

Aus der

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Klinikum der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main

Direktor: Prof. Dr. Dr. med. Kai Zacharowski, FRCA

**Einfluss von Regional- bzw. Allgemeinanästhesie auf die
Entwicklung früher perioperativer kognitiver
Dysfunktionen**

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin des Fachbereichs
Medizin der Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main**

vorgelegt von

Hannah Friedl

aus

Wolfenbüttel

Frankfurt am Main, 2009

Dekan:	Prof. Dr. Josef Pfeilschifter
Referent:	Priv.-Doz. Dr. Dirk Meininger
Koreferent:	Prof. Dr. Thomas Vogl
Tag der mündlichen Prüfung:	01.07.2010

INHALTSVERZEICHNIS

1. Einleitung	8
2. Material und Methoden	10
2.1 Studiendesign	10
2.1.1 Ethikantrag	10
2.1.2 Aufklärung und Einwilligung	10
2.1.3 Randomisierung	10
2.1.4 Patientengut	11
2.1.5 Einschlusskriterien	11
2.1.6 Ausschlusskriterien	11
2.2 Anästhesieverfahren	12
2.2.1 Allgemeinanästhesie	12
2.2.2 Zervikalblock	13
2.2.3 Postoperative Überwachung	15
2.3 Untersuchungsverfahren	15
2.3.1 Kognitive Leistungsgeschwindigkeit	15
2.3.2 Aktuelles psychisches und somatisches Befinden	17
2.3.3 Neuronale Schädigung	19
2.4 Untersuchungsablauf und Probengewinnung	22
2.4.1 Zahlen-Verbindungs-Test	22
2.4.2 Befindlichkeitsskalierung	22
2.4.3 Protein S-100b	23
2.4.4 Intraoperative Messparameter	24
2.4.4.1 Hämodynamik	24
2.4.4.2 Blutgasanalysen	25
2.4.5 Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes	25
2.5 Auswertung und Statistik	25
2.5.1 Soziodemographische Merkmale	25
2.5.2 ZVT-G und BSKE	26

2.5.3 Hämodynamische Parameter und Protein S-100b	26
3. Ergebnisse	27
3.1 Patientengut	28
3.2 Soziodemographische Merkmale	28
3.3 Zahlen-Verbindungs-Test	30
3.4 Befindlichkeitsskalierung	31
3.5 Protein S-100b-Konzentration	36
3.6 Intra- und postoperative Parameter	37
3.6.1 Operationsdauer	37
3.6.2 Clamping der A. carotis interna	37
3.6.3 Shunteinlage	38
3.6.4 Hämodynamische Parameter	39
3.6.4.1 Mittlerer arterieller Blutdruck	39
3.6.4.2 Herzfrequenz	41
3.6.4.3 Sauerstoffsättigung	42
3.6.5 Blutgasanalyse	44
3.6.5.1 Hämoglobinkonzentration	44
3.6.5.2 Hämatokrit	45
3.6.5.3 Sauerstoffpartialdruck	46
3.6.6 Blutverlust	47
3.6.7 Flüssigkeitsmanagement	47
3.6.8 Kreislaufmedikation	48
3.6.9 Verweildauer im Aufwachraum	49
3.7 Postoperativer stationärer Aufenthalt	49
4. Diskussion	50
4.1 Allgemeiner Teil	50
4.1.1 Anästhesie und frühe postoperative kognitive Dysfunktion	50
4.1.2 Anästhesie und Carotis-TEA	52

4.1.3 Messverfahren	54
4.1.3.1 Zahlen-Verbindungs-Test	54
4.1.3.2 Befindlichkeitsskalierung	55
4.1.3.3 Protein S-100b	56
4.2 Spezieller Teil: Ergebnisse	57
4.2.1 Patientengut	57
4.2.2 Zahlen-Verbindungs-Test	57
4.2.3 Befindlichkeitsskalierung	59
4.2.4 Protein S-100b	59
4.2.5 Intraoperative Messparameter	61
4.2.5.1 Hämodynamische Parameter	61
4.2.5.2 Shuntverwendung und Clamping	
Clamping der ACI	63
4.2.6 Postoperativer stationärer Aufenthalt	64
4.3 Schlussfolgerungen	65
5. Zusammenfassung	66
6. Summary	68
7. Literaturverzeichnis	69
8. Anhang	74
9. Danksagung	84
10. Lebenslauf	85
11. Erklärung	86

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Skalen-, Subtest- und Bereichsebene der BSKE	18
Tabelle 2 Messzeitpunkte und Parameter	27
Tabelle 3 Demographie	28
Tabelle 4 ASA-Score und Anästhesieform	29
Tabelle 5 BSKE und ZVT-G am zweiten Messzeitpunkt	32
Tabelle 6 BSKE und ZVT-G am dritten Messzeitpunkt	33
Tabelle 7 BSKE und ZVT-G am vierten Messzeitpunkt	34
Tabelle 8 Shunteinlage	38
Tabelle 9 Volumentherapie	48
Tabelle 10 Intraoperativer Einsatz kreislaufwirksamer Medikamente	48

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Zervikalblock	14
Abbildung 2 Protein S-100b	20
Abbildung 3 ZVT-G	30
Abbildung 4 Protein S-100b-Konzentrationsverlauf	36
Abbildung 5 Mittlerer arterieller Blutdruck	39
Abbildung 6 Herzfrequenz	41
Abbildung 7 Sauerstoffsättigung	42
Abbildung 8 Hämoglobinkonzentration	44
Abbildung 9 Hämatokrit	45
Abbildung 10 Sauerstoffpartialdruck	46
Abbildung 11 Aufklärungsbögen	74
Abbildung 12 Einwilligungserklärung	77
Abbildung 13 BSKE(EWL)-Bearbeitungsbogen	78
Abbildung 14 ZVT-G-Instruktionsblatt	80
Abbildung 15 ZVT-G-Übungsbogen	81
Abbildung 16 ZVT-G-Testbogen	82
Abbildung 17 Neurologie-Checkliste	83

Verwendete Abkürzungen

A.	Arteria
ACI	Arteria carotis interna
AHA	American Heart Association
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASS	Acetylsalicylsäure
AWR	Aufwachraum
BSKE	Befindlichkeitsskalierung
Carotis-TEA	Carotis-Thrombendarterektomie
CBF	Cerebraler Blutfluss
cm	Zentimeter
CSDP	Carotis-Stumpf-Druck-Messung
EEG	Elektroenzephalogramm
FiO ₂	Inspiratorische Sauerstoffkonzentration
kg	Kilogramm
KG	Körpergewicht
MAD	Mittlerer arterieller Blutdruck
min	Minuten
MZP	Messzeitpunkt
NIRS	Nah-Infrarot-Spektroskopie
O ₂	Sauerstoff
p _a O ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck
POCD	Postoperative kognitive Dysfunktion
Proc.	Processus
sec	Sekunden
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SSEP	Somatosensorisch evozierte Potentiale
TCD	Transkranielle Dopplermessung
TIA	Transistorisch ischämische Attacke
ZVT	Zahlenverbindungstest

1. Einleitung

Die Carotis Thrombendarterektomie (Carotis-TEA) spielt eine entscheidende Rolle bei der Prävention carotisbedingter Insulte ("Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)" 1998; Ferguson, Eliasziw et al. 1999). Neben kardiovaskulären Komplikationen, treten bei dieser Operation häufig auch neurologische Komplikationen auf ("Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)" 1998; Ferguson, Eliasziw et al. 1999). Ebenso ist die Entwicklung postoperativer kognitiver Dysfunktionen (POCD) eine häufige Komplikation nach Carotis-TEAs. Ihre Inzidenz wird derzeit in der Literatur mit ca. 25% beschrieben (Heyer, Sharma et al. 2002; Sahlein, Heyer et al. 2003; Mocco, Wilson et al. 2006; Wilson, Mocco et al. 2008). Man unterscheidet dabei die frühe POCD, die direkt nach der Operation auftritt und nur wenige Tage anhält, von der längerfristigen POCD, deren Auswirkungen noch Monate nach der Operation zu erkennen sind.

Die Ätiologie der POCD ist bislang noch nicht ausreichend geklärt. Es werden verschiedene Entstehungsmechanismen diskutiert, so wird z.B. eine systemische Inflammationsreaktion als mögliche Ursache angesehen (Caza, Taha et al. 2008). Auch das Lebensalter ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von POCD (Kalezic, Dimitrijevic et al. 2006; Mocco, Wilson et al. 2006; Caza, Taha et al. 2008). Die Auswahl des Anästhesieverfahrens nimmt ebenfalls Einfluss auf die Entwicklung von POCD (Rasmussen, Johnson et al. 2003; Cohendy, Brougere et al. 2005; Anwer, Swelem et al. 2006; van Dijk, Dieleman et al. 2007). Allerdings untersuchten die Autorengruppen die Entstehung von POCD in Zusammenhang mit dem verwendeten Anästhesieverfahren bei unterschiedlichen chirurgischen Eingriffen, beispielsweise allgemeinchirurgischen und orthopädischen

Operationen. In der Carotis-Chirurgie wird die Entwicklung von POCD auf eine Reduktion des zerebralen Blutflusses infolge des Clampings der Arteria carotis interna (ACI) zurückgeführt (Cushman, Brinkman et al. 1984; Wilson, Mocco et al. 2008).

Studien, die den Einfluss der Allgemein- bzw. Regionalanästhesie auf die Entstehung früher POCD nach Carotis-TEAs untersuchten, liegen bis heute noch nicht vor. Ziel unserer Studie, die als Amendment der GALA-Studie (General Anaesthesia versus Local Anaesthesia) durchgeführt wurde, einer Multi-Center-Studie in die europaweit 3529 Patienten, davon 76 in Frankfurt eingeschlossen wurden, war den Einfluss des Anästhesieverfahrens auf das neurologische Defizit zu untersuchen.

Für die vorliegende Arbeit wurden folgende Nullhypothesen formuliert:

- Das verwendete Anästhesieverfahren (Regional- bzw. Allgemeinanästhesie) hat keinen Einfluss auf die kognitive Leistungsgeschwindigkeit nach Carotis-TEAs.
- Das Anästhesieverfahren beeinflusst nicht das Ausmaß der neuronalen Schädigung bei Carotis-TEAs.
- Die Befindlichkeit wird durch das Anästhesieverfahren nicht beeinflusst.

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

2.1.1 Ethikantrag

Der Ethikantrag wurde in Form eines Amendments der Multi-Center GALA-Studie (GALA = General Anaesthesia versus Local Anaesthesia for Carotid Endarterectomy) (Gough, Bodenham et al. 2008) der örtlichen Ethikkommission am 02.05.2006 vorgelegt und am 03.06.2006 genehmigt.

2.1.2 Aufklärung und Einwilligung

Nach der präoperativen anästhesiologischen Visite erfolgte, in Rücksprache mit den für die GALA-Studie aufklärenden Kollegen aus der Abteilung für Gefäßchirurgie, die mündliche und schriftliche Aufklärung (Abb. 11, im Anhang S. 74) der Patienten über Ziele und Inhalt der Untersuchungen, sowie über deren praktische Durchführung. Alle Patienten nahmen freiwillig an der Studie teil und unterschrieben eine entsprechende Einwilligungserklärung (Abb. 12, im Anhang S.77). Die Patienten wurden darüber informiert, dass sie jederzeit und ohne Begründung ihre Teilnahme an der Studie widerrufen könnten.

2.1.3 Randomisierung

Die vorliegende Studie ist eine kontrolliert randomisierte und prospektive Studie.

2.1.4 Patientengut

In die Studie wurden insgesamt 40 Patienten, im Alter zwischen 18 und 80 Jahren eingeschlossen die sich zwischen dem 01.01.2007 und dem 01.04.2008 einer elektiven Thrombendarterieektomie der A. carotis interna (ACI) unterzogen.

2.1.5 Einschlusskriterien

In die Studie wurden nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung Patienten eingeschlossen, bei denen die Notwendigkeit einer Carotis-TEA aufgrund einer einseitigen symptomatischen oder asymptomatischen Stenose der ACI bestand und die für beide Anästhesieverfahren geeignet waren. Keines der beiden Verfahren durfte für sie ein besonderes individuelles Risiko bergen.

2.1.6 Ausschlusskriterien

Aus der Studienpopulation wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen eines der beiden Narkoseverfahren nicht in Frage kam. Ein weiteres Ausschlusskriterium war die Unfähigkeit, bzw. Non-Compliance, zur Durchführung der perioperativen neurologischen Untersuchung. Außerdem konnten keine Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei denen die Indikation zur beidseitigen Carotis-TEA bestand oder bei denen die Carotis-TEA mit einem anderen chirurgischen Eingriff kombiniert wurde.

2.2 Anästhesieverfahren

2.2.1 Allgemeinanästhesie

Die häusliche Dauermedikation wurde in der anästhesiologischen Visite im Vorfeld der Operation kontrolliert und gegebenenfalls individuell umgestellt. Insbesondere Betablocker wurden perioperativ nicht pausiert. Nach Rücksprache mit den Ärzten der Klinik für Gefäßchirurgie wurde individuell festgelegt, inwieweit eine antiaggregatorische Dauermedikation, z.B. durch Acetylsalicylsäure (ASS), auch perioperativ fortgeführt werden sollte.

Zur Überwachung der Vitalparameter wurde bei allen Patienten zunächst ein Dreikanal-EKG sowie eine Blutdruckmanschette und ein Pulsoxymeter angelegt. Anschließend wurde ein peripherer venöser Zugang zur Volumen- und Medikamentengabe und ein arterieller Zugang (Arteria radialis) nach Seldinger-Technik (Arteriofix 20G/80mm, Braun, Melsungen, Deutschland) zur invasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung am kontralateralen Arm der zu operierenden Seite gelegt. Die ermittelten Werte wurden auf dem Monitor des Narkosegerätes (Zeus, Dräger, Lübeck, Deutschland) wiedergegeben.

Zur Einleitung der Allgemeinanästhesie erhielten die Patienten nach ausreichender Präoxygenierung 1-5 µg/kg Körpergewicht (KG) Fentanyl (Fentanyl®-Janssen, JANSSEN-CILAG GmbH, Neuss, Deutschland) und 1,5 – 3 mg/kg KG Propofol (Propofol-Lipuro® 1%, Braun, Melsungen, Deutschland). Nach Sicherstellung einer problemlosen Maskenbeatmung erfolgte die Muskelrelaxation mit 0,1mg/kg KG Cisathracurium (Nimbex®, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, München, Deutschland), anschließend wurden die Patienten tracheal intubiert. Die weitere Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte inhalativ mit 1 – 2 facher minimaler alveolärer Konzentration (MAC) Sevofluran (Sevorane®, Abbott GmbH & Co KG, Wiesbaden, Deutschland). Nach klinischem Bedarf wurde dabei eine

inspiratorische Sauerstoffkonzentration von 50% (FiO_2 0,5) bzw. während des Clampings der ACI ein Sauerstoffanteil von 100% (FiO_2 1,0) verwendet. Weiterhin erfolgten die klinische kontinuierliche Überwachung der Vitalparameter und gegebenenfalls die Gabe kreislaufwirksamer Medikamente durch den betreuenden Anästhesisten.

Nach der Operation, der Sicherstellung einer suffizienten Spontanatmung und dem Vorhandensein von Schutzreflexen wurden Patienten extubiert.

2.2.2 Zervikalblock

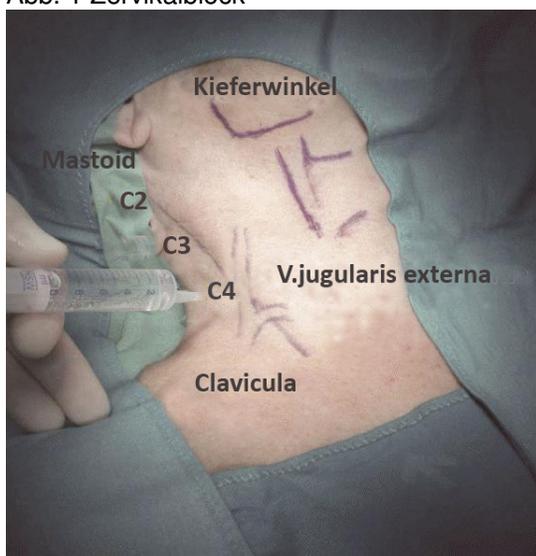
Die Regionalanästhesie bestand aus einer Kombination eines oberflächlichen und tiefen Zervikalblocks (Assadian A 2006). Die häusliche Dauermedikation wurde in der anästhesiologischen Visite im Vorfeld der Operation kontrolliert und gegebenenfalls individuell umgestellt. Insbesondere Betablocker wurden perioperativ nicht pausiert. Nach Rücksprache mit den Ärzten der Klinik für Gefäßchirurgie wurde individuell festgelegt, inwieweit eine antiaggregatorische Dauermedikation, z.B. durch ASS auch perioperativ fortgeführt werden sollte.

Zur Überwachung der Vitalparameter wurde bei allen Patienten zunächst ein Drei-Kanal-EKG sowie eine Blutdruckmanschette und ein Pulsoxymeter angelegt. Anschließend wurde ein peripherer venöser Zugang zur Volumen- und Medikamentengabe und ein arterieller Zugang (Arteria radialis) nach Seldinger-Technik (Arteriofix 20G/80mm, Braun, Melsungen, Deutschland) zur invasiven kontinuierlichen Blutdruckmessung am kontralateralen Arm der zu operierenden Seite gelegt. Die ermittelten Werte wurden auf dem Monitor des Narkosegerätes (Zeus, Dräger, Lübeck, Deutschland) wiedergegeben.

Im Anschluss wurden die Patienten in Rückenlage, mit dem Kopf leicht überstreckt und auf die kontralaterale Seite gewendet, gelagert. Um die für den Zervikalblock notwendigen Infiltrationspunkte aufzufinden, wurden zunächst einige anatomische Hilfsstrukturen ertastet und mit einem Stift markiert (Processus mastoideus und Processus transversalis des sechsten Halswirbelkörpers (HWK)). Beide Punkte

wurden durch eine Linie verbunden. Danach wurden die einzelnen Infiltrationspunkte aufgesucht und markiert: etwa 1 - 2 cm kaudal des Mastoids der Proc. transversus des zweiten HWK (erster Infiltrationspunkt), am unteren Drittel der Verbindungslinie in Höhe des Cricoids (wo häufig die V. jugularis interna den M. sternocleidomastoideus kreuzt) der Querfortsatz des vierten Zervikalwirbels (zweiter Infiltrationspunkt) und genau zwischen den beiden Punkten kommt der Querfortsatz des dritten HWK zu liegen (dritter Infiltrationspunkt). Unter Anwendung steriler Kautelen wurden an jedem Infiltrationspunkt eine 21G-Injektionskanüle (Sterican, Braun, Melsungen, Deutschland) perpendicular zur Haut und leicht kaudal geneigt etwa 2 - 3,5 cm weit vorgeschoben, bis man in der Tiefe auf den korrespondierenden Processus traf. Ebenso wurde am zweiten und dritten Infiltrationspunkt verfahren. Anschließend wurde ein Gemisch aus 20 ml Prilocain 1% (Xylonest, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland) und 20 ml Ropivacain 0,75% (Naropin, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland) unter Aspiration auf alle Infiltrationspunkte verteilt injiziert. Abschließend wurden 8ml Prilocain 1% (Xylonest, Astra Zeneca, Wedel, Deutschland) oberflächlich zur Betäubung des Platysmas infiltriert. Während der Anlage des Zervikalblocks erhielten die Patienten nach klinischem Bedarf 6 – 8 l min⁻¹ Sauerstoff über eine Gesichtsmaske.

Abb. 1 Zervikalblock



Quelle: Assadian A. et. Al Zeitschrift für Gefäßmedizin 2006; 3 (3): 4-9 ©

Um die Patienten neurologisch überwachen zu können, und gegebenenfalls eine kritische zerebrale Ischämie der ipsilateralen Hemisphäre möglichst schnell zu detektieren, wurden Patienten mit einem „Knackfrosch“ neurologisch überwacht. Auf Aufforderung mussten sie den „Knackfrosch“ drücken, der mit Betätigung ein akustisches Signal abgab.

2.2.3 Postoperative Überwachung

Nach der Operation wurden die Patienten, unabhängig des verwendeten Anästhesieverfahrens, in den Aufwachraum verlegt. Hier folgte neben einer kontinuierlichen Überwachung der Vitalparameter eine orientierende neurologische Untersuchung durch den betreuenden Anästhesisten, welche auf der Neurologie-Checkliste des Aufwachraums (Abb. 17, im Anhang S. 83) dokumentiert wurde.

