

6 Diskussion

6.1 Hauptfragen

6.1.1 Veränderungen der kognitiven Leistungen zum Follow-up

In unserer Studie verbesserten 23 von 32 Patienten ihren Gesamtscore der kognitiven Leistungen zum Follow-up im Vergleich zu vor CEA. Im Mittel gab es eine Verbesserung von 48,3 vor der Operation zu 52,2 im Follow-up. Nach dem Wilcoxon-Test ist die Verbesserung der kognitiven Leistungen signifikant ($p=0,015$), siehe Tabelle 10 auf Seite 64. Das Ausmaß der Leistungsänderungen ist aber in der Regel moderat: Nur drei Patienten verbesserten ihren Gesamtscore der kognitiven Leistung im Follow-up um mehr als eine Standardabweichung und nur zwei verschlechterten sich um diesen Betrag.

Im Zahlengedächtnis-Test ($p=0,01$) und im SPM Intelligenztest ($p=0,06$) gab es wesentliche Verbesserungen, nicht aber im Mini-Mental-, Gesichter-Gedächtnis- oder Wortschatz-Test, wo nur kleine Unterschiede gefunden wurden.

Bei allen Ergebnissen zum Follow-up-Status unserer Patienten ist zu bedenken, dass acht der 40 vor CEA getesteten Patienten nicht am Follow-up teilnahmen. Zwei dieser Patienten hatten nach CEA ein schweres Reperfusionssyndrom erlitten, in einem Fall mit Todesfolge im anderen Fall mit Hemiparese. Ein Patient, der perioperativ unauffällig war, konnte zum Follow-up nicht erreicht werden, Die anderen fünf Patienten verweigerten die Teilnahme am Follow-up, gaben aber an, in der Zwischenzeit keine ischämischen Symptome erlitten zu haben.

Die Befürchtung, dass möglicherweise Patienten mit Demenz die Aussagekraft einer Studie der kognitiven Leistung von CEA-Patienten beeinträchtigen könnten (Rao 2001), hat sich bei uns nicht bestätigt: Keiner unserer Patienten musste wegen Demenz ausgeschlossen werden und nur ein Patient hatte mit einem Mini-Mental-Score von 23 grenzwertige Ergebnisse. Der Durchschnitt der Patienten lag bei 29 Punkten. Allerdings wird in unserem Haus dementen Patienten in der Regel ohnehin von einer CEA-Operation abgeraten.

Literatur zu kognitiven Veränderungen nach CEA

Im Follow-up nach CEA verbesserte kognitive Leistungen fanden 23 von 50 Studien (siehe Tabelle 1, Seite 25). Nur 4 der 50 Studien berichteten Verschlechterungen nach CEA, alle im ersten Monat nach der Operation. Die übrigen Studien kamen zu keinem eindeutigen Ergebnis.

Lunn (1999, p.75) bemerkte, dass 81% (=13/15) der von ihr verarbeiteten vor 1984 publizierten Studien Verbesserungen zwischen Vor- und Nach-CEA-Test berichteten, aber nur 33% (=4/12) der späteren Studien (bis 1996). Hiervon angeregt, listete ich die Ergebnisse aus inzwischen 50 Studien in einer Tabelle über fünf Jahrzehnte, siehe Tabelle 21:

von bis	1960 1969	1970 1979	1980 1989	1990 1999	2000 2005	Alle
Verbessert	2	6	6	5	4	23
Gesamtzahl	3	7	17	9	14	50
%verbessert	67%	86%	35%	56%	29%	46%
n im Median	17	16	29	36	52	28

Tabelle 21: Anzahl und Prozentanteil der Studien, die im Follow-up nach CEA verbesserte kognitive Leistungen berichten und Median des Stichprobenumfangs aller Studien für fünf Jahrzehnte.

Vergleicht man die Jahreszahlen der Studien mit im Follow-up verbesserter kognitiver Leistung mit den übrigen Studien mit dem Mann-Whitney-Test, zeigt sich nach wie vor die zuerst von Lunn festgestellte Tendenz: $p=0,11$ im zweiseitigen Test: Studien mit positiven Ergebnissen sind seltener geworden.

Bei einer anzunehmenden Verbesserung von Operationskriterien, Operationstechnik und perioperativer Betreuung der Patienten würde man eigentlich bessere Ergebnisse erwarten als früher. Aber vielleicht sind Forschungsmethodik und Anforderungen an Publikationen ebenfalls besser, das heißt strenger, geworden. Zumindest ist die Entwicklung zu größeren Stichproben recht deutlich: Die Spearman-Korrelation zwischen Jahr und Stichprobenumfang liegt bei $Rho=0,59$ und ist hoch signifikant $p<0,001$.

Die Korrelation zwischen Stichprobengröße und Ergebnis der Studie ist relativ gering und negativ ($Rho=-0,15$; $p=0,31$): Größere Studien haben minimal schlechtere Ergebnisse erbracht als kleinere Studien, obwohl größere Stichproben aufgrund ihrer besseren Power eine bessere Chance hätten, einen tatsächlich vorhandenen Effekt zu finden. Dieses Ergebnis bleibt ähnlich, wenn man die vier Studien mit negativem Ergebnis aus der Berechnung herauslässt ($Rho=-0,12$; $p=0,44$).

Möglicherweise wurde bei den größeren Studien mit größeren Forschergruppen gründlicher gearbeitet oder sie wurden aufgrund ihrer Größe auch publiziert, wenn sie keinen Effekt gefunden hatten. Dagegen könnte bei kleineren Studien, die wahrscheinlich auch öfter von einem einzelnen Forscher durchgeführt wurden, eine Tendenz bestehen, unkritischer zu berichten. Oder Zeitschriften lehnten verstärkt kleine Studien ab, die keinen Effekt berichteten. Dies könnte dazu führen, dass sich bei meiner Metaanalyse die Power der größeren Studien nicht zeigte. Rao (2001 p.68) vermutet einen Publication-Bias zugunsten von Studien, die Verbesserungen nach CEA berichten.

Die einzige große Studie, gleichzeitig die einzige mit einer randomisierten Kontrollgruppe, stammt von Pettigrew (2000) und fand keinen Unterschied zwischen behandelten und nicht behandelten Patienten der Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study. Allerdings wurde in diesem Langzeitvergleich über fünf Jahre von 772 CEA-Patienten mit 772 Kontroll-Patienten ausschließlich der Mini-Mental-State-Test zur Messung kognitiver Leistungen verwendet, der

nur eine geringe Validität und Sensitivität bei der Messung der Kognition nicht-dementer Probanden hat. Die zweitgrößte Studie (Fearn 2003) untersuchte 158 CEA-Patienten und fand bei einer Reihe von Tests 8 Wochen nach CEA signifikante Verbesserungen. Im Median der 50 Studien wurden 28 CEA-Patienten untersucht.

Aus ethischen Gründen ist es nicht mehr 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).

Trotz allen Kritikpunkten, muss man anerkennen, dass später als einem Monat nach CEA nur unveränderte oder verbesserte kognitive Leistungen berichtet wurden und nie schlechtere, so dass man doch eine Tendenz in Richtung auf Verbesserungen vermuten darf.

Wünschenswert wäre eine gründlichere Metaanalyse der 50 bisher publizierten Studien, die auch Qualitätskriterien berücksichtigt. Eine Solche Detektivarbeit war im Rahmen meiner Studie leider nicht möglich. Außerdem wäre die Untersuchung des Zusammenhanges zwischen dem hämodynamischen Status und kognitiver Leistung hilfreich. Dadurch erübrigten sich auch ohnehin problematische Kontrollgruppen. Diesen hämodynamischen Ansatz habe ich in meiner Arbeit verfolgt, siehe Kapitel 6.1.2, Seite 78. Zu wünschen wäre auch die Untersuchung von mehr Patienten, der Einsatz von sensiblen Tests der kognitiven Leistung und modernen bildgebenden Verfahren zur detaillierten Darstellung der Hirndurchblutung und des Stoffwechsels.

