

1. Einleitung:

1.1. Die extrakranielle Karotisstenose

1.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren einer Karotisstenose

Die Prävalenz extrakranieller Stenosen der A. carotis interna (ACI) mit einem Stenosegrad von mehr als 50% (>50%ige Lumeneinengung) beträgt in einem unselektionierten Kollektiv ca. 5%, die >75%iger Karotisstenosen bis zu 1%. Wie alle arteriosklerotischen Manifestationen nimmt auch die Prävalenz der Karotisstenose mit steigendem Lebensalter zu. Jenseits des 60. Lebensjahres steigt die Prävalenz jeweils auf etwa das Doppelte (ca. 10% bzw. 1 - 2%) an, wobei Männer etwas häufiger betroffen sind als Frauen [Eckstein 1999, Mosso 2000]. Bei über 70-jährigen Menschen konnte in der „Berlin Ageing Study“ sogar eine Prävalenz >50%iger Stenosen von 15% beobachtet werden [Hillen 2000]. Karotisstenosen von weniger als 50% sind weitaus häufiger und kommen in etwa 30 - 40% der über 60-jährigen Allgemeinbevölkerung vor [Mosso 2000].

In über 90% der Fälle entstehen die Stenosen aufgrund einer Arteriosklerose (Prädilektionsort ist die Karotidbifurkation bzw. der Abgangsbereich der ACI), seltene Ursachen stellen z.B. Karotidissektionen, fibromuskuläre Dysplasien, Vaskulitiden oder Rezidivstenosen nach Thrombariektomie der ACI (Karotis-TEA) dar [Paciaroni 1999]. Daher ist in ultrasonographischen Studien neben dem Lebensalter vorwiegend ein Zusammenhang zwischen Gefäßrisikofaktoren und dem Auftreten von Karotisstenosen belegt worden. Die wesentlichen Risikofaktoren sind neben dem Lebensalter und dem männlichen Geschlecht der Nikotinabusus, arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und die Hypercholesterinämie [Mosso 2000]. Die Prävalenz von >50%igen Karotisstenosen ist bei Patienten mit sonstiger klinischer Manifestation der Arteriosklerose wie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) oder der koronaren Herzerkrankung (KHK) auf etwa 20 - 30% erhöht [Mosso 2000, Cinà 2002, Espaniola-Klein 2004].

1.1.2. Zerebrale Hämodynamik bei extrakranieller Karotisstenose

Das Gehirn wird über beide Aa. carotides internae und beide Aa. vertebrales mit Blut versorgt (siehe Abbildung 1). Die ACI zweigt sich in die A. cerebri media und A. cerebri

anterior auf. Über diese erfolgt die Blutzufuhr zu den Frontal- und Parietallappen und anterolateralen Temporallappenanteilen sowie den tiefen Strukturen der Hemisphären wie Basalganglien und Capsula interna. Weiterhin versorgt die ACI über die A. ophthalmica das Auge. Die ACI und ihre Äste werden auch als vorderer Hirnkreislauf bezeichnet.

Der hintere Hirnkreislauf wird aus den beiden Aa. vertebrales gebildet, die sich zur A. basilaris vereinigen. Aus diesen Arterien entspringen drei paarige Kleinhirnarterien und aus der Basilarisspitze entstammen die Aa. cerebri posteriores und die thalamoperforierenden Arteriolen. Dieses vertebrobasiläre System versorgt den Hirnstamm, das Kleinhirn, die Okzipitallappen, die inferomedialen Temporallappenanteile und die meisten Thalamuskern.

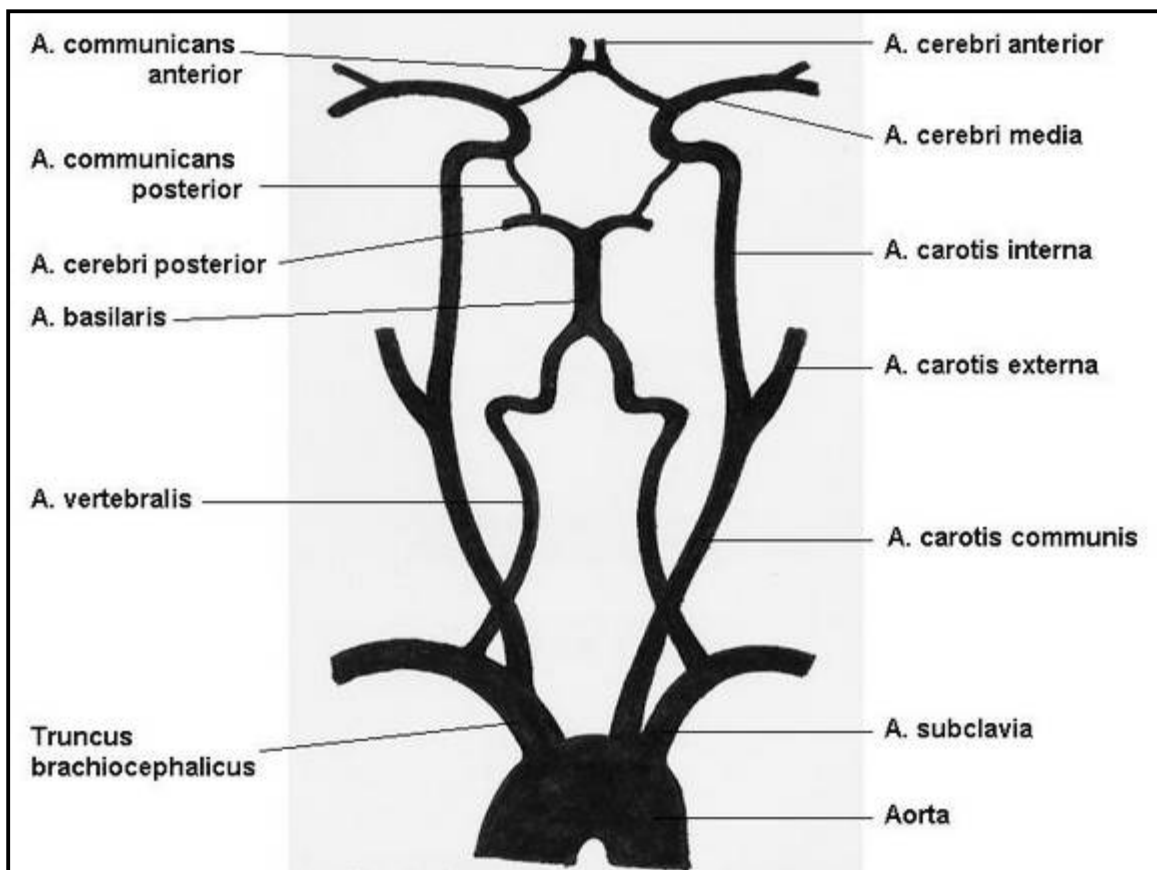


Abbildung 1: Hirnversorgende Arterien (modifiziert nach [Duus 1990])

Diese voneinander unabhängigen Gefäßsysteme stehen über Aa. communicantes (A. communicans anterior und beide Aa. communicantes posteriores) an der Hirnbasis miteinander in Verbindung (Circulus arteriosus Willisii) [Duus 1990].

Der Anteil des Gehirns am Gesamtkörpergewicht eines erwachsenen Menschen beträgt nur etwa 2%, es beansprucht aber unter Ruhebedingungen etwa 15% des

Herzzeitvolumens und verbraucht etwa 20% des Gesamtkörpersauerstoffverbrauchs. Dies spiegelt den hohen Grad der zerebralen Aktivität und des entsprechenden Metabolismus wieder.

Die Energieversorgung des Gehirns erfolgt nahezu ausschließlich durch oxidative Metabolisierung von Glukose. Daher ist das Gehirn auf eine kontinuierliche Zufuhr von Sauerstoff und Glukose mit dem Blut angewiesen.

Die (globale) zerebrale Gewebepfusion (zerebraler Blutfluss, CBF) beträgt unter physiologischen Bedingungen etwa 45 - 55 ml/min/100g Hirngewebe, der Sauerstoffverbrauch beträgt etwa 3 ml/min/100g Hirngewebe. Dabei ist die regionale Verteilung des Gesamtblutflusses (regionaler cerebraler Blutfluss, rCBF) durch seine Kopplung an regionale Stoffwechselbedürfnisse bzw. an die lokale neuronale Aktivität inhomogen und variabel. So steigt der rCBF durch Vasodilatation zerebraler Arteriolen deutlich an, wenn die dadurch versorgten topischen Neuronenareale in spezifischer Weise aktiviert werden (motorische, somatosensible, sensorische Aktivierung sowie Aktivierung bei der Durchführung höherer Hirnfunktionen wie kognitiver Leistungen) und sichert damit eine optimale zerebrale Funktionsfähigkeit („neurovaskuläre Kopplung“). Die nervenzellreiche graue Substanz erhält pro Masseneinheit etwa viermal soviel Blut wie die nervenfaserreiche weiße Substanz. Die neurophysiologischen Funktionen (De- und Repolarisationsvorgänge) benötigen etwa 60% des zerebralen Energieverbrauchs (Funktionsstoffwechsel), die restlichen 40% dienen dem Strukturstoffwechsel, d.h. der Erhaltung der zellulären Integrität durch Aufrechterhaltung des Ruhemembranpotentials und des Ionengradienten und Synthese von Strukturproteinen [Heckmann 2001, Drummond 1994].

Arteriosklerotische Gefäßwandveränderungen führen zur Stenose bis hin zum Verschluss der ACI und können arterio-arterielle embolische (Plauebestandteile, Thromben) oder hämodynamisch bedingte Hirndurchblutungsstörungen im Versorgungsgebiet der ACI verursachen. Dies führt zu einer örtlich begrenzten Störung der Gehirntätigkeit mit „fokalen“ neurologischen bzw. neuropsychologischen Ausfallerscheinungen, bis hin zum Hirninfarkt („symptomatische Karotisstenose“) [Mosso 2000, Powers 1991].

Allerdings verfügt das Gehirn über mehrere Kompensationsmechanismen, die einer derartigen ischämischen Schädigung bis zu einem gewissen Grad entgegenwirken

können, so dass eine manifeste Karotisstenose symptomlos bleiben kann („asymptomatische Karotisstenose“) [Powers 1991].

Bei Gefäßverschlüssen und -stenosen stellt ein wirksames Kollateralsystem primärer (präformierter) und sekundärer (rekrutierbarer) Gefäßanastomosen oftmals eine ausreichende Blutversorgung sicher. Während primäre Kollateralen die sofortige Versorgung minderdurchbluteter Regionen über existierende Anastomosen gewährleisten, entwickeln sekundäre Anastomosen ihre Kapazität zeitlich verzögert. Intrakraniell besteht über den Circulus arteriosus Willisii an der Hirnbasis über die A. communicans anterior und die Aa. communicantes posteriores ein besonders effizienter primärer Umgehungskreislauf. Verschlüsse distal des Circulus arteriosus Willisii können sekundär teilweise über leptomeningeale Gefäßanastomosen an der Hirnoberfläche kompensiert werden. Extrakraniell können beispielsweise Äste der A. ophthalmica sekundär Blut von der A. carotis externa zur ACI oder über Muskeläste zur A. vertebralis führen [Liebeskind 2003].

Die zerebrale Durchblutung (CBF bzw. rCBF) hängt vom (lokalen) zerebralen Perfusionsdruck sowie vom Strömungswiderstand des zerebrovaskulären Gefäßbettes ab, wobei der zerebrale Perfusionsdruck vorwiegend vom systemischen (mittleren) arteriellen Blutdruck bestimmt wird. Dieser zerebrale Perfusionsdruck kann durch vorgeschaltete Gefäßstenosen, wie bei der Karotisstenose, reduziert werden. Führt nun eine Gefäßstenose bei unzureichender Kollateralisation zu einer Abnahme des Perfusionsdruckes im Hirngewebe, findet zunächst eine Kompensation durch die zerebrale Autoregulation statt. Durch eine Vasodilatation zerebraler (präkapillärer) Arteriolen wird der Strömungswiderstand des Hirngewebes gesenkt, so dass die Perfusion (CBF) auch bei niedrigerem poststenotischen Perfusionsdruck auf gleichem Niveau gehalten werden kann. Eine weitere Reduktion des poststenotischen Perfusionsdruckes (unter 50 - 60mmHg) resultiert in einem Erliegen der zerebralen Autoregulationsfähigkeit und damit einer weiteren Reduktion des CBF. Dies kann dann durch eine Steigerung der Sauerstoffextraktion (und Glukoseausschöpfung) aus dem Blut in Grenzen kompensiert werden [Powers 1991, Heckmann 2001, Momjian-Mayor 2005].

