

5. Diskussion

In der vorliegenden prospektiven, kontrollierten klinischen Studie wurde erstmals eine Assoziation intraoperativer „moderater“ Amplitudenreduktionen des Medianus-SSEP (20 - 50%ige Reduktion des N20/P25-Komplexes) und postoperativer Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit nach Karotis-TEA in Allgemeinanästhesie untersucht.

Bei 13 von 34 untersuchten Patienten (38%), die sich einer Karotis-TEA unterzogen, konnten während der Abklemmung der ACI derartige moderate Reduktionen des N20/P25-Komplexes festgestellt werden (Gruppe 1). Globale kognitive Veränderungen bei diesen Patienten im Vergleich zu Patienten ohne SSEP-Veränderungen (Gruppe 2) und Patienten der ophthalmochirurgischen Kontrollgruppe (Gruppe 3) konnten sowohl am zweiten postoperativen Tag (P2) als auch 12 - 16 Wochen nach der Operation (P3) nicht festgestellt werden. Es ergaben sich jedoch Hinweise, dass Patienten nach Karotis-TEA, und dabei vermehrt diejenigen mit moderaten Amplitudenreduktionen (Gruppe 1), im Vergleich zur Kontrollgruppe Störungen der Exekutivfunktionen vorweisen. In der frühen postoperativen neuropsychologischen Untersuchung (P2) zeigten sich diese als Defizite der exekutiven Aufmerksamkeit (Levine-Attention-Test, Stroop-Test), im Langzeitverlauf (P3) als schlechtere Leistungen (bzw. geringere Leistungsverbesserungen) in Tests, die die verbale exekutive Funktion (Verbal Fluency-Test) und die flüssige Intelligenz / Urteilsvermögen (LPS-50+(3)) evaluieren.

Ein postoperativer deliranter Zustand i. S. einer Bewusstseinsstörung oder Wahrnehmungsstörung [Gallinat 1999] konnte bei keinem Patienten festgestellt werden.

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. Diese fronto-parietale Region („prerolandic area“) stellt die Grenzzone der Blutversorgung durch die A. cerebri media und A. cerebri anterior dar und ist Prädilektionsort für Grenzzonenischämien bei zerebraler Hypoperfusion durch die A.cerebri media (wie z.B. bei Abklemmung der ACI) [Cummings 1995, Rockwood 2002, Román 2004, Alvarez 2006].

Einige Autoren weisen darauf hin, dass eine Ischämie in dieser Region zu nur moderaten, d.h. weniger als 50%igen Reduktionen des N20/P25-Komplexes über den

Ableitorten C3' oder C4' führt [Kearse 1992, Haupt 1994, Prokop 1996, Witdoeck 1997, Guérit 1997, Erasmi 1997, Linstedt 1998, Florence 2004]. Somit könnten die in der vorliegenden Studie untersuchten N20/P25-Amplitudenreduktionen von 20 - 50% während der Abklemmphase der ACI auf eine moderate Ischämie über C3' bzw. C4' hinweisen, die sich im weiter distal gelegenen Versorgungsgebiet der A. cerebri media, also in der fronto-parietalen Region als kritische Ischämie erweist und als klinisches Korrelat Störungen der Exekutivfunktionen verursacht.

Lediglich zwei Studien untersuchten im Rahmen der Karotis-TEA eine Assoziation intraoperativ erhobener SSEP-Alterationen und postoperativer Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit [Brinkman 1984, Cushman 1984]. Brinkman et al. und Cushman et al. prüften die Hypothese, dass eine intraoperative akute transiente Hypoperfusion während der Abklemmung der ACI, gemessen durch Medianus-SSEP-Alterationen (50%ige Reduktion des N20/P25-Komplexes) zu postoperativen neuropsychologischen Defiziten führen, ohne dass ein neurologisches Defizit nachweisbar ist, ähnlich wie dies bei Patienten nach der Akutphase einer TIA zu beobachten ist [Delany 1980, Sachdev 2004]. Brinkman et al. und Cushman et al. konnten dabei feststellen, dass Amplitudenreduktionen von über 50% (als Korrelat einer intraoperativen zerebralen Hypoperfusion) mit postoperativen kognitiven Defiziten 4 - 12 Tage nach der Operation assoziiert sind [Brinkman 1984, Cushman 1984]. Beide Autoren errechneten aus den neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen einen Gesamtscore, so dass Aussagen über vorwiegend betroffene kognitive Domänen nicht getroffen werden können.

Ob auch geringere N20/P25-Amplitudenreduktionen zu postoperativen kognitiven Defiziten führen, ist bisher nicht gezielt untersucht und war Gegenstand der vorliegenden Studie.

5.1. Diskussion der Medianus-SSEP

5.1.1. Bewertung der angewandten Methodik

Es besteht derzeit kein endgültiger Konsens darüber, welche SSEP-Schwellenwerte am besten geeignet sind, eine drohende Ischämie frühzeitig intraoperativ zu erkennen, um

zeitnah hirnpotektive Maßnahmen einzuleiten [Grundy 1982, Florence 2004, Guérit 1997, Wöber 1998, Fisher 1995].

In der vorliegenden Studie wurden Amplitudenreduktionen des N20/P25-Komplexes von mindestens 20% und höchstens 50% bezüglich der Messungen unmittelbar vor Abklemmung der ACI untersucht. Diese Amplitudenreduktionen konnten nur ipsilateral, nur kontralateral oder über beiden Hemisphären (bilateral) auftreten. Dabei mussten die Amplitudenreduktionen in mindestens drei aufeinanderfolgenden Messungen nachweisbar sein um als verlässlich zu gelten.

Die untere Grenze einer mindestens 20%igen N20/P25-Amplitudenreduktion ergab sich aus der Tatsache, dass bei operativen Patienten in Allgemeinanästhesie von einer spontanen Variabilität der N20/P25-Amplitudenalteration von $\pm 15 - 20\%$ ohne klinische Signifikanz ausgegangen werden muss [DeLisa 1987, Pedrini 1998, AAEM 1999].

Die obere Grenze einer höchstens 50%igen N20/P25-Amplitudenreduktion folgte der Annahme, dass eine 50%ige N20/P25-Amplitudenreduktion mit einem rCBF von etwa 14ml/100g/min korrespondiert und eine akute Reduktion des rCBF über diesen Bereich hinaus zu postoperativen neurologischen Schäden (sensomotorischen Defiziten) führen kann. Daher gilt allgemein eine >50%ige N20/P25-Amplitudenreduktion als Schwelle hinsichtlich der Anwendung hirnpotektiver Maßnahmen (Shunteinlage) bei der Karotis-TEA [Prior 1985, Ropper 1986, AAEM 1999, Guérit 1999, López 2004, Florence 2004, Toleikis 2005, Cruccu 2008].

Wie aus der systematischen Literaturrecherche (siehe Tabelle 12 im Anhang, Abschnitt D) ersichtlich ist, ist eine Reduktion der Amplitude des N20/P25-Komplexes (kortikaler Primärkomplex) um mindestens 50% bezüglich der Ausgangsmessungen vor Abklemmung der ACI der am häufigsten angewandte Schwellenwert hinsichtlich der Anwendung eines Shunts. Latenzzunahmen der CCT werden zwar in einigen Studien mit herangezogen, gelten jedoch als Indikator für eine Ischämie der N20/P25-Amplitude deutlich unterlegen [Grundy 1982, Lam 1991, Sloan 1996, Cho 1998]. Daher wurde die CCT auch in unserer Untersuchung primär nicht als Ischämiekriterium berücksichtigt.

Eine Reduktion der N20/P25-Amplitude um wenigstens 50% nach Abklemmung der ACI zeigt in den meisten Studien ein hohes Maß an Spezifität (ca. 80 - 100%) dieses Schwellenwertes hinsichtlich der Prädiktion postoperativer neurologischer Defizite. Die Sensitivität weist mit ca. 20 - 100% eine größere Variation (vermehrtes Auftreten falsch-

negativer Befunde) auf und liegt durchschnittlich niedriger. Ursächlich für die geringe bzw. variable Sensitivität dieses Schwellenwertes werden technische Aspekte des SSEP-Monitorings wie unzureichende Wiederholungsmessungen, um artifizielle Amplitudenalterationen auszuschließen, die nur ipsilaterale (über der operationsseitigen Hemisphäre) SSEP-Ableitung oder ungeeignete SSEP-Ableitorte bzw. Schwellenwerte diskutiert [Wöber 1998, Florence 2004].

In der vorliegenden Studie wurden daher (wie auch von den Fachgesellschaften empfohlen) nur solche intraoperativen N20/P25-Amplitudenreduktionen als reliabel angesehen, die sich bei konstanter Anästhetikazufuhr in mindestens drei aufeinanderfolgenden Messungen zeigten [Gilgi 1987, Nuwer 1993, Wöber 1998, AAEM 1999, Guérit 1999, Wiedemayer 2002, Toleikis 2005, Cruccu 2008].