Bereiche kognitiver Veränderungen nach CEA

In unserer Studie waren zum Follow-up nach CEA nur die Ergebnisse im Zahlengedächtnis-Test und SPM-Intelligenztest im Mittel deutlich verbessert. Diese beiden Tests waren nach meiner Beobachtung auch die für unsere Patienten schwierigsten Tests: Stark beansprucht wurden die Konzentration und das Kurzzeitgedächtnis: Beim Zahlengedächtnistest mussten die Patienten eine langsam vorgesprochene Ziffernreihe nach einmaligem Hören in gleicher oder umgekehrter Reihenfolge wiedergeben. Beim SPM-Intelligenztest mussten die Patienten bei jeder Aufgabe aus mehreren figürlichen Mustern das zu einem Gesamtmuster passende herausfinden. Für die Schwierigkeit beider Tests spricht auch der im Vergleich zu den anderen Tests geringe Anteil richtig gelöster Aufgaben, hier als Prozentwert angegeben: Zahlengedächtnis-Test (46%), SPM-Intelligenztest (59%), Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (82%), Gesichter-Gedächtnis-Test (87%), Mini-Mental-Test (97%). Der Mini-Mental-Test war mit dem extremen Deckeneffekt zur Diagnose von feinen Veränderungen nicht geeignet und der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test misst ein über die Lebenszeit angesammeltes Wissen, dessen Abrufbarkeit möglicherweise nur wenig von der aktuellen Verarbeitungskapazität abhängt.

Aufgrund der Vielzahl und Unterschiedlichkeit der in verschiedenen Studien angewendeten Tests ist es schwierig, die Ergebnisse zu kognitiven Bereichen zusammenzufassen. Um alle

Artikel gleichgewichtig und in gleicher Qualität einzubeziehen, werden nachfolgend nur signifikante Verbesserungen und Verschlechterungen berichtet. Bei den meisten Studien waren die Fallzahlen relativ klein (siehe Tabelle 1 auf Seite 25). Deshalb dürfen fehlende Signifikanzen nicht als Beweis für das Fehlen von Effekten interpretiert werden, sondern nur als Ergebnis von wahrscheinlich schwachen oder fehlenden Effekten

Sprachliche Fähigkeiten sind der Bereich, in dem am häufigsten Verbesserungen nach CEA berichtet wurden (Borroni 2004; Hemmingsen 1982; Hemmingsen 1986; Iddon 1997; P. M. Perry 1975; Ucles 1997; Wahlqvist 2003). Allerdings berichteten Mononen (1990) und Lloyd (2004) Verschlechterungen von Sprachfähigkeiten nach CEA.

Bei Demenztests, meistens Mini-Mental-Test, wurden mehrmals Verbesserungen berichtet (Borroni 2004; Hemmingsen 1986; Heyer 1998; Sinforiani 2001). Allerdings konnte Pettigrew (2000) in einer besonders umfangreichen und gründlichen Auswertung der Mini-Mental-Verlaufsdaten von 1544 auf CEA und Kontrollgruppe randomisierten Patienten der Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study keinen Effekt finden. Aufgrund des Deckeneffektes des Mini-Mental-Tests schließt dieses Ergebnis aber nicht aus, dass es doch kleinere oder spezifischere Unterschiede zwischen beiden Gruppen gab.

Verbesserungen bei Problemlösungsaufgaben oder Intelligenztests berichteten Jacobs (1983), Iddon (1997) und Lloyd (2004).

Verbesserungen bei Gedächtnistests berichteten Iddon (1997), Ucles (1997), Sinforiani (2001) und Lloyd (2004), wohingegen Jacobs (1983) eine Verschlechterung festgestellt hatte.

Verbesserungen sensorischer Fähigkeiten berichteten Hemmingsen (1982) Hemmingsen (1986) und Heyer (1998). Bei motorischen Fähigkeiten berichteten (Mononen 1990) und (Heyer 1998) eine Verbesserung.

In Aufmerksamkeitstests fanden Iddon (1997) und Wahlqvist (2003) Verbesserungen. Verschlechterungen berichtete Lloyd (2004).

Aus der Literatur lässt sich zu nach CEA verbesserten kognitiven Bereichen wenig sagen. Für alle von mir getesteten Bereiche (Gedächtnis, Intelligenz, Demenz, Sprache) gibt es eine Reihe von Studien, die Verbesserungen berichten. Auch die Reviews von Irvine (1998) und Rao (2001) sind zu keinen eindeutigen Ergebnissen bezüglich verbesserter kognitiver Bereiche gekommen. Lunn (1999 p.79) nennt in ihrem Review Sprachflüssigkeit (verbal fluency) und Gedächtnis als in mehreren Studien konsistent verbessert. In unserer Studie waren nach CEA Leistungen im Intelligenz- und das Zahlengedächtnistest verbessert. Dies waren zugleich die beiden schwierigsten Tests.

Zusammenfassung

Unser Ergebnis kognitiver Verbesserungen nach CEA entspricht der auf Seite 29 formulierten Hypothese, die aus der Literatur abgeleitet wurde. Die kognitiven Leistungen unserer Patienten waren im Follow-up nach CEA signifikant verbessert, vor allem bei schwierigen Aufgaben, die Konzentration und Kurzzeitgedächtnis erforderten. Das Ausmaß der Verbesserungen

war aber meistens moderat. Meine Übersicht anderer Studien zeigt, dass nur im ersten Monat nach CEA schlechtere kognitive Leistungen berichtet wurden, später berichtete eine Hälfte der Studien Verbesserungen, während die andere Hälfte zu keinem eindeutigen Ergebnis kam. Wahrscheinlich sind dann Verbesserungen der kognitiven Leistung häufiger als Verschlechterungen.

6.1.2 Veränderungen der Hämodynamik und kognitiven Leistung

In unserer Studie waren die kognitiven Leistungen der 12 hämodynamisch verbesserten Patienten im Vergleich mit den übrigen 18 Patienten signifikant verbessert ($p=0.03$ im einseitigen Mann-Whitney-Test), siehe Tabelle 18, Seite 71. Dieses Ergebnis entsprach den Erwartungen, siehe Seite 29. Für zwei Patienten war keine transtemporale Doppleruntersuchung möglich.

Hämodynamische Folgen sind bei hochgradigen Carotisstenosen mit Einschränkungen des Carotis-Durchmessers über 70 bis 80% häufig. (Hartmann 2000; Eckstein 2003; Kishikawa 2003). Nach CEA normalisiert sich die Pulswellenform in den Arteriae cerebri mediae dauerhaft (Müller 1999). Auch der metabolische Status ist dann verbessert (Kim 2002).

Dennoch haben bisher nur wenige Studien den Zusammenhang zwischen hämodynamischen Veränderungen nach Desobliteration einer Carotis-Arterie und kognitiver Leistung untersucht:

Perry (1975) fand keine signifikante Korrelation von Änderungen des Blutflusses in der Karotisarterie und Verbesserungen des neuropsychologischen Status nach CEA bei 20 Patienten.

Jacobs (1983) verglich 12 Patienten mit angiographischer Diagnose eines von geringem Blutfluss gefährdeten Gehirns und eine Patientengruppe mit hämodynamisch weniger relevanten Carotisstenosen: Nach einer Carotisrekonstruktion fand er bei den Patienten mit zuvor geringem Blutfluss signifikant größere Verbesserungen im Gedächtnis und anderen geistigen Fähigkeiten.

Bennion (1985) fand eine Korrelation zwischen einem intraoperativ verbesserten Blutfluss und temporär verbesserten Testleistungen in den ersten drei Monaten nach CEA bei der Untersuchung von 53 Patienten.

Hemmingsen (1986) fand nur bei zwei von 31 Patienten einen verbesserten Blutfluss nach CEA und konnte diesen deshalb nicht mit kognitiven Verbesserungen in Beziehung setzen.

Crawley (2000) maß die vasodilatorischer Reservekapazität vor der Operation bei 26 CEA-Patienten durch Anreicherung der Atemluft mit Kohlendioxyd und konnte keinen Zusammenhang mit Veränderungen der kognitiven Leistung nach der Operation feststellen.

Fearn (2003) berichtete aus einer Studie mit 159 CEA-Patienten verbesserte Reaktionszeiten in einer Aufmerksamkeitsaufgabe acht Wochen nach CEA bei Patienten mit zuvor gemessener stark eingeschränkter cerebrovaskulärer Reserve. Dabei maß Fearn die Reservekapazität als Reaktion der cerebralen Blutgefäße nach Anreicherung der Atemluft mit Kohlendioxyd.

Kishikawa (2003) berichtete signifikant bessere Leistungen in einem Block-Design-Test nach CEA bei neun Patienten mit verbesserter vasodilatatorischer Reservekapazität im SPECT (=Single Photon Emission Computed Tomography) im Vergleich mit 14 Patienten ohne vasodilatatorische Verbesserung.

