

## 3 Fragestellung

Carotisendarteriektomie (CEA) verbessert langfristig die Überlebenszeiten und verringert die Schlaganfallraten bei Patienten mit hochgradigen Carotisstenosen nach Schlaganfall oder TIA, wenn es gelingt, das perioperative Risiko von Tod oder Schlaganfall unter 6% zu halten (Rothwell 2003, p.107).

Die Frage, ob sich auch die kognitive Leistungsfähigkeit der Patienten nach Carotisendarteriektomie verbessert, wurde schon bald nach Einführung dieser Operationsmethode gestellt. Kognitive Verbesserungen wurden sowohl als Beleg für den Einfluss hämodynamischer Veränderungen auf die Gehirnleistung wie auch als zusätzliches Argument für die Carotis-Operation gesehen. Später richtete sich die Aufmerksamkeit stärker auf Risiken der CEA und auf die Risikoabwägung. In diesem Zusammenhang wurden auch kognitive Verschlechterungen nach CEA in Betracht gezogen. Schlechtere kognitive Leistungen wurden aber nur im ersten Monat nach CEA berichtet (siehe Seite 23ff).

Perioperative Schlaganfälle können sicher im Einzelfall zu dramatischen Verschlechterungen der kognitiven Leistung führen. Nach erfolgreicher Obliteration von Karotisstenosen wurden aber im Einzelfall auch deutliche kognitive Verbesserungen berichtet, zum Beispiel Coumans (2000). Bei der Mehrzahl der Patienten bleiben kognitive Veränderungen aber weniger auffällig oder fraglich. Um allgemeinere und genauere Aussagen über kognitive Veränderungen nach CEA zu machen, sind wissenschaftliche Studien mit einer größeren Anzahl von Patienten erforderlich.

### 3.1 Hauptfragen

Mir sind inzwischen etwa 50 Studien über die kognitive Leistungsfähigkeit nach CEA bekannt (siehe Tabelle 1 auf Seite 25). Kognitive Verschlechterungen wurden nur im ersten Monat nach CEA berichtet. Für längere Follow-up-Abstände gibt es etwa gleich viele Berichte über Verbesserungen und über einen unveränderten kognitiven Status (siehe Seite 23ff).

Die drei neueren Reviews zu kognitiven Veränderungen nach CEA (Irvine 1998; Lunn 1999 und Rao 2001) kritisieren methodische Schwächen der Studien und fordern eine bessere Kontrolle von Übungseffekten und die Untersuchung von physiologischen Cofaktoren.

Übungseffekte könnten durch den Einsatz von Kontrollgruppen ausgeschlossen werden. Aus ethischen Gründen ist es aber nicht zulässig, die Patienten auf eine OP- und eine Kontrollgruppe zu randomisieren, da man nach dem aktuellen Kenntnisstand den Patienten mit hochgradigen symptomatischen Stenosen die operative Behandlung empfehlen muss (Irvine 1998, p.197; Kelly 1980, p.743). Die Rekrutierung anderer Vergleichsgruppen hat sich aber in Aufwand, Vergleichbarkeit und Interpretation als problematisch erwiesen (Lunn 1999; Rao 2001).

Ein bisher nur selten verfolgter, aber alternativer Ansatz, der den Einsatz einer Nicht-CEA-Kontrollgruppe erübrigt, ist der Vergleich von nach CEA hämodynamisch verbesserten und unveränderten Patienten bezüglich Veränderungen der kognitiven Leistung (siehe Seite 27).

Bei etwa einer Hälfte der Patienten können vor CEA hämodynamische Veränderungen im Gehirn nachgewiesen werden (Eckstein 2003; Hartmann 2000). Nach CEA normalisiert sich die Hämodynamik dieser Patienten meistens (Kim 2002).

In den Reviews von Irvine (1998) und Rao (2001) wird die Einbeziehung von cerebralen Blutflussmessungen in weiteren Studien zu kognitiven Veränderungen nach CEA gefordert und Lunn (1999, p.78) verlangt, Subgruppen von CEA-Patienten miteinander zu vergleichen.

Meine Arbeit soll diesen Anregungen folgen, indem die kognitiven Veränderungen von intrakraniell hämodynamisch verbesserten und unveränderten Patienten nach CEA verglichen werden.

Die folgenden Hauptfragen und Hypothesen wurden bereits zu Beginn dieser Studie im Arbeitsplan zum Zulassungsantrag festgelegt:

#### Verbessert sich die kognitive Leistung nach Carotisendarteriektomie?

Hypothese: Für den Durchschnitt der Patienten werden Verbesserungen im kognitiven Status nach Carotisendarteriektomie erwartet.

Begründung: Aufgrund der Studienlage (siehe Tabelle 1 auf Seite 25) sind Verschlechterungen der kognitiven Leistung für den Durchschnitt der Patienten manchmal im ersten Monat nach CEA zu erwarten. Später wurden keine Verschlechterungen und häufig Verbesserungen berichtet. Weil im Rahmen meiner Arbeit das längerfristige Ergebnis untersucht werden soll, ist deshalb eine einseitige Hypothese in Richtung auf Verbesserungen angemessen.

#### Zeigen Patienten mit verbesserter Hämodynamik nach Carotisendarteriektomie verbesserte kognitive Leistungen?

Hypothese: Bei Patienten deren vorherige hämodynamische Auffälligkeit (Crossflow oder Pulsatilitätsminderung) im Follow-up nicht mehr feststellbar ist (komplette Normalisierung), wird eine im Vergleich zu anderen Patienten stärker verbesserte kognitive Leistung erwartet (siehe Seite 16).

Begründung: Crossflow und Pulsatilitätsminderungen sind Zeichen einer veränderten Hämodynamik. Meiner Meinung nach wird es bei davon betroffenen Patienten in einzelnen Hirnregionen zu einer verminderten Perfusion kommen:

Bei Pulsatilitätsminderungen (siehe auch Seite 16) ist eine Reduktion des Flussvolumens evident. Bei Crossflow ist die Strömungsgeschwindigkeit vor allem in der Arteria Communicans Anterior oder Posterior im Vergleich zum Normalzustand erhöht (Hartmann, 2006). Strömungsmechanische Überlegungen lassen daraus auf einen geringeren Blutdruck in kleinen abzweigenden Gefäßen schließen. An anderer Stelle, zum Beispiel in der Arteria cerebri Anterior ipsilateral zur Stenose (Hartmann, 2006), kann es zu einer Umkehr der Flussrichtung

kommen. Das Ausmaß dieser Veränderungen könnte stellenweise die mögliche Regulationskapazität überschreiten und die Flussvolumina in den kleinen Gefäßen verändern.

Nach CEA werden dann durch die Normalisierung der Hämodynamik in einigen Hirnregionen Durchblutung und die Regulationsreserve der Durchblutung verbessert und damit wahrscheinlich auch die Versorgung mit Sauerstoff und Nährstoffen und Entsorgung von Kohlendioxid und Abfallstoffen. Möglicherweise wird dadurch die Leistungsfähigkeit der Nervenzellen verbessert.

Um zu einer möglichst hohen Fallzahl zu kommen, halte ich die Zusammenfassung von Crossflow und Pulsatilitätsminderungen für sinnvoll. Explorativ sollen aber zusätzlich beide Faktoren einzeln untersucht werden und es soll festgestellt werden, wie häufig beides gemeinsam vorkommt.

## 3.2 Nebenfragen

### Zeigen Patienten mit hämodynamischen Auffälligkeiten vor CEA geringere kognitive Leistungen?

Aus obigen Überlegungen zu den Folgen von hämodynamischen Auffälligkeiten (Crossflow oder Pulsatilitätsminderung) auf die Perfusion und möglicherweise die kognitive Leistungsfähigkeit wird vor CEA für Patienten mit intracerebralen hämodynamischen Auffälligkeiten im Vergleich zu anderen Patienten ein schlechterer kognitiver Status erwartet.

### Ist der emotionale Status der Patienten nach Carotisendarteriektomie verbessert?

Zu emotionalen Veränderungen nach CEA ist bisher wenig bekannt. Lunn (1999, p.75) kritisiert, dass die meisten Studien zu kognitiven Veränderungen nach CEA versäumten, Änderungen der Stimmung zu messen, obwohl Ängstlichkeit und Depression mit einem schlechteren Kurzzeitgedächtnis, schlechterer Konzentration und Denkfähigkeit einhergehen. Auch Murkin (1995) empfiehlt bei Durchführung von Leistungstests immer auch die Stimmung zu testen.

Es ist zu erwarten, dass die Patienten vor der Operation ängstlicher und möglicherweise depressiver sind als nach der Operation.

### Gibt es einen Zusammenhang von emotionalem und kognitivem Status?

Gibt es vor der Operation einen Zusammenhang zwischen emotionalem Status und kognitiver Leistung? Gibt es einen Zusammenhang zwischen Veränderungen des emotionalen Status und Veränderungen der kognitiven Leistung?

Emotionen könnten die kognitive Leistung der Patienten beeinflussen. Irvine (1998) rechnet mit einer erhöhten Prävalenz depressiver Stimmungen bei CEA-Patienten und fordert deshalb eine gesonderte Auswertung für depressive Patienten.

### Unterscheiden sich die kognitiven Leistungen von Hirninfarkt-Patienten von denen anderer Patienten?

Lunn (1999, p.78) fordert den Vergleich von Schlaganfallpatienten und anderen Patienten nach CEA. Möglicherweise könnten sich nämlich langsame Erholungsprozesse nach dem Schlaganfall noch als Verbesserungen zum Follow-up auswirken.

### Unterscheiden sich links und rechts operierte Patienten in der kognitiven Leistung?

Lunn (1999, p.78) empfiehlt den Vergleich von links- mit rechts operierten Patienten. Hier interessiert sowohl der Status vor CEA als auch mögliche Veränderungen zum Follow-up.

### Gibt es starke individuelle Abweichungen der kognitiven Leistungen vor und nach Carotisen-darteriektomie?

Um einer Überinterpretation von Durchschnittswerten vorzubeugen, sollen zusätzlich Maße für starke Abweichungen und Veränderungen bei einzelnen Personen definiert und ausgewertet werden, wie dies von Collie (2002) gefordert wird:

1. ein Maß für starke Abweichungen einzelner Patienten von den Gruppenmittelwerten vor der Operation,
2. ein Maß für stark vom Durchschnitt der Veränderungen nach der Operation abweichende Veränderungen bei einzelnen Patienten.

Diese Maße werden auf Seite 53 im Methodenteil dieser Arbeit definiert.

Die Anzahl der so gefundenen starken Abweichungen wird berichtet und inferenzstatistisch ausgewertet.