Die hämodynamische Signifikanz einer Karotisstenose i.S. der Verursachung klinischer Symptome (asymptomatische vs. symptomatische Karotisstenose) wird somit, abgesehen vom embolischen Risiko (Plaquemorphologie), im Wesentlichen vom

Stenosegrad und der Effizienz der Kompensationsmechanismen bestimmt [Powers 1991].

Eine signifikant verminderte Hirndurchblutung kann sowohl bei symptomatischen Patienten mit „moderater“ (50 - 69%iger) [Trivedi 2005], als auch mit „hochgradiger“ (>70%iger) Karotisstenose [Soinne 2003] nachgewiesen werden. Bei symptomatischen Patienten scheint dabei, im Unterschied zu asymptomatischen Patienten mit gleichem Stenosegrad, eine eingeschränkte bzw. erschöpfte Kollateralisierung und/oder zerebrale Autoregulation maßgeblich zu sein [Momjian-Mayor 2005, Powers 1991, Telman 2006]. Wenn diese Kompensationsmechanismen erschöpft sind, können zerebrale ischämische Schädigungen auftreten.

Der ischämische Hirninfarkt ist direkte Folge einer lokalen Minderdurchblutung des Gehirns, d.h. einem lokalen Mangel an Sauerstoff und Glucose für den Stoffwechsel der Nerven- und Gliazellen. Sinkt die Hirndurchblutung (rCBF) in den Bereich unterhalb etwa 20 - 25 ml/min/100g Hirngewebe, so treten zunächst reversible neurologische Funktionsstörungen (Membranfunktionsstörungen aufgrund reversibler ischämischer Störungen des Funktionsstoffwechsels) auf. Der Strukturstoffwechsel kann für bestimmte Zeit noch aufrechterhalten werden um die Membranintegrität zu garantieren („Penumbra“). Unterhalb einer Durchblutung von etwa 12 - 15 ml/min/100g Hirngewebe treten irreversible morphologischen Schäden auf, während der Bereich unterhalb etwa 10 ml/min/100g Hirngewebe durch den verzögerten neuronalen (irreversiblen) Zelltod (Nekrose) gekennzeichnet ist [Hossmann 1994, Heckmann 2001].

Klinisch bedeutsam ist hierbei auch die Zeitabhängigkeit. Mit zunehmender Dauer der Hypoxie schwinden die energiereichen Substrate, ATP fällt ab, durch anaerobe Glykolyse entsteht Laktat und die Wasser- und Ionenhomöostase kann nicht mehr aufrecht erhalten werden. Kalzium und Natrium gelangen nach intrazellulär, exzitatorische Aminosäuren wie Glutamat und freie Radikale werden freigesetzt und zerstören die Zellen (Nekrose). Anfänglich wird Wasser nach intrazellulär verschoben („zytotoxisches Hirnödem“) und nach Untergang der Zellen sammelt sich Wasser extrazellulär an („vasogenes Hirnödem“). Mit zunehmender Ischämiezeit nimmt der Bereich der Penumbra, d.h. der Bereich reversibler Funktionsbeeinträchtigung ab und damit die Effizienz einer therapeutischen Einflussnahme (z.B. Rekanalisation eines verschlossenen Hirngefäßes) [Heckmann 2001].

1.1.3. Risiko eines karotisassozierten zerebralen Insults

Etwa 80% aller Schlaganfälle werden durch eine zerebrale Ischämie verursacht und ca. 20% der Ereignisse liegt eine Subarachnoidalblutung oder intrazerebrale Einblutung zugrunde. Bis 20% der ischämischen Hirninfarkte entstehen auf dem Boden einer Stenose oder Okklusion der ACI. Dies bedeutet, bezogen auf Deutschland, dass jährlich bis etwa 40.000 der insgesamt 200.000 ischämiebedingten Schlaganfälle auf eine Karotisstenose zurückzuführen sind [Eckstein 1999].

Die im vorherigen Abschnitt erwähnten pathophysiologischen Grundlagen zur Entstehung eines karotis-assozierten Hirninfarktes bilden sich auch in den epidemiologischen Daten ab. Im natürlichen Krankheitsverlauf korreliert das Risiko eines karotisbedingten ipsilateralen Schlaganfalls in erster Linie mit dem Ausmaß der Lumenreduktion (Stenosegrad der ACI) sowie dem Vorliegen von fokal-neurologischen Symptomen in der Anamnese, d.h. bereits abgelaufener fokaler Ischämien im nachgeschalteten Stromgebiet (Amaurosis fugax, TIA, Apoplex) als Ausdruck insuffizienter bzw. erschöpfter Kompensationsmechanismen („symptomatische Stenose“). Bei asymptomatischen Patienten mit mittelgradigen Stenosen (>50%) beträgt das Schlaganfallrisiko ca. 1% /Jahr, bei hochgradigen Stenosen (>75%) hingegen 2 - 5% /Jahr. Symptomatische Patienten mit mittelgradigen Stenosen (>50%) bzw. hochgradigen Stenosen (>70%) weisen dagegen ein jährliches Schlaganfallrisiko von etwa 4% bzw. 13% auf [ACAS 1995, Inzitari 2000].

Jedoch muss bei der Beurteilung des (individuellen) Schlaganfallrisikos berücksichtigt werden, dass der zerebrale Insult eine typische Risikofaktor-assozierte multifaktorielle Erkrankung darstellt und viele nicht-modifizierbare Risikofaktoren (z.B. hohes Lebensalter, männliches Geschlecht, genetische Faktoren) als auch modifizierbare, Präventionsmaßnahmen zugängliche, Risikofaktoren (z.B. arterieller Hypertonus, Herzrhythmusstörungen, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Koronare Herzkrankheit, periphere arterielle Verschlusskrankheit) [Berlit 2000] das Schlaganfallrisiko neben dem Stenosegrad und der Symptomatik beeinflussen. Somit kann das individuelle (bzw. bestimmte Patientengruppen betreffende) Schlaganfallrisiko bei Vorliegen solcher Komorbiditäten (welche die zerebralen Kompensationsmechanismen wie Kollateralisation oder zerebrale Autoregulation ungünstig beeinflussen) deutlich höher sein kann als die oben genannten Daten aus großangelegten multizentrischen Studien

(Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study, North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial) [Inzitari 2000, Sillesen 2002]. Weiterhin haben die Plaquemorphologie - den häufigsten Pathomechanismus einer karotisbedingten zerebralen Ischämie stellt die arterio-arterielle Embolie durch Plaquebestandteile und Thromben dar - oder weitere Stenosen an hirnersorgenden Arterien wesentlichen Einfluss auf das Schlaganfallrisiko [Inzitari 2000, Sillesen 2002].

1.1.4. Diagnose und Stadieneinteilung einer Karotisstenose

Eine Karotisstenose kann asymptomatisch bleiben, bzw. einen Zufallsbefund darstellen. Die Diagnostik zur Beurteilung ob eine Karotisstenose als symptomatisch einzuordnen ist, stützt sich auf anamnestische Angaben, die Feststellung der neurologischen Symptomatik, die Erfassung von (Gefäß-) Risikofaktoren sowie die speziellen bildgebenden diagnostischen Verfahren zur Ermittlung des Stenosegrades [DGG 2003].

Im Rahmen der Anamneseerhebung und klinischer Untersuchung ist dabei auf das Vorliegen fokaler-neurologischer Symptome zu achten. Die klinische Symptomatik bei symptomatischer extrakranieller Karotisstenose wird nach ihrer Dauer und Lokalisation in transiente (<24 Stunden anhaltend) oder permanente (>24 Stunden anhaltend), okuläre (Amaurosis fugax, Netzhautinfarkt) oder zerebrale (TIA, PRIND, Schlaganfall) Defizite eingeteilt [DGG 2003]. Prinzipiell werden, aufgrund der unterschiedlichen Apoplexraten, asymptotische Karotisstenosen (klinisches Stadium I) und symptomatische Karotisstenosen (klinische Stadien II - IV) unterschieden. Eine reversible Ischämie (Amaurosis fugax, TIA, PRIND) entspricht dabei dem Stadium II, während als Stadium IV der abgelaufene Schlaganfall bezeichnet wird. Dem Stadium III wird der akute Schlaganfall mit zu- oder abnehmender neurologischer Symptomatik zugeordnet [Eckstein 2001, DGG 2003]. Anzumerken ist, dass diese klinische Klassifikation der Karotisstenose neuropsychologische Symptome (kognitive Defizite) aufgrund einer karotisbedingten Minderdurchblutung (Hypoperfusion, Mikroembolie) nicht berücksichtigt.

Das Ausmaß der Lumenreduktion bei manifester Karotisstenose wird durch den Stenosegrad angegeben, der neben der klinischen Symptomatik ein wesentliches Kriterium für die Operationsindikation darstellt [Eckstein 2001, Kubale 2004]. Für diese

Quantifizierung der Karotisstenose stehen verschiedene angiographische und sonographische bildgebende diagnostische Methoden zur Verfügung.

Als Goldstandard gilt die selektiv durchgeführte intraarterielle Katheterangiographie in digitaler Subtraktionstechnik (digitale Subtraktionsangiographie, DSA). Allerdings ist diese invasive Untersuchung risikobehaftet (bis 1,2% der Patienten erleiden dabei ein permanentes neurologisches Defizit) und sollte zurückhaltend angewendet werden. Alternativ stehen die CT- und MR-Angiographie zur Verfügung [DGG 2003]. Zu beachten ist, dass in der Literatur unterschiedliche angiographische Stenosegraddefinitionen verwendet werden. Gemeinsam ist, dass der Stenosegrad als Diameterstenose in einer Projektion des Gefäßes angegeben wird. Der „lokale Stenosegrad“ nach dem Kriterium der European Carotid Surgery Trial (ECST) [ECST 1998] errechnet sich aus dem Verhältnis aus durchströmten Restlumen und dem ursprünglichen Lumen am Ort der Stenose. Der „distale Stenosegrad“ nach dem Kriterium der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial (NASCET) [NASCET 1991] bezieht sich auf das distale nicht-stenosierte Lumen der ACI. Da das Gefäßlumen im Anfangsabschnitt der ACI (also in Höhe der Stenose) meist weiter ist als distal, unterscheiden sich der lokale und distale Stenosegrad insbesondere bei geringgradigen und mittelgradigen Karotisstenosen [Rothwell 2000].

In der klinischen Routine haben sich sonographische Methoden zur Erfassung des Stenosegrades durchgesetzt und stellen Mittel der Wahl dar. Durch die Anwendung der Dopplersonographie und der farbkodierten Duplexsonographie (FKDS) können (lokaler) Stenosegrad (nach bestimmten Kriterien wie Flussbeschleunigung am Ort der Stenose), hämodynamische Wirksamkeit der Stenose (durch zusätzliche transkranielle Sonographie) und Plaquemorphologie umfassend bestimmt werden [Arning 2003, Kubale 2004]. Die Kombination von MR-Angiographie und Duplexsonographie gilt als besonders sicheres diagnostisches Instrument [Nederkoorn 2002]. In der Literatur werden Stenosen <50% häufig als geringgradig, 50 - 69%ige Stenosen als mittelgradig und >70%ige Stenosen als hochgradig bezeichnet.

1.2. Die chirurgische Therapie der extrakraniellen Karotisstenose

Patienten mit asymptomatischer oder symptomatischer (arteriosklerotischer) Karotisstenose müssen sowohl perioperativ als auch, wenn keine Karotis-TEA erfolgt, eine maximale (medikamentöse) Behandlung der Gefäßrisikofaktoren erhalten (i. S.

einer Primär- bzw. Sekundärprophylaxe), um das Schlaganfallrisiko bzw. die Progredienz der Gefäßstenose zu minimieren (in der englischsprachigen Literatur als „best medical treatment“ bezeichnet). Dies beinhaltet insbesondere die Behandlung der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus, der Hypercholesterinämie sowie die Thrombozytenaggregationshemmung [Ederle 2006].

Im Rahmen der antihypertensiven Therapie scheinen dabei ACE-Hemmer besonders vorteilhaft, da diese einen über die Blutdrucksenkung hinausgehenden Effekt hinsichtlich der Reduktion des Schlaganfallrisikos zeigen [Dahlöf 2002]. Die Einnahme von Statinen kann das perioperative Schlaganfallrisiko bei der Karotis-TEA senken („Plaquestabilisierung“) [McGirt 2005]. Da Thrombembolien ursächlich bei der Entstehung von karotisassoziierten Schlaganfällen eine große Rolle spielen und der Kontakt zirkulierender Thrombozyten mit Kollagen während einer Karotis-TEA einen starken Stimulus zur Plättchenaggregation darstellt, sollte perioperativ eine aggregationshemmende Therapie mit Acetylsalicylsäure weitergeführt bzw. eingeleitet werden [Taylor 1999].