Moftakhar (2005) untersuchte retrospektiv 20 Patienten mit 21 Stent-Prozeduren für arterielle Stenosen (10 extrakranielle und 4 intrakranielle Carotis Stents und 7 vertebrobasiliare Stents) und berichtet signifikant bessere Fremd- oder Selbstratings zu kognitiven Veränderungen für die 13 Patienten mit verbesserter Perfusion im CT oder MRT nach der Prozedur.

Weil der Stenosegrad eng mit den hämodynamischen Auswirkungen zusammenhängt (Eckstein 2003), sprechen auch die Studien von Owens (1980), Bornstein (1981) und Jacobs (1983), die für Patienten mit höhergradigen Stenosen größere kognitive Verbesserungen nach CEA fanden, für eine hämodynamisch vermittelte positive Wirkung von CEA auf kognitive Leistungen. Allerdings konnte Diener (1984) keinen Zusammenhang zwischen Stenosegrad und kognitiver Leistung nach CEA feststellen.

Während also sieben Studien positive Auswirkungen einer nach CEA verbesserten Hämodynamik nahe legen, konnten vier Studien kein signifikantes Ergebnis erbringen.

Zwei unserer Patienten erlitten nach CEA ein schweres Reperfusionssyndrom (=Hyperperfusionssyndrom). Beide konnten deshalb nicht am Follow-up teilnehmen. Das Reperfusionssyndrom kommt vor allem bei Patienten mit zuvor erschöpfter hämodynamischer Regulationsreserve vor (siehe Seite 20), bei denen also cerebrale Blutgefäße ständig weit gestellt sind. Bei uns hatten beide betroffenen Patienten vor der Operation im transkraniellen Doppler ACM-Pulsatilitätsminderungen, aber keinen Crossflow über den Circulus Willisii.

Das Reperfusionssyndrom kann schwerwiegende neurologische und kognitive Folgen haben. Ogasawara (2005b) beobachtete bei sieben von zwölf Patienten mit im SPECT nach CEA um mehr als 100% erhöhtem intracerebralen Blutfluss auch noch nach einem Monat deutliche kognitive Verschlechterungen. Dabei hatte sich der Blutfluss bei den meisten dieser Patienten innerhalb weniger Tage nach CEA normalisiert.

Die Ergebnisse unserer Studie gelten deshalb nur für diejenigen Patienten, die CEA ohne schwerwiegende Komplikation überstanden haben und am Follow-up teilnehmen können: Patienten mit hämodynamischen Einschränkungen vor CEA verbessern ihre kognitiven Leistungen wahrscheinlich stärker als andere, unterliegen jedoch auch einem erhöhten Risiko für ein perioperatives Reperfusionssyndrom.

Betrachtet man in unserer Studie nur die Anzahl der Patienten, die sich zum Follow-up kognitiv verbessert oder verschlechtert haben und nicht das Ausmaß der Verbesserung, so ist der Unterschied zwischen den hämodynamisch verbesserten und den anderen Patienten im einseitigen Fisher-Test nicht signifikant ($p=0,07$). Dagegen erbrachte der für den Hypothesentest eingeleitete einseitige Mann-Whitney-Test, der auch das Ausmaß der Veränderung berücksichtigt, ein signifikantes Ergebnis ($p=0,03$).

Der hämodynamische Status unserer Patienten wurde nur dichotom erfasst. Wahrscheinlich war jedoch auch bei einigen Patienten, die nicht in die Gruppe der hämodynamisch verbesserten Patienten eingeordnet wurden, die Hämodynamik nach CEA verbessert, wenn auch nur relativ gering. Die meisten dieser Patienten waren vor CEA als nicht hämodynamisch beeinträchtigt eingestuft. Es ist nicht ganz auszuschließen, dass auch solche geringen Verbesserungen Auswirkungen auf die kognitive Leistung haben. In der Gruppe der hämodynamisch nicht-verbesserten Patienten, waren 11 von 18 kognitiv verbessert. Sofern diese leichte Häufung von Verbesserten nicht zufällig ist und auch nicht durch einen der schon diskutierten Störeffekte, wie zum Beispiel Übung, zustande kommt, sondern durch einen Operationseffekt, müsste dieser wahrscheinlich hämodynamisch vermittelt sein. Für weitere Studien wären deshalb genauere, am besten kontinuierliche Maße, der Hämodynamik wünschenswert.

Deutliche hämodynamische Effekte von Carotisstenosen gibt es in der Regel nur bei Patienten mit hochgradiger Verengung des Gefäßdurchmessers von 80% oder mehr (Eckstein 2003). Für solche Patienten normalisiert sich nach CEA der Blutfluss (Kim 2002; Müller 1999), ebenso die hämodynamische Regulationsfähigkeit und wahrscheinlich der Gehirnstoffwechsel (Kim 2002). Dies könnte zu besseren kognitiven Leistungen führen.

Die Wege über die Pulsatilitätsminderungen und Crossflow auf kognitive Leistungen wirken könnten, sind noch nicht im Detail erforscht. Folgender Ansatz erscheint jedoch plausibel:

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), kommt es manchmal zu einer Umkehr der Flussrichtung. 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.

Vor der Operation unterschieden sich unsere 20 Patienten mit hämodynamischen Auffälligkeiten (intracerebraler Crossflow oder Pulsatilitätsminderungen) nicht in ihrer kognitiven Leistung von den 17 übrigen Patienten, siehe Tabelle 17 auf Seite 70. Dieses Ergebnis entspricht nicht den Erwartungen zu Beginn der Studie, siehe Kapitel 3.2, Seite 30.

Die 12 später hämodynamisch verbesserten Patienten zeigten vor CEA sogar im Durchschnitt etwas bessere kognitive Leistungen als die übrigen 18 im Follow-up transkranial untersuchten Patienten. Dabei hatten diese 12 Patienten vor CEA natürlich alle hämodynamischen Auffälligkeiten und die meisten der übrigen 18 Patienten hatten vor CEA keine hämodynami-

schen Auffälligkeiten. Nach CEA zeigten die 12 hämodynamisch verbesserten Patienten deutlich bessere kognitive Leistungen als die anderen 18 Patienten, siehe Tabelle 19 auf Seite 72.

Eigentlich wäre zu erwarten, dass sich die hämodynamisch verbesserten Patienten von einem vor CEA vergleichsweise niedrigeren Niveau der kognitiven Leistung zum Follow-up relativ stärker verbessern als die übrigen Patienten und maximal das gleiche Niveau erreichen. Bei unseren Patienten hatten beide Gruppen aber vor CEA etwa das gleiche kognitive Leistungsniveau und nach CEA zeigten die hämodynamisch verbesserten Patienten im Mittel deutlich bessere kognitive Leistungen. Erklärbar wäre das damit, dass die hämodynamisch auffälligen Patienten die cerebralen Auswirkungen Ihrer hämodynamischen Einschränkungen in der kognitiven Leistung vor CEA voll kompensiert hatten und dass diese Patienten nach CEA von der verbesserten cerebralen Durchblutung zusätzlich kognitiv profitieren konnten. Für diese Vermutung gibt es aber keine weiteren Anhaltspunkte. Ich vermute deshalb, dass das vor CEA relativ hohe Niveau der kognitiven Leistung der hämodynamisch auffälligen Patienten aus Zufällen in der Gruppenzusammensetzung resultiert.

Zusammenfassung

Unser Ergebnis signifikant stärkerer kognitiver Verbesserungen nach CEA für hämodynamisch verbesserte Patienten entspricht der auf Seite 29 formulierten Hypothese. Dieses Ergebnis wird von sieben von elf anderen Studien gestützt, die einen hämodynamischen Ansatz verfolgten.

6.2 Nebenfragen

6.2.1 Kognitive Leistungen vor CEA

Die Frage, nach den kognitiven Leistungen unserer Patienten im Vergleich mit Menschen ohne Carotisstenosen wurde im Rahmen dieser Arbeit nicht gestellt, weil passende Vergleichsdaten fehlen. Dennoch soll diese Frage diskutiert werden, auch um die Schwierigkeit einer Antwort aufzuzeigen.

