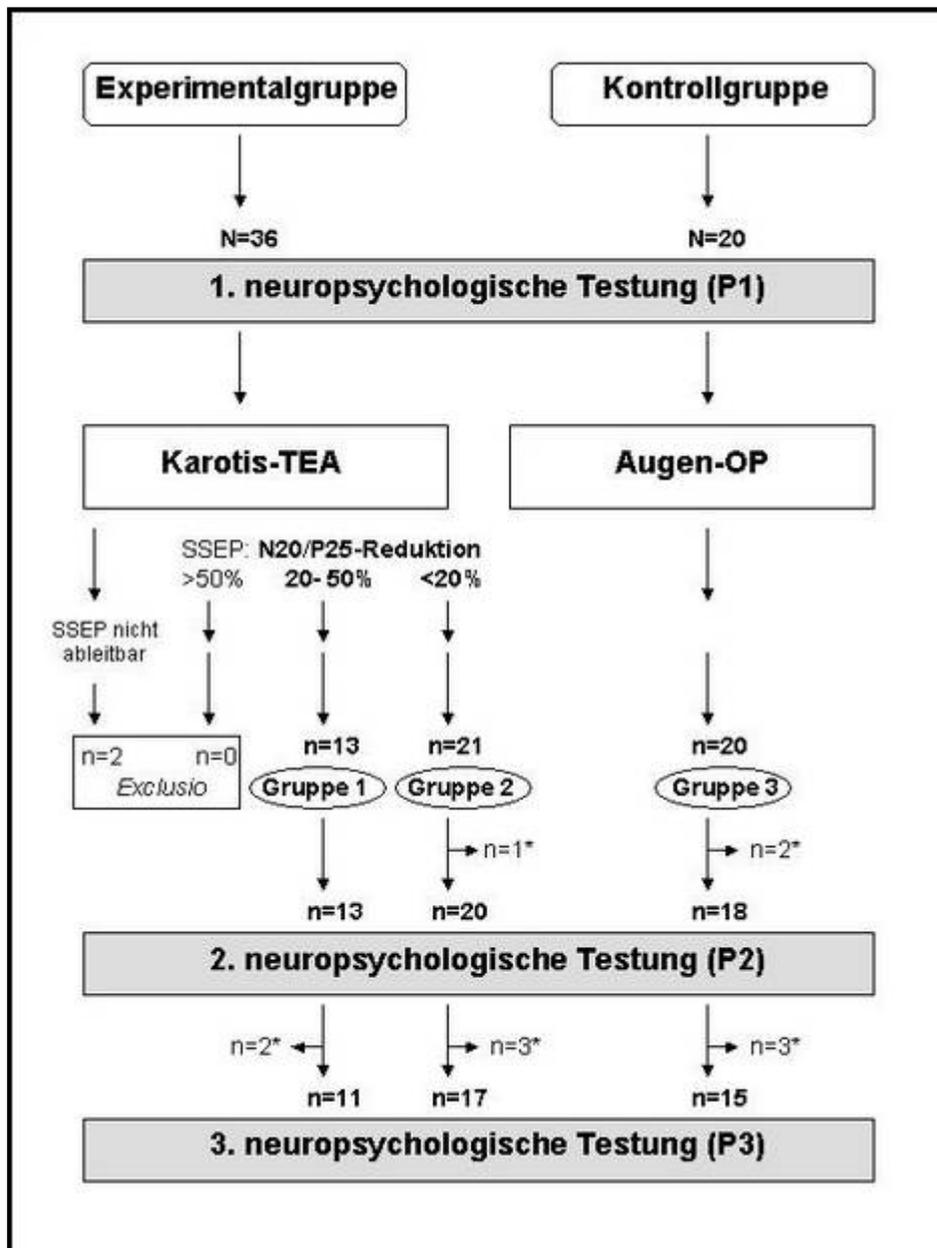


Abbildung 5: Ablauf der Studie. P1: am Tag vor der Operation, P2: zweiter postoperativer Tag, P3: 12-16 Wochen nach der Operation, * Patienten, die eine weitere neuropsychologische Testung ablehnten

4.1. Charakterisierung der Patientengruppen

4.1.1. Allgemeine Patientencharakteristika (demographische Daten)

Hinsichtlich der erhobenen allgemeinen Patientencharakteristika zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Allgemeine Patientencharakteristika (demographische Daten)

(Gruppe 1: mit N20/P25-Reduktion; Gruppe 2: ohne N20/P25-Reduktion; Gruppe 3: Kontrollgruppe)

	Gruppe 1 (n=13)	Gruppe 2 (n=21)	Gruppe 3 (n=20)	p-Wert
Alter [Lebensjahre]	66,5 ($\pm 9,3$)	66,9 ($\pm 9,4$)	65,1 ($\pm 8,5$)	0,811 [†]
Geschlecht Frauen / Männer	7 (53,8%) / 6 (46,2%)	9 (42,9%) / 12 (57,1%)	13 (65,0%) / 7 (35,0%)	0,364*
Größe [cm]	168,9 ($\pm 8,5$)	172,2 ($\pm 8,9$)	166,4 ($\pm 7,3$)	0,084 [†]
Gewicht [kg]	74,7 ($\pm 7,2$)	73,9 ($\pm 13,0$)	73,3 ($\pm 9,8$)	0,849 [‡]
BMI [kg/m ²]	26,39 ($\pm 4,04$)	24,84 ($\pm 3,20$)	26,39 ($\pm 2,49$)	0,228 [†]
Ausbildungsgrad:				
ohne Ausbildung	2 (15,4%)	1 (4,8%)	1 (5,0%)	0,452*
Lehrberuf	11 (84,6%)	19 (90,5%)	19 (95,0%)	0,602*
Hochschulstudium	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0,449*
Rechtshändigkeit	13 (100%)	21 (100%)	20 (100%)	1,000*

Angegeben sind Mittelwerte (\pm Standardabweichung) bzw. absolute (relative) Häufigkeiten innerhalb der Gruppen.

*p-Werte wurden mit Chi-Quadrat-Test berechnet

[†]p-Werte wurden mit ANOVA berechnet

[‡]p-Wert wurde mit Kruskal-Wallis-H Test berechnet

Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Patientengruppen.

Insbesondere ergaben sich bei den für die neuropsychologischen Testleistung wesentlichen, patientenbezogenen Variablen Lebensalter, Geschlecht und Ausbildungsgrad keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Das durchschnittliche Alter der Patienten der Gruppe 1 betrug 66,5 Jahre (Altersspanne 52-81 Jahre), der Gruppe 2 66,9 Jahre (Altersspanne 54-89 Jahre) und der Gruppe 3 65,1 Jahre (Altersspanne 47-82 Jahre) ($p=0,811$). Die Geschlechtsverteilung war in den einzelnen Gruppen ähnlich, wenn sich auch in Gruppe 1 und Gruppe 3 prozentual mehr Frauen (53,8% bzw. 65,0%) befanden als in Gruppe 2 mit 42,9%igem Frauenanteil ($p=0,364$). Die überwiegende Mehrzahl der Patienten hatte eine abgeschlossene Lehrausbildung (Gruppe 1: 84,6%, Gruppe 2: 90,5%, Gruppe 3: 95,0%; $p=0,602$), während Patienten ohne Berufsausbildung (Gruppe 1: 15,4%, Gruppe 2: 4,8%, Gruppe 3: 5,0%; $p=0,452$) und Patienten mit Hochschulbildung (Gruppe 1: 0%, Gruppe 2: 4,8%, Gruppe 3: 0%; $p=0,449$) eine Minderheit darstellten. Die Patienten aller drei Patientengruppen waren rechtshändig, so dass eine ähnliche Hemisphärendominanz angenommen werden konnte.

4.1.2. Komorbidität, zerebrovaskuläre Risikofaktoren und ASA-Klassifikation

In Tabelle 3 sind die Koinzidenzen der Begleiterkrankungen bzw. zerebrovaskulären Risikofaktoren sowie die Verteilung der ASA-Klassifikationen innerhalb der Patientengruppen dargestellt.