1.2.1. Chirurgische Technik und das Prinzip der selektiven Shunteinlage

Das Prinzip der chirurgischen Therapie besteht in der lokalen Desobliteration des stenosierenden arteriosklerotischen Plaques und der Wiederherstellung regulärer Perfusionsverhältnisse in der ACI. Hierzu können zwei unterschiedliche gefäßchirurgische Standardverfahren durchgeführt werden, die konventionelle Karotis-TEA (mit oder ohne Erweiterungspatchplastik) oder die Eversionsendarteriektomie (Eversions-TEA) [Eckstein 1999, DGG 2003].

Bei der konventionellen TEA werden über eine Längsinzision die A. carotis communis und die ACI eröffnet und die Plaqueformation in der Ebene der Membrana elastica externa der Gefäßmedia ausgeschält. Die Längsarteriotomie wird nach Entfernen des Plaques entweder durch Direktnaht oder mit Hilfe einer Patchplastik (Venen- oder Kunststoffpatch) verschlossen [Debus 2004].

In unserem Klinikum ist die Eversions-TEA etabliertes Verfahren in der klinischen Routine und ausschließliches Verfahren in der vorliegenden Studie. Bei der Eversions-TEA (siehe Abbildung 2) wird nach tangentialer Transsektion der ACI vom Bulbus caroticus (Abbildung 2-A) ebenfalls die Membrana elastica externa als Dissektionsebene gewählt. Nach zirkulärer Umfahrung des atherosklerotischen

Materials mit dem Dissektor (Abbildung 2-B) werden die äußeren Schichten der Media sowie die Adventitia bis über den distalen Rand des Plaquematerials hinaus evertiert, d.h. um den stenosierenden Plaque nach distal umgestülpt und dieser entfernt (Abbildung 2-C). Die Eversion der ACI ermöglicht eine gute Inspektion der Endarteriektomiefläche und der distalen Plaqueabsatzstelle. Hier verbliebenes Debris kann sicher identifiziert und entfernt werden. Danach wird die desobliterierte ACI in die A. carotis communis reinsertiert (Abbildung 2-D) [Shah 1998, Debus 2004].

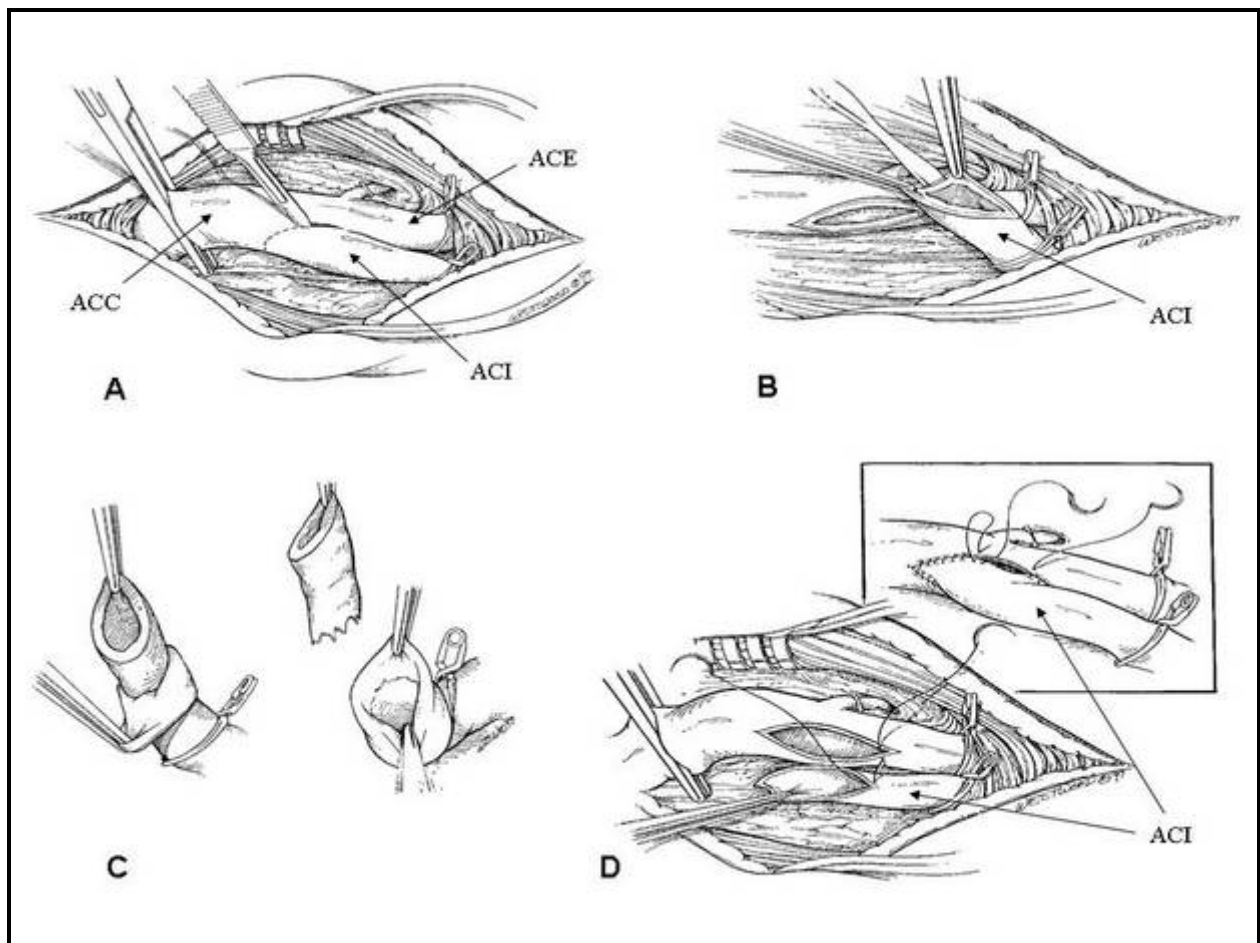


Abbildung 2: Operationstechnik der Eversions-TEA (modifiziert nach [Shah 1998]): tangentielle Transsektion der ACI vom Bulbus caroticus (A), zirkuläre Lösung des Plaquematerials (B), Eversion der äußeren Gefäßwandschichten und Entfernung des Plaquematerials (C), Reinsertion der desobliterierten ACI (D). ACC: A. carotis communis, ACI: A. carotis interna, ACE : A. carotis externa.

Die Operationstechnik hat keinen signifikanten Einfluss hinsichtlich perioperativer Komplikationen, jedoch scheint die Restenoserate nach Eversions-TEA geringer (2,5% vs. 5,2% bei der konventionellen TEA) [Cao 2002], postoperative embolische Geschehen weniger häufig [Gao 2000] und die operationstechnisch nötige Abklemmung der ACI kürzer zu sein [Debus 2004]. Nachteilig erscheint die Beobachtung, dass nach

Eversions-TEA häufiger potentiell gefährliche hypertensive Zustände auftreten [Mehta 2001].

Die temporäre Abklemmung der ACI („carotid cross-clamping“) ist bei beiden chirurgischen Techniken (nach systemischer Heparin-gabe) erforderlich und birgt die Gefahr eines intraoperativen ischämischen Insults („cross-clamp ischemia“) v.a. bei insuffizienter Kollateralversorgung [Krul 1989, Riles 1994, Eckstein 1999, Debus 2004]. Bei etwa 10% der Patienten muss mit einer derartigen hämodynamischen Insuffizienz gerechnet werden, jedoch existiert bisher keine verlässliche Untersuchungsmethode, um diese Patienten bereits vor dem Eingriff zu identifizieren [Marshall 2004, Florence 2004].

Zur Vermeidung derartiger intraoperativer neurologischer Komplikationen kann die Hirnperfusion während der Abklemmphase durch Anwendung eines intraluminalen Shunts aufrechterhalten werden (siehe Abbildung 3).

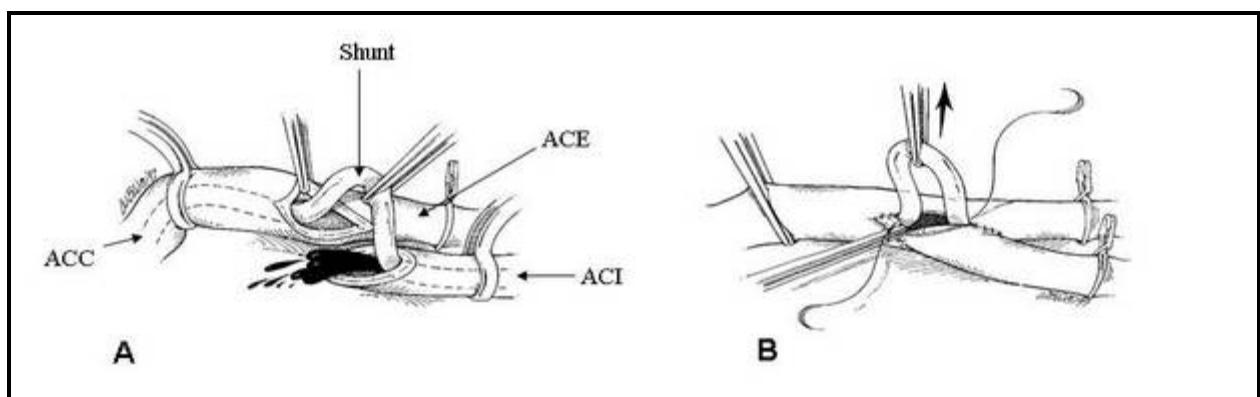


Abbildung 3: Technik der Shunteinlage (modifiziert nach [Shah 1998]). Einlage (A) und Entfernung des intraluminalen Shunts nach erfolgter Desobliteration (B). ACC: A. carotis communis, ACI: A. carotis interna, ACE : A. carotis externa.

Allerdings birgt die Technik der Shunteinlage das Risiko einer Mobilisation von lokalen Thromben oder arteriosklerotischen Materials (embolischer Hirninfarkt) oder einer Dissektion der ACI [Marshall 2004]. Um die Risiken einer generellen Shunteinlage („routine shunting“) oder keiner Shunteinlage („no shunting“) zu vermeiden, wird in vielen Zentren, wie auch in unserem Klinikum, das Prinzip der selektiven Shunteinlage („selective shunting“) praktiziert. Hierbei wird nur bei den Patienten ein intraluminaler Shunt verwendet, die intraoperativ während der Abklemmphase Anzeichen einer kritischen zerebralen Minderperfusion zeigen [Marshall 2004]. Die Indikationsstellung zur selektiven Shunteinlage macht ein intraoperatives Neuromonitoring notwendig, das

schnell und verlässlich diese Patienten erkennt [Dinkel 1994a]. Allerdings konnte in einer aktuellen Metaanalyse keine sichere Verbesserung der Operationsergebnisse (hinsichtlich Schlaganfall und Tod) in Abhängigkeit von der Praktizierung einer selektiven Shunteinlage gezeigt werden [Bond 2003a].

Nach Abschluss der Karotis-TEA ist eine intraoperative Qualitätskontrolle mit der Option der Sofortkorrektur bei unzureichendem Blutfluss in der ACI beispielsweise durch eine digitale Subtraktionsangiographie, wie sie auch in unserem Klinikum durchgeführt wird, erforderlich [DGG 2003, Debus 2004, Eckstein 1999].

1.2.2. Indikation zur Karotis-TEA

Nach Durchführung großer, prospektiver, kontrollierter Multizenterstudien konnte der Stellenwert der Karotis-TEA hinsichtlich der Senkung der Schlaganfallrate im Vergleich zur alleinigen konservativen Behandlung („best medical treatment“) bei symptomatischen Karotisstenosen (Stellenwert als Sekundärprophylaxe) und bei asymptomatischen Karotisstenosen (Stellenwert als Primärprophylaxe) beurteilt und entsprechende Empfehlungen zur Indikationsstellung formuliert werden [Biller 1998, DGG 2003, Chaturvedi 2005]. Generell ist der Erfolg einer Karotis-TEA (plus „best medical treatment“) bei symptomatischen Patienten und Patienten mit höhergradigen Karotisstenosen ausgeprägter.

Die gepoolte Analyse der Daten der North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial [NASCET 1991, NASCET 1998], der Veteran Affairs Trail [VA-Study 1991] sowie der European Carotid Surgery Trial [ECST 1998] zeigt (nach Angleichung der angiographischen Stenosequantifizierung in „distale Stenosegrade“ nach NASCET-Kriterien) einen Vorteil der Karotis-TEA bei symptomatischen Patienten mit >70%iger und 50 - 69%iger Stenose. Die absolute Risikoreduktion einen operativ bedingten Schlaganfall zu erleiden, durch die Operation zu versterben oder im weiteren Verlauf einen ipsilateralen ischämischen Schlaganfall zu erleiden betrug nach fünf Jahren 16% (bei >70%igen Stenosen) und 4,6% (bei 50 - 69%igen Stenosen) zugunsten der operativen Gruppe. Patienten mit symptomatischen <50%iger Karotisstenosen profitieren nicht von der Operation oder die Operation ist aufgrund der perioperativen Komplikationsrate nachteilig [Rothwell 2003].