Zu unseren Patienten passende Vergleichsdaten für vergleichbare Alterskohorten liegen nicht vor: Der Gesichtergedächtnistest war selbst konstruiert und der Mini-Mental-Test, der in erster Linie eingesetzt wurde, um sicherzustellen, dass keiner der Patienten dement ist, leidet unter einem Deckeneffekt. Für den Mehrfachwahl-Wortschatz-Test (MWT) liegen Vergleichsdaten für ähnliche Alterskohorten nur aus einer britischen Studie vor (K. A. Heller 1998, S.42). Diese Daten sind schon aufgrund der anderen Sprache, bei einem Wortschatztest, wenig für den Vergleich mit unseren Patienten geeignet. Den Standard Progressive Matrices Intelligenztest (SPM) habe ich für meine Studie halbiert, um die Durchführungszeit zu verkürzen. So wird jedoch die von den Testautoren beabsichtigte Übung im Testverlauf gemindert und der halbierte Test schwieriger. Das Ergebnis wäre deshalb auch nach einer rechnerischen Verdopplung nicht mit den Ergebnissen des vollständigen SPM-Tests vergleichbar. Für den Zahlengedächtnistest wurden keine passenden Vergleichsdaten gefunden.

In der Literatur wird die Frage nach der kognitiven Leistung von Patienten mit Carotisstenosen gelegentlich diskutiert und es sind zwei Reviews erschienen: Nach Bakker (2000, p.674) berichten 14 (78%) von 18 Studien zur kognitiven Leistungsfähigkeit von Patienten mit Carotisstenosen milde kognitive Defizite im Vergleich zur Alterskohorte. Elf der gerade genannten Studien führten eigene Auswertungen zu TIA-Patienten mit Carotisstenosen durch: Davon fanden sieben (64%) auch bei diesen Patienten kognitive Defizite. Bakker (p.674-675) nennt jedoch einige methodische Schwächen der Studien und kritisiert vor allem unzureichende Vergleichsgruppen. Rao (2001, p.68) bestätigt die von Bakker gefundene Tendenz nach einer Metaanalyse von 14 Studien, von denen 5 auch von Bakker ausgewertet wurden. Rao will daraus aber keine Schlüsse ziehen, weil die Power der kleinen Studien zu gering sei. Nach Bakker (p.675) scheint die kognitive Beeinträchtigung global, diffus und von mildem bis mäßigem Ausmaß. Rao (p.68) nennt „*some aspects of frontal lobe function*“ als konsistent beobachtet.

Mathiesen (2004) rekrutierte aus der Tromsø-Screening-Studie 189 Personen mit asymptomatischen Carotisstenosen und 201 nach Alter und Geschlecht gematchte Kontrollpersonen. Die Personen mit Carotisstenosen zeigten in mehreren Tests signifikant schlechtere kognitive Leistungen wobei der Unterschied für die meisten Tests auch nach Herausrechnung des Effektes von im MRT gefundenen Läsionen kaum schwächer ausfiel.

Bossema (2005a) verglich 56 CEA-Patienten mit einer in Alter, Geschlecht und Bildung sehr ähnlichen Gruppe von 46 Gesunden und fand bei den CEA-Patienten signifikant schlechtere kognitive Leistungen in mehreren Tests, zum Beispiel bei Aufmerksamkeit, Gedächtnis und psychomotorischen Fähigkeiten.

Bei den bisher genannten Studien ist jedoch fraglich, inwieweit Patienten mit Carotisstenosen mit der jeweiligen Vergleichsgruppe ohne Stenosen wirklich vergleichbar sind. Faktoren, die möglicherweise im Zusammenhang mit kognitiver Leistung stehen, sollten kontrolliert werden. Diese Kontrolle ist jedoch meistens sehr rudimentär. Zum Beispiel wurde das Rauchverhalten, das gleichaltrige Menschen mit und ohne Carotisstenosen am häufigsten unterscheidet (siehe Kapitel 2.2.4, Seite 14), meines Wissens nach nie berücksichtigt. Es gibt aber Indizien dafür, dass Raucher geringere kognitive Leistungen erbringen als Nichtraucher (Atkinson 2005; Whalley 2005). Rauchen könnte unabhängig von Carotisstenosen mit geringeren kognitiven Leistungen korrelieren. Dann müsste man die geringeren kognitiven Leistungen dem Rauchen und nicht den Carotisstenosen zuschreiben, womit aber noch nichts über die Ursache der geringeren Leistungen gesagt wäre.

Aufgrund solcher Erwägungen halte ich den Vergleich von Menschen mit und ohne Carotisstenosen für sehr schwierig und problematisch, wenn es darum geht, Wirkungen von Carotisstenosen auf die kognitive Leistung zu belegen. Überzeugender finde ich Vergleiche zwischen verschiedenen Gruppen von Patienten mit Carotisstenosen. Sinnvolle Gruppierungsmerkmale sind hämodynamische Auswirkungen der Carotisstenosen, Stenosegrad oder Seite (links oder rechts) der Stenose.

6.2.2 Hämodynamik und kognitive Leistungen vor CEA

Entgegen der Erwartung (siehe Seite 30) war die kognitive Leistung vor CEA der 20 Patienten mit hämodynamischen Auffälligkeiten (Crossflow oder Pulsatilitätsminderung) nur unwesentlich geringer als die der anderen 17 Patienten ($p=0,87$), siehe Tabelle 17 auf Seite 70. Im SPM-Intelligenztest gab es sogar eine Tendenz zu besseren Leistungen vor CEA bei den hämodynamisch eingeschränkten Patienten. Für 3 Patienten konnten aufgrund schlechter transtemporaler Schallfenster keine ausreichenden Dopplerdaten zur Bewertung der intracerebralen Hämodynamik gewonnen werden.

Dieses unerwartete Ergebnis wurde im Kapitel 6.1.2 schon diskutiert.

6.2.3 Emotionaler Status und kognitive Leistungen

Eine mögliche Ursache von kognitiven Verbesserungen nach CEA könnte eine dann geringere Depressivität und bessere Stimmung der Patienten sein. Weil kognitive Leistungen motivationsabhängig seien, empfiehlt Irvine (1998) die gesonderte Auswertung oder den Ausschluss depressiver Patienten. Lunn (1999, p.75) kritisiert, dass bisher in den meisten Studien versäumt wurde, Änderungen der Stimmung zu messen, obwohl Ängstlichkeit und Depression mit einem schlechteren Kurzzeitgedächtnis, schlechterer Konzentration und Denkfähigkeit einhergingen.

Für unsere Studie wurde deshalb der emotionale Status erhoben und dessen Zusammenhang mit der kognitiven Leistung ermittelt. Als Messinstrumente wurden die Erlanger-Depressivitäts-Skala und selbst konstruierte visuelle Analogskalen zur Selbstbeurteilung von Stimmung, Leistungsfähigkeit und Gesundheit eingesetzt.

Vor der Operation war keiner unserer Patienten schwer depressiv, aber ein Drittel der untersuchten Patienten waren leicht depressiv. Ein Zusammenhang zwischen emotionalem Status und kognitiven Leistungen konnte vor CEA nicht festgestellt werden ($r=0,11$; $p=0,49$). Dabei entspricht das Ausmaß der im EDS gemessenen Depressivität unserer leicht depressiven Patienten dem von stationären Patienten mit endogener Depression, deren Depression vorwiegend als leicht eingestuft wurde (Lehrl 1983). Im Durchschnitt lagen die von Lehrl genannten Patientengruppen zwischen 15,5 ($s=5,9$) und 18,7 ($s=8,5$) Punkten im EDS.

Im Follow-up verringerte sich die Depressivität (EDS) hoch signifikant ($p<0,001$). Das Ausmaß dieser Verbesserung zeigt sich auch individuell: Auf der Erlanger Depressions-Skala verbesserten sich 13 Patienten um mindestens eine Standardabweichung und keiner verschlechterte sich um diesen Betrag. Nach der Operation war nur noch ein viertel der untersuchten Patienten leicht depressiv.

Ähnlich deutlich verbesserte sich auch die Selbsteinschätzung der Patienten auf den visuellen Analogskalen ($p=0,001$): Die Patienten fühlten sich im Follow-up signifikant fröhlicher, aktiver, sicherer, gesünder und konzentrierter.

Obwohl sich auch die kognitive Leistung zum Follow-up verbesserte, wenn auch nur vergleichsweise moderat, konnte kein Zusammenhang zwischen Veränderungen des emotionalen und des kognitiven Status gefunden werden: $r=0,05$; $p=0,81$.

Außerdem fanden wir in unserer Studie keinen auffälligen Unterschied des emotionalen Status von hämodynamisch verbesserten und unveränderten Patienten ($p=0,73$).