Bei zwei von den initial für die Studie rekrutierten 36 Patienten der Experimentalgruppe (5,5%) konnten aufgrund technischer Probleme keine SSEP abgeleitet werden. Diese Patienten wurden aus der Studie ausgeschlossen, da eine Gruppeneinteilung nicht möglich war. Intraoperative technische Probleme bzw. Störfaktoren, die die Ableitung von SSEP unmöglich machen können, sind nicht ungewöhnlich und in der Literatur wohl bekannt [Grundy 1982, Schwarz 1989, Sloan 1998, Banoub 2003, Toleikis 2005]. Die Häufigkeit derartiger technisch bedingter SSEP-Ausfälle betrifft etwa bis 10% der Patienten, wie sich aus Studien mit großer Patientenzahl ablesen lässt [De Vleeschauwer 1988, Horsch 1990, Haupt 1992, Horsch 1996, Gentili 1997, Manninen 2004].

Einflüsse von Narkotika auf das SSEP-Monitoring sind z.T. erheblich [Sloan 1998, Banoub 2003, Toleikis 2005]. Es ist bekannt, dass besonders Lachgas einen suppressiven Effekt auf SSEP hat, und damit auch die Verlaufskontrolle erschwert ist [Horsch 1996, Toleikis 2005]. In vielen der publizierten Studien zum SSEP-Monitoring bei Karotis-TEA wird Lachgas zur Narkoseaufrechterhaltung eingesetzt. In der vorliegenden Studie wurde auf Lachgas verzichtet und eine total intravenöse Allgemeinanästhesie mit Propofol und Remifentanyl durchgeführt, da unter diesem Narkoseregime die artifizielle Variabilität der SSEP besonders gering erscheint und die Verlaufskontrolle erleichtert ist [Taniguchi 1992, Samra 2001, Boisseau 2002, Banoub 2003, Liu 2005].

Es erfolgte eine bilaterale SSEP-Ableitung (über der operationsseitigen und kontralateralen Hemisphäre). Florence et al. weisen in ihrer Übersichtsarbeit darauf hin, dass Studien, die nur eine einseitige (ipsilateral zum Operationsgebiet) Ableitung des Medianus-SSEP (N20/P25-Komplex) durchführten, über eine niedrigere Sensitivität dieser Methode berichten [Florence 2004]. In Studien, die eine bilaterale Ableitung des N20/P25-Komplexes durchführten, konnten während der Abklemmung der ACI auch signifikante Amplitudenreduktionen die z.T. zu postoperativen neurologischen Defiziten führten beobachtet werden [Jacobs 1983, Brinkman 1984, Cushman 1984, De Vleeschauer 1985, Haupt 1985, Carenini 1989, Guérit 1997, Witdoeck 1997]. Als Erklärung hierfür werden intrazerebrale Stealphänomene nach Abklemmung der ACI vermutet. In der durch die (zu operierende) stenosierte ACI chronisch minderdurchblutete Hemisphäre kann die Fähigkeit zur vaskulären Autoregulation derart geschädigt sein, dass bei weiterem Abfall des CBF durch Abklemmung der ACI intrazerebral Blut von der kontralateralen in die geschädigte (ipsilaterale) Hemisphäre verteilt wird, wodurch kontralateral eine Ischämie entstehen könnte [De Vleeschauer 1985, Haupt 1985, Guérit 1998, Florence 2004].

Die Ableitung des kortikalen Primärkomplexes (N20/P25-Amplitude) erfolgte in der vorliegenden Studie wie bei den meisten Autoren über C3' und C4'. Durch diese parietalen Ableitungspunkte des N20/P25-Komplexes kann vorwiegend die Funktionalität des durch die A. cerebri media (die durch die ACI gespeist wird) versorgten Hirngewebes (Gyrus postcentralis) beurteilt werden [Dinkel 1994a, Toleikis 2005]. Möglicherweise werden fronto-parietale oder occipito-parietale Ischämien (Grenzonenischämien zwischen A. cerebri media und A. cerebri anterior bzw. A. cerebri posterior) nicht erkannt bzw. führen lediglich zu N20/P25-Amplitudenreduktionen von weniger als 50% [Kearse 1992, Haupt 1994, Prokop 1996, Witdoeck 1997, Guérit 1997, Erasmi 1997, Linstedt 1998, Florence 2004]. Durch die zusätzliche Ableitung von SSEP über diesen Grenzonen (sog. Farfield-Ableitungen, z.B. N30) konnten einige Autoren die Sensitivität der Methode verbessern und bedrohliche Ischämien durch Alterationen dieser Farfield-Ableitungen erkennen, die beim N20/P25-Komplex nur moderate Amplitudenreduktionen (als klinisch nichtsignifikante Reduktionen betrachtete) verursachten [Guérit 1997, Witdoeck 1997, Erasmi 1997]. Diese Argumentation wird durch SSEP-Untersuchungen bei Patienten mit TIA / PRIND, also bei Patienten, die ebenfalls eine transiente zerebrale Minderperfusion erfahren, ähnlich

wie beim intraoperativen Abklemmen der ACI, gestützt. Bei diesen Patienten konnten vorwiegend Alterationen in den frontalen Farfield-Ableitungen (N30, prerolandic) als Korrelat der transienten Ischämie festgestellt werden und nur geringe oder keine Alteration des parietal abgeleiteten N20/P25-Komplexes [DeWeerd 1985, Abbruzzese 1987].

5.1.2. Bewertung der untersuchten SSEP-Alterationen

Hinweise dafür, dass es in dem von uns untersuchten Amplitudenreduktionsbereich (20 - 50%) bereits zu klinisch bedeutsamen zerebralen Ischämien kommen kann, findet man in den folgenden Untersuchungen.

In den Arbeiten von Marshall et al. konnte durch temporären Verschluss der ACI bei wachen Patienten eindrucksvoll gezeigt werden, dass kognitive Defizite (Aufmerksamkeitsstörungen) bereits bei einer Reduktion des rCBF auf 25 - 40 ml/100g/min auftreten [Marshall 1999, Marshall 2001], also in einem Bereich in dem allenfalls moderate SSEP-Alterationen (<50%) detektierbar sind [Prior 1985, Ropper 1986]. Hansen et al. konnten bei ophthalmochirurgischen Patienten, die intraoperativ eine induzierte tiefe Hypotension (36 mmHg MAD) erhielten, zeigen, dass bereits moderate (<50%) Reduktionen des N20/P25-Komplexes mit postoperativen Einschränkungen der Aufmerksamkeit (d2-Test) assoziiert waren [Hansen 2000].

Connolly et al. und DiLegge et al. konnten eine Assoziation zwischen erhöhtem S-100b (einem Gliazellprotein und Hirnischämie marker) im Serum bei Karotisoperationen und postoperativen kognitiven Defiziten (als Zeichen subtiler zerebraler Schädigung) erkennen ohne dass neurologische Defizite auftraten [Connolly 2001, Di Legge 2003]. Erhöhte S-100b Serumspiegel sind auch bei Amplitudenreduktionen <50% nachweisbar [Mussack 2002, Schneemilch 2007]. Mussak et al. konnten bei Patienten mit Karotis-TEA in Allgemeinanästhesie mit Reduktionen des N20/P25-Komplexes von weniger als 50% einen (kurzzeitigen) Anstieg von S-100b im Serum als Ausdruck einer zerebralen Schädigung nachweisen [Mussack 2002].

Kognitive Defizite (v.a. Aufmerksamkeitsstörungen) gelten allgemein als sensitivere Indikatoren für eine zerebrale Minderperfusion als neurologische Defizite [Morawetz 1984, Blume 1986, Kearse 1992, Lazar 1996, Ogasawara 2006]. Insbesondere konnten Morawetz et al. und Blume et al. in EEG-Studien zeigen, dass während

Karotisoperationen bei Patienten eine zerebrale Ischämie auftreten kann, die nicht zu postoperativen neurologischen Störungen führen muss [Morawetz 1984, Blume 1986]. Daher betonen Kearse et al., dass das Auftreten postoperativer neurologischer Defizite keine akzeptable Definition für eine intraoperative Ischämie darstellt [Kearse 1992].