Im Vergleich zur symptomatischen Karotisstenose ist bei der operativen Behandlung der asymptomatischen Karotisstenose die absolute Risikoreduktion gegenüber der

konservativen Therapie wesentlich geringer. Die Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study (ACAS) und die Asymptomatic Carotid Surgery Trial (ACST) konnte einen Vorteil der Karotis-TEA bei asymptomatischen Patienten mit >60%iger Stenose (distaler Stenosegrad, [ACAS 1995]) bzw. > 70%iger Stenose (lokaler Stenosegrad, [ACST 2004]) zeigen. Das perioperative Risiko für Schlaganfall und Tod nach fünfjähriger Nachbeobachtungsperiode wurde jedoch nur von 11,8% (bei alleiniger „best medical treatment“) auf 6,4% im operativen Arm (ACST) bzw. von 11,0% auf 5,1% (ACAS) gesenkt (entspricht einer absoluten Risikoreduktion von 5,4% bzw. 5,9%).

Aufgrund dieser Datenlage und weiterer Subgruppenanalysen [Rothwell 2001, Rothwell 2004] formuliert die Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie in ihrer aktuellen Leitlinie [DGG 2003] (ähnlich wie die American Heart Association [Biller 1998] und die American Academy of Neurology [Chaturvedi 2005] Operationsindikationen für hochgradige (>70%ige) asymptomatische (Stadium I) und höhergradige symptomatische Karotisstenosen (Stadium II). Für Patienten mit frischem Hirninfarkt (Stadium III) ist eine Operationsindikation nur ausnahmsweise (bei fehlender Bewusstlosigkeit) gegeben, bei Patienten mit nicht-akutem Infarkt (Stadium IV) muss sich die neurologische Symptomatik weitgehend zurückgebildet haben [DGG 2003].

1.2.3. Perioperative Komplikationen

Hinsichtlich der Indikationsstellung zur operativen Desobliteration der ACI muss betont werden, dass ein möglicher Nutzen der Operation nur vorhanden ist, wenn der Patient durch die Operation selbst keinen Schlaganfall erleidet und die Operation überlebt bzw. keine schwerwiegende lebensbedrohliche Komplikation erleidet, d.h. wenn das perioperative Risiko für Schlaganfall und Tod gering ist.

Es wird allgemein gefordert, dass das perioperative kombinierte Risiko für Schlaganfall und Tod bei der chirurgischen Behandlung einer asymptomatischen Karotisstenose <3% und einer symptomatischen Karotisstenose <6% liegen sollte um den prophylaktischen Wert der Karotis-TEA nicht zu gefährden [Biller 1998, DGG 2003, Chaturvedi 2005].

Das perioperative kombinierte Risiko für Schlaganfall und Tod wird insbesondere vom klinischen Stadium (asymptomatische oder symptomatische Karotisstenose) bestimmt. In einer aktuellen Metaanalyse konnte ein stadienabhängiges Risiko (Schlaganfall /

Tod) von 2,8% für asymptomatische und 5,1% für symptomatische Karotisstenosen ermittelt werden [Bond 2003b]. In einer von 1995 bis 1997 in unserer Klinik durchgeführten prospektiven Studie zur Erfassung des perioperativen Risikos für Schlaganfall/Tod bei jeweils 54 Patienten mit asymptomatischer bzw. symptomatischer Karotisstenose (>60% Lumeneinengung) ergab sich ein Risiko für Schlaganfall / Tod von 5,6% bzw. 11,1% bei asymptomatischen bzw. symptomatischen Patienten [Hartmann 1999]. Diese Komplikationsraten scheinen etwas höher als die von Bond et al. ermittelten [Bond 2003b], entsprechen jedoch unter Berücksichtigung der 95%-Konfidenzintervalle den Werten großer multizentrischer Studien [NASCET 1991, ACAS 1995, ECST 1998, NASCET 1998, Hartmann 1999].

Weitere klinische und morphologische Risikofaktoren für Schlaganfall / Tod sind Ausmaß der präoperativen neurologischen Symptomatik (transiente oder persistente neurologische Defizite), weibliches Geschlecht, Diabetes mellitus, arterieller Hypertonus, pAVK, kontralateraler Karotisverschluss und irreguläre / ulzerierte Plaques [Bond 2003b, Rothwell 2004]. Die Operationstechnik per se (konventionelle TEA oder Eversions-TEA) hat keinen Einfluss auf das perioperative Risiko Schlaganfall / Tod [Cao 2002].

Perioperative Schlaganfälle können intraoperativ aufgrund eines hämodynamischen Defizits („cross-clamp-ischemia“) oder durch Plaque- bzw. Thrombembolien im Rahmen der chirurgischen Manipulation sowie postoperativ durch Thrombose der ACI oder durch eine zerebrale Einblutung im Rahmen einer hypertensiven Entgleisung („postoperatives Hyperperfusionssyndrom“) entstehen [Krul 1989, Riles 1994]. In der NASCET-Studie erlitten in einem Beobachtungszeitraum von 30 Tagen 3,7% der Patienten einen Schlaganfall ohne Behinderung (minor stroke) und 1,8% einen Schlaganfall mit Behinderung (major stroke). 0,6% aller Patienten verstarben infolge des Schlaganfalls [Ferguson 1999].

Das Auftreten postoperativer neuropsychologischer Störungen (kognitive Defizite) wird ebenso mit einer transienten, intraoperativen zerebralen Minderperfusion („cross-clamp-ischemia“ oder Mikrothrombembolie) in Verbindung gebracht - jedoch in geringerem Ausmaß, so dass keine postoperativen neurologischen (sensomotorische) Defizite erkennbar sind - und bei bis zu 28% der Patienten vermutet [Heyer 2002]. Delirante Syndrome sind mit 0,4% selten [Paciaroni 1999].

Häufig treten, entsprechend dem Risikoprofil der Patienten, perioperative kardiozirkulatorische Komplikationen auf. Das perioperative Herzinfarktrisiko beträgt 1%. 1,3% der Patienten weisen pectanginöse Beschwerden und 1,6% Herzrhythmusstörungen auf [Paciaroni 1999]. Postoperative therapiebedürftige Blutdruckschwankungen sind sehr häufig (bei etwa 70% der Patienten), wobei mehr hypertensive Entgleisungen (bei etwa 20% der Patienten) als hypotensive Phasen (bei etwa 5% der Patienten) beobachtet werden [Biller 1998]. Ursächlich wird hierbei die durch die chirurgische Manipulation nahe des Glomus caroticum induzierte Veränderung der Barorezeptorsensitivität diskutiert, wobei v.a. nach Eversions-TEA sehr oft postoperative hypertensive Phasen beobachtet werden [Mehta 2001].

Hypertensive Phasen spielen bei der Genese eines Hyperperfusionssyndroms, das bei 3% der Patienten auftritt, eine wichtige Rolle. Aufgrund der chronischen zerebralen Hypoperfusion bei vorhandener Karotisstenose sind die poststenotischen intrazerebralen Gefäße maximal dilatiert und haben die Fähigkeit zur Autoregulation verloren. Nach operativer Desobliteration und Wiedereröffnung der Karotisstrombahn kann dies zu einem übermäßigen Anstieg des rCBF führen und konsekutiv zu einem zerebralen Ödem oder Einblutung. Häufiges initiales Symptom ist der halbseitige (ipsilaterale) Kopfschmerz [Biller 1998, van Mook 2005].

Weiterhin stellen operationsbedingte transiente Hirnnervenläsionen (N. hypoglossus, N. glossopharyngeus, N. vagus, N. recurrens) bei etwa 9% und Wundhämatome bei etwa 7% der Patienten häufige, jedoch in ihrer Ausprägung geringe Komplikationen dar [Ferguson 1999].

1.3. Anästhesiologische Aspekte bei der Karotis-TEA

1.3.1. Risikoevaluation und Prämedikation

Die Indikation zur Karotis-TEA kann erst nach Beurteilung des individuellen perioperativen Risikos erfolgen [DGG 2003]. Dies unterstreicht den Stellenwert der Anästhesie in der Karotischirurgie, insbesondere vor dem Hintergrund, dass die perioperative Mortalität und Morbidität in der Karotischirurgie wesentlich durch kardiozirkulatorische Komplikationen bestimmt wird [Paciaroni 1999].

Entsprechend der Pathogenese der meisten Karotisstenosen (arteriosklerotische Gefäßstenosen) sind Patienten, die sich einer Karotis-TEA unterziehen häufig

multimorbide Patienten im höheren Lebensalter mit einem generalisierten Gefäßleiden. In Verbindung mit dem spezifischen operativen Eingriff ergibt sich ein verhältnismäßig hohes perioperatives Risiko [Rössel 2008]. Insbesondere Patienten mit anamnestischen Herzinfarkt, Angina pectoris, arteriellen Hypertonus, Diabetes mellitus und pAVK weisen eine erhöhte Inzidenz perioperativer Komplikationen auf [Paciaroni 1999, Bond 2003b, Rothwell 2004]. Dies ist bei der präoperativen Risikoevaluation und Planung des anästhesiologischen Vorgehens zu berücksichtigen. Durch die ASA-Klassifizierung wird das perioperative Risiko im Rahmen der Karotis-TEA nur unzureichend abgebildet [Press 2006].

Eine medikamentöse anxiolytische Prämedikation (z.B. durch kurzwirksame Benzodiazepine wie Midazolam) wird zwar aufgrund der möglicherweise dadurch eingeschränkten neurologischen Beurteilbarkeit kontrovers diskutiert, erscheint jedoch aus kardioprotektiver Sicht sinnvoll und empfehlenswert [Rössel 2008].

1.3.2. Anästhesieverfahren

Ziel des anästhesiologischen Vorgehens ist es, während des operativen Eingriffs eine ausreichende zerebrale und myokardiale Sauerstoffversorgung (Perfusion) zu gewährleisten [Rössel 2008]. Ähnlich wie die Operationstechnik, beeinflusst alleine das Anästhesieverfahren (Loko-Regionalanästhesie oder Allgemeinanästhesie) das kombinierte perioperative Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod nicht [GALA 2008].

Als wesentlicher Vorteil der Loko-Regionalanästhesie wird die einfache und schnelle klinische Beurteilbarkeit der neurologischen Funktionen am wachen Patienten und damit die erleichterte Indikationsstellung zur Shunteinlage während der Operation angesehen [Benjamin 1993, Howell 2007, Rössel 2008]. Allerdings muss hierbei zur Erhaltung der Kooperationsfähigkeit des Patienten auf eine Sedierung weitgehend verzichtet werden. Dies kann zu einem nicht unerheblichen Stress beim Patienten führen. Während Loko-Regionalanästhesie konnten im Vergleich zur Allgemeinanästhesie signifikant höhere Kortisol- und ACTH-Werte im Patientenserum gemessen werden, das auf eine ausgeprägtere operative Stressreaktion schließen lässt und aus kardioprotektiver Sicht nicht ungefährlich erscheint [Marrocco-Trischitta 2004]. Möglicherweise wird unter Loko-Regionalanästhesie aufgrund besserer Erhaltung

zerebrovaskulärer Kompensationsmechanismen die Abklemmphase der ACI besser toleriert [McCleary 2001, McCarthy 2002], wodurch bei diesem Anästhesieverfahren eine Shunteinlage weniger häufig beobachtet wird als bei Eingriffen in Allgemeinanästhesie, das derzeit in der Bundesrepublik Deutschland am häufigsten durchgeführte Anästhesieverfahren zur Karotis-TEA [Rössel 2008].

Als Vorteile der Allgemeinanästhesie gelten die allgemein zerebroprotektiven Effekte vieler Anästhetika (Verbesserung der zerebralen Ischämietoleranz durch Reduktion des zerebralen Metabolismus), die erleichterte Blutdruckmanipulation (induzierte Hypertonie) und die kontrollierte Beatmung (suffiziente Oxygenierung und Ventilation) [McCleary 2001]. Eine perioperative hämodynamische Labilität tritt im Rahmen der Karotis-TEA oft und hierbei in Allgemeinanästhesie häufiger auf [Biller 1998, Rössel 2008] und stellt sowohl für das Gehirn als auch für das Myokard ein Risiko dar. Sind exzessive Steigerungen des Blutdrucks während und nach der Operation ein Risiko hinsichtlich myokardialer Ischämien und zerebraler Blutungen (Hyperperfusionsyndrom), können hypotensive Episoden v.a. eine kritische zerebrale Minderperfusion verursachen. Hinsichtlich des perioperativen hämodynamischen Managements wird daher die Einhaltung individueller Blutdruckgrenzen, orientierend an den präoperativen Werten des Patienten empfohlen [Rössel 2008]. Während der Abklemmung der ACI wird eine durch kurzwirksame Vasopressoren (z.B. Noradrenalin) induzierte moderate Hypertension (+15 - 20% der präoperativen Blutdruckwerte) häufig durchgeführt, um die zerebrale Perfusion in dieser Operationsphase zu optimieren [Boysen 1972, Grubhofer 1999, Howell 2007].