Rao (2001 p.181) beklagt, dass der Zusammenhang zwischen Carotisstenosen und Depressivität bisher wenig untersucht wurde. Tatsächlich listet die Pubmed-Internetdatenbank medizinischer Zeitschriften im März 2006 nur 25 Artikel bei einer Abfrage nach „depression carotid stenosis“: Eine Durchsicht ergab, dass der Zusammenhang von Carotisstenosen und Depressivität bisher, außer bei Rao (2001), nicht Gegenstand eigener Studien war und nur am Rande anderer Studien untersucht oder diskutiert wurde.

Rao (2001 p.181) fand mit Hilfe der Hamilton Rating Scale for Depression bei 25 Patienten mit Carotisstenosen, die zuvor ein TIA erlitten hatten, im Vergleich zu Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit und zu einer gesunden Kontrollgruppe signifikant häufiger Depressionen. Rao zitiert jedoch frühere Studien, die bei Patienten mit Carotisstenosen keine erhöhte Depressivität festgestellt hatten: CEA (Kelly 1980; Parker 1983; Iddon 1997).

Nach CEA wurde im Einzelfall die vollständige Heilung einer 72jährigen Patientin von schwerer Depression und Demenz berichtet (Coumans 2000). Für ganze Patientengruppen konnte in Studien aber bisher keine signifikante Veränderung der Depressivität nach CEA nachgewiesen werden (De Leo 1987; Hemmingsen 1982; Kelly 1980; Lloyd 2004; Ucles 1997). Es gibt jedoch Hinweise auf eine geringere Ängstlichkeit (Boeke 1981; Crawley 2000; Lloyd 2004; Kelly 1980; Parker 1986) und eine Verbesserung der subjektiven Lebensqualität nach CEA (Hemmingsen 1982; Lloyd 2004; P. M. Perry 1975).

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass vor CEA etwa ein Drittel unserer Patienten leicht depressiv war, aber keiner schwer depressiv. Zum Follow-up hatte sich die Stimmung vieler Patienten deutlich gebessert. Es konnte aber kein Zusammenhang mit den beobachteten moderaten kognitiven Verbesserungen gefunden werden. Auch in der für diese Arbeit gesichteten Literatur wurde für CEA-Patienten kein solcher Zusammenhang berichtet. Man kann jedoch leicht nachempfinden, dass in der ärztlichen Praxis nach CEA besser gelaunte Patienten möglicherweise oft als kognitiv gebessert gelten. Solchen Fehleinschätzungen kann nur durch Skepsis gegen die eigene spontane Einschätzung und mit objektiven Messungen begegnet werden.

Die beobachtete Verbesserung der Stimmung nach CEA konnte nicht mit Veränderungen der Hämodynamik in Zusammenhang gebracht werden und muss deshalb wohl einer verbesserten Situation (ambulant versus stationär) und verringerten Angst der Patienten nach CEA zugeschrieben werden.

6.2.4 Neurologischer Status und kognitive Leistung

Nach der Operation waren sechs der im Follow-up untersuchten Patienten im Rankin verbessert und einer verschlechtert ($p=0,06$). Der Barthel-Index zeigte einen starken Deckeneffekt mit vor der Operation nur zwei und nach der Operation nur einem Ergebnis unter 100 und beim Nine-Hole-Peg-Tests war im Gegensatz zu den anderen neurologischen Skalen zum Follow-up sogar eine Tendenz zur Verschlechterung festzustellen ($p=0,14$). Ein Zusammenhang zwischen dem neurologischen Status und kognitiver Leistung konnte nicht gefunden werden (siehe Seite 67).

Es sei hier angemerkt, dass diese Ergebnisse nur für diejenigen Patienten stehen, die am Follow-up teilnahmen und dass zwei der nicht mehr teilnehmenden Patienten perioperativ ein Reperfusionssyndrom erlitten hatten: in einem Fall mit Todesfolge im anderen Fall mit Hemiparese.

Erholungseffekte nach einem vor CEA stattgefundenen Schlaganfall wären eine mögliche Erklärung für kognitive Verbesserungen nach CEA, ohne dass diese Verbesserungen durch die Intervention bewirkt wären. Um diesen möglichen Effekt zu explorieren, wurden im Rahmen unserer Studie die Patienten mit vorherigem Hirninfarkt mit allen anderen Patienten, überwiegend TIA-Patienten, verglichen. Der fragliche Effekt wurde nicht beobachtet. Im Gegenteil: Die Hirninfarktpatienten verbesserten sich etwas weniger als die anderen. Der Unterschied war allerdings nur gering und nicht signifikant ($p=0,73$).

Eine schlechtere Kognitive Entwicklung für Hirninfarktpatienten nach CEA fanden auch Hemmingsen (1982), Cushman (1984), Hemmingsen (1986) und Mononen (1990). Dagegen berichteten zwei andere Studien größere Verbesserungen für Schlaganfallpatienten: Bei Bornstein (1981), verbesserten sich rechts operierte Schlaganfallpatienten nach CEA bei signifikant mehr Tests als andere Patienten und Brinkman (1984) berichtete, dass sich Patienten mit ischämischen Ereignissen in der Woche vor CEA später verbesserten.

In unserer Studie fanden sich keine Hinweise, dass fortgesetzte Erholungsprozesse nach einem früheren Schlaganfall für kognitive Verbesserungen nach CEA verantwortlich sind. Auch ein Zusammenhang zwischen neurologischem Status und kognitiver Leistung wurde nicht gefunden.

6.2.5 Follow-up-Abstand, kognitiver, neurologischer und emotionaler Status

Bei unseren Patienten korrelierte der Follow-up Abstand zur Operation signifikant positiv mit der Veränderung der kognitiven Leistung ($r=0,39$; $p=0,03$). Lunn (1999, p.79) war in ihrem Review von 28 Studien zu dem gleichen Ergebnis gelangt: "*Cognitive improvement was found to be more likely the longer the follow-up interval.*"

Einige Studien berichteten eine Verbesserung der kognitiven Leistung zwischen einem ersten Follow-up kurz nach der Operation (AM=14,7 Tage, s=10,3 Tage nach CEA) zu einem späteren Follow-up (AM=4,3 Monaten, s=2,1 Monate nach CEA) (Fearn 2003; Hemmingsen 1982; Heyer 1998; Incalzi 1997; Mononen 1990; Ogasawara 2005a; Owens 1980; Sinforiani 2001).

Nur Bennion (1985) berichtete eine Verschlechterung der kognitiven Leistung von einem ersten Follow-up 7 Tage nach der Operation zum zweiten Follow-up nach drei Monaten. Meine statistische Untersuchung über die 50 von mir ausgewerteten Studien konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen Follow-up-Abstand zur Operation und Ergebnis der Studie finden.

In unserer Studie verbesserte sich außerdem der neurologische Status mit dem Abstand des Follow-ups zur Operation ($r=0,41$; $p=0,02$), sofern man den im Ergebnis gegenläufigen Nine-Hole-Peg-Test nicht mit in Betracht zieht. Auch beim emotionalen Status zeigte sich eine Tendenz für größere Verbesserungen mit einem längeren Abstand zwischen Operation und Follow-up ($r=0,30$, $p=0,10$). Wie schon im letzten Abschnitt dargestellt, konnte aber kein Zusammenhang zwischen kognitiver Leistung und emotionalem Status gefunden werden.

Bei den vier Studien, die Verschlechterungen der kognitiven Leistungen nach CEA berichteten lag das Follow-up maximal 30 Tage nach der Operation (siehe Tabelle 1 auf Seite 25). Dass bei unseren Patienten der minimale Abstand zwischen Operation und Follow-up 58 Tage betrug (Median 5,4 Monate) spricht dagegen, dass perioperative Effekte eine Rolle spielten oder dass Erholungsprozesse von negativen Operationsfolgen einen wesentlichen Anteil an den besseren kognitiven Leistungen bei längerem Follow-up-Abstand hatten.

6.2.6 Operationsseite und kognitive Leistungen

Eine kontralaterale Stenose oder Occlusion hatten 35% unserer Patienten. Dies entspricht den Ergebnissen der Tromsø-Screening-Studie (Mathiesen 2001) bei der 33% der Patienten bilaterale Stenosen oder Occlusionen aufwiesen. Aufgrund unserer kleinen Stichprobe wurde aber darauf verzichtet, kontralaterale Stenosen in die Auswertung der kognitiven Leistung einzubeziehen.