Aber auch neurologische (sensomotorische) Defizite, als Ausdruck einer gravierenden zerebralen Minderdurchblutung, sind nach weniger als 50%igen N20/P25-Reduktionen beschrieben. Besonders durch neuere Untersuchungen zum Medianus-SSEP bei Karotis-TEA in Lokal- bzw. Regionalanästhesie wurde der klassische Schwellenwert (50%ige Reduktion des N20/P25-Komplexes) in Frage gestellt [Sbarigia 2001, Florence 2004, Moritz 2007, Schneemilch 2007, Fielmuth 2008, Rössel 2008]. Dabei gilt die neurologische Beurteilung des wachen Patienten als sichere Methode zerebrale Ischämien zu erkennen und kann als Referenzmethode zur Evaluation des (technischen) Neuromonitorings angesehen werden [Benjamin 1993, Rössel 2008]. Sbarigia et al. konnten zeigen, dass bereits eine Amplitudenreduktion des N20/P25-Komplexes von nur etwa 30% (20 - 40%) mit einem neurologischen Defizit (transiente Hemiparese, tonisch-klonische Krämpfe) assoziiert ist [Sbarigia 2001]. Ebenso zeigten Fielmuth et al., Moritz et al. und Schneemilch et al., dass im direkten Vergleich mit der klinisch-neurologischen Beurteilung des Patienten eine N20/P25-Amplitudenreduktion zur Detektion kritischer Ischämien durch eine größere Anzahl falsch negativer Befunde nur geringe Sensitivität (67 - 87%) und Spezifität aufweist (57 - 74%) [Moritz 2007, Schneemilch 2007, Fielmuth 2008]. Schneemilch et al. konnten dabei auch die Freisetzung von S-100b bei Patienten mit nur moderaten Amplitudenreduktionen feststellen [Schneemilch 2007]. Möglicherweise sind jedoch bei Patienten in Lokal- oder Regionalanästhesie durch das Fehlen der möglichen neuroprotektiven Effekte der Allgemeinanästhesie andere Schwellenwerte evident [Sbarigia 2001].

Allerdings sind auch postoperative neurologische Defizite bei geringer Amplitudenreduktion in Allgemeinanästhesie beschrieben. Bei Karotis-TEA in Allgemeinanästhesie konnten einige Untersucher nach intraoperativen N20/P25-Amplitudenreduktionen um 40% postoperativ neurologische Defizite erkennen [Linstedt 1998, Manninen 2001, Manninen 2004, Uno 2007]. Möglicherweise ist dies vorwiegend bei Patienten mit Z.n. (präoperativen) Hirninfarkt der Fall [Linstedt 1998, D'Addato 1993]. Uno et al konnten zeigen, dass bei geringeren Amplitudenreduktionen ähnliche

Abfälle der zerebralen rSO₂ (regionale zerebrale Sauerstoffsättigung) auftreten können wie bei einer Amplitudenreduktion von mehr als 50% [Uno 2007].

5.1.3. Bewertung der Experimentalgruppen hinsichtlich der SSEP-Alterationen

Bei 13 Patienten der Experimentalgruppe (38%) konnten während der Abklemmung der ACI Amplitudenreduktionen des N20/P25-Komplexes im Bereich 20 - 50% (min. 20%, max. 48%) festgestellt werden, die demnach die Gruppe 1 bildeten. Nur zwei der publizierten Studien (Karotis-TEA in Allgemeinanästhesie) beschreiben differenziert Amplitudenreduktionen, die geringer als 50% sind. Carenini et al. und Kuroda et al. konnten in ihren Untersuchungen bei 35% und 27% der Patienten N20/P25-Amplitudenreduktionen (bei nur ipsilateraler Ableitung) im Bereich von 20 - 50% bezüglich der Ausgangsmessung dokumentieren [Carenini 1989, Kuroda 1996] und liegen damit im Bereich unserer Beobachtung. Linstedt et al. konnte eine 40 - 50%ige Amplitudenreduktion (ipsilateral) bei 16% der Patienten feststellen [Linstedt 1998]. Horsch et al. berichten von „nichtsignifikanten Amplitudenreduktionen“ bei 10% der Patienten [Horsch 1996]. Sbarigia et al. erkennen bei ihrer Untersuchung in Regionalanästhesie sogar bei 48% der Patienten 20 - 50%ige Amplitudenreduktionen (nur ipsilaterale Messung) [Sbarigia 2001].

Insgesamt erscheint der Vergleich der berichteten Inzidenzen von intraoperativen Amplitudenreduktionen in den publizierten Studien schwierig, da oftmals nicht beschrieben wird, was als wirkliche Amplitudenreduktion betrachtet wird (eine einzige Messung, oder mehrere Messungen) und die SSEP häufig nur einseitig (ipsilateral) abgeleitet werden.

Wie bei Carenini et al. [Carenini 1989] und Kuroda et al. [Kuroda 1996] führten in unserem Patientenkollektiv 20 - 50%ige N20/P25-Reduktionen zu keinem neuen postoperativen neurologischen (sensomotorischen) Defizit, während andere Autoren bei Patienten mit 40%iger Reduktion der N20/P25-Amplitude bereits neue postoperative neurologische (sensomotorische) Defizite erkennen [Linstedt 1998, Manninen 2001, Sbarigia 2001, Manninen 2004, Uno 2007]. In der Studie von Sbarigia et al. zeigten sogar neun Patienten bei einer N20/P25-Amplitudenreduktion von 20 - 40% neurologische Defizite (sechs Patienten mit transienter Hemiparese, drei Patienten mit tonisch-klonischen Krämpfen) [Sbarigia 2001].

Amplitudenreduktionen (50 - 100%ige Reduktion) des N20/P25-Komplexes werden von einigen Autoren vermehrt bei Patienten mit zusätzlichen kontralateralen Karotisstenosen bzw. -verschlüssen [Guérit 1997, Witdoeck 1997, Guérit 1999, Pulli 2002, Astarci 2007], Vertebralarterienstenosen [Schweiger 1991] und bei Patienten mit einem Hirninfarkt in der Anamnese (Infarktzeichen in der präoperativen Computertomographie) [Schweiger 1991, D'Addato 1993, Linstedt 1998, Manninen 2001] beschrieben. Diese Beobachtung lässt sich auch hinsichtlich der untersuchten moderaten Amplitudenreduktionen in unserem Patientengut machen. Die Patienten der Gruppe 1 (mit 20 - 50%iger Reduktion des N20/P25-Komplexes) weisen mehr kontralaterale Vertebralarterienstenosen ($p=0,064$) und signifikant häufiger Infarktzeichen im präoperativ durchgeführten Computertomographie auf ($p=0,035$) als die Patienten der Gruppe 2. Kontralaterale Karotisstenosen sind jedoch in Gruppe 1 nicht häufiger ($p=0,724$). Für die Suffizienz der Kollateralperfusion nach Abklemmung der ACI scheinen jedoch die Vertebralarterien eine herausragende Rolle einzunehmen [Hoffmann 1998].

Insgesamt wiesen die Patienten der Gruppe 1, d.h. Patienten mit intraoperativen N20/P25-Amplitudenreduktionen, im Vergleich zu den Patienten der Gruppe 2 vermehrt zerebrovaskuläre Risikofaktoren bzw. Gefäßveränderungen auf, i.S. einer größeren arteriosklerotischen Last. In der Gruppe 1 befanden sich signifikant mehr Patienten mit KHK ($p=0,041$), pAVK ($p=0,043$) Diabetes mellitus ($p=0,041$).

Schweiger et al. beobachteten in ihrer Untersuchung vermehrt N20/P25-Amplitudenreduktionen in Abhängigkeit von der Dauer der Abklemmzeit [Schweiger 1992]. Wie nahezu alle anderen Autoren konnten wir in unserer Studie eine derartige Assoziation nicht feststellen. Die Patienten der Gruppe 1 wiesen zwar mit durchschnittlich 49 (± 20) Minuten im Vergleich zur Gruppe 2 mit 41 (± 14) Minuten längere Abklemmzeiten auf, der Unterschied war jedoch nicht signifikant ($p=0,199$).

Wie Guérit et al. und Manninen et al. konnten wir sowohl bei den Patienten der Gruppe 1 als auch der Gruppe 2 bei den Ausgangs- und Endwerten der ermittelten N20/P25-Amplituden eine Asymmetrie i.S. einer interhemisphärischen Differenz feststellen [Guérit 1997, Manninen 2001]. Die Amplituden waren in der ipsilateralen Ableitung (d.h. über der minderperfundierten Hemisphäre) jeweils kleiner als in der kontralateralen (siehe Abbildung 6). Derartige interhemisphärische Differenzen sind bei Patienten mit

chronischer zerebraler Hypoperfusion, erlittenem Schlaganfall oder TIA bekannt und stellen ein elektrophysiologisches Korrelat (Reduktion der N20/P25-Amplitude über der geschädigten Hemisphäre) der fokalen zerebralen Schädigung dar [Abbruzzese 1984, Reisecker 1986, Abbruzzese 1987, Tsiptsios 2003, Tzvetanov 2005a, Tzvetanov 2005b].