Tabelle 3: Komorbidität, zerebrovaskuläre Risikofaktoren und ASA-Klassifikation

(Gruppe 1: mit N20/P25-Reduktion; Gruppe 2: ohne N20/P25-Reduktion; Gruppe 3: Kontrollgruppe)

	Gruppe 1 (n=13)	Gruppe 2 (n=21)	Gruppe 3 (n=20)	p-Wert*
Arterieller Hypertonus	11 (84,6%)	16 (76,2%)	12 (60,0%)	0,266
KHK ^{a, b}	6 (46,2%)	3 (14,3%)	1 (5,0%)	0,010
Z.n. Herzinfarkt	3 (23,1%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	0,082
Herzinsuffizienz	1 (7,7%)	0 (0,0%)	1 (5,0%)	0,477
Herzrhythmusstörung	1 (7,7%)	1 (4,8%)	2 (10,0%)	0,814
Diabetes mellitus ^b	6 (46,2%)	3 (14,3%)	6 (30,0%)	0,126
pAVK ^{a, b}	5 (38,5%)	2 (9,5%)	0 (0,0%)	0,005
Hypercholesterinämie ^a	8 (61,5%)	12 (57,1%)	3 (15,0%)	0,007
Adipositas [BMI>25kg/m ²]	10 (76,9%)	11 (52,4%)	17 (85,0%)	0,061
Nikotinabusus (aktuell)	6 (46,2%)	8 (38,1%)	3 (15,0%)	0,120
Z.n. Nikotinabusus	2 (15,4%)	4 (19,0%)	2 (10,0%)	0,716
Schilddrüsendysfunktion	2 (15,4%)	3 (14,3%)	3 (15,0%)	0,996
Niereninsuffizienz	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,201
COPD	1 (7,7%)	4 (19,0%)	1 (5,0%)	0,325
ASA-Klassifikation : ASA I	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (15,0%)	0,082
ASA II	6 (46,2%)	13 (61,9%)	13 (65,0%)	
ASA III	7 (53,8%)	8 (38,1%)	4 (20,0%)	

Angegeben sind absolute (relative) Häufigkeiten innerhalb der Gruppen.

*p-Werte wurden mit Chi-Quadrat-Test berechnet

^asignifikante Unterschiede (p<0,05) im globalen Vergleich aller Gruppen (Gr. 1 vs. Gr. 2 vs. Gr. 3)

^bsignifikante Unterschiede (p<0,05) im isolierten Vergleich der Experimentalgruppen (Gr.1 vs. Gr.2)

Im globalen statistischen Vergleich aller Patientengruppen (Gruppe 1 vs. Gruppe 2 vs. Gruppe 3) zeigten sich erwartungsgemäß signifikante Unterschiede in der Koinzidenz der typisch arterioskleroseassoziierten Erkrankungen KHK, pAVK und Hypercholesterinämie (Serum-Gesamtcholesterin >240 mg/dl) i.S. eines vermehrten Auftretens dieser Erkrankungen in den Experimentalgruppen (Karotis-TEA) im Vergleich zu

den Patienten der Kontrollgruppe (Augenoperation), die per se kein Patientengut mit vaskulären Risikofaktoren darstellt.

Sechs Patienten (46,2%) der Gruppe 1, drei Patienten (14,3%) der Gruppe 2 und nur ein Patient (5,0%) der Gruppe 3 wiesen eine KHK auf ($p=0,010$). Im multiplen, paarweisen post-hoc Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte sich dabei zunächst sowohl ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ($p=0,005$), als auch zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 ($p=0,041$), während sich zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 kein signifikanter Unterschied zeigte ($p=0,317$). Nach Bonferroni-Holm Korrektur erwies sich jedoch lediglich der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 als statistisch signifikant (Gr. 1 vs. Gr. 3: $p=0,015$; Gr. 1 vs. Gr. 2: $p=0,082$; Gr. 2 vs. Gr. 3: $p=0,317$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur).

Gleichartig verhielt es sich hinsichtlich der Koinzidenz der pAVK. Während fünf Patienten (38,5%) der Gruppe 1 (je zwei Patienten im Fontainestadium IIa bzw. IIb und ein Patient im Fontainestadium IV) und zwei Patienten (9,5%) der Gruppe 2 (beide Patienten im Fontainestadium IIa) eine pAVK aufwiesen, war davon kein Patient der Gruppe 3 betroffen ($p=0,005$). Im multiplen, paarweisen post-hoc Vergleich der einzelnen Gruppen zeigte sich auch hier zunächst ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ($p=0,003$) sowie zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 ($p=0,043$), während Gruppe 2 und Gruppe 3 keine statistisch signifikanten Unterschiede zeigten ($p=0,157$). Nach Bonferroni-Holm-Korrektur erwies sich auch hier nur der Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 als statistisch signifikant (Gr. 1 vs. Gr. 3: $p=0,009$; Gr. 1 vs. Gr. 2: $p=0,086$; Gr. 2 vs. Gr. 3: $p=0,157$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur).

Die Hypercholesterinämie als typischer Risikofaktor für die Genese einer Karotisstenose war bei acht Patienten (61,5%) der Gruppe 1, 12 Patienten (57,1%) der Gruppe 2 und lediglich drei Patienten (15,0%) der Gruppe 3 diagnostiziert ($p=0,007$). Während sich im multiplen, paarweisen post-hoc Vergleich kein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigte ($p=0,800$), erwiesen sich die Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ($p=0,006$) sowie Gruppe 2 und Gruppe 3 ($p=0,005$) als statistisch signifikant. Diese Signifikanzen hatten auch nach Bonferroni-Holm-Korrektur Bestand (Gr. 1 vs. Gr. 3: $p=0,012$; Gr. 1 vs. Gr. 2: $p=0,800$; Gr. 2 vs. Gr. 3: $p=0,015$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur).

Wie aus der Tabelle sowie der statistischen Analyse ersichtlich wird, handelt es sich bei den Patienten der Experimentalgruppen (Karotis-TEA) und der Kontrollgruppe (Augenoperation) hinsichtlich des Grundleidens um differentes Patientengut. Daher erscheint ein isolierter statistischer Vergleich der beiden Experimentalgruppen, d.h. Gruppe 1 (mit intraoperativer N20/P25-Amplitudenreduktion) und Gruppe 2 (ohne intraoperativer N20/P25-Amplitudenreduktion) hinsichtlich der Komorbidität sinnvoll. Beim isolierten statistischen Vergleich (post-hoc) der Patienten der Experimentalgruppen ergaben sich, wie bereits oben angedeutet, signifikante Unterschiede in der Koinzidenz der KHK ($p=0,041$) und der pAVK ($p=0,043$). Somit erscheinen die Patienten der Gruppe 1 vom Ausmaß der (generalisierten) Arteriosklerose („arteriosklerotische Last“) graduell stärker betroffen als die Patienten der Gruppe 2. Weiterhin konnte bei der Koinzidenz des Diabetes mellitus ein signifikant häufigeres Auftreten bei den Patienten der Gruppe 1 (46,2%) im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 2 (14,3%) erkannt werden ($p=0,041$).

Die unterschiedliche Verteilung von vaskulären Erkrankungen bzw. Risikofaktoren zu Lasten der Experimentalgruppen schlug sich erwartungsgemäß auch in der Narkoserisikoklassifizierung (ASA-Klassifikation: American Society of Anesthesiologists Index; ASA I = geringes Narkoserisiko, ASA II = mittleres Narkoserisiko, ASA III = erhöhtes Narkoserisiko; *Anesthesiology* 1963; 24: 111) nieder. In Gruppe 1 und Gruppe 2 befanden sich mehr Patienten der Risikoklasse ASA III (53,8% und 38,1%) als in Gruppe 3 (20,0%), während Patienten der Risikoklassen ASA I und ASA II vermehrt in Gruppe 3 auftraten ($p=0,082$). Vergleicht man auch hier isoliert die Patienten der Experimentalgruppen (Gruppe 1 und Gruppe 2), ergibt sich ein homogeneres Bild (Gruppe 1 vs. Gruppe 2: $p=0,369$).

Die Basismedikation sowie die Ergebnisse des präoperativen Routinelabors sind tabellarisch im Anhang (Abschnitt E und F, Tabellen 13 und 14) dargestellt.

4.1.3. Präoperative neurologische und neuroradiologische Befunde

Die Charakterisierung der Patienten der Experimentalgruppen hinsichtlich des präoperativen neurologischen und neuroradiologischen Befundes ist in Tabelle 4 dargestellt.

Tabelle 4: Präoperative neurologische und neuroradiologische Befunde der Experimentalgruppen (Gruppe 1: mit N20/P25-Reduktion; Gruppe 2: ohne N20/P25-Reduktion)

	Gruppe 1 (n=13)	Gruppe 2 (n=21)	p-Wert
ACI-Stenosegrad [%]	85 ($\pm 8,53$)	80 ($\pm 7,00$)	0,517 [§]
Klinisches Stadium asymptomatisch / symptomatisch	5 (38,5%) / 8 (61,5%)	7 (33,3%) / 14 (66,6%)	0,761*
Operationsseite links / rechts	6 (46,2%) / 7 (53,8%)	10 (47,6%) / 11 (52,4%)	0,934*
Stenosen an weiteren hirnversorgenden Arterien:			
kontralaterale ACI	3 (23,1%)	6 (28,6%)	0,724*
ipsilaterale A. vertebralis	1 (7,7%)	2 (9,5%)	0,855*
kontralaterale A. vertebralis	2 (15,4%)	0 (0,0%)	0,064*
Infarktzeichen im CT	7 (53,8%)	4 (19,1%)	0,035*
Z.n. Karotis-TEA	1 (7,7%)	2 (9,5%)	0,855*

Angegeben sind Mittelwert (\pm Standardabweichung) bzw. absolute (relative) Häufigkeiten innerhalb der Gruppen.