Unter hämodynamischen Gesichtspunkten scheint ein total intravenöses allgemein-anästhesiologisches Narkoseregime (TIVA) bestehend aus Propofol und Remifentanil besonders vorteilhaft und wird in unserer Klinik und auch in der vorliegenden Studie angewendet. Im Vergleich zu einem Narkoseregime aus volatilen Anästhetika und bolusweiser Applikation länger wirksamer Opioiden zeigen sich unter Remifentanil / Propofol eine bessere hämodynamische Stabilität und weniger myokardiale Ischämien während der Karotis-TEA [Jellish 2003, Godet 2004]. Weiterhin ist unter Remifentanil / Propofol die zerebrovaskuläre Autoregulation nahezu unbeeinträchtigt [Engelhard 2001] und dem Propofol werden neuroprotektive

Eigenschaften im Rahmen einer kritischen zerebralen Minderperfusion zugesprochen [Engelhard 2004].

Hinsichtlich der kontrollierten Beatmung wird die Aufrechterhaltung einer Normokapnie und einer Normoxämie empfohlen. Eine Hyperkapnie verursacht zwar eine durch die generalisierte zerebrale Vasodilatation Zunahme der zerebralen Durchblutung, jedoch kommt es zu einer Umverteilung des Blutes von ischämisch geschädigten Hirnarealen hin zu CO₂ reagiblen, intakten Arealen (Steal-Phänomen) und damit zur Abnahme der Perfusion im ohnehin schon ischämischen Gebiet. Die Hyperkapnie führt zu einer Verbesserung der Perfusion in ischämischen Arealen, jedoch führt die Linksverschiebung der Sauerstoffbindungskurve zu einer verringerten Sauerstoffabgabe an das Hirngewebe [Rössel 2008].

Als Nachteile eines allgemeinanästhesiologischen Vorgehens werden die Notwendigkeit eines intraoperativen technischen Neuromonitorings sowie die erst nach Beendigung der Narkose mögliche, endgültige neurologische Erfolgskontrolle betrachtet. Daher sollten kurzwirksame Narkotika verwendet werden, um eine schnelle Anästhesieausleitung zu ermöglichen [McCleary 2001, Rössel 2008]. Dies gilt insbesondere bei Patienten mit bereits präoperativ eingeschränkter kognitiver Leistungsfähigkeit, wie es auch bei Patienten mit manifester Karotisstenose beobachtet werden kann [Verbourgh 2004]. Nach Karotis-TEA mit einer TIVA aus Remifentanil/Propofol ist die Aufwachzeit besonders kurz und der präoperative kognitive Status wird besonders schnell wiedererlangt [Larsen 2000, Kostopanagiotou 2005].

1.3.3. Postoperative Überwachung

Da die möglicherweise lebensbedrohlichen Komplikationen (Schlaganfall, Myokardinfarkt, hämodynamische Instabilität) gehäuft innerhalb der ersten 24 Stunden postoperativ auftreten, ist für diese Zeit eine engmaschige hämodynamische und neurologische Überwachung auf einer dafür eingerichteten Abteilung (Wachstation) notwendig [Sheehan 2001].

Postoperative Schmerzen sind nach Karotis-TEA gering und selbst nach Allgemeinanästhesie mit ultrakurzwirksamen Opioiden (Remifentanil) sind

Wundschmerzen suffizient mit Nichtopioidanalgetika (z.B. Metamizol) beherrschbar [Kostopanagiotou 2005].

1.3.4. Intraoperatives Neuromonitoring

Aufgrund der geringen Ischämietoleranz des zentralen Nervensystems (ZNS) sind neurologische Ausfälle gefürchtete Komplikationen nach operativen Eingriffen an der extrakraniellen ACI. Die operationstechnisch unvermeidbare temporäre Abklemmung der ACI [Debus 2004] kann v.a. bei unzureichender Kollateralversorgung zu einer kritischen zerebralen Minderperfusion („cross-clamp ischemia“) und damit zu einem intraoperativen ischämischen Insult führen [Krul 1989, Riles 1994]. Da die Suffizienz der Kollateralzirkulation präoperativ nicht sicher bestimmt werden kann [Marshall 2004, Florence 2004], ist es unabdingbar, eine drohende Hirnischämie intraoperativ frühzeitig zu erkennen, um hirnpotektive Maßnahmen, wie die Einlage eines intraluminalen Shunts, durchzuführen [Dinkel 1994a]. Bei Eingriffen in Loko-Regionalanästhesie kann der neurologische Status des wachen Patienten unmittelbar durch verbale Kommunikation, Händedruck oder Sensibilitätstestung der kontralateralen Extremität beurteilt werden. Da auf die Zwischenschaltung eines technischen Untersuchungsverfahrens verzichtet werden kann, wird dieses Monitoring als störungsfrei angesehen [Benjamin 1993, Rössel 2008]. Wird der operative Eingriff in Allgemeinanästhesie durchgeführt, bieten sich verschiedene invasive und nichtinvasive Techniken zum intraoperativen Neuromonitoring an. Verfahren, die in der Karotischirurgie angewendet werden, sind Verfahren zur Überwachung der zentralnervösen Funktion (Somatosensorisch evozierte Potentiale, Elektroenzephalographie), der zerebralen Hämodynamik (Transkraniale Dopplersonographie, Karotisstumpfdruck) und der zerebralen Oxygenierung (Jugularvenöse Sauerstoffsättigung, Nahinfrarotspektroskopie, Transkonjunktivale Sauerstoffspannung) [Dinkel 1994a, Detsch 1997, Bardenheuer 1997]. Welches Neuromonitoringverfahren zu einer Verbesserung des neurologischen (auch des neuropsychologischen) Outcome führt, ist nicht abschließend geklärt [Bond 2003a]. Allgemeine Anforderungen an ein solches Verfahren sind eine hohe Sensitivität, d.h. möglichst alle Patienten, die aufgrund ungenügender Kollateralzirkulation das Abklemmen der ACI nicht tolerieren und von protektiven Maßnahmen profitieren, sollten identifiziert werden. Außerdem sollte das Verfahren eine hohe Spezifität aufweisen, d.h.

alle Patienten mit einer ausreichenden Kollatereralperfusion erkennen, um unnötige Anwendungen ischämiepräventiver Maßnahmen zu verhindern. Weiterhin sollte die funktionelle Integrität zentralnervösen Gewebes rasch, nichtinvasiv, kontinuierlich bei geringer Artefaktanfälligkeit detektiert werden. Die Anwendung des Verfahrens sollte unkompliziert und die Interpretation der Messungen (Messwerte) in der klinischen Routine einfach möglich sein [Dinkel 1994a, Bardenheuer 1997, Rössel 2008].

In der Karotischirurgie werden allgemein bevorzugt neuroelektrophysiologische Monitoringverfahren angewendet (Elektroenzephalographie, Somatosensorisch evozierte Potentiale) [Bond 2003a], wobei in der Bundesrepublik Deutschland die Anwendung somatosensorisch evozierter Potentiale im Vordergrund steht [Thiel 2001]. Grundlagen dieser Verfahren ist, dass eine Minderperfusion neuronaler Strukturen zuerst zum elektrophysiologisch messbaren Erliegen des Funktionsstoffwechsels („electric failure“) - und erst zeitlich verzögert - zu einem morphologischen Neuronenschaden („membrane failure“) durch Störung des Erhaltungsstoffwechsels der Nervenzellen bei Unterschreitung einer kritischen Schwelle des zerebralen Blutflusses führt [Detsch 1997].

1.4. Medianus-SSEP in der Karotischirurgie

Die intraoperative Ableitung von somatosensorisch evozierten Potentialen (SSEP) nach Stimulation des N. medianus (Medianus-SSEP) bei Karotis-TEA in Allgemeinanästhesie hat einen gesicherten Stellenwert in der perioperativen Diagnostik ischämisch bedingter, zentralnervöser Funktionsstörungen und ist ein zuverlässiger Indikator für die Anwendung hirnpotektiver Maßnahmen, wie die Anwendung eines intraluminären Shunts [Dinkel 1991, Dinkel 1994a]. In der Bundesrepublik Deutschland ist die Ableitung von Medianus-SSEP die im Rahmen der Karotischirurgie am häufigsten angewandte Methode des intraoperativen Neuromonitorings [Thiel 2001].

1.4.1. Technik und Auswertung des Medianus-SSEP

SSEP sind reizinduzierte und -korrelierte elektrophysiologische Antworten (Reaktionspotentiale) des afferenten peripheren und zentralen Nervensystems nach elektrischer Stimulation von peripheren (gemischten) Nerven wie des N. medianus. Sie dienen zur Prüfung des peripheren, spinalen, thalamokortikalen und kortikalen

somatosensorischen Nervensystems auf funktionelle Integrität [Stöhr 1988, Yamada 2004, López 2004].

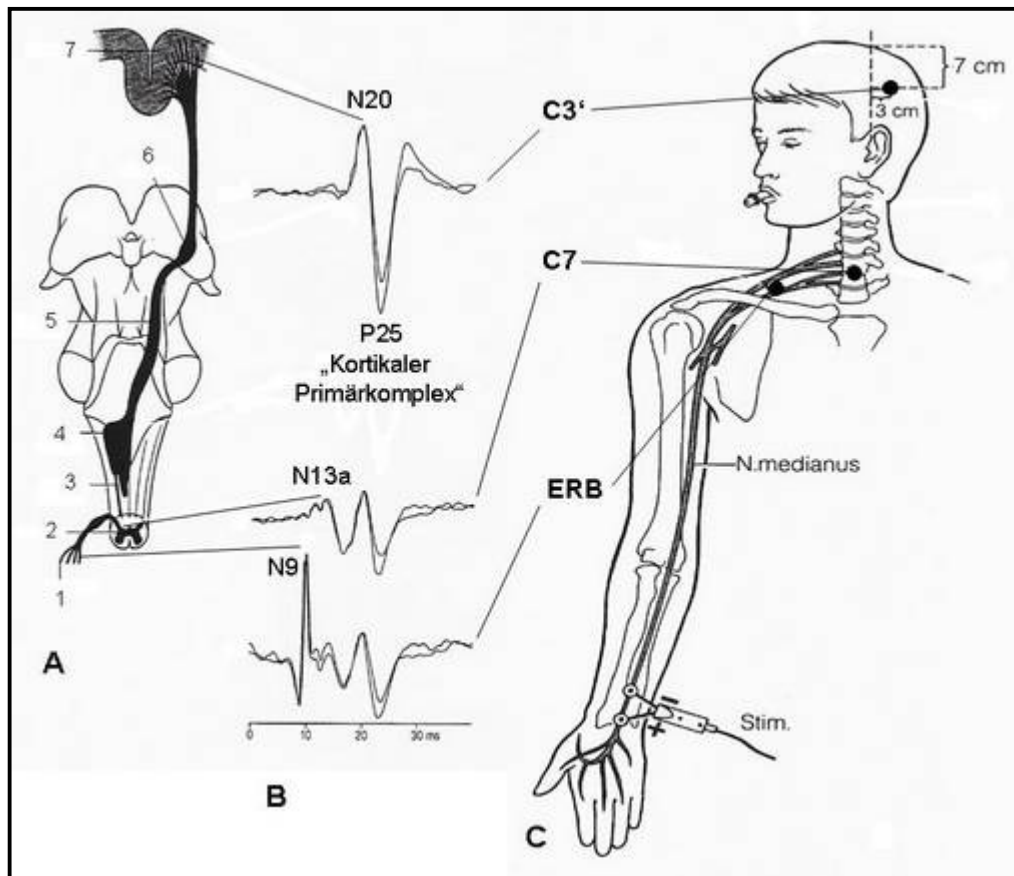


Abbildung 4: Medianus-SSEP: Potentialgeneratoren (A), graphische Darstellung der abgeleiteten Potentiale (B) und Ableitorte (C) (modifiziert nach Stöhr M, et al. *Evozierte Potentiale*. 3. Aufl., Springer-Verlag, 1996: S. 38, 63): Nach elektrischer Stimulation des N. medianus am Handgelenk erfolgt die Ableitung der SSEP am Erschen Punkt „*ERB*“ (N9-Potential, generiert im Armplexus), über dem Dornfortsatz C7 „*C7*“ (N13a-Potential, generiert im Hinterhornstrang) und über dem sensorischen Kortex „*C3*“ (N20/P25-Potential = „Kortikaler Primärkomplex“, generiert im sensorischen Kortex).