Manninen et al. konnte in einer retrospektiven Untersuchung von 204 Patienten (65 Patienten mit anamnestischen Schlaganfall und 139 Patienten ohne Schlaganfall) bei denen eine Karotis-TEA durchgeführt wurde, zeigen, dass die interhemisphärische Differenz bei den Patienten mit anamnestischem Schlaganfall ausgeprägter war als bei Patienten ohne anamnestischen Schlaganfall [Manninen 2001]. In unserer Untersuchung zeigten ebenfalls die Patienten der Gruppe 1, die signifikant häufiger zerebrale Insulte aufwiesen, über der betroffenen Hemisphäre kleinere N20/P25-Amplituden als über der kontralateralen Hemisphäre. Die interhemisphärische Differenz ist jedoch kleiner als bei den Patienten der Gruppe 2. Allerdings sind die N20/P25-Amplituden der Ausgangs- und Endmessung der Gruppe 1 sowohl ipsilateral als auch kontralateral niedriger als in Gruppe 2.

Vermehrte signifikante N20/P25-Amplitudenreduktionen (>50%ige Reduktionen) während der Abklemmphase konnten von Manninen et al. bei ihren Patienten nicht erkannt werden [Manninen 2001]. Im Gegensatz zu Manninen et al., sehen Linstedt et al., Guérit et al. und Witdoeck et al. die Sensitivität des SSEP-Monitorings (50%ige Reduktion der N20/P25-Amplitude) bei Patienten mit präoperativem neurologischen Defizit (Schlaganfall) reduziert [Guérit 1997, Witdoeck 1997, Linstedt 1998]. Obwohl in der retrospektiven Untersuchung von Linstedt et al. nur „moderate“ Amplitudenreduktionen (<50% Reduktion der N20/P25-Amplitude) während der Abklemmphase aufgetreten waren, traten bei einigen dieser Patienten neue postoperative neurologische Defizite (TIA, Schlaganfall) auf, und die Autoren stellten das klassische SSEP-Kriterium (50%ige N20/P25-Reduktion) zur Erfassung einer Ischämie bei diesem Patientengut in Frage [Linstedt 1998], bzw. sahen einen Vorteil darin, wenn bereits frühzeitig ein intraluminaler Shunt eingelegt wurde, sobald SSEP-Alterationen, die über der prärolandischen Region abgeleitet wurden (N30) auftraten, die mit nur geringeren (<50%igen) N20/P25-Amplitudenreduktionen assoziiert waren [Guérit 1997, Witdoeck 1997].

Auch in unserer Untersuchung sind <50%ige N20/P25-Amplitudenreduktionen bei Patienten, die vermehrt zerebrale Insulte aufweisen (also der Gruppe 1) nachweisbar, postoperative neue neurologische Defizite konnten wir dabei nicht feststellen, allerdings zeigten diese Patienten ausgeprägtere kognitive Leistungseinbußen.

Nach Wiedereröffnung der ACI zeigten vor allem die Patienten der Gruppe 2 höhere absolute Amplituden des N20/P25-Komplexes (ipsi- und kontralateral) als vor dem Abklemmen der ACI. Dies könnte als graduell besseres Operationsergebnis in Gruppe 2 gedeutet werden, da die absolute Amplitudenhöhe als direktes Maß für die Anzahl und Integrität von überlebenden bzw. wiederbelebten Neuronen im ischämischen Territorium gilt [Keren 1993, Manninen 2001, Tzvetanov 2005a, Tzvetanov 2005b].

5.2. Diskussion der neuropsychologischen Testergebnisse

Sowohl eine chronisch persistierende als auch eine akute transiente zerebrale Hypoperfusion kann zu kognitiven Defiziten führen. Eine hämodynamische zerebrale Hypoperfusion (z.B. durch Gefäßstenosen) scheint dabei eher zu Störungen der Exekutivfunktionen (v.a. Aufmerksamkeitsdefizit) und der kognitiven Verarbeitungsgeschwindigkeit, während embolische Ereignisse eher zu Störungen der Gedächtnisleistungen führen [Ghogawala 2008]. Ursächlich hierfür werden bei der hämodynamischen Hypoperfusion ischämische Schädigungen in den Grenzzonen der großen Hirnarterien gesehen, wobei vorwiegend die Grenzzone zwischen der A. cerebri media (gespeist durch die ACI) und A. cerebri anterior (fronto-parietale Hirnregion) vulnerabel hinsichtlich Blutflussveränderungen scheint. Exekutivfunktionen sind an die Intaktheit dieser Hirnregion gebunden [Cummings 1995, Rockwood 2002, Román 2004, Alvarez 2006].

Im Rahmen der Karotis-TEA wird die ACI temporär abgeklemmt. Eine Assoziation sowohl abklemmbedingter zerebraler Hypoperfusion mit postoperativer kognitiver Einschränkung (ähnlich wie dies bei Patienten nach TIA beobachtet wird [Delaney 1980, Sachdev 2004] als auch eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit im Langzeitverlauf nach operativer Beseitigung der Karotisstenose (und damit der Ursache der chronischen Hypoperfusion) wird zwar von einigen Autoren beschrieben, jedoch ist die Studienlage nicht eindeutig [Asken 1977, Irvine 1998, Lunn 1999, Rao 2001, Rao 2002, Lal 2007, Berman 2007, Sciarroni 2007, De Rango 2008, Ghogawala 2008].

In zwei Studien wurden im Rahmen der Karotis-TEA eine Assoziation intraoperativ erhobener SSEP-Alterationen (als elektrophysiologisches Korrelat der zerebralen Perfusion) und postoperativer Veränderungen der kognitiven Leistungsfähigkeit untersucht [Brinkman 1984, Cushman 1984]. Brinkman et al. untersuchten 14 Patienten (durchschnittliches Alter 58 Jahre) mit symptomatischer, hochgradiger Karotisstenose zwei Tage vor und vier bis neun Tage nach einer Karotis-TEA (in Allgemeinanästhesie mit Lachgas und Fentanyl) hinsichtlich kognitiver Veränderungen in Assoziation mit intraoperativen, abklemmbedingten Alterationen des N20/P25-Komplexes. Hierbei konnten die Autoren zeigen, dass Patienten mit einer ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen N20/P25-Amplitudenreduktion von über 50% (in mindestens zwei aufeinanderfolgenden Messungen) bezüglich der Messung vor Abklemmung der ACI, postoperativ signifikant schlechtere kognitive Leistungen in der neuropsychologischen Untersuchung aufwiesen [Brinkman 1984]. Zu einem gleichen Ergebnis führte die Untersuchung von Cushman et al. bei 34 Patienten (durchschnittliches Alter 60 Jahre) mit symptomatischer Karotisstenose bei Anwendung des gleichen Studiendesigns wie bei Brinkman et al. [Cushman 1984]. Beide Autoren errechneten aus den neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen einen Gesamtscore, so dass Aussagen über vorwiegend betroffene kognitive Domänen nicht getroffen werden können. Einschränkend bei diesen beiden Studien ist weiterhin, dass keine (operativen) Kontrollgruppen eingeschlossen wurden und somit unspezifische kognitive postoperative Veränderungen (POCD) nicht kontrolliert wurden.

5.2.1. Stichprobenparallelisierung und Auswahl der Kontrollgruppe

Lebensalter, Bildungsgrad und Geschlecht beeinflussen wesentlich neuropsychologische Untersuchungsergebnisse [AAN 1996]. Hinsichtlich dieser Einflussgrößen verhalten sich die einzelnen Patientengruppen der vorliegenden Studie homogen. Weiterhin waren alle Patienten Rechtshänder, so dass von einer ähnlichen Hemisphärendominanz ausgegangen werden kann.

Zur Beurteilung kognitiver Leistungen bei wiederholter neuropsychologischer Untersuchung im perioperativen Setting bei der Karotis-TEA ist der Einschluss einer operativen Kontrollgruppe notwendig, um v.a. postoperative „unspezifische“ kognitive Veränderungen nach Eingriffen in Allgemeinanästhesie (POCD) und Lerneffekte von

spezifischen Veränderungen nach Karotis-TEA (kognitive Defizite aufgrund einer „clamping ischemia“ oder kognitive Leistungsverbesserungen nach operativ beseitigter Karotisstenose) abgrenzen zu können [Asken 1977, Vanninen 1996, Irvine 1998, Lunn 1999, Bossema 2005a, Berman 2007]. Der Vergleich mit einer nicht-operativen Kontrollgruppe (z.B. gesunde Freiwillige), wie von einigen Autoren vorgenommen, empfiehlt sich nicht, da die Erwartung einer Operation die präoperative neuropsychologische Untersuchung durch den ängstlich angespannten Affekt des Patienten beeinflusst wird. Postoperativ stellt sich dann eine veränderte Affektlage ein [Asken 1977, Vanninen 1996, Irvine 1998, Lunn 1999, Bossema 2005a, Bossema 2006, Berman 2007]. Welche operative Kontrollgruppe geeignet erscheint, um perioperative neuropsychologische Untersuchungsergebnisse bei Patienten, die sich einer Karotis-TEA unterziehen, zu evaluieren, ist Gegenstand aktueller Diskussion und nicht geklärt [Bossema 2006, Berman 2007].