*p-Werte wurden mit Chi-Quadrat-Test berechnet

§p-Wert wurde mit t-Test berechnet

Alle Patienten der Experimentalgruppen wiesen hochgradige ($\geq 70\%$ ige) Karotisstenosen auf der Seite der vorzunehmenden Operation auf, wobei in Gruppe 1 70 - 95%ige Stenosen und in Gruppe 2 70 - 90%ige Stenosen diagnostiziert wurden. Der durchschnittliche Stenosegrad der ACI war in Gruppe 1 mit 85% geringfügig größer als in Gruppe 2 mit 80%. Dieser Unterschied war jedoch statistisch nicht signifikant ($p=0,517$).

Die Mehrheit der Patienten der jeweiligen Gruppe wiesen eine symptomatische Karotisstenose auf. Acht Patienten (61,5%) der Gruppe 1 und 14 Patienten (66,6%) der Gruppe 2 erfüllten die klinischen Kriterien einer symptomatischen Karotisstenose, während fünf Patienten (38,5%) der Gruppe 1 bzw. sieben Patienten (33,3%) der Gruppe 2 neurologisch asymptomatisch zum Zeitpunkt der Operation waren ($p=0,761$).

Bildmorphologische Korrelate für einen abgelaufenen (nicht-akuten) Hirninfarkt („minor stroke“) zeigten sich in der präoperativen Computertomographie bei sieben Patienten (53,8%) der Gruppe 1 und bei nur vier Patienten (19,1%) der Gruppe 2 ($p=0,035$). Somit befanden sich in Gruppe 1 signifikant mehr Patienten mit karotisassoziierten

Infarkten i.S. eines Stadium IV (ohne Residuum) der klinischen Klassifikation extrakranieller Karotisstenosen.

Drei Patienten (23,1%) der Gruppe 1 und sechs Patienten (28,6%) der Gruppe 2 wiesen zusätzlich Stenosen der kontralateralen (nicht zu operierenden) ACI auf ($p=0,724$), wobei jedoch die Stenosegrade in Gruppe 1 höher waren (ein Patient mit 75%iger Stenose und zwei Patienten mit Karotisverschluss, d.h. 100%iger Stenose). In Gruppe 2 wiesen je ein Patient eine 30%ige, 50%ige, 65%ige, 70%ige, 75%ige und 100%ige Karotisstenose bzw. Karotisverschluss kontralateral zur Operationsseite auf.

Zusätzliche Stenosen der Vertebralarterien waren bei insgesamt drei Patienten (23,1%) der Gruppe 1 und zwei Patienten (9,5%) der Gruppe 2 vorhanden. Diese waren ipsilateral zur Operationsseite bei einem Patienten der Gruppe 1 (Vertebralverschluss) und bei zwei Patienten der Gruppe 2 (50%ige und 60%ige Vertebralstenose) lokalisiert ($p=0,855$). Kontralateral zur Operationsseite wiesen zwei Patienten der Gruppe 1 eine 60%ige bzw. 90%ige Vertebralstenose auf, während kein Patient der Gruppe 2 einen derartigen Befund zeigte. Dieser Unterschied war statistisch knapp nicht signifikant ($p=0,064$).

Ein Patient der Gruppe 1 und zwei Patienten der Gruppe 2 wurden bereits in der Vergangenheit an der ACI operiert ($p=0,855$). Bei dem Patienten der Gruppe 1 und einem Patienten der Gruppe 2 erfolgte dieser Eingriff ipsilateral zur aktuellen Operationslokalisation, für den zweiten Patienten der Gruppe 2 handelte es sich um einen Eingriff an der kontralateralen ACI.

4.2. Operationstechnik, Anästhesieführung und perioperative Zeitverläufe

Alle Patienten der drei Patientengruppen erhielten in gewichts- und altersadaptierter Dosierung etwa 45 - 60 Minuten vor dem operativen Eingriff eine orale anxiolytische Prämedikation mit Midazolam (3,75 mg oder 7,5 mg).

Die Mehrheit der Patienten der jeweiligen Patientengruppe (Gruppe 1: 7 Patienten, 53,8%; Gruppe 2: 13 Patienten, 61,9%; Gruppe 3: 11 Patienten, 55,0%) erhielt die höhere Dosierung von 7,5 mg Midazolam, während die verbleibenden Patienten nur 3,75 mg Midazolam vor dem Eingriff einnahmen ($p=0,866$; *Chi-Quadrat-Test*).

Entsprechend dem Studienprotokoll wurde bei allen Patienten der drei Gruppen eine TIVA mit Remifentanil und Propofol durchgeführt. Zur postoperativen Schmerztherapie

erhielten alle Patienten bereits vor Ausleitung der Narkose maximal 2 g Metamizol als Kurzinfusion, die zusätzliche postoperative Gabe von Opioiden war bei keinem Patienten erforderlich.

Zur Sicherung und Dokumentation einer kontrollierten Normoventilation und ausreichenden Oxygenierung erfolgte intraoperativ bei allen Patienten der Experimentalgruppen (13 Patienten der Gruppe 1 und 21 Patienten der Gruppe 2) während der Abklemmung der ACI eine arterielle Blutgasanalyse (Radiometer ABL System 625). Es zeigten sich keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich der Mittelwerte des arteriellen Kohlendioxidpartialdrucks ($p_a\text{CO}_2$ Gruppe1: 4,97 kPa \pm 0,35; Gruppe 2: 5,01 kPa \pm 0,34; *t-Test*: $p=0,737$), der arteriellen Sauerstoffsättigung ($S_a\text{O}_2$ Gruppe 1: 97,4% \pm 0,3; Gruppe 2: 97,2% \pm 0,5; *t-Test*: $p=0,344$) und des Hämoglobinwertes (*Hb*) (Gruppe 1: 11,1 g/dl \pm 1,1; Gruppe 2: 11,9 g/dl \pm 1,4; *t-Test*: $p=0,081$). Somit konnte bei allen Patienten der Experimentalgruppe eine suffiziente kontrollierte Beatmung (Normoventilation und ausreichende Oxygenierung) angenommen werden.

Die gemessenen perioperativen Zeitverläufe sind in der folgenden Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Perioperative Zeitverläufe

(**Gruppe 1:** mit N20/P25-Reduktion; **Gruppe 2:** ohne N20/P25-Reduktion; **Gruppe 3:** Kontrollgruppe)

	Gruppe 1 (n=13)	Gruppe 2 (n=21)	Gruppe 3 (n=20)	p-Wert
Anästhesie-Zeit [Minuten]	174 (\pm 40)	156 (\pm 34)	92 (\pm 44)	<0,001[†]
Operations-Zeit [Minuten]	111 (\pm 37)	98 (\pm 29)	60 (\pm 36)	<0,001[†]
Abklemmzeit (ACI) [Minuten]	49 (\pm 20)	41 (\pm 14)	--	0,199 [§]

Angegeben sind Mittelwerte (\pm Standardabweichung)

[†]p-Werte wurden mit ANOVA berechnet

[§]p-Wert wurde mit t-Test berechnet

Die Dauer einer Operation (und damit auch einer Anästhesie) wird in der Literatur als Risikofaktor für ein POCD und speziell die Abklemmzeit der ACI als Risikofaktor für ein postoperatives kognitives Defizit nach Karotis-TEA diskutiert.

Es wurde bei allen Patienten der Experimentalgruppe (Gruppe 1 und Gruppe 2) eine TEA der ACI in Eversionstechnik durchgeführt. Bei den Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe 3) wurden parsplanare Vitrektomien durchgeführt.

Die Gesamtdauer der Operation (Schnitt-Naht-Zeit) war in den Experimentalgruppen mit durchschnittlich 111 Minuten für die Gruppe 1 (65 - 190 Minuten) und durchschnittlich 98 Minuten für die Gruppe 2 (64 - 145 Minuten) deutlich länger als in der Kontrollgruppe mit durchschnittlich 60 Minuten (35 - 200 Minuten) ($p < 0,001$). Im multiplen (paarweisen) post-hoc Vergleich zeigten sich dabei statistisch signifikante Unterschiede sowohl zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ($p = 0,002$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur) als auch zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 ($p = 0,003$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur), während sich die Gruppe 1 und Gruppe 2 nicht signifikant hinsichtlich der Operationszeit unterschieden ($p = 0,283$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur).