2. 3. Untersuchungsverfahren

2.3.1 Kognitive Leistungsgeschwindigkeit

Zur Erfassung der kognitiven Leistungsgeschwindigkeit (Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit) wurde ein Test aus der Testbatterie des „Nürnberger-Alters-Inventar“ (NAI) zur Erfassung kognitiver Leistungen gewählt. Es handelt sich dabei um ein gerontopsychologisches Testinventar, welches sich insgesamt aus elf Leistungsprüfungen und sieben Fragebögen zusammensetzt. Es eignet sich sowohl für die Status – und Verlaufsdagnostik als auch zur Differentialdiagnostik zerebraler Alterungsprozesse (Oswald and Fleischmann 1999). Das NAI ist nicht als Testbatterie im Sinne einer vorgegebenen und

vollständigen Abfolge einzelner Subtests durchzuführen, vielmehr sind die enthaltenen Einzeltests der spezifischen Fragestellung entsprechend auszuwählen (Oswald and Fleischmann 1999).

Der verwendete Zahlen-Verbindungs-Test ZVT-G ist aus dem Trail-Making-Test nach Reitan (Reitan 1956) und aus dem Zahlen-Verbindungs-Test (Oswald 1979) hervorgegangen und beruht auf informationspsychologischen Überlegungen. Mit ihm wird die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit und damit eine Grunddimension kognitiver Leistungen gemessen. Er eignet sich zur Quantifizierung kognitiver Tempoleistungen (Oswald, Matejcek et al. 1982) und ist im besonderen Maße zur Erfassung therapeutisch induzierter Veränderungen geeignet.

Der ZVT-G besteht aus drei Übungs- und zwei Testbögen. Der Test beinhaltet die Aufgabe, pro Testbogen 30 Zahlen der Reihe nach, möglichst schnell mit einem Stift durch Striche zu verbinden. Der ZVT-G erfordert pro Testbogen 29 Einzelentscheidungen. Dabei befindet sich die nächst höhere Zahl immer in unmittelbarer Nachbarschaft zur vorherigen Zahl, was eine Quantifizierung der unmittelbaren Wahlhandlungen ermöglicht.

Um Lerneffekte zu reduzieren, wurde der Test in drei Parallelversionen gestaltet, die jeweils Drehungen und Spiegelungen einer einzigen Zahlenmatrize darstellen. Die Konstruktion der Testbögen erfolgte so, dass bei korrekter Bearbeitung (Berücksichtigung der jeweils benachbarten Felder) eine einheitliche Anzahl von Wahlalternativen im Laufe des Zahlenverbindens vorliegt (8*1, 8*2, 3*3, 3*4, 3*5, 1*6, 2*7, und 1*8 Alternativen = 88 Alternativen).

Der ZVT-G wurde jeweils am Vorabend des OP-Tages, sowie fünf, 29, und 77 Stunden nach Clamping der A. carotis interna unter möglichst standardisierten Bedingungen (gleicher Testleiter, immer gleichlautende Instruktionen für die Testpersonen, Einhaltung der durch das Studienprotokoll vorgegebenen Testzeitpunkte), durchgeführt. Um Lerneffekte zu verhindern, wurde zu verschiedenen Testzeitpunkten jeweils eine andere Testversion durchgeführt.

Da der Test stark von der Leistungsbereitschaft der Testpersonen abhängig ist, wurde darauf geachtet, die Bedingungen für die Testpersonen so optimal wie möglich zu gestalten (Unterbrechung des Tests bei Übelkeit, Müdigkeit etc.).

Eine Kopie des ZVT-G befindet sich im Anhang (Abb. 14-16, S. 80 - 82).

2.3.2 Aktuelles psychisches und somatisches Befinden

Um das aktuelle psychische und somatische Befinden erfassen zu können, wurde zu vier Messzeitpunkten die BSKE (EWL) (Befindnisskalierung durch Kategorie und Eigenschaftswörter) nach Janke und Hüppe angewendet (Janke and Hüppe 1994).

Die BSKE (EWL) dient der Selbstbeurteilung in mehreren Dimensionen, welche sowohl emotionale Aspekte der Eigenschaftswörterliste (EWL) nach Janke und Debus (Janke and Debus 1978) als auch Aspekte des somatischen Befindens berücksichtigt.

Dabei beschreiben die Patienten auf insgesamt 21 siebenstufigen Skalen (0 = gar nicht bis 6 = sehr stark) ihre augenblickliche Befindlichkeit. Jede Skala ist durch ein Substantiv und zwei Adjektive gekennzeichnet (Beispiel: Gefühl der Wachheit (z.B. wachsam, aufmerksam)). Dabei kann man die einzelnen Skalen insgesamt zu neun Subtestebenen (wie z. B. Entspanntheit, Gutgestimmtheit, Erregtheit, Deprimiertheit etc.) zusammenfassen, welche wiederum entweder zu Zuständen des positiven oder des negativen Befindens zugeordnet werden können (siehe Tabelle 1, Seite18).

Zwei Skalen der BSKE (körperliches Unwohlsein und Zuversicht / Selbstsicherheit) sind nicht eindeutig einem Subtest zuzuordnen und werden deshalb nicht mit in die Subtestebenen einbezogen. Sie wurden aber trotzdem in die BSKE aufgenommen, weil sie sich in experimentellen und klinischen Untersuchungen mehrfach als valide erwiesen haben (Janke and Hüppe 1994).

Eine Kopie der BSKE(EWL) befindet sich im Anhang (Abb. 13, S. 78 - 79).

Tabelle 1 Skalen-, Subtest- und Bereichsebene der BSKE

Bereichsebene	Subtestebene	Skalenebene	
Negatives Befinden	Deprimiertheit	Traurigkeit	
		Mutlosigkeit	
	Desaktivierung	Energielosigkeit	
		Mutlosigkeit	
	Schlechtgestimmtheit	Übellaunigkeit	
		Missstimmung	
	Ängstlichkeit	Ängstlichkeit	
		Besorgtheit	
	Ärger / Aggression	Ärger	
		Aggression	
	Erregtheit	Innere Spannung	
		Erregtheit	
	Positives Befinden	Gutgestimmtheit	Freude
			Gehobene Stimmung
Leistungsbezogene Aktiviertheit		Aktivität	
		Wachheit	
Entspanntheit		Innere Entspannung	
		Inneres Ruhigsein	
Zuversicht/ Selbstsicherheit*	Zuversicht		
	Selbstsicherheit		
	Körperliches Unwohlsein*	Körperliches Unwohlsein	

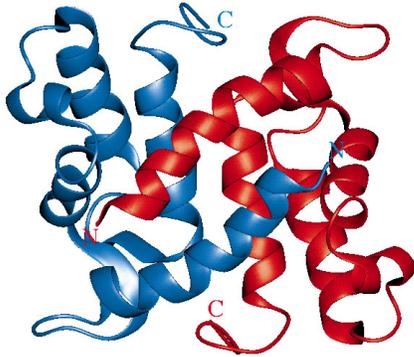
Anmerkung: * werden nicht berücksichtigt bei der Zuordnung der Subtestebenen zu positivem oder negativem Befinden

2.3.3 Neuronale Schädigung

Als biochemischer Marker für einen neuronalen Zellschaden wurde in vorliegender Untersuchung Protein S-100b verwendet. Protein S-100 wurde erstmals 1965 von Moore et al. aus Hirngewebe von Rindern isoliert. Der Name S-100 leitet sich aus der Löslichkeit des Proteins in gesättigtem Ammoniumsulfat bei neutralem pH-Wert ab (Moore 1965). Es ist bekannt, dass es sich hierbei um eine Familie Ca^{2+} -bindender Proteine handelt, zu der bislang 21 Proteine gehören (Donato 2003). Neben dem Protein S-100b gehören auch die bereits gut charakterisierten Proteine Calbindin D9K, Calmodulin und Troponin zur Familie der Ca^{2+} -bindenden Proteine, welche einige Ähnlichkeiten zu Protein S-100b aufweisen (Drohat, Baldisseri et al. 1998).

Protein S-100 besteht aus zwei Untereinheiten: einer α -Untereinheit, welche eine molekulare Masse von 10,4 kDa hat und aus 93 Aminosäureresten besteht (Isobe and Okuyama 1981) und einer β -Untereinheit mit einer molekularen Masse von 10,5 kDa, bestehend aus 91 Aminosäureresten (Isobe and Okuyama 1978). Diese Untereinheiten können Homo- und Heterodimere bilden. So existieren ein Homodimer S-100a₀ ($\alpha\alpha$ -Form bzw. A1-A1-Isomer), ein Heterodimer S-100a ($\alpha\beta$ -Form bzw. A1B-Isomer), sowie ein Homodimer S-100b ($\beta\beta$ -Form bzw. BB-Isomer). Die Dimerisierung von Protein S-100b erfolgt durch die Ausbildung nichtkovalenter Bindungen aufgrund der hydrophoben Oberfläche der β -Untereinheiten (Matsumura, Shiba et al. 1998). Jedes Monomer des Homodimers Protein S-100b besteht aus vier Helices, welche sich in der dimerisierten Form antiparallel anordnen (Kilby, Van Eldik et al. 1996). Außerdem besitzt jede β -Untereinheit zwei Kalziumbindungsstellen, sogenannte EF-Hände, die sich jeweils am c- und n-terminalen Ende der Aminosäurekette befinden und über eine sogenannte Hinge-Region miteinander verbunden sind. Die meisten S-100-Proteine unterscheiden sich in Länge und Sequenz der Hinge-Region untereinander (Donato 2003).

Abb. 2 Protein S-100b



Dreidimensionale Struktur des Proteins S-100b. Die Monomere des hier gezeigten Homodimers sind in verschiedenen Farben dargestellt, wobei die n-terminalen Enden nach vorn zeigen.

Protein S-100b kann also vier Kalziumionen binden (Matsumura, Shiba et al. 1998). Über die Bindung von Kalziumionen kommt es zu einer Konformationsänderung und damit zur Freigabe hydrophober Areale, welche dann mit den Zielproteinen agieren können (Schafer and Heizmann 1996).

Das Protein wird über die Niere metabolisiert und über den Harn ausgeschieden. Die Halbwertszeit beträgt 113 Minuten (Moore 1965).

Protein S-100b kommt vor allem im ZNS in Gliazellen und Astrozyten vor, findet sich aber auch im peripheren Nervensystem in Schwann-Zellen. Darüber hinaus konnte es in geringen Konzentrationen in nicht nervalem Gewebe nachgewiesen werden, z.B. in Chondrozyten (Stefansson, Wollmann et al. 1982), Adipozyten (Hidaka, Endo et al. 1983), sowie in Haut- und Trachealzellen (Kato and Kimura 1985).

Es ist ein multifunktionales Protein, dessen Funktion wesentlich vom Enzymbesatz der Zielzelle abhängt. Seine biologischen Funktionen sind bis heute noch nicht vollständig geklärt. Intrazellulär agiert es hauptsächlich als Trigger- und Modulatorprotein, beispielsweise bei der Inhibition der Proteinphosphorylierung, der Regulation des Zellwachstums, der Zelldifferenzierung und der Enzymaktivität von Adenylatcyclasen, Proteinkinasen und Aldolasen, als auch bei der Beeinflussung der Ca^{2+} -Homöostase und des Cytoskeletts. Darüber hinaus

beeinflusst es die Astrozytenproliferation und stimuliert die IL-6-Sekretion aus Neuronen und NO-Sekretion aus Astrozyten und Mikrogliazellen (Donato 2003).

Extrazellulär hat es sowohl, in niedrigen Konzentrationen (nM-Bereich), positive Effekte auf das Überleben von Neuronen und stimuliert deren Wachstum, als auch, bei erhöhten Konzentrationen (μM -Bereich), toxische Wirkung durch Stimulation der Apoptose.

Der Normwert der Serumkonzentration von Proteins S-100b liegt bei $0,052\mu\text{g/l}$. Es finden sich geringe geschlechtsspezifische Unterschiede, die allerdings nicht relevant sind. Hinsichtlich des Alters gibt es einen deutlichen Unterschied zwischen Neugeborenen, Kleinkindern und Jugendlichen und Personen, die über 20 Jahre alt sind. Nach dem 20. Lebensjahr finden sich nur geringe, nicht relevante Konzentrationsunterschiede (Portela, Tort et al. 2002).

Wie man heute weiß, steigt die Serumkonzentration des Proteins S-100b, wenn ein neuronaler Zellschaden vorliegt (Martens, Raabe et al. 1998; Bertsch, Casarin et al. 2001; Shirasaki, Edo et al. 2004; Sawauchi, Taya et al. 2005), weshalb sich Protein S-100b in mehreren Studien als Marker für cerebrale Gewebeschäden erwies (Bertsch, Casarin et al. 2001; Raabe, Kopetsch et al. 2003; Nash, Bellolio et al. 2008). Eine anhaltend hohe Serumkonzentration steht in Zusammenhang mit einem prolongierten neurologischen Defizit, während nur vorübergehend hohe Konzentrationen als Zeichen für eine zeitweise beeinträchtigte Blut-Hirn-Schranken-Integrität anzusehen sind (Mussack, Hauser et al. 2006; Mussack, Klauss et al. 2006).

Es zeigte sich, dass sowohl die neuronenspezifische Enolase (NSE) als auch Protein S-100b in Korrelation mit der Größe eines cerebralen Infarktes stehen (Abraha, Butterworth et al. 1997; Missler, Wiesmann et al. 1997; Nash, Bellolio et al. 2008). Allerdings konnte nur Protein S-100b eine verlässliche Vorhersage über das neurologische Outcome der Patienten geben, weshalb Protein S-100b hinsichtlich der Vorhersagbarkeit neurologischer Defizite in Sensitivität und Spezifität der NSE eindeutig überlegen ist (Missler, Wiesmann et al. 1997; Raabe, Grolms et al. 1999; Li, Shen et al. 2004).

2.4 Untersuchungsablauf und Probengewinnung

2.4.1 Zahlen-Verbindungs-Test

Der Zahlen-Verbindungs-Test wurde zu vier Zeitpunkten durchgeführt: am Vorabend der Operation, fünf, 29 und 77 Stunden nach Clamping der ACI. Es wurde darauf geachtet, standardisierte Bedingungen für die Testperson zu schaffen. Der Test wurde immer vom gleichen Testleiter unter gleichlautender Testanweisung (abgedruckt als Instruktionen auf dem ersten Blatt des Tests, im Anhang Abb. 14, S. 80) durchgeführt. Die Testperson musste zunächst ohne Zeitdruck, drei Übungsblätter mit zunehmendem Schwierigkeitsgrad bearbeiten. Anschließend wurden ihr die zwei relevanten Testblätter vorgelegt, die sie unter Messung der Zeit bearbeiten musste. Falls der Testperson bei Bearbeitung des Tests Fehler unterliefen, so sorgte der Testleiter umgehend während der Bearbeitung des Tests für deren Korrektur.

Sowohl die Zeit als auch die Anzahl der Fehler wurden auf dem Testbogen, sowie auf dem Instruktionsblatt notiert. Abschließend wurde der Mittelwert der beiden Tests errechnet und gemeinsam mit der Gesamtfehlerzahl auf dem Instruktionsblatt vermerkt.

Der Test wurde abgebrochen, wenn die Testperson mehr als drei Fehler pro Testblatt machte oder eine Bearbeitungszeit von über 300 Sekunden benötigte. In diesen Fällen wäre ein Wert von 300 Sekunden auf dem Instruktionsblatt vermerkt worden.

2.4.2 Befindlichkeitsskalierung

Im Anschluss an den ZVT-G wurde die BSKE durchgeführt. Dem Patienten wurden hierfür zwei Blätter mit insgesamt 21 Fragen und Skalierungen vorgelegt, wobei

noch einmal betont wurde, dass es auf das augenblickliche Befinden ankomme. Der Patient war angewiesen allein, ohne Zeitdruck die Bögen ausfüllen.

2.4.3 Protein S-100b

Zu insgesamt drei Messzeitpunkten (präoperativ, vor Unclamping der ACI und am Ende der Operation) erfolgte eine Blutentnahme zur späteren Messung der Protein S-100b-Serumkonzentration. Hierzu wurden 9 ml Blut in einem Serumröhrchen (S-Monovette® 9ml 02.1063, Sarstedt AG&Co, Nümbrecht, Deutschland), abgenommen.

Unmittelbar nach Entnahme wurde das Blut bei 3000 Umdrehungen pro Minute bei 20 Grad °C für 20 Minuten zentrifugiert (Centrifuge 5702 R, Eppendorf, Wesseling-Berzdorf, Deutschland). Danach wurden 1000µl Serum abpipettiert (Reference 1000µl 153299, Eppendorf, Wesseling-Berzdorf, Deutschland) und in Reagiergefäßen (Microtube 1,5ml, Sarstedt AG&Co, Nümbrecht, Deutschland) bei -75 °C (Hera-freeze, Heraeus, Hanau, Deutschland) aufbewahrt.

Die Bestimmung der Protein S-100b-Serumkonzentration aller Proben erfolgte nach Abschluss der Datenerhebung mit einem immunologischen in-vitro Test nach dem Sandwichprinzip mittels Elecsys 2010 (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Deutschland). Bei diesem Test werden zunächst 20 µl der Probe mit einem biotinylen monoklonalen S-100-spezifischen Antikörper und einem weiteren S-100-spezifischen Antikörper, der mit einem Ruthenium-Komplex markiert ist, inkubiert. An das in der Probe vorhandene Protein S-100b binden nun die spezifischen Antikörper und bilden so einen Sandwich-Komplex. Nun folgt die zweite Inkubation mit Streptavidin beschichteten Mikropartikeln. Durch Wechselwirkungen zwischen Biotin und Streptavidin wird der Sandwich-Komplex an die Festphase gebunden und im nächsten Arbeitsschritt in die Messzelle überführt. Durch magnetische Wirkung werden die Mikropartikel an die Oberfläche der Elektrode gebunden. Nicht gebundene Substanzen werden danach durch Waschen mit ProCell-Lösung entfernt. Anschließend wird eine Spannung angelegt, welche eine

Chemilumineszenz Emission hervorruft, die man mittels Photomultiplier messen kann. Anhand einer Kalibrationskurve werden die Ergebnisse bestimmt. Diese wird durch eine 2-Punkte-Kalibration und eine über den Reagenzcode mitgelieferte Masterkurve gerätespezifisch erstellt. Vom Hersteller wird ein Messbereich von 0,005 bis 39 µg/l angegeben.

2.4.4 Intraoperative Messparameter

2.4.4.1 Hämodynamik

Es wurden Herzfrequenz (Hf), mittlerer arterieller Blutdruck (MAD) und periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂) zu folgenden acht Messzeitpunkten erhoben:

- Vor Narkoseeinleitung bzw. Anlage des Zervikalblocks
- Fünf Minuten nach Narkoseeinleitung bzw. Anlage des Zervikalblocks
- Vor Clamping der ACI
- Fünf Minuten nach Clamping der ACI
- Zehn Minuten nach Clamping der ACI
- 15 Minuten nach Clamping der ACI
- 30 Minuten nach Clamping der ACI
- Nach Declamping der ACI
- Ende der Operation

Des Weiteren wurden die Anwendung von Medikamenten, Infusionsbedarf, sowie die Notwendigkeit einer Transfusionen protokolliert, ebenso wie die Dauer des Clampings der ACI, die Notwendigkeit der Verwendung eines intraoperativen Shunts, sowie der Blutverlust und die Operationsdauer.

2.4.4.2 Blutgasanalysen

Analog zu den Blutentnahmen für die Bestimmung der Protein S-100b-Serumkonzentration wurde ebenfalls Blut zur Blutgasanalyse (BGA) entnommen, wobei Hämoglobingehalt (Hb), Hämatokrit (Hkt) und der arterielle Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) gemessen wurden (Blutgasanalysegerätes ABL-800 Flex, Radiometer GmbH, Willich, Deutschland).

2.4.5 Dauer des postoperativen stationären Aufenthaltes

Bei der Erfassung der Daten des postoperativen stationären Aufenthaltes wurde der Tag der Operation als Tag eins festgelegt. Die Daten wurden dem Computersystem des Klinikums (ORBIS®, Agfa Health Care, Köln, Deutschland) entnommen.

2.5 Auswertung und Statistik

In dieser Studie wurden zwei Gruppen gebildet. Zum einen die Gruppe der Allgemeinanästhesie und zum anderen die der Lokalanästhesie.

2.5.1 Soziodemographischen Merkmale

Die Normalverteilung wurde mittels Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. In Abhängigkeit der Verteilung wurde bei Vorliegen der Normalverteilung ein T-Test zur Bestimmung der Gruppenunterschiede herangezogen.