In der vorliegenden Untersuchung haben wir uns für ein ophthalmochirurgisches Patientengut (parsplanare Vitrektomie) als operative Kontrollgruppe entschieden, da diese Patienten einen ähnlich atraumatischen, wenig (postoperativ) schmerzhaften Eingriff in der Kopf-Hals-Region und in unserer Klinik dasselbe Narkoseregime (TIVA mit Remifentanyl und Propofol) erhalten. Sowohl postoperative Schmerzen bzw. deren Behandlung durch Analgetika [Heyer 2000] als auch Anästhetika [Bornstein 1981, Ancelin 2001, Verborgh 2004, Bryson 2006, Rundshagen 2008] beeinflussen postoperative kognitive Leistungen. Da sich bei diesem Patientengut postoperativ am operierten Auge ein veränderter Visus einstellt und diese Visusänderung sich auf die Testleistung auswirken könnte [Newman 2007], wurden bei den Patienten der Kontrollgruppe bereits bei der präoperativen wie bei allen folgenden neuropsychologischen Untersuchungen das zu operierende bzw. operierte Auge abgedeckt.

Da beim Vergleich perioperativer neuropsychologischer Untersuchungsergebnisse einzelner Studien die jeweiligen Untersuchungszeitpunkte aufgrund unterschiedlicher Beeinflussung durch Angst, Anästhetikaeinflüsse und Trainingseffekte berücksichtigt werden müssen [Berman 2007], sollen unsere Ergebnisse in den folgenden Abschnitten primär mit Untersuchungsergebnissen publizierter Studien diskutiert werden, die zum ähnlichen perioperativen Zeitpunkt gewonnen wurden.

5.2.2. Präoperative neuropsychologische Testung (P1)

In der am Tage vor der Operation durchgeführten neuropsychologischen Untersuchung (P1) konnten lediglich geringe kognitive Defizite in den Experimentalgruppen festgestellt werden. Die Patienten der Gruppe 1 zeigten eine schlechtere Testleistung beim Labyrinth-Test im Vergleich zur Gruppe 3 (Kontrollgruppe) ($p=0,024$), bei allerdings großer Variabilität der Testleistung der einzelnen Patienten (mehr als doppelte Standardabweichung im Vergleich zur Gruppe 3). Somit ist die klinische Bedeutung trotz statistischer Signifikanz nicht eindeutig beurteilbar. Weiterhin konnten zwei Patienten der Gruppe 2 diesen Untertest nicht beenden. Für diese Patienten konnte somit kein (schlechter) Testwert ermittelt werden, der in die statistische Berechnung eingeflossen wäre, so dass die Testleistung im Labyrinth-Test der Patienten der Gruppe 2 möglicherweise zu positiv abgebildet wird. Die Kontrollgruppe (Gruppe 3) zeigt im Labyrinth-Test sowohl bessere als auch konsistentere (homogenere) Testleistungen. Mit dem Labyrinth-Test wird das planende Denken, die Fähigkeit komplexe Strukturen zu erfassen, d.h. exekutive Funktionen getestet [Oswald 1981, Oswald 1986].

Mit dem Vorhandensein einer Karotisstenose und der daraus resultierenden chronischen hämodynamischen zerebralen Minderperfusion sowie der rezidivierenden Mikrothrombembolien (stille lakunäre Infarkte, „minor stroke“) werden kognitive Defizite beschrieben [Klijn 1997, Meyer 2000]. Eine Assoziation zwischen Vorhandensein einer Karotisstenose und dem Auftreten kognitiver Defizite, gemessen durch Screening-Tests, die einzelne kognitive Domänen nicht differenzieren, konnte in groß angelegten epidemiologischen Studien sowohl in Bevölkerungsanteilen mittleren Alters (45 - 64 Jahre) als auch höheren Alters (59 - 71 Jahre) nachgewiesen werden [Auperin 1996, Cerhan 1998].

Wie in den systematischen Übersichtsarbeiten von Rao et al. und Bakker et al. geschildert, sind die Ergebnisse der publizierten klinischen Studien hinsichtlich kognitiver Veränderungen bei Patienten mit Karotisstenose (vorwiegend handelt es sich um präoperatives Patientengut) uneinheitlich. Als Gründe hierfür 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 ACI-Stenosegrad, Verwendung unterschiedlichster neuropsychologischer Tests und deren

Interpretation (statistische Auswertung) sowie inadäquate oder fehlende Kontrollgruppen. Dennoch kommen beide Autoren zu der Einschätzung, dass eine manifeste Karotisstenose zu einer (geringen) Einschränkung der kognitiven Leistung (v.a. der Exekutivfunktionen) führt [Bakker 2000, Rao 2001, Rao 2002]. Diese Einschätzung wird durch unsere präoperative neuropsychologische Testung unterstützt.

Rao et al. konnten bei Patienten mit einer symptomatischen, hochgradigen (>70%) Karotisstenose Beeinträchtigung kognitiver Funktionen im Vergleich zu einer neurologisch unauffälligen Kontrollgruppe zeigen. Dabei waren, wie in unserer Untersuchung, vorwiegend Exekutivfunktionen (Frontalhirnfunktionen) betroffen [Rao 1999, Rao 2002, Rao 2001]. In den Untersuchungen von Bakker et al. an Patienten mit symptomatischen Karotisverschluss (100%-Stenose) konnten globale (unspezifische) milde kognitive Defizite nachgewiesen werden [Bakker 2000, Bakker 2003, Bakker 2004]. Globale, d.h. in mehreren Tests detektierte kognitive Leistungsunterschiede im Vergleich zu unserer „neurologisch gesunden“ ophthalmochirurgischen Kontrollgruppe konnten wir nicht feststellen.

Eine Assoziation zwischen zunehmender Einschränkung der kognitiven Testleistung konnte sowohl mit dem Vorhandensein von Infarktzeichen („minor stroke“) in der Computertomographie bei Patienten mit einer Karotisstenose [Fukuda 2001], dem Schweregrad der klinischen Symptomatik [Lind 1993], als auch mit dem zunehmenden Stenosegrad [Mathiesen 2004, Johnston 2004] beobachtet werden. Fukuda et al. konnten dabei in ihrer Studie nicht nur vermehrte kognitive Defizite (v.a. der Exekutivfunktionen) bei Patienten mit Infarktzeichen in der Computertomographie nachweisen, sondern erkannten auch eine größere Variabilität in der Testleistung dieser Patientengruppe (große Standardabweichung) [Fukuda 2001]. In unserer Untersuchung zeigt sich ein ähnliches Bild. Die Patienten der Gruppe 1, die signifikant vermehrt Infarktzeichen in der Computertomographie vorweisen, schneiden im Labyrinth-Test schlechter aber auch variabler ab als die Patienten der Gruppe 2, die weniger häufig anamnestische Hirninfarkte aufweisen.

Betrachtet man unmittelbar präoperative neuropsychologische Testergebnisse bei Karotispatienten in klinischen Studien, in denen eine operative Kontrollgruppe eingeschlossen wurde, d.h. ein gleiches kontrolliertes Studiendesign wie unsere Studie

aufweisen, zeigt sich ein interessanter Zusammenhang der beurteilten kognitiven Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit von der Wahl der operativen Kontrollgruppe.

Einige Studien berichten nicht über die präoperativen Testergebnisse der Karotispatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe [Haynes 1974, Bornstein 1981, Wilson 1983, Connolly 2001, Heyer 2005, Mocco 2006a, Mocco 2006b, Heyer 2006], bzw. die Kontrollgruppe wurde hinsichtlich präoperativer kognitiver Testergebnisse der Experimentalgruppe angepasst [Incalzi 1997].

In Studien, die ein gefäßchirurgisches (peripherer Gefäßeingriff bei pAVK oder Aortenchirurgie) Patientenkollektiv eingeschlossen haben [Kelly 1980, Hemmingsen 1986, Vanninen 1996, Bossema 2005a] zeigen sich präoperativ keine kognitiven Unterschiede zwischen den Gruppen. Lediglich in einer Studie von van den Burg et al. [van den Burg 1985] zeigen die Karotispatienten eine schlechtere Testleistung in der psychomotorischen Reaktionsgeschwindigkeit, die jedoch durch einen hohen Anteil von Patienten mit Z.n. Schlaganfall und persistierendem motorischen Defizit in der Experimentalgruppe erklärlich ist.