Dementsprechend verhielt es sich mit der Gesamtdauer der Anästhesie (Intubation-Extubation-Zeit), die mit durchschnittlich 174 Minuten (120 - 250 Minuten) bzw. 156 (95 - 210 Minuten) Minuten für die Gruppen 1 bzw. 2 ebenso deutlich länger war als in der Gruppe 3 mit durchschnittlich 92 Minuten (55 - 260 Minuten) ($p < 0,001$). Wie beim Vergleich der Operationszeiten verhielten sich auch hier im paarweisen Vergleich die Gruppen 1 und 3 ($p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur) und die Gruppen 2 und 3 ($p < 0,001$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur) statistisch signifikant unterschiedlich. Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 zeigte sich wiederum nicht ($p = 0,162$, nach Bonferroni-Holm-Korrektur).

Hinsichtlich der durchschnittlichen Dauer der Abklemmung der ACI (Abklemmzeit) in Gruppe 1 (49 Minuten) und Gruppe 2 (41 Minuten) zeigte sich statistisch kein signifikanter Gruppenunterschied ($p = 0,199$), wenn auch die Abklemmzeiten bei Patienten der Gruppe 1 durchschnittlich länger waren und eine größere Varianz aufwiesen (Gruppe 1: 24 - 92 Minuten; Gruppe 2: 25 - 68 Minuten).

4.3. Postoperative Komplikationen

Postoperativ (bis zum zweiten postoperativen Tag) aufgetretene Komplikationen sollen im folgenden getrennt als „*unspezifische*“ postoperative Komplikationen, die allgemein nach Operationen in Allgemeinanästhesie auftreten können und „*spezifische*“ postoperative Komplikationen, die mit der Karotis-TEA assoziiert sind, dargestellt werden. Postoperative kognitive Veränderungen werden im Abschnitt 4.5. gesondert

und detailliert besprochen. Letale Komplikationen traten in der perioperativen Phase nicht auf.

4.3.1. Unspezifische postoperative Komplikationen

Folgende Tabelle 6 gibt die beobachteten postoperativen unspezifischen Komplikationen wieder.

Tabelle 6: Unspezifische postoperative Komplikationen

(Gruppe 1: mit N20/P25-Reduktion; Gruppe 2: ohne N20/P25-Reduktion; Gruppe 3: Kontrollgruppe)

	Gruppe 1 (n=13)	Gruppe 2 (n=21)	Gruppe 3 (n=20)	p-Wert*
PONV	2 (15,4%)	10 (47,6%)	2 (10,0%)	0,014
Shivering	2 (15,4%)	3 (14,3%)	2 (10,0%)	0,880
Hypertension	10 (76,9%)	16 (76,2%)	2 (10,0%)	<0,001
Hypotension	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0,449
Angina pectoris	1 (7,7%)	1 (4,8%)	0 (0,0%)	0,493
Herzrhythmusstörung	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (10,0%)	0,171

Angegeben sind absolute (relative) Häufigkeiten innerhalb der Gruppen

*p-Werte wurden mit Chi-Quadrat-Test berechnet

Signifikante Unterschiede im Vergleich der drei Patientengruppen ergaben sich in der Inzidenz von postoperativer Übelkeit und Erbrechen (PONV) sowie der Inzidenz ausgeprägter postoperativer hypertensiver Episoden, die die mehrfache oder kontinuierliche Gabe von Antihypertensiva erforderten. Diese Komplikationen traten häufiger bei den Patienten der Experimentalgruppen, also nach Karotis-TEA auf.

PONV trat bei 10 Patienten (47,6%) der Gruppe 2 und nur bei jeweils zwei Patienten (15,4% bzw. 10,0%) der Gruppe 1 bzw. Gruppe 3 auf ($p=0,014$). Im multiplen, paarweisen post-hoc Vergleich erwies sich der Unterschied zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 als statistisch signifikant ($p=0,024$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur), während sich zwischen der Gruppe 1 und Gruppe 2 ($p=0,112$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) oder der Gruppe 1 und Gruppe 3 ($p=0,643$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) keine statistischen Signifikanzen zeigten. Möglicherweise weist die höhere Inzidenz von PONV bei Patienten nach Karotis-TEA im Vergleich zu Patienten nach Vitrektomie auf eine Assoziation mit der Art und Dauer (längere Karotis-TEA versus kurzer

ophthalmochirurgischer Eingriff) des Eingriffs hin. Zusammengefasst litten 12 von 34 (35,3%) Patienten nach Karotis-TEA und nur 10,0% nach Vitrektomie an PONV.

Eine ausgeprägte postoperative hypertensive Episode konnte in den Experimentalgruppen bei 76,9% (Gruppe 1) und 76,2% (Gruppe 2) der Patienten statistisch signifikant häufiger beobachtet werden als in der Kontrollgruppe (Gruppe 3) mit nur 10% der Patienten ($p < 0,001$). Im multiplen paarweisen post-hoc Vergleich zeigten sich sowohl zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 ($p < 0,001$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) als auch zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 ($p < 0,001$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) signifikante Unterschiede, während dies zwischen den Experimentalgruppen (Gruppe 1 und Gruppe 2) nicht der Fall war ($p = 0,961$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur). Da postoperative hypertensive Entgleisungen nach Karotis-TEA (insbesondere nach Eingriffen in Eversionstechnik) in der Literatur gut beschrieben sind, ist auch hier eine Assoziation mit der Art des Eingriffs zu vermuten.

Pektanginöse Beschwerden traten nur bei wenigen Patienten der Experimentalgruppen (jeweils ein Patient in der Gruppe 1 und Gruppe 2) auf und mag auf die in diesen Gruppen häufiger vorhandenen Patienten mit manifester KHK zurückzuführen sein. Infolge konnte in beiden Fällen ein Herzinfarkt ausgeschlossen werden. Zwei Patienten der Gruppe 3 entwickelten postoperativ vorübergehend tachykardes Vorhofflimmern, während in den Gruppen 1 und 2 keine neuen Herzrhythmusstörungen auftraten.

4.3.2. Spezifische (Karotis-TEA-assoziierte) postoperative Komplikationen

Kein Patient der beiden Experimentalgruppen (Gruppe 1 und Gruppe 2) zeigte in der unmittelbar postoperativen Periode ein neues, zentralnervöses (sensomotorisches) Defizit im Sinne einer TIA, eines PRIND oder Hirninfarktes.

Tabelle 7: Spezifische postoperative Komplikationen (Experimentalgruppen)

(Gruppe 1: mit N20/P25-Reduktion; Gruppe 2: ohne N20/P25-Reduktion)

	Gruppe 1 (n=13)	Gruppe 2 (n=21)	p-Wert*
Fazialisparese	0 (0,0%)	1 (4,8%)	0,425
Schluckstörung	1 (7,7%)	0 (0,0%)	0,197
Kopfschmerz	4 (30,8%)	4 (19,1%)	0,434
Wund-Hämatom	1 (7,7%)	3 (14,3%)	0,562

Angegeben sind absolute (relative) Häufigkeiten innerhalb der Gruppen

*p-Werte wurden mit Chi-Quadrat-Test berechnet

Ein Patient der Gruppe 2 erlitt eine passagere periphere Fazialisparese und ein Patient der Gruppe 1 eine vorübergehende Schluckstörung im Sinne einer transienten Glossopharyngeusläsion.

Kopfschmerzen (insbesondere streng ipsilateral zur Operationsseite empfundene Kopfschmerzen) gelten als frühes Symptom eines Reperfusionssyndroms. Vier Patienten der Gruppe 1 (30,8%) klagten postoperativ über Kopfschmerzen (drei von diesen Patienten über ipsilaterale Kopfschmerzen). In Gruppe 2 waren ebenso vier Patienten (19,1%) betroffen und darunter auch drei Patienten mit ipsilateralem Kopfschmerz.

Ausgeprägte (behandlungsbedürftige, z.B. durch partielles Lockern der Naht) Wundhämatome traten bei einem Patienten der Gruppe 1 (7,7%) und 3 Patienten der Gruppe 2 (14,3%) auf. Ein Revisionseingriff in Allgemeinanaesthesie war hierfür nicht notwendig.

4.4. Medianus-SSEP

Bei zwei von den initial 36 für die Studie rekrutierten Patienten (5,5%), die sich einer Karotis-TEA unterzogen, konnten intraoperativ aufgrund technischer Probleme keine SSEP abgeleitet werden. Bei diesen beiden Patienten wurde die Operation komplikationslos ohne SSEP-Monitoring durchgeführt. Da ohne Kenntnis der SSEP-Parameter keine Gruppenzugehörigkeit für diese Patienten bestimmt werden konnte, führte dies zum Ausschluss dieser Patienten aus der Studie und die bis zum Zeitpunkt erhobenen Daten wurden nicht in die statistischen Berechnungen einbezogen. Bei den Patienten der Kontrollgruppe (Gruppe 3) wurde intraoperativ kein SSEP-Monitoring durchgeführt, da diese Patientengruppe ausschließlich zum Vergleich der perioperativ erhobenen neuropsychologischen Testergebnisse eingeschlossen wurde.

