

AUS DEM LEHRSTUHL FÜR
Anästhesiologie
DER MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG
Professor Dr. med. Kai Taeger

VERGLEICHENDE UNTERSUCHUNGEN ZU MORBIDITÄT UND
MORTALITÄT BEI ARTERIA CAROTIS ENDARTERIEKTOMIEN IN
ALLGEMEINANÄSTHESIE VERSUS REGIONALANÄSTHESIE UNTER
BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER ZEREBRALEN
ISCHÄMIE.

Habilitationsschrift
Zur Erlangung der

Lehrbefähigung

im Fach

ANÄSTHESIOLIOGIE

vorgelegt von
Dr. med. Christoph Metz
Regensburg 2001

Zusammenfassung der Habilitationsschrift

Der ischämische zerebrale Insult ist mit einer Inzidenz von über 300.000 Patienten pro Jahr die häufigste neurologische Erkrankung und mit jährlich ca. 110 Todesfällen pro 100.000 Personen die dritthäufigste Todesursache in der Bundesrepublik Deutschland. Hauptursache sind arteriosklerotische Stenosierungen der Hals- und Hirngefäße. Mehr als 25% der ischämischen Insulte entstehen auf dem Boden extrazerebraler Gefäßveränderungen der Arteria carotis. Die Thrombendarteriektomie der Arteria carotis interna (Carotis-TEA) ist heute ein etabliertes Verfahren zur Prävention apoplektischer Insulte. Sowohl große europäische als auch nordamerikanische prospektive, kontrollierte Studien konnten zeigen, daß vor allem Patienten mit hemisphärischen transitorisch ischämischen Attacken (TIA), Amaurosis fugax oder apoplektischen Insulten ipsilateral einer hochgradigen (>70%) ACI-Stenose sowie Patienten mit nicht hemisphärischen Beschwerden (Schwindel) und asymptomatischer hochgradiger ACI Stenose im Vergleich zur konservativen medikamentösen Therapie von der operativen Intervention profitieren. Dieser Vorteil ist zu wesentlichen Teilen abhängig von der perioperativen Komplikationsrate, die ihrerseits überwiegend von Inzidenz und Ausmaß zerebraler bzw. myokardialer Ischämien bestimmt wird. So kann bei unzureichender Kollateralisierung nach Abklemmen der Arteria carotis interna die Hirndurchblutung in der ipsilateralen Hemisphäre auf kritische Werte unterhalb der Ischämieschwelle absinken. In Abhängigkeit vom Ausmaß und der Dauer der Hypoperfusion kommt es zu einer reversiblen oder irreversiblen ischämischen Läsion. In diesem Falle kann das Einbringen eines intraluminalen Shunts in die Arteria carotis diese Ischämie verhindern. Da diese Maßnahme per se ein relevantes Risiko embolischer Ischämien hat, erscheint eine selektive Shuntinsertion auf der Basis eines zerebralen Monitorings wünschenswert. Allerdings gibt es bis heute noch kein Neuromonitoringverfahren, das unter einer Allgemeinanästhesie eine drohende bzw. manifeste zerebrale Ischämie in jedem Fall zweifelsfrei erkennen läßt. Eine Alternative ist die Operation am wachen Patienten in Regionalanästhesie (z.B. durch interskalenäre Blockade des Plexus cervicalis) mit der Möglichkeit, anhand der neurologischen Symptomatik die Shuntindikation prompt und akkurat zu stellen.

In einer prospektiven, randomisierten Studie an insgesamt 96 Patienten wurden Inzidenz und Ausmaß perioperativer zerebraler sowie kardiovaskulärer Komplikationen

in Abhängigkeit vom gewählten Narkoseverfahren verglichen. Darüber hinaus wurden Sensitivität und Spezifität verschiedener Neuromonitoringverfahren zur Diagnose einer intraoperativen zerebralen Ischämie am wachen Patienten während Carotis-TEA evaluiert. Das intraoperative apparative Neuromonitoring erfolgte unter beiden Anästhesieverfahren in identischer Weise. Überprüft wurden im Einzelnen die zerebrale Funktion (SSEP), die zerebrale Hämodynamik (kontinuierliche Messung der Blutflussgeschwindigkeit der ipsilateralen Arteria cerebri media), der retrograde Stumpfdruck in der ipsilateralen Arteria carotis sowie der zerebrale Metabolismus durch intermittierende Messung der arteriovenösen Gehaltsdifferenz an Sauerstoff $avDO_2$ und Laktat (avDL, mavDL), und die kontinuierliche Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS) über dem Versorgungsgebiet der ipsilateralen Arteria cerebri media).

Die Randomisierung der Patienten in die Allgemein- und Regionalanästhesiegruppe war suffizient. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich studienrelevanter demographischer Daten, Vorerkrankungen, präoperativem Neurostatus und der Stenosegrade ipsi- und kontralateraler extrakranieller hirnversorgender Arterien. Die Evaluation der Neuromonitoringverfahren erfolgte an 48 Patienten in Regionalanästhesie, wovon 12 Patienten intraoperativ als Ausdruck einer zerebralen Ischämie einen pathologischen neurologischen Befund zeigten. Bei einer postulierten Sensitivität von jeweils 100% ergab sich für die verschiedenen Monitoringverfahren hinsichtlich der korrespondierenden Spezifität folgende Rangordnung: TCD 86%, mavDL 81%, Carotis-Stumpfdruck 75%, rSO_2 64 %, $avDO_2$ 17%, SSEP 0%. Zwei Patienten die unter Regionalanästhesie nach Abklemmen der Arteria carotis das Bewusstsein verloren, hatten einen vollkommen unveränderten SSEP-Kurvenverlauf. Die Kombination aus TCD- und mavDL Monitoring erhöhte die Spezifität auf 97%. Ein Vergleich beider Anästhesieverfahren hinsichtlich des neurologischen Outcome zeigte trotz tendenzieller Vorteile zugunsten der Regionalanästhesie keinen signifikanten Unterschied. Vier Patienten unter Allgemeinanästhesie hatten postoperativ ein vorübergehendes fokal neurologisches Defizit (kontralaterale Hemiparese) im Sinne eines PRIND. Ein Patient unter Regionalanästhesie zeigte postoperativ eine ipsilaterale Hypoglossus- und Glossopharyngeusparese. Die Inzidenz intraoperativer Ischämien betrug 9 in Allgemein- und 12 in Regionalanästhesie. Bei insgesamt 13 Patienten (8 Patienten in Allgemeinanästhesie, 5 in Regionalanästhesie) wurde aufgrund einer zerebralen Ischämie in der Abklemmphase ein temporärer Shunt in die Arteria carotis eingelegt.

Der Vergleich der kardiovaskulären Parameter zeigte intraoperativ unter Regionalanästhesie signifikant höhere Werte für die Herzfrequenz und den mittleren arteriellen Blutdruck. Der arterielle Sauerstoffgehalt und der CO₂-Partialdruck als weitere Determinanten des globalen zerebralen O₂-Angebots unterschieden sich nicht signifikant. Die Inzidenz intraoperativer myokardialer Ischämien war unter Regionalanästhesie signifikant höher (42% vs. 29%, p< 0,04). Die frühe postoperative Phase (120 min Aufwachraum) zeigte umgekehrte Verhältnisse. Nach Allgemeinanästhesie waren Inzidenz und Ausmaß arterieller Hypertonien signifikant höher. Trotz identischer O₂-Applikation über Maske lag die arterielle Sauerstoffsättigung als Parameter der arteriellen Oxygenierung bei Patienten nach Regionalanästhesie während der gesamten 120 min signifikant niedriger. Dieser Unterschied blieb bis zum Zeitpunkt 15 Stunden nach Operationsende signifikant. Demgegenüber fanden sich in der ersten postoperativen Nacht weder im Blutdruckverlauf noch bei der Herzfrequenz signifikante Unterschiede zwischen beiden Gruppen. Drei Patienten in Allgemeinanästhesie erlitten während der ersten 48 Stunden nach Operationsende einen Myokardinfarkt, ein Patient verstarb im therapierefraktären kardiogenen Schock.

Das sicherste und zuverlässigste Monitoringverfahren zur Identifikation einer therapiepflichtigen zerebralen Ischämie während Carotis-TEA ist die neurologische Überwachung des primär wachen Patienten. Aufgrund der potenziell gravierenden Folgen einer unerkannten zerebralen Ischämie wurde für jedes apparative Neuromonitoringverfahren eine Sensitivität von 100% angestrebt. Die daraus resultierende Spezifität beschreibt die Inzidenz unnötiger Shuntanlagen. Eine Spezifität von 100% wurde von keinem Neuromonitoringverfahren erreicht. Selbst die Kombination mehrerer Verfahren verfehlte diesen Idealwert. Das intraoperative SSEP-Monitoring als sogenannter Gold-Standard des Neuromonitorings in Allgemeinanästhesie ist nach unseren Ergebnissen als isoliertes Verfahren aufgrund der geringen Sensitivität zweifelhaft.

Die potentiell vorteilhafte Zerebroprotektion der Allgemeinanästhesie, erkennbar an der tendenziell niedrigeren Shuntinsertionsrate, wird durch falsch negative Befunde der Neuromonitoringverfahren, d.h. unerkannte zerebrale Ischämien relativiert. Hinsichtlich des neurologischen Outcome ergaben sich somit keine signifikanten Unterschiede zwischen Allgemein- und Regionalanästhesie. Obwohl nach Herzfrequenz und Blutdruckverhalten intraoperativ der myokardiale O₂-Verbrauch unter Regionalanästhesie signifikant höher war, traten postoperativ nach Allgemeinanästhesie ten-

denziell häufiger kardiovaskuläre Komplikationen auf. Eine vorbestehende respiratorische Insuffizienz ist aufgrund der signifikanten Verschlechterung der postoperativen arteriellen Oxygenierung als relative Kontraindikation für die Regionalanästhesie anzusehen. Ansonsten ist die interskalenäre Blockade des Plexus cervicalis in Kombination mit einer Blockade des plexus cervicalis superficialis aufgrund der optimalen Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der Shuntindikation, der tendenziell selteneren postoperativen kardiovaskulären Komplikationen und nicht zuletzt aufgrund der niedrigeren Kosten bei geeigneten Patienten eine ernst zu nehmende Alternative zur Operation in Allgemeinanästhesie.

EINLEITUNG	1
ALLGEMEINANÄSTHESIE VERSUS REGIONALANÄSTHESIE.....	4
NEUROMONITORING	7
<i>Zerebrale Hämodynamik</i>	7
<i>Zerebrale Funktion</i>	7
<i>Zerebraler Metabolismus</i>	8
ZIELE DER STUDIE.....	9
MATERIAL UND METHODEN	10
PATIENTEN	10
ANÄSTHESIE	13
<i>Prämedikation</i> :	13
<i>Anästhesievorbereitung</i> :	13
<i>Allgemeinanästhesie</i> :	13
<i>Regionalanästhesie</i> :.....	13
<i>Intraoperatives Blutdruckmanagement und Behandlung myokardialer Ischämien</i> : ..	14
DATENERFASSUNG.....	15
<i>Kardiopulmonale Parameter</i>	15
<i>Diagnose der zerebralen Ischämie</i>	16
<i>Neuromonitoring</i>	16
MONITORING DER ZEREBRALEN HÄMODYNAMIK	18
<i>Carotisstumpfdruck</i>	18
<i>Transkranielle Dopplersonographie (TCD)</i>	19
MONITORING DES ZEREBRALEN METABOLISMUS	21
<i>Zerebrale Oximetrie mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)</i>	21
<i>Monitoring des zerebralen Sauerstoff- und Substratmetabolismus im Bulbus</i> <i>venae jugularis</i> :.....	22
MONITORING DER ZEREBRALEN FUNKTION	25
<i>Somatosensorisch evozierte Potentiale</i> :	25
RETROSPEKTIVE PATIENTENBEFRAGUNG:	26
DATENAUSWERTUNG UND STATISTISCHE METHODEN:	27
<i>Demographische Daten</i>	27
<i>Klinische Evaluation der verschiedenen Monitoringverfahren</i>	27
<i>Vergleich Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie</i>	28

ERGEBNISSE.....	29
KLINISCHE EVALUATION DER VERSCHIEDENEN MONITORINGVERFAHREN.....	29
<i>Monitoring der zerebralen Hämodynamik</i>	33
<i>Monitoring der zerebralen Funktion</i>	33
<i>Monitoring des zerebralen Metabolismus.....</i>	34
<i>Zerebrovenöses Monitoring:</i>	35
ALLGEMEINANÄSTHESIE VERSUS REGIONALANÄSTHESIE.....	43
<i>Demographische Daten</i>	43
<i>Kardiovaskuläres System:.....</i>	43
<i>Perioperative zerebrale Ischämie.....</i>	53
<i>Neuromonitoring</i>	54
<i>Retrospektive Patientenbefragung</i>	56
DISKUSSION.....	65
ALLGEMEINANÄSTHESIE VERSUS REGIONALANÄSTHESIE.....	65
<i>Kardioprotektion:.....</i>	66
<i>Neuroprotektion</i>	71
<i>Zusammenfassung</i>	79
KLINISCHE EVALUATION DER VERSCHIEDENEN MONITORINGVERFAHREN.....	81
<i>Monitoring der zerebralen Hämodynamik</i>	83
<i>Monitoring der zerebralen Funktion</i>	87
<i>Monitoring des zerebralen Metabolismus:.....</i>	91
<i>Kombinationen zweier Monitoringverfahren.....</i>	101
<i>Zusammenfassung:</i>	103
LITERATURVERZEICHNIS.....	104

Einleitung

Der ischämische zerebrale Insult oder Apoplex ist mit über 250.000 Patienten pro Jahr die häufigste neurologische Erkrankung und steht mit einer jährlichen Mortalitätsrate von ca. 110 pro 100.000 Personen in der Todesursachenstatistik der Bundesrepublik Deutschland an dritter Stelle. Der ischämische Insult ist definiert durch eine akute fokal neurologische Symptomatik auf dem Boden einer Durchblutungsstörung. Nach einem stattgehabten Insult werden lediglich 10% der Patienten wieder voll arbeitsfähig, 25% bleiben auf Dauer pflegebedürftig. Damit stellt der zerebrale Insult eine erhebliche sozialwirtschaftliche Belastung dar. Nach Schätzungen der Deutschen Schlaganfallstiftung betragen die jährlichen Behandlungskosten dieser Erkrankung ca. 16 Milliarden DM.¹

Die häufigste Ursache sind stenosierende Prozesse der extra- und intrakraniellen Hirngefäße, die ihrerseits zumeist auf dem Boden einer Arteriosklerose entstehen.² Hauptsriskofaktor für die Entwicklung arteriosklerotischer Veränderungen der Hals- und Hirngefäße ist die arterielle Hypertonie. Wie auch bei der arteriellen Verschlusskrankheit kommt es beim Zusammentreffen mehrerer vaskulärer Risikofaktoren wie Hyperlipidämie, Diabetes mellitus und Nikotinabusus nicht zu einer Addition, sondern zu einer Potenzierung des Risikos.³

Die Thrombendarteriektomie der Art. carotis interna (Carotis-TEA) ist heute ein etabliertes Verfahren zur Prävention apoplektischer Insulte. Sowohl europäische (ECST)⁴ als auch nordamerikanische (NASCET)⁵ Untersuchungen konnten zeigen, dass vor allem symptomatische Patienten mit sogenannten nicht-hemisphärischen Beschwerden (z.B. Schwindel) und hemisphärischen transitorisch - ischämischen Attacken (TIA), Amaurosis fugax oder stattgehabten apoplektischen Insulten, ipsilateral einer hochgradigen (>70%) Stenose der Art. carotis interna (ACI) gegenüber einer konventionellen medikamentösen Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmer signifikant von einer Operation profitieren. Die Frage, ob dies auch für asymptomatische Patienten mit ACI-Stenose gilt wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Die bisher zahlenmäßig größte prospektive Studie zu dieser Fragestellung, die nordamerikanische ACAS (Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study) umfasste 1659 Patienten mit 60-99%iger asymptomatischer Carotisstenose.⁶ In dieser Untersuchung erlitten auch in diesem Kollektiv nach

operativer Therapie signifikant weniger Patienten einen Apoplex als unter konservativer Therapie, wobei kein signifikanter Zusammenhang zwischen Stenosegrad und Apoplexrisiko nachweisbar war. Demgegenüber ergab eine Untergruppenanalyse der ECST, dass Patienten mit hochgradiger (>80%) asymptomatischer ACI-Stenose ein deutlich höheres Risiko haben, einen apoplektischen Insult zu entwickeln als Patienten mit mittelgradiger oder geringgradiger Carotisstenose.⁷

Der Vorteil der operativen Therapie könnte noch größer sein, wenn es gelänge, die relativ hohe perioperative Komplikationsrate der Carotis-TEA zu senken. Die häufigsten Komplikationen sind zerebraler oder myokardialer Natur. Die neurologischen Komplikationen werden mit bis zu 6,5% angegeben.⁸ Die myokardialen Komplikationen ergeben sich dabei durch das Patientenkollektiv selbst, welches in der Regel nicht nur an atherosklerotischen Veränderungen der zuführenden Hirngefäße leidet, sondern häufig auch an den Herzkrankgefäß sowie den peripheren Arterien atherosklerotische Plaques aufweist. Die Folgen sind zusätzliche anästhesierelevante perioperative Risikofaktoren wie koronare Herzkrankheit (KHK), arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz sowie periphere arterielle Verschlusskrankheit.^{9,10-12}

Perioperative zerebrale Läsionen entstehen grundsätzlich als Folge einer zellulären Hypoxie, die sich auf dem Boden embolischer, thrombotischer, hämorrhagischer oder primär ischämischer Ereignisse entwickelt. Embolische und thrombotische Komplikationen werden weitgehend als operationstechnisch bedingt betrachtet und werden hier nicht weiter ausgeführt. Hämorrhagische Läsionen sind sehr selten und wahrscheinlich Folge eines Reperfusionsschadens, dessen Pathophysiologie und Prävention, bedingt durch die niedrigen Fallzahlen, jedoch noch weitgehend unbekannt sind.^{8; 13} Im Gegensatz dazu ist die Pathophysiologie ischämischer Läsionen bereits vielfach untersucht worden und weitgehend bekannt.^{14; 15} Intraoperativ wird zur Entfernung der stenosierenden Plaques für ca. 20-30 Minuten die Art. carotis communis abgeklemmt. Dadurch kommt es in Abhängigkeit vom Ausmaß der Kollateralisierung und dem aktuellen zerebralen Perfusionsdruck (CPP) zu einer akuten Abnahme der regionalen Hirndurchblutung (CBF) der ipsilateralen Hemisphäre, die wiederum in Abhängigkeit vom aktuellen zerebralen O₂-Verbrauch, bei 10-20% der Patienten zu einer zerebralen Hypoxie führt. Bei längerem Fortbestehen kann dies zu einer ischämischen Infarzierung der betroffenen

Hirnareale führen. In diesem Falle kann durch das Einbringen eines intraluminalen Shunts zwischen dem proximalen und distalen Carotisstumpf kurzfristig eine ausreichende Hirndurchblutung wiederhergestellt werden.¹⁶

Die Überlegung liegt nahe, zur Prophylaxe dieser eventuellen zerebralen Ischämie bei jedem Patienten unmittelbar nach Abklemmen der Art. carotis einen Shunt einzubringen.¹⁷ Allerdings konnte durch diese routinemäßige Shuntinsertion die Inzidenz perioperativer neurologischer Komplikationen nicht gesenkt werden. Eine Studie von Halsey et al. an einem sehr großen Patientenkollektiv ergab, dass die Shuntinsertion per se ein relevantes Embolierisiko mit konsekutiver zerebraler Ischämie im Versorgungsgebiet des betroffenen Gefäßes in sich birgt.¹⁴ Im Hinblick auf diese Shunt-assoziierte Komplikationsrate von 8,8-10,8% profitieren lediglich Patienten mit einer kritischen Einschränkung der Hirndurchblutung von einer derartigen Maßnahme. Für Patienten ohne kritischen Abfall der Hirndurchblutung ist diese Komplikationsrate unakzeptabel. Aufgrund dieser Ergebnissen propagieren die Autoren das Konzept der selektiven Shunteinlage auf der Basis eines suffizienten Neuromonitorings. Demnach sollen lediglich diejenigen Patienten, deren Hirndurchblutung während des Abklemmens der Art. carotis die Ischämieschwelle unterschreitet, mit einem intraluminalen Shunt versorgt werden.¹⁸ Die Problematik dieses Konzeptes liegt in der Identifikation dieser Patienten. Bisher gelang es mit keinem Neuromonitoringverfahren, eine zerebrale Ischämie mit einer Sensitivität und Spezifität von jeweils 100% zu identifizieren.

Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie

Wie bereits erwähnt, ist die Carotis-TEA selbst mit einer vergleichsweise hohen perioperativen Morbidität und Mortalität behaftet, die vor allem auf zerebralen und myokardialen Komplikationen beruht. Derzeit wird das Komplikationsrisiko, je nach Untersuchung, mit 1-10% angegeben.^{8,19,20,21} Dies ist um so weniger akzeptabel, als es sich bei dieser Operation um einen präventiven Eingriff handelt. Um das präventive Potential der Carotis-TEA voll auszuschöpfen, wurden deshalb sowohl die chirurgischen, als auch die anästhesiologischen Techniken in den vergangenen Jahren ständig weiterentwickelt.