Es ist bekannt, dass vaskuläre Risikofaktoren und manifeste arteriosklerotische Gefäßerkrankungen mit Defiziten der kognitiven Leistungsfähigkeit assoziiert sind, bzw. unabhängige Risikofaktoren für kognitive Defizite darstellen, wobei Exekutivfunktionen besonders häufig betroffen sind [Phillips 1997, Rao 1999, Saxton 2000, Pugh 2003]. Etwa 30% der Patienten mit pAVK weisen (unerkannte) asymptomatische (>50%ige) Karotisstenosen auf [Cinà 2002]. Derartige Karotisstenosen sowie arteriosklerotische Veränderungen weiterer hirnversorgender Gefäße oder stiller (embolischer) Hirnischämien aufgrund der Plättchenaktivierung bei pAVK könnten in gefäßchirurgischen Kontrollgruppen zu derartigen ähnlichen kognitiven Defiziten führen, wie sie bei Karotispatienten auftreten [Bossema 2005a]. Bossema et al. weisen darauf hin, dass diese Patientengruppe daher möglicherweise ungeeignet als Kontrollgruppe zur Karotis-TEA ist, da spezifische Defizite der Patienten mit Karotisstenose maskiert werden [Bossema 2005a, Bossema 2006].

Wurde eine nicht-gefäßchirurgische operative Kontrollgruppe (so wie in unserer Untersuchung) gewählt, wie z.B. allgemeinchirurgische Patienten [King 1977, Boeke 1981, Parker 1983, Parker 1986], oder operativ-orthopädische Patienten (Wirbelsäuleneingriff) [Heyer 2002] zeigt sich ein anderes Bild.

In diesen Studien weisen Karotispatienten im Vergleich zur Kontrollgruppe kognitive Defizite auf, die, wie in unserer Studie, einzelne Domänen wie exekutive Aufmerksamkeit aber auch Gedächtnis und flüssige Intelligenz betreffen [King 1977, Boeke 1981], oder auch globaler Natur sind [Parker 1983, Parker 1986, Heyer 2002]. Lediglich in der Studie von Fearn et al. konnte bei Karotispatienten im Vergleich zu operativ-urologischen Patienten kein präoperatives kognitives Defizit festgestellt werden [Fearn 2003]. Hier ist jedoch die urologische Kontrollgruppe im Schnitt deutlich älter (74 vs. 68 Jahre) und sehr klein im Vergleich zur Experimentalgruppe (20 vs. 159).

Auffällig in unserer Studie ist, dass sich in Gruppe 1 signifikant vermehrt Patienten mit Diabetes mellitus, KHK, pAVK und Z.n. Schlaganfall befinden als in Gruppe 2 und Gruppe 3.

Für den Diabetes mellitus konnte in epidemiologischen Studien eine Assoziation mit kognitiven Defiziten (vorwiegend der Exekutivfunktionen) erkannt werden. Ursächlich hierfür werden v.a. die diabetische Mikroangiopathie sowie die gestörte Fähigkeit zur Vasodilatation zerebraler Gefäße diskutiert [Kodl 2008].

Patienten mit KHK weisen globale kognitive Defizite auf, wie es eindrucksvoll bei Patienten, die zur Bypass-Operation geplant sind, nachgewiesen werden konnte [Rankin 2003]. Seidenberg et al. erkennen vermehrte (additive) kognitive Defizite bei Patienten mit KHK und Karotisstenose im Vergleich zu Patienten die nur eine Karotisstenose als Ausdruck der arteriosklerotischen Erkrankung vorweisen [Seidenberg 1985].

Patienten mit manifester pAVK weisen, wie bereits erwähnt, kognitive Defizite unterschiedlichen Ausmaßes auf. Dabei sind vorwiegend Störungen der Exekutivfunktionen beschrieben, ähnlich wie bei Patienten mit Karotisstenose oder Z.n. Schlaganfall [Phillips 1997, Rao 1999].

Kognitive Defizite nach einem Schlaganfall, sowohl transient in der akuten Phase als auch persistierend im Langzeitverlauf nach dem zerebralen Ereignis sind gut bekannt ("poststroke cognitive impairment") [de Haan 2006, Zinn 2007, Nys 2007]. Am häufigsten sind dabei die Exekutivfunktionen betroffen [Zinn 2007, Nys 2007].

Insbesondere Seidenberg et al. weisen in ihrer Untersuchung auf kumulative Effekte hinsichtlich kognitiver Defizite mit zunehmender Generalisierung der Arteriosklerose hin [Seidenberg 1985].

Somit könnte das kognitive Defizit der Gruppe 1 auch darin begründet sein, dass diese Gruppe eine ausgeprägtere „arteriosklerotische Last“ besitzt im Vergleich zur Gruppe 2 und der Kontrollgruppe.

5.2.3. Frühe postoperative neuropsychologische Testung (P2)

Im Vergleich zur ersten neuropsychologischen Untersuchung (P1) zeigten sich in der zweiten neuropsychologischen Untersuchung (P2, zweiter postoperativer Tag), gemessen durch den Vergleich der Testwertdifferenzen (P2-P1) als Ausdruck für die Verbesserung bzw. Verschlechterung in der Testleistung statistisch signifikante Verschlechterungen der Gruppe 1 und Gruppe 2 im Stroop-Test im Vergleich zur Gruppe 3 (Kontrollgruppe) sowie eine Verschlechterung der Gruppe 1 im Attention-Test im Vergleich zur Gruppe 2 (jedoch nicht zur Kontrollgruppe), die jedoch das Signifikanzniveau knapp verfehlte. Da beide Tests (Levine-Attention-Test und Stroop-Test) die exekutive Aufmerksamkeit (Exekutivfunktion) evaluieren, kann hier von einer (geringen) Aufmerksamkeitsstörung der Gruppen 1 und 2 (mit stärkerer Ausprägung in Gruppe 1) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 3) gesprochen werden.

Beim Vergleich mit den publizierten kontrollierten Studien zeigt sich folgendes Bild: Insgesamt konnten acht kontrollierte Studien identifiziert werden, die eine frühe postoperative Testung (innerhalb der ersten Woche nach der Operation) durchführten [Wilson 1983, Incalzi 1997, Connolly 2001, Heyer 2002, Fearn 2003, Mocco 2006a, Mocco 2006b, Heyer 2006]. Während Wilson et al. und Incalzi et al. Verbesserungen der postoperativen Testleistungen im Vergleich zu einer gefäßchirurgischen [Wilson 1983] bzw. operativ-orthopädischen Kontrollgruppe [Incalzi 1997] beobachteten, erkennen die überwiegende Zahl der Studien postoperative kognitive Defizite bei Patienten nach Karotis-TEA im Vergleich zu einer operativ-orthopädischen oder operativ-urologischen Kontrollgruppe [Connolly 2001, Heyer 2002, Fearn 2003, Mocco 2006a, Mocco 2006b, Heyer 2006]. Dabei wird überwiegend über Defizite in den kognitiven Domänen exekutive Aufmerksamkeit [Connolly 2001, Heyer 2002, Heyer 2006] kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit [Fearn 2003] sowie visuospatiale Funktionen [Connolly 2001, Heyer 2002, Heyer 2006] und Gedächtnis [Heyer 2006] berichtet.

Unser Ergebnis in dieser frühen, postoperativen, neuropsychologischen Testung ist ähnlich. Die Karotispatienten (Gruppe 1 und Gruppe 2) erreichen im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant schlechtere Ergebnisse im Stroop-Test. Dieser Test prüft die exekutive Aufmerksamkeit und kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit [Stroop 1935]. Somit zeigen unsere Experimentalgruppen gleiche Defizite wie in den Arbeiten von Connolly et al., Heyer et al., und Fearn et al. [Connolly 2001, Heyer 2002, Fearn 2003, Heyer 2006]. Dieses Aufmerksamkeitsdefizit scheint in Gruppe 1 stärker ausgeprägt zu sein, da diese Gruppe zu diesem Zeitpunkt zusätzlich latente Verschlechterungstendenzen im Levine-Attention-Test, einem spezifischen Aufmerksamkeitstest, im Vergleich zur Gruppe 2 zeigt. Die insgesamt geringere Ausprägung des kognitiven Leistungsdefizits in unserer Untersuchung im Vergleich zu den genannten Studien könnte am späteren Testzeitpunkt und unterschiedlichen Narkoseregime liegen.

Bezüglich der frühen postoperativen Testung lässt sich in den publizierten Studien ein Zusammenhang zwischen Testzeitpunkt und der gemessenen Testleistung erkennen. Studien, die über postoperative Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit berichteten, führten ihre neuropsychologischen Testungen später durch (3 - 5. postoperativer Tag) [Wilson 1983, Incalzi 1997], während Studien, die unmittelbar postoperativ (erster postoperativer Tag) eine Testung durchführten [Connolly 2001, Heyer 2002, Mocco 2006a, Mocco 2006b, Heyer 2006] vermehrt kognitive Defizite identifizieren konnten. Eine Ausnahme stellt die Untersuchung von Fearn et al. dar, die auch am fünften postoperativen Tag noch kognitive Defizite feststellen konnten [Fearn 2003]. Unsere frühe postoperative Untersuchung (P2) erfolgte am 2. postoperativen Tag, da früher mit residuellen Anästhetikaeffekten gerechnet werden muss, die die kognitive Testleistung allgemein beeinflussen können [Stump 1995, Ancelin 2001, Rasmussen 2001, Verbourgh 2004, Bryson 2006, Rundshagen 2008]. Am 2. postoperativen Tag ist eine Beeinflussung der kognitiven Leistung durch Propofol / Remifentanyl nicht mehr zu erwarten [Larsen 2000, Kostopanagiotou 2005].