In unserer Studie zeigten die später rechts operierten Patienten vor CEA geringfügig bessere kognitive Leistungen als die links operierten Patienten ($p=0,13$), siehe Kapitel 5.4.4, Seite 69.

Johnston (2004) fand im Rahmen der randomisierten populationsbasierten Cardiovascular Health Study, dass rechtshändige Patienten mit linksseitigen Carotisstenosen im Modified Mini-Mental-Test signifikant häufiger kognitive Einschränkungen zeigten als rechtshändige Patienten mit rechtsseitigen Carotisstenosen. Diese kognitiven Auswirkungen von Stenosen ipsilateral zur dominanten Hirnseite fand Johnston auch bei ausschließlicher Betrachtung von Patienten, bei denen im MRT kein Schlaganfall nachweisbar war. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangte auch Sinforiani (2001), die bei Patienten mit hochgradigen Stenosen der linken Carotisarterie bei allen neuropsychologischen Tests vor CEA schlechtere Ergebnisse feststellte als bei Patienten mit rechtsseitigen Stenosen.

Um daraus Schlüsse zu ziehen, ist die Datenbasis zu kognitiven Leistungen in Abhängigkeit von der Seite der operierten Stenose zu gering.

Die rechts operierten unserer Patienten verbesserten sich bis zum Follow-up etwas stärker ($p=0,17$) und erreichten im Follow-up ein höheres Leistungsniveau als die links operierten ($p=0,13$), siehe Kapitel 5.4.4, Seite 69.

Auch in der Literatur zeigt sich eine schwache Tendenz für eine bessere kognitive Entwicklung für rechts operierte Patienten nach CEA: Keinen Zusammenhang zwischen Seite der Operation und verbesserten kognitiven Leistungen fanden Boeke (1981), Casey (1989), Incalzi (1997) und Brand (2004). Dagegen verbesserten sich bei Bornstein (1981) rechts operierte Schlaganfallpatienten in signifikant mehr Tests als andere Patienten. Bei Mononen (1990) verbesserten sich nur die auf der rechten Seite operierten Patienten in visuellen Tests. Bei Sinforiani (2001) verbesserten sich die rechts operierten Patienten signifikant im Corsi Maltest, der räumlich-visuelle Funktionen prüft. Bei einigen Autoren waren je nach Test die links oder die rechts operierten Patienten besser: Hemmingsen (1986) berichtete bessere Ergebnisse in verbalen Tests bei links operierten Patienten und in visuellen Tests bei rechts operierten. Bei Greiffenstein (1988) verbesserten links operierte Patienten ihre motorische Geschwindigkeit und rechts operierte verbesserten sich in einer Aufmerksamkeits-Geschwindigkeits-Aufgabe. Insgesamt ist die Datenlage zu einem Zusammenhang zwischen Operationsseite und kognitiver Leistung schwach.

Rechts operierte Patienten standen bei uns kognitiv etwas besser da als links operierte Patienten. Diese Tendenz zeigt sich auch in der Literatur.

6.3 Einschränkungen der Studie

Im folgenden werden die wichtigsten Einschränkungen der Studie genannt und bezüglich ihrer Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse diskutiert.

Patientenrekrutierung

Über einen Zeitraum von 29 Monaten wurden 40 von 52 CEA-Patienten unserer Klinik in diese Studie eingeschlossen. In diesem Zeitraum wurden in unserer Klinik mehr Patienten operiert, doch es liegen darüber keine umfassenden Informationen vor. Somit ist fraglich, inwieweit die untersuchten Patienten für alle CEA-Patienten unserer Klinik oder gar darüber hinaus repräsentativ sind.

Die demographische Struktur und der medizinische Status unserer Patienten lagen jedoch im Rahmen anderer Studien und es haben sich auch sonst keine Hinweise auf einen Stichprobenbias ergeben (siehe Kapitel 5.1 ab Seite 55).

Für weitere Studien sollte jedoch die Rekrutierungsquote von Patienten durch organisatorische Maßnahmen und eine engmaschige Kontrolle verbessert werden. Die Anzahl der nicht rekrutierten Patienten sollte festgestellt und rekrutierte Patienten sollten mit nicht rekrutierten Patienten bezüglich Alter, Geschlecht, Stenosegrad und ischämischer Symptomatik verglichen werden.

Perioperative Komplikationen

Nur 32 der 40 Patienten nahmen am Follow-up teil. Zwei unserer Patienten erlitten nach CEA ein schweres Reperfusionssyndrom. Beide konnten nicht am Follow-up teilnehmen. Ein weiterer Patient konnte zum Follow-up-Zeitpunkt nicht erreicht werden. Die fünf anderen Patienten, die nicht am Follow-up teilnahmen, gaben telefonisch Auskunft, keine postoperativen Komplikationen oder späteren Schlaganfälle erlitten zu haben. Ich gehe deshalb davon aus, dass die Teilnahme dieser fünf Patienten nicht zu anderen Ergebnissen geführt hätte.

Nach mehreren großen Studien (siehe Seite 19) muss man nach CEA mit einer Rate schwerer Komplikationen von bis zu etwa 6% rechnen (H. J. Barnett 2002; Rothwell 1996). Patienten mit schweren neurologischen Ausfällen haben oft auch kognitive Ausfälle. Die Ergebnisse unserer Studie und wahrscheinlich auch der anderen in Tabelle 1 auf Seite 25 genannten Studien gelten deshalb nur für CEA-Patienten, mit normalem postoperativen Verlauf ohne bleibende neurologische Komplikationen.

Demente Patienten

Die Befürchtung, dass möglicherweise Patienten mit Demenz die Aussagekraft einer Studie der kognitiven Leistung von CEA-Patienten beeinträchtigen könnten (Rao 2001), hat sich nicht bestätigt. Keiner unserer Patienten musste wegen Demenz ausgeschlossen werden und nur ein Patient hatte mit einem Mini-Mental-Score von 23 grenzwertige Ergebnisse. Der Durchschnitt der Patienten lag bei 29 Punkten. Allerdings wird in unserem Haus dementen Patienten in der Regel ohnehin von einer CEA-Operation abgeraten.

Stichprobenumfang

Der Stichprobenumfang unserer Studie liegt mit 32 im Follow-up untersuchten Patienten knapp über dem Median 28 der anderen Studien zu kognitiven Veränderungen nach Carotisendarterektomie, siehe Seite 24. Bei einseitiger Testung wurde eine knapp signifikante kognitive Verbesserung nach CEA vor allem bei den hämodynamisch verbesserten Patienten gefunden. Dieses Ergebnis spricht dafür, dass die Stichprobengröße dem Effekt angemessen war. Auch andere Studien ähnlicher Größenordnung sind häufig zu Ergebnissen gelangt: Zwar ist etwa die Hälfte dieser Studien zu keiner eindeutigen Aussage gekommen. Die anderen Studien fanden jedoch alle Verbesserungen mit Ausnahme von vier Studien, deren Follow-up im ersten Monat nach der Intervention lag. Merkwürdig ist jedoch, dass bei größeren Stichprobengrößen nicht häufiger verbesserte kognitive Leistungen nach CEA berichtet wurden, sondern seltener, siehe Kapitel 2.3.3, Seite 24, obwohl doch die Power mit der Stichprobengröße wächst.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße unserer Studie habe ich keine multivariate Auswertung durchgeführt. Nebenergebnisse und deren Diskussion haben deshalb einen eher explorativen Charakter und können nur vorsichtig und im Zusammenhang mit anderen Ergebnissen und den Ergebnissen anderer Studien interpretiert werden.

Kofaktoren

Möglicherweise gibt es Faktoren, die bei allen oder vielen CEA-Patienten zu einer Verbesserung der kognitiven Leistung führen, ohne dass dies Folge der Intervention ist. Eine gute Kontrolle solcher Faktoren war in unserer Studie schon alleine durch den Vergleich von hämodynamisch verbesserten Patienten mit den übrigen Patienten gegeben.

Zudem wurden wichtige Faktoren in Hinblick auf Ihre Korrelation mit Veränderungen der kognitiven Leistung untersucht: Zwischen emotionalem Status und kognitiver Leistung konnte kein Zusammenhang gefunden werden, obwohl beide zum Follow-up verbessert waren (siehe Kapitel 5.3.6, Seite 67). Auch für anhaltende Erholungsprozesse nach einem früheren Hirninfarkt konnte kein Anhaltspunkt gefunden werden (siehe Kapitel 5.4.5, Seite 69).