(1: Plexus brachialis, 2: Hinterhorn des Rückenmarks, 3: Fasciculus cuneatus, 4: Nucleus cuneatus, 5: Lemniscus medialis, 6: Thalamus, 7: sensorischer Kortex)

Die elektrische Stimulation des N. medianus am Handgelenk führt zu einer synchronisierten Depolarisation der sensorischen (und motorischen) Nervenfasern. Es folgt die Weiterleitung der Reizantwort über den Plexus brachialis in das ipsilaterale Hinterhorn des Rückenmarks, das somato-lemniskale System im Fasciculus cuneatus in die Hinterstrangkerne der kaudalen Medulla oblongata (Hirnstamm). Im Nucleus cuneatus erfolgt die synaptische Umschaltung auf den Lemniscus medialis der kontralateralen Seite (2.Neuron), in den ventrobasalen Kernen des Thalamus die synaptische Umschaltung auf das thalamocorticale System (3.Neuron) und die

entsprechenden Projektionsbahnen, die streng somatotop auf den Gyrus postcentralis projiziert werden (primärer sensorischer Kortex, Gyrus postzentralis) (siehe Abbildung 4-A). Die Weiterverarbeitung erfolgt vorwiegend in den parietalen Assoziationsfeldern [Stöhr 1988, Lee 1998].

Aufgrund der geringen Amplituden der kortikalen Reaktionspotentiale (0,5 - 10 μV) werden diese von der spontanen bioelektrischen Hirnaktivität (EEG: 20 - 100 μV) maskiert. Daher sind eine triggersynchrone Registrierungstechnik sowie elektronische Summations- und Mittelungsverfahren notwendig, um die evozierten Reaktionspotentiale aus der spontanen Hirnaktivität herauszufiltern. Hierbei werden die Potentiale nach Filterung und Verstärkung triggersynchron registriert und eine additive Mittelung durchgeführt (Fast-Fourier-Analyse). Mit zunehmender Zahl der gemittelten und summierten Reaktionspotentiale wird das zeitkonstante Signal (SSEP-Komponente) deutlich, während die zeitlich inkonstant auftretenden elektrischen Hintergrundaktivitäten (EEG) ausgelöscht werden. Das resultierende abgeleitete somatosensorisch evozierte Potential stellt ein Spannungspotential dar, charakterisiert durch die Latenz post stimulus (in ms) sowie die Amplitude (in μV) [Stöhr 1988].

Für die praktische Durchführung und Auswertung von Medianus-SSEP existieren Leitlinien internationaler Fachgesellschaften [Guérit 1999, AAEM 1999, Toleikis 2005, Epstein 2006, Cruccu 2008] die in unserer Klinik, wie auch in der vorliegenden Studie, umgesetzt wurden.

Die elektrische Stimulation des N. medianus erfolgt über bipolare Oberflächen- oder Nadelelektroden (Kathode proximal, Hautwiderstand $<5\text{ k}\Omega$) am Handgelenk zwischen den Sehnen des M. palmaris longus und M. flexor carpi radialis, etwa 2 - 4 cm proximal des Handgelenks. Die Reizung besteht aus elektrischen Gleichstrom-Rechteckimpulsen von 0,1 - 0,2 ms Dauer und einer Frequenz von 3 - 5 Hz. Die Reizintensität liegt 3 - 4 mA über der motorischen Schwelle (sichtbare Adduktion des Daumens / Zuckung des Musculus adductor pollicis), um sicher eine synchrone Depolarisation aller sensiblen Fasern des gemischten Nerven zu gewährleisten [Guérit 1999, AAEM 1999, Toleikis 2005, Epstein 2006, Cruccu 2008].

Die Ableitung der SSEP erfolgt (mittels Oberflächen- oder Nadelelektroden) standardisiert am Erbschen Punkt (Supraklavikulargrube), über dem Dornfortsatz C7

(Vertebra prominens) und kortikal bei C3' bzw. C4' (d.h. zwischen C3 und P3 bzw. C4 und P4, gemäß dem internationalen 10-20-Systems der Platzierung von EEG-Elektroden [Jasper 1958]) (siehe Abbildung 4-C). Die Referenzelektrode wird an der Stirn (Fpz) platziert. Der Signaldurchlauf wird somit in verschiedenen Ebenen (peripheres und zentrales Nervensystem) registriert, um potentielle Alterationen lokalisieren und definieren zu können. Die registrierten Potentiale werden nach ihrer Polarität (N = negative Amplitude, P = positive Amplitude, wobei wie beim konventionellen EEG die Polarität invertiert ist, d.h. einer positiven Auslenkung entspricht ein negatives Potential) und Latenz post stimuli (Zahlenangabe entspricht der in einem Normalkollektiv als typisch ermittelte Latenz in ms) benannt: N9, N13a, N20, P25 (siehe Abbildung 4-B). Die Amplituden N9 und N13a werden als Peak-to-Baseline-Amplituden, N20 und P25 als Peak-to-Peak-Amplituden (N20/P20-Amplitude) angegeben. SSEP-Komponenten, die bis zum primären sensorischen Kortex abgeleitet werden, bezeichnet man als "frühe SSEP-Komponenten" (short latency SSEP, Latenz <30 ms). SSEP-Komponenten, abgeleitet aus den nachfolgenden parietalen Assoziationsfeldern, sind mittlere (intermediate latency SSEP, Latenz 30 - 75 ms) oder späte SSEP-Komponenten (long latency SSEP, Latenz >75 ms) [Guérit 1999, AAEM 1999, Toleikis 2005, Epstein 2006, Cruccu 2008].

Das in der Supraklavikulargrube (2 cm oberhalb der Klavikula in der Medioklavikularlinie) triphasische Potential N9 hat seinen Ursprung im (distalen) Armplexus. Die absolute Amplitudenhöhe und die Latenz des negativen Hauptgipfels sind interindividuell sehr schwankend [Stöhr 1988, Lee 1998]. Das Potential N9 bietet keine Aussage über die Integrität des zentralen Nervensystems, sondern dient beim intraoperativen Monitoring als technische Rückversicherung (ausreichende Stimulation und Synchronizität) zur Vermeidung von Fehlinterpretationen bei artifiziellen kortikalen Amplitudenalterationen (z.B. durch Stimulatordefekt, Elektodenlösung, etc.) [Toleikis 2005]. Das über dem Dornfortsatz C7 abgeleitete Potential N13a hat seinen Ursprung im Hinterhornstrang und reflektiert hauptsächlich die postsynaptische Aktivität im Halsmark (Medulla oblongata) [Lee 1998].

Für die neurophysiologische Überwachung der zerebralen Perfusion in der Karotischirurgie sind die Ableitung der SSEP über dem primären sensorischen Kortex maßgeblich. Das über der kontralateralen sensiblen Hirnrinde (C3' und C4') abgeleitete

Potential ist biphasisch (N20 und P25). Der negativen Komponente N20 folgt ein positiver Gipfel P25. N20/P25 werden als kortikaler Primärkomplex zusammengefasst (Peak-to-Peak-Amplitude) und haben ihren Ursprung wahrscheinlich in Brodman-Area 1 und 3b des sensiblen Kortex [Stöhr 1988, Allison 1991].

Die zentrale Überleitungszeit (CCT, central conduction time) berechnet sich aus der Differenz der N20- und N13a-Latenz und beschreibt somit die Dauer der Reizleitung von Halsmark bis zum primären sensorischen Kortex. Eine Zunahme der CCT weist somit auf eine Schädigung im Bereich zwischen Halsmark und Kortex hin, und kann daher auch zum zerebralen Ischämie-Monitoring herangezogen werden [Guérit 1999, AAEM 1999, Toleikis 2005, Epstein 2006, Cruccu 2008].

Limitierend hinsichtlich der Ableitung von SSEP im Rahmen des zentralnervösen Monitorings ist, dass hiermit zwar ischämische Ereignisse unmittelbar in der Ableitregion erkannt werden können, jedoch nicht in abgelegenen Hirnarealen. Somit wird das ZNS mittels Medianus-SSEP nicht global überwacht [Dinkel 1994b, Toleikis 2005].

1.4.2. Pathophysiologische Grundlagen der SSEP-Alterationen

Pathophysiologische Grundlage für Alterationen der abgeleiteten SSEP ist ein perfusions- bzw. substratabhängiger Funktionszustand des (zentralen) Nervengewebes. Kommt es zu einer Minderung der Perfusion, tritt eine progrediente Reduktion der neuronalen Funktionsfähigkeit ein. Die Nervenleitgeschwindigkeit und die Anzahl der rekrutierbaren Axone und Dendriten (Nervenfasern) nimmt ab. Im SSEP zeigt sich die verringerte Nervenleitgeschwindigkeit als Latenzzunahme am Ableitungsort und die rückläufige Rekrutierbarkeit von Nervenfasern vermindert über einen reduzierten „elektrischen Volumeneffekt“ die Amplitudenhöhe [Prior 1985, Ropper 1986, Florence 2004].

Grundlegend konnte die Assoziation von SSEP-Alterationen und veränderter zerebraler Perfusion durch tierexperimentelle Untersuchungen an Primaten erkannt werden [Branston 1974, Astrup 1977]. Mit der Drosselung des Blutstroms in der A. cerebri media durch zunehmende Komprimierung der Halsschlagader zeigte sich (ab einem rCBF von etwa 20 ml/min/100g) eine progrediente Amplitudenreduktion des kortikalen

Primärkomplexes. Bei einem rCBF von 14 ml/min/100g war eine 50%ige Amplitudenreduktion und bei einem rCBF unter 12 ml/min/100g ein kompletter Potentialverlust des Primärkomplexes („flattening“) erkennbar. Bei dieser kritischen Minderdurchblutung ist zwar die synaptische Übertragung des evozierten elektrischen Reizes aufgehoben („electric failure“), die Nervenzellen sind aber strukturell noch intakt, so dass der Funktionsverlust reversibel ist. Erst bei einem rCBF von unter 10 ml/min/100g führt die Freisetzung intrazellulären Kaliums zum Zusammenbruch des Membranpotentials und schließlich zum irreversiblen Zelluntergang („membrane failure“) [Prior 1985, Ropper 1986]. Somit besteht die Möglichkeit mittels der Ableitung (kortikaler) SSEP kritische zerebrale Minderperfusionen zu erkennen, um rechtzeitig hirntoprotektive Maßnahmen anzuwenden, die einen irreversiblen zerebralen Zelluntergang (Hirnfarkt) verhindern [López 2004, Florence 2004].

Abzugrenzen von derartigen ischämiebedingten SSEP-Alterationen sind Artefakte durch intraoperative Störfaktoren. Die intraoperative Ableitung und Auswertung von SSEP ist mit einigen Schwierigkeiten behaftet, da verschiedene störende Faktoren technischer, pharmakologischer und physiologischer Art die Reizantworten (SSEP) beeinflussen können [Grundy 1982, Sloan 1998, Banoub 2003, Toleikis 2005].

Als technische Störfaktoren sind v.a. elektromagnetische Störsignale durch Wechselströme technischer Geräte (z. B. elektrische Infusionspumpen, Elektrokauter, etc.) bekannt, die zu SSEP-Alterationen führen oder die Ableitung von SSEP gänzlich unmöglich machen können [Schwarz 1989]. Daher sollten im Operationssaal nur solche SSEP-Alterationen als signifikant angesehen werden, die in mehr als zwei aufeinanderfolgenden Messungen gleichartig auftreten [Gigli 1987, Wiedemayer 2002, Nuwer 1993, Wöber 1998, AAEM 1999, Guérit 1999, Toleikis 2005, Cruccu 2008].

Wesentlich werden SSEP durch Anästhetika im Sinne einer dosisabhängigen Reduktion der Amplituden und Zunahme der Latenzen beeinflusst. Die Einflüsse sind am ausgeprägtesten bei kortikalen und weniger bei spinalen SSEP-Komponenten erkennbar, wobei jedoch interindividuell deutliche Unterschiede bestehen. Weiterhin zeigen volatile Hypnotika und Lachgas stärkere depressive Effekte auf kortikale SSEP als intravenöse Hypnotika [Sloan 1998, Banoub 2003, Toleikis 2005]. Insbesondere für Propofol sind nur geringe Auswirkungen auf kortikale SSEP beschrieben [Taniguchi 1992, Boisseau 2002] oder sogar verbesserte Ableitbedingungen (besserer Erhalt und geringere Variabilität der Amplituden) beobachtet worden [Liu 2005]. Opiode zeigen

selbst in hohen Dosierungen nur geringe Auswirkungen auf SSEP. Für Remifentanil konnte ähnlich wie für Propofol nicht nur eine geringe Depression der Amplituden sondern auch eine verminderte Variabilität gezeigt werden [Samra 2001]. Somit kann als optimales Narkoseregime bei der intraoperativen Anwendung von SSEP die Kombination von Propofol und Remifentanil angesehen werden [Banoub 2003]. Zur Verlaufskontrolle der SSEP sollten sowohl die Ausgangsmessungen als auch alle folgenden Messungen bei konstanter Anästhetikadosierung erfolgen, um verlässliche Aussagen über signifikante (d.h. ischämiebedingte) SSEP-Alterationen treffen zu können [Sloan 1998, Toleikis 2005].