2.5.2 ZVT-G und BSKE

Zur Auswertung des ZVT-Gs und der Testebenen der BSKE wurden Kovarianzanalysen mit Messwiederholung für die Messzeitpunkte 2, 3 und 4, unter Berechnung der Ausgangslage (MZP 1) als Kovariable, verwendet. Zudem wurden univariate Varianzanalysen für jeden MZP durchgeführt.

2.5.3 Hämodynamische Parameter und Proteins S-100b

Um beide Gruppen zu vergleichen rechneten wir nach Bestätigung der Normalverteilung, mit dem T-Test für unabhängige Stichproben. Um Veränderungen gegenüber der Ausgangslage ermitteln zu können, wurde der T-Test für gepaarte Stichproben verwendet.

Als statistisch signifikant wurden Ergebnisse mit einem Wert von $p \leq 0,05$ angesehen.

Die Daten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS 11.5 (SPSS Inc., Chicago, USA) für Windows ausgewertet und mit dem Programm SigmaPlot 10.0 (Systat Software GmbH, Erkrath, Deutschland) zur graphischen Darstellung gebracht.

3. Ergebnisse

Für die nachfolgend beschriebenen Messparameter gelten die in Tabelle 3 angegebenen Messzeitpunkte.

Tab. 2 Messzeitpunkte und Parameter

Messzeitpunkte	Hämodynamische Parameter MAD, HF, SpO ₂	BGA Hb, Hkt, pO ₂	S-100b	BSKE und ZVT
Vorabend der OP				1
Vor Anästhesiebeginn	1	1	1	
5min nach Narkoseeinleitung	2			
Vor Clamping der ACI	3			
5min nach Clamping der ACI	4			
15min nach Clamping der ACI	5			
30min nach Clamping der ACI	6			
Vor Unclamping der ACI				
Nach Unclamping der ACI	7			
Operationsende	8	3	3	
5h postoperativ				2
29h postoperativ				3
77h postoperativ				4

3.1 Patientenquot

In der Studie wurden die Daten von insgesamt 40 Patienten zur Auswertung herangezogen. Alle Patienten unterzogen sich einer elektiven Carotis-TEA in der Abteilung für Gefäßchirurgie der Goethe-Universität Frankfurt. 36 dieser Patienten wurden in der Universitätsklinik operiert und vier Patienten wurden aus Kapazitätsgründen im Hospital zum Heiligen Geist in Frankfurt operiert, deren gefäßchirurgische Abteilung zu der der Universitätsklinik gehört. Es wurden 23 Patienten in Allgemeinanästhesie und 17 in Lokalanästhesie operiert.

3.2 Soziodemographische Merkmale

An der Studie nahmen insgesamt 28 Männer und zwölf Frauen teil. Von den 28 Männern befanden sich 16 in der Allgemeinanästhesie- und zwölf in der Lokalanästhesiegruppe. Von den zwölf Frauen, waren sieben in der Allgemeinanästhesie- und fünf in der Lokalanästhesiegruppe.

Durchschnittlich lag das Alter der Patienten bei 67 ± 8 Jahren. Die Patienten waren im Durchschnitt 171 ± 8 cm groß und das Durchschnittsgewicht lag bei 78 ± 13 kg.

Tab.3: Demographie

	Alter (Jahre)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
Allgemein- anästhesie n = 23	67 ± 9	171 ± 8	79 ± 12
Lokal- anästhesie n = 17	66 ± 8	171 ± 7	77 ± 13
Gesamt n = 40	67 ± 8	171 ± 8	78 ± 12

Mittelwert \pm Standardabweichung

Überwiegend wurden Patienten der ASA (American Society of Anesthesiologists) - Risikoklasse drei eingeschlossen, acht Patienten der Risikoklasse 2 und 32 Patienten der Risikoklasse 3 (siehe Tab. 4).

Tab.4 ASA-Score und Anästhesieform

	Anästhesieform		Gesamt
	Allgemeinanästhesie	Lokalanästhesie	
ASA 2	3	5	8
ASA 3	20	12	32
Gesamt	23	17	40

Es konnten keine signifikanten Gruppenunterschiede in der Studienpopulation errechnet werden.

3.3 Zahlen-Verbindungs-Test

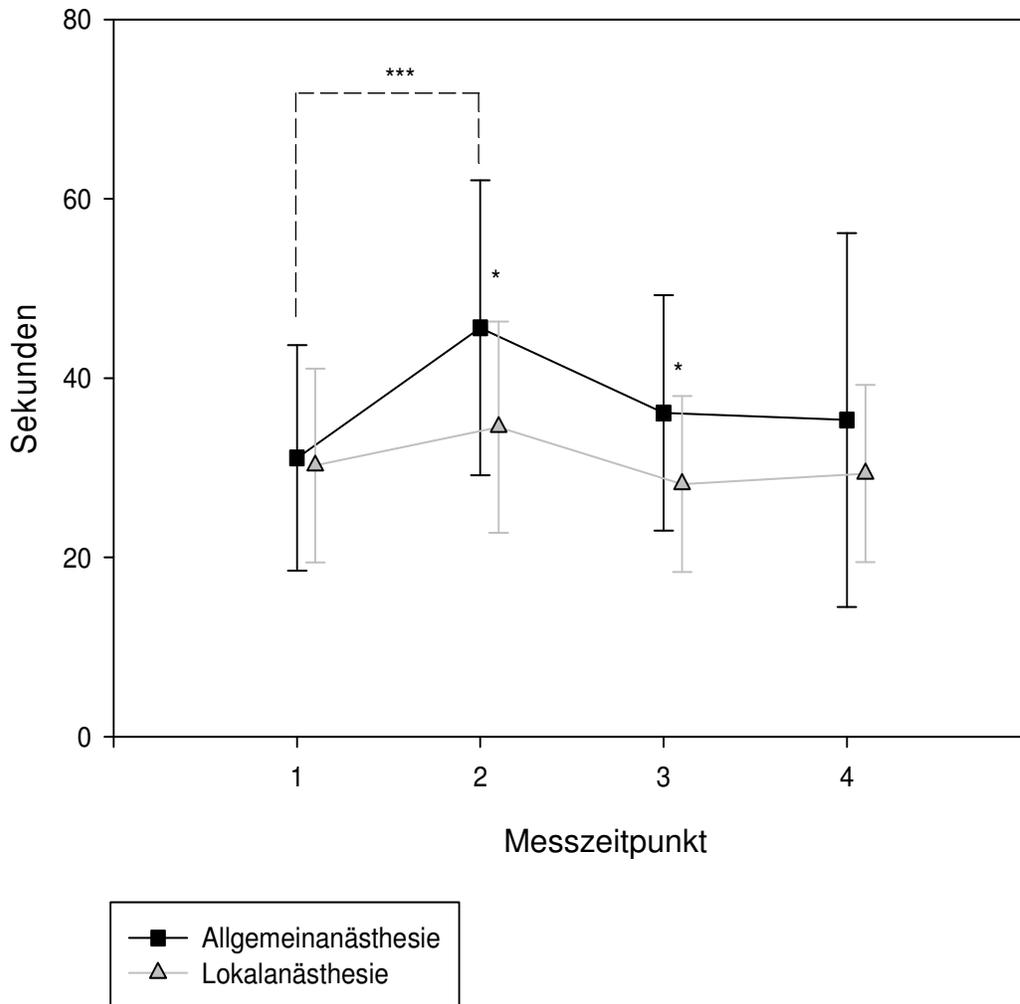


Abb. 3 ZVT-G

Anmerkung:

- Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung.
- * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

Gemeinsame Ausgangslage beider Gruppen am ersten Messzeitpunkt (MZIP) war eine durchschnittliche Testbearbeitungszeit von 30 ± 11 Sekunden (sec).

Nach der Operation zeigte sich, dass die Gruppe der Allgemeinanästhesie zu MZIP 2, 3 und 4 eine längere Testbearbeitungszeit benötigte als die Lokalanästhesiegruppe.

Zu MZP 2 wurde in der Gruppe der Allgemeinanästhesie eine mittlere Bearbeitungszeit von 45 ± 16 sec gemessen. Diese verlängerte Bearbeitungszeit war mit $p = 0,0001$ statistisch hochsignifikant länger im Vergleich zum präoperativen Ausgangswert. In der Lokalanästhesiegruppe benötigten die Patienten durchschnittlich 34 ± 11 sec zur Testbearbeitung. Mit $p = 0,023$ liegt hier ein signifikanter Unterschied für beide Gruppen vor. Auch an MZP 3 waren die Bearbeitungszeiten (Allgemeinanästhesiegruppe: 36 ± 13 sec; Lokalanästhesie 28 ± 9 sec) noch signifikant unterschiedlich ($p = 0,043$). Zu MZP 4 fanden sich ebenfalls unterschiedliche Bearbeitungszeiten (Allgemeinanästhesiegruppe 35 ± 20 sec; Lokalanästhesie 29 ± 9 sec), die jedoch statistisch nicht mehr signifikant waren ($p = 0,282$).

3.4 Befindlichkeitsskalierung

Bei insgesamt elf Subtestebenen und drei postoperativen MZP ließen sich zu keinem MZP signifikante Gruppenunterschiede feststellen. Auch bei den Subtestebenen „Leistungsbezogene Aktiviertheit“, „Desaktiviertheit“ und „Entspanntheit“ ließen sich zu MZP 2 keine signifikanten Gruppenunterschieden nachweisen („Leistungsbezogene Aktiviertheit“ $p = 0,068$, „Entspanntheit“ $p = 0,054$, „Desaktiviertheit“ $p = 0,051$).

Tab. 5 Ergebnisse von BSKE und ZVT am zweiten Messzeitpunkt

BSKE/ZVT	Kovarianzanalyse m. Mess-Wdh		Gruppe	Messzeitpunkt 2		
	Quelle d. Variation	p-Wert		Mw	KI (95%)	p-Wert
Zuversicht	G	0,598	Allgemeinansäthesie	3,47	3,06-3,87	0,125
	Z	0,947	Lokalanästhesie	4,27	3,80-4,73	
	Z*G	0,758				
Leistungsbezogene Aktiviertheit	G	0,051	Allgemeinansäthesie	2,30	1,78-2,82	0,068
	Z	0,070	Lokalanästhesie	3,35	2,73-3,96	
	Z*G	0,051				
Gutgestimmtheit	G	0,271	Allgemeinansäthesie	2,51	2,00-3,03	0,072
	Z	0,214	Lokalanästhesie	3,99	3,39-4,58	
	Z*G	0,153				
Entspanntheit	G	0,245	Allgemeinansäthesie	2,93	2,33-3,53	0,054
	Z	0,473	Lokalanästhesie	3,83	3,13-4,53	
	Z*G	0,406				
Erregtheit	G	0,529	Allgemeinansäthesie	1,42	0,87-1,96	0,807
	Z	0,046	Lokalanästhesie	1,52	0,89-2,15	
	Z*G	0,114				
Schlechtgestimmtheit	G	0,596	Allgemeinansäthesie	1,16	0,62-1,70	0,114
	Z	0,233	Lokalanästhesie	0,52	-0,09- 1,12	
	Z*G	0,649				
Ärger / Aggression	G	0,865	Allgemeinansäthesie	0,73	0,27-1,19	0,661
	Z	0,214	Lokalanästhesie	0,58	0,05-1,10	
	Z*G	0,980				
Ängstlichkeit	G	0,671	Allgemeinansäthesie	1,05	0,55-1,54	0,761
	Z	0,239	Lokalanästhesie	1,16	0,60-1,72	
	Z*G	0,616				
Deprimiertheit	G	0,490	Allgemeinansäthesie	0,86	0,44-1,28	0,126
	Z	0,803	Lokalanästhesie	0,37	-0,11- 0,84	
	Z*G	0,703				
Desaktivierung	G	0,431	Allgemeinansäthesie	3,22	2,67-3,78	0,051
	Z	0,039	Lokalanästhesie	2,36	1,72-3,01	
	Z*G	0,258				
Körperliches Unwohlsein	G	0,520	Allgemeinansäthesie	2,29	1,55-3,03	0,0247
	Z	0,475	Lokalanästhesie	0,93	0,08-1,78	
	Z*G	0,186				
ZVT	G	0,002	Allgemeinansäthesie	45,23	41,82- 48,65	0,023*
	Z	0,011	Lokalanästhesie	34,04	31,06- 39,01	
	Z*G	0,248				

Tab. 6. Ergebnisse von BSKE und ZVT am dritten Messzeitpunkt

BSKE/ZVT	Kovarianzanalyse m. Mess-Wdh		Gruppe	Messzeitpunkt 3		
	Quelle d. Variation	p-Wert		Mw	KI (95%)	p-Wert
Zuversicht	G	0,598	Allgemeinansäthesie	3,94	3,63-4,21	0,205
	Z	0,947	Lokalanästhesie	4,47	4,10-4,83	
	Z*G	0,758				
Leistungsbezogene Aktiviertheit	G	0,051	Allgemeinansäthesie	3,77	3,43-4,10	0,202
	Z	0,070	Lokalanästhesie	4,12	3,70-4,51	
	Z*G	0,051				
Gutgestimmtheit	G	0,271	Allgemeinansäthesie	3,58	3,22-3,95	0,108
	Z	0,214	Lokalanästhesie	4,03	3,61-4,46	
	Z*G	0,153				
Entspanntheit	G	0,245	Allgemeinansäthesie	3,73	3,33-4,13	0,467
	Z	0,473	Lokalanästhesie	3,95	3,49-4,42	
	Z*G	0,406				
Erregtheit	G	0,529	Allgemeinansäthesie	1,72	1,25-2,19	0,273
	Z	0,046	Lokalanästhesie	1,30	0,72-1,89	
	Z*G	0,114				
Schlechtgestimmtheit	G	0,596	Allgemeinansäthesie	0,79	0,44-1,14	0,183
	Z	0,233	Lokalanästhesie	0,43	0,01-0,85	
	Z*G	0,649				
Ärger / Aggression	G	0,865	Allgemeinansäthesie	0,51	0,25-0,77	0,851
	Z	0,214	Lokalanästhesie	0,55	0,24-0,86	
	Z*G	0,980				
Ängstlichkeit	G	0,671	Allgemeinansäthesie	1,10	0,69-1,52	0,709
	Z	0,239	Lokalanästhesie	1,23	0,72-1,73	
	Z*G	0,616				
Deprimiertheit	G	0,490	Allgemeinansäthesie	0,78	0,37-1,18	0,463
	Z	0,803	Lokalanästhesie	0,54	0,05-1,03	
	Z*G	0,703				
Desaktivierung	G	0,431	Allgemeinansäthesie	1,87	1,36-2,38	0,852
	Z	0,039	Lokalanästhesie	1,78	1,17-2,39	
	Z*G	0,258				
Körperliches Unwohlsein	G	0,520	Allgemeinansäthesie	1,42	0,84-2,00	0,554
	Z	0,475	Lokalanästhesie	1,15	0,45-1,85	
	Z*G	0,186				
ZVT	G	0,002	Allgemeinansäthesie	35,84	32,39- 39,30	0,043*
	Z	0,011	Lokalanästhesie	28,53	24,51- 32,56	
	Z*G	0,248				

Tab. 7 Ergebnisse von BSKE und ZVT am vierten Messzeitpunkt

BSKE/ZVT	Kovarianzanalyse m. Mess-Wdh		Gruppe	Messzeitpunkt 4		
	Quelle d. Variation	p-Wert		Mw	KI (95%)	p-Wert
Zuversicht	G	0,598	Allgemeinansäthesie	4,10	3,73-4,42	0,110
	Z	0,947	Lokalanästhesie	4,85	4,34-5,35	
	Z*G	0,758				
Leistungsbezogene Aktiviertheit	G	0,051	Allgemeinansäthesie	4,08	3,64-4,51	0,853
	Z	0,070	Lokalanästhesie	4,01	3,37-4,64	
	Z*G	0,051				
Gutgestimmtheit	G	0,271	Allgemeinansäthesie	3,42	2,92-3,92	0,109
	Z	0,214	Lokalanästhesie	4,11	3,42-4,80	
	Z*G	0,153				
Entspanntheit	G	0,245	Allgemeinansäthesie	3,53	2,92-4,13	0,965
	Z	0,473	Lokalanästhesie	3,55	2,75-4,34	
	Z*G	0,406				
Erregtheit	G	0,529	Allgemeinansäthesie	1,49	0,86-2,13	0,412
	Z	0,046	Lokalanästhesie	1,96	1,02-2,89	
	Z*G	0,114				
Schlechtgestimmtheit	G	0,596	Allgemeinansäthesie	0,79	0,27-1,30	0,906
	Z	0,233	Lokalanästhesie	0,73	-0,03-1,49	
	Z*G	0,649				
Ärger / Aggression	G	0,865	Allgemeinansäthesie	0,73	0,18-1,27	0,976
	Z	0,214	Lokalanästhesie	0,74	-0,05-1,53	
	Z*G	0,980				
Ängstlichkeit	G	0,671	Allgemeinansäthesie	1,22	0,72-1,73	0,944
	Z	0,239	Lokalanästhesie	1,25	0,51-2,00	
	Z*G	0,616				
Deprimiertheit	G	0,490	Allgemeinansäthesie	1,17	0,37-1,18	0,622
	Z	0,803	Lokalanästhesie	0,91	0,03-1,79	
	Z*G	0,703				
Desaktivierung	G	0,431	Allgemeinansäthesie	1,06	0,55-1,57	0,646
	Z	0,039	Lokalanästhesie	1,27	0,52-2,02	
	Z*G	0,258				
Körperliches Unwohlsein	G	0,520	Allgemeinansäthesie	1,02	0,28-1,77	0,952
	Z	0,475	Lokalanästhesie	1,06	-0,03-2,15	
	Z*G	0,186				
ZVT	G	0,002	Allgemeinansäthesie	34,91	30,52- 39,30	0,282
	Z	0,011	Lokalanästhesie	29,92	24,82- 35,02	
	Z*G	0,248				

Anmerkung zu den Tabellen 5-7

- die Antworten im BSKE mussten auf einer Skala von 0 (gar nicht) bis 6 (sehr stark) angegeben werden
- G entspricht dem Effekt „Gruppe“, Z dem Effekt „Zeit“ und G*Z dem Effekt „Gruppe*Zeit“
- Mw = Mittelwert, KI = Konfidenzintervall
- In den Mittelwerten ist die präoperative Ausgangslage als Kovariable erfasst
- p-Werte beziehen sich auf kovarianzanalytische Messergebnisse
- Gruppenunterschiede: * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

3.5 Protein S-100b-Konzentration

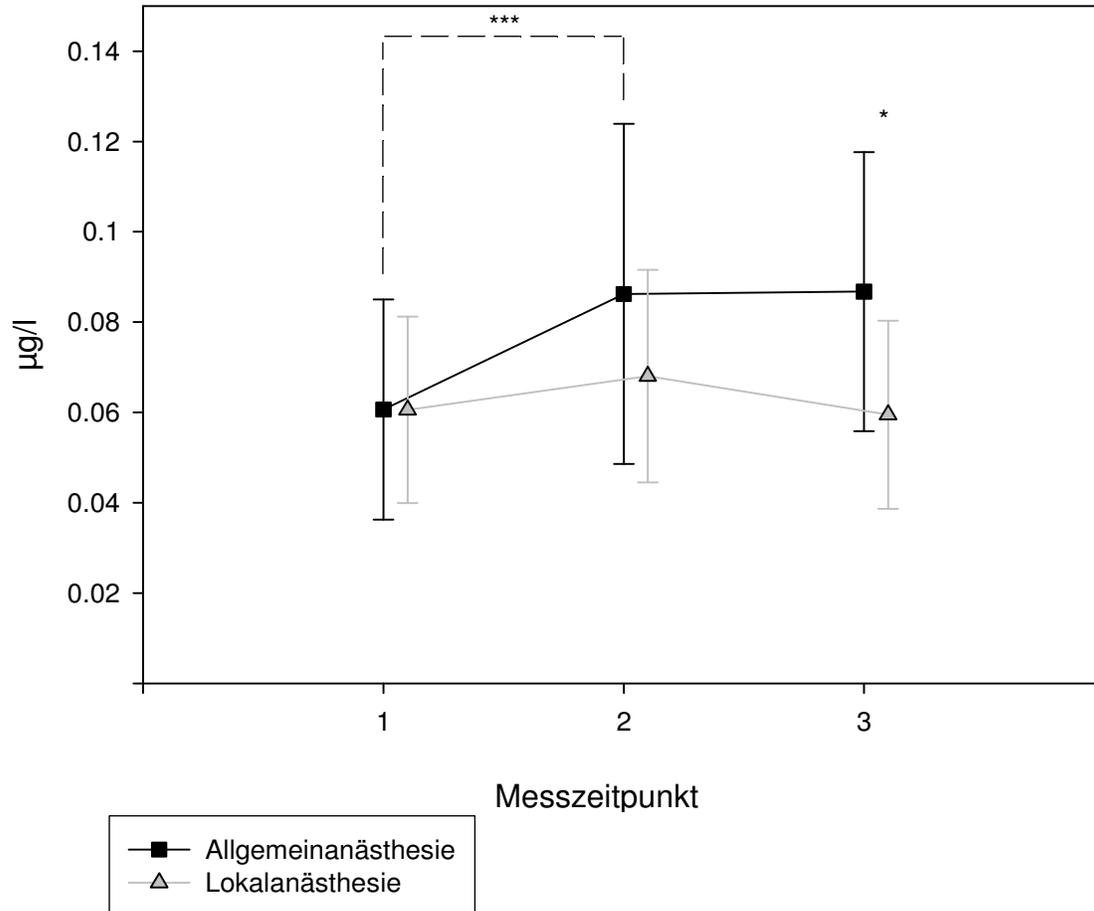


Abb. 4 S-100b-Konzentrationsverlauf

Anmerkung:

- Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung.
- * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

Am ersten Messzeitpunkt kurz vor Narkoseeinleitung, bzw. bevor der Zervikalblock angelegt wurde, lagen die S-100b-Konzentrationen in beiden Anästhesiegruppen bei einem Mittelwert von 0,061 µg/l ($\pm 0,024$ µg/l in der Allgemeinanästhesie und $\pm 0,021$ µg/l in der Lokalanästhesiegruppe). Am zweiten Messzeitpunkt kam es in beiden Anästhesiegruppen zu einem Konzentrationsanstieg. Dabei erreichte die Allgemeinanästhesiegruppe einen

Mittelwert von $0,086 \pm 0,038 \mu\text{g/l}$, während die mittlere Konzentration in der Gruppe der Lokalanästhesie bei $0,068 \pm 0,024 \mu\text{g/l}$ lag. Diese Konzentrationsanstiege waren jedoch nur in der Gruppe der Allgemeinanästhesie im Vergleich zum Ausgangswert (MZP 1) mit einem p-Wert von $p = 0,0001$ statistisch hochsignifikant, nicht jedoch in der Lokalanästhesiegruppe ($p = 0,090$). Am dritten MZP hielt sich die Protein S-100b-Konzentration in der Gruppe der Allgemeinanästhesie auf diesem Niveau ($0,087 \pm 0,031 \mu\text{g/l}$), während sie in der Lokalanästhesiegruppe auf einen Mittelwert von $0,060 \pm 0,021 \mu\text{g/l}$ abfiel. Zu diesem MZP zeigte sich ein mit $p = 0,006$ signifikanter Gruppenunterschied.