Testauswahl und Testdurchführung

Wie schon im Kapitel 6.1.1 ab Seite 74 ausgeführt, wurde beim Mini-Mental-Test ein Deckeneffekt beobachtet. Dieser Test war deshalb nicht geeignet, die kognitive Leistung zu differenzieren. Allerdings war der Hauptzweck dieses Tests ohnehin nur die Kontrolle des Demenzstatus der Patienten.

Als etwas zu leicht erwiesen sich der Mehrfachwahl-Wortschatz-Test und der Gesichter-Gedächtnis-Test. Durch Bildung eines Gesamtscores aller Tests der kognitiven Leistung konnte jedoch eine ausreichende Gesamtteststärke erreicht werden.

Nach meiner Beobachtung empfanden die Patienten den SPM Intelligenztest und den Zahlen-gedächtnistest als relativ schwierig und belastend und die anderen Tests als leicht. Die Gesamtdauer der Tests von mindestens einer Stunde war gerade noch vertretbar, um eine gute Motivation und gleichmäßige Leistung ohne Erschöpfung aufrecht zu erhalten.

Im Nine-Hole-Peg-Test (NHPT) verlängerte sich die durchschnittliche Bearbeitungsdauer unserer Patienten von 17,2s vor CEA auf 18,8s im Follow-up ($p=0,14$) und die Standardabweichung erhöhte sich sehr deutlich von 4,5 auf 9,4 ($p<0,001$). Dagegen verbesserten sich die Patienten auf den anderen neurologischen Skalen (siehe Tabelle 15 auf Seite 68) und bei allen anderen neurologischen, kognitiven oder emotionalen Tests waren die Varianzen vor und nach CEA ähnlich. Außerdem korrelierten die NHPT-Ergebnisse vor CEA und im Follow-up nur gering ($r=0,33$, $p=0,07$) während bei allen anderen Tests die Retest-Korrelationen höher und signifikant waren, siehe Tabelle 23 auf Seite 109.

Möglicherweise ist beim NHPT ein systematischer Fehler entstanden, es ist aber unklar wie. Die Patienten wurden zwar in freier Rede instruiert, aber einheitlich. Nur in wenigen Fällen (nicht protokolliert, aber weniger als 10 Fälle) wurde der Test für eine Hand nach dem Fallenlassen eines Steckdübels oder anderen groben Verzögerungen wiederholt.

Aufgrund der ungewöhnlichen Ergebnisse beim NHPT wurden alle Auswertungen sowohl mit als auch ohne Einbeziehung des NHPT durchgeführt: Das Ergebnis im NHPT hatte aufgrund seiner gegenläufigen Tendenz zwar deutliche Auswirkungen auf den Gesamtscore der neurologischen Skalen, aber keine Auswirkung auf den Zusammenhang zwischen Gesamtscore der

neurologischen Skalen und kognitiver Leistung und nicht auf die Beantwortung der Hauptfragestellungen.

Situationseffkte

Bei einem Vergleich der Kognitiven Leistungen von CEA-Patienten vor und nach der Prozedur, ist es schwierig, Übungseffekte bei Testwiederholung (Lunn 1999, p.77, 79) und Situationseffekte zu kontrollieren.

Nach meiner Kenntnis der Literatur hat bisher jedoch noch kein anderer Autor vergleichbarer Studien (siehe Kapitel 2.3.3 ab Seite 24) die Situation der Patienten als mögliche Ursache für Veränderungen der kognitiven Leistungen nach CEA in Betracht gezogen: Bei uns wurden die Tests vor der Operation nach der stationären Aufnahme der Patienten in die Klinik durchgeführt. Die Patienten beklagten sich im Gespräch vor den Tests häufig über innere Unruhe, Unsicherheit und Ängste wegen der bevorstehenden Operation und gaben an, aufgrund von Untersuchungen, Besprechungen und Besuchen von Angehörigen nur wenig Zeit für die Tests zu haben. Im Vergleich dazu war die Situation der Patienten bei den Tests im Follow-up in der Regel viel entspannter. Schon alleine aufgrund der dann besseren Situation der Patienten können für die kognitiven Leistungstests im Follow-up im Vergleich zu vor der Operation Verbesserungen erwartet werden, vor allem für Tests, die besonders von der Konzentrationsfähigkeit abhängen. Tatsächlich zeigten sich deutliche Verbesserungen zum Follow-up nur im Zahlengedächtnis-Test und im SPM-Intelligenztest, beides Tests, bei denen für ein gutes Ergebnis eine hohe Konzentration erforderlich ist.

Situationseffekte sind schwer kontrollierbar. Bei Randomisierung auf eine CEA-Gruppe und eine Gruppe ohne Behandlung müsste der erste Testdurchgang vor der Randomisierung durchgeführt werden. In unserer Studie sprechen zwei Argumente gegen eine Situationswirkung auf die kognitive Leistung: Erstens war im Follow-up der emotionale Status der Patienten signifikant verbessert. Es konnte aber kein Zusammenhang zwischen emotionalem Status und kognitiver Leistung gefunden werden. Zweitens gingen die nach CEA verbesserten kognitiven Leistungen fast vollständig auf das Konto der hämodynamisch verbesserten Patienten. Dagegen verbesserten die hämodynamisch nicht-verbesserten Patienten ihre kognitive Leistung kaum. Die äußere Situation beider Gruppen war jedoch gleichartig verändert.

Übungseffekte bei Verzicht auf eine Kontrollgruppe

Eine optimale Kontrolle von Übungseffekten auf die Entwicklung der kognitiven Leistung nach CEA würde durch eine Randomisierung der Patienten auf eine CEA-Gruppe und eine Gruppe ohne Behandlung erreicht. Dieser Ansatz scheidet jedoch aus ethischen Gründen aus, weil man nach derzeitigem Stand des Wissens einem Patienten CEA empfehlen muss, wenn er in Folge der Karotisstenose einen Schlaganfall oder ein TIA erlitten hat.

Statt einer Randomisierung wäre es auch möglich zur Kontrolle von Übungseffekten eine Vergleichsgruppe heranzuziehen, zum Beispiel Patienten, die einer anderen Operation unterzogen werden.

Übungseffekte wurden in unserer Studie auf zweierlei Weise minimiert: Erstens betrug der Abstand zwischen dem Testdurchgang vor CEA und dem Follow-up für alle Patienten mindestens zwei Monate und meistens mehr als drei Monate, wie von Irvine (1998, p.197) gefordert. Zweitens wurden bei drei der fünf Leistungstests bei beiden Testdurchgängen unterschiedliche Paralleltestformen eingesetzt, wobei die Reihenfolge für jeden Patienten randomisiert wurde (siehe Kapitel 4.2 auf Seite 36).

In unserer Studie habe ich den Operationseffekt von Übungs- und Situationseffekten getrennt, indem ich Patienten mit nach CEA verbesserten Hämodynamik mit den übrigen Patienten verglichen habe. Der dabei gefundene signifikante Effekt auf die kognitive Leistung lässt sich nur als Effekt der hämodynamischen Veränderung interpretieren. Im Gegensatz zu unserem Ansatz oder der Verwendung einer randomisierten Kontrollgruppe, könnte bei Verwendung einer Vergleichsgruppe ein Effekt jedoch auch auf einem systematischen Unterschied zwischen CEA- und Vergleichspatienten beruhen. Deshalb sollte in weiteren Studien immer auch die Korrelation zwischen hämodynamischen und kognitiven Veränderungen untersucht werden.

Erholungseffekte nach dem ischämischen Ereignis

31 der 32 im Follow-up untersuchten Patienten hatten vor der Operation eine ischämische Symptomatik: Hirninfarkt, TIA oder Amaurosis Fugax. Aufgrund des hohen Risikos eines weiteren Schlaganfalls wird die Carotis-Operation baldmöglichst durchgeführt. Verbesserte kognitive Leistungen zum Follow-up, könnten deshalb auf Erholungseffekten nach dem ischämischen Ereignis beruhen.

In unserer Studie wurde der Abstand zu einem ischämischen Ereignis nicht erhoben. Gegen deutliche Erholungseffekte spricht aber der nur geringe Unterschied bei Veränderungen der kognitiven Leistung zum Follow-up zwischen Patienten mit Hirninfarkt und sonstigen Patienten ($p=0,73$).