Im Folgenden sollen die Ergebnisse des intraoperativen Neuromonitorings mittels Medianus-SSEP der Gruppe 1 (mit N20/P25-Amplitudenreduktion in der Abklemmphase) und Gruppe 2 (ohne N20/P25-Amplitudenreduktion in der Abklemmphase) vor Abklemmung der ACI (SSEP-Ausgangswerte) dargestellt, sowie das Ausmaß der Amplitudenreduktionen bei den einzelnen Patienten der Gruppe 1 detailliert angegeben werden. Dabei wurde auf die statistische Berechnung möglicher signifikanter Unterschiede der SSEP-Ausgangswerte zwischen den Gruppen bewusst

verzichtet, da im Sinne der Fragestellung der Studie nicht Unterschiede zwischen den Gruppen, sondern intraindividuelle Veränderungen der SSEP-Parameter (i.S. einer 20 - 50%igen Reduktion des N20-P25-Komplexes bezüglich des individuellen Ausgangswertes) bei einzelnen Patienten bedeutend sind. Daher erfolgt hier lediglich eine beschreibende Darstellung der erhobenen Befunde.

4.4.1. SSEP-Parameter vor Abklemmung und nach Wiedereröffnung der ACI

In Tabelle 15 (im Anhang, Abschnitt G) sind die ermittelten Parameter der abgeleiteten Medianus-SSEP unmittelbar vor Abklemmung der ACI (jeweils drei Messpaare als SSEP-Ausgangswerte) der Gruppe 1 und Gruppe 2 als Mittelwerte innerhalb der einzelnen Gruppen wiedergegeben. Im folgenden sollen Gruppenunterschiede in der Ausprägung der Messwerte vor der eigentlichen Desobliteration der ACI beschrieben werden.

Die „Peak-to-Peak“ gemessenen Amplituden des N20/P25-Komplexes waren vor Abklemmung der ACI bei den Patienten der Gruppe 1 mit $1,70 \mu\text{V} (\pm 1,07)$ ipsilateral und $1,93 \mu\text{V} (\pm 1,27)$ kontralateral zur Operationsseite jeweils geringer als die der Patienten der Gruppe 2 mit $2,32 \mu\text{V} (\pm 1,22)$ bzw. $3,39 \mu\text{V} (\pm 2,27)$. Allerdings wies die Gruppe 2 hierbei eine größere Standardabweichung auf. Innerhalb beider Gruppen zeigte sich eine interhemisphärische Differenz, d.h. Asymmetrie der Amplitudengröße des N20/P25-Komplexes in dem Sinne, dass die Amplituden der ipsilateral zum Operationsgebiet abgeleiteten Potentiale geringer waren als die kontralateral abgeleiteten Potentiale.

Eine gleichsinnige interhemisphärische Differenz innerhalb der Gruppen lässt sich auch bei den gemessenen bzw. errechneten Latenzen (N20, P25, N13a, N9 und CCT), die in der vorliegenden Untersuchung jedoch nicht als Ischämiekriterium herangezogen wurden, erkennen. Ipsilateral zur Operationsseite zeigten sich bei allen diesen Parametern größere Latenzen als auf der Gegenseite. Im Gruppenvergleich ließen sich bei diesen Parametern, sowohl ipsilateral als auch kontralateral zur Operationsseite größere Latenzen in Gruppe 2 feststellen, möglicherweise durch die größere mittlere Körpergröße der Patienten der Gruppe 2 begründet.

Nach Wiedereröffnung der ACI erholten sich die in Gruppe 1 reduzierten N20/25-Amplituden (deren detaillierte Besprechung erfolgt im nachfolgenden Abschnitt) und bei

keinem Patienten konnte eine über 20%ige Amplitudenreduktion mehr festgestellt werden. In Tabelle 16 (im Anhang, Abschnitt H) sind die ermittelten Parameter der abgeleiteten SSEP nach Wiedereröffnung der ACI, d.h. in der Reperfusionphase vor Ausleitung der Narkose der Gruppe 1 und Gruppe 2 wiedergegeben.

Wie bei den SSEP-Ausgangsmessungen waren die „Peak-to-Peak“ gemessenen Amplituden des N20/P25-Komplexes bei den Patienten der Gruppe 1 mit $1,74 \mu\text{V} (\pm 0,99)$ ipsilateral und $1,82 \mu\text{V} (\pm 1,07)$ kontralateral zur Operationsseite jeweils geringer als die der Patienten der Gruppe 2 mit $2,85 \mu\text{V} (\pm 1,64)$ bzw. $3,68 \mu\text{V} (\pm 2,67)$. Auch hier zeigte sich eine größere Standardabweichung in Gruppe 2. Die in der Reperfusionphase ipsilateral zur Operationsseite gemessenen N20/P25-Amplituden waren jetzt jedoch in beiden Gruppen größer als bei der Ausgangsmessung (Gruppe 1: $1,74 \mu\text{V} \pm 0,99$ vs. $1,70 \mu\text{V} \pm 1,07$; Gruppe 2: $2,85 \mu\text{V} \pm 1,64$ vs. $2,32 \mu\text{V} \pm 1,22$), während die Amplituden der kontralateralen Messungen in Gruppe 2 ebenfalls größer ($3,68 \mu\text{V} \pm 2,67$ vs. $3,39 \mu\text{V} \pm 2,27$), in Gruppe 1 jedoch kleiner ($1,82 \mu\text{V} \pm 1,07$ vs. $1,93 \mu\text{V} \pm 1,27$) waren (siehe Abbildung 6).

Innerhalb beider Gruppen zeigte sich wiederum (wie bei der Ausgangsmessung) eine interhemisphärische Differenz der Amplitudengröße des N20/P25-Komplexes in dem Sinne, dass die Amplituden der ipsilateral zum Operationsgebiet abgeleiteten Potentiale geringere Amplituden aufwiesen als die kontralateral abgeleiteten Potentiale.

Eine gleichsinnige interhemisphärische Differenz innerhalb der Gruppen lässt sich auch hier (wie bei der Ausgangsmessung) bei den gemessenen bzw. errechneten Latenzen (N20, P25, N13a, N9 und CCT) erkennen. Ipsilateral zur Operationsseite zeigten sich bei allen diesen Parametern weiterhin größere Latenzen als auf der Gegenseite.

Im Gruppenvergleich ließen sich bei diesen Parametern, wie bereits in der Ausgangsmessung, sowohl ipsilateral als auch kontralateral zur Operationsseite größere Latenzen in Gruppe 2 feststellen.

Ein Vergleich der Latenzen in der Ausgangs- und Endmessung zeigte ein weniger einheitliches Bild. Während in Gruppe 1 alle Latenzen (ipsi- und kontralateral) die in der Reperfusionphase gemessen wurden kleiner oder gleich hinsichtlich der Ausgangsmessung sind, zeigten sich in Gruppe 2 auch Zunahmen der Latenz in der Reperfusionphase (N20 ipsilateral, P25 ipsilateral, CCT ipsilateral).