Die Wahl der Anästhetika für die Karotis-TEA in den Studien, in denen eine neuropsychologische Untersuchung innerhalb der ersten postoperativen Woche durchgeführt wurde, beinhaltete (falls berichtet) zumeist ein Benzodiazepin (Midazolam, Diazepam, Triazolam) zur Prämedikation [Incalzi 1997, Connolly 2001, Heyer 2002

Mocco 2006a, Mocco 2006b, Heyer 2006]. Die Narkoseeinleitung erfolgte meist intravenös mit Thiopental [Incalzi 1997, Heyer 2002, Mocco 2006a, Mocco 2006b, Heyer 2006]. In einigen Studien wurde als Alternative auch Propofol und Etomidate angewendet [Heyer 2002, Mocco 2006a, Mocco 2006b, Heyer 2006]. Die Aufrechterhaltung der Allgemeinanästhesie erfolgte meist durch volatile Anaesthetika (Isofluran, Sevofluran), Lachgas und Fentanyl [Heyer 2002, Mocco 2006a, Mocco 2006b, Heyer 2006]. Aufgrund des ausgeprägteren Effekts volatiler Anästhetika auf postoperative kognitive Funktionen [Larsen 2000, Ancelin 2001, Verborgh 2004] wurde in unserer Untersuchung einheitlich (sowohl für die Karotis-TEA als auch für den ophthalmochirurgischen Eingriff) eine TIVA mit Propofol und Remifentanyl angewendet. Die Prämedikation erfolgte auch bei uns einheitlich mit einem kurzwirksamen Benzodiazepin (Midazolam). Detaillierte Angaben über das Narkoseregime der Kontrollgruppe machen keine Autoren. In den Untersuchungen von Heyer et al. und Mocco et al. wird darauf hingewiesen, dass die Kontrollgruppe „die gleiche Narkose“ erhält [Heyer 2002, Mocco 2006a, Mocco 2006b, Heyer 2006].

Heyer et al. erkennen in ihrer Untersuchung eine signifikant längere Abklemmzeit der ACI ($63 \text{ min} \pm 17$ für Patienten mit und $44 \text{ min} \pm 16$ für Patienten ohne kognitive Defizite) als Risikofaktor für ein kognitives Defizit am ersten postoperativen Tag nach Karotis-TEA [Heyer 2006]. In unserer Studie bestehen einerseits keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Abklemmzeiten der Gruppe 1 und Gruppe 2 ($49 \text{ min} \pm 20$ bzw. $41 \text{ min} \pm 14$; $p=0,199$) andererseits befinden sich diese Abklemmzeiten im Bereich der Patienten, die bei Heyer et al. keine postoperativen kognitiven Defizite zeigen. Somit erscheint die etwas längere Abklemmzeit in Gruppe 1 nicht für die unterschiedlichen neuropsychologischen Testergebnisse der beiden Gruppen ursächlich zu sein.

Auch der von Mocco et al. identifizierte Risikofaktor „höheres Lebensalter“ für postoperative kognitive Defizite (am ersten postoperativen Tag) [Mocco 2006a, Mocco 2006b] kann die schlechteren Testergebnisse in Gruppe 1 nicht erklären, da keine signifikanten Gruppenunterschiede hinsichtlich des Alters bestanden.

Zusammenfassend zeigt sich in unserer frühen postoperativen neuropsychologischen Testung (P2) ein Ergebnis, dass einerseits mit der Studienlage konform geht, andererseits sich die Gruppe 1 und 2 in der Ausprägung dieses kognitiven Defizits

graduell unterscheiden, i.S. eines ausgeprägteren Defizits in Gruppe 1 (mit 20-50%iger Amplitudenreduktion). Somit könnte angenommen werden, dass Gruppe 1 durch eine intraoperative Minderperfusion (als Korrelat der 20-50%igen Amplitudenreduktion) stärker kognitiv beeinträchtigt ist.

Allerdings könnte dieses postoperative kognitive Defizit auch unspezifischer Natur sein (i.S. eines POCD), d.h. unabhängig von einer intraoperativen zerebralen Minderperfusion. Die Patienten der Gruppe 1 weisen eine höhere Inzidenz von Diabetes mellitus, KHK, pAVK und Z.n. Schlaganfall auf und die Karotis-TEA dauerte länger als die Vitrektomien der Kontrollgruppe. Diese Faktoren können die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit allgemein reduzieren, i.S. eines POCD [Engelhard 2005, Rundshagen 2008].

Innerhalb von drei Wochen nach einer Operation in Allgemeinanästhesie sind bei etwa 30% der Patienten nach größeren und etwa 7% der Patienten nach kleineren operativen Eingriffen ein POCD nachweisbar [Newman 2007, Silverstein 2007a]. Am ersten postoperativen Tag konnten Rohan et al. nach kleineren chirurgischen Eingriffen sogar bei 47% der Patienten ein POCD diagnostizieren [Rohan 2005].

Diabetes mellitus, KHK, pAVK gelten als Risikofaktoren für das Auftreten eines POCD [Engelhard 2005, Rundshagen 2008]. Der anamnestische Schlaganfall wird bisher nicht als Risikofaktor für ein POCD erwähnt. Möglicherweise ist dies dadurch begründet, dass in Studien, die ein POCD untersuchen, oftmals Patienten mit vorbestehender zerebraler Läsion ausgeschlossen werden [Engelhard 2005]. Bei perioperativen neuropsychologischen Untersuchungen (zumeist als unkontrolliertes Studiendesign) im Rahmen der Karotis-TEA werden bei Patienten mit anamnestischen Schlaganfall sowohl verschlechterte [Cushman 1984, Pearson 2003, Brand 2004, Bo 2006] als auch verbesserte [Brinkman 1984, Fearn 2003, Kishikawa 2003, Borroni 2004] kognitive Testleistungen beschrieben. Hierbei ist der Zeitraum zwischen zerebralem Ereignis (Insult) und Karotis-TEA zu beachten. Findet die Operation und damit auch die perioperativen neuropsychologischen Untersuchungen nur kurze Zeit nach dem Insult statt (innerhalb der ersten Woche), kann sich eine verbesserte kognitive Testleistung aufgrund der Erholung vom Insult ergeben und nicht durch die operative Desobliteration der ACI [Brinkman 1984, Berman 2007]. In unserer Studie betrug der Abstand mindestens 6 Wochen, um derartige Effekte auszuschließen.

In der vorliegenden Untersuchung zeigten sich signifikante Unterschiede hinsichtlich der Operations- und damit auch der Anästhesiezeiten. Die Experimentalgruppen wiesen bei den Operationszeiten (Schnitt-Naht) (Gruppe 1: 111 min \pm 37; Gruppe 2: 98 min \pm 29; $p=0,283$) und den Anästhesiezeiten (Intubation-Extubation) (Gruppe 1: 174 min \pm 40; Gruppe 2: 156 min \pm 34; $p=0,162$) keine signifikanten Unterschiede auf. Jedoch waren diese Zeiten bei der ophthalmochirurgischen Kontrollgruppe (Operationszeit: 60 min \pm 36; Anästhesie-zeit: 92 min \pm 44) signifikant kürzer. Somit sollte eine geringere kognitive Beeinträchtigung der Kontrollgruppe in unserer Studie beachtet (geringere POCD-Inzidenz wegen kürzerer Operationszeit) [Engelhard 2005, Rundshagen 2008] werden, die den Gruppenvergleich erschwert.

Auch präoperativ bestehende kognitive Defizite wie sie bei Karotispatienten bestehen können und auch in unserer Untersuchung erkannt wurden, stellen per se einen Risikofaktor für ein POCD dar [Ancelin 2001, Silverstein 2007b]. Silverstein et al. und Ancelin et al. konnten dabei in ihren nach einer Woche postoperativ durchgeführten Untersuchungen erkennen, dass vorwiegend Exekutivfunktionen betroffen sind (Aufmerksamkeit, kognitive Verarbeitungsgeschwindigkeit, visuospatiale Funktionen. Diese Defizite sind ebenso noch nach drei Monaten nachweisbar [Ancelin 2001]. Ein ähnliches Ergebnis zeigte sich in unserer Untersuchung.

5.2.4. Späte postoperative neuropsychologische Testung (P3)

Bei Patienten mit Karotisstenose und der daraus resultierenden chronischen zerebralen Hypoperfusion und Mikroembolisation des Gehirns werden allgemein nach operativer Beseitigung der Stenose langfristig Verbesserungen der kognitiven Leistungsfähigkeit vermutet [Hemmingsen 1986, Fearn 2003, Berman 2007]. Solche Verbesserungen sollten zu Testzeitpunkten mit längerem Abstand zur Operation, d.h. zu einem Zeitpunkt zu dem keine „störenden“ Einflüsse des perioperativen Settings mehr vorhanden sind, messbar sein [Berman 2007].

Im Langzeitverlauf, d.h. in der dritten (P3, nach 12 - 16 Wochen) im Vergleich zur präoperativen neuropsychologischen Untersuchung (P1), gemessen durch den Vergleich der Testwertdifferenzen (P3-P1) der einzelnen Gruppen, zeigten sich in unserer Untersuchung nur geringe kognitive Leistungsveränderungen, i. S. einer

schlechteren Testleistung der Karotispatienten (v.a. Gruppe 1) im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Die Patienten der Gruppen 1 und 2 wiesen geringere Leistungsverbesserungen im LPS-50+(3) (flüssige Intelligenz, Urteilen) sowie im Verbal Fluency-Test (verbale exekutive Funktion) im Vergleich zur Kontrollgruppe (Gruppe 3) auf. Betrachtet man die erreichten Testmittelwerte zu diesem Untersuchungszeitpunkt (siehe Tabelle 18 im Anhang, Abschnitt J), ergibt sich nahezu das gleiche Bild wie in der präoperativen Untersuchung mit einer schlechteren (und variableren) Testleistung im Labyrinth-Test (Exekutivfunktion) der Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Allerdings zeigt sich jetzt zusätzlich eine signifikant schlechtere Testleistung im Levine-Attention-Test (exekutive Aufmerksamkeit) der Gruppe 1 im Vergleich zur Kontrollgruppe. Jedoch lässt die große Variabilität der Testergebnisse der Patienten der Gruppe 1 in diesem Test keine eindeutige klinische Signifikanz zu.

Von den publizierten kontrollierten Studien (mit operativer Kontrollgruppe) wählten vier Studien ebenso ein Intervall von etwa drei Monaten zur postoperativen neuropsychologischen Untersuchung [Wilson 1983, Hemmingsen 1986, Incalzi 1997, Bossema 2005a].

Wilson et al., Hemmingsen et al. und Incalzi et al. berichten über globale bzw. mehrere kognitive Tests (kognitive Domänen) betreffende signifikante Verbesserungen der Karotispatienten drei Monate nach der Operation [Wilson 1983, Hemmingsen 1986, Incalzi 1997], wobei v.a. verbale Leistungen, Gedächtnis und Aufmerksamkeit betroffen sind. Diese Verbesserungen beziehen sich auf die präoperative Testung im Vergleich zu einer gefäßchirurgischen [Hemmingsen 1986], allgemeinchirurgischen [Wilson 1983] oder operativ-orthopädischen Kontrollgruppe [Incalzi 1997]. Bossema et al. erkennen nach drei Monaten keine signifikanten Veränderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe sondern gleichsinnige Verbesserungen bei Patienten nach Karotis-TEA und Patienten der Kontrollgruppe [Bossema 2005a].

In unserer differenzierten Betrachtung der Karotispatienten nach intraoperativen SSEP-Alterationen zeigte sich wie in den publizierten Studien eine unveränderte oder verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit in den einzelnen Tests, gleichartig wie die Kontrollgruppe. Diese Leistungsverbesserung ist jedoch in den Experimentalgruppen (Gruppe 1 und Gruppe 2) in zwei Tests (Verbal Fluency-Test, LPS-50+(3)) geringer ausgeprägt als in der Kontrollgruppe.

Autoren, die ein kürzeres Testintervall zur Operation wählten (4 - 10 Wochen nach der Operation), berichten sowohl über eine verbesserte kognitive Leistungsfähigkeit [Haynes 1974, King 1977, Kelly 1980, Fearn 2003] als auch über verschlechterte [Vanninen 1996, Heyer 2002, Heyer 2005, Mocco 2006a] oder unveränderte [van den Burg 1985, Boeke 1981] kognitive Leistungsfähigkeiten.

Studien, in denen ein follow-up nach über sechs Monaten durchgeführt wurde, beobachten mehrheitlich unveränderte kognitive Leistungen bezüglich der präoperativen Testung [Parker 1983, Parker 1986, Bossema 2005a]. Lediglich in der Untersuchung von Bornstein et al. zeigen sich Verbesserungen nach sechs Monaten v.a. bei Patienten nach rechtsseitiger OP und Z.n. Schlaganfall [Bornstein 1981].

Allerdings muss in unserer Untersuchung auch zu diesem Testzeitpunkt, wie in der frühen Testung am zweiten postoperativen Tag, die signifikant unterschiedliche Komorbidität der einzelnen Gruppen (Diabetes mellitus, KHK, pAVK, Z.n. Schlaganfall) hinsichtlich der postoperativen kognitiven Leistungsfähigkeit berücksichtigt werden.

Im Zeitraum von drei Wochen bis sechs Monaten nach einer Operation in Allgemein-anästhesie muss noch bei 6% (nach kleineren Eingriffen) und 10% (nach größeren Eingriffen) der Patienten mit einem (unspezifischen) POCD gerechnet werden [Canet 2003, Newman 2007, Silverstein 2007a].

Mocco et al. und Heyer et al. konnten bei Patienten nach Karotis-TEA einen Diabetes mellitus als unabhängigen Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen kognitiven Defiziten in einer späten Untersuchung (über 30 Tage nach der Operation) identifizieren [Mocco 2006a, Heyer 2005]. In unserer Studie befanden sich signifikant mehr Patienten mit Diabetes mellitus in Gruppe 1.

Somit konnte in der neuropsychologischen Testung drei Monate nach der Operation (P3), entgegen der in der Nebenhypothese formulierten Annahme, dass sich die kognitive Leistungsfähigkeit nach operativer Beseitigung der Karotisstenose verbessert, keine signifikante Verbesserung erkannt werden. Vielmehr zeigte sich hier eine ähnliche kognitive Testleistung wie präoperativ und eher eine Akzentuierung der exekutiven Funktionsstörung.

Einschränkend (bzgl. der neuropsychologischen Untersuchungen zu allen drei Zeitpunkten) muß jedoch insgesamt erwähnt werden, dass es sich in der vorliegenden

Studie (mit Pilotcharakter) um eine nur niedrige Fallzahl handelt, was jedoch aufgrund der eng gesteckten Ein- und Ausschlußkriterien und der aufwendigen Untersuchungen verständlich ist.

5.3. Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte eine (schwache) Assoziation von moderaten (20 - 50%igen) N20/P25-Amplitudenreduktionen während der Abklemmung der ACI und dem vermehrten Auftreten von Störungen der Exekutivfunktionen nach der Operation bei Patienten mit erhöhtem zerebrovaskulären Risikoprofil gezeigt werden. Dies kann auf eine abklemmbedingte zerebrale Minderperfusion bei dieser Patientengruppe hinweisen.

Kognitive Defizite können per se zu funktionellen Einschränkungen (z. B. Selbständigkeit im Alltag, berufliche Wiedereingliederung, soziale Integration, etc.) führen und den Krankenhausaufenthalt verlängern. Dies gilt insbesondere für Störungen der Exekutivfunktionen [Chaytor 2003, Müller 2006]. Postoperative kognitive Defizite aufgrund intraoperativer (moderater) zerebraler Ischämien können sogar über Jahre persistieren und zu einer relevanten Reduktion der Lebensqualität mit sozialen und finanziellen Folgen führen [Newman 2001]. Daher beeinflusst die postoperative kognitive Leistungsfähigkeit wesentlich das Operationsergebnis.

Vor diesem Hintergrund könnten die Ergebnisse der vorliegenden Studie einerseits zu einer Reevaluation der Indikationsstellung einer intraluminalen Shunteinlage bei Patienten mit erhöhtem zerebrovaskulären Risikoprofil (i. S. einer Prävention ischämiebedingter kognitiver Defizite) Anlass geben.

Andererseits stehen, in der Neurorehabilitation bereits effektiv angewandte, neuropsychologische Therapieverfahren (kognitiv übende Therapieansätze wie Problemlösetraining oder Training von Handlungskoordination) [Müller 2006], sowie neuropharmakologische Therapieansätze [Parton 2005, Coulthard 2006] zur Behandlung kognitiver Defizite zur Verfügung, deren Anwendung im perioperativen Setting vor dem Hintergrund der Ergebnisse unserer Studie sinnvoll erscheinen, bisher jedoch nicht etabliert sind.

Diese Fragen sollten bei einem größeren Patientenkollektiv untersucht werden.