3.6 Intra- und postoperative Parameter

3.6.1 Operationsdauer

Die mittlere Operationsdauer betrug in der Allgemeinanästhesiegruppe 102 ± 17 und in der Lokalanästhesiegruppe 86 ± 18 Minuten. Die Operationsdauer war in der Gruppe der Allgemeinanästhesie signifikant länger ($p = 0,008$).

3.6.2 Clamping der A. carotis interna

Im Durchschnitt wurde bei den Patienten in der Allgemeinanästhesie Gruppe die Blutversorgung des zentralen Nervensystems über die zu operierende ACI für 15 ± 8 min unterbrochen. Bei den Patienten der Lokalanästhesiegruppe wurde die Blutzufuhr über die zu operierende ACI für durchschnittlich 24 ± 10 min unterbrochen. Es zeigte sich ein Unterschied in der Dauer des Clampings der ACI mit einer Signifikanz von $p = 0,003$.

3.6.3 Shunteinlage

Insgesamt wurde bei zehn Patienten ein intraluminaler Shunt eingelegt. Neun dieser Patienten stammten aus der Gruppe der Allgemeinanästhesie, lediglich einer gehörte der Lokalanästhesiegruppe an (Tab. 8).

Tab. 8 Shunteinlage

Anästhesieform	Verwendung eines intraluminalen Shuntes		Gesamt
	Kein Shunt	Shunt	
Allgemeinanästhesie	14 (61%)	9 (39%)	23
Lokalanästhesie	16 (94%)	1 (6%)	17
Gesamt	30	10	40

3.6.4 Hämodynamische Parameter

3.6.4.1 Mittlerer arterieller Blutdruckdruck

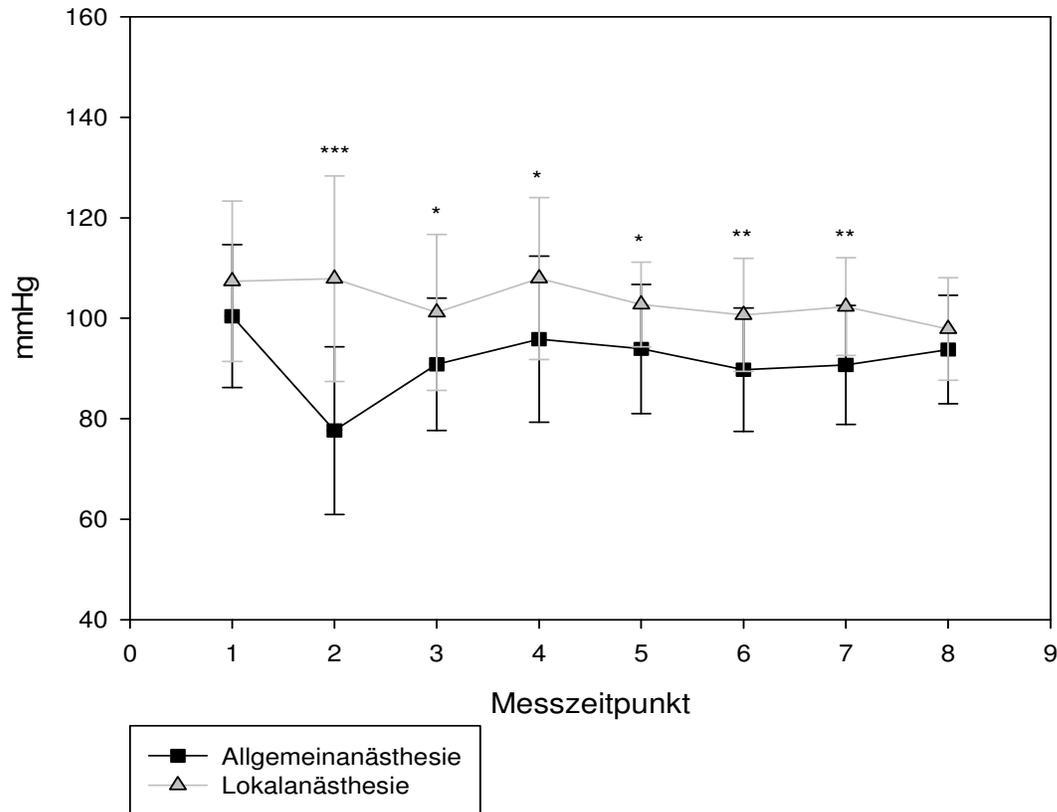


Abb. 5 Mittlerer arterieller Blutdruckdruck

Anmerkung:

- Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichung.
- * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

Der MAD lag vor Narkoseeinleitung in der Allgemeinanästhesiegruppe bei einem Mittelwert von 100 ± 14 mmHg. Die Lokalanästhesiegruppe hatte zu diesem Messzeitpunkt einen Durchschnittswert von 107 ± 16 mmHg. Mit $p = 0,155$ konnte kein signifikanter Unterschied vor Narkoseeinleitung festgestellt werden. Zum zweiten Messzeitpunkt, fünf Minuten nach Narkoseeinleitung, fiel der MAD in der Gruppe der Allgemeinanästhesie auf einen Durchschnittswert von 78 ± 16

mmHg ab und erreichte hier sein Minimum. Dieser Abfall des MAD war mit $p = 0,0001$ hochsignifikant. An MZP 3 war er bereits wieder auf einen Mittelwert von 91 ± 13 mmHg angestiegen um an MZP 4 seinen höchsten Wert mit durchschnittlich 96 ± 17 mmHg zu verzeichnen. Bis zum Ende der Operation hielt sich der MAD auf diesem Niveau.

Bei den in Lokalanästhesie operierten Patienten gab es nach Injektion des Lokalanästhetikums eine leichte Änderung des Durchschnittswertes des MAD (108 ± 16 mmHg), allerdings ergibt sich hier mit $p = 0,834$ kein signifikanter Unterschied. Zu MZP 3 sank der MAD geringfügig auf durchschnittlich 101 ± 16 mmHg ab und behielt dieses Niveau bis zum Ende der Operation bei.

Zu MZP 2 zeigte sich ein hochsignifikanter Gruppenunterschied mit einem $p \leq 0,001$. Signifikante Gruppenunterschiede fanden sich sowohl zu den Messzeitpunkten 6 und 7 ($p \leq 0,01$), als auch zu MZP 3, MZP4 und MZP 5 ($p < 0,05$).

3.6.4.2 Herzfrequenz

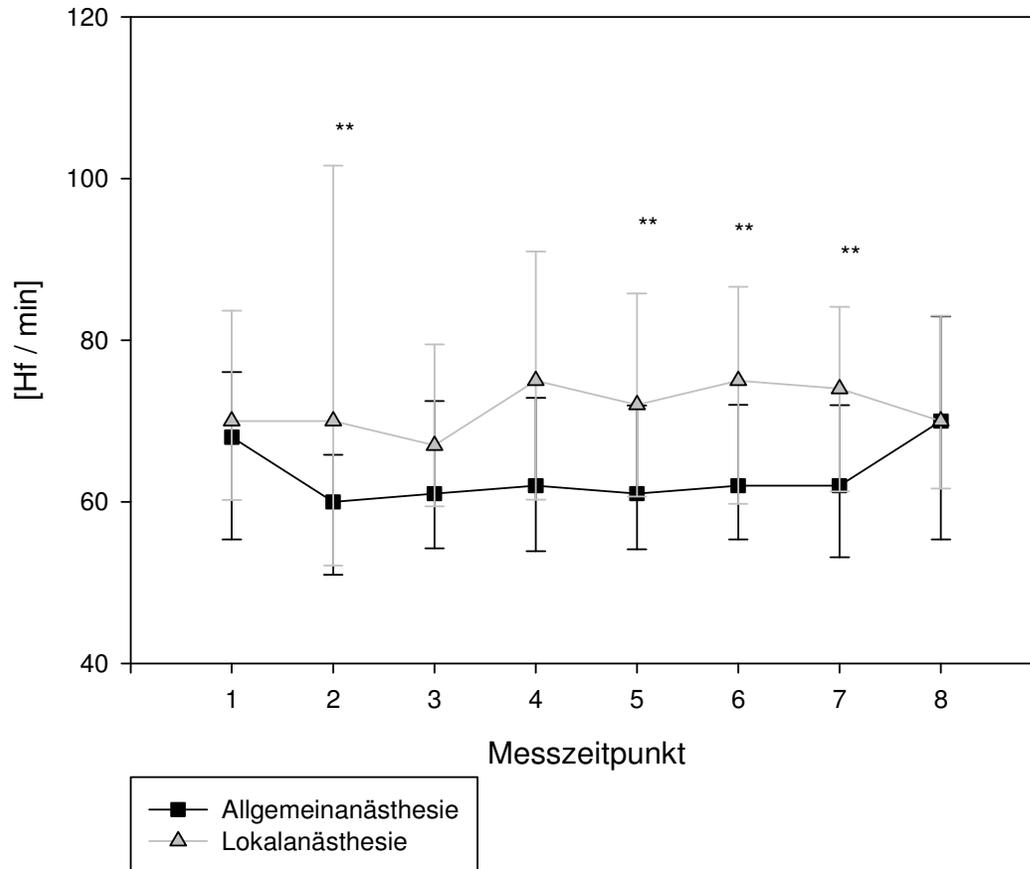


Abb. 6 Herzfrequenz

Anmerkung:

- Dargestellt sind Mittelwerte \pm Standardabweichung.
- * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

Am ersten MZZP betrug die durchschnittliche Herzfrequenz in der Allgemeinanästhesiegruppe $66 \pm 10 \text{ min}^{-1}$. In der Gruppe der Lokalanästhesie wurde vor Narkoseeinleitung ein Mittelwert von $72 \pm 12 \text{ min}^{-1}$ erreicht. Danach fiel die Herzfrequenz in der Gruppe Allgemeinanästhesie ab und erreichte an MZZP 2 ihren niedrigsten Wert mit durchschnittlich $58 \pm 7 \text{ min}^{-1}$. Während der weiteren Operation hielt sich die Herzfrequenz auf diesem Niveau. Am letzten MZZP kurz vor Narkoseende stieg die Herzfrequenz dann wieder auf $69 \pm 14 \text{ min}^{-1}$ an. In der Lokalanästhesiegruppe hingegen unterlag die Herzfrequenz größeren

Schwankungen. An MZP 2 stieg sie leicht auf durchschnittlich $77 \pm 25 \text{ min}^{-1}$ an. Nachdem sie mit einem kurzen Abfall am dritten MZP ihr Minimum erreichte ($69 \pm 10 \text{ min}^{-1}$), stieg sie an MZP 4 wieder an ($76 \pm 15 \text{ min}^{-1}$) und hatte hier ihren Höchstwert erreicht. Am Ende der Narkose lag die durchschnittliche Herzfrequenz bei $72 \pm 11 \text{ min}^{-1}$.

Es fanden sich an den MZPs 2, 4, 5, 6 und 7 mit $p < 0,01$ zum Ausgangswert signifikant veränderte Werte. Ein tendenziell signifikanter Unterschied fand sich am dritten MZP ($p = 0,051$).

3.6.4.3 Sauerstoffsättigung

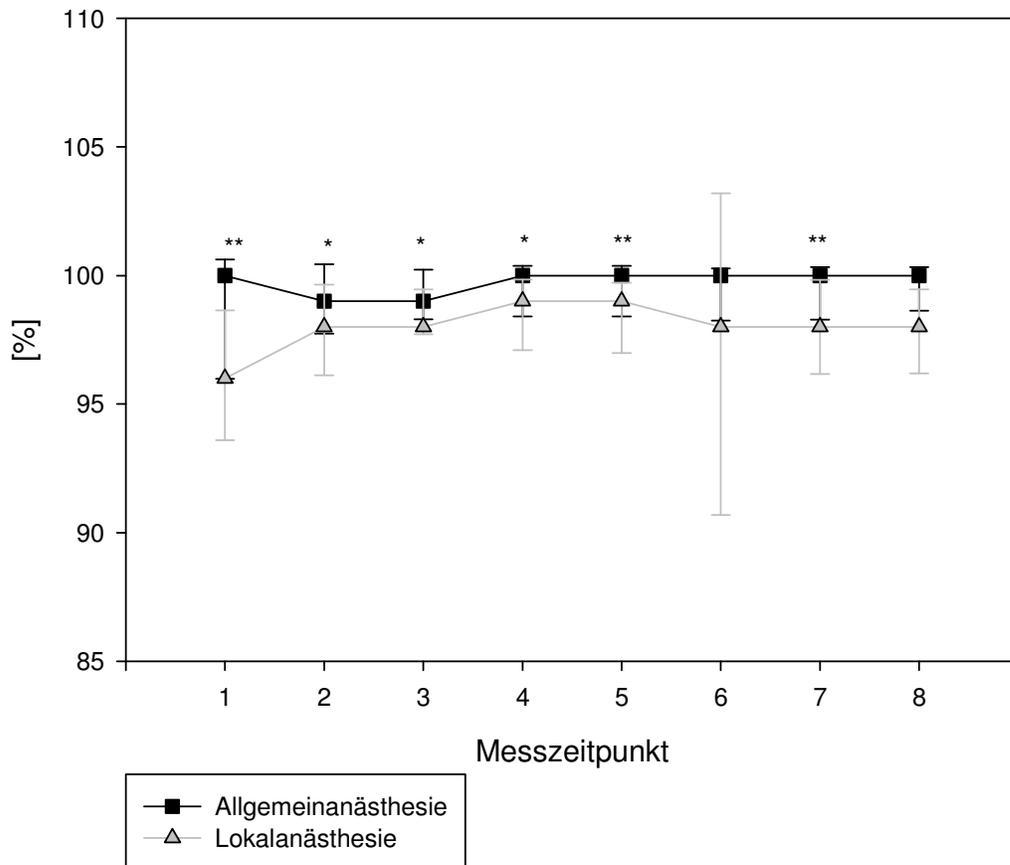


Abb. 7 Sauerstoffsättigung

Anmerkung:

- Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung.
- * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

Am ersten MZP betrug die durchschnittliche Sauerstoffsättigung in der Allgemeinanästhesiegruppe $98 \pm 2\%$, in der Gruppe der Lokalanästhesie $96 \pm 2\%$. Beide Gruppen lagen die gesamte Narkose über auf einem Niveau. Zum letzten MZP lag die Sauerstoffsättigung der in Allgemeinanästhesie operierten Patienten durchschnittlich bei 99% , die der in Lokalanästhesie operierten Patienten bei $97 \pm 1\%$. Zu den MZPs 1, 5, 7 und 8 zeigten sich signifikante Unterschiede mit $p < 0,01$. An den MZPs 2,3 und 4 ließen sich signifikante Gruppenunterschiede mit $p < 0,05$ feststellen.

3.6.5 Blutgasanalyse

3.6.5.1 Hämoglobinkonzentration

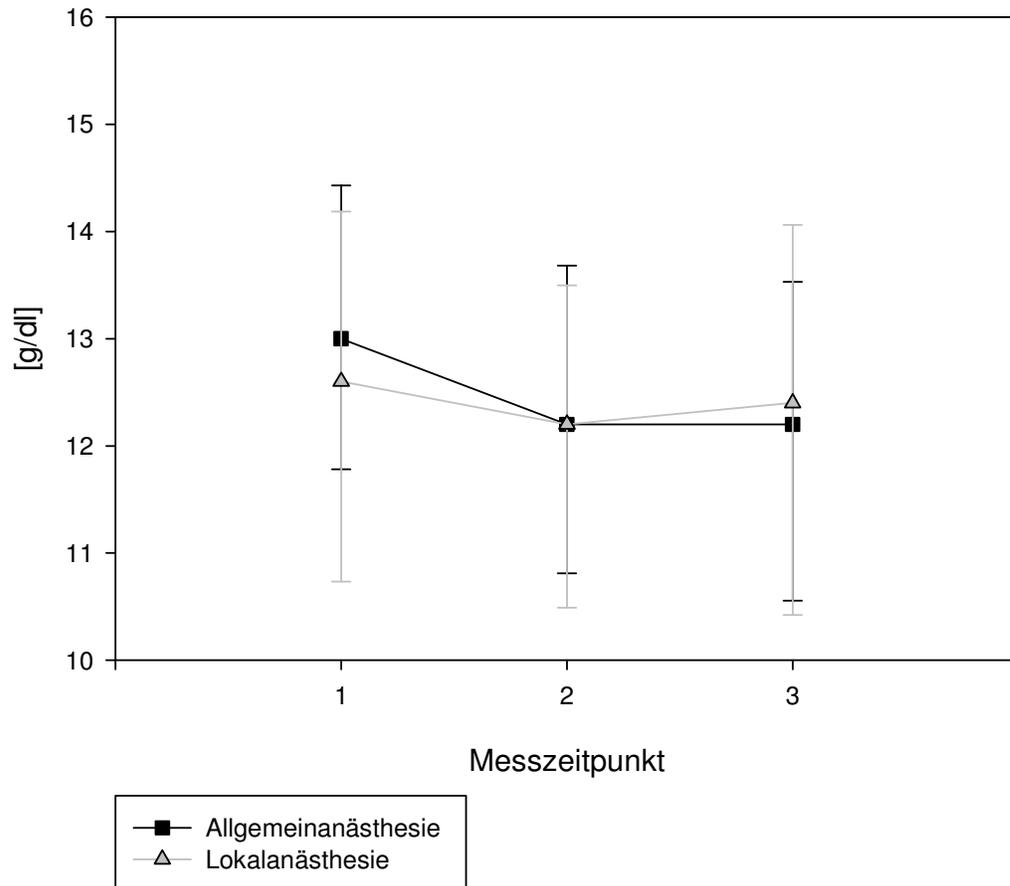


Abb. 8 Hämoglobinkonzentration

Anmerkung:

- Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung.
- * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

Zu Beginn der Messungen (MZP 1) hatten die Patienten der Allgemeinanästhesiegruppe einen durchschnittlichen Hämoglobingehalt von $13,1 \pm 1,4$ g/dl, die der Lokalanästhesie von $12,6 \pm 1,7$ g/dl. An Messzeitpunkt 2 sank die Hämoglobinkonzentration beider Gruppen ab (Allgemeinanästhesie $12,5 \pm$

1,4 g/dl, Lokalanästhesie $12,0 \pm 1,5$ g/dl), um dann dieses Niveau zu halten.
(MZP 3: Allgemeinanästhesie $12,1 \pm 1,4$ g/dl, Lokalanästhesie $12,2 \pm 1,8$ g/dl).
Zu keinem der Messzeitpunkte gab es signifikante Unterschiede der beiden Gruppen.