Unter den Anästhesieverfahren ist die Allgemeinanästhesie das weltweit akzeptierteste und am häufigsten angewandte Verfahren. Eine Alternative ist die Operation in Regionalanästhesie, die in den letzten Jahren, nicht zuletzt aus Kostengründen, vermehrt zur Anwendung kommt. Dennoch gibt es wahrscheinlich wenige Operationen, bei denen die Wahl des Narkoseverfahrens derart kontrovers diskutiert wird. Die Regionalanästhesie zur Carotis-TEA kann prinzipiell auf zwei verschiedenen Wegen erfolgen. Erstens die selektive Blockade des Plexus cervicalis profundus und Plexus cervicalis superficialis und zweitens die zervikale Epiduralanästhesie.²¹

Die Befürworter der Regionalanästhesie berufen sich vor allem auf die exakte neurologische Beurteilbarkeit des wachen Patienten. Ein kritischer Abfall der Hirndurchblutung kann auf diese Weise unter bestimmten Voraussetzungen mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität erkannt werden.²²

Beim wachen Patienten in Regionalanästhesie weisen Sprachstörungen, Veränderungen der Bewusstseinslage, Verwirrheitszustände und Veränderungen der Sensorik und Motorik während der Abklemmphase auf eine inadäquate zerebrale Perfusion hin und zeigen die unmittelbare Notwendigkeit eines intraluminalen Shunts an.²²⁻²⁴ Tangkanakul et al. untersuchten in einer 1997 publizierten Meta-Analyse unter Berücksichtigung von 20 Studien unter anderem die Shuntinzidenz bei beiden Anästhesieverfahren. Während in Allgemeinanästhesie durchschnittlich 44,3% (3%-100%) einen Shunt bekamen, war dies unter Regionalanästhesie durch die Möglichkeit einer selektiven Shuntinsertion lediglich bei 10,8% (1%-20%) der Operationen erforderlich. Ob diese unterschiedliche Inzidenz jedoch Auswirkungen auf das neurologische Outcome der Patienten hat, ist wissenschaftlich noch nicht

belegt, obwohl in besagter Meta-Analyse das neurologische Outcome nach Regionalanästhesie signifikant besser war. Allerdings wurden hierbei ausschließlich retrospektive, nicht randomisierte Studien ausgewertet, deren wissenschaftliche Aussagekraft auch nach Ansicht der Autoren zumindest diskussionswürdig ist.²⁵

Theoretische Vorteile ergeben sich weiterhin in der Möglichkeit eines gezielten Blutdruckmanagements zur Prävention einer zerebralen Ischämie während der Abklemmphase. So wird die Vermeidung von "blindem" Blutdruckmanipulationen bei kardiovaskulären Risikopatienten angeführt. Die Aufrechterhaltung eines suffizienten zerebralen Perfusionsdruckes (CPP) durch Anheben des mittleren arteriellen Blutdruckes steht im Widerspruch zur erwünschten Senkung der myokardialen Nachlast bei eingeschränkter Koronarreserve. In der Praxis bedeutet dies, den arteriellen Blutdruck so hoch wie nötig und so niedrig wie möglich zu halten. In Regionalanästhesie lässt sich dies anhand der neurologischen Situation des Patienten kontrollieren.²⁴

In retrospektiven Studien fand sich unter Regionalanästhesie im Vergleich zur Allgemeinanästhesie sowohl in der perioperativen, als auch in der unmittelbaren postoperativen Phase eine niedrigere Inzidenz myokardialer Ischämien.^{20,26}

Zudem werden als weitere Vorteile der Regionalanästhesie die Vermeidung einer Intubation bei Patienten mit bestehender COPD und die kürzere Krankenhausverweildauer aufgeführt.

Gegen die Regionalanästhesie spricht die Tatsache, dass es potentiell erforderlich sein kann, einen Patienten während des Eingriffs assistiert zu beatmen oder ihn gar zu intubieren, was wegen der relativen Nähe zum Operationsgebiet mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden ist und sicherlich einiger Erfahrung und Kooperation zwischen Anästhesie und Chirurgie bedarf. Eine derartige Situation kann bei einer akuten, primär therapierefraktären, neurologischen Störung oder bei mangelnder Compliance des Patienten, die eine Konvertierung des Narkoseverfahrens erfordert, entstehen. Die räumliche Nähe des Operationsfeldes zum Gesicht sowie die erforderliche Fixierung des Kopfes in maximaler Rotationsstellung im Atlantoaxialgelenk wird, unabhängig von etwaigen Schmerzempfindungen, von einigen Patienten nicht ohne weiteres über die gesamte OP-Dauer toleriert. In diesem Zusammenhang kann es im Rahmen einer Stressreaktion zu exzessiven Anstiegen von Herzfrequenz und arteriellem Blutdruck kommen. Insbesondere bei

kardiovaskulären Risikopatienten kann dadurch ein schwere Myokardischämie ausgelöst werden.

Die „Gegner“ der Regionalanästhesie finden sich hauptsächlich unter den Neuroanästhesisten, die vor allem auf die zerebroprotektive Wirkung der Allgemeinanästhesie bei kritisch erniedrigter Hirndurchblutung zählen. Die Reduktion des zerebralen Metabolismus durch Anästhetika verschiebt das Verhältnis von Sauerstoffangebot zu Sauerstoffbedarf zugunsten des Angebots. Das heißt, die Ischämieschwelle des Gehirns wird in Allgemeinanästhesie gesenkt.²⁴ Diese erhöhte Ischämietoleranz sollte die Notwendigkeit eines intraluminalen Shunts im Vergleich zur Regionalanästhesie mit „normalem“ Hirnstoffwechsel reduzieren. Dies setzt jedoch voraus, dass zerebrale Ischämien in Allgemeinanästhesie mit durch geeignete Neuromonitoringverfahren vergleichbarer Treffsicherheit erkannt werden. Weitere Argumente für die Allgemeinanästhesie sind die Sicherung der Atemwege und die Gewährleistung einer adäquaten alveolären Ventilation.

Ein wesentlicher Nachteil der Allgemeinanästhesie ist die bereits erwähnte eingeschränkte Sensitivität und Spezifität der apparativen Neuromonitoringverfahren. Insbesondere für kardiale Risikopatienten stellen kardiovaskuläre Instabilitäten im Rahmen der Narkoseeinleitung, der Intubation, des chirurgischen Eingriffs und der Extubation eine besondere Gefahr dar. Daneben sind die bekannten Nebenwirkungen der Narkose wie beispielsweise die postoperative Vigilanzstörung oder Übelkeit und Erbrechen anzuführen.

Bisher gibt es noch keine prospektive, randomisierte Studie, die beide Narkoseverfahren an einem ausreichend großen Patientenkollektiv vergleicht um verlässliche Aussagen über das neurologische und kardiale Outcome der Patienten zuzulassen. Eine derartige Multicenterstudie wurde jedoch vor kurzem in Großbritannien unter der Leitung von Gough und Warlowe gestartet. Die Ergebnisse dieser Untersuchung werden sicherlich einige entscheidende Hinweise zur Klärung dieser Frage beitragen.

Ziel der vorliegenden Studie war die beiden Anästhesieverfahren prospektiv randomisiert im Hinblick auf den zerebralen Metabolismus und eine etwaige zerebroprotektive Wirkung der Allgemeinanästhesie zu untersuchen. Darüber hinaus wurden beide Anästhesieverfahren im Hinblick auf die Shuntinzidenz und das kardiale Risiko untersucht.

Neuromonitoring

Um die theoretischen Vorteile der Allgemeinanästhesie bezüglich der perioperativen Komplikationsrate optimal auszunutzen, sind Neuromonitoringverfahren erforderlich, die eine vergleichbar optimale Sensitivität und Spezifität in der Erkennung zerebraler Ischämien aufweisen wie die neurologische Beurteilung des wachen Patienten in Regionalanästhesie.

Um dieses Ziel zu erreichen, werden im klinischen Alltag apparative Neuromonitoringverfahren verwendet, die auf der Überwachung der zerebralen Hämodynamik, der neuronalen Funktion und des zerebralen Metabolismus beruhen.

Zerebrale Hämodynamik

Das wohl älteste und bekannteste Verfahren ist die Stumpfdruckmessung. Dazu wird intraoperativ nach Abklemmen der Art. carotis eine Kanüle in den distalen Stumpf der Art. carotis interna eingeführt und der Druck darin bestimmt. Da unter den gegebenen Umständen von einem normalen intrakraniellen Druck ausgegangen werden kann, ist der gemessene Druck ein Maß für den zerebralen Perfusionsdruck. Er repräsentiert sozusagen die Funktionstüchtigkeit des Circulus arteriosus Willisii und ist damit ein Maß für die Kollateralisierung des ipsilateralen Stromgebiets der Art. carotis.

Ein weiteres Verfahren zur Beurteilung der zerebralen Hämodynamik ist die transkranielle Dopplersonographie zur Messung der Blutflußgeschwindigkeit in den großen Hirnarterien. Üblicherweise wird diese in der ipsilateralen Art. cerebri media kontinuierlich gemessen, da in diesem Stromgebiet das höchste Ischämierisiko besteht. In der Regel bleibt der Gefäßdurchmesser in der proximalen Art. cerebri media (M1-Segment), unabhängig von Veränderungen der Hirndurchblutung, konstant. Demnach besteht ein direkter Zusammenhang zwischen Blutflußgeschwindigkeit und der Hirndurchblutung.

Zerebrale Funktion

Die Überwachung der zerebralen Funktion erfolgt im klinischen Alltag durch die kontinuierliche EEG-Analyse oder durch die Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP). Die intraoperative EEG-Ableitung gilt gemeinhin als methodisch sehr aufwendig, personalintensiv und unterliegt zahlreichen Störeinflüssen (Anästhetika, Störströme).²⁷⁻²⁹ Bei der SSEP-Registrierung werden die

entsprechenden Potentiale nach Stimulation des kontralateralen N. medianus über dem ipsilateralen sensiblen Kortex aufgezeichnet. Der Energiestoffwechsel der Neuronen ist grundsätzlich in einen Funktions- und einen Basalstoffwechsel zu unterteilen. Kann der Gesamtstoffwechsel nicht mehr gedeckt werden und kommt es dadurch zu einer Störung des Funktionsstoffwechsels, treten charakteristische Veränderungen der primären kortikalen Antwort auf.

Zerebraler Metabolismus

Die Überwachung des zerebralen Metabolismus beruht auf dem Fick'schen Prinzip, nach dem sich der Sauerstoffverbrauch aus dem Produkt der Hirndurchblutung und der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$) des Gehirns ergibt. Unter der Voraussetzung eines konstanten Sauerstoffverbrauchs wird ein Abfall der Hirndurchblutung durch eine Zunahme der Sauerstoffextraktion kompensiert.

Zwei Monitoringverfahren beruhen auf diesen Vorstellungen: Zum einen die Messung der zerebrovenösen Sauerstoffsättigung im Bulbus venae jugularis (SjO_2), als globales Maß für die gesamte Hemisphäre; zum anderen die zerebrale Oximetrie mittels Nahinfrarotspektroskopie (NIRS=Near-infrared-spectroscopy), zur Beurteilung der regionalen Sauerstoffversorgung.

Reicht das Sauerstoffangebot trotz maximaler Sauerstoffextraktion des Blutes nicht aus, den aktuellen Sauerstoffbedarf der Neurone zu decken, kommt es zu einer dramatischen Abnahme energiereicher Phosphate im betroffenen Hirngewebe und einer, sozusagen als Notfallreaktion, gesteigerten anaeroben Glykolyse. Dadurch entsteht vermehrt Laktat, welches sich auch im zerebrovenösen Blut nachweisen lässt. Eine pathologische zerebrale Laktatfreisetzung ist demnach gleichbedeutend mit einem unzureichenden zerebralen Sauerstoffangebot.

Eine detaillierte Beschreibung der einzelnen Monitoringverfahren und der ihnen zugrunde liegenden Vorstellungen finden sich in Kapitel „Material und Methoden“.

Trotz oder gerade wegen der großen Anzahl an Studien zum Neuromonitoring und zur Detektion zerebraler Ischämien sind die Aussagen bezüglich der Validität und Reliabilität der einzelnen Verfahren sehr widersprüchlich.

Ein zentrales Problem bei der Evaluation von Neuromonitoringverfahren ist die Referenzmethode, an der das Verfahren evaluiert wird. Die meisten Untersuchungen betrachten hierbei das postoperative neurologische Outcome der Patienten bzw. evaluieren eine Methode gegen eine andere.²⁹⁻³³ Das derzeit sensitivste und

spezifischste Neuromonitoring ist die klinisch-neurologische Überwachung des Patienten. Giannoni et al. definierten eine zerebrale Ischämie durch klinische Veränderungen des neurologischen Status des Patienten, d.h. Veränderungen der intraoperativen Wachheit, Sprachstörungen, Kraftminderungen oder sonstige neurologische Auffälligkeiten.³⁴ Diese Referenz wurde auch in der vorliegenden Studie übernommen.

Ziele der Studie

Zusammenfassend soll die vorliegende Studie folgende Fragestellungen untersuchen:

- Gibt es Unterschiede zwischen Allgemein- und Regionalanästhesie hinsichtlich
 - ⇒ Inzidenz und Schweregrad perioperativer zerebraler Ischämien
 - ⇒ der Shuntinzidenz
 - ⇒ der zerebralen Hämodynamik und des Hirnstoffwechsels
 - ⇒ der intraoperativen und postoperativen Vitalfunktionsparameter
 - ⇒ Inzidenz und Schweregrad perioperativer myokardialer Ischämien
- Welches Monitoringverfahren, evaluiert am wachen Patienten, ist am besten geeignet zur Detektion zerebraler Ischämien während Carotis-TEA?

Material und Methoden

Patienten

Nach Prüfung und Genehmigung durch die Ethikkommission wurden von April 1998 bis März 1999 insgesamt 96 Patienten mit hochgradiger ACI-Stenose in die Studie aufgenommen. Einschlusskriterien waren asymptomatische ACI-Stenosen > 80% und symptomatische Stenosen > 70%. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Notfallindikation, Blutgerinnungsstörungen (Thrombozytenzahl < 50000/ μ l, PTZ<60%, PTT>45s), einem Linksschenkelblock, Patienten mit Herzschrittmacher und Patienten mit bekanntem Hirntumor bzw. neuroektodermalem Tumor. Die Patienten wurden spätestens einen Tag vor der Operation über den Inhalt und die zu erwartenden Vor- und Nachteile sowie über die zusätzlichen Gefahren der Studie aufgeklärt. Bei allen Patienten bestand die Indikation zur elektiven Carotis-TEA. Eine Auflistung der OP-Indikationen findet sich in Tabelle 2-1. Das Patientenkollektiv bestand aus 29 Frauen (30,3%) und 67 Männern (69,7%). Das Durchschnittsalter betrug 69 (49 bis 89) Jahre. Alle Patienten wurden randomisiert und jeweils 48 Patienten der Allgemein- bzw. der Regionalanästhesie-Gruppe zugeteilt.

	Allgemeinanästhesie	Regionalanästhesie	Gesamt
asymptomatisch	20	24	44
TIA/Amaurosis fugax	16	11	27
Nichthemisphärisch	3	8	11
PRIND	2	1	3
Apoplex	7	4	11
Gesamt	48	48	96

Tabelle 2-1: Operationsindikationen nach Anästhesieverfahren

Zur Bestimmung des Stenosegrades der Aa. carotis und der Aa. vertebralis wurde eine Duplexsonographie sowie eine digitale Subtraktionsangiographie des Aortenbogens mit selektiver Darstellung der supraaortalen Äste und der intrakraniellen Gefäße durchgeführt.

Die Einteilung des Stenosegrades der A. carotis erfolgte gemäß den Empfehlungen der North American Symptomatic Carotid Trial Collaborators in vier Gruppen:

	leichtgradig	mittelgradig	hochgradig	Verschluß
Stenosegrad [%]	0-29%	30-69%	70-99%	100%

Der Gefäßstatus der Aa. vertebralis wurde wegen der schlechteren Beurteilbarkeit lediglich in 3 Gruppen unterteilt:

I	Unauffällig
II	Hypoplastisch / stenotisch
III	Verschluß

Zusätzlich wurde eine kranielle Computertomographie (CCT) mit und ohne Kontrastmittel durchgeführt, um vorbestehende ischämische Läsionen sowie etwaige Störungen der Blut-Hirn-Schranke zu erkennen.

Zur Bestimmung des neurologischen Status wurden alle Patienten prä- und postoperativ durch einen Neurologen, der nicht über Inhalt und Ziel der Studie informiert war, untersucht.

Das perioperative Anästhesierisiko der Patienten wurde entsprechend den Empfehlungen der *American Society of Anesthesiology (ASA)* eingeschätzt:

Schweregrad	Befund
I	Gesunder Patient
II	Leichte gesundheitliche Störung ohne Leistungseinschränkung
III	Schwere Gesundheitsstörung mit dauernder Leistungseinschränkung
IV	Ständige Lebensbedrohung
V	Moribund

Zur Bestimmung des kardiovaskulären Risikos wurden folgende Klassifikationen verwendet:

- Patienten mit KHK wurden nach der *Canadian Cardiovascular Society Functional Classification* eingeteilt:³⁵

Schweregrad	Befund
I	Gewöhnliche Anstrengungen wie Gehen oder Treppensteigen ursachen keine Angina pectoris. Angina pectoris bei sehr anstrengender, schneller oder langer Arbeit
II	Geringe Einschränkung der Belastbarkeit. Schnelles Gehen oder Treppensteigen von mehr als einem Stockwerk führt zu Angina pectoris
III	Deutliche Einschränkung der alltäglichen Belastbarkeit. Beim Treppensteigen von mehr als einem Stockwerk tritt eine Angina pectoris auf.
IV	Unfähigkeit, geringe Arbeiten ohne Angina pectoris zu verrichten. Ruheangina.

- Patienten mit Herzinsuffizienz wurden nach der *New York Heart Association (NYHA)* Klassifikation eingeteilt:

Schweregrad	Befund
I	Herzinsuffizienz ohne Leistungseinschränkung
II	Leistungseinschränkung bei starker körperlicher Aktivität, ohne Ruhesymptome
III	Leistungseinschränkung bereits bei leichter körperlicher Aktivität, ohne Ruhesymptome
IV	Patient nicht belastbar; Ruhesymptome

Anästhesie

Prämedikation:

Im Rahmen der präoperativen Vorbereitung der Patienten wurden trizyklische Antidepressiva spätestens 2 Wochen und Thrombozytenaggregationshemmer spätestens 7 Tage vor der Operation abgesetzt. Die antithrombotische Therapie mit Cumarinen wurde durch eine intravenöse Heparintherapie ersetzt. Eine antihypertensive Medikation wurde mit Ausnahme der ACE-Hemmer, die am OP-Tag wegen der Gefahr ausgeprägter intraoperativer Hypotonien nicht verabreicht wurden, unverändert beibehalten. Zur Anxiolyse erhielten die Patienten am Abend vor der Operation einmalig 20-40 mg Dikaliumchlorazepat (Tranxilium®).

Anästhesievorbereitung:

Zunächst wurden allen Patienten zwei periphere Venenverweilkanülen am kontralateralen Unterarm gelegt und je nach intravasalem Volumenstatus 500 bis 1000 ml Vollelektrolytlösung infundiert. Zudem erfolgte zur kontinuierlichen intraarteriellen Druckmessung die Kanülierung der kontralateralen Art. radialis in Lokalanästhesie.

Allgemeinanästhesie:

Die Narkoseeinleitung erfolgte mit Fentanyl 4 µg/kg KG und Propofol, nach Wirkung dosiert (1-1,5mg/kg KG). Zur endotrachealen Intubation wurden 0,6mg/kg KG Rocuroniumbromid verabreicht. Zur Prophylaxe bzw. umgehenden Therapie arterieller Hypotensionen kam bereits während der Narkoseeinleitung bei Bedarf kontinuierlich Noradrenalin (0,05-0,1 mg/h) zur Anwendung.

Alle Patienten wurden mit einer FiO₂ von 0,4 kontrolliert beatmet und normoventiliert. Die Aufrechterhaltung der Narkose erfolgte mit Sevofluran in einer endtidalen Konzentration von 2,3-2,7% (1-1,5 MAC).

Regionalanästhesie:

Die Regionalanästhesie erfolgte durch interskalenäre Blockade des Plexus cervicalis profundus nach Winnie, ergänzt durch eine Blockade des Plexus cervicalis superficialis am lateralen Rand des M. sternocleidomastoideus.^{36,37} Nach Infiltrationsanästhesie der Punktionsstelle wurde die Gefäß-Nervenscheide des Plexus cervicalis profundus mit einer flexiblen Kanüle unter Verwendung eines Nervenstimulationsgerätes lokalisiert und durch Injektion von 300mg Prilocain blockiert, wo-

bei eine Ausdehnung auf die Dermatome C2-C4 angestrebt wurde. Um intraoperativ die sichere neurologische Beurteilung des Patienten nicht zu erschweren, wurde möglichst auf eine additive Sedierung verzichtet. Sedativa kamen nur zum Einsatz, wenn der Patient dies ausdrücklich wünschte oder durch starke Unruhe des Patienten der Operationserfolg gefährdet schien. Die Midazolamdosis wurde dabei so gewählt, dass der Patient weiterhin adäquat auf Ansprache reagierte und Aufforderungen prompt befolgen konnte.

Intraoperatives Blutdruckmanagement und Behandlung myokardialer Ischämien:

Ziel des intraoperativen Blutdruckmanagements war, den mittleren arteriellen Blutdruck (MAP) auf Höhe des Ausgangsniveaus vor Narkoseeinleitung zu halten. Ein MAP-Abfall um mehr als 20% oder unter 90mmHg wurde mit Noradrenalin korrigiert. Antihypertensive Maßnahmen wurden bei Patienten in Regionalanästhesie nur bei klinischen Symptomen einer Myokardischämie (z.B. Angina pectoris) oder signifikanter ST-Strecken-Veränderung ($>0,1\text{mV}$), bei Patienten in Allgemeinanästhesie nur bei signifikanter ST-Strecken-Veränderung durchgeführt. In diesem Falle wurde ein 3 Stufenschema verfolgt, bei dem initial Medikamente mit vorwiegender Wirkung auf adrenerge Rezeptoren zur Anwendung kamen. Mittel der ersten Wahl waren je nach Herzfrequenz Urapidil oder, unter Ausschluss etwaiger Kontraindikationen, Esmolol. Bei persistierender Hypertension wurde in der zweiten Stufe Clonidin verabreicht. Erst in einem dritten Schritt wurden bei weiterhin persistierenden AP-Beschwerden oder ST-Strecken-Veränderungen organische Nitrate oder Calciumantagonisten verabreicht, da diese durch ihre direkt vasodilatierende Wirkung die Funktionstüchtigkeit der zerebralen Autoregulation beeinträchtigen und auf diese Weise zumindest theoretisch Inzidenz und Ausmaß der zerebralen Reperfusionshyperämie agravieren können.

Die Dosierung aller oben genannten Medikamente erfolgte intravenös und streng nach Wirkung.

Datenerfassung

Kardiopulmonale Parameter

Intraoperativ wurden alle Patienten mit einem 5-Kanal-EKG (Ableitungen II und V₅) mit kontinuierlicher ST-Segmentanalyse (SC 9000 der Firma Siemens AG), Pulsoximetrie und invasiver Blutdruckmessung über einen 20G Katheter in der A. radialis überwacht. Als Nullpunkt-Referenzniveau der arteriellen Druckmessung wurde die Höhe der Bifurkation der A. carotis gewählt. Die endtidale CO₂-Konzentration wurde bei Patienten in Allgemeinanästhesie über eine Kapnographie im Nebenstromverfahren gemessen (Cicero; Fa. Dräger, Lübeck).

Die Aufzeichnung dieser Vitalfunktionsparameter erfolgte mit Hilfe eines Computerprogramms (Vel-ADA, Fa VEL Electronic Application GmbH, Passau, Deutschland) in minütlichen Abständen.

Der arterielle CO₂-Partialdruck (PaCO₂), die fraktionelle arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) und die Hämoglobinkonzentration ([Hb]) wurden zu nachfolgend genannten Zeitpunkten mittels in vitro Blutgasanalyse bestimmt. Die Berechnung des arteriellen Sauerstoffgehalts (CaO₂) erfolgte nach folgender Formel:

$$\text{CaO}_2 = \text{SaO}_2 \times 1,34 \times [\text{Hb}] + \text{PaO}_2 \times 0,0031$$

Postoperativ verblieben die Patienten für mindestens 2 Stunden im Aufwachraum, wo die online Aufzeichnung der kardiovaskulären Parameter und der Pulsoximetrie weitergeführt wurde. Nach Verlegung auf die gefäßchirurgische Normalpflegestation wurden die Patienten bis zum nächsten Morgen weiterhin kontinuierlich mittels Pulsoximetrie und ST-Segmentanalyse überwacht. Die Messung des arteriellen Blutdruckes erfolgte oszillometrisch in 30 Minuten-Intervallen. Postoperative systolische Blutdruckwerte < 100 mmHg bzw. ein MAP < 70 mmHg wurden als arterielle Hypotension, systolische Blutdruckwerte > 180 mmHg bzw. ein MAP > 120 mmHg als arterielle Hypertension gewertet. Am ersten postoperativen Tag wurden bei allen Patienten zum Ausschluß eines perioperativen Myokardinfarktes die Ischämiemarker CK/CK-MB und Troponin T bestimmt.

Diagnose der zerebralen Ischämie

In Regionalanästhesie wurde die Diagnose zerebrale Ischämie bei neu aufgetretenen pathologischen neurologischen Befunden wie Sprachstörungen, Hemiparesen oder Störungen der Bewusstseinslage gestellt.

In Allgemeinanästhesie musste zur Diagnosestellung „zerebrale Ischämie“ zumindest eines der folgenden Kriterien erfüllt sein: N20-Amplitude der SSEP \leq 30% des Ausgangswertes oder Carotisstumpfdruck $<$ 30 mmHg.

Neuromonitoring

Die klinisch-neurologische Überwachung ist die sensitivste und spezifischste Methode zur Erkennung zerebraler Ischämien während Carotis-TEA und dient daher in der vorliegenden Studie als Referenzverfahren zur Evaluation apparativer Neuromonitoringmethoden. Um Sensitivität und Spezifität der untersuchten Neuromonitoringverfahren zu erfassen, wurden die einzelnen Parameter intraoperativ zu folgenden Zeitpunkten registriert.

- (1) vor Clamping
- (2) 2min nach Clamping
- (3) 10min nach Clamping
- (4) während Ischämie,
- (5) 2min nach Shunt-Einlage
- (6) unmittelbar vor Shunt-Entfernung
- (7) vor Reperfusion
- (8) 30s nach Reperfusion
- (9) 60s nach Reperfusion
- (10) 2min nach Reperfusion
- (11) 5min nach Reperfusion
- (12) 10min nach Reperfusion

Bei Patienten ohne Zeichen einer zerebralen Ischämie entfielen die Messpunkte 4,5 und 6.

Die Abbildung 3-1 stellt schematisch die entsprechenden Messpunkte im Zusammenhang mit dem zu erwartenden Verlauf der Hirndurchblutung dar.

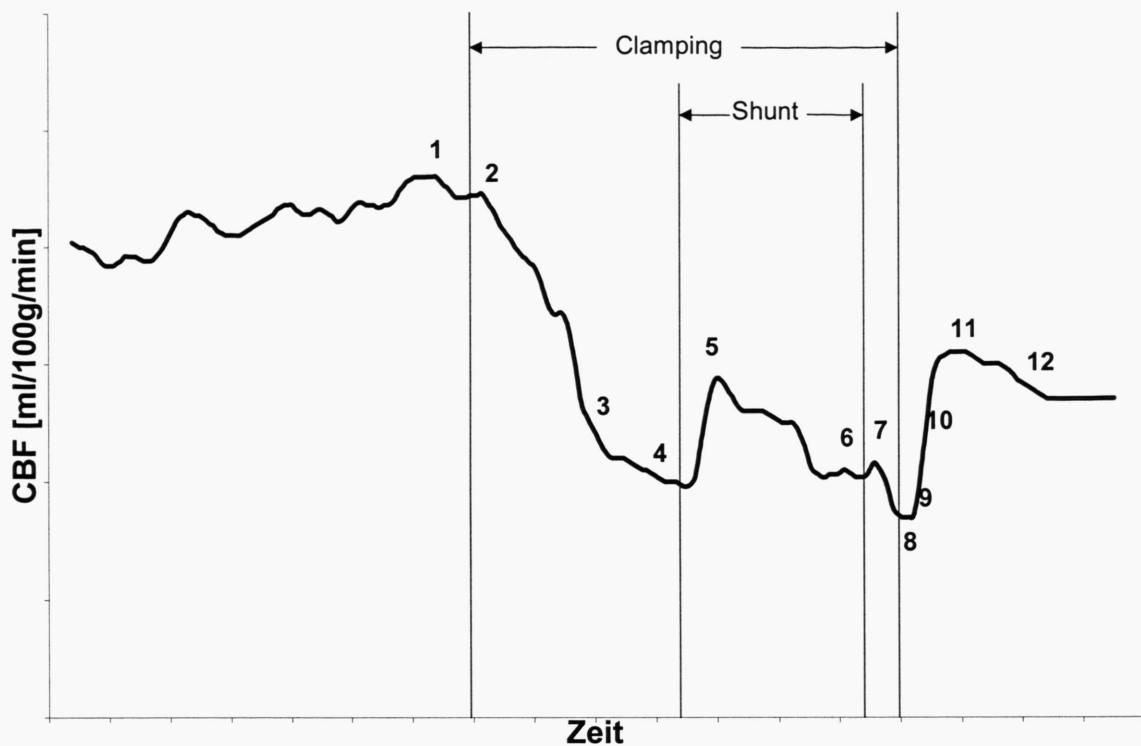


Abb.3-1: Schematische Darstellung der intraoperativen Messzeitpunkte im Zusammenhang mit den zu erwartenden Veränderungen der Hirndurchblutung. Erläuterungen zu den Zahlen siehe oben.

Monitoring der zerebralen Hämodynamik

Carotisstumpfdruck

Theoretische Grundlagen:

Der Stumpfdruck in der Art. carotis interna ist der Druck, der nach Abklemmen der Art. carotis communis und der Art. carotis externa im distalen Gefäßstumpf gemessen wird. Dieser Druck repräsentiert sozusagen die Funktionstüchtigkeit des Circulus arteriosus Willisii, über den die Kollateralisierung über die kontralaterale Art. carotis und das vertebrobasiläre Gefäßsystem erfolgt. Entscheidend für die Aufrechterhaltung einer adäquaten Hirndurchblutung ist der zerebrale Perfusionsdruck, der sich nach folgender Formel errechnet:

$$\text{CPP} = \text{MAP} - \text{ICP}$$

CPP (Cerebral perfusion pressure) = zerebraler Perfusionsdruck

MAP (Mean arterial pressure) = Mittlerer arterieller Blutdruck

ICP (Intracranial pressure) = intrakranieller Druck

Unter der gegebenen Voraussetzung normaler ICP-Werte besteht eine Korrelation zwischen Carotisstumpfdruck und dem CPP.

Praktische Durchführung

Die Messung des Carotisstumpfdruckes erfolgte durch Einbringen einer Kanüle in den distalen Stumpf der Art. carotis interna durch den Operateur. Wie bereits erwähnt, wurde als Nullpunkt-Referenzniveau die Bifurkation der Art. carotis communis gewählt. Nach erfolgreichem Nullabgleich des Transducersystems wurde der Druck über ca. 30s aufgezeichnet. Der Druck wurde notiert, wenn sich über mindestens 15s keine signifikanten Veränderungen zeigten. Als Carotisstumpfdruck wurde der jeweilige Mittelwert notiert. Die Messung erfolgte in der Regel 10-20min nach Abklemmen der ACI. Bei Patienten mit zerebraler Ischämie wurde unmittelbar zu diesem Zeitpunkt gemessen.

Datenauswertung:

Zur Datenauswertung wurden die Absolutwerte des jeweiligen Mitteldruckes herangezogen.

Transkraniale Dopplersonographie (TCD)

Theoretische Grundlagen:

Mit dieser Methode wird die Blutflußgeschwindigkeit in den basalen intrakraniellen Arterien registriert. Das Verfahren beruht auf dem sog. Dopplereffekt. Darunter versteht man die Verschiebung („= Dopplershift“ oder Doppelfrequenz) der registrierten Schallfrequenz, die bei Änderungen des Abstandes zwischen Schallquelle bzw. -reflektor und dem Empfänger auftritt. Die Erythrozyten in der Blutbahn wirken dabei als Reflektoren.

Die Transkraniale Dopplersonographie liefert Echtzeitinformationen über die Blutflußgeschwindigkeit des jeweiligen Gefäßes und stellt im Rahmen des zerebralen Monitorings eine nichtinvasive Methode zur indirekten Bestimmung von Veränderungen der Hirndurchblutung (CBF) dar. Wichtig ist, dass die TCD keine quantitativen Daten über die Hirndurchblutung liefert, sondern lediglich unter konstantem Einschallwinkel und unverändertem Gefäßquerschnitt (A) sich direkt proportional zur CBF verhält. Dabei gilt folgender Zusammenhang:

$$CBF = CBFV \times A$$

CBFV =zerebrale Blutflußgeschwindigkeit (**Cerebral Blood Flow Velocity**)

Die Studien von Bishop et al.³⁸ und Kirkham et al.³⁹ lassen vermuten, dass der Durchmesser der A. cerebri media (ACM) trotz Veränderungen des arteriellen CO₂-Partialdrucks, des arteriellen Blutdrucks, durch Anästhetika oder durch vasoaktive Substanzen konstant bleibt. Das heißt, relative Veränderungen der Hirndurchblutung schlagen sich bei gleichbleibendem Einschallwinkel und Eindringtiefe in direkt proportionalen Änderungen der zerebralen Blutflussgeschwindigkeit nieder.

Um die Schädelkalotte zu durchdringen, ist bei der TCD eine vergleichsweise niedrige Schallfrequenz von 2 MHz erforderlich. Für die dopplersonographische Überwachung während Operationen an der Art. carotis empfiehlt sich die Messung der Blutflussgeschwindigkeit in der Art. cerebri media, da diese die direkte Fortsetzung der Art. carotis interna repräsentiert und zudem nicht kollateralisiert ist. Hierzu muss der Schallkopf über dem ipsilateralen Os temporale platziert und eine Stelle gefunden werden, die so dünn ist, dass sie der Dopplerschall mit ausreichender Intensität

durchdringen kann. Die Suche dieses sogenannten Schallfensters ist insbesondere bei alten Patienten häufig mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden. In ca. 8-12% der Fälle wird keine ausreichende Signalqualität erreicht.^{34; 40-42}

Praktische Durchführung:

Um unnötige Verzögerungen des Operationsbetriebes zu vermeiden, wurde bei allen Patienten bereits am Vortag der Operation ein geeignetes Schallfenster aufgesucht und die Hautstelle markiert. Zum Auffinden der Art. cerebri media wurde zunächst die Aufzweigung der Art. carotis interna in die Art. cerebri anterior und die Art. cerebri media aufgesucht und anschließend die Eindringtiefe soweit verringert, bis die Blutflussgeschwindigkeit in der ACM ihren Maximalwert erreichte und idealerweise nur noch das Signal der ACM zur Darstellung kam. Unmittelbar präoperativ wurde die Sonde erneut platziert und nach Erreichen der bestmöglichen Signalqualität mit einem elastischen Band an dieser Stelle fixiert. Dadurch konnte während der gesamten OP bei unveränderter Eindringtiefe ein konstanter Schallwinkel eingehalten werden.

Datenauswertung:

Zur Auswertung der Daten wurde die maximale prozentuale Reduktion der Blutflussgeschwindigkeit (CBFV_{red}) während Clamping der Art. carotis interna nach folgender Formel berechnet:

$$CBFV_{red} = \frac{CBFV_{pre} - CBFV_{min}}{CBFV_{pre}} \times 100$$

CBFV_{pre} = Blutflussgeschwindigkeit vor Clamping

Weiterhin wurde die minimale Blutflussgeschwindigkeit (CBFV_{min}) jedes Patienten während Clamping ermittelt.

Monitoring des zerebralen Metabolismus

Zerebrale Oximetrie mittels Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Die zerebrale Oximetrie ist ein nichtinvasives Verfahren zur kontinuierlichen Überwachung der Sauerstoffsättigung in den Blutgefäßen des Cortex. Das Messprinzip beruht darauf, dass sich die Absorptionsmaxima von Oxy- und Desoxyhämoglobin im nahen Infrarotspektrum unterscheiden und auf diese Weise die Sauerstoffsättigung des Hämoglobins gemessen werden kann. Die Blutgefäße enthalten etwa 600-1000mg Hämoglobin/100g Hirngewebe. Das gesamte Blutvolumen des Gehirns verteilt sich dabei auf ca. 75% venöses Blut, 20% arterielles Blut und 5% kapilläres Blut.⁴³

Die Sonde besteht aus einem Transmitter und zwei Sensoren im Abstand von 30 und 40mm. Der Transmitter generiert Nahinfrarotstrahlung im Wellenlängenbereich zwischen 650 und 1100nm, der eine maximale Penetration des menschlichen Gewebes ermöglicht. Das Licht wird vom Gewebe in Form einer parabolischen Kurve reflektiert, wodurch der Sensor mit kürzerem Abstand von der Lichtquelle die O₂-Sättigung des oberflächlichen, der weiter entfernte Sensor die des oberflächlichen und des tiefen Gewebes misst. Ein Sensorabstand von 40mm erlaubt eine Penetration von ca. 25mm, während der 30mm entfernte Sensor lediglich Reflexionen aus dem Skalp und der Schädelkalotte empfängt. Im Oximeter werden beide Werte voneinander subtrahiert. Der daraus resultierende Wert entspricht dann der Sauerstoffsättigung des Blutes im oberflächlichen Kortexbereich. Da etwa 75% des intrazerebralen Blutes venösen Ursprungs sind, repräsentieren die gemessenen Werte überwiegend die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung.

Praktische Durchführung:

Die Sonde wurde präoperativ über dem Stromgebiet der ipsilateralen A. cerebri media zwischen dem Oberrand des Musculus temporalis und dem Sinus sagittalis superior platziert.

Um eine optimale Haftung der Klebesonde auf der Galea zu erreichen wurde die entsprechende Haarregion rasiert und die Kopfhaut sorgfältig entfettet. Die Aufzeichnung der Messwerte erfolgte kontinuierlich über die gesamte OP-Dauer, wobei die Werte über 10s gemittelt wurden.

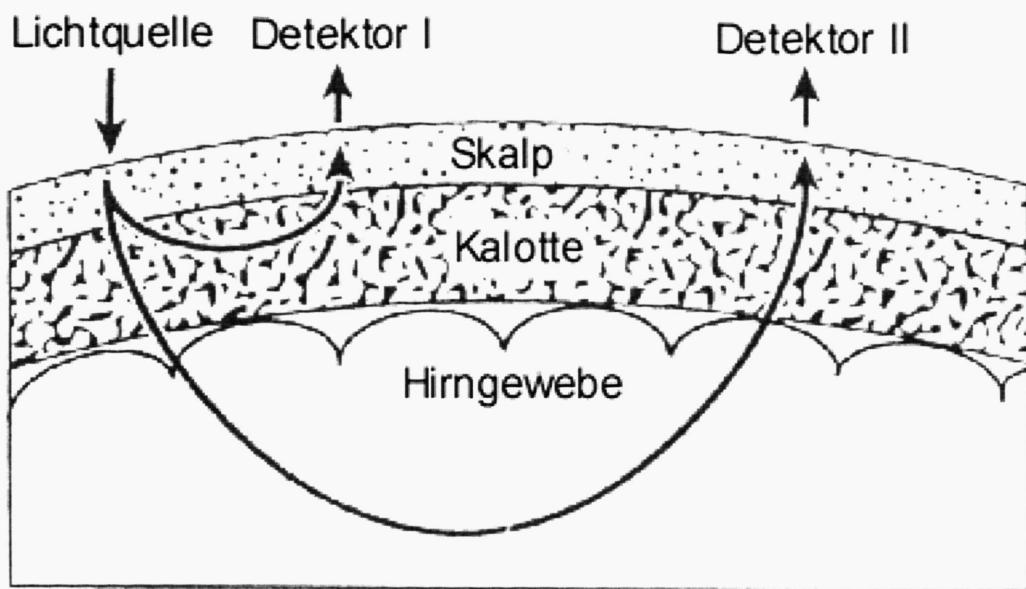


Abbildung 2-2: Schematische Darstellung des Messprinzips der transkraniellen Nahinfrarot-Spektroskopie (NIRS)

Datenauswertung:

Zur Auswertung wurde zum einen der Minimalwert der rSO_2 während Clamping ermittelt ($rSO_2 \text{ min}$), und zum anderen die relative Veränderung ($rSO_2 \text{ red}$) während Clamping nach folgender Formel berechnet:

$$rSO_2 \text{ red} = \frac{rSO_2 \text{ Pre} - rSO_2 \text{ min}}{rSO_2 \text{ Pre}}$$

wobei $rSO_2 \text{ Pre}$ die Sauerstoffsättigung vor Clamping darstellt.

Monitoring des zerebralen Sauerstoff- und Substratmetabolismus im Bulbus venae jugularis:

Theoretische Grundlagen:

Nahezu der komplette Energiebedarf des Gehirns entstammt der aeroben Glykolyse. Da es im Gehirn nur minimale Sauerstoffvorräte gibt, kommt es zu einem raschen Ausgleich der Sauerstoffkonzentration zwischen Blut und Gewebe. Der zerebrale Sauerstoffbedarf des Gehirns ($CMRO_2$) berechnet sich nach dem Fick'schen Prinzip

aus dem Produkt der Hirndurchblutung (CBF) und der arteriovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz (avDO₂):

$$\text{CMRO}_2 = \text{CBF} \times \text{avDO}_2$$

wobei sich die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz nach folgender Formel berechnet:

$$\text{avDO}_2 [\text{ml/L Blut}] = \text{CaO}_2 - \text{CjO}_2$$

$$\text{CaO}_2 [\text{ml O}_2/\text{L Blut}] = ([\text{Hb}] \times 1,34 \times \text{SaO}_2) + 0,0031 \times \text{PaO}_2$$

$$\text{CvO}_2 [\text{ml O}_2/\text{L Blut}] = ([\text{Hb}] \times 1,34 \times \text{SjO}_2) + 0,0031 \times \text{PvO}_2$$

Sind die SaO₂, die Position der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und die Hämoglobinkonzentration [Hb] konstant, ist der Quotient aus CBF / CMRO₂ proportional zur Sauerstoffsättigung des Hämoglobins im Bulbus venae jugularis, der nahezu ausschließlich zerebrovenöses Blut enthält.⁴⁴

Folgende Werte gelten derzeit als Normalwerte:

$$\text{avDO}_2 = 6,3 \pm 1,2 \text{ ml O}_2 /100\text{ml Blut}$$

$$\text{SjO}_2 = 55\% - 75\%$$

Der Normwert des Sauerstoffpartialdrucks im zerebrovenösen Blut (PvO₂) beträgt 30-40mmHg. Unter Standardbedingungen entspricht dies einer O₂-Sättigung des Hämoglobins von 55%-70%, welche sich auf den steilen Teil der Sauerstoffbindungskurve projiziert. Deshalb resultieren kleine Änderungen des PvO₂ in deutlichen Abweichungen der SjO₂. Somit ist die SjO₂ ein empfindlicher Parameter bezüglich der O₂-Extraktion im Gehirn.

Bei einem Abfall des CBF, z.B. bei zerebraler Ischämie, wird das Gehirn mehr Sauerstoff aus dem Blut extrahieren. Eine SjO₂ < 54 % bzw. eine avDO₂ > 7,5 mlO₂ /100ml Blut signalisieren eine im Verhältnis zum Bedarf relative zerebrale Hypoperfusion.

Eine weitere Option des zerebrovenösen Monitorings ist die Bestimmung der arteriozerebrovenösen Laktatdifferenz (avDL). Bei ausreichendem Sauerstoffangebot wird Glukose im Zytoplasma der Zelle zu Pyruvat verstoffwechselt, welches zu Acetyl-CoA umgewandelt und als solches in den Citratzyklus eingeschleust wird. Die dabei entstehenden Reduktionsäquivalente (NAD⁺ und NADP⁺) werden über die Atmungskette wieder regeneriert und stehen so für weitere Stoffwechselvorgänge zu Verfügung. Kommt es zu einem zellulären Sauerstoffmangel, wird zur Rückgewinnung der Reduktionsäquivalente die anaerobe Glykolyse stimuliert und Pyruvat zu Laktat reduziert. Auf diese Weise kommt es zu einer Akkumulation von Laktat im Zytoplasma.

Unter der Voraussetzung, dass Laktat die Zellmembran und die Blut-Hirn Schranke überwinden kann, kommt es in der Folge auch zu einer Anreicherung von Laktat im Liquor und im zerebrovenösen Blut.

Diese Akkumulation von Laktat kann in Form einer erhöhten avDL gemessen werden. Um etwaige Unklarheiten bei der Beurteilung der arteriovenösen Laktatdifferenzen im Zusammenhang mit „größer“ und „kleiner“ zu vermeiden, wird zur Berechnung derselben die arterielle von der zerebrovenösen Laktatkonzentration subtrahiert.:

$$\text{avDL} = [\text{zerebrovenöses Laktat}] - [\text{arterielles Laktat}]$$

Eine mögliche Fehlerquelle des zerebrovenösen Monitorings ergibt sich bei einer Laktatakkumulation im arteriellen Blut, wodurch die gemessene arterio-zerebrovenöse Differenz die tatsächliche Laktatproduktion des Gehirns potentiell unterschätzt. Um diesen Fehler zu umgehen, wurde in der vorliegenden Studie ergänzend eine modifizierte avDL berechnet. Dabei wird von der aktuellen zerebrovenösen Laktatkonzentration die arterielle Laktatkonzentration vor Abklemmen der ACI subtrahiert:

$$\text{mavDL} = [\text{zerebrovenöses Laktat}]_{\text{aktuell}} - [\text{arterielles Laktat}]_{\text{Preclamping}}$$

Praktische Durchführung:

Nach Darstellung der V. jugularis interna wurde durch den Operateur ein 18G Katheter (LeaderCath, Fa. Vygon Aachen, BRD) unter Sicht in die Vena jugularis interna eingeführt und im Bulbus venae jugularis platziert. Zur Bestimmung von zerebrovenösen Differenzen wurden die korrespondierenden Proben simultan aus dem Bulbus venae jugularis und der Art. radialis abgenommen. Die Analyse aller Blutproben erfolgte in vitro. Die Blutgasanalyse wurde unmittelbar nach Entnahme der Probe mit einem Radiometer 520 Blutgasanalysator (Fa. Radiometer, Kopenhagen, Dänemark) durchgeführt. Da der Einfluss des Sauerstoffpartialdrucks in der Umgebungsluft die Sauerstoffsättigungswerte im venösen Blut deutlich stärker beeinflusst als im arteriellen Blut, wurden bei sämtlichen Probenpaaren die venösen zuerst analysiert.

Die Laktatbestimmung erfolgte unmittelbar postoperativ mit einem enzymatischen Verfahren im Zentrallabor der Klinik. (Beckman CX 7 Analyzer, Beckman Instruments

Inc. Fullerton, CA, U.S.A.). Dabei wird Laktat durch die Laktatdehydrogenase (LDH) in Gegenwart von NAD im optischen Test zu Pyruvat umgesetzt, Messgröße ist NADH₂.

Datenauswertung:

Zur Auswertung der Daten wurden folgende Werte berechnet:

- die minimale SjO₂ während Clamping (SjO₂ Clp)
- die maximale avDO₂ während Clamping (avDO₂ Clp)
- die maximale avDL während Clamping (avDL_{clp}) und während der gesamten Untersuchung (avDL_{max})
- die maximale mavDL während Clamping (mavDL_{clp}) und während der gesamten Untersuchung (mavDL_{max})

Monitoring der zerebralen Funktion

Somatosensorisch evozierte Potentiale:

Theoretische Grundlagen

Die kontinuierliche Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP) ist ein elektrophysiologisches Verfahren zur Überwachung der zerebralen Funktion. Dazu wird dem Patienten eine Reizstromelektrode am kontralateralen Unterarm angelegt und der N. medianus stimuliert. Die neuronale Antwort wird dann über dem ipsilateralen Gyrus postcentralis abgeleitet. Die evozierten Potentiale treten also über den N. medianus in die ipsilaterale Säule des Rückenmarks ein, steigen dort bis zum Nucleus cuneatus auf, wo sie nach Umschaltung und Kreuzung auf die Gegenseite im kontralateralen Lemniscus medialis zum venteroposterolateralen Kern des Thalamus aufsteigen. Dort werden sie erneut umgeschaltet und projizieren sich schließlich auf die entsprechende Region des Gyrus postcentralis.

Die erste kortikale Reizantwort wird als N20-Amplitude bezeichnet. Fällt die Hirndurchblutung auf kritische Werte ab, so nimmt die Höhe dieser Amplitude ab. Ein Abfall auf mehr als 30% vom Ausgangswert wird in der Regel als Zeichen einer zerebralen Ischämie gesehen.

Praktische Durchführung:

Präoperativ wurde den Patienten eine bipolare Oberflächenelektrode am kontralateralen Handgelenk über dem N. medianus platziert. Die Anordnung der Ableiteelektroden am Kopf erfolgte in Anlehnung an das internationale 10 - 20 - System. Dabei wird ein maximales primäres evoziertes Potential über der Handregion der ipsilateralen sensiblen Rinde, die etwa 7-8 cm lateral der Mittellinie und 2-3 cm hinter der Scheitelohrlinie [zwischen den Punkten C3 und P3 (C'3) bzw. C4 und P4 (C'4)] gelegen ist, gefunden. Um eine gute Ausprägung des SSEP und eine geringe Artefakteinstreuung zu erhalten, wurde die Referenzelektrode frontomedian platziert. Ein weiterer Vorteil der frontalen Referenz ist zudem die Elimination subkortikaler Potentiale, so dass ein klarer Abgang der primären kortikalen Negativität (N20) resultiert. Der Ausgangswert der N20-Amplitude wurde nach Narkoseeinleitung und vor OP-Beginn notiert und als 100% festgesetzt. Intraoperative Veränderungen wurde dann in Relation zum Ausgangswert ausgedrückt.

Retrospektive Patientenbefragung:

6 Monate nach Abschluss der Studie wurden alle Patienten angeschrieben und anhand eines anonymisierten Fragebogens retrospektiv zur Operation und zum jeweiligen Narkoseverfahren wie folgt befragt:

- Sie erhielten eine Teilnarkose/Vollnarkose während der Operation. Waren Sie damit zufrieden?
- Würden Sie sich bei einer erneuten Operation wieder mit diesem Anästhesieverfahren operieren lassen?
- Hatten Sie nach der Operation Schmerzen? Wenn Ja, schätzen Sie bitte die Schmerzen auf einer Skala zwischen 1 und 10 ein. Wobei 1 kaum wahrnehmbare Schmerzen und 10 die stärksten vorstellbaren Schmerzen bedeutet.
- Mussten Sie nach der Operation erbrechen oder waren Sie von Übelkeit geplagt?

Patienten mit Regionalanästhesie wurden zusätzlich gefragt:

- Empfanden Sie die Situation während der Operation als unangenehm ?

Datenauswertung und statistische Methoden:

Alle Daten wurden mittels der Kolmogoroff-Smirnoff-Modifikation des Liliefors Test auf Normalverteilung getestet.

Demographische Daten

Die Auswertung der demographischen Daten erfolgte mittels Chi-Quadrat-Test und Mann-Whitney-U-Test.

Klinische Evaluation der verschiedenen Monitoringverfahren

Die Evaluation erfolgte ausschließlich bei Patienten, die in Regionalanästhesie operiert wurden. Dabei wurde, wie bereits erwähnt, die kritische Ischämieschwelle anhand des klinisch neurologischen Befundes definiert. Die Bewertung der einzelnen Verfahren erfolgte graphisch mittels ROC (receiver operating characteristic)-Analyse. Bei einem quantitativen diagnostischen Test hängen Sensitivität (Anteil der korrekt klassifizierten Kranken) und Spezifität (Anteil der korrekt klassifizierten Gesunden) von der Wahl des Schwellenwertes ab. Durchläuft der Schwellenwert den gesamten Bereich möglicher Testwerte, und wird jeweils Sensitivität gegen 1-Spezifität aufgetragen, so entsteht die sogenannte ROC-Kurve. Die ROC-Kurve ist eine Visualisierung der diagnostischen Trennschärfe des Tests über den gesamten Testwert-Bereich. Die Fläche unter der Kurve stellt ein quantitatives Maß für die Trennschärfe eines Verfahrens dar. Dabei entspricht der Wert 1,0 der optimalen und 0,5 der schlechtesten Trennschärfe (entsprechend einer Randomisierung). Zusätzlich wird mit einem nichtparametrischen Test berechnet, ob sich die Fläche unter der Kurve signifikant von 0,5 unterscheidet (CI 95%).

Zur Validierung des jeweiligen Monitoringverfahrens wurden zwei spezifische Schwellenwerte ermittelt. Der erste Schwellenwert entspricht dem Wert, bei dem das Verfahren gerade noch eine 100%ige Sensitivität bei größtmöglicher Spezifität besitzt. Der zweite Schwellenwert wurde so gewählt, dass das Verfahren eine möglichst große Sensitivität bei 100%iger Spezifität besitzt.

In einem zweiten Schritt wurde die Kombination mehrerer Verfahren getestet. Da eine ROC-Analyse hierfür nicht möglich ist, wurden die Daten anhand eines Streudiagramms dargestellt und Sensitivität und Spezifität wiederum für die beiden oben definierten Schwellenwerte berechnet.

Vergleich Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie

Die korrespondierenden perioperativen Patientendaten beider Anästhesieverfahren wurden zu folgenden Zeitpunkten miteinander verglichen:

- Intraoperative Phase zu den oben genannten Zeitpunkten
- Frühe postoperative Phase (0-2h postoperativ) im Aufwachraum
- Späte postoperative Phase (3-20h postoperativ), nach Verlegung aus dem Aufwachraum bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages.

Die graphische Darstellung des intraoperativen Neuromonitorings erfolgte anhand von Boxplots. Die Linie innerhalb der Box entspricht dem Medianwert, die Höhe der Box repräsentiert 50% aller Werte. Unterer und oberer Rand der Box beschreiben demnach die 25%- und 75%-Perzentile. Die Balken oberhalb und unterhalb der Box repräsentieren den jeweiligen Minimal- und Maximalwert unter Ausschluss der sogenannten Ausreißer und Extremwerte. Ausreißer sind Werte, die sich mehr als 1,5 Boxenlängen, Extremwerte sind solche, die mehr als 3 Boxlängen vom oberen bzw. unteren Rand der Box entfernt liegen. Ausreißer und Extremwerte wurden in der Graphik gesondert dargestellt. Für die jeweiligen Monitoringverfahren wurden zum Vergleich 3 Werte berechnet. Im einzelnen sind dies für die Transkraniale Dopplersonographie die Blutflussgeschwindigkeit vor Clamping, der niedrigste Wert während Clamping und der höchste Wert während der Reperfusionsphase. Gleiches gilt für die Nahinfrarot-Spektroskopie und die zerebrovenöse Oxymetrie. Hinsichtlich der Werte für die avDL und mavDL wurden sowohl während Clamping als auch in der Reperfusion die Maximalwerte verwendet, um ein „Ausschwemmen“ von Laktat nach Freigabe der Strombahn zu erfassen. Bei den SSEP wurden relative Veränderungen der N20-Amplitude im Verhältnis zum Ausgangswert bestimmt.

1
en ?

Auch diese Daten wurden mit Hilfe der Kolmogoroff-Smirnoff-Modifikation des Lilliefor's-Tests auf Normalverteilung überprüft. Da diese Normalverteilung bei vielen Daten fehlte, wurden zur statistischen Auswertung nichtparametrische Verfahren verwendet. Unverbundene Stichproben wurden mittels Mann Whitney-U-Test, verbundene Stichproben mittels Wilcoxon-Test analysiert.

Ergebnisse

Klinische Evaluation der verschiedenen Monitoringverfahren

Insgesamt wurden 48 Patienten mit Regionalanästhesie in die Studie eingeschlossen, wovon 12 Patienten (25%) als Folge einer intraoperativen zerebralen Ischämie einen pathologischen neurologischen Befund zeigten (Tabelle 3-1).

Pat.Nr	Neurologischer Befund
5	Kontralaterale Hemiparese der Hand
15	Unruhe; Desorientiertheit
27	Dysarthrie, Desorientiertheit
59	Somnolenz
64	Somnolenz
70	Dysarthrie, Somnolenz
76	Bewusstlosigkeit
77	Bewusstlosigkeit
86	Bewusstlosigkeit
95	Dysarthrie
97	Bewusstlosigkeit
105	Dysarthrie

Tabelle 3-1: Neurologischer Befund bei zerebraler Ischämie

Die ROC-Kurven der einzelnen Monitoringverfahren sind in Abbildung 3-1 dargestellt. Als quantitatives Maß ist die Fläche (A) unter der Kurve mit korrespondierendem Standardfehler (SF) angegeben. Der p-Wert entspricht dem Signifikanzniveau bei einem Konfidenzintervall von 95%. In Tabelle 3-2 sind die korrespondierenden Schwellenwerte für 100% Sensitivität (jede Ischämie wird erkannt) und 100% Spezifität (kein Patient wird irrtümlich als ischämisch eingestuft) für die einzelnen Monitoringverfahren dargestellt.

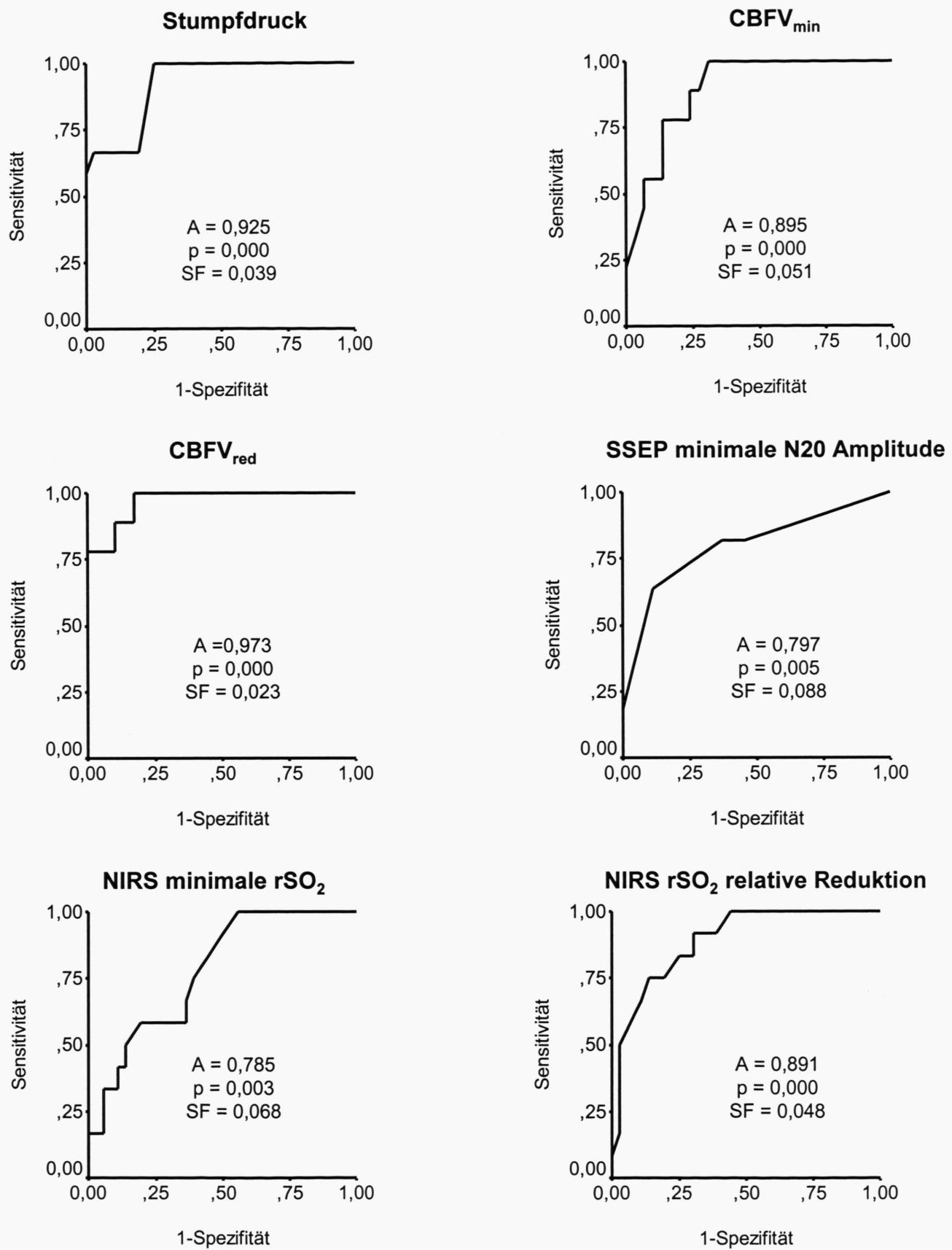


Abbildung 3-1: ROC-Analyse der Neuromonitoringverfahren. A = Fläche unter der Kurve als quantitatives Maß der Trennschärfe des Verfahrens, SF= Standardfehler, p = Signifikanzniveau bei 95% Konfidenzintervall

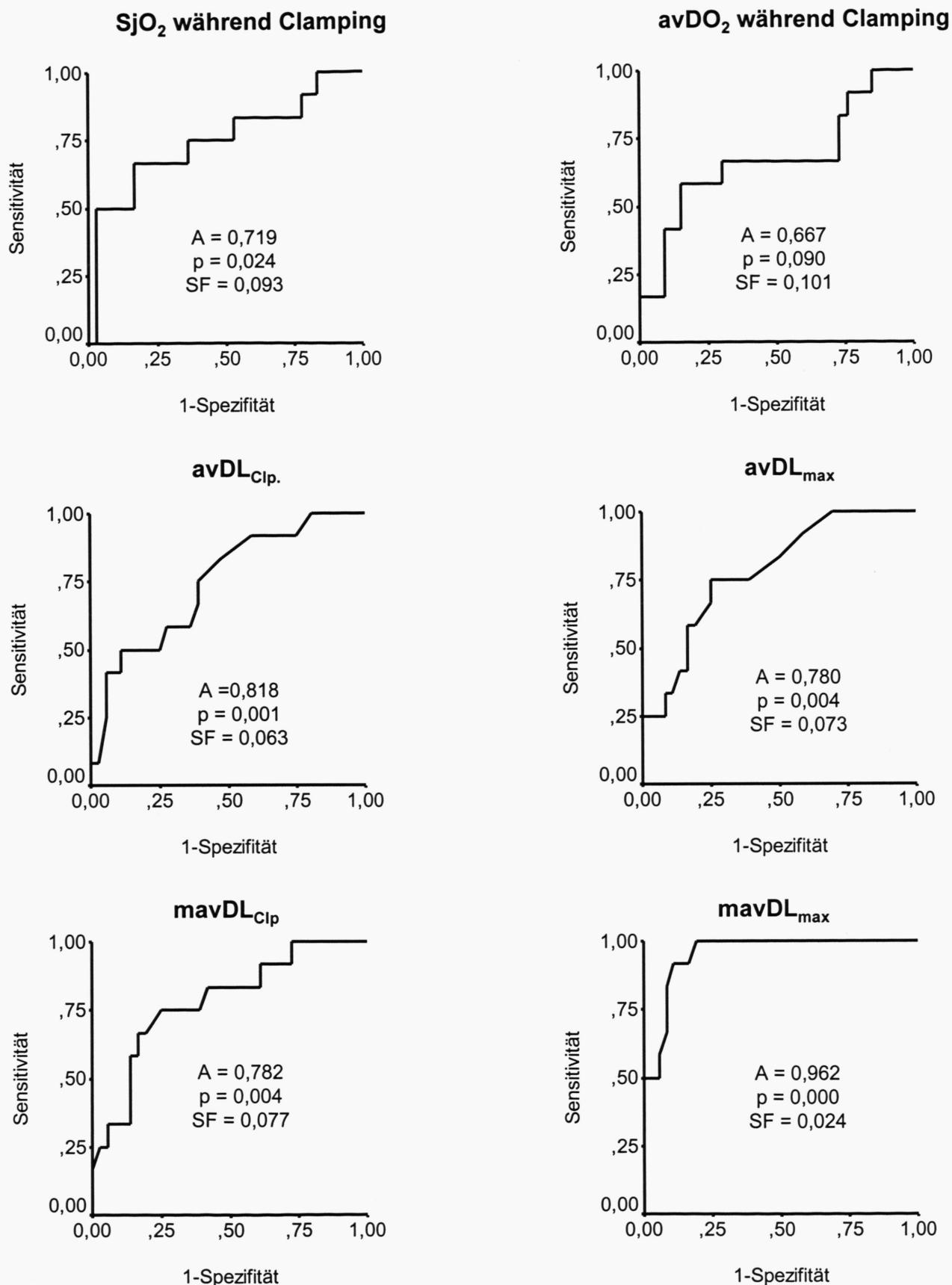


Abbildung 3-1 Fortsetzung : ROC-Analyse der Neuromonitoringverfahren. A = Fläche unter der Kurve als quantitatives Maß der Trennschärfe des Verfahrens, SF= Standardfehler, p = Signifikanzniveau bei 95% Konfidenzintervall

Neuromonitoring	Fallzahl n	davon Neurologie	100% Sensitivität			100% Spezifität		
			Schwellenwert	Spezifität		Schwellenwert	Sensitivität	
			in %	n		in %	n	
Stumpfdruck	48	12	40mmHg	75%	9	33mmHg	58%	5
TCD								
CBFV _{min}	38	9	25cm/s	69%	9	6cm/s	22%	7
CBFV _{red}	38	9	49%	86%	4	70%	78%	2
SSEP N20 Amplitude	46	11	100%	0%	35	<30%	18%	9
NIRS								
rSO ₂ min	48	12	59%	47%	19	41%	17%	10
rSO ₂ red	48	12	13%	64%	13	34%	8%	11
Zerebrovenöses Monitoring								
SjO ₂ min	48	12	72%	17%	30	nicht möglich	nicht möglich	
AjDO ₂ max	45	12	4,7ml	15%	28	8,5ml	17%	10
avDL _{Clp}	48	12	0,10mmol/L	50%	18	0,37mmol/L	25%	9
avDL _{max}	48	12	0,10mmol/L	36%	25	0,37mmol/L	25%	9
mavDL _{Clp}	48	12	0,17mmol/L	58%	15	0,45mmol/L	42%	7
mavDL _{max}	48	12	0,30mmol/L	81%	7	0,58mmol/L	50%	6
Kombinationen								
CBFV _{red} – rSO ₂ red	38	9	49%-13%	90%	3	60%-18%	78%	2
Stumpfdruck – rSO ₂ red	48	12	40mmHg – 13%	86%	5	33mmHg – 13%	58%	5
Stumpfdruck – SSEP	46	11	40mmHg – 100%	74%	9	33mmHg – 100%	64%	4
CBFV _{red} – SSEP	38	8	60% - 100%	86%	4	70% - 100%	88%	1
mavDL – CBFV _{red}	38	9	0,21mmol/L – 49%	97%	1	60%-0,21mmol/L	89%	1

Tabelle 3-2: Trennschärfe der Neuromonitoringverfahren mit korrespondierenden Schwellenwerten für 100% Sensitivität und 100% Spezifität. n bei Spezifität entspricht der Zahl der Patienten, die bei dem gewählten Schwellenwert irrtümlich als ischämisch klassifiziert worden wären. n bei Sensitivität entspricht der Zahl der Patienten bei denen bei diesem Schwellenwert eine Ischämie übersehen worden wäre.

Monitoring der zerebralen Hämodynamik

Carotis-Stumpfdruckmessung:

Die Stumpfdruckmessung zeigt bei einem Schwellenwert von 40mmHg eine Sensitivität von 100% bei einer Spezifität von 75%. Damit wäre bei 9 von 36 Patienten ohne zerebrale Ischämie ein intraluminaler Shunt angelegt worden. Um diese falschen Shuntindikationen zu vermeiden, wäre ein Schwellenwert von 33mmHg erforderlich, bei dem jedoch 5 Patienten mit zerebraler Ischämie übersehen worden wären.

Transkranielle Dopplersonographie (TCD)

Die kontinuierliche Transkranielle Dopplersonographie war lediglich bei 38 der 48 Patienten suffizient möglich. Zehn Patienten wurden ausgeschlossen, da entweder kein Schallfenster auffindbar war, die schlechte Signalqualität die Validität der Messung in Frage stellte, oder die Sonde intraoperativ dislozierte und somit kein konstanter Einschallwinkel mehr garantiert werden konnte. Von den untersuchten Patienten zeigten 9 (24%) intraoperativ einen auffälligen neurologischen Befund.

Der Vergleich der Kurven für die minimale Flussgeschwindigkeit ($CBFV_{min}$) und die maximale relative Flussreduktion ($CBFV_{red}$) zeigt, dass relative Veränderungen der Flussgeschwindigkeit eine wesentlich bessere Trennschärfe aufweisen als die Absolutwerte. Im Gegensatz zur minimalen Flussgeschwindigkeit, bei der bei 9 von 29 Patienten mit ausreichender zerebraler Perfusion ein Shunt angelegt worden wäre, kann diese Fehlindikation durch Betrachtung relativer Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit auf 4 reduziert werden. Eine Grauzone ergibt sich zwischen 50%iger und 70%iger Flussreduktion. In diesem Bereich ist das Vorliegen einer Ischämie fraglich. Dennoch besitzt die Registrierung relativer Veränderungen der Flussgeschwindigkeit bei guter Signalqualität die höchste Trennschärfe aller untersuchten Verfahren.

Monitoring der zerebralen Funktion

Somatosensorisch evozierte Potentiale (SSEP)

Bei zwei Patienten war eine Ableitung der evozierten Potentiale nicht möglich: Ein Patient hatte eine Medianusläsion am kontralateralen Handgelenk und bei einem zweiten Patienten trat intraoperativ eine technischer Defekt auf. Somit wurden 46

Patienten in die Auswertung eingeschlossen, wovon 11 intraoperativ einen pathologischen neurologischen Befund zeigten. Bei zwei dieser Patienten kam es zu keiner Veränderung der N20-Amplitude. Die ROC-Kurve zeigte demnach bei 100%iger Sensitivität eine Spezifität von 0%. Sollen alle ischämischen Patienten richtig erkannt werden, so ergibt sich ein kritischer Schwellenwert von 100% der Ausgangsamplitude. Bei 100% Spezifität (N20-Amplitude <30%) beträgt die korrespondierende Sensitivität lediglich 18%. Tabelle 3-3 zeigt die Ergebnisse im einzelnen:

N20-Amplitude [%]	ohne Ischämie	Ischämie	gesamt
0 – 29%		2	2
30%	4	5	9
50%	9	2	11
51-99%	3		3
100%	19	2	21

Tabelle 3-3: N20-Amplitude während Clamping (in % der Ausgangsamplitude) bei Patienten mit und ohne pathologischem neurologischem Befund (= Ischämie).

Monitoring des zerebralen Metabolismus

Transkranielle Nah-Infrarot Spektroskopie (NIRS)

Die Nahinfrarotspektroskopie war bei allen Patienten mit optimaler Signalqualität möglich (SQI=10).

Die Abbildung 3-1 zeigt die ROC Analysen für die Minimalwerte während Clamping und die relativen Veränderungen der regionalen Sauerstoffsättigung im Vergleich zum Ausgangswert vor Clamping in den Blutgefäßen des Kortex (rSO₂). Die Be- trachtung der Minimalwerte zeigt, dass die Schwellenwerte für 100% Sensitivität und 100% Spezifität um 18% voneinander abwichen. Dies bedeutet, dass sich bei Be- trachtung der Absolutwerte eine erhebliche Grauzone ergibt. Eine wesentlich bes- sere Trennschärfe liefern dagegen die relativen Veränderungen der rSO₂. Jedoch ergab sich auch hier ein weiter Überschneidungsbereich zwischen 13% und 23%, in dem die Diagnose „zerebrale Ischämie“ nicht eindeutig zu stellen ist. Ein Patient zeigte einen relativen Abfall der rSO₂ um 34% ohne klinische Zeichen einer zerebra-

len Ischämie. Dies stellt den zweithöchsten Wert aller untersuchten Patienten dar. Somit ergibt sich bei 100% Spezifität lediglich eine Sensitivität von 8%.

Zerebrovenöses Monitoring:

Das zerebrovenöse Monitoring war bei allen 48 Patienten möglich. Lediglich bei 3 Patienten war eine Bestimmung der Hämoglobinkonzentration aus technischen Gründen nicht möglich, deshalb konnte die $AJD\text{O}_2$ nur für 45 Patienten berechnet werden.

Monitoring der zerebrovenösen Sauerstoffsättigung ($Sj\text{O}_2$)

Die niedrigsten Trennschärfen aller Monitoringverfahren ergaben sich für die $Sj\text{O}_2$ und die arteriovenöse Sauerstoffgehaltsdifferenz ($av\text{DO}_2$). Da kein signifikanter Unterschied der Hämoglobinkonzentrationen zwischen Patienten mit und ohne Ischämie bestand, stellt die $av\text{DO}_2$ lediglich eine Funktion der $Sj\text{O}_2$ dar. Um die weite Streubreite der Werte zu verdeutlichen, ist die Verteilung der minimalen zerebrovenösen O_2 -Sättigungswerte auf die beiden Gruppen in Tabelle 3-4 während Clamping kategorisch dargestellt.

minimale $Sj\text{O}_2$	ohne Ischämie	Ischämie	Gesamt
45-50%	2	5	7
51-55%	6	3	9
56-60%	11	1	12
61-65%	7	1	7
66-70%	3	1	4
71-75%	3	1	4
76-80%	4	0	4

Tabelle 3-4: Minimale $Sj\text{O}_2$ und korrespondierender neurologischer Befund

Eine Sensitivität von 100% wird erst bei einer zerebrovenösen Sauerstoffsättigung $\geq 72\%$ erreicht. Die korrespondierende Spezifität beträgt dabei allerdings lediglich 13%. Insgesamt liegen 4 Patienten mit zerebraler Ischämie in einem Bereich zwischen 55% und 75%, der in der Literatur als Normbereich angegeben wird. Andererseits findet sich die niedrigste $Sj\text{O}_2$ von 45% bei einem Patienten ohne pathologischem neurologischen Befund. Demnach wird eine Spezifität von 100% erst

bei einer Sensitivität von 0% erreicht. In Abbildung 3-2 ist der zeitliche SjO_2 -Verlauf im Zusammenhang mit den korrespondierenden Parametern $avDL$, rSO_2 und $CBFV$ bei einem Patienten mit zerebraler Ischämie dargestellt. Der Zeitpunkt „Ischämie“ beschreibt einen akuten Bewusstseinsverlust, der nach Shuntinsertion in eine Somnolenz mündete. Nach Entfernen des Shunts zum Vervollständigung der Gefäßnaht, wurde der Patient für diesen Zeitraum von ca. 30 Sekunden bis zur Reperfusion erneut bewusstlos. Es fällt auf, dass die SjO_2 zum Zeitpunkt der Ischämie und zum Zeitpunkt vor Reperfusion nicht wie erwartet abfällt, sondern vielmehr auf pathologisch hohe Werte ansteigt während die rSO_2 dem Verlauf der mittleren Blutflussgeschwindigkeit folgt. Der Abfall der SjO_2 in der Reperfusionsphase bei gleichzeitig erhöhter $CBFV$ ist ein Hinweis auf eine „postischämisch“ erhöhte zerebrale O_2 -Aufnahme.

Arteriovenöse Laktatdifferenz ($avDL$ und $mavDL$)

Die ROC Analyse der $avDL$ während Clamping zeigt eine vergleichsweise mäßige Trennschärfe mit einer breiten Grauzone zwischen 0,1 und 0,37mmol/L, die sich durch Einbeziehung der Reperfusionsphase noch weiter verschlechtert ($avDL$ während Clp. und Rep.).

Im Gegensatz dazu verbessert sich die Trennschärfe der modifizierten $avDL$ durch Einbeziehung der Reperfusionsphase erheblich. Nachteil dieser Methode ist, dass sie nur retrospektiv Auskunft gibt, ob eine Ischämie vorgelegen hat oder nicht. Sie zeigt aber, dass es bei einer zerebralen Ischämie zur Akkumulation von Laktat im gesamten Kreislauf von teilweise erheblichem Ausmaß kommt. Eine myokardiale Genese scheint ausgeschlossen, da sich sowohl die arteriellen Laktatkonzentrationen als auch die $mavDL$ zwischen Patienten mit und ohne Myokardischämie zu keinem Zeitpunkt signifikant unterscheiden. Der Falldarstellung in Abbildung 3-2 ist zu entnehmen, dass die $avDL$ bereits zum Zeitpunkt der Ischämie deutlich erhöht ist, nach Shuntinsertion weiter zunimmt, aber erst in der Reperfusionsphase ohne Shunt ihren Maximalwert erreicht.

Ein Vergleich des zeitlichen Verlaufes der $avDL$ und $mavDL$ bei Patienten mit und ohne Ischämie ist in Abbildung 3-3a,b dargestellt. Sowohl die $avDL$ als auch die $mavDL$ sind bei Patienten mit zerebraler Ischämie sowohl während Clamping als auch in der Reperfusionsphase signifikant erhöht. Während die $avDL$ unmittelbar vor Reperfusion ihren Maximalwert erreicht und in der frühen Reperfusion kontinuierlich abfällt, bleibt die $mavDL$ in dieser Phase auf einem konstant hohen Niveau. Der

Abbildung 3-3c ist zu entnehmen, dass die mavDL sowohl während Clamping als auch in der gesamten Reperfusionsphase zu allen Zeitpunkten signifikant höher ist als die avDL.

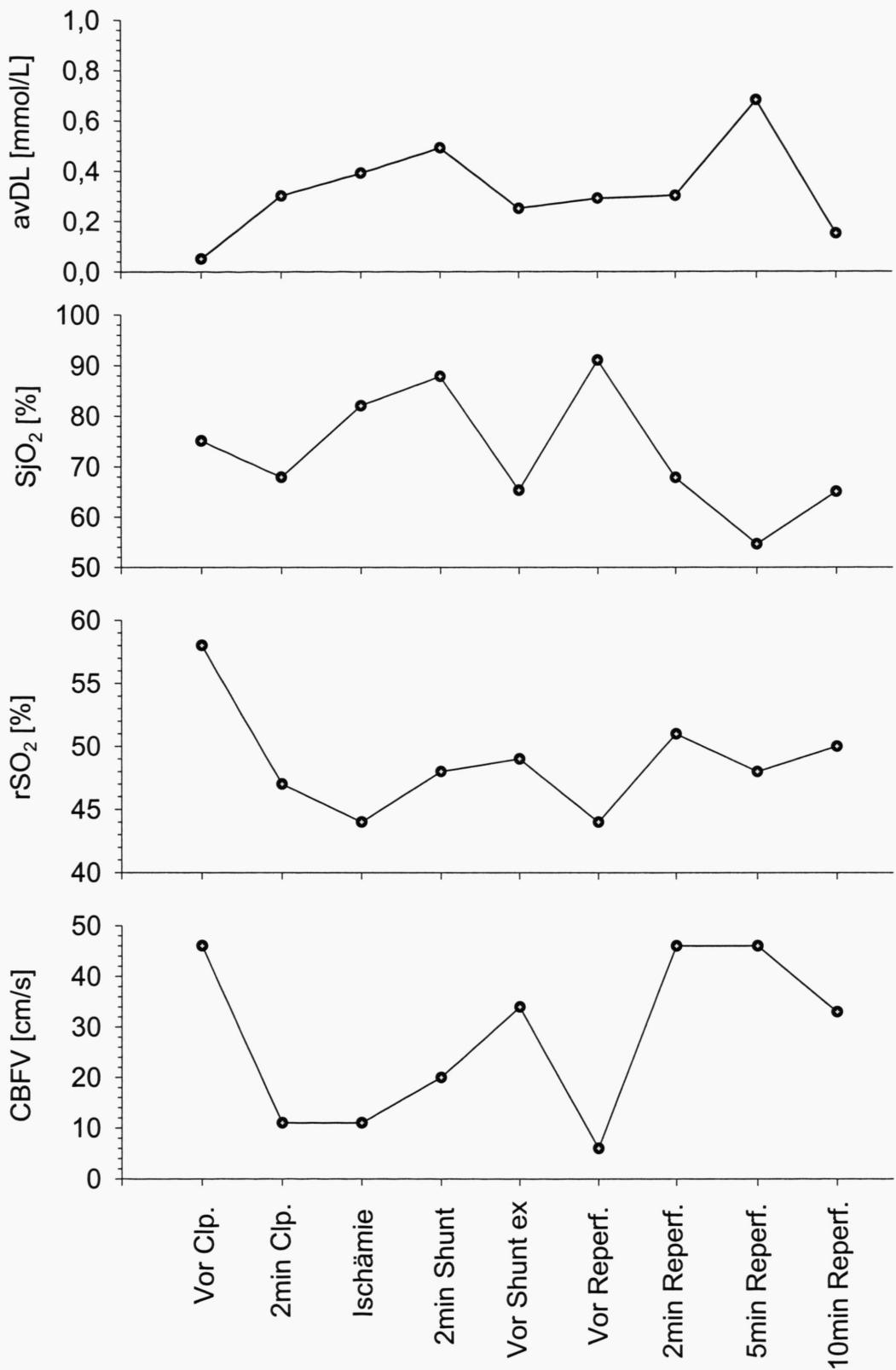


Abbildung 3-2: Falldarstellung eines Patienten mit zerebraler Ischämie (Bewusstlosigkeit). Clp. = Clamping, Reperf. = Reperfusion. Die SjO₂ steigt unter ischämischen Bedingungen auf sehr hohe Werte an.

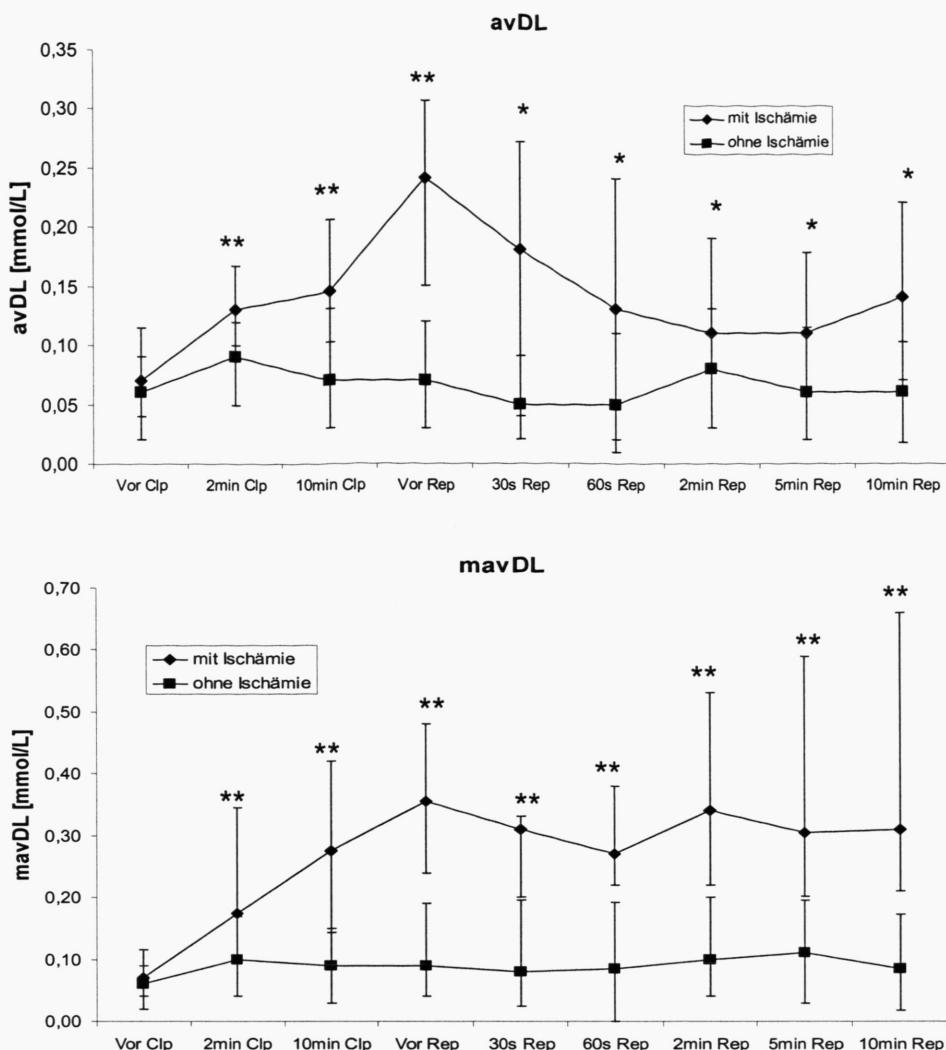


Abb.3-3a,b: avDL und mavDL bei Patienten mit und ohne zerebrale Ischämie. Beide Parameter sind bei Ischämie signifikant erhöht. Während mavDL in der Reperfusion hoch bleibt, fällt die avDL ab.

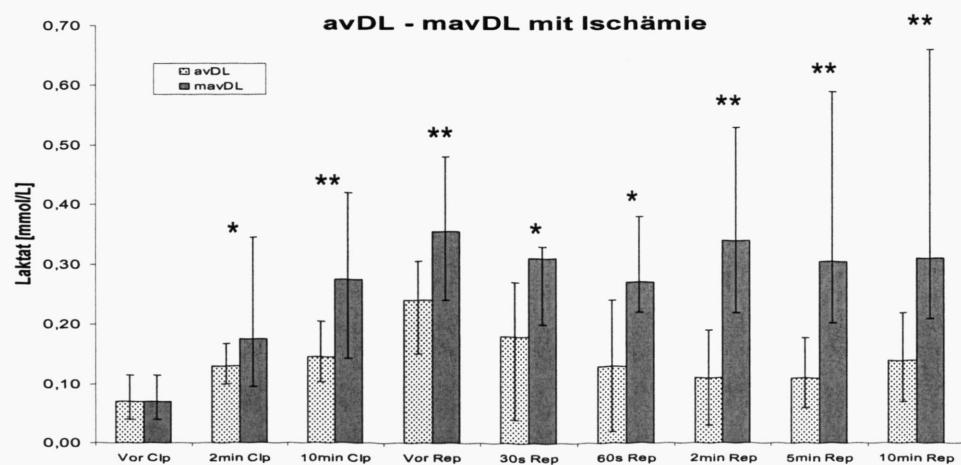


Abb 3-3-c: Vergleich von avDL und mavDL bei zerebraler Ischämie. mavDL ist stets signifikant höher.

Verfahrenskombinationen:

Die Tabelle 3-2 auf Seite 32 zeigt die Ergebnisse für die Kombinationen zweier Monitoringverfahren. Die höchste prospektive Trennschärfe ermöglicht die Kombination von mavDL während Clamping und der relativen Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit. Dadurch kann bei 100%iger Sensitivität eine Spezifität von 97% erreicht werden. Das heißt, durch die zusätzliche Bestimmung von Laktat verbessert sich die Spezifität des TCD-Monitorings um 11%. Sollte eine zeitnahe intraoperative Laktatmessung nicht möglich sein, empfiehlt sich alternativ die Kombination von TCD mit NIRS. Bei einer 100%igen Sensitivität wird eine Spezifität von 90% erreicht. Die Spezifität des TCD wurde dabei lediglich um 4% verbessert. Bei beiden Kombinationen ist zu berücksichtigen, dass die TCD, wie bereits erwähnt, lediglich bei 38 von 48 Patienten suffizient möglich war.

Die Kombination von Stumpfdruckmessung und NIRS war demgegenüber bei allen Patienten möglich und erzielte bei 100% Sensitivität eine Spezifität von 86%. Kombinationen einzelner Verfahren mit dem SSEP-Monitoring führten aufgrund der schlechten SSEP-Resultate zu keiner weiteren Verbesserung der Trennschärfen. Diese Ergebnisse sind in Abbildung 3-4 auf den Seiten 41 und 42 graphisch dargestellt.

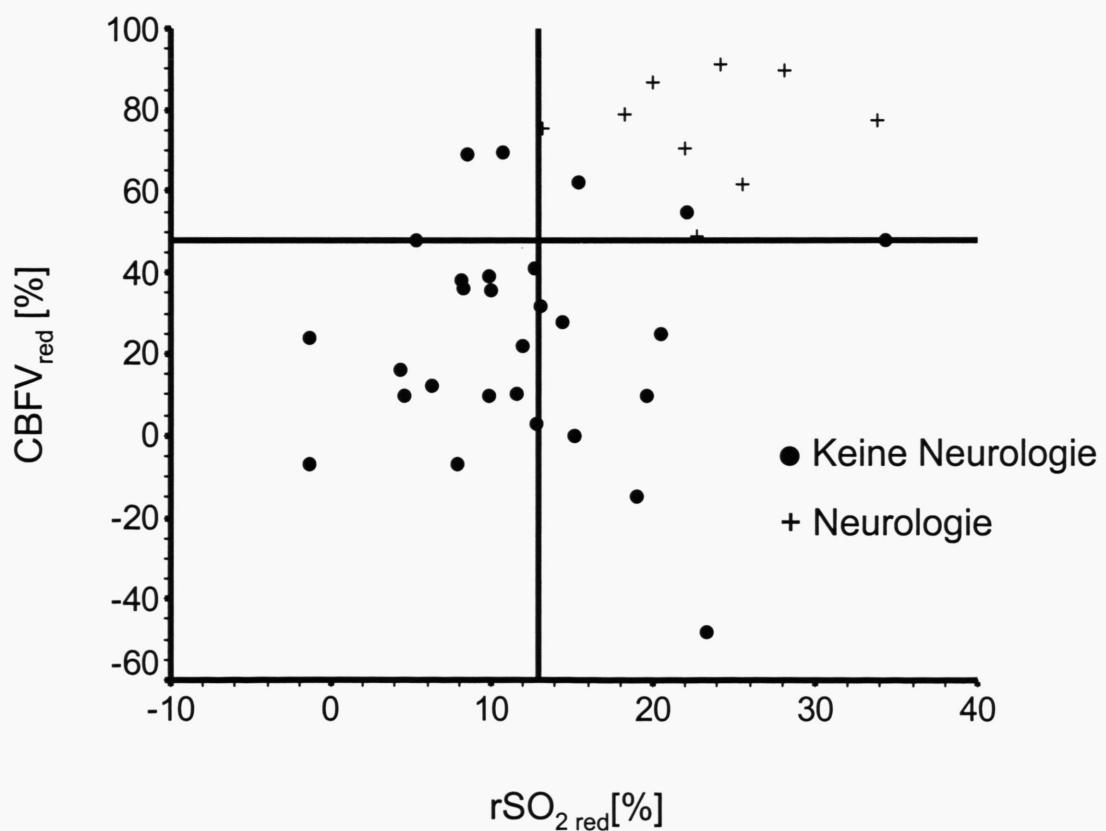
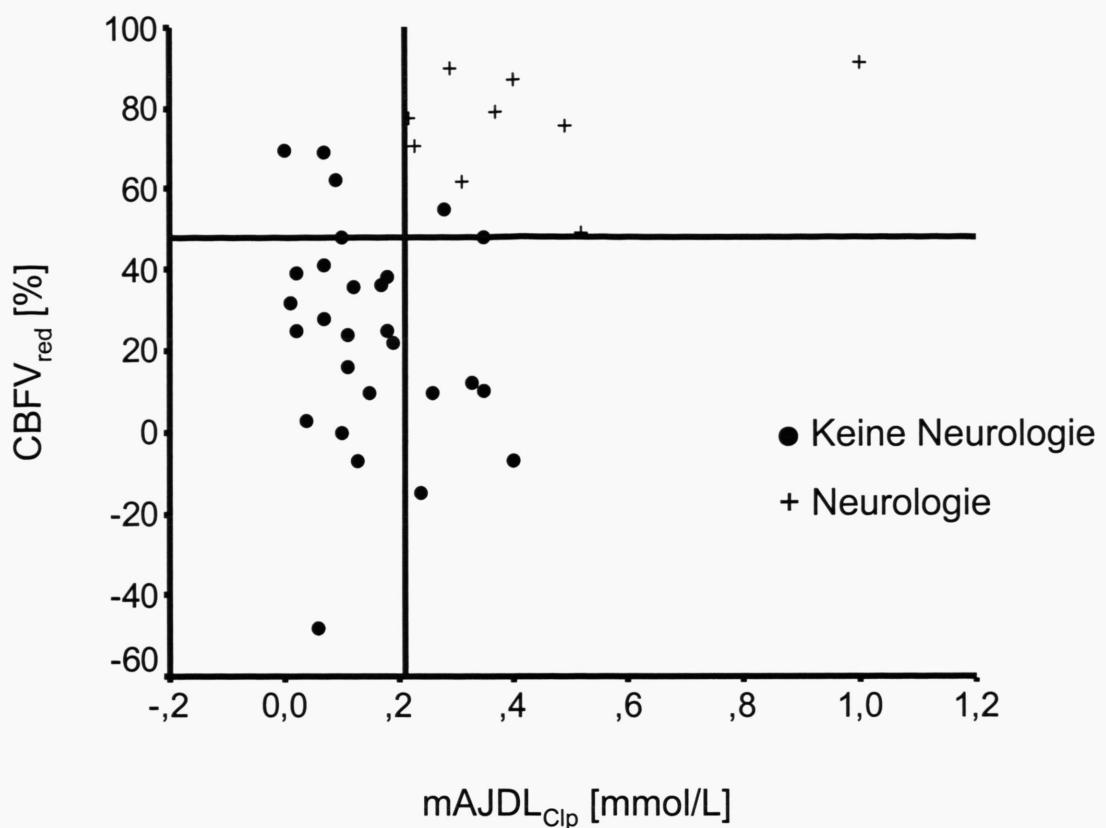


Abb.3-4: Kombination zweier Monitoringverfahren:
oben:TCD und mavDL Bestimmung unten:TCD und NIRS.
Details siehe Text und Tab.3-2

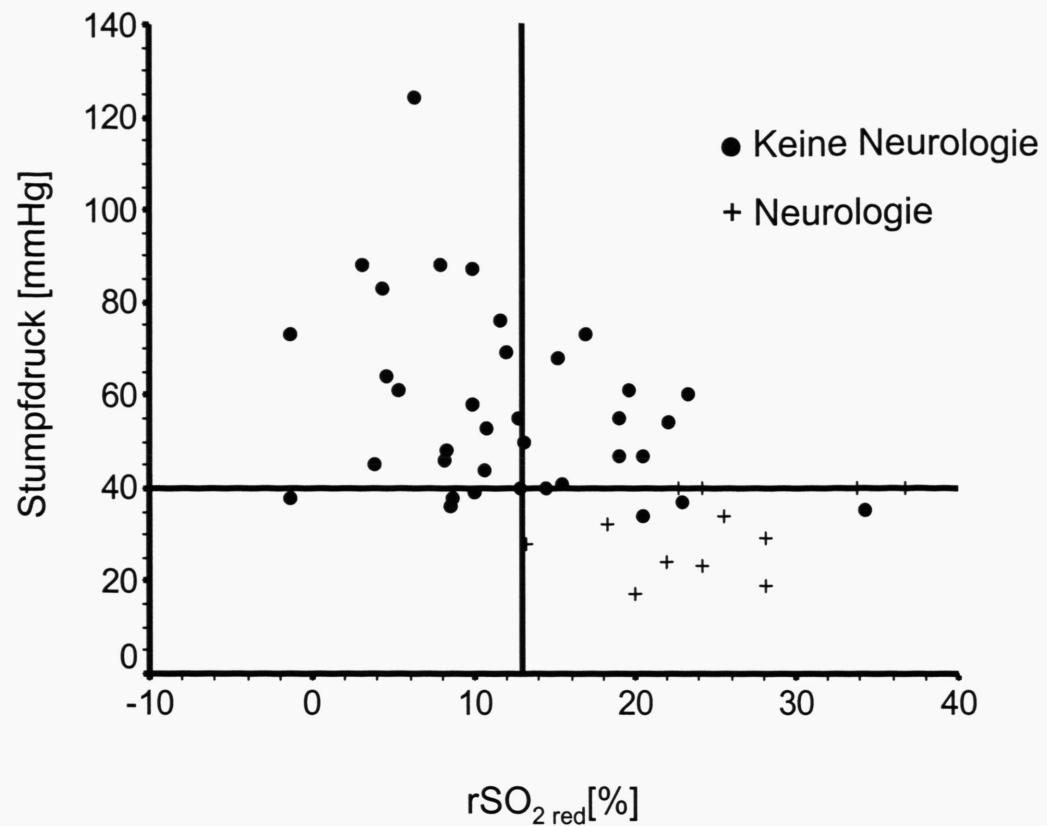


Abb.3-4: Kombination zweier Monitoringverfahren.(Fortsetzung)
Stumpfdruck und NIRS. Details siehe Text und Tab.3-2

Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie

Demographische Daten

Wir fanden keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen hinsichtlich Alter und Geschlecht sowie der in Tabelle 3-5 auf Seite 45 aufgeführten demographischen Daten. Einzige Auffälligkeit ist die tendenziell höhere Inzidenz präoperativ abgelaufener apoplektischer Insulte zu Ungunsten der Allgemeinanästhesie-Gruppe.

Kardiovaskuläres System:

Intraoperative Phase

Die kardiovaskulären Parameter Herzfrequenz und Blutdruck sowie der arterielle O₂-Gehalt und der arterielle PCO₂ als weitere, systemische Parameter des globalen zerebralen O₂-Angebots sind in Tabelle 3-6 auf Seite 46 vergleichend gegenübergestellt. Signifikante Unterschiede zeigten sich vor allem beim Vergleich des mittleren arteriellen Blutdrucks (MAP) und der Herzfrequenz. Der MAP war, abgesehen vom Zeitpunkt zwei Minuten nach Clamping in Allgemeinanästhesie stets signifikant niedriger. Die deutlichsten Unterschiede fanden sich in der frühen Reperfusionsphase (v.a. 30s, 60s und 2min). Auch die Herzfrequenz war ausnahmslos signifikant niedriger in Allgemeinanästhesie, mit der deutlichsten Ausprägung unmittelbar vor Clamping sowie in der frühen Reperfusionsphase (30s, 60s, 2min, 5min). Hinsichtlich des arteriellen CO₂-Partialdrucks und des arteriellen Sauerstoffgehaltes (CaO₂) zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Eine intraoperative myokardiale Ischämie (Angina pectoris-Beschwerden oder signifikante ST-Veränderungen > 0,1mV) trat in Allgemeinanästhesie bei 14 Patienten (29%) und in Regionalanästhesie bei 20 Patienten (42%) auf. Die Unterschiede waren jedoch nur tendenziell und erreichten keine statistische Signifikanz. Erhebliche Unterschiede bestanden jedoch in der Behandlungsbedürftigkeit der myokardialen Ischämie. Bei 11 Patienten der Regionalanästhesiegruppe war intraoperativ eine einmalige Intervention nötig. Bei 4 Patienten mußte mehrmals interveniert werden. Im Gegensatz dazu war in der Allgemeinanästhesiegruppe nur bei 3 Patienten eine einmalige Intervention nötig und nur 1 Patient mußte mehrfach therapiert werden. Diese Unterschiede waren statistisch signifikant ($p=0,04$). Einschränkend ist jedoch zu sagen, dass in einigen Fällen die antihypertensive Therapie der Allgemeinanästhesiegruppe ~~aus einer~~ Hand

aus einer Reduktion der Noradrenalinapplikation bestand, die nicht als antihypertensive Therapie gewertet wurde.

	Allgemein-anästhesie	Regional-anästhesie	Gesamt:
Symptomatik			
asymptomatisch	20	24	44
TIA/Amaurosis fugax	16	11	27
Nichthemisphärische Beschwerden	3	8	11
PRIND	2	1	3
Apoplex	7	4	11
kontralaterale Art. carotis interna			
leichtgradig	21	25	46
mittelgradig	15	16	31
hochgradig	8	5	13
Verschluß	4	2	6
ipsilaterale Art. vertebralis			
unauffällig	32	37	69
stenotisch/hypoplastisch	13	9	22
Verschluß	3	2	5
kontralaterale Art. vertebralis			
unauffällig	38	41	79
stenotisch/hypoplastisch	10	7	17
Verschluß	0	0	0
ASA Klassifikation			
I	0	0	0
II	17	14	31
III	26	31	57
IV	5	3	8
V	0	0	0
Angina pectoris			
keine	7	7	14
leicht	7	7	14
mittel	4	3	7
schwer	0	2	2
Myokardinfarkt			
< 6 Monate	0	0	
> 6 Monate	11	12	23
mit ACVB	6	6	12
ohne ACVB	5	6	11
Herzinsuffizienz			
I	3	7	10
II	5	4	9
III	3	6	9
IV	1	1	2
Diabetes mellitus			
Typ I	0	0	
Typ IIa	5	5	10
Typ IIb	7	4	11
mit Polyneuropathie	7	3	10
Hypertonie			
ohne Organschaden	11	11	22
leichter Organschaden	7	14	21
schwerer Organschaden	11	4	15

Tabelle 3-5: Demographische Daten der eingeschlossenen Patienten

		Vor Clp	2min Clp	10min Clp	Vor Rep	30s Rep	60s Rep	2min Rep	5min Rep	10min Rep
MAP [mmHg]	Allgemein- anästhesie	97** (86-105)	115 (95-125)	98* (85-108)	93** (83-109)	91*** (82-101)	90*** (79-100)	86*** (75-99)	88** (74-110)	90* (79-103)
	Regional- anästhesie	110 (93-120)	120 (100-135)	108 (90-127)	108 (92-123)	112 (94-129)	114 (90-126)	114 (88-130)	107 (86-121)	102 (88-121)
HF min ⁻¹	Allgemein- anästhesie	64*** (56-77)	71* (61-88)	75* (58-85)	72** (56-84)	74** (57-85)	72** (58-84)	69*** (56-84)	70** (57-83)	72** (58-81)
	Regional- anästhesie	77 (67-90)	81 (69-91)	81 (70-91)	80 (70-94)	84 (73-95)	82 (75-96)	84 (71-96)	80 (72-96)	82 (69-95)
CaO ₂ [ml O ₂ / 100ml Blut]	Allgemein- anästhesie	17,2 (15,4-18,1)	16,8 (15,7-18,0)	16,4 (15,3-18,0)	16,6 (14,8-18,0)	16,2 (14,8-18,1)	16,1 (15,0-18,1)	16,3 (14,8-17,8)	16,5 (14,3-17,7)	16,2 (14,4-17,7)
	Regional- anästhesie	17,1 (15,8-17,8)	16,6 (15,6-18,1)	16,7 (15,5-18,0)	16,1 (14,9-17,5)	16,5 (14,9-17,5)	16,2 (14,4-17,6)	15,8 (14,7-17,1)	15,7 (14,5-16,8)	15,6 (14,3-16,9)
PaCO ₂ [mmHg]	Allgemein- anästhesie	40 (38-43)	41 (40-43)	40 (39-43)	40 (38-42)	39 (38-41)	39 (38-41)	40 (38-42)	39 (37-42)	39 (38-42)
	Regional- anästhesie	40 (38-43)	40 (38-44)	41 (39-44)	40 (38-44)	40 (38-44)	40 (39-45)	40 (37-43)	40 (38-43)	40 (37-44)

Tabelle 3-6: Intraoperativer Verlauf von mittlerem arteriellem Blutdruck (MAP), Herzfrequenz (HF), arteriellem Sauerstoffgehalt (CaO₂) und arteriellem CO₂-Partialdruck (PaCO₂) von Patienten mit Allgemein- und Regionalanästhesie. Clp = Clamping; Rep = Reperfusion. Aufgeführt sind die Medianwerte und die korrespondierenden 25% und 75% Perzentilen. *p < 0,05 **p < 0,01 *** p < 0,001.
MAP und HF waren in Allgemeinanästhesie, abgesehen vom MAP bei 2 min Clp. stets signifikant niedriger. CaO₂ und PaCO₂ unterscheiden sich nicht signifikant zwischen Allgemein- und Regionalanästhesie.

Frühe postoperative Phase:

In der frühen postoperativen Phase (Aufwachraum) konnten v.a. in der ersten Stunde relevante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen festgestellt werden. Der systolische Blutdruck war bis 45 min nach OP Ende in der Allgemeinanästhesie-Gruppe signifikant höher (Abbildung 3-5a). Einen tendenziell ähnlichen Verlauf zeigten die diastolischen Blutdruckwerte, doch waren die Unterschiede nur 30min nach OP Ende signifikant höher (Abbildung 3-5b). Die Herzfrequenz zeigte einen analogen Verlauf (Abbildung 3-6). Ein Vergleich der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigung (SpO_2) zeigte während der gesamten Beobachtungszeit von 2h signifikant höhere Werte in Allgemeinanästhesie (Abbildung 3-7).

In Tabelle 3-7 sind die postoperativen kardiovaskulären Komplikationen zusammengefaßt. Dabei zeigte sich, dass insbesondere die rezidivierende Hypertension signifikant häufiger nach Allgemeinanästhesie auftrat. Gleches gilt auch für die antihypertensive Intervention. Tendenziell häufiger traten auch pectanginöse Beschwerden nach Allgemeinanästhesie auf.

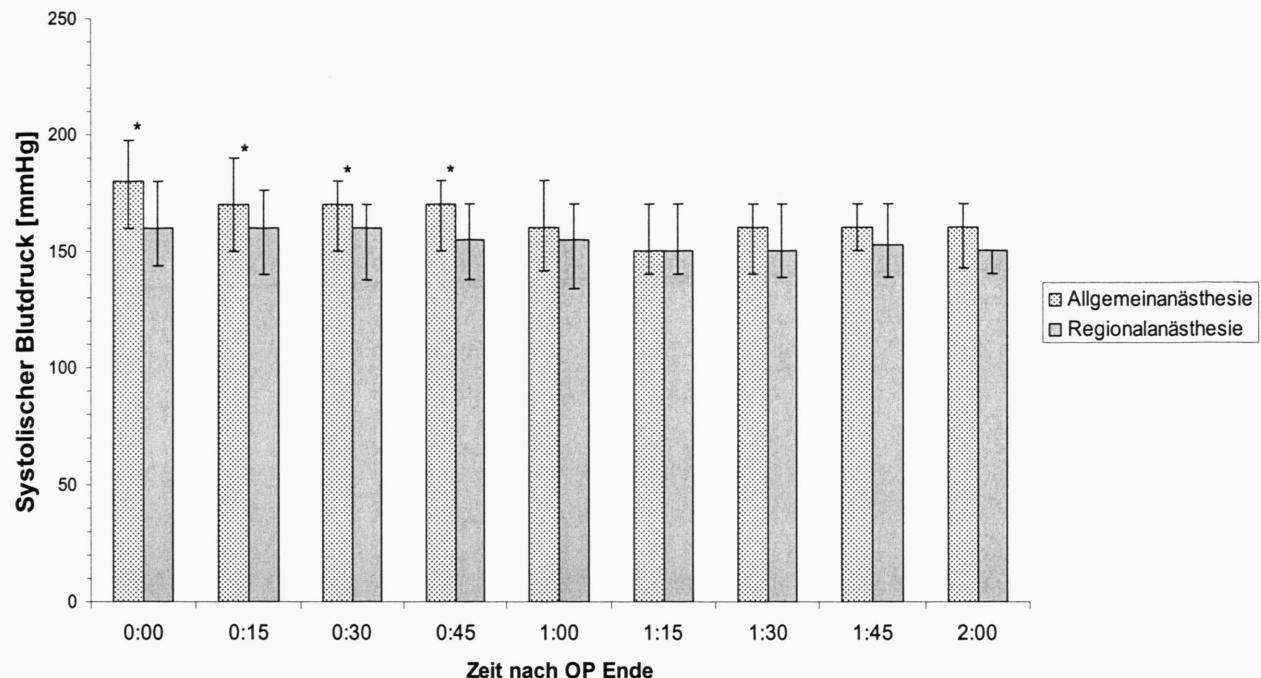
Späte postoperative Phase

Nach Verlegung auf die gefäßchirurgische Normalstation zeigten weder systolischer noch diastolischer Blutdruck (Abbildung 3-8a,b) noch die Herzfrequenz (Abbildung 3-9) signifikante Unterschiede. Die systolischen Blutdruckwerte lagen jedoch tendenziell in der Allgemeinanästhesiegruppe höher.

Die bereits in der frühen postoperativen Phase signifikanten Unterschiede in der SpO_2 setzten sich mit Ausnahme der 6. und 7. Stunde bis 15h nach OP Ende fort. Bei genauerer Betrachtung der Abbildung 3-10 stellt man fest, dass zu den Stunden 6 und 7 nach OP die Streuung in der Allgemeinanästhesie-Gruppe deutlich größer ist.

Die kardiovaskulären Zwischenfälle der späten postoperativen Phase sind in Tabelle 3-8 dargestellt. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. 3 Patienten aus der Allgemeinanästhesiegruppe, und kein Patient aus der RA Gruppe erlitten postoperativ einen Myokardinfarkt ($p=0,08$). Ein Patient verstarb an den Folgen des Infarktes ($p=0,32$).

a) systolischer Blutdruck - AWR Verlauf



b) diastolischer Blutdruck - AWR Verlauf

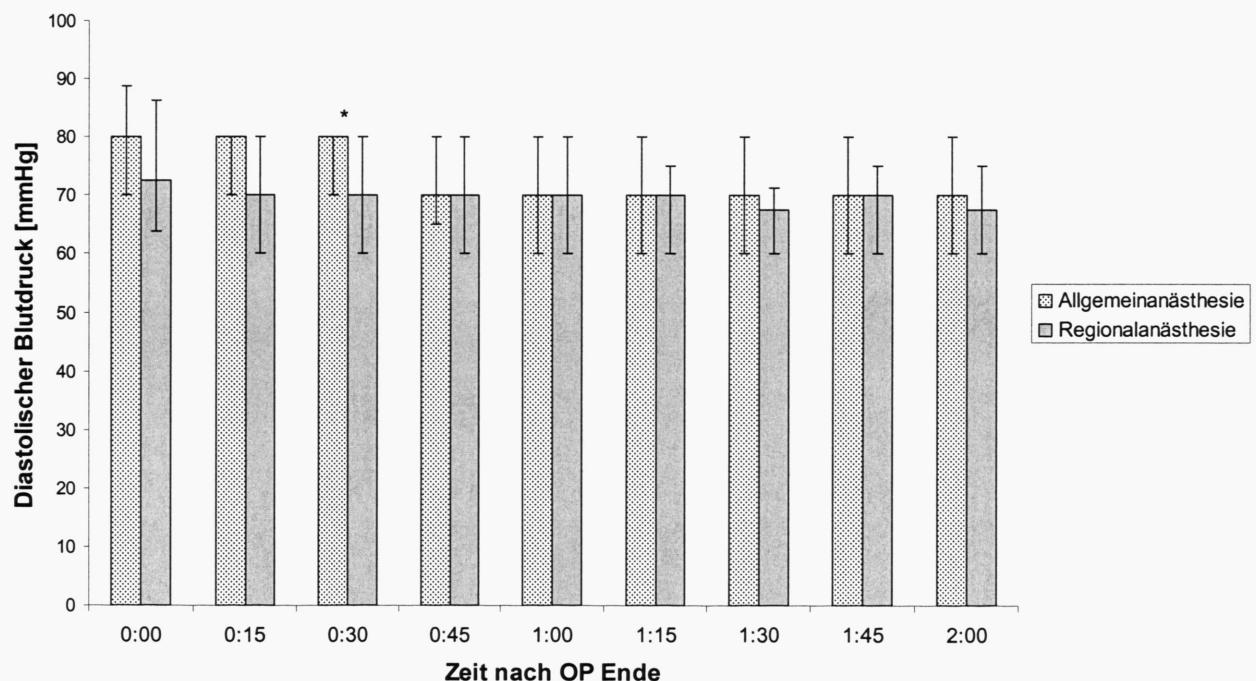


Abb.3-5a,b: Systolischer und diastolischer arterieller Blutdruck in der frühen postoperativen Phase (Aufwachraum) * $p<0,05$; ** $p<0,01$. In den ersten 45 Minuten sind vor allem die systolischen Blutdruckwerte in Allgemeinanästhesie höher.

Herzfrequenz - AWR Verlauf

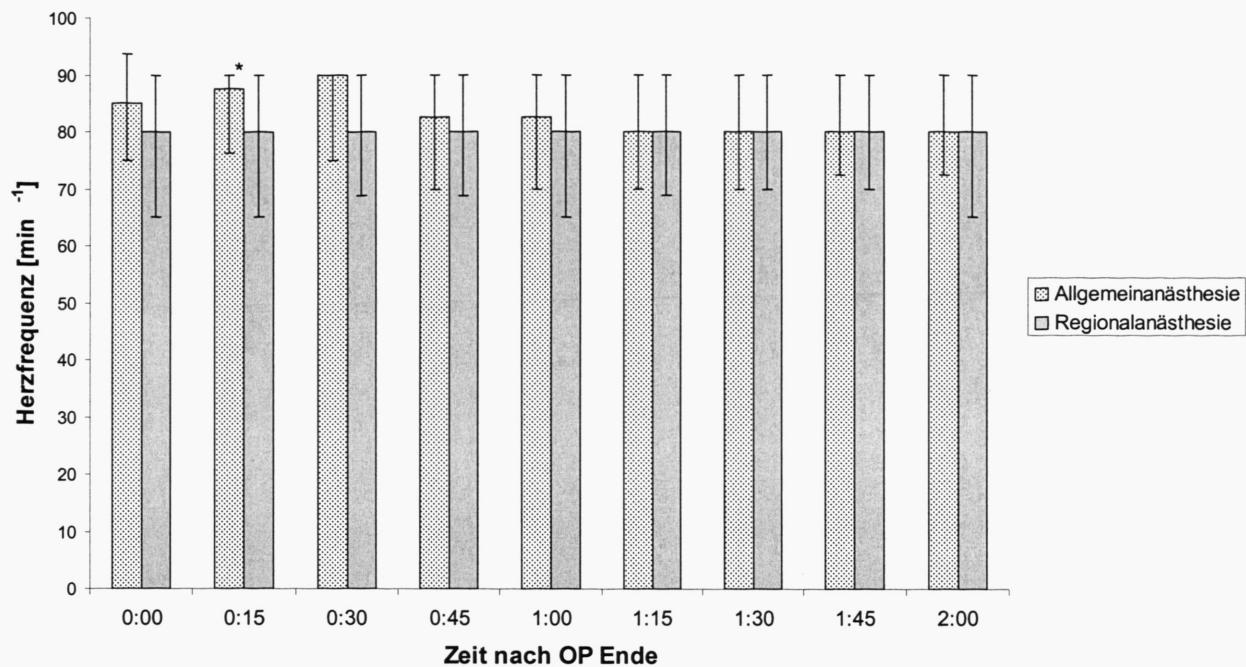


Abb.3-6: Herzfrequenzverlauf in der frühen postoperativen Phase (Aufwachraum). *p<0,05; **p<0,01. In den ersten 60 Minuten ist die Herzfrequenz in Allgemeinanästhesie höher.

Pulsoximetrie - AWR Verlauf

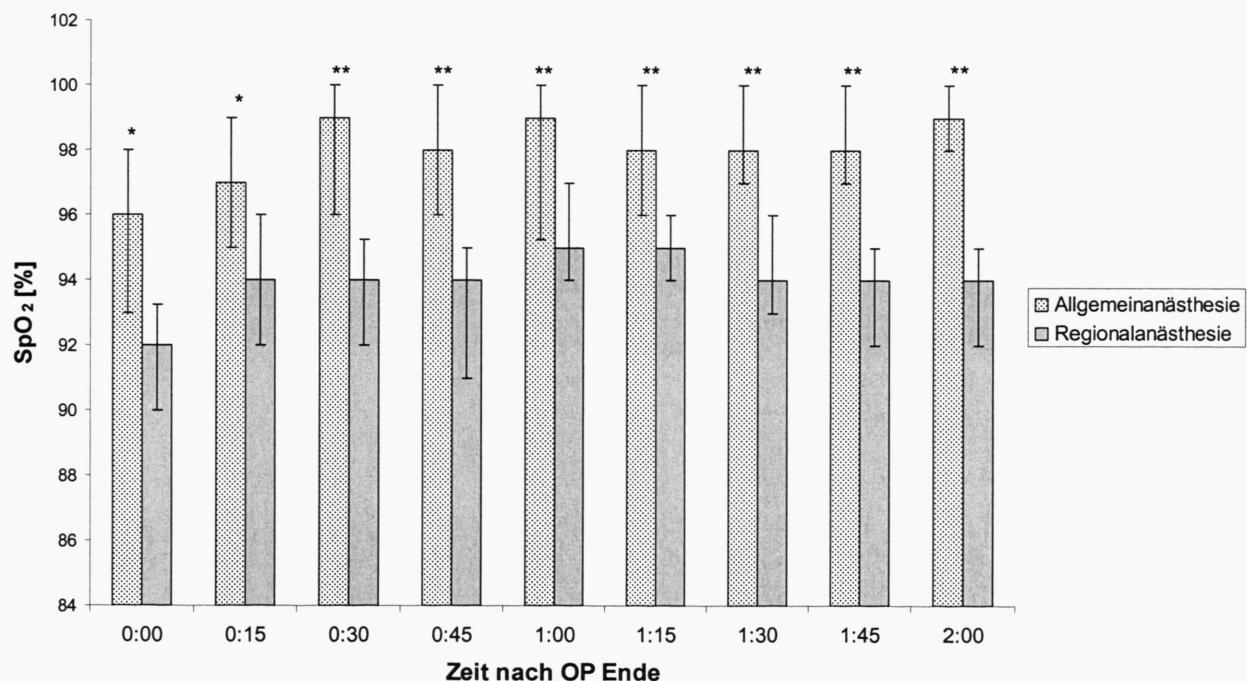
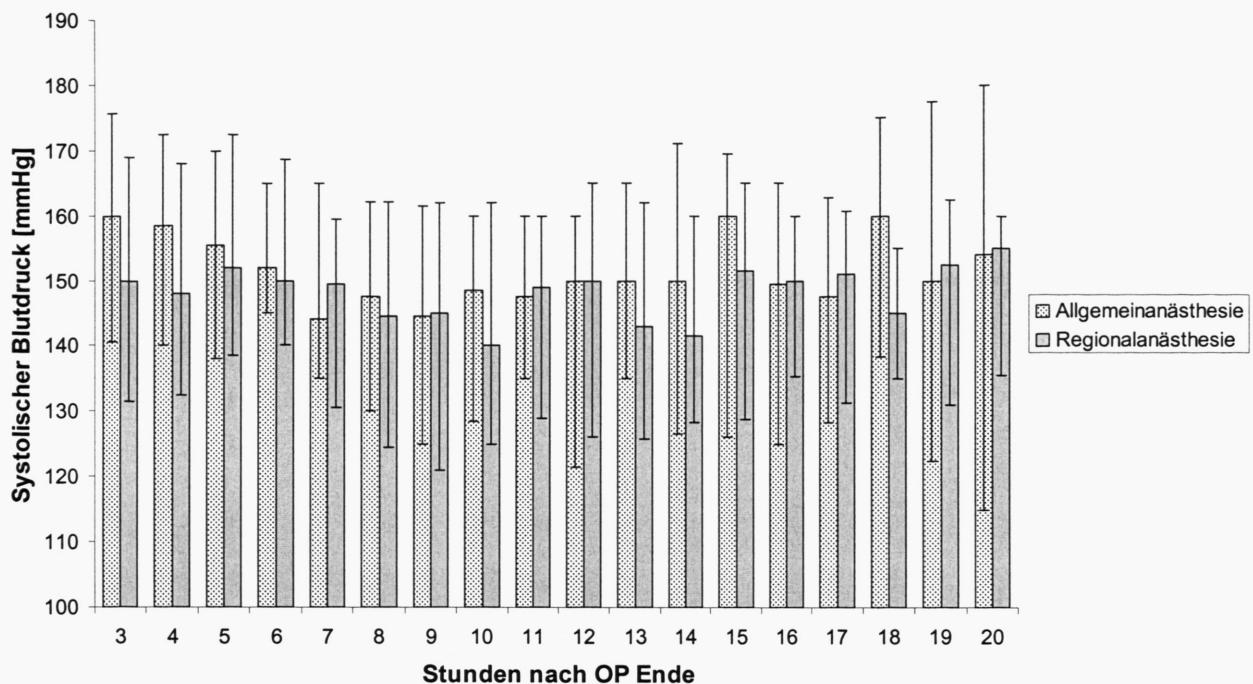


Abb.3-7: Pulsoximetrie (SpO₂) in der frühen postoperativen Phase (Aufwachraum) *p<0,05; **p<0,01. In Allgemeinanästhesie ist die SpO₂ zu allen Zeitpunkten signifikant höher.

Systolischer Blutdruck - später postoperativer Verlauf



Diastolischer Blutdruck - später postoperativer Verlauf

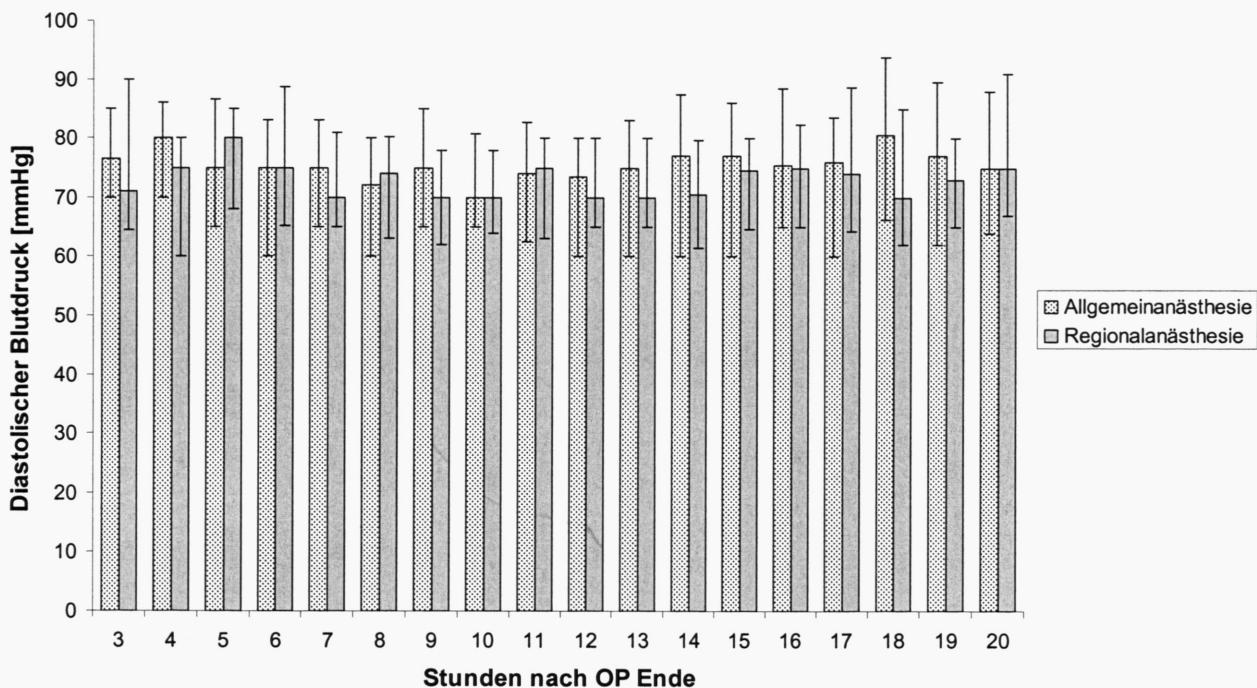


Abb.3-8a,b: Vergleich des späten postoperativen Verlaufs von systolischem und diastolischem Blutdruck bei Patienten mit Allgemein- und Regionalanästhesie. Es bestehen weder klinisch noch statistisch signifikante Unterschiede zwischen beiden Anästhesieverfahren.

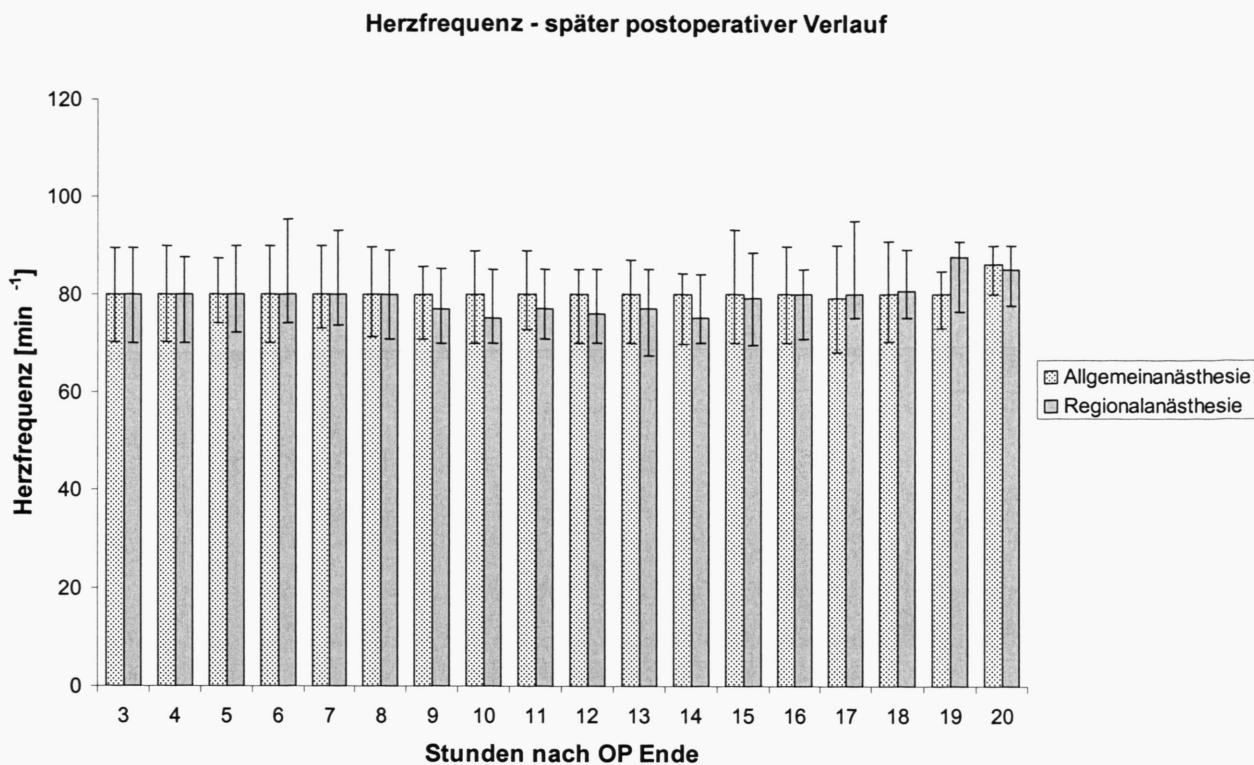


Abb.3-9: Vergleich des späten postoperativen Verlaufs der Herzfrequenz bei Patienten mit Allgemein- und Regionalanästhesie.

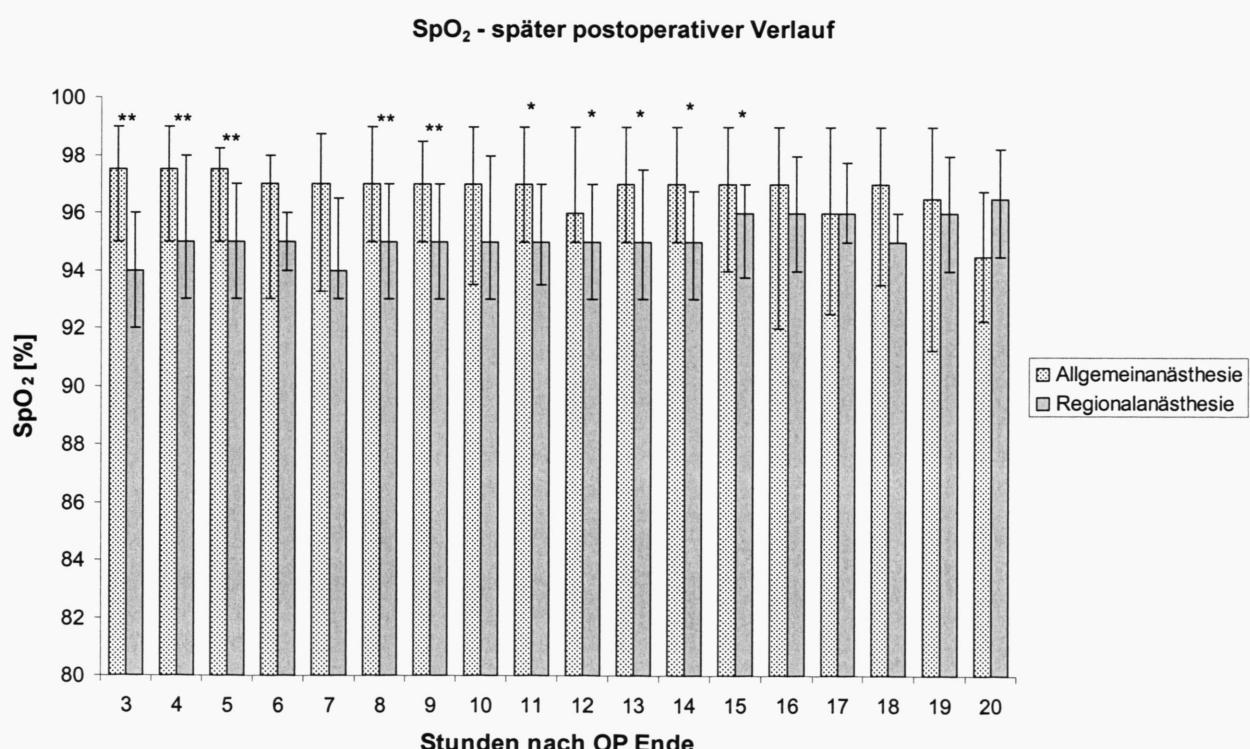


Abb.3-10: Vergleich des späten postoperativen Verlaufs der SpO₂ bei Patienten nach Allgemein- und Regionalanästhesie *p<0,05; **p<0,01. In der ersten postoperativen Nacht ist die SpO₂ in Regionalanästhesie deutlich schlechter.

Frühe postoperative Phase	Allgemein-anästhesie	Regional-anästhesie	p-Wert
Arterielle Hypotension			
einmalig	1	2	
mehrfach	0	1	0,436
Antihypotensive Intervention			
einmalig	1	1	
mehrfach	1	0	0,562
Hypertension			
einmalig	12	9	
mehrfach	11	1	0,008
Antihypertensive Intervention			
einmalig	9	8	
mehrfach	10	2	0,022
Angina pectoris			
einmalig	2	3	
mehrfach	3	0	0,220
AP Intervention			
einmalig	2	3	
mehrfach	3	0	0,220

Tabelle 3-7: Kardiovaskuläre Komplikationen in der frühen postoperativen Phase. In Allgemeinanästhesie kam es signifikant häufiger zu therapiebedürftigen arteriellen Hypertensionen sowie tendenziell öfter zu Angina pectoris.

Späte postoperative Phase	Allgemein-anästhesie	Regional-anästhesie	p-Wert
Hypotension			
einmalig	3	5	
mehrfach	3	1	0,472
Antihypotensive Intervention			
einmalig	1	0	
mehrfach	0	0	0,314
Hypertension			
einmalig	6	7	
mehrfach	12	10	0,870
Antihypertensive Intervention			
einmalig	7	7	
mehrfach	7	6	0,954
Angina pectoris			
einmalig	2	1	
mehrfach	1	0	0,500
AP Intervention			
einmalig	2	1	
mehrfach	1	0	0,500

Tabelle 3-8: Kardiovaskuläre Komplikationen in der späten postoperativen Phase. Es gibt keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Perioperative zerebrale Ischämie

Die Abklemmphase unterschied sich nicht signifikant und dauerte in beiden Gruppen im Median 30 Minuten.

Bei 20 Patienten wurde die Diagnose „zerebrale Ischämie“ gestellt, davon wurden 8 Patienten in Allgemeinanästhesie und 12 in Regionalanästhesie operiert ($p=0,383$). Ein intraluminaler Shunt war bei 13 Patienten erforderlich (Allgemeinanästhesie: 5; Regionalanästhesie: 8). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant ($p=0,371$). Bei 7 Patienten wurde trotz der Diagnose „zerebrale Ischämie“ kein Shunt eingelegt. Bei diesen Patienten trat die Ischämie unmittelbar vor Reperfusion auf und die Anlage eines Shunts hätte mehr Zeit in Anspruch genommen als der Verschluß des Gefäßes und die Reperfusion. Bei einem Patienten in Allgemeinanästhesie war eine Shuntanlage nicht möglich.

Die postoperativ aufgetretenen neurologischen Komplikationen sind in Tabelle 3-9 zusammengefasst. Insgesamt traten bei 5 Patienten neurologische Besonderheiten auf, darunter 4 Patienten in Allgemeinanästhesie ($p=0,168$). Bei 3 Patienten kam es postoperativ zu einer binnen 30min reversiblen kontralateralen Hemiparese. Ein Patient zeigte postoperativ eine Vigilanz- und Merkfähigkeitsstörung. Der Zustand des Patienten hatte sich nach 48h wieder vollständig normalisiert.

Zu einer irreversiblen neurologischen Schädigung kam es bei einem Patienten mit Regionalanästhesie. Der Patient zeigte unmittelbar postoperativ eine ipsilaterale Hypoglossus und Glossopharyngeusparese. Die Paresen hatten sich auch 1 Jahr nach der Operation noch nicht zurückgebildet.

Pat. Nr	Anästhesie	pathologischer neurologischer Befund	Persistenz
3	AA	kontralaterale Hemiparese; Somnolenz	15min
9	AA	kontralaterale Hemiparese	30min
17	AA	kontralaterale Hemiparese	30min
89	AA	Somnolenz	48h
25	RA	ipsilaterale Hypoglossus- und Glossopharyngeusparese	irreversibel

Tabelle 3-9: Postoperative neurologische Komplikationen. AA = Allgemeinanästhesie, RA= Regionalanästhesie.

Neuromonitoring

Monitoring der zerebralen Hämodynamik

In Abbildung 3-11a,b auf Seite 57 sind die Stumpfdruckwerte der beiden Anästhesiegruppen getrennt für Patienten mit und ohne zerebrale Ischämie dargestellt. Statistische Unterschiede zeigten sich bei keinem der beiden Vergleichskollektive. Bei den ischämischen Patienten lag allerdings der Median in Regionalanästhesie (30,5mmHg) um 6 mmHg höher als in Allgemeinanästhesie (24,5mmHg). Bei 3 Patienten der Allgemeinanästhesie-Gruppe mit Ischämie lagen die Werte der Stumpfdruckmessung über 40mmHg.

Die entsprechenden Daten für die Transkranielle Dopplersonographie sind in Abbildung 3-12a,b auf Seite 58 dargestellt. Bei den Patienten ohne zerebrale Ischämie lagen die mittleren Blutflussgeschwindigkeiten der Patienten in Regionalanästhesie zu allen Zeitpunkten höher, doch erreichten diese Unterschiede keine statistische Signifikanz. Sowohl die absoluten als auch die relativen Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit waren in beiden Gruppen gleich. Bei den Patienten mit zerebraler Ischämie ergaben sich dagegen vor Clamping ($p=0,04$) und während Reperfusion ($p=0,028$) signifikant höhere Blutflussgeschwindigkeiten in der Regionalanästhesiegruppe. Während Clamping unterschieden sich die beiden Gruppen weder in den Absolutwerten noch in den relativen Veränderungen der mittleren Blutflussgeschwindigkeiten.

Monitoring der zerebralen Funktion

Die somatosensorisch evozierten Potentiale zeigten weder bei Patienten mit noch bei solchen ohne Ischämie signifikante Unterschiede.

Monitoring des zerebralen Metabolismus

Signifikante Unterschiede gab es zwischen beiden Gruppen bezüglich des zerebralen Metabolismus. Wie in Abbildung 3-13a auf Seite 59 dargestellt, hatten die Patienten ohne zerebrale Ischämie in Allgemeinanästhesie deutlich höhere zerebrovenöse Sauerstoffsättigungswerte (SjO_2) vor Clamping ($p=0,001$), während Clamping ($p=0,000$) und während Reperfusion ($p=0,000$). Gleches gilt für die $avDO_2$. Diese Daten sind wegen der Analogie zur SjO_2 nicht graphisch dargestellt. Die absoluten und relativen Veränderungen der zerebrovenösen Sauerstoffsättigung im

Bezug zum jeweiligen Ausgangswert zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Regionalanästhesie und Allgemeinanästhesie.

Die arteriovenöse Laktatdifferenz (avDL) lag vor und während Clamping bei Patienten ohne Ischämie in Allgemeinanästhesie signifikant höher. Während der Reperfusion waren die Unterschiede lediglich tendenziell (Abb. 3-14a). Die modifizierte arteriovenöse Laktatdifferenz (m-avDL) in Abbildung 3-15a zeigte lediglich vor Clamping signifikante Unterschiede (m-avDL und avDL vor Clamping definitionsgemäß identisch).

Im Gegensatz zu den Patienten ohne Ischämie fanden sich unter ischämischen Bedingungen hinsichtlich SjO_2 , avDO₂, avDL und mavDL nur signifikante Unterschiede in der Reperfusionsphase. Patienten in Allgemeinanästhesie hatten zu diesem Zeitpunkt höhere SjO_2 -Werte ($p=0,039$), höhere avDL ($p=0,007$) und als Ausdruck einer geringeren Laktatakkumulation niedrigere mavDL-Werte ($p=0,016$). Diese Zusammenhänge sind in den Abbildungen 3-13b, 3-14b und 3-15b auf den Seiten 59-61 dargestellt.

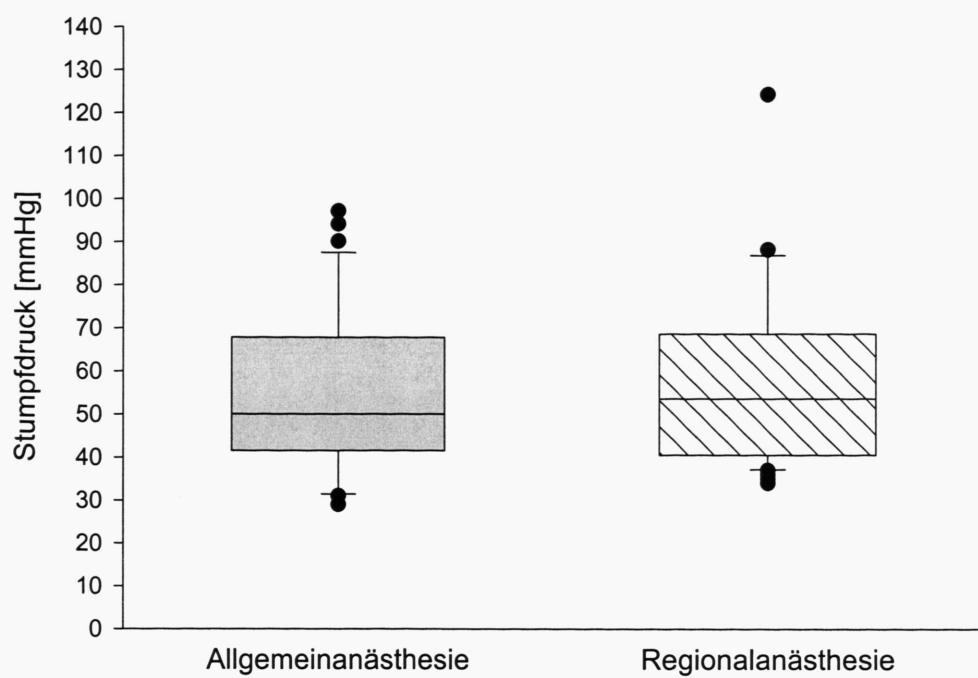
Im Gegensatz zur zerebrovenösen Oxymetrie fanden wir bei der transkraniellen Nahinfrarotspektroskopie in Regionalanästhesie vor Clamping bei Patienten ohne Ischämie sogar signifikant höhere rSO₂ Werte (Abbildung 3-16a, Seite 62). Unter ischämischen Bedingungen fanden wir in keiner Phase signifikante Unterschiede zwischen beiden Anästhesieverfahren.

In einem weiteren Schritt untersuchten wir den Einfluß der Allgemeinanästhesie auf rSO₂ und SjO_2 . Während die rSO₂ überwiegend die Oxygenierung des Blutes im Kortex repräsentiert, ist die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung Ausdruck der globalen zerebralen Oxygenierung. Die beiden Variablen sind in Abbildung 3-17a,b getrennt für Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie dargestellt. In Allgemeinanästhesie war die Differenz zwischen rSO₂ und den korrespondierenden SjO_2 -Werten zu allen Zeitpunkten hochsignifikant größer ($p < 0,001$). Es fällt auf, dass sich in Regionalanästhesie signifikante Unterschiede v.a. während Clamping und teilweise während der Reperfusion ergeben, während im Gegensatz dazu in Allgemeinanästhesie die Unterschiede zu allen Zeitpunkten signifikant waren.

Retrospektive Patientenbefragung

Die Ergebnisse der retrospektiven Patientenbefragung sind in Tabelle 3-10 auf Seite 64 dargestellt. Von 96 Fragebögen wurden 81 (84,4%) vollständig ausgefüllt zurückgeschickt. Nur hinsichtlich der Frage „würden Sie sich bei einer erneuten Operation wieder in diesem Anästhesieverfahren operieren lassen ?“ ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen beiden Anästhesieverfahren. In der Regionalanästhesiegruppe antworteten 7 Patienten mit „Nein“ während sich in der Allgemeinanästhesiegruppe lediglich ein Patient ablehnend äußerte.

a) Stumpfdruck - ohne Ischämie



b) Stumpfdruck - mit Ischämie

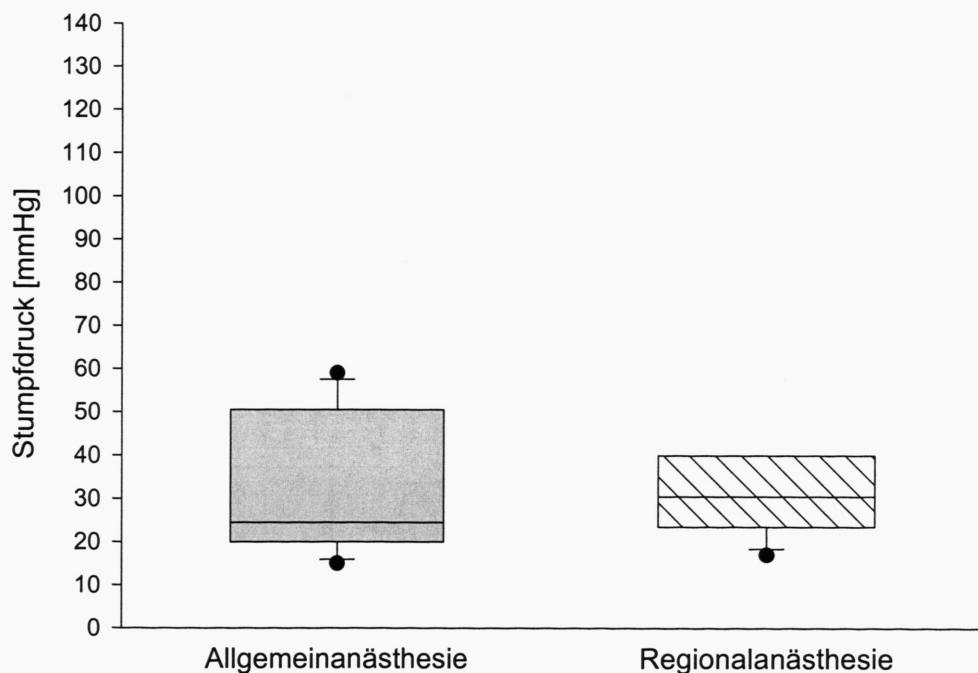
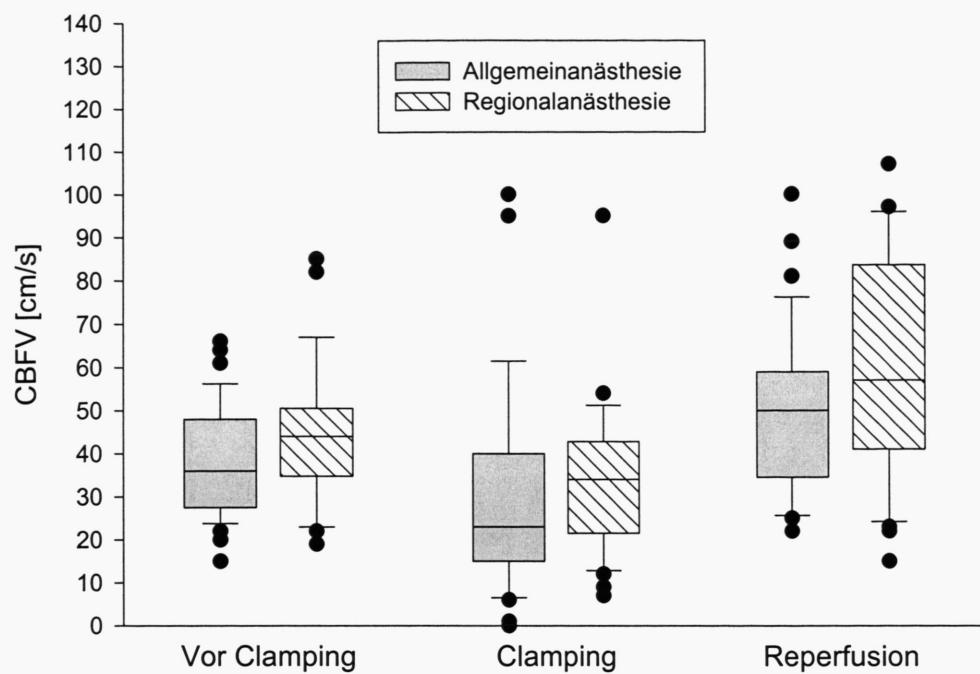


Abb.3-11a,b: Carotisstumpfdruckwerte bei Allgemein- und Regionalanästhesie
a) ohne zerebrale Ischämie, b) mit zerebraler Ischämie. Die Stumpfdurchwerte unterscheiden sich jeweils nicht signifikant.

a) Mean CBFV - ohne Ischämie



b) Mean CBFV - mit Ischämie

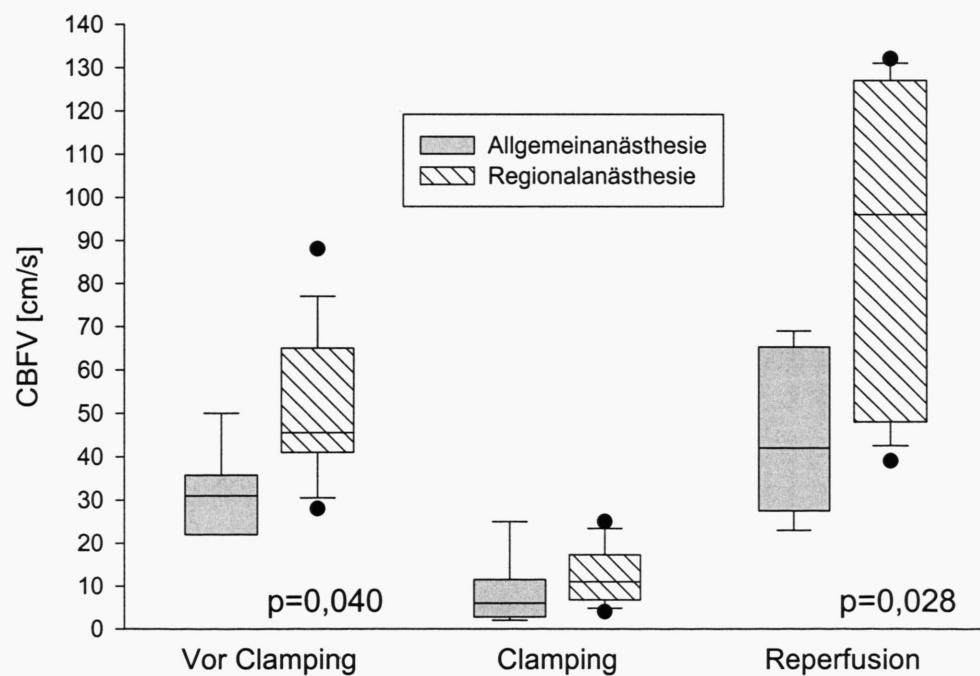
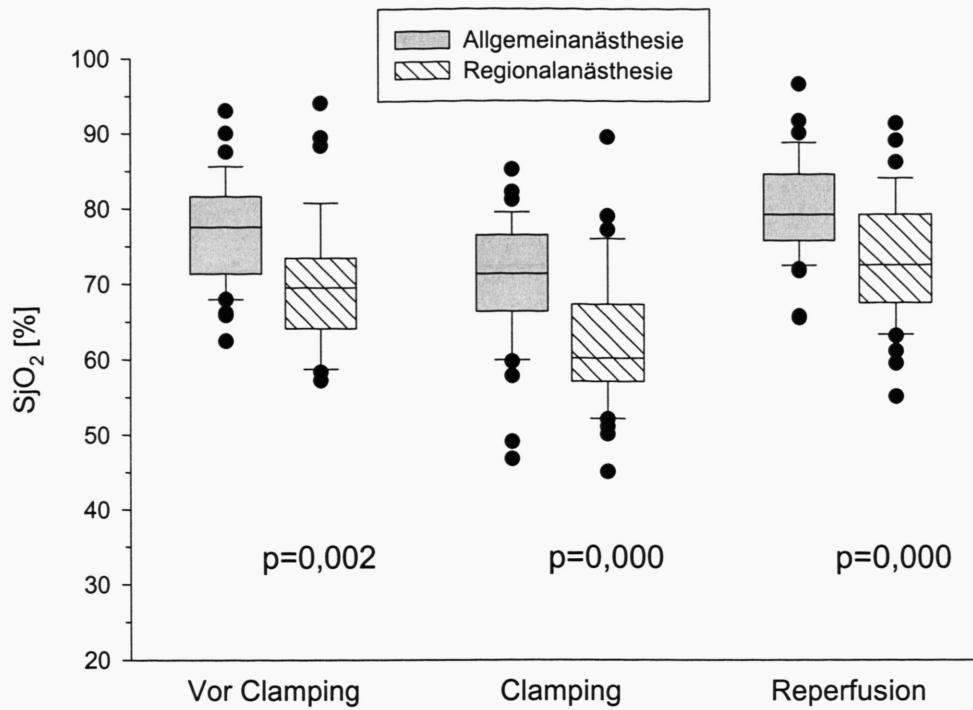


Abb. 3-12a,b: Mean CBFV (zerebrale Blutflußgeschwindigkeit) in Allgemein- und Regionalanästhesie, a) ohne zerebrale Ischämie, b) mit zerebraler Ischämie. Bei zerebraler Ischämie lag die CBFV vor Clamping und in der Reperfusionsphase bei Patienten in Regionalanästhesie signifikant höher.

a) SjO_2 - ohne Ischämie



b) SjO_2 - mit Ischämie

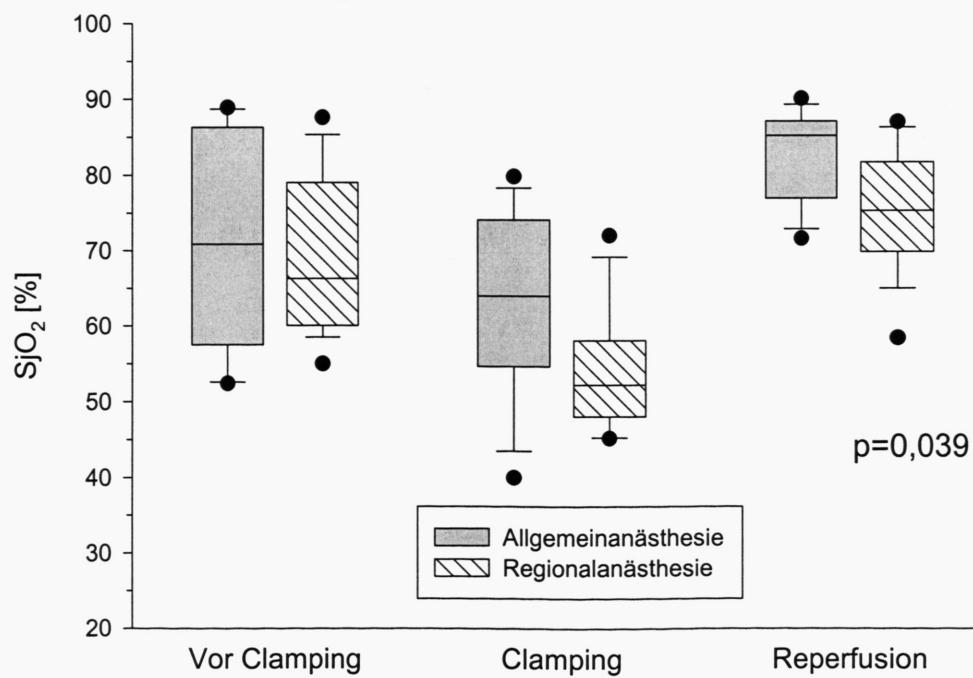
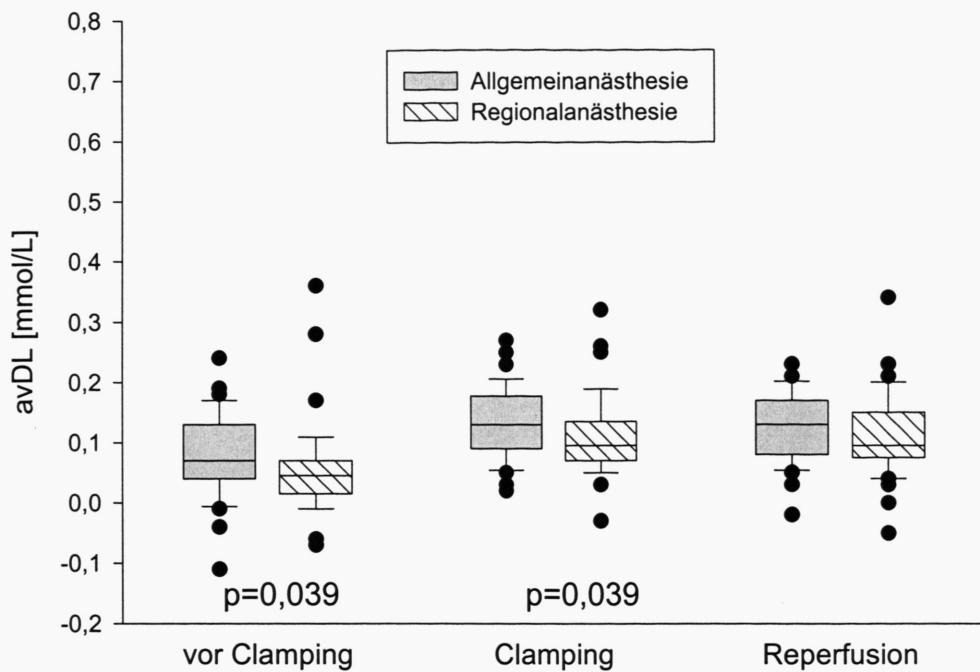


Abb. 3-13a,b: zerebrovenöse Sauerstoffsättigung bei Allgemein- und Regionalanästhesie a) ohne zerebrale Ischämie, b) mit zerebraler Ischämie. Ohne zerebrale Ischämie war die SjO_2 in Allgemeinanästhesie zu allen Zeitpunkten signifikant höher, während dies bei Patienten mit Ischämie nur in der Reperfusion zutrifft.

a) avDL - ohne Ischämie



b) avDL - mit Ischämie

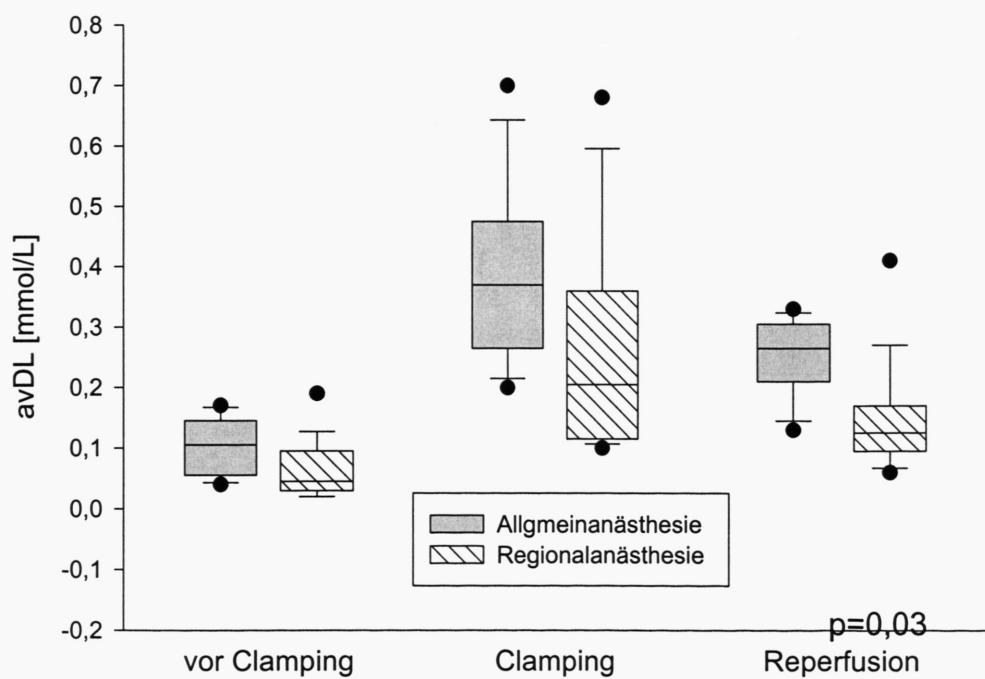
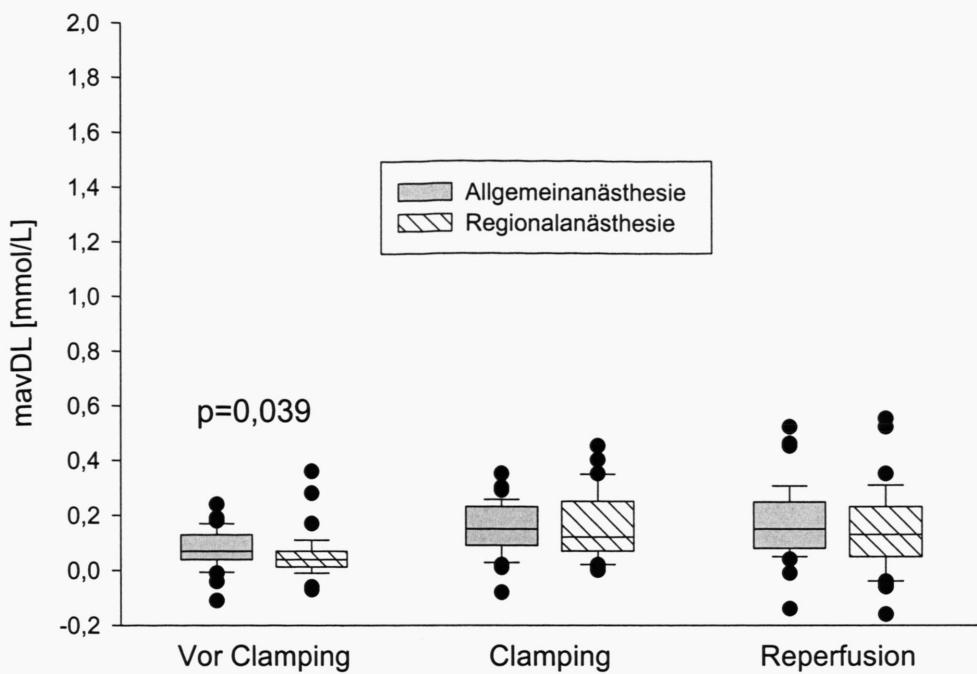


Abb. 3-14a,b: Vergleich der arteriovenösen Laktatdifferenz (avDL) in Allgemein- und Regionalanästhesie. a) ohne zerebrale Ischämie, b) mit zerebraler Ischämie. Ohne Ischämie ist die avDL vor und während Clp. in Allgemeinanästhesie signifikant höher. Bei Patienten mit Ischämie findet sich ein signifikanter Unterschied ausschließlich in der Reperfusionsphase.

a) mavDL - ohne Ischämie



b) mavDL - mit Ischämie