Veränderungen des arteriellen Blutdrucks können über eine konsekutive Veränderung der zerebralen Perfusion zwar zu SSEP-Alterationen führen, und Verlaufsuntersuchungen sollten daher unter konstanten Blutdruckbedingungen erfolgen, jedoch werden kortikale SSEP bis zu einem systolischen arteriellen Blutdruck von 80mmHg nur minimal alteriert [Toleikis 2005].

Weiterhin ist die natürliche, spontane Variabilität kortikaler SSEP-Komponenten unter operativen Bedingungen zu berücksichtigen. Es ist mit Schwankungen der N20/P25-Amplitudenhöhe um $\pm 15 - 20\%$ zu rechnen [DeLisa 1987, Pedrini 1998, AAEM 1999].

1.4.3. Wertung von Interventionsgrenzen bei Medianus-SSEP-Alterationen

Eine größere Anzahl klinischer Studien hat die intraoperative Anwendung von Medianus-SSEP in der Karotischirurgie untersucht [Fisher 1995, Wöber 1998, Florence 2004]. Das Ergebnis einer eigenen durchgeführten systematischen Literaturrecherche befindet sich als tabellarische Literaturübersicht im Anhang (Abschnitt D, Tabelle 12).

Es wird kontrovers diskutiert, welche SSEP-Parameter und vor allem welche Schwellenwerte geeignet sind, eine drohende Hirnischämie frühzeitig intraoperativ zu erkennen, um zeitnah hirnprotektive Maßnahmen (Shunteinlage) einzuleiten [Grundy 1982, Fisher 1995, Guérit 1997, Wöber 1998, Florence 2004]. Wie aus der Literaturübersicht ersichtlich, ist eine Reduktion der Amplitude des N20/P25-Komplexes (kortikaler Primärkomplex) um mindestens 50% bezüglich der Ausgangsmessungen vor Abklemmung der ACI das am häufigsten angewandte Kriterium zur Prädiktion neuer postoperativer, neurologischer Defizite bzw. der am häufigsten angewandte Schwellenwert hinsichtlich der Anwendung eines intraluminalen Shunts.

Latenzzunahmen der CCT werden zwar von einigen Studien berücksichtigt, gelten jedoch als Indikator für eine Ischämie der N20/P25-Amplitude deutlich unterlegen [Grundy 1982, Sloan 1996]. Eine Reduktion der N20/P25-Amplitude um mindestens 50% nach Abklemmung der ACI zeigt in den meisten Studien ein hohes Maß an Spezifität (81 - 100%) hinsichtlich der Prädiktion postoperativer neurologischer Defizite als Ausdruck einer intraoperativen zerebralen Ischämie. Die Sensitivität weist mit 20 - 100% eine größere Variation auf und liegt durchschnittlich niedriger. Hierfür werden v.a. methodische Schwächen des SSEP-Monitorings verantwortlich gemacht [Florence 2004].

Vor diesem Hintergrund gelten derzeit Amplitudenreduktionen des N20/P25-Komplexes von über 50% nach Abklemmung der ACI als eine Indikation zur Einlage eines temporären Shunts zwischen A. carotis communis und ACI [AAEM 1999, Guérit 1999, López 2004, Toleikis 2005, Cruccu 2008].

Allerdings ergeben sich aus neueren experimentellen Untersuchungen am Menschen [Marshall 1999, Marshall 2001] als auch aus klinischen Studien [Guérit 1997, Witdoeck 1997, Erasmi 1997, Linstedt 1998, Hansen 2000, Sbarigia 2001, Manninen 2001, Mussack 2002, Manninen 2004, Schneemilch 2007, Moritz 2007, Uno 2007, Fielmuth 2008] Hinweise dafür, dass (intraoperative) kritische zerebrale Minderperfusionen bereits bei Amplitudenreduktionen von weniger als 50% bezüglich der Ausgangsmessungen auftreten können und die bisherige Interventionsgrenze (N20/P25-Amplitudenreduktion >50%) wird aktuell in Frage gestellt [Florence 2004, Rössel 2008].

In diesem Zusammenhang ist das Auftreten postoperativer kognitiver Störungen, die als sensitivere Indikatoren für eine intraoperative zerebrale Minderperfusion gelten, als Korrelat neurologischer (sensomotorischer) Defizite [Morawetz 1984, Blume 1986, Kearse 1992, Lazar 1996, Ogasawara 2006] und deren Assoziation mit intraoperativen SSEP-Alterationen (N20/P25-Amplitudenreduktionen) nicht untersucht und Gegenstand der vorliegenden Studie.

Lediglich in zwei klinischen Studien [Brinkman 1984, Cushman 1984] wurden Assoziationen zwischen SSEP-Schwellenwerten (N20/P25-Amplitudenreduktion) und postoperativen kognitiven Defiziten untersucht. Brinkman et al. konnten bei symptomatischen Patienten mit beidseitiger hochgradiger Karotisstenose und einer

Reduktion der Amplitude des N20/P25-Komplexes um mehr als 50% nach Abklemmung der ACI eine Woche nach der Operation ein neuropsychologisches Defizit feststellen [Brinkman 1984]. In der Untersuchung von Cushman et al. konnte diese Beobachtung bei einer größeren Zahl von symptomatischen Patienten bestätigt werden [Cushman 1984].

1.5. Perioperative Testung kognitiver Funktionen in der Karotischirurgie

1.5.1. Allgemeine Aspekte der perioperativen neuropsychologischen Testung

Die kognitive Leistung des Menschen setzt sich aus verschiedenen Funktionen zusammen, wie Aufmerksamkeit / Konzentration, Gedächtnis / Lernen, sprachliche Leistungen, feinmotorische Funktionen, Reaktionsfähigkeit, visuell-räumliche (visuospatiale) Funktionen / Orientierung, exekutive Funktionen (Planen, Problemlösen, Urteilen). Eine Globalvariable ist die Intelligenz. Zur Erfassung und Beurteilung der kognitiven Leistung existieren für jede dieser Funktionen eine Vielzahl von neuropsychologischen Tests (bzw. Testbatterien). Mit diesen ist es möglich, das Vorliegen auch leichter kognitiver Störungen nachzuweisen, wobei grundsätzlich testpsychologische Untersuchungen mit standardisierten Tests durchgeführt werden sollten und die unkritische Anwendung bereits erstellter Testbatterien nicht empfohlen wird [Levin 1994, Stump 1995].

Die „American Academy of Neurology“ empfiehlt generell die Auswahl der Tests der klinischen Fragestellung und dem Zustand des Patienten anzupassen. Vor allem demente Patienten oder solche in der akuten Phase eines Insults oder Traumas sollten mit besonders kurzen Aufgaben getestet werden [AAN 1996]. Durch kurze Untertests innerhalb einer Testbatterie können die Konzentrationsanforderungen gering gehalten werden [Reischies 1987].

Für das perioperative Setting wird allgemein eine Testbatterie gefordert, deren Durchführung nicht länger als 50 - 60 Minuten erfordert, um die Kooperation des Patienten und damit die Validität der erhobenen Daten nicht zu beeinträchtigen [Stump 1995]. Hinsichtlich einer frühen postoperativen Testung muss ein adäquates zeitliches Intervall zur Operation bestehen, damit Anästhetikaeffekte, Müdigkeit oder Schmerz das Testergebnis nicht verfälschen. Eine weitere follow-up Testung wird 1 - 3 Monate nach der Operation empfohlen [Stump 1995, Rasmussen 2001].

Durch Wiederholungstestungen in zeitlichen Abständen lassen sich Informationen über die Veränderung der kognitiven Leistungsfähigkeit gewinnen, wobei betont wird, dass für eine solche Beurteilung eine präoperative Testung als Referenz unentbehrlich ist [Rundshagen 2008].

Für wiederholte neuropsychologische Testungen sind jedoch Trainingseffekte zu berücksichtigen, die eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit vortäuschen können [Rasmussen 2001, Rundshagen 2008]. Daher werden Kontrollgruppen gefordert, zumal verminderte Trainingseffekte in der Experimentalgruppe, die Ausdruck einer subtilen kognitiven Leistungsminderung darstellen können, nur im Vergleich mit einem Kontrollkollektiv ersichtlich werden [Caza 2008].

Weiterhin werden neuropsychologische Testergebnisse generell vor allem vom Lebensalter, Bildungsgrad und Geschlecht der Patienten beeinflusst [AAN 1996].

Für kardiochirurgische Patienten konnte zur Erfassung postoperativer kognitiver Defizite (v.a. verursacht durch perioperative embolische Schlaganfälle) ein Konsensus hinsichtlich der anzuwendenden Tests formuliert werden. Dabei wurde auch die Notwendigkeit einer präoperativen Testung als Ausgangswert, einer follow-up Untersuchung nach mindestens drei Monaten sowie ein konstantes Setting und der Vergleich mit einer (nicht näher spezifizierten) Kontrollgruppe betont [Murkin 1995]. Für die perioperative neuropsychologische Untersuchung bei Karotis-TEA existiert bisher kein solcher Konsensus, hierbei sollten jedoch „spezifische“ postoperative kognitive Störungen aufgrund intraoperativer zerebraler Minderperfusion („clamping ischemia“) von „unspezifischen“ (multifaktoriell bedingten) postoperativen kognitiven Defiziten unterschieden werden. Demnach ist bei neuropsychologischen Untersuchungen an Patienten, die sich einer Karotis-TEA unterziehen, eine operative (nicht Karotis-TEA) Kontrollgruppe gefordert [Asken 1977, Vanninen 1996, Irvine 1998, Lunn 1999, Bossema 2005a, Bossema 2005b, Berman 2007].

1.5.2. Kognitive Störungen nach operativen Eingriffen (POCD)

Störungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach operativen Eingriffen („postoperative cognitive dysfunction“, POCD) zeichnen sich durch frühe (Stunden bis Tage nach der Operation) und auch längerfristige (Wochen bis Monate nach der Operation) Aufmerksamkeits-, Konzentrations-, Gedächtnis- und Lernstörungen aus. Im Gegensatz

zum postoperativen Delir liegen Bewusstseinsstörungen bzw. Wahrnehmungsstörungen nicht vor [Gallinat 1999, Engelhard 2005, Rundshagen 2008].

Die Angaben zur Inzidenz postoperativer kognitiver Störungen variieren in der Literatur z. T. erheblich, vorwiegend bedingt durch methodische Schwächen der publizierten Studien, wie das Fehlen einer adäquaten Kontrollgruppe oder präoperativen „Referenztestung“, Verwendung unterschiedlichster neuropsychologischer Testinstrumente oder verschiedener statistischer Analysen und Schwellenwerte zur Detektion eines POCD [Rasmussen 2004, Lewis 2004].

Als Anhaltswerte können jedoch die Ergebnisse großer internationaler Multicenter-Studien der ISPOCD-Gruppe (International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction) herangezogen werden. Nach großen, nicht-kardiochirurgischen, operativen Eingriffen („major-surgery“) in Allgemeinanästhesie zeigen nach der ersten postoperativen Woche (7. postoperativer Tag) 25,8% der über 60-jährigen Patienten und 19,2% der 40 - 60-jährigen Patienten eine postoperative kognitive Störung. Nach drei Monaten sind noch bei 9,9% bzw. 6,2% der Patienten solche Störungen nachweisbar. Nach kleinen, nicht-kardiochirurgischen, operativen Eingriffen („minor-surgery“) in Allgemeinanästhesie beträgt die Inzidenz postoperativer kognitiver Störungen bei über 60-jährigen Patienten nach der ersten postoperativen Woche (7. postoperativer Tag) 6,8% und nach drei Monaten noch 6,6%, vorwiegend bei Patienten jenseits des 70. Lebensjahres. Postoperative kognitive Defizite sind in der Regel transient und reversibel, können jedoch bei älteren Patienten in seltenen Fällen (1% der Betroffenen) noch nach Jahren nachweisbar sein [Silverstein 2007a, Newman 2007].

Die Ätiologie postoperativer kognitiver Störungen ist vermutlich multifaktoriell und nicht abschließend geklärt [Engelhard 2005, Silverstein 2007a, Rundshagen 2008]. Das allgemeinanästhesiologische Vorgehen bzw. die Anästhetikawahl scheinen keinen Einfluss auf die Inzidenz postoperativer kognitiver Störungen zu haben, daher existieren auch keine speziellen Empfehlungen zur Narkoseform hinsichtlich der Vermeidung eines POCD [Bryson 2006]. Allgemein wird jedoch die Verwendung von Anästhetika mit kurzer Halbwertszeit wie Propofol und Remifentanil zur schnellen Erholung der kognitiven Leistungsfähigkeit empfohlen [Verborgh 2004, Rundshagen 2008]. Eine anxiolytische Prämedikation mit kurzwirksamen Benzodiazepinen zeigt keinen Einfluss auf die Entstehung eines POCD [Rasmussen 1999, Fredmann 1999].

Als Risikofaktoren für das Auftreten eines POCD werden neben der Art und Dauer des operativen Eingriffs v.a. ein höheres Lebensalter, Multimorbidität, ein niedriger Bildungsgrad [Engelhard 2005, Newman 2007, Rundshagen 2008, Caza 2008], sowie ein anamnestischer Schlaganfall [Monk 2008] und bereits präoperativ bestehende kognitive Defizite genannt [Ancelin 2001, Silverstein 2007b].

1.5.3. Präoperative kognitive Veränderungen bei Patienten mit Karotisstenose

Große epidemiologische Studien konnten eine Assoziation von Karotisstenosen und dem Auftreten kognitiver Defizite sowohl in Bevölkerungsanteilen mittleren Alters (45 - 64 Jahre) als auch höheren Alters (59 - 71 Jahre) erkennen [Auperin 1996, Cerhan 1998].

Als Ursachen für kognitive Defizite bei Patienten mit manifester Karotisstenose werden rezidivierende Mikrothrombembolien, stille lakunäre Infarkte („minor stroke“) oder eine chronische zerebrale Hypoperfusion beschrieben [Klijn 1997, Meyer 2000]. Das Ausmaß der kognitiven Leistungseinschränkung scheint mit dem zunehmenden Stenosegrad der ACI [Mathiesen 2004, Johnston 2004] und dem Ausmaß der neurologischen Symptomatik [Lind 1993] zu korrelieren.

Wie in den systematischen Übersichtsarbeiten von Rao und Bakker et al. geschildert, sind die Ergebnisse der publizierten klinischen Studien hinsichtlich kognitiver Veränderungen bei Patienten mit Karotisstenose (vorwiegend handelt es sich hierbei um präoperatives Patientengut) uneinheitlich. Als Gründe werden v.a. methodische Schwächen der publizierten Studien diskutiert, wie mangelnde Homogenität der untersuchten Patientengruppen hinsichtlich des Vorliegens einer symptomatischen oder asymptomatischen Karotisstenose oder vorliegender Stenosegrad, Verwendung unterschiedlichster neuropsychologischer Testinstrumente und deren Interpretation (statistische Auswertung) sowie inadäquate oder fehlende Kontrollgruppen. Dennoch kommen beide Autoren zu der Einschätzung, dass eine Karotisstenose zu einer geringen Einschränkung der kognitiven Leistung führt, wobei vorwiegend Frontalhirnfunktionen (Exekutivfunktionen) betroffen sind [Bakker 2000, Rao 2001, Rao 2002].

Unter exekutiven Funktionen („Frontalhirnfunktionen“) werden höhere, komplexe kognitive Prozesse, wie Aufmerksamkeitskontrolle (Fokussierung und Wechsel der Aufmerksamkeit), abstraktes Denken, planvolles, zielgerichtetes, effektives und flexibles Handeln (Handlungsplanung) zusammengefasst. Exekutivfunktionen stellen somit keine kognitive Domäne im klassischen Sinne dar, sondern bilden sich durch Einfluss verschiedener kognitiven Leistungen heraus und sind im Alltag besonders dann relevant, wenn Routinehandlungen zum Lösen eines Problems nicht ausreichen oder ein Wechsel des Aufmerksamkeitsfokus notwendig wird [Cummings 1995, Alvarez 2006].

Exekutive Funktionen sind an die Intaktheit fronto-parietaler Hirnstrukturen des Frontallappens (i.e.S. des präfrontalen Kortex bzw. seiner Marklagerstrukturen und seiner kortikal-subkortikalen Verbindungen) gebunden [Cummings 1995, Alvarez 2006]. Im Rahmen einer hämodynamischen zerebralen Minderperfusion ist diese Hirnregion (Grenzzone zwischen A. cerebri media und A. cerebri anterior) besonders vulnerabel hinsichtlich Blutflussveränderungen i.S. einer ischämischen Schädigung (Grenzzonenischämie) [Rockwood 2002, Román 2004].

1.5.4. Kognitive Veränderungen nach Karotis-TEA

Sowohl eine chronisch persistierende als auch eine akute transiente zerebrale Hypoperfusion bzw. (Mikro-)thrombembolisation kann bei bestehender Karotisstenose zu kognitiven Defiziten führen. Durch die Karotis-TEA wird einerseits eine langfristige Verbesserung der kognitiven Funktionen durch den postoperativ (nach operativer Entfernung des stenosierenden Plaque) verminderten Embolismus und der verbesserten Hirndurchblutung vermutet, andererseits können akute postoperative kognitive Leistungseinbußen durch peri- bzw. intraoperative ischämische Komplikationen wie Hypoperfusion („clamping-ischemia“) oder vermehrter (Mikro-) Embolien („stille Mikroinfarkte“) beim operationstechnischen Vorgehen verursacht werden [Ghogawala 2008].

Kognitive Defizite können zu funktionellen Einschränkungen führen (z.B. Aktivitäten des täglichen Lebens) und die Krankenhausaufenthaltsdauer verlängern [Chaytor 2003] und haben damit erheblichen Einfluss auf den postoperativen Verlauf bzw. das Operationsergebnis.

Die Ergebnisse bisher publizierter klinischer Studien zu postoperativen kognitiven Veränderungen nach Karotis-TEA sind inkonsistent. Ursächlich für diese Inkonsistenz werden methodische Schwächen dieser Studien diskutiert. Dabei stellen das Fehlen einer operativen Kontrollgruppe (Nicht-Karotis-TEA) und fehlende präoperative neuropsychologische Untersuchungen („Referenztestung“) Hauptkritikpunkte dar. Trainigseffekte bei wiederholter Anwendung neuropsychologischer Tests („practice effect“) sowie „unspezifische“ kognitive Defizite nach Operationen (POCD) lassen sich von „spezifischen“ kognitiven Veränderungen nach Revaskularisierung der Karotisstrombahn nur durch Einschluss einer operativen Kontrollgruppe demaskieren [Asken 1977, Vanninen 1996, Irvine 1998, Lunn 1999, Rao 2001, Bossema 2005a, Bossema 2005b, Lal 2007, Sciarroni 2007, Berman 2007, Ghogawala 2008, De Rango 2008].

Berücksichtigt man lediglich Studien mit einer operativen Kontrollgruppe mit gleichem Anästhesieverfahren (Operation in Allgemeinanästhesie) und präoperativer Untersuchung der kognitiven Leistung, finden sich 20 publizierte Studien in der Literatur (siehe Tabelle 1). Zwei dieser Studien [Connolly 2001, Heyer 2006] bedienen sich einer historischen operativen Kontrollgruppe und sind damit nur bedingt als kontrollierte klinische Studien zu betrachten.

Interessant erscheint, dass trotz der scheinbaren Fortschritte in der chirurgischen und anästhesiologischen Technik, sowie im intraoperativen Neuromonitoring, Studien, die vor Mitte der 80er Jahre publiziert wurden, insgesamt vermehrt über eine verbesserte postoperative kognitive Leistungsfähigkeit berichten. Neuere Studien erkennen eher unveränderte oder schlechtere kognitive Leistungen nach dem operativen Eingriff bei ähnlichen postoperativen Testzeitpunkten und Testmethoden [Lunn 1999]. Möglicherweise spielt hierbei das zunehmende durchschnittliche Lebensalter der operierten Patienten in den neueren Studien eine Rolle.

Hinsichtlich der kognitiven Leistungsfähigkeit zu bestimmten postoperativen Testzeitpunkten zeigt sich, dass in den unmittelbar postoperativ (erste postoperative Woche) durchgeführten neuropsychologischen Untersuchungen vermehrt kognitive Defizite erkannt werden, während in den späteren („follow-up“-) Untersuchungen (>4 - 10 Wochen postoperativ) mehrheitlich kognitive Leistungsverbesserungen berichtet werden [Lunn 1999].

Tabelle 1: Kontrollierte Studien zur perioperativen neuropsych. Testung bei Karotis-TEA

Autor (Jahr)	n (ØAlter)	Klinische Symptomatik	Kontrolle Operationsart n (ØAlter)	Veränderung der kognitiven Leistung					
				prä- operativ	1 - 7 Tage postop.	4 - 10 Wochen postop.	12 - 16 Wochen postop.	6 - 12 Monate postop.	24 Monate postop.
Haynes (1974)	10 (k.A.)	k.A.	A-CHI 15 (k.A.)	§		↑			
King (1977)	11 (k.A.)	S-KS	A-CHI 8 (k.A.)	↓		↑			
Kelly (1980)	35 (62 J)	S-KS	G-CHI 17 (61 J)	↔		↑			
Boeke (1981)	15 (61 J)	S-KS	A-CHI 14 (63 J)	↓		↔			
Bornstein (1981)	55 (62 J)	k.A.	A-CHI 13 (44 J)	§				↑	
Parker (1983)	20 (57 J)	S-KS	A-CHI 17 (57 J)	↓				↔	
Wilson (1983)	53 (k.A.)	k.A.	G-CHI 5 (k.A.)	§	↑		↑		
Van den Burg (1985)	20 (60 J)	S-KS	G-CHI 20 (56 J)	↓		↔			
Hemmingsen (1986)	31 (60 J)	S-KS	G-CHI 11 (62 J)	↔			↑		
Parker (1986)	36 (61 J)	S-KS	A-CHI 26 (55 J)	↓				↔	↔
Vanninen (1996)	19 (62 J)	S-KS	G-CHI 17 (63 J)	↔		↓			
Incalzi (1997)	28 (66 J)	S-KS	O-CHI 30 (67 J)	↔	↑		↑		
Connolly (2001)	53 (72 J)	k.A.	O-CHI 41 (k.A.)	§	↓				
Heyer (2002)	80 (71 J)	k.A.	O-CHI 25 (73 J)	↓	↓	↓			
Fearn (2003)	159 (68 J)	S-KS	U-CHI 20 (74 J)	↔	↓	↑			
Bossema (2005a)	56 (66 J)	k.A.	G-CHI 23 (66 J)	↔			↔	↔	
Heyer (2005)	75 (69 J)	S-KS + A-KS	O-CHI 46 (71 J)	§		↓			
Mocco (2006a)	186 (70 J)	S-KS + A-KS	O-CHI 67 (k.A.)	§	↓	↓			
Mocco (2006b)	69 (71 J)	A-KS	O-CHI 56 (72 J)	§	↓				
Heyer (2006)	34 (69 J)	S-KS + A-KS	O-CHI 25 (73 J)	§	↓				

k.A.: keine Angaben; §: präoperative kognitive Testung durchgeführt, Ergebnis im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht beschrieben;

↑, ↓, ↔: verbesserte, verschlechterte, unveränderte Testleistung im Vergleich zur Kontrollgruppe; S-KS: symptomatische

Karotisstenose; A-KS: asymptotische Karotisstenose; A-CHI: Allgemeinchirurgie; G-CHI: Gefäßchirurgie; O-CHI: Orthopädische Chirurgie; U-CHI: Urologische Chirurgie

Eine Assoziation von intraoperativ erhobenen neuroelektrophysiologischen Befunden im Rahmen des Neuromonitorings (insbesondere Medianus-SSEP) und postoperativen kognitiven Veränderungen wurde bisher durch keine kontrollierte Studie untersucht. In den nicht kontrollierten Studien von Brinkman et al. und Cushman et al. konnten postoperative kognitive Defizite nach intraoperativen Amplitudenreduktionen des N20/P25-Komplexes um mehr als 50% gezeigt werden [Brinkman 1984, Cushman 1984]. Diese Medianus-SSEP-Alteration weist jedoch auf eine kritische zerebrale Minderperfusion hin, die bereits zu neurologischen (sensomotorischen) Defiziten führen kann [AAEM 1999, Guérit 1999, López 2004, Toleikis 2005, Cruccu 2008].

Eine Untersuchung intraoperativer geringgradiger (<50%iger) Amplitudenreduktionen des N20/P25-Komplexes hinsichtlich postoperativer Einschränkungen der kognitiven Leistungsfähigkeit (als sensitiverer Indikator einer intraoperativen zerebralen Minderperfusion) ist bisher nicht erfolgt.