3.6.5.2 Hämatokrit

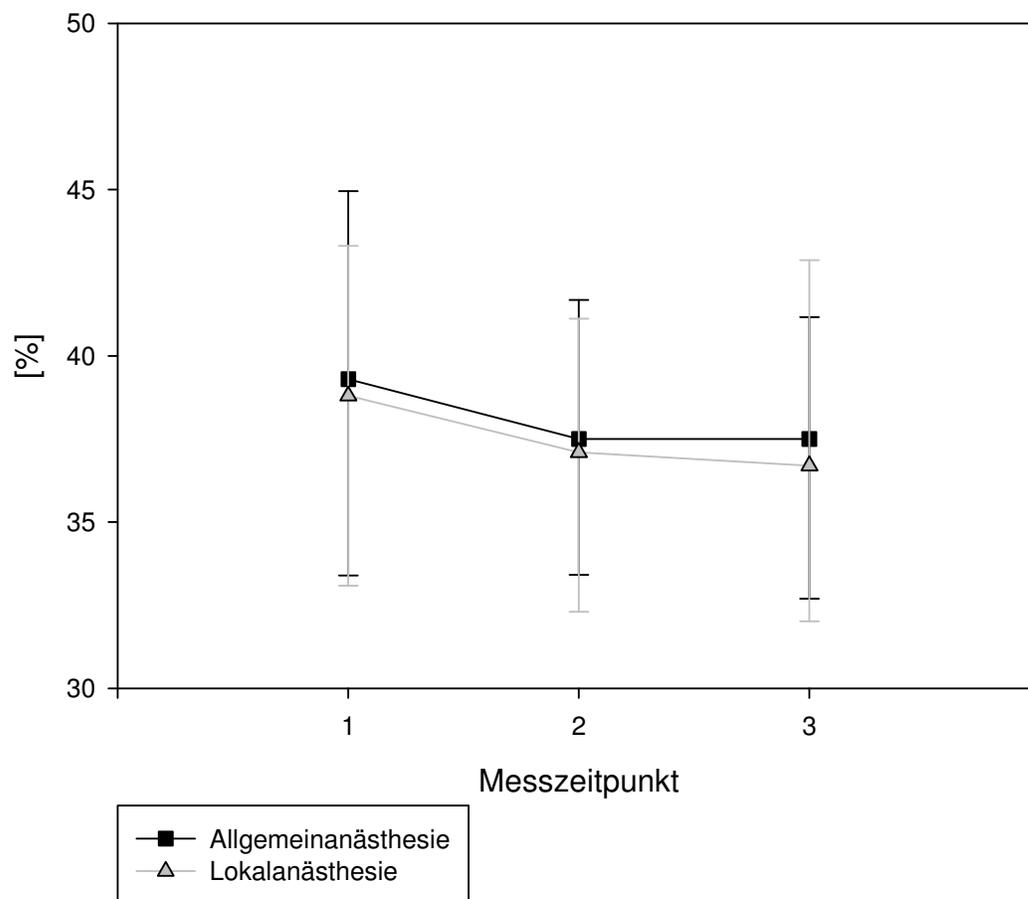


Abb. 9 Hämatokrit

Anmerkung:

- Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung.
- * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

An MZP 1 betrug der durchschnittliche Hämatokrit der Allgemeinanästhesiegruppe $39,2 \pm 5,8$ %. In der Gruppe der Lokalanästhesie betrug der Wert durchschnittlich $38,2 \pm 5,1$ %. Danach sank der Hämatokrit sowohl in der Allgemeinanästhesiegruppe ($37,5 \pm 4,1$ %) als auch in der Lokalanästhesiegruppe ($36,7 \pm 4,4$ %) und hielt sich dann stabil auf einem Niveau.

Es konnte für keinen der drei Messzeitpunkte ein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden.

3.6.5.3 Sauerstoffpartialdruck

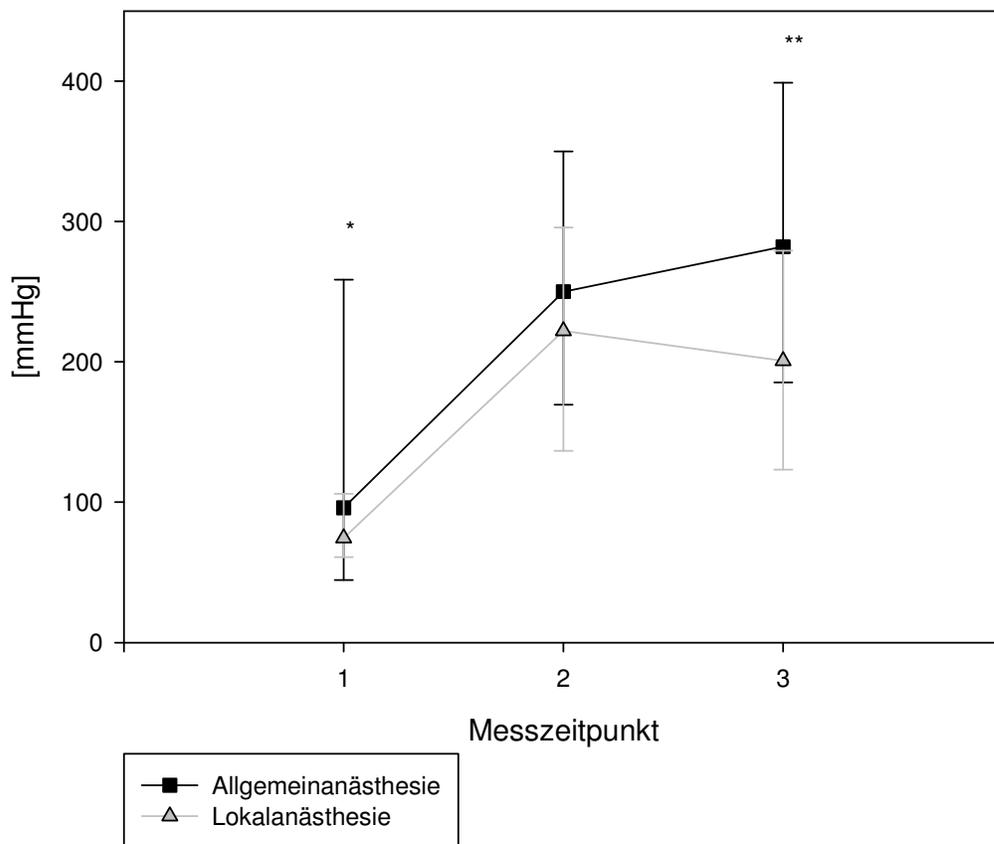


Abb. 10 Sauerstoffpartialdruck

Anmerkung:

- Dargestellt sind Mittelwert \pm Standardabweichung.
- * $p < 0,05$, ** $p \leq 0,01$, *** $p \leq 0,001$

Vor Narkoseeinleitung und nach Präoxygenierung hatten die Patienten der Allgemeinanästhesiegruppe einen durchschnittlichen arteriellen Sauerstoffpartialdruck (p_aO_2) von 151 ± 107 mmHg. Der Mittelwert der in Lokalanästhesie operierten Patienten lag vor Etablierung des Zervikalblocks und vor Anlegen der Sauerstoffmaske bei 83 ± 22 mmHg. Danach stieg der p_aO_2 in beiden Gruppen kontinuierlich an, so dass er kurz vor Unclamping der ACl in der Gruppe der Allgemeinanästhesie einen Durchschnittswert von 259 ± 90 mmHg und in der der Lokalanästhesie 216 ± 79 mmHg erreichte. Bei den in Allgemeinanästhesie operierten Patienten stieg der Wert auch danach noch leicht an (292 ± 106 mmHg), während er bei den in Lokalanästhesie operierten Patienten leicht abfiel (201 ± 77 mmHg).

Zu MZP 1 konnte mit $p = 0,014$ ein signifikanter Unterschied errechnet werden. An MZP 3 zeigte sich mit $p = 0,005$ ebenfalls ein signifikanter Unterschied.

3.6.5 Blutverlust

Die Patienten, die in Allgemeinanästhesie operiert wurden, verloren durchschnittlich 139 ± 66 ml Blut. In der Gruppe der Lokalanästhesie wurde der Blutverlust mit einem Mittelwert von 173 ± 148 ml dokumentiert. Es konnte mit $p = 0,335$ kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

3.6.6 Flüssigkeitsmanagement

Im Durchschnitt erhielten die Patienten, die in Allgemeinanästhesie operiert wurden, 1.109 ± 336 ml Ringer-Lösung (Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz, Österreich). In der Gruppe der Lokalanästhesie lag der Mittelwert der verwendet Ringer-Lösung (Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz, Österreich) zur Volumen-

Elektrolyt-Therapie bei 1.265 ± 359 ml. Mit $p = 0,166$ zeigte sich hier kein signifikanter Unterschied.

15 Patienten der Allgemeinanästhesiegruppe wurde zusätzlich Voluven® (HES 130/0,4) 6%-Infusionslösung (Fresenius Kabi Austria GmbH, Graz, Österreich) infundiert (600 ± 280 ml). Ein Patient der Lokalanästhesiegruppe erhielt ebenfalls Voluven® (500 ml). Siehe Tabelle 9.

Tab. 9 Volumentherapie

Anästhesieform	Ringer-Lösung	Voluven-Lösung
Allgemeinanästhesie	n = 23	n = 15
	1.109 ± 336 ml	600 ± 280 ml
Lokalanästhesie	n = 17	n = 1
	1.265 ± 359 ml	500 ± 0 ml
Gesamt	n = 40	n = 16
	1.175 ± 350 ml	594 ± 272 ml
p-Wert	0,166	0,735

3.6.7 Kreislaufmedikation

Tabelle 10 gibt eine Übersicht über den intraoperativen Verbrauch kreislaufwirksamer Medikamente.

Tab. 10 Intraoperativer Verbrauch kreislaufwirksamer Medikamente

Medikamente		Allgemeinanästhesie		Lokalanästhesie	
Akrinor	Cafedrin	n = 15	243 ± 144 mg	n = 5	150 ± 71 mg
	Theodrenalin		12 ± 7 mg		8 ± 4 mg
Noradrenalin		n = 14	244 ± 266 µg	n = 4	46 ± 33 µg
Adrenalin		n = 1	20 µg	n = 0	-
Atropin		n = 4	$0,6 \pm 0,25$ mg	n = 2	$1,0 \pm 0$ mg
Ebrantil		n = 4	$36,25 \pm 43,08$ mg	n = 8	$14,06 \pm 4,21$ mg

Catapressan	n = 2	150 ± 0 µg	n = 1	75,0 ± 0 µg
Beloc	n = 0	-	n = 5	3,6 ± 1,34 mg
Urapidil	n = 0	-	n = 2	30 ± 14 mg
Nitroglycerin	N = 0	-	n = 1	0,36 mg

3.6.8 Verweildauer im Aufwachraum

Im Durchschnitt verweilten die Patienten 119 ± 36 min im Aufwachraum (AWR). Dabei konnte zwischen der Gruppe der Allgemeinanästhesie mit einer mittleren Verweildauer von 124 ± 30 min und der Lokalanästhesiegruppe, die durchschnittlich 113 ± 43 min im AWR blieb, mit $p = 0,371$ kein signifikanter Unterschied errechnet werden.

3.7 Postoperativer stationärer Aufenthalt

Die durchschnittliche Dauer des postoperativen Stationsaufenthaltes betrug in der Gruppe der Allgemeinanästhesie 6 ± 2 Tage. In der Regionalanästhesiegruppe lag der Mittelwert bei 5 ± 2 Tagen ($p = 0,115$).

4. Diskussion

4.1. Allgemeiner Teil

4.1.1 Anästhesie und frühe postoperative kognitive Dysfunktion

Es gibt grundsätzlich zwei mögliche Anästhesieverfahren, in denen man eine Carotis-TEA durchführen kann: Allgemeinanästhesie oder Lokalanästhesie. Bis heute werden diese Verfahren kontrovers diskutiert. Es existieren allerdings seit 1985 nur sieben prospektive, randomisierte Studien mit insgesamt 554 Patienten, die Allgemeinanästhesie und Lokalanästhesie bei Carotis-TEAs miteinander verglichen (Forssell, Takolander et al. 1989; Pluskwa, Bonnet et al. 1989; Prough, Scuderi et al. 1989; Binder 1999; Sbarigia, DarioVizza et al. 1999; McCarthy, Nasr et al. 2002; Kasprzak, Altmeppen et al. 2006). Laut einer Übersichtsarbeit von Rerkasem et al existieren zwar auch noch 41 nicht-randomisierte Studien, die eine Patientenzahl von insgesamt 25.622 einschließen konnten, wobei die methodische Qualität einiger dieser Studien als zweifelhaft angesehen wird und weitere randomisierte Studien zur besseren Beurteilung gefordert wurden (Rerkasem, Bond et al. 2004).

Diese randomisierten Studien verglichen und bewerteten allerdings ausschließlich Parameter wie perioperative Komplikationen, die Verwendung eines Shuntes oder die Hämodynamik. Keine dieser Studien untersuchte bisher den Einfluss von Allgemein- bzw. Regionalanästhesie auf die Entwicklung früher postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD) bei Carotis-TEAs. Diese wird in der Literatur mit einer Inzidenz von circa 25% beschrieben (Sahlein, Heyer et al. 2003; Mocco, Wilson et al. 2006).

Dagegen gab es schon mehrere Studien die den Einfluss der Allgemein- und Regionalanästhesie auf die Entwicklung früher POCD bei verschiedenen anderen chirurgischen Eingriffen erforschten. Hier sei auf eine Studie von Rasmussen et al verwiesen, die den Einfluss des verwendeten

Anästhesieverfahrens auf die kognitive Funktion von 438 Patienten, die sich einem größeren chirurgischen Eingriff unterzogen, untersuchten. Dabei konnten sie zeigen, dass die Lokalanästhesie die Inzidenz von früher POCD senkt (Rasmussen, Johnson et al. 2003).

Als ein wesentlicher Risikofaktor für die Entstehung von postoperativer kognitiver Dysfunktion gilt dabei das Lebensalter eines Patienten (Caza, Taha et al. 2008). Weitere Einflussfaktoren, neben dem Anästhesieverfahren, stellen Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus (Mocco, Wilson et al. 2006), zerebrovaskuläre Insuffizienz, Epilepsie oder Porphyrurie dar (Kalezic, Dimitrijevic et al. 2006). Ferner fanden Cohendy et al heraus, dass das postoperative Schmerzniveau einen Einfluss auf die neuropsychologischen Fähigkeiten hat (Cohendy, Brougere et al. 2005).

Folgende Studien untersuchten unter verschiedenen Gesichtspunkten die Entwicklung postoperativer kognitiver Dysfunktion nach Carotis-TEAs. Bo et al untersuchten beispielsweise, ob die Seite der ACI-Stenose einen Einfluss auf die Entwicklung von POCD hat. Er kam zu dem Ergebnis, dass Patienten mit symptomatischen linksseitigen ACI-Stenosen ein größeres Risiko für die Entwicklung einer POCD haben als jene, die rechtsseitige Stenosen aufweisen, unabhängig davon ob asymptomatisch oder symptomatisch (Bo, Massaia et al. 2006). Desweiteren konnten Wilson et al in einer Studie ihre Theorie bestätigen, dass POCD u.a. durch Änderungen des zerebralen Blutflusses ausgelöst wird (Wilson, Mocco et al. 2008).

Die bis heute publizierten Studien zu diesem Thema müssen sich einer kritischen Betrachtung unterziehen lassen, da sie meist konzeptionelle Mängel aufweisen (nicht randomisierte Studien mit oft kleiner Patientenzahl etc.).

4.1.2 Anästhesie und Carotis-TEA

Ein unumstrittener Vorteil des lokalanästhesiologischen Verfahrens ist die direkte, sichere, einfache und kontinuierliche Überwachung des neurologischen Status des wachen Patient beispielsweise durch die Aufforderung zum Händedruck oder die verbale Kommunikation. Ein weiter Vorzug ist, dass es keine verlängerte Medikamentenwirkung gibt, die die neurologische Beurteilbarkeit negativ beeinflussen könnte.

Auf den ersten Blick nachteilig wirken das eventuell schwierigere Management intraoperativer Komplikationen und mögliche Komplikationen durch die Lokalanästhesie selber, wie z.B. eine durch Nervenblockade auf Höhe des vierten Zervikalwirbels eintretende Phrenikusparese, eine arterielle Infiltrationen oder Verletzungen. Zudem ist die für die Operation benötigte Lagerung der Patienten relativ unbequem und die Situation, bei vollem Bewusstsein operiert zu werden, stellt individuell einen erheblichen Stressfaktor dar. Mehrere Studien konnten zeigen, dass die Lokalanästhesie bei Patienten eine hohe Akzeptanz hat (Davies, Silbert et al. 1997; R, Trigg et al. 2004). Dennoch ist stets zu beachten, dass für die Lokalanästhesie eine hohe Compliance des Patienten Voraussetzung ist.

Die Allgemeinanästhesie hingegen bietet folgende Vorteile: eine sichere Oxygenierung, eine zerebroprotektive Komponente durch den erniedrigten Sauerstoffverbrauch des Gehirns während einer Vollnarkose, eine gute Steuerbarkeit, eine problemlose Lagerung, einen absolut ruhigen Operationssitus und ein einfacheres Management bei Komplikationen. Nachteile der Allgemeinanästhesie sind das Risiko der postoperativen Übelkeit und des Erbrechens (PONV = postoperative nausea and vomitus), die notwendige Atemwegssicherung, und die verstärkte Neigung zu Hypotonien. Weiterhin wurde über eine höhere Rate an kardiopulmonalen Komplikationen bei in Allgemeinanästhesie operierten Patienten im Vergleich zu den in Lokalanästhesie operierten Patienten berichtet (Allen, Anderson et al. 1994).

Der wohl bedeutendste Nachteil der Allgemeinanästhesie liegt aber darin, dass kein direktes neurologisches Monitoring möglich ist, und somit das Risiko einer nicht entdeckten intraoperativen Minderperfusion gegeben ist. Zwar gibt es einige neurologische Monitoringverfahren, mit denen versucht wird eine intraoperative Hypoperfusion und damit einen drohenden Schlaganfall zu detektieren. Hierzu gehören beispielsweise die Messung der zerebralen Hämodynamik mittels transcranieller Dopplermessung (TCD) oder Carotis-Stumpfdruck-Messung (CSP), die Messung der zerebralen Funktion zum einen über die Erfassung somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP) und zum anderen durch Beobachtung der Hirnströme mittels Elektroenzephalogramm (EEG) und die Messung der Oxygenierung durch die Nah-Infrarot-Spektroskopie (NIRS). Jedoch hat keine der bisher verwendeten Methoden eine absolute Sensitivität und Spezifität (Hans and Jareunpoon 2007; Schneemilch, Ludwig et al. 2007; Rossel, Litz et al. 2008).

Außerdem sind bei beiden Anästhesieverfahren die Kontraindikationen zu beachten. Für einen Zervikalblock gelten folgende absolute Kontraindikationen: unkooperativer Patient, kontralaterale Phrenikus- oder Rekurrensparese, respiratorische Insuffizienz, Gerinnungsstörungen, Infektionen in der zu infiltrierenden Region oder eine bekannte Überempfindlichkeit gegen eines der verwendeten Anästhetika, welche ebenfalls eine Kontraindikation für die Allgemeinanästhesie darstellt. Ferner sind hier noch maligne Hyperthermie, sowie Fieberschübe, Ikterus und Transaminasenerhöhung nach vorangegangenen Inhalationsnarkosen als absolute Kontraindikationen, akute und chronische Lebererkrankungen, erhebliche kardiale oder respiratorische Einschränkungen, bradykarde Herzrhythmusstörungen, schwere Niereninsuffizienz, zentrale Atemdämpfung, neuromuskuläre Störungen oder Hirndruckerhöhung als relative Kontraindikationen anzusehen.

4.1.3 Messverfahren

4.1.3.1 Zahlen-Verbindungs-Test

Bei dem von uns verwendeten ZVT-G handelt es sich um einen Wahlreaktionstest. Er erfasst die kognitive Leistungsgeschwindigkeit und somit eine basale, allen kognitiven Prozessen zugrunde liegende Dimension. Dieses Testverfahren eignet sich zur Evaluierung von Hirnleistungsstörungen und erwies sich als sensitiv zur Diagnose therapeutisch-induzierter Veränderungen (Oswald and Fleischmann 1999). Bei seiner Bearbeitung sind weder sprachliche Leistungen, noch eine altersspezifische Aufgabenstruktur nötig, weshalb der Test vielseitig einsetzbar ist. Um Lerneffekte, die die Aussagekraft des ZVT-Gs einschränken könnten zu verhindern, wurde mit verschiedenen Versionen des ZVT-Gs gearbeitet.