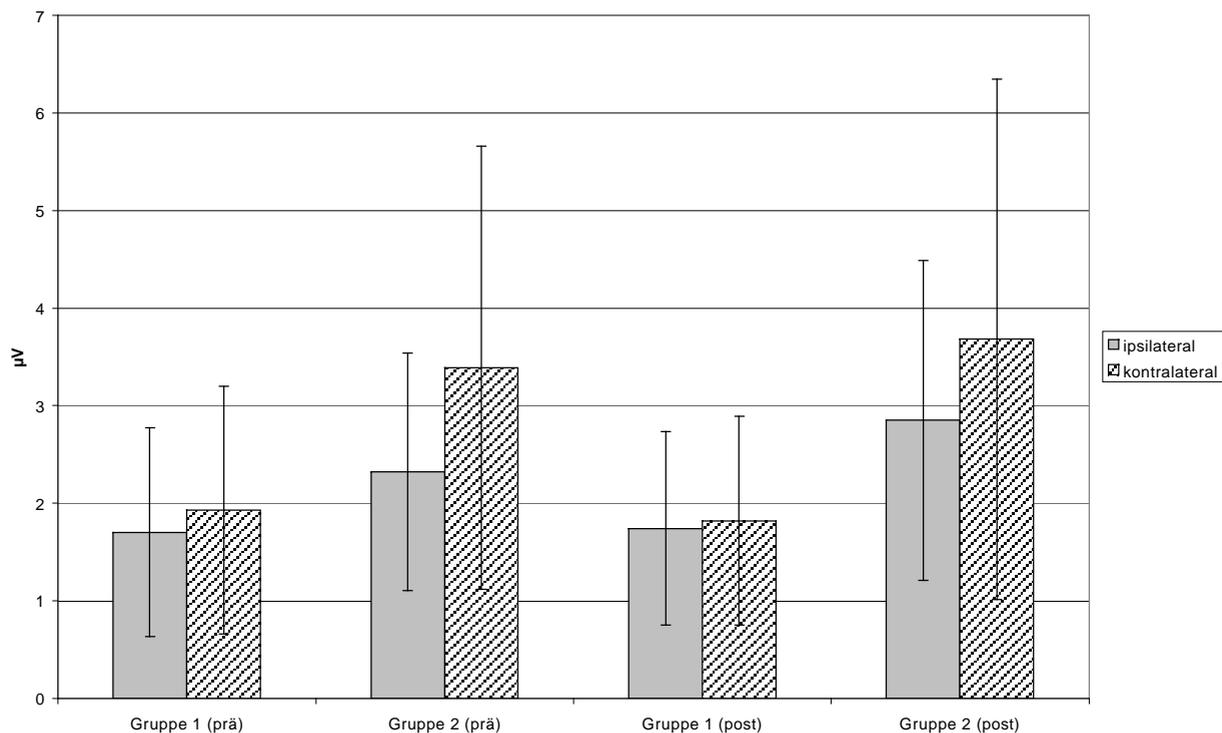


Abbildung 6: Mittelwerte und Standardabweichungen der Amplituden des N20/P25-Komplexes vor Abklemmung der ACI („prä“) und nach Wiedereröffnung der Karotisstrombahn („post“) der Gruppe 1 (mit N20/P25-Reduktion während der Abklemmphase) und Gruppe 2 (ohne N20/P25-Reduktion während der Abklemmphase) ipsilateral und kontralateral zur Operationsseite.

4.4.2. N20/P25-Amplitudenreduktion während der Abklemmphase der ACI

In Tabelle 8 sind das Ausmaß und die Anzahl der hinsichtlich der Fragestellung der Studie signifikanten Amplitudenreduktionen (20 - 50%ige Reduktion des N20/P25-Komplexes bezüglich des individuellen Ausgangswertes) der Patienten der Gruppe 1 detailliert dargestellt.

Amplitudenreduktionen des N20/P25-Komplexes im Bereich minus 20 - 50% bezüglich der individuellen Ausgangsmessung konnten bei 13 Patienten (38% der Patienten die sich einer Karotis-TEA unterzogen) festgestellt werden, die demnach die Gruppe 1 bildeten. Bei sieben dieser Patienten (53,9%) erfolgte die Karotis-TEA rechtsseitig und bei sechs Patienten (46,2%) linksseitig.

Die Amplitudenreduktionen konnten in mindestens drei und maximal 13 aufeinanderfolgenden Messungen registriert werden, wobei Reduktionen in mindestens drei aufeinanderfolgenden Messungen als Definition einer signifikanten N20/P25-Reduktion erfordert waren. Bei einer technisch bedingten Dauer von etwa zwei Minuten pro Messung (Stimulation, Registrierung und manuelle Ausmessung der Potentiale),

betrug die Dauer signifikanter Amplitudenreduktionen somit zwischen sechs und 26 Minuten.

Tabelle 8: N20/P25-Amplitudenreduktionen der Patienten der Gruppe 1:

Pat. Nr.	OP-Seite	N20/P25-Baseline ipsilateral / kontralateral	N20/P25-Reduktion ipsilateral	N20/P25-Reduktion kontralateral
			Anzahl / [min. – max. Wert] min. – max. Reduktion	Anzahl / [min. – max. Wert] min. – max. Reduktion
2	rechts	1,55 μ V / 0,99 μ V	3 / [1,02 – 1,24 μ V] 20% - 34%	7 / [0,55 – 0,74 μ V] 25% - 44%
3	rechts	0,49 μ V / 0,62 μ V	3 / [0,34 – 0,37 μ V] 24% - 31%	7 / [0,42 – 0,49 μ V] 21% - 32%
4	links	1,59 μ V / 2,44 μ V	9 / [0,94 – 1,22 μ V] 23% - 41%	-- --
5	links	0,67 μ V / 0,93 μ V	12 / [0,35 – 0,53 μ V] 21% - 48%	-- --
10	links	3,07 μ V / 3,01 μ V	6 / [1,87 – 2,44 μ V] 21% - 39%	3 / [2,11 – 2,35 μ V] 22% - 30%
12	rechts	1,24 μ V / 2,64 μ V	13 / [0,65 – 0,98 μ V] 21% - 48%	10 / [1,37 – 1,99 μ V] 25% - 48%
20	rechts	0,81 μ V / 0,72 μ V	3 / [0,53 – 0,58 μ V] 28% - 35%	-- --
24	rechts	0,83 μ V / 1,98 μ V	-- --	7 / [1,46 – 1,55 μ V] 22% - 26%
26	links	0,55 μ V / 0,26 μ V	-- --	6 / [0,14 – 0,20 μ V] 23% - 46%
27	rechts	1,92 μ V / 1,30 μ V	-- --	4 / [0,93 – 1,04 μ V] 20% - 28%
31	rechts	2,43 μ V / 2,91 μ V	4 / [1,64 – 1,92 μ V] 21% - 33%	-- --
34	links	3,06 μ V / 2,19 μ V	3 / [2,30 – 2,40 μ V] 22% - 25%	-- --
36	links	3,93 μ V / 5,05 μ V	-- --	4 / [3,35 – 3,93 μ V] 22% - 34%

Die Amplitudenreduktionen umfassten einen Bereich von minus 20% bis minus 48% bezüglich der Ausgangsmessungen und betrafen bei vier Patienten (30,8%) beide Hemisphären, bei fünf Patienten (38,5%) ausschließlich die ipsilaterale und bei vier Patienten (30,8%) ausschließlich die kontralaterale Hemisphäre hinsichtlich der Operationsseite.

4.5. Neuropsychologische Testergebnisse

Im folgenden Abschnitt sollen die Veränderungen der kognitiven Testleistung der einzelnen Patientengruppen innerhalb der neuropsychologischen Untersuchungen zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten (*P2*: am zweiten postoperativen Tag; *P3*: 12 - 16 Wochen nach der Operation) im Vergleich zur präoperativen Untersuchung (*P1*: am Vortag der Operation) erläutert werden.

An der ersten neuropsychologischen Untersuchung (*P1*) nahmen alle Patienten aller drei Patientengruppen teil. Zwei Patienten der Gruppe 2 konnten zu diesem Untersuchungszeitpunkt, wie auch zu allen weiteren Untersuchungszeitpunkten (*P2* und *P3*) den Labyrinth-Test nicht ausführen (Testziel nicht erreicht; Abbruch des Tests nach fünf Minuten).

An der zweiten neuropsychologischen Untersuchung (*P2*) nahmen alle Patienten (100%) der Gruppe 1, 20 Patienten (95,2%) der Gruppe 2 (Exklusion von einem Patienten, der einer weiteren Teilnahme an der Studie nicht zustimmte) sowie 18 Patienten (90,0%) der Gruppe 3 (Exklusion von zwei Patienten, die einer weiteren Teilnahme an der Studie nicht zustimmten) teil.

An der dritten neuropsychologischen Untersuchung (*P3*) nahmen noch 11 Patienten (84,6%) der Gruppe 1 (Exklusion von zwei Patienten, die einer weiteren Teilnahme an der Studie nicht zustimmten), 17 Patienten (81,0%) der Gruppe 2 (Exklusion von drei Patienten, die einer weiteren Teilnahme an der Studie nicht zustimmten) und 15 Patienten (75,0%) der Gruppe 3 (Exklusion von drei Patienten, die einer weiteren Teilnahme nicht zustimmten) teil. Ein Patient der Gruppe 3 konnte zu diesem Untersuchungszeitpunkt den Stroop-Test nicht durchführen.

4.5.1. Präoperative neuropsychologische Testung (*P1*)

In folgender Tabelle 9 sind die Ergebnisse der erreichten durchschnittlichen Testleistung je Untertest zum Untersuchungszeitpunkt „*P1*“ dargestellt.

Ein Vergleich der mittleren Testergebnisse in der ersten neuropsychologischen Untersuchung (*P1*) zeigte im RAVLT-1, RAVLT-2, RAVLT-vW, d2-Test, Verbal Fluency-Test, Levine-Attention-Test, Stroop-Test und LPS-50+(3) keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen.

Tabelle 9: Testergebnisse der 1. neuropsychologischen Testung (P1)(Gruppe 1: mit N20/P25-Reduktion; Gruppe 2: ohne N20/P25-Reduktion; Gruppe 3: Kontrollgruppe)

Test	Gruppe 1 (n=13)	Gruppe 2 (n=21)	Gruppe 3 (n=20)	p-Wert
RAVLT-1	10,69 (±2,21)	10,29 (±2,76)	11,15 (±1,90)	0,674 [‡]
RAVLT-2	8,85 (±3,05)	8,43 (±3,60)	9,25 (±2,45)	0,792 [‡]
RAVLT-vW	7,46 (±5,11)	7,86 (±3,95)	9,05 (±2,37)	0,650 [‡]
d2-Test	261,77 (±50,55)	296,19 (±110,79)	301,40 (±87,79)	0,340 [‡]
Verbal Fluency-Test	21,62 (±8,37)	27,81 (±9,81)	22,85 (±7,71)	0,086 [†]
Levine-Attention-Test	24,77 (±7,76)	25,71 (±5,21)	27,05 (±6,61)	0,593 [†]
Stroop-Test	26,54 (±6,79)	35,29 (±26,98)	30,95 (±20,14)	0,861 [†]
LPS-50+(3)	14,23 (±6,18)	19,76 (±7,02)	16,25 (±6,21)	0,051 [†]
Labyrinth-Test	64,77 (±38,92)	45,95 (±20,11)	36,55 (±15,33)	0,035[‡]

Angegeben sind Mittelwerte (±Standardabweichung)

†p-Werte wurden mit ANOVA berechnet

‡p-Werte wurden mit Kruskal-Wallis-H Test berechnet

Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen ergaben sich lediglich in der mittleren Testleistung im Labyrinth-Test zu diesem Untersuchungszeitpunkt ($p=0,035$). Im multiplen (paarweisen) post-hoc-Vergleich der Gruppen zeigte sich dabei, dass die Patienten der Gruppe 1 im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 3 eine signifikant schlechtere mittlere Testleistung aufwiesen (Mann-Whitney-U Test: $p=0,024$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur), während die Unterschiede in der mittleren Testleistung der Gruppe 1 und Gruppe 2 (Mann-Whitney-U Test: $p=0,370$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) oder der Gruppe 2 und Gruppe 3 (Mann-Whitney-U Test: $p=0,211$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) keine statistische Signifikanz zeigten. Allerdings wies die Gruppe 1 eine größere Standardabweichung auf, bedingt durch einzelne Patienten mit deutlich schlechten Testergebnissen. Zwei Patienten der Gruppe 2 konnten den Labyrinth-Test nicht ausführen, so dass für diese beiden Patienten in diesem Test keine Testwerte in die Berechnung einfließen, wodurch die mittlere Testleistung der Gruppe 2 möglicherweise verzerrt (i.S. einer zu guten mittleren Testleistung im Labyrinth-Test) abgebildet wird.

Ein auffällig inhomogenes Verhalten hinsichtlich der erreichten Testwerte (ersichtlich an der unterschiedlichen Standardabweichung) zeigte sich ebenso in den Testergebnissen des RAVLT-vW, d2-Test und des Stroop-Test.

Zusammenfassend zeigten die einzelnen Patientengruppen hinsichtlich der mittleren Testergebnisse in dieser präoperativen neuropsychologischen Untersuchung keine eindeutig signifikanten Unterschiede und es konnte ein annähernd gleiches Ausgangsniveau der kognitiven Leistungsfähigkeit angenommen werden.

4.5.2. Veränderung der Testleistung am zweiten postoperativen Tag (P2)

In der folgenden Tabelle 10 sind die mittleren Testwertdifferenzen („P2-P1“) der einzelnen Tests für die einzelnen Gruppen dargestellt. Diese dienen als Ausdruck einer Veränderung der Testleistung (Verbesserung oder Verschlechterung) in P2 hinsichtlich der präoperativen Testleistung (P1) die als Referenz für die jeweilige Gruppe dient. In Tabelle 17 (im Anhang, Abschnitt I) sind die zu diesem Untersuchungszeitpunkt in den einzelnen Tests erreichten Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt, die jedoch hinsichtlich der Verlaufsbeurteilung untergeordnete Rollen besitzen.

Tabelle 10: Testwertdifferenzen zur 2. neuropsychologischen Testung („P2-P1“)

(Gruppe 1: mit N20/P25-Reduktion; Gruppe 2: ohne N20/P25-Reduktion; Gruppe 3: Kontrollgruppe)

Test	Gruppe 1 (n=13)	Gruppe 2 (n=20)	Gruppe 3 (n=18)	p-Wert
RAVLT-1	-0,46 (±2,07)	-0,35 (±1,79)	-0,11 (±1,32)	0,840 [†]
RAVLT-2	-2,69 (±2,66)	-1,90 (±2,55)	-1,00 (±1,88)	0,150 [†]
RAVLT-vW	-2,08 (±3,66)	-0,60 (±3,69)	-1,22 (±2,56)	0,465 [†]
d2-Test	13,92 (±42,75)	7,55 (±33,60)	13,50 (±34,94)	0,843 [†]
Verbal Fluency-Test	0,62 (±7,04)	-0,25 (±6,51)	2,06 (±6,80)	0,576 [†]
Levine-Attention-Test	-2,39 (±4,52)	1,50 (±4,77)	-1,17 (±3,71)	0,037[†]
Stroop-Test	1,46 (±10,42)	2,05 (±12,19)	-8,78 (±12,64)	0,015[†]
LPS-50+(3)	0,85 (±3,11)	1,40 (±3,14)	1,39 (±2,09)	0,807 [‡]
Labyrinth-Test	-7,77 (±25,94)	-7,06 (±17,29)	0,50 (±13,75)	0,378 [†]

Angegeben sind Mittelwerte (±Standardabweichung)

[†]p-Werte wurden mit ANOVA berechnet

[‡]p-Werte wurden mit Kruskal-Wallis-H Test berechnet

Im Vergleich der mittleren Testwertdifferenzen „P2-P1“ zeigten sich zunächst statistisch signifikante (globale) Gruppenunterschiede im Levine-Attention-Test (p=0,037) und im Stroop-Test (p=0,015), während in den anderen Untertests keine signifikanten Unterschiede erkennbar waren.

Im multiplen (paarweisen) post-hoc Vergleich der einzelnen Gruppen deutete sich im Levine-Attention-Test ein signifikanter Unterschied zwischen Gruppe 1 und Gruppe 2 an (t-Test: $p=0,026$) der jedoch nach Bonferroni-Holm-Korrektur keine statistische Signifikanz behielt (t-Test: Gruppe 1 vs. Gruppe 2: $p=0,078$; Gruppe 1 versus Gruppe 3: $p=0,417$; Gruppe 2 versus Gruppe 3: $p=0,130$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur), so dass letztlich von keinem echten signifikanten Gruppenunterschied in der Testleistung im Levine-Attention-Test ausgegangen werden konnte, sondern dieses lediglich als Tendenz interpretiert werden konnte. Der Vergleich der mittleren Testwerte (vgl. Tab. 24, im Anhang) im Levine-Attention-Test der Gruppen zum Zeitpunkt P2 zeigten ebenso keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p=0,211$). In Gruppe 1 war dabei jedoch eine deutlich größere Standardabweichung erkennbar, so dass die anscheinend schlechtere Testleistung der Gruppe 1 im Levine-Attention-Test eher durch einzelne Ausreißer bedingt war und kein Gruppeneffekt darstellte.

Im Stroop-Test zeigten sich im multiplen (paarweisen) post-hoc Vergleich der Testwertdifferenzen der Gruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 und Gruppe 2 und Gruppe 3 im Sinne einer verbesserten Testleistung der Patienten der Gruppe 3 bzw. verschlechterten Testleistung der Gruppe 1 und Gruppe 2 (t-Test: Gruppe 1 vs. Gruppe 3: $p=0,048$; Gruppe 2 vs. Gruppe 3: $p=0,033$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur), während sich Gruppe 1 und Gruppe 2 im direkten Vergleich nicht unterschieden (t-Test: $p=0,887$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur). Auch im Vergleich der mittleren Testwerte im Stroop-Test der Gruppen in P2 (vgl. Tab. 24, im Anhang) zeigte sich hier ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,039$), der jedoch im multiplen (paarweisen) post-hoc Vergleich und nach Bonferroni-Holm-Korrektur auf keinen statistisch signifikanten Unterschied im direkten Vergleich der Gruppen hinweist (Gruppe 1 vs. Gruppe 2: $p=0,606$; Gruppe 1 vs. Gruppe 3: $p=0,086$; Gruppe 2 vs. Gruppe 3: $p=0,069$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur). Auffallend hierbei war die deutlich größere Standardabweichung in Gruppe 2, so dass die klinische Signifikanz fraglich ist.

Schließlich zeigte sich im LPS-50+(3) ein signifikanter Gruppenunterschied im Vergleich der mittleren Testwerte ($p=0,044$) (siehe Tabelle 17 im Anhang, Abschnitt I). Jedoch waren auch hier im multiplen (paarweisen) posthoc Vergleich keine signifikanten Unterschiede erkennbar (Gruppe 1 versus Gruppe 2: $p=0,066$; Gruppe 1 versus Gruppe 3: $p=0,332$; Gruppe 2 versus Gruppe 3: $p=0,192$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur). Im

Vergleich der mittleren Testwertdifferenzen im LPS-50+(3) zeigten sich keine statistischen Gruppenunterschiede ($p=0,807$).

Zusammenfassend zeigte sich im Vergleich zur ersten neuropsychologischen Untersuchung (P1) in der zweiten neuropsychologischen Untersuchung (P2), gemessen durch den Vergleich der Testwertdifferenzen („P2-P1“) der einzelnen Gruppen, keine klinisch eindeutigen Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den Patientengruppen. Die Verschlechterungen der Gruppe 1 und Gruppe 2 im Stroop-Test im Vergleich zur Gruppe 3 (Kontrollgruppe) und die Verschlechterung der Gruppe 1 im Attention-Test im Vergleich zur Gruppe 2 (jedoch nicht zur Kontrollgruppe) sind aufgrund großer Unterschiede in den Standardabweichungen der mittleren Testwerte in P2 nur sehr eingeschränkt klinisch signifikant. Da beide Tests (Attention-Test und Stroop-Test) die exekutive Aufmerksamkeit evaluieren, kann hier höchstens tendenziell von einer Aufmerksamkeitsstörung der Gruppen 1 und 2 (mit stärkerer Ausprägung in Gruppe 1) im Vergleich zur Gruppe 3 gesprochen werden.

4.5.3. Veränderung der Testleistung nach 3 Monaten (P3)

In der folgenden Tabelle 11 sind die mittleren Testwertdifferenzen („P3-P1“) der einzelnen Tests für die einzelnen Gruppen dargestellt. Wie im vorherigen Abschnitt dienen diese als Ausdruck einer Veränderung der Testleistung (Verbesserung oder Verschlechterung) in P3 (d.h. im Langzeitverlauf) hinsichtlich der präoperativen Testleistung (P1), die als Referenz für die jeweilige Gruppe dient. In Tabelle 18 (im Anhang, Abschnitt J) sind die zu diesem Untersuchungszeitpunkt in den einzelnen Tests erreichten Mittelwerte und Standardabweichungen dargestellt, die jedoch hinsichtlich der Verlaufsbeurteilung untergeordnete Rollen besitzen.

Beim Vergleich der mittleren Testwertdifferenzen „P3-P1“ zeigten sich zunächst statistisch signifikante (globale) Gruppenunterschiede im Verbal Fluency-Test und im LPS-50+(3), während in den anderen Tests keine statistisch signifikanten Unterschiede erkennbar waren.

Im multiplen (paarweisen) post-hoc Vergleich der einzelnen Gruppen zeigten sich im Verbal Fluency-Test nach Bonferroni-Holm-Korrektur statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 2 und Gruppe 3 ($p=0,036$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) während der Vergleich der Testwertdifferenzen der Gruppe 1 und Gruppe 3

knapp die statistische Signifikanz verfehlte ($p=0,084$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) und sich im Vergleich der Gruppe 1 und Gruppe 2 keine Signifikanz zeigte ($p=0,757$). Der Vergleich der mittleren Testwerte (vgl. Tab. 26 im Anhang) im Verbal Fluency-Test der Gruppen bei P3 zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen ($p=0,331$). In Gruppe 2 und Gruppe 3 waren dabei jedoch etwas größere Standardabweichungen erkennbar, so dass die Bedeutung dieses statistisch signifikanten Ergebnisses (der Testwertdifferenzen) möglicherweise eingeschränkt ist.

Tabelle 11: Testwertdifferenzen zur 3. neuropsychologischen Testung („P3-P1“):

(Gruppe 1: mit N20/P25-Reduktion; Gruppe 2: ohne N20/P25-Reduktion; Gruppe 3: Kontrollgruppe)

Test	Gruppe 1 (n=11)	Gruppe 2 (n=17)	Gruppe 3 (n=15)	p-Wert
RAVLT-1	0,36 ($\pm 1,91$)	1,00 ($\pm 1,54$)	0,73 ($\pm 1,22$)	0,593 [‡]
RAVLT-2	0,18 ($\pm 1,78$)	0,29 ($\pm 2,42$)	0,33 ($\pm 1,50$)	0,981 [†]
RAVLT-vW	0,64 ($\pm 2,34$)	1,18 ($\pm 2,86$)	-0,13 ($\pm 1,85$)	0,318 [†]
d2-Test	12,27 ($\pm 25,0$)	31,71 ($\pm 35,4$)	14,93 ($\pm 34,22$)	0,383 [‡]
Verbal Fluency-Test	0,82 ($\pm 7,24$)	-0,06 ($\pm 7,24$)	6,53 ($\pm 6,64$)	0,028[†]
Levine-Attention-Test	-2,73 ($\pm 6,70$)	0,06 ($\pm 4,37$)	0,40 ($\pm 1,92$)	0,401 [‡]
Stroop-Test	-0,09 ($\pm 6,95$)	-2,59 ($\pm 7,26$)	-5,86 ($\pm 11,04$)	0,257 [†]
LPS-50+(3)	-1,73 ($\pm 3,66$)	0,12 ($\pm 2,69$)	2,13 ($\pm 2,03$)	0,009[‡]
Labyrinth-Test	1,91 ($\pm 42,32$)	-3,50 ($\pm 18,96$)	-3,80 ($\pm 6,54$)	0,683 [‡]

Angegeben sind Mittelwerte (\pm Standardabweichung)

[†]p-Werte wurden mit ANOVA berechnet

[‡]p-Werte wurden mit Kruskal-Wallis-H Test berechnet

Im LPS-50+(3) erwiesen sich im multiplen (paarweisen) post-hoc Vergleich der Testwertdifferenzen der Gruppen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Gruppe 1 und Gruppe 3 sowie Gruppe 2 und Gruppe 3 im Sinne einer verbesserten Testleistung der Patienten der Gruppe 3 bzw. verschlechterten Testleistung der Gruppe 1 und Gruppe 2 (Mann-Whitney-U Test: Gruppe 3 vs. Gruppe 1: $p=0,012$; Gruppe 3 vs. Gruppe 2: $p=0,042$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) während sich Gruppe 1 und Gruppe 2 im direkten Vergleich nicht unterschieden (Mann-Whitney-U Test: $p=0,368$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur). Auch im globalen Vergleich der mittleren Testwerte im LPS-50+(3) der Gruppen in P3 (siehe Tabelle 18 im Anhang, Abschnitt J) zeigte sich ein statistisch signifikanter Gruppenunterschied ($p=0,030$), der im multiplen (paarweisen) post-hoc Vergleich und nach Bonferroni-Holm-Korrektur auf einen

statistisch signifikanten Unterschied der Gruppen 1 und 2 ($p=0,021$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) (Gruppe 1 versus Gruppe 3: $p=0,054$; Gruppe 2 versus Gruppe 3: $p=0,638$; nach Bonferroni-Holm-Korrektur) hinwies.

Zusammenfassend lassen sich im Langzeitverlauf, d.h. in der dritten (P3) im Vergleich zur ersten (P1) neuropsychologischen Untersuchung, gemessen durch den Vergleich der Testwertdifferenzen („P3-P1“) der einzelnen Gruppen, ebenfalls keine eindeutigen klinisch signifikanten Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit zwischen den Patientengruppen zeigen. Die Verschlechterungen der Gruppe 1 und Gruppe 2 im Verbal Fluency-Test (evaluiert die verbale exekutive Funktion) im Vergleich zur Gruppe 3 (Kontrollgruppe) sind aufgrund großer Unterschiede in den Standardabweichungen der mittleren Testwerte in P3 nur eingeschränkt klinisch signifikant. Sowohl Gruppe 1 als auch Gruppe 2 zeigten jedoch in dieser Untersuchung eine schlechterer Testleistung im LPS-50+(3) im Vergleich zur Gruppe 3 (Kontrollgruppe). Der LPS-50+(3) evaluiert die flüssige Intelligenz / Urteilen.

In P3 (Vergleich der mittleren Testwerte) sind die Patienten der Gruppe 1 im Attention-Test und Labyrinth-Test schlechter als die Patienten der Gruppe 3 und im LPS-50+(3) schlechter als die Patienten der Gruppe 2 während vor der Operation (in P1) nur Unterschiede im Labyrinth-Test bestanden.