In weiteren Studien sollte der Abstand zwischen dem ersten Testdurchgang und dem ischämischen Ereignis erhoben und in Hinblick auf kognitive Veränderungen ausgewertet werden. Allerdings könnte eine hohe Homogenität dieser Abstände den Nachweis von Erholungseffekten erschweren, zum Beispiel wenn fast alle Patienten kurz nach dem Schlaganfall operiert würden.

Erholungseffekte könnten möglicherweise auch ausgeschlossen werden, indem man nur Patienten mit normalem MRT-Befund, ohne frische Läsionen, in die Studie aufnimmt.

Wünschenswerte genauere Untersuchungen

Die in unserer Studie mit Veränderungen der kognitiven Leistung korrelierten hämodynamischen Variablen (Crossflow oder Pulsatilitätsminderung) sind nur grobe Indikatoren für mögliche Verminderungen der Perfusion oder der Reservekapazität. Für weitere Studien wäre eine direkte Messung der Perfusion durch SPECT, MRT oder PET wünschenswert. Auch die Messung der hämodynamischen Reservekapazität, zum Beispiel als Gefäßdilatation nach CO₂-

Inhalation, wäre sinnvoll. Intraoperativ könnte die embolische Belastung erhoben werden, weil möglicherweise ein Zusammenhang mit später schlechteren oder weniger stark verbesserten kognitiven Leistungen besteht.

Die von uns verwendeten Variablen (Crossflow oder Pulsatilitätsminderung) haben aber den Vorteil, dass sie ohnehin Bestandteil der präoperativen Ultraschalldiagnostik sind oder sein sollten, um Patienten mit einem erhöhten Risiko eines Reperfusionssyndroms frühzeitig zu erkennen (Müller 1999).

Unklarheiten zu kognitiven Verbesserungen zum Follow-up

Deutliche Verbesserungen der kognitiven Leistung wurden nur im Zahlengedächtnistest und im SPM-Intelligenztest beobachtet, nicht aber im Mini-Mental-Test, im Gesichter-Gedächtnis-Test oder im Mehrfach-Wortschatz-Test (siehe Tabelle 10 auf Seite 64). Als Gruppe zeigten die hämodynamisch unveränderten Patienten praktisch keine kognitiven Veränderungen (+0,1%), während sich die hämodynamisch verbesserten Patienten kognitiv deutlich verbesserten (+9,4%) (siehe Tabelle 18 auf Seite 71), wobei jedoch einzig der Mehrfach-Wortschatz-Test signifikant verbessert und der Zahlengedächtnistest und der SPM-Intelligenztest nur leicht verbessert waren. Dagegen hatte der Mehrfach-Wortschatz-Test bei der Betrachtung aller Patienten keine Rolle gespielt und die beiden anderen Tests zeigten stärkere Unterschiede.

Vor der Operation waren keine signifikanten kognitiven Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne hämodynamischen Auffälligkeiten feststellbar, siehe Tabelle 17 auf Seite 70, obwohl man für die hämodynamisch eingeschränkten Patienten einen schlechteren kognitiven Status erwarten sollte. Dies wäre möglich, wenn die hämodynamisch auffälligen Patienten diese Einschränkung kompensiert hätten und nach Verbesserung der Hämodynamik weiter kognitiv profitierten. Vermutlich resultiert das vor CEA relativ hohe Niveau der kognitiven Leistung der hämodynamisch auffälligen Patienten aber aus Zufällen in der Gruppenzusammensetzung.

Schlüsse aus kognitiven Verbesserungen nach CEA

Verbesserungen der kognitiven Leistungen könnten als zusätzliches Argument für Intervention dienen, vor allem bei niedriggradigen oder asymptomatischen Stenosen, wo der Nutzen der Operation bisher gering oder zweifelhaft erscheint (Aharon-Peretz 2003). Aber das Ausmaß der bisher berichteten und der von mir gefundenen Verbesserungen der kognitiven Leistung nach CEA rechtfertigt meiner Meinung nach nicht das etwa 5%ige Risiko von Schlaganfall oder Tod der Operation (siehe Seite 19).

Der Nachweis eines Zusammenhanges zwischen Hämodynamik und kognitiver Leistung könnte möglicherweise einen Beitrag leisten zum Verständnis von Demenzentwicklungen (Coumans 2000) oder hämodynamisch bedingten oder mitverursachten Schlaganfällen (Stoll 2002).

Gründliche Untersuchungen der intracerebralen Hämodynamik vor und nach CEA sind sinnvoll, um wie von Müller (1999) empfohlen, Patienten mit einem erhöhten Risiko eines Reperfusionssyndroms frühzeitig zu erkennen und geeignete Gegenmaßnahmen zu ergreifen.

6.4 Schlussfolgerung

Im Follow-up mindestens zwei Monate nach Carotisendarterektomie verbesserte sich der Gesamtscore der kognitiven Leistung unserer Patienten signifikant im Vergleich zu vor der Operation. Deutliche Verbesserungen wurden aber nur in zwei von fünf Tests beobachtet: im Zahlengedächtnistest und im SPM-Intelligenztest. Das Ausmaß der Verbesserungen war in der Regel kleiner als eine Standardabweichung.

Meine Auswertung von 50 anderen Studien ergab, dass im Follow-up nur vier Studien schlechtere kognitive Leistungen berichteten, alle im ersten Monat nach CEA. Die Hälfte der übrigen Studien berichtete Verbesserungen, die anderen endeten mit unklarem Ergebnis. Einschränkung ist jedoch festzustellen, dass größere Studien nicht öfter einen Effekt gefunden haben als kleinere. Und in letzter Zeit ist der Anteil der Studien, die eine Verbesserung der kognitiven Leistung nach CEA berichten, kleiner geworden. Die einzige große und randomisierte Studie fand keinen Unterschied zwischen operierten und nicht operierten Patienten. Allerdings wurde dabei nur der wenig sensible Mini-Mental-Test eingesetzt. Bei dem jetzigen Wissensstand ist eine Randomisierung mit einer unbehandelten Patientengruppe ethisch nicht mehr vertretbar.

Die Besonderheit unserer Studie war der Vergleich von hämodynamisch verbesserten mit unveränderten Patienten: Tatsächlich war die kognitive Leistung der 12 Patienten bei denen Crossflow oder Pulsatilitätsminderung nach der Operation behoben waren im Vergleich zu 18 Patienten mit unveränderter Hämodynamik signifikant verbessert. Einige andere Studien haben bisher einen ähnlichen Ansatz verfolgt, teils mit kleinerer Stichprobe oder weniger sensibler Messung der Hämodynamik: Sieben von 11 dieser Studien fanden verbesserte kognitive Leistungen nach CEA bei zuvor hämodynamisch stärker eingeschränkten Patienten.

Wie unsere Studie bestätigt, ist der Vergleich der kognitiven Leistung von nach CEA hämodynamisch verbesserten mit unveränderten Patienten vielversprechend. Unser Ansatz erleichtert Studien im normalen Klinikbetrieb, weil eine Nicht-CEA-Kontrollgruppe unnötig ist, die mit hohem Aufwand und Problemen der Vergleichbarkeit verbunden wäre. Weil intracerebraler Crossflow und Pulsatilitätsminderungen wahrscheinlich Indizien eines hohen Risikos für ein Reperfusionssyndrom sind, sollten transkranielle Ultraschalluntersuchungen ohnehin Bestandteil der Diagnostik von CEA-Patienten sein. Zuverlässigere und ergänzende Ergebnisse könnten Perfusionstudien mit funktionellem MRT oder Messungen der cerebrovaskulären Reserve bringen.

Der Nachweis einer direkten Einwirkung der Gehirnhämodynamik auf die kognitive Leistung könnte neue Aspekte zur Erforschung von Demenzentwicklungen und von hämodynamischen Faktoren bei Schlaganfällen beitragen.

Aufgrund des hohen Operationsrisikos sollten nach CEA beobachtete moderate Verbesserungen der kognitiven Leistung einiger Patienten nicht als zusätzliches Argument für Operationen dienen.

Wie meine Auswertung der Risikofaktoren für Carotisstenosen bei unseren Patienten und der Literatur andeutet, ist Rauchen wahrscheinlich der wichtigste vermeidbare Risikofaktor. Ich empfehle deshalb auch größere Anstrengungen zur Erforschung der Entstehung von Carotisstenosen und zur Prävention, vor allem beim Rauchen.

Eine Zusammenfassung dieser Arbeit steht am Beginn dieser Arbeit.