Der ZVT ist von der Leistungsbereitschaft der Testperson abhängig und so wurde stets auf bestmögliche und standardisierte Testbedingungen und damit auch auf die optimale Leistungsbereitschaft der zu testenden Person geachtet, beispielsweise wurde der Test bei körperlichem Unwohlsein (z.B. Schwindel, Übelkeit, Kopfschmerz) oder großer Müdigkeit abgebrochen und zu einem späteren Tageszeitpunkt erneut durchgeführt. Um eine möglichst standardisierte Testdurchführung zu gewährleisten wurde versucht identische Voraussetzungen zu schaffen (gleicher Testleiter mit immer gleich lautenden Testanweisungen zu möglichst gleichen Tageszeiten). Weiterhin sah das Studienprotokoll vor, dass zu keinem der Messzeitpunkte Benzodiazepine wie z.B: Midazolam, die die Neurokognition beeinträchtigen könnten, verabreicht wurden.

Der Aufbau des ZVT-Gs gewährleistet dabei die Durchführungs- und Auswertungsobjektivität. Bei der Reliabilität, welche mittels Testwiederholung, Testhalbierung und Konsistenzanalyse nach Kendall geprüft wurde, werden Werte zwischen $r = 0,81$ und $0,97$ angegeben. Bei der Prüfung der Validität ergaben sich mit verschiedenen anderen Intelligenztestverfahren Korrelationen zwischen $r = 0,40$ und $r = 0,83$ (Oswald and Fleischmann 1999).

4.1.3.2 Befindlichkeitsskalierung

Die BSKE(EWL) wurde verwendet, um das aktuelle psychische und somatische Befinden unserer Patienten zu erfassen und um zu evaluieren, von welcher Anästhesieform die Patienten subjektiv profitieren. Zur Interpretation neuropsychologischer Daten ist zwingend die Erfassung des aktuellen psychischen und physischen Befindens notwendig, da sie einen nicht unerheblichen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit haben. In diesem Zusammenhang sei auf die Studie von Murkin et al verwiesen, der über einen signifikanten Zusammenhang zwischen emotionalem Befinden und kognitiver Leistung berichtet (Murkin, Newman et al. 1995).

Die BSKE(EWL) wurde ausgewählt, da es sich um ein mehrdimensionales Testverfahren handelt, das neben psychischen Gesichtspunkten (Angst, Depressivität, Gutgestimmtheit etc.) auch somatische (körperliches Unwohlsein) zum Ausdruck bringt.

Nachteile dieses Verfahrens sind allerdings, dass die befragten Items absichtlich falsch beantwortet werden könnten um sozial-erwünschte Angaben zu machen, dass es zu Beschreibung von Hypothesen über den eigenen Gefühlszustand kommt anstatt zur Beschreibung desselbigen, oder dass offensichtlich vorhandene emotionale Zustände von der Testperson introspektiv verkannt bzw. anders wahrgenommen werden (Nisbett and Wilson 1977).

Dennoch bleibt die Introspektion die einzige Möglichkeit innere Vorgänge, die nur dem Probanden zugänglich sind, abzubilden. Auch andere klinische Studien nutzten die BSKE(EWL) zur Erfassung des aktuellen Befindens von Probanden (Morin, Bezler et al. 1999; Hueppe 2000; Gerlach, Uhlig et al. 2002; Gameiro, Eichler et al. 2008). Hier konnte unter anderem gezeigt werden, dass sich dieses Verfahren gut zur Exploration des psychosomatischen Befindens eignet.

4.1.3.3 Protein S-100b

In mehreren Studien konnte sich Protein S-100b bereits als Marker für neuronalen Schaden erweisen (Raabe, Kopetsch et al. 2003; Shirasaki, Edo et al. 2004). Es konnte gezeigt werden, dass es bei einem neuronalen Gewebeschaden zur Freisetzung des Proteins in den Liquor und bei Desintegrität der Blut-Hirn-Schranke auch zum Übertritt in das Serum kommt. Es wurde bereits in Studien untersucht, ob mittels der Bestimmung der Protein S-100b-Serumkonzentration ein Zusammenhang und eventuell ein prädiktiver Wert für das klinische Outcome nach neuronaler Schädigung möglich ist. Beispielsweise konnten dies Li et al und Sawauchi et al in ihren Studien bestätigen (Li, Shen et al. 2004; Sawauchi, Taya et al. 2005). Weiter wurde auch schon die Korrelation der Serumkonzentration des Proteins in Zusammenhang mit Carotis-TEAs untersucht. Dabei fanden sich positive Korrelationen zwischen Konzentrationsanstieg und leichter zerebraler Gewebeschädigung, sowie ein Zusammenhang von erhöhten Protein S-100b-Konzentrationen und postoperativen neurologischen Defiziten (Mussack, Hauser et al. 2006) und früher POCD (Connolly, Winfree et al. 2001). Jedoch muss kritisch bemerkt werden, dass Sahlein et al keine Korrelation zwischen früher POCD und dem intraoperativen Protein S-100b-Konzentrationsverlauf bei Carotis-TEAs finden konnten (Sahlein, Heyer et al. 2003).

Auch andere Studien untersuchten den Zusammenhang zwischen dem Konzentrations-Verlauf von Protein S-100b und unterschiedlichen Operationen in Allgemeinanästhesie. So kamen beispielsweise Linstedt et al zu dem Ergebnis, dass es ein sinnvoller Marker für die Inzidenz (alle Patienten (49 von 120), die eine POCD entwickelten, hatte erhöhte Protein S-100b-Werte) der POCD bei verschiedenen chirurgischen Eingriffen (traumatologischen, abdominal- und gefäßchirurgischen Operationen) ist (Linstedt, Meyer et al. 2002).

4.2. spezieller Teil: Ergebnisse

4.2.1 Patientengut

Beide untersuchten Anästhesiegruppen zeigten hinsichtlich demographischer Merkmale keine signifikanten Unterschiede (siehe Tab. 13). Die unterschiedliche Gruppenstärke (Allgemeinanästhesiegruppe mit 23 Patienten, Lokalanästhesiegruppe mit 17 Patienten) ist darauf zurück zu führen, dass es sich bei der Studie um eine Subgruppenanalyse einer europäischen Multicenter-Studie mit externem Randomisierungssystem handelt. Ferner zeigten sich in beiden Gruppen hinsichtlich der wesentlichen Messparameter wie ZVT-G, BSKE und Protein S-100b-Konzentration zum ersten MZP keine signifikanten Gruppenunterschiede.

4.2.2 Zahlen-Verbindungs-Test

Die Ergebnisse des ZVT-Gs zeigen, dass die Testbearbeitungszeiten in beiden Anästhesiegruppen postoperativ signifikant unterschiedlich waren (siehe Abb.10), wobei die in Allgemeinanästhesie operierten Patienten eine signifikant längere Bearbeitungszeit benötigten, während sich die kognitive Leistungsgeschwindigkeit der Patienten, die in Lokalanästhesie operiert wurden, nicht verlangsamte und die Lokalanästhesie somit einen positiven Einfluss auf die Entwicklung früher POCD hat. Dies ist in der frühen postoperativen Phase am beeindruckendsten.

Damit stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit denen, der oben bereits erwähnten Studie von Anwer et al, die auch unter Lokalanästhesie bessere neurokognitive Leistungen ihrer Patienten im Vergleich zur Allgemeinanästhesie messen konnten (Anwer, Swelem et al. 2006). Rasmussen et al konnten in ihrer Studie ebenfalls zeigen, dass die Lokalanästhesie, verglichen mit der

Allgemeinanästhesie, das Auftreten früher POCD nach operativen Eingriffen senkt (Rasmussen, Johnson et al. 2003).

Im Widerspruch zu unseren Ergebnissen fanden Watts et al und Sternbach et al keine Unterschiede bezüglich des neurologischen Outcomes nach Carotis-TEA in Abhängigkeit des Anästhesieverfahrens (Sternbach, Illig et al. 2002; Watts, Lin et al. 2004).

Allerdings ist unsere relativ kurze postoperative Beobachtungszeit von nur 77 Stunden kritisch zu bewerten. Dieser Zeitraum ist lediglich ausreichend für die Evaluation früher POCD. Es kann aber keine Aussage über die mögliche Entwicklung langfristiger POCD getroffen werden. So berichten beispielsweise Rasmussen et al, dass die Anästhesieform keinen Einfluss auf die Entwicklung von langzeitigen POCD hat (Rasmussen, Johnson et al. 2003). Die Evaluation der Entwicklung von späten POCD zählte nicht zu den Zielen unserer Studie.

Eine weitere Begrenzung bezüglich der Beurteilbarkeit der kognitiven Funktion ist das Fehlen eines standardisierten Neuromonitorings und standardisierter Shuntkriterien unter Allgemeinanästhesie. Allerdings führte Palombo et al eine randomisierte Studie durch, bei der sie das Ausmaß leichter zerebraler Schädigung mit und ohne Shunt-Einsatz verglichen. Sie kamen dabei zu dem Ergebnis, dass es hinsichtlich leichter zerebraler Dysfunktion keinen Unterschied zwischen Patienten, die einen Shunt erhielten und denen, die keinen erhielten, gab (Palombo, Lucertini et al. 2007). Außerdem sei noch mal auf die bereits oben erwähnte geringe Sensitivität und Spezifität der einzelnen neurologischen Monitoringverfahren verwiesen (Hans and Jareunpoon 2007; Schneemilch, Ludwig et al. 2007).

4.2.3 Befindlichkeitsskalierung

Da das Befinden einen erheblichen Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit hat, ist dessen Evaluation unweigerlich bei der Messung der neurokognitiven Funktion erforderlich. Wie oben schon erwähnt berichteten bereits Murkin et al über einen signifikanten Zusammenhang zwischen emotionalem Befinden und Kognition (Murkin, Newman et al. 1995). Außerdem existieren bislang kaum Studien, die die Befindlichkeit der Patienten bei Carotis-TEAs untersuchten. In einer Studie, die die Patientenzufriedenheit bei Carotis-TEAs unter Lokalanästhesie untersuchte, wurde berichtet, dass es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich Ängstlichkeit oder Zufriedenheit gab. Allerdings konnte über eine schnellere Auffassung der Erholung seitens der in Lokalanästhesie operierten Patienten berichtet werden (R, Trigg et al. 2004). Ebenso konnten auch wir keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich „Ängstlichkeit“ und „Deprimiertheit“ in Bezug auf die verwendete Anästhesiemethode feststellen. Auch in den anderen der insgesamt elf Subtestebenen, konnten wir keinerlei signifikante Gruppenunterschiede verzeichnen. Somit scheidet die emotionale Befindlichkeit der Patienten als Einflussfaktor auf die neuropsychologische Funktion aus.

4.2.4 Protein S-100b

In beiden Anästhesiegruppen waren kurz vor Beginn der Anästhesie annähernd gleiche Protein S-100b-Serumkonzentrationen (Lokalanästhesiegruppe $0,061 \mu\text{g} \pm 0,021 \mu\text{g}$, Allgemeinanästhesiegruppe $0,061 \mu\text{g} \pm 0,024 \mu\text{g}$, $p = 0,993$) zu messen (siehe Abb.9). Zu MZP 2 (kurz vor Unclamping der ACI) kommt es in beiden Gruppen zum Konzentrationsanstieg von Protein S-100b. Dieser Anstieg ist in der Allgemeinanästhesiegruppe gegenüber dem Ausgangswert signifikant, während die Konzentrationsänderung in der Lokalanästhesiegruppe nicht signifikant war. Damit stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit einer Studie von

Aleksic et al. Sie haben die Protein S-100b-Konzentration bei Carotis-TEAs in Lokalanästhesie zu insgesamt fünf MZPs (präoperativ, vor ACI-Clamping, vor Unclamping, nach Unclamping und sechs Stunden postoperativ) an 45 Patienten untersucht. Dabei konnten sie gleichfalls über keine relevanten Konzentrationsanstiege unter Lokalanästhesie berichten (Aleksic, Heckenkamp et al. 2007).

Ferner konnten Connolly et al in ihrer Studie aus dem Jahr 2001 an 55 Patienten, die sich einer Carotis-TEA unterzogen, zeigen, dass intraoperativ erhöhte Protein S-100b-Konzentration mit früher POCD assoziiert sind (Connolly, Winfree et al. 2001). Allerdings machte diese Studie keinen Unterschied zwischen Allgemein- und Lokalanästhesie.

Dagegen zeigte sich in einer Untersuchung von Sahlein et al, welche die Daten von 43 Patienten auswerteten, die sich einer Carotis-TEA unterzogen, dass es keinen Zusammenhang zwischen früher POCD und intraoperativen Konzentrationsverlauf des Proteins S-100b gab (Sahlein, Heyer et al. 2003). Mussack et al diskutierten in zwei ihrer Studien den Konzentrationsverlauf von Protein S-100b während und nach Carotis-TEAs. Sie sahen bei anhaltend erhöhten Konzentrationen einen Zusammenhang mit postoperativen neurologischen Defiziten, während sie bei vorübergehenden intraoperativ erhöhten Konzentrationen eher eine Desintegrität der Blut-Hirn-Schranke vermuteten (Mussack, Biberthaler et al. 2002; Mussack, Hauser et al. 2006).

Auch in unseren Untersuchungen gibt es Hinweise auf eine Korrelation des Konzentrationsverlaufs des Proteins S-100b und früher POCD in Zusammenhang mit der gewählten Anästhesiemethode. So unterschieden sich die Protein-S100b-Serumkonzentrationen zu MZP 1 in beiden Anästhesiegruppen nicht signifikant voneinander ($p = 0,993$). Ebenso wenig gab es signifikante Unterschiede zu MZP 1 des ZVTs ($p = 0,824$). Nur in der Gruppe der Allgemeinanästhesie kam es zu MZP 2 zu einem signifikanten Anstieg der Protein-S100b-Serumkonzentrationen ($p = 0,0001$), genauso benötigte auch nur sie einen signifikant längere Bearbeitungszeit des ZVTs ($p = 0,0001$).

Unter Berücksichtigung der kurzen Halbwertszeit des Proteins S-100b von 113 Minuten (Moore 1965) und dem Aspekt, dass das Protein nur wenige Stunden nach neuronaler Schädigung mit erhöhten Serumkonzentration messbar ist (Raabe, Kopetsch et al. 2003), sah unser Studienprotokoll keine weiteren postoperativen Messungen des Proteins vor. Außerdem berichteten einige Studien nur über einen intraoperativen Anstieg des Proteins, der postoperativ bereits nicht mehr nachweisbar war. So konnten Mussack et al in ihrer Arbeit zeigen, dass die vorher angestiegene Proteinkonzentration nach dem Unclamping der A. carotis interna bereits wieder auf ihren Ausgangswert zurückkehrte (Mussack, Hauser et al. 2006). Ebenso konnten auch Aleksic et al in ihrer Studie nur über einen intraoperativen Konzentrationsanstieg während Carotis-TEAs berichten, der bereits sechs Stunden postoperativ nicht mehr nachweisbar war (Aleksic, Heckenkamp et al. 2007).

So können wir anhand dieser Ergebnisse die anfangs aufgestellte Nullhypothese widerlegen, dass das verwendete Anästhesieverfahren keinen Einfluss auf das Ausmaß des neuronalen Zellschadens hat.

4.2.5 Intraoperative Messparameter

4.2.5.1 Hämodynamische Parameter

Auch die Hämodynamik wird als einflussnehmender Faktor auf die Entwicklung früher POCD diskutiert (Wilson, Mocco et al. 2008), Deshalb soll an dieser Stelle kurz auf die Rolle der Hämodynamik bei Carotis-TEAs eingegangen werden.

In einer Übersichtsarbeit von Rerkasem et al fanden sie bei der Meta-Analyse nicht randomisierte Studien eine niedrigere Rate an Myokardinfarkten und perioperativer Mortalität bei Carotis-TEAs unter Regionalanästhesie (Rerkasem, Bond et al. 2004). Auch die Ergebnisse von Sbarigia et al, eine prospektiv, randomisierte Studie, zeigten eine niedrigere Rate an Myokardinfarkten (Sbarigia, DarioVizza et al. 1999). Schaut man sich dagegen die anderen

randomisierten Studien an, so kann man diese Resultate nicht bestätigen. Ihr Vergleich ergab, dass es in dieser Hinsicht keinen Unterschied beider Anästhesieverfahren gibt (Rerkasem, Bond et al. 2004).

In unserer Studie konnten wir zu insgesamt fünf MZPs signifikante Gruppenunterschiede in Bezug auf den mittleren arteriellen Druck feststellen (siehe Abb. 5). Aber auch wenn es diese signifikanten Unterschiede gab, so sehen wir nur an einem der fünf signifikanten Unterschiede einen relevanten Unterschied und zwar zu MZP 2, kurz nach Narkoseeinleitung bzw. nach Etablierung der Lokalanästhesie (signifikanter Gruppenunterschied mit $p = 0,001$), da hier der MAD in der Allgemeinanästhesiegruppe signifikant ($p = 0,0001$) abfiel (MAD zu MZP 1 100 mmHg und zu MZP 2 78 mmHg), während er in der Lokalanästhesiegruppe sein Niveau beibehalten konnte (MAD zu MZP 1 107 mmHg und zu MZP 2 108 mmHg, mit $p = 0,834$ kein signifikanter Unterschied zu MZP 1). Im weiteren Verlauf erwies sich der MAD in beiden Gruppen stabil. In der Gruppe der Allgemeinanästhesie war jedoch ein größerer Verbrauch an Vasopressoren zur Aufrechterhaltung dieses Niveaus erforderlich. Damit stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit denen einer weiteren Studie, die ebenfalls belegen konnte, dass es unter Regionalanästhesie zu weniger Hypotensionen und geringerem Vasopressorenverbrauch kam (Jacques, Elkouri et al. 2008). Diese Resultate werden ebenso von einer Studie von Sternbach et al gestützt, die ebenfalls über größere hämodynamische Schwankungen aufgrund der vasodilatierenden Wirkung der Hypnotika und Opiate und somit über einen größeren Verbrauch vasoaktiver Substanzen bei Carotis-Operationen in Allgemeinanästhesie berichten (Sternbach, Illig et al. 2002).

Andererseits konnten Pluskwa et al in einer Studie mehr Blutdruckschwankungen bei den in Lokalanästhesie operierten Patienten verzeichnen als bei denen, die in Vollnarkose operiert wurden (Pluskwa, Bonnet et al. 1989).

Darüber hinaus konnten McCarthy et al zeigen, dass die Regionalanästhesie mit einer besseren zerebralen Durchblutung (gemessen mittels TCD und der Messung des MAD) assoziiert ist (McCarthy, Nasr et al. 2002).

4.2.5.2 Shuntverwendung und Clamping der ACI

Die Operation einer Carotisstenose erfordert, dass zeitweise die Durchblutung über die zu operierende Arterie unterbrochen werden muss. Um das Risiko, währenddessen eine zerebrale Ischämie zu verursachen, möglichst gering zu halten, kann man einen intraluminalen Shunt einlegen, der die Blutzufuhr auf der zu operierenden Seite sicherstellt. Zur Evaluierung relevanter zerebraler Durchblutungsstörung während des Cross-Clampings der Arterie, kann man sich verschiedener neurologischer Monitoringmethoden bedienen. In Lokalanästhesie gestaltet sich die neurologische Überwachung relativ einfach, indem man Vigilanz und Motorik des Patienten (z.B. durch Aufforderung zum Händedruck) überprüfen kann. Dabei gilt eine akut verminderte Vigilanz oder eine plötzlich reduzierte motorische Funktion als verlässliches Zeichen einer zerebralen Durchblutungsstörung. Die Vigilanz des Patienten wird ferner durch Medikamente (z.B. Benzodiazepine), neurologische oder psychiatrische Grunderkrankungen sowie der Compliance des Patienten beeinflusst (Rossel, Litz et al. 2008).

Unter Allgemeinanästhesie gestaltet sich das neurologische Monitoring deutlich schwieriger. Unterschiedliche Verfahren werden in ihrem Stellenwert kontrovers diskutiert.

Wie oben bereits erwähnt gibt es einige neurologische Monitoringverfahren, mit denen versucht wird eine zerebrale Minderperfusionen und somit einen drohenden Schlaganfall zu detektieren. Aber es sei auch nochmals darauf verwiesen, dass keine der bisher verwendeten Verfahren eine absolute Sensitivität und Spezifität hat (Hans and Jareunpoon 2007; Schneemilch, Ludwig et al. 2007; Rossel, Litz et al. 2008). Mitunter ist dies durch die teilweise schwierige Interpretation der Untersuchungsbefunde, die Artefaktanfälligkeit mancher Methoden, eventuell vorbestehende pathologische Befunde oder systemische Einflüsse durch Anästhetika, Blutdruck, Temperatur oder Alter bedingt. So berichteten auch Assadian et al in einer Untersuchung, dass es in bis

zu 40% zu falsch positiven oder falsch negativen Aussagen durch oben genannte neurologische Überwachungstechniken kam (Assadian A 2006). Aufgrund dieser geringen Sensitivität kam in unserer Studie bei den in Allgemeinanästhesie operierten Patienten kein zusätzliches Neuromonitoringverfahren zum Einsatz. Die Shunteinlage erfolgte nach Indikationsstellung durch den behandelnden Chirurgen. Auf eine routinemäßige Shunteinlage wurde von den Chirurgen abgesehen, da die Einlage eines Shuntes auch Risiken mit sich bringt, wie Intimaschäden, Luft- und Plaque-Embolien, Karotidissektionen, spätere Karotis-Restenosisierung, Thrombosierung des Shuntes und lokale Komplikationen einschließlich Nervenschäden und Infektionen (Howell 2007). An dieser Stelle sei allerdings noch einmal auf die vorher bereits erwähnte Studie von Palombo et al verwiesen, die die Entwicklung leichter POCD bei Carotis-TEAs mit oder ohne Shunt untersucht haben und hierbei keine Unterschiede gefunden haben (Palombo, Lucertini et al. 2007).

4.2.6 Postoperativer stationärer Aufenthalt

Auch wenn wir in unserer Studie keinen signifikanten Unterschied bezüglich der Krankenhausaufenthaltsdauer ermitteln konnten, so zeichnete sich dennoch eine Tendenz zu kürzeren postoperativen stationären Aufenthalten in der Lokalanästhesiegruppe gegenüber der Allgemeinanästhesiegruppe ab. So stehen unsere Ergebnisse in Einklang mit anderen Studien, die zeigen konnten, dass die Zeit des postoperativen stationären Aufenthaltes unter Lokalanästhesie im Gegensatz zur Allgemeinanästhesie signifikant kürzer ist (Allen, Anderson et al. 1994; Gurer, Yapici et al. 2003; Santamaria, Britti et al. 2004).

4.3 Schlussfolgerungen

- Die eindeutig besseren Ergebnisse der in Lokalanästhesie operierten Patienten beim ZVT-G bestätigen eine geringere Entwicklung früher POCD nach Carotis-TEAs unter Lokalanästhesie
- Die niedrigeren Protein S-100b-Konzentrationen in der Lokalanästhesiegruppe bestätigen, dass dieses Anästhesieverfahren für Carotis-TEAs als neuroprotektiv anzusehen ist
- Aufgrund der geringeren Entwicklung früher POCD und der neuroprotektiven Wirkung sehen wir ein eindeutig besseres Outcome der Patienten, die sich einer Carotis-TEA unter Lokalanästhesie unterzogen.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie führte einen Vergleich zwischen Lokalanästhesie (LA) und Allgemeinanästhesie (GA) hinsichtlich der Entwicklung früher postoperativer kognitiver Dysfunktion (POCD) nach Carotis-Thrombendarterektomie (Carotis-TEA) durch. Es handelt sich hierbei um eine prospektive, extern randomisierte Studie, die als Teil einer Subgruppenanalyse der europaweiten GALA-Studie (General Anaesthesia versus Local Anaesthesia) durchgeführt wurde.

Es wurden insgesamt 40 Patienten in die Studie eingeschlossen (GA n = 23, LA n = 17). Die kognitive Leistungsgeschwindigkeit wurde mittels Zahlen-Verbindungs-Tests (ZVT) und die Befindlichkeit wurde durch die Befindnis-skalierung durch Kategorie und Eigenschaftswörter (BSKE(EWL)) zu jeweils vier Messzeitpunkten (MZP) (am Vorabend der Operation, 5, 29 und 77 Stunden postoperativ) bestimmt. Das Ausmaß der neuronalen Schädigung wurde mittels des biochemischen Markers Protein S-100b zu drei MZPs bestimmt (präoperativ, vor Unclamping der A. carotis interna und am Ende der Operation).

Die Geschwindigkeit im ZVT nahm in der GA-Gruppe postoperativ signifikant ab ($p = 0,0001$). Sowohl fünf ($p = 0,023$) als auch 29 Stunden ($p = 0,043$) postoperativ zeigten sich signifikante Gruppenunterschiede. Die S-100b-Konzentration zeigte in der GA-Gruppe am zweiten MZP einen signifikanten ($p < 0,001$) Anstieg von $0,086 \pm 0,038 \mu\text{g/l}$, im Vergleich zum Ausgangswert von $0,061 \pm 0,024 \mu\text{g/l}$. Signifikante Gruppenunterschiede konnten wir hier am Ende der Operation messen ($p = 0,006$). Bei der Befindlichkeitsskalierung waren keine signifikanten Gruppenunterschiede messbar.

Anhand unserer Ergebnisse können wir eindeutig die Thesen widerlegen, dass das verwendete Anästhesieverfahren keinen Einfluss auf die Entwicklung früher POCD hat und dass es nicht das Ausmaß der neuronalen Schädigung beeinflusst. Wir schließen daraus, dass die Lokalanästhesie einen positiven Effekt auf die Entwicklung früher POCD und das Ausmaß der neuronalen Schädigung hat.

Eingeschränkt wird die Aussagekraft dieser Ergebnisse durch eine kleine Fallzahl, ein kurzes Follow-up und ein nicht standardisiertes Neuromonitoring und Shunting unter Allgemeinanästhesie.

6. Summary

The present study compares the development of early postoperative decline (POCD) on patients undergoing carotid endarterectomy in local anesthesia (LA) or general anesthesia (GA). The study is designed as a prospective randomized controlled trial being arranged as a sub center study group of the Europe-wide GALA-Trial (general anesthesia versus local anesthesia).

Altogether 40 patients are enrolled in this study (GA n = 23, LA n = 17). The measurement of the information processing time is carried out by the Trail-Making-Test, patient's mood is evaluated by the German self-report inventory BSKE at four measuring points (the evening before carotid endarterectomy is carried out and after 5, 29 and 72 hours). The dimension of neuronal damage is revealed by the neurobiochemical marker S-100b at three measuring points (preoperative, before unclamping of the carotid artery and at the end of the surgery).

The information processing time decreases postoperative significantly in the GA-group ($p = 0,0001$). Both 5 hours ($p = 0,023$) as well as 29 hours ($p = 0,043$) postoperatively there are significant differences between both anesthetic groups. The concentration of the neuronal marker S-100b increases in the GA-group significantly ($p < 0,001$) at the second measuring point ($0,086 \pm 0,038 \mu\text{g/l}$) in comparison to the baseline value ($0,061 \pm 0,024 \mu\text{g/l}$). Significant group differences are detected at the end of surgery ($p = 0,006$). Regarding patient's mood there are no significant differences.

Based on our findings we disprove the validity of the theses, that there are no effects on the development of early POCD and neuronal damage depending on anesthetic method choosen.

However, the significance of our findings is limited by the small sample size, by the short-term follow-up period and by the not standardized neuronal monitoring and shunting of the carotid artery in the GA-group.

7. Literaturverzeichnis

- Abraha, H. D., R. J. Butterworth, et al. (1997). "Serum S-100 protein, relationship to clinical outcome in acute stroke." *Ann Clin Biochem* 34 (Pt 4): 366-70.
- Aleksic, M., J. Heckenkamp, et al. (2007). "S-100B release during carotid endarterectomy under local anesthesia." *Ann Vasc Surg* 21(5): 571-5.
- Allen, B. T., C. B. Anderson, et al. (1994). "The influence of anesthetic technique on perioperative complications after carotid endarterectomy." *J Vasc Surg* 19(5): 834-42; discussion 842-3.
- Anwer, H. M., S. E. Swelem, et al. (2006). "Postoperative cognitive dysfunction in adult and elderly patients--general anesthesia vs subarachnoid or epidural analgesia." *Middle East J Anesthesiol* 18(6): 1123-38.
- Assadian A, S. C., Hagmüller GW (2006). "Karotisendarterektomie in Lokoregionalanästhesie - Technik Ergebnisse und Ausblick." *Zeitschrift für Gefäßmedizin* 3(3): 4-9.
- Bertsch, T., W. Casarin, et al. (2001). "Protein S-100B: a serum marker for ischemic and infectious injury of cerebral tissue." *Clin Chem Lab Med* 39(4): 319-23.
- Binder, M., R. Fitzgerald, H. Fried, and S. Schwartz (1999). "Karotidesobliteration in Cervicalblockade: eine ökonomische Alternative zur Vollnarkose?" *Gesundheitsökonomisches Qualitätsmanagement* 1999(4): p.19-24.
- Bo, M., M. Massaia, et al. (2006). "Risk of cognitive decline in older patients after carotid endarterectomy: an observational study." *J Am Geriatr Soc* 54(6): 932-6.
- Caza, N., R. Taha, et al. (2008). "The effects of surgery and anesthesia on memory and cognition." *Prog Brain Res* 169: 409-22.
- Cohendy, R., A. Brougere, et al. (2005). "Anaesthesia in the older patient." *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 8(1): 17-21.
- Connolly, E. S., Jr., C. J. Winfree, et al. (2001). "Serum S100B protein levels are correlated with subclinical neurocognitive declines after carotid endarterectomy." *Neurosurgery* 49(5): 1076-82; discussion 1082-3.
- Cushman, L., S. D. Brinkman, et al. (1984). "Neuropsychological impairment after carotid endarterectomy correlates with intraoperative ischemia." *Cortex* 20(3): 403-12.
- Davies, M. J., B. S. Silbert, et al. (1997). "Superficial and deep cervical plexus block for carotid artery surgery: a prospective study of 1000 blocks." *Reg Anesth* 22(5): 442-6.
- Donato, R. (2003). "Intracellular and extracellular roles of S100 proteins." *Microsc Res Tech* 60(6): 540-51.
- Drohat, A. C., D. M. Baldisseri, et al. (1998). "Solution structure of calcium-bound rat S100B(beta) as determined by nuclear magnetic resonance spectroscopy." *Biochemistry* 37(9): 2729-40.
- Ferguson, G. G., M. Eliasziw, et al. (1999). "The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients." *Stroke* 30(9): 1751-8.

- Forssell, C., R. Takolander, et al. (1989). "Local versus general anaesthesia in carotid surgery. A prospective, randomised study." *Eur J Vasc Surg* 3(6): 503-9.
- Gameiro, M., W. Eichler, et al. (2008). "Patient mood and neuropsychological outcome after laparoscopic and conventional colectomy." *Surg Innov* 15(3): 171-8.
- Gerlach, K., T. Uhlig, et al. (2002). "Effects of opipramol as an evening anaesthesiologic premedication." *Neuropsychobiology* 46(3): 161-6.
- Gough, M. J., A. Bodenham, et al. (2008). "GALA: an international multicentre randomised trial comparing general anaesthesia versus local anaesthesia for carotid surgery." *Trials* 9: 28.
- Gurer, O., F. Yapici, et al. (2003). "Local versus general anesthesia for carotid endarterectomy: report of 329 cases." *Vasc Endovascular Surg* 37(3): 171-7.
- Hans, S. S. and O. Jareunpoon (2007). "Prospective evaluation of electroencephalography, carotid artery stump pressure, and neurologic changes during 314 consecutive carotid endarterectomies performed in awake patients." *J Vasc Surg* 45(3): 511-5.
- Heyer, E. J., R. Sharma, et al. (2002). "A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy." *Arch Neurol* 59(2): 217-22.
- Hidaka, H., T. Endo, et al. (1983). "Purification and characterization of adipose tissue S-100b protein." *J Biol Chem* 258(4): 2705-9.
- Howell, S. J. (2007). "Carotid endarterectomy." *Br J Anaesth* 99(1): 119-31.
- Hueppe, M. T. U., H. Vogelsang and P. Schmucker (2000). "Personality traits, coping styles, and mood in patients awaiting lumbar-disc surgery." *J Clin Psychol* 56(1): 119-30.
- Isobe, T. and T. Okuyama (1978). "The amino-acid sequence of S-100 protein (PAP I-b protein) and its relation to the calcium-binding proteins." *Eur J Biochem* 89(2): 379-88.
- Isobe, T. and T. Okuyama (1981). "The amino acid sequence of the tryptophan-containing subunit (alpha-subunit) of bovine brain S-100 protein." *J Neurochem* 37(2): 522-4.
- Jacques, F., S. Elkouri, et al. (2008). "Regional Anesthesia for Carotid Surgery: Less Intraoperative Hypotension and Vasopressor Requirement." *Ann Vasc Surg*.
- Janke, W. and a. G. Debus (1978). *Die Eigenschaftswörterliste (EWL-60-S)*. Göttingen, Hogrefe Verlag.
- Janke, W. and a. M. Hüppe (1994). *Befindlichkeitsskalierung durch Kategorien und Eigenschaftswörter BSKE(EWL) nach Janke, Debus, Erdmann, Hüppe. Test und Handanweisung. Unveröffentlichter Institutsbericht., Lehrstuhl für Biologische und Klinische Psychologie, Universität Würzburg.*
- Kalezic, N., I. Dimitrijevic, et al. (2006). "[Postoperative cognitive deficits]." *Srp Arh Celok Lek* 134(7-8): 331-8.

- Kasprzak, P. M., J. Altmeyden, et al. (2006). "General versus locoregional anesthesia in carotid surgery: a prospective randomised trial." *Vasa* 35(4): 232-8.
- Kato, K. and S. Kimura (1985). "S100 α (alpha alpha) protein is mainly located in the heart and striated muscles." *Biochim Biophys Acta* 842(2-3): 146-50.
- Kilby, P. M., L. J. Van Eldik, et al. (1996). "The solution structure of the bovine S100B protein dimer in the calcium-free state." *Structure* 4(9): 1041-52.
- Li, N., J. K. Shen, et al. (2004). "S-100B and neuron specific enolase in outcome prediction of severe head injury." *Chin J Traumatol* 7(3): 156-8.
- Linstedt, U., O. Meyer, et al. (2002). "Serum concentration of S-100 protein in assessment of cognitive dysfunction after general anesthesia in different types of surgery." *Acta Anaesthesiol Scand* 46(4): 384-9.
- Martens, P., A. Raabe, et al. (1998). "Serum S-100 and neuron-specific enolase for prediction of regaining consciousness after global cerebral ischemia." *Stroke* 29(11): 2363-6.
- Matsumura, H., T. Shiba, et al. (1998). "A novel mode of target recognition suggested by the 2.0 Å structure of holo S100B from bovine brain." *Structure* 6(2): 233-41.
- McCarthy, R. J., M. K. Nasr, et al. (2002). "Physiological advantages of cerebral blood flow during carotid endarterectomy under local anaesthesia. A randomised clinical trial." *Eur J Vasc Endovasc Surg* 24(3): 215-21.
- Missler, U., M. Wiesmann, et al. (1997). "S-100 protein and neuron-specific enolase concentrations in blood as indicators of infarction volume and prognosis in acute ischemic stroke." *Stroke* 28(10): 1956-60.
- Mocco, J., D. A. Wilson, et al. (2006). "Predictors of neurocognitive decline after carotid endarterectomy." *Neurosurgery* 58(5): 844-50; discussion 844-50.
- Moore, B. W. (1965). "A soluble protein characteristic of the nervous system." *Biochem Biophys Res Commun* 19(6): 739-44.
- Morin, A. M., T. Bezler, et al. (1999). "[The effect of low droperidol dosages on postoperative anxiety, internal tension, general mood and PONV]." *Anaesthesist* 48(1): 19-25.
- Murkin, J. M., S. P. Newman, et al. (1995). "Statement of consensus on assessment of neurobehavioral outcomes after cardiac surgery." *Ann Thorac Surg* 59(5): 1289-95.
- Mussack, T., P. Biberthaler, et al. (2002). "Assessment of early brain damage in carotid endarterectomy: evaluation of S-100B serum levels and somatosensory evoked potentials in a pilot study." *World J Surg* 26(10): 1251-5.
- Mussack, T., C. Hauser, et al. (2006). "Serum S-100B protein levels during and after successful carotid artery stenting or carotid endarterectomy." *J Endovasc Ther* 13(1): 39-46.
- Mussack, T., V. Klauss, et al. (2006). "Rapid measurement of S-100B serum protein levels by Elecsys S100 immunoassay in patients undergoing carotid artery stenting or endarterectomy." *Clin Biochem* 39(4): 349-56.
- Nash, D. L., M. F. Bellolio, et al. (2008). "S100 as a marker of acute brain ischemia: a systematic review." *Neurocrit Care* 8(2): 301-7.

- Nisbett, R. and T. Wilson (1977). "Telling more than we can know: Verbal reports on mental processes." *Psychological Review* 84: 231 - 259.
- Oswald, W. D. (1979). "[Psychometric procedures and questionnaires in gerontopsychological research]." *Z Gerontol* 12(4): 341-50.
- Oswald, W. D. and a. U. M. Fleischmann (1999). *Nürnberger-Alters-Inventar*. Erlangen, Hogrefe Verlag für Psychologie Göttingen, Toronto und Seattle 1999: 4. Auflage, 40-52.
- Oswald, W. D., M. Matejcek, et al. (1982). "[On the meaning of psychometrically operationalized therapeutic effects in the treatment of brain insufficiency phenomena caused by old age demonstrated by the "Nurnberger-Alters-Inventar" (author's transl)]." *Arzneimittelforschung* 32(5): 584-90.
- Palombo, D., G. Lucertini, et al. (2007). "Subtle cerebral damage after shunting vs non shunting during carotid endarterectomy." *Eur J Vasc Endovasc Surg* 34(5): 546-51.
- Pluskwa, F., F. Bonnet, et al. (1989). "[Comparison of blood pressure profiles with flunitrazepam/fentanyl/nitrous oxide vs cervical epidural anesthesia in surgery of the carotid artery]." *Ann Fr Anesth Reanim* 8(1): 26-32.
- Portela, L. V., A. B. Tort, et al. (2002). "The serum S100B concentration is age dependent." *Clin Chem* 48(6 Pt 1): 950-2.
- Prough, D. S., P. E. Scuderi, et al. (1989). "Hemodynamic status following regional and general anesthesia for carotid endarterectomy." *J Neurosurg Anesthesiol* 1(1): 35-40.
- R, J. M., R. Trigg, et al. (2004). "Patient satisfaction for carotid endarterectomy performed under local anaesthesia." *Eur J Vasc Endovasc Surg* 27(6): 654-9.
- Raabe, A., C. Grolms, et al. (1999). "Serum markers of brain damage and outcome prediction in patients after severe head injury." *Br J Neurosurg* 13(1): 56-9.
- Raabe, A., O. Kopetsch, et al. (2003). "Serum S-100B protein as a molecular marker in severe traumatic brain injury." *Restor Neurol Neurosci* 21(3-4): 159-69.
- "Randomised trial of endarterectomy for recently symptomatic carotid stenosis: final results of the MRC European Carotid Surgery Trial (ECST)." (1998). *Lancet* 351(9113): 1379-87.
- Rasmussen, L. S., T. Johnson, et al. (2003). "Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients." *Acta Anaesthesiol Scand* 47(3): 260-6.
- Reitan, R. M. (1956). *Trail-Making-Test: Manual for administration, scoring and interpretation*. Indianapolis.
- Rerkasem, K., R. Bond, et al. (2004). "Local versus general anaesthesia for carotid endarterectomy." *Cochrane Database Syst Rev*(2): CD000126.
- Rossel, T., R. J. Litz, et al. (2008). "[Anesthesia for carotid artery surgery. Is there a gold standard?]." *Anaesthesist* 57(2): 115-30.

- Sahlein, D. H., E. J. Heyer, et al. (2003). "Failure of intraoperative jugular bulb S-100B and neuron-specific enolase sampling to predict cognitive injury after carotid endarterectomy." *Neurosurgery* 53(6): 1243-9 discussion 1249-50.
- Santamaria, G., R. D. Britti, et al. (2004). "Comparison between local and general anaesthesia for carotid endarterectomy. A retrospective analysis." *Minerva Anestesiol* 70(11): 771-8.
- Sawauchi, S., K. Taya, et al. (2005). "[Serum S-100B protein and neuron-specific enolase after traumatic brain injury]." *No Shinkei Geka* 33(11): 1073-80.
- Sbarigia, E., C. DarioVizza, et al. (1999). "Locoregional versus general anesthesia in carotid surgery: is there an impact on perioperative myocardial ischemia? Results of a prospective monocentric randomized trial." *J Vasc Surg* 30(1): 131-8.
- Schafer, B. W. and C. W. Heizmann (1996). "The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology." *Trends Biochem Sci* 21(4): 134-40.
- Schneemilch, C. E., S. Ludwig, et al. (2007). "[Somatosensory evoked potentials and biochemical markers of neuronal deficits in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia]." *Zentralbl Chir* 132(3): 176-82.
- Shirasaki, Y., N. Edo, et al. (2004). "Serum S-100b protein as a biomarker for the assessment of neuroprotectants." *Brain Res* 1021(2): 159-66.
- Stefansson, K., R. L. Wollmann, et al. (1982). "Distribution of S-100 protein outside the central nervous system." *Brain Res* 234(2): 309-17.
- Sternbach, Y., K. A. Illig, et al. (2002). "Hemodynamic benefits of regional anesthesia for carotid endarterectomy." *J Vasc Surg* 35(2): 333-9.
- van Dijk, D., J. M. Dieleman, et al. (2007). "[Postoperative cognitive dysfunction]." *Ned Tijdschr Geneesk* 151(21): 1163-6.
- Watts, K., P. H. Lin, et al. (2004). "The impact of anesthetic modality on the outcome of carotid endarterectomy." *Am J Surg* 188(6): 741-7.
- Wilson, D. A., J. Mocco, et al. (2008). "Post-carotid endarterectomy neurocognitive decline is associated with cerebral blood flow asymmetry on post-operative magnetic resonance perfusion brain scans." *Neurol Res* 30(3): 302-6.

8. Anhang

Patienteninformation

zu einer klinischen Studie mit dem Thema

Einfluss der Regional- bzw. Allgemeinanästhesie auf die Entwicklung perioperativer kognitiver Dysfunktion

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient

Einleitung

Ihnen steht ein operativer Eingriff an der Halsschlagader bevor. Seit Jahren werden bei dieser Operation zwei unterschiedliche Narkoseverfahren durchgeführt. Es stehen sich hier die Regionalanästhesie und die Allgemeinanästhesie gegenüber. Sie nehmen an einer Studie, der GALA-Studie, teil, die sich zum Ziel gesetzt hat, diese beiden Verfahren hinsichtlich des Auftretens von Nebenwirkungen und Komplikationen zu vergleichen. Bei der Regionalanästhesie wird das Operationsgebiet durch einen so genannten „zervikalen Block“ lokal betäubt. Ähnlich wie beim Zahnarzt wird der zu operierende Bereich durch Einspritzen eines Lokalanästhetikums betäubt, so dass Sie während der Operation in dem Gebiet keine Schmerzen wahrnehmen werden. Ihre Reflexe sind erhalten, Sie atmen selbst – nichtsdestotrotz werden wir Ihr Herz-Kreislauf-System und Ihre Atmung sowohl durch Anlagen von EKG und Blutdruckmanschette, als auch durch Messung der Sauerstoffkonzentration in Ihrem Blut zu jedem Zeitpunkt überwachen. Die Ihnen im Gegensatz zur Regionalanästhesie bei der Allgemeinanästhesie gegebenen Medikamente machen es notwendig, dass Sie nach dem Einschlafen von uns beatmet werden. Um eine ausreichende Versorgung Ihres Körpers mit Sauerstoff zu gewährleisten, werden wir Ihnen, nachdem Sie eingeschlafen sind, einen Beatmungsschlauch (sog. Tubus) durch den Mund in die Luftröhre einlegen und diesen so lange verwenden, bis Sie nach der Operation wieder selbständig atmen können. Grundsätzlich ist bekannt, dass jede Form von Narkoseverfahren durch die verwendeten Medikamente für eine bestimmte Zeit nach der Operation Ihre geistige Leistungsfähigkeit herabsetzt. Zusätzlich ist dies auch durch die Operation selbst bedingt, bei der für eine bestimmte Zeit eine der beiden Halsschlagadern abgeklemmt wird. Symptome eingeschränkter geistiger Leistungsfähigkeit sind zum Beispiel Müdigkeit, Erschöpfung, verminderte Konzentrationsfähigkeit und verlangsamte Reaktionszeiten.

Worum geht es in der Untersuchung und was kommt auf Sie zu?

Wir wollen durch unsere Untersuchung klären, ob, und wenn ja, warum, es Unterschiede in der Ausprägung und Dauer dieser Phase der verminderten geistigen Leistungsfähigkeit in Abhängigkeit vom verwendeten Narkoseverfahren gibt. Wir werden anhand eines schriftlichen Testes Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit, und mit einem weiteren Fragebogen Ihre aktuelle Befindlichkeit messen. Die Befindlichkeit wird anhand eines Fragebogens mit 21 Fragen erfasst; die Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit wird mit einem Zahlen-Verbindungs-Test erfasst. Wir werden diese Tests an drei Messzeitpunkten durchführen; einmal vor der Operation, und zweimal postoperativ. Zusätzlich werden wir Ihnen Blut entnehmen das wir zur Analyse eines Blutwertes brauchen, der Aufschluss über die Blutversorgung Ihres Gehirnes gibt. Hierfür sind drei Messzeitpunkte während der Operation vorgesehen.

Welche Risiken und Nebenwirkungen können auftreten?

Die Risiken und Komplikationen, die sowohl durch die Anästhesie, als auch durch den chirurgischen Eingriff bestehen, haben Ihnen die behandelnden Ärzte der Chirurgie und Anästhesiologie bereits erläutert. Wichtig für Sie zu wissen ist es, dass mit der Untersuchung an der Sie teilnehmen, keine weiteren Nebenwirkungen verbunden sind. Wir werden Ihnen insgesamt nur ca. 40 ml Blut zu Studienzwecken abnehmen. Die Notwendigkeit einer Bluttransfusion aufgrund der Blutentnahmen ist somit ausgeschlossen.

Möglicher Nutzen aus Ihrer Teilnahme an der Untersuchung:

Sie selbst werden durch Ihre Teilnahme an der Untersuchung keinen direkten Nutzen für Ihre Gesundheit erfahren. Die Ergebnisse der Studie können aber dazu beitragen, die Gründe für das Auftreten vorübergehender verminderter geistiger Leistungsfähigkeit besser zu verstehen.

Vorzeitige Beendigung der klinischen Prüfung:

Sie waren eingangs darauf hingewiesen worden, dass Ihre Teilnahme an der Untersuchung freiwillig ist, und dass sie jederzeit, auch ohne Angabe von Gründen, Ihre Bereitschaft widerrufen können, ohne dass Ihnen dadurch irgendwelche Nachteile für Ihre ärztliche Versorgung entstehen.

Unter gewissen Umständen ist es auch möglich, dass wir als Ihre behandelnden Ärzte entscheiden, Sie kurzfristig von der Teilnahme an der Untersuchung auszuschließen, ohne vorher Ihr Einverständnis einzuholen. Die Gründe hierfür werden Ihnen bekannt gegeben.

Wir hoffen, dass wir Ihnen mit Hilfe der Aufklärungsunterlagen und dem Gespräch mit dem Narkosearzt alle Fragen beantworten konnten.

Ansprechpartner:

Dr. med. Christian F. Weber

(Studienleiter)

Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie

Tel.: 069

63015858

Einwilligungserklärung

von

Name: _____ Vorname: _____

Geburtsdatum: _____

zur Teilnahme an einer Untersuchung mit dem Thema

Einfluss der Regional- bzw. Allgemeinanästhesie auf die Entwicklung
perioperativer kognitiver Dysfunktion

- 1.) Ich habe die von Herrn Dr. _____ durchgeführte Aufklärung über Art und Durchführung sowie die möglichen Risiken der Untersuchung verstanden und hatte Möglichkeit, Fragen zu stellen. Ferner hatte ich Gelegenheit, die „Patienteninformation“ durchzulesen und Fragen dazu zu stellen. Die von mir gestellten Fragen wurden beantwortet. Ich konnte mir genügend Zeit nehmen, bevor ich meine Entscheidung zur Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung getroffen habe.
- 2.) Die Teilnahme an dieser klinischen Untersuchung ist freiwillig. Ich kann jederzeit ohne Angabe von Gründen und ohne Nachteile meine Einwilligung zurückziehen. Eine derartige Entscheidung hat keinen Einfluss auf die weitere medizinische Behandlung.
- 3.) Eine Kopie dieser Einwilligungserklärung habe ich vom dem die Untersuchung durchführenden Arzt erhalten. Eine schriftliche Patienteninformation wurde mir ausgehändigt.

Datenschutz:

Ich bin mit der Aufzeichnung der im Rahmen der Studie an mir erhobenen Krankheitsdaten und ihrer anonymisierten Verwendung, z.B. für Veröffentlichungen, einverstanden.

Ort, Datum

Unterschrift Patient

Ort, Datum

Unterschrift Arzt

Name: _____ Vorname: _____ Geschlecht: _____
 Alter: _____ Datum: _____ Uhrzeit: _____

B S K E 21 KI (ak-7s-21i-11k)

Beschreiben Sie anhand der folgenden Begriffe, wie Sie sich augenblicklich fühlen. Entscheiden Sie bei jedem Begriff, in welchem Ausmaß er Ihrem augenblicklichen Befinden entspricht.

Kreuzen Sie diejenige Zahl an, die für Sie zutrifft.

1. Gefühl der inneren Erregtheit (z.B. erregt, aufgeregt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
2. Gefühl der Energielosigkeit (z.B. energielos, lahm)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
3. Gefühl der Ängstlichkeit (z.B. ängstlich, angsterfüllt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
4. Gefühl der Aggressivität (z.B. aggressiv, angriffslustig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
5. Gefühl der Aktivität (z.B. aktiv, tatkräftig)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
6. Gefühl der Freude (z.B. freudig, fröhlich)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
7. Gefühl des inneren Ruhigseins (z.B. innerlich ruhig, innerlich ausgeglichen)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
8. Gefühl der Mißstimmung (z.B. mißgestimmt, mißgelaunt)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
9. Gefühl der Wachheit (z.B. wachsam, aufmerksam)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark
10. Gefühl der Mutlosigkeit (z.B. mutlos, pessimistisch)

0	1	2	3	4	5	6
gar nicht	sehr schwach	schwach	etwas	ziemlich	stark	sehr stark

11. Gefühl der Selbstsicherheit (z.B. selbstsicher, selbstzufrieden)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
12. Gefühl der inneren Spannung (z.B. innerlich gespannt, innerlich angespannt)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
13. Gefühl der Zuversicht (z.B. zuversichtlich, optimistisch)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
14. Gefühl des Ärgers (z.B. ärgerlich, gereizt)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
15. Gefühl der Müdigkeit (z.B. müde, schläfrig)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
16. Gefühl der gehobenen Stimmung (z.B. gutgelaunt, heiter)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
17. Gefühl der Besorgtheit (z.B. besorgt, beunruhigt)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
18. Gefühl der Übellaunigkeit (z.B. übellaunig, schlecht gelaunt)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
19. Gefühl der inneren Entspannung (z.B. entspannt, gelöst)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
20. Gefühl der Traurigkeit (z.B. traurig, betrübt)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |
21. Gefühl des körperlichen Unwohlseins (z.B. körperlich unwohl, übel)
- | | | | | | | |
|-----------|-----------------|---------|-------|----------|-------|---------------|
| 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 |
| gar nicht | sehr
schwach | schwach | etwas | ziemlich | stark | sehr
stark |

INITIALEN (NAME)	NUMMER	DATUM	NAI ZAHLEN-VERBINDUNGS-TEST G	I-A		
TESTINSTRUKTION UND PROTOKOLLBOGEN						
<p>Vor der Testperson liegt das erste Übungsblatt des ZVT-G.</p> <p><i>"Diese Aufgabe heißt <u>Zahlen-Verbindungs-Test</u>. Bei diesem <u>Zahlen-Verbindungs-Test</u> müssen Zahlen miteinander verbunden werden und zwar so, wie man zählt. Also 1, 2, 3, 4 usw. Man soll also von der 1 zur 2 mit dem Stift einen Strich ziehen (mit dem Finger andeuten). Von der 2 dann weiter zur 3 usw.. Die nächste Ziffer ist immer ganz in der Nähe. Sie können das hier einmal versuchen."</i></p>			erstes Übungsblatt Ü1			
<p>Der Testleiter vergewissert sich beim ersten Übungsblatt, daß die Testperson die Aufgabe verstanden hat und fährt fort:</p> <p><i>"Das war schon sehr gut. Wenn Sie beim nächsten Blatt (Vorlage des zweiten Übungsblattes) Ihren Stift etwas steiler und weiter hinten halten (zeigen), geht es noch besser. Versuchen Sie also möglichst schnell die Zahlen, so wie man zählt, miteinander zu verbinden."</i></p>			zweites Übungsblatt Ü2			
<p>Nach dem zweiten Übungsblatt ist darauf hinzuweisen, daß sich die Linien auch überschneiden können, sodann wird das dritte Übungsblatt vorgegeben:</p> <p><i>"Sie können hier nochmals üben, möglichst schnell die Zahlen zu verbinden."</i></p>			drittes Übungsblatt Ü3			
<p>Vorlage der ersten und anschließend zweiten Testmatrize (T1 und T2).</p> <p><i>"Versuchen Sie jetzt hier möglichst schnell die Zahlen zu verbinden. Wenn Sie einen Fehler machen, so bessern Sie ihn bitte ganz schnell aus. Es kommt vor allem darauf an, schnell zu sein."</i></p>			erstes Testblatt T1 zweites Testblatt T2			
<p>Der Testleiter stoppt die Bearbeitungszeit für die erste und zweite Testmatrize.</p>			Testblatt T1 in Sekunden:			
<p>Treten unter Umständen von der Testperson unbemerkte Fehler auf, so veranlaßt der Testleiter deren Korrektur während der Testbearbeitung.</p> <p>Bei mehr als drei Fehlern und Bearbeitungszeiten über 300 Sekunden je Testmatrize wird der Test abgebrochen.</p> <p>Als Testwert werden dann 300 Sekunden protokolliert.</p>			Testblatt T2 in Sekunden:			
			Testwert (T1 + T2)/2 ZVT			
<p>© 1994 W.D. Oswald & U.M. Fleischmann, Universität Erlangen-Nürnberg Nägelbachstr. 25, D-91052 Erlangen Benützung und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung</p>			<p>Nürnberger-Alters-Inventar NAI Zahlen-Verbindungs-Test G</p>			
			<table border="1"> <tr> <td>ZVT</td> <td>I-A</td> </tr> </table>		ZVT	I-A
ZVT	I-A					

Abb. 14: ZVT-G-Instruktionsblatt

INITIALEN (NAME)

NUMMER

DATUM

NAI **Ü2-A**
ZAHLEN-VERBINDUNGS-TEST G

2. ÜBUNGSBLATT:

Aufgabe: Verbinden Sie die Zahlen in fortlaufender Folge:

1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 usw....

ANFANG

1		16	15	13
2	3		12	14
	4		8	11
5	6	7	9	10

ENDE

INITIALEN (NAME) NUMMER DATUM **NAI** **T2-A**
ZAHLEN-VERBINDUNGS-TEST G

5	4	30	29	28	26
6	3	2	24	25	27
8	7	14	1	23	22
11	9	13	15	18	21
10	12	16	17	20	19

ANFANG

© 1994 W.D. Oswald & U.M. Fleischmann, Universität Erlangen-Nürnberg
Nägelsbachstr. 25, D-91052 Erlangen
Benutzung und Vervielfältigung nur mit ausdrücklicher Genehmigung

Nürnberger-Alters-Inventar NAI
Zahlen-Verbindungs-Test G

ZVT T2-A

Neurologie – Checkliste – Aufwachraum
 Für Patienten mit Z. n. Carotis-TEA und WS-Brugriffen
 Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und Schmerztherapie
 Direktor: kommissarisch Prof. Dr. Kessler

Patienten
 2111111111

	Aufkauff im AWR (Ultrasch)		Vor Verlegung auf Station (Ultrasch)	
	Ja	Nein	Ja	Nein
Bewusstsein	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Orientiert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Somnolent	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Unreagibel	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Desorientiert	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Schlaffrig	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Motorik				
Bewegt beide Arme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Bewegt beide Beine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Sensibilität				
Beide Arme	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Beide Beine	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Pupillen				
Isocor	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Lichtreaktion	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Reflexe				
Horner - Symptomatik	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Bei im Vergleich zum präoperativen Befund neu aufgetretenen Veränderungen sind umgehend ein Operateur der KALS, sowie der behandelnde Chirurg zu verständigen!

9. Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Prof. Dr. Dr. K. Zacharowski FRCA, meinem Doktorvater PD Dr. Dirk Meininger und meinem Betreuer Herrn Dr. Christian F. Weber bedanken, die mir diese Promotionsarbeit ermöglichten, und ohne deren Unterstützung und Hilfe die Fertigstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ebenfalls möchte ich mich bei den ehemaligen Chefärzten der Klinik für Anästhesiologie der Goethe-Universität, Herrn Prof. Dr. Bernhard Zwißler und Herrn Prof. Dr. Paul Kessler für deren Unterstützung bedanken. Auch Herrn Prof. Dr. Thomas Schmitz-Rixen möchte ich ganz herzlich für die Mithilfe bei der Ermöglichung dieser Arbeit danken. Weiterhin danke ich Herrn Dr. Bertram Scheller und Frau Dr. Gudrun Hintereder für ihre wissenschaftliche Hilfestellung bei dieser Promotionsarbeit.

Diese Arbeit widme ich meinen Eltern Frau Christina Friedl und Herrn Prof. Dr. Peter Friedl und danke ihnen für ihre Unterstützung während meines Studiums und während der Anfertigung dieser Arbeit.

10. Lebenslauf

Persönliche Daten

Name: Hannah Friedl
Geboren am: 19.06.1984 in Wolfenbüttel
Eltern: Frau Christina Friedl, geborene Sigel
Herr Prof. Dr. Peter Friedl

Schulbildung

1990 – 1994 Grundsschule John-F.-Kennedy-Schule in
Münster bei Dieburg
1994 – 1996 Schule auf der Aue in Münster bei Dieburg
1996 – 2003 Max-Planck-Gymnasium in Groß-Umstadt

Studium

10/2003 Beginn des Studiums der Humanmedizin an
der Goethe-Universität in Frankfurt am Main
08/2005 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
02/2009 Beginn des Praktischen Jahres in Buenos
Aires, Argentinien
Vorraussichtlich 2010 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

Famulaturen

02/2006 – 03/2006 Klinik für Innere Medizin, Abteilung Kardiologie,
Klinikum Darmstadt
09/2006 – 09/2006 Praxis für Allgemeinmedizin, Darmstadt
03/2007 – 04/2007 Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und
Schmerztherapie, Abteilung Intensivmedizin,
Universitäts-Klinikum Frankfurt
01/2008 – 02/2008 Klinik für Anästhesie, Intensivmedizin und
Schmerztherapie, Abteilung Anästhesie,
Universitäts-Klinikum Frankfurt

Sprachen

Deutsch: Muttersprache
Englisch: fließend
Spanisch: fließend
Französisch: Grundkenntnisse

Frankfurt, den 19.11.2009

11. Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die am Fachbereich Medizin zur Promotionsprüfung eingereichte Arbeit mit dem Titel „Einfluss von Regional- bzw. Allgemeinanästhesie auf die Entwicklung früher perioperativer kognitiver Dysfunktionen“ in der Klinik für Anästhesiologie, Intensivmedizin und Schmerztherapie unter Leitung von PD Dr. Dirk Meininger mit Unterstützung durch Dr. Christian Weber ohne sonstige Hilfe selbst durchgeführt und bei der Abfassung der Arbeit keine anderen als die in der Dissertation angeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Darüber hinaus versichere ich, nicht die Hilfe einer kommerziellen Promotionsvermittlung in Anspruch genommen zu haben.

Ich habe bisher an keiner in- oder ausländischen Medizinischen Fakultät ein Gesuch um Zulassung zur Promotion eingereicht noch die vorliegende Arbeit als Dissertation vorgelegt.

Vorliegende Arbeit wurde in folgendem Publikationsorgan „World Journal of Surgery 2009 Jul; 33(7):1526-32“ mit dem Titel „Impact of general versus local anesthesia on early postoperative cognitive dysfunction following carotid endarterectomy: GALA Study Subgroup Analysis.“ von C.F. Weber, H. Friedl, T. Kirsching, B. Scheller, C. Byhahn, M. Hueppe, G. Hintereder, M. Tenholt, T. Schmitz-Rixen, B. Zwissler, D. Meininger“ veröffentlicht.

Frankfurt am Main, den 19.11.2009

Hannah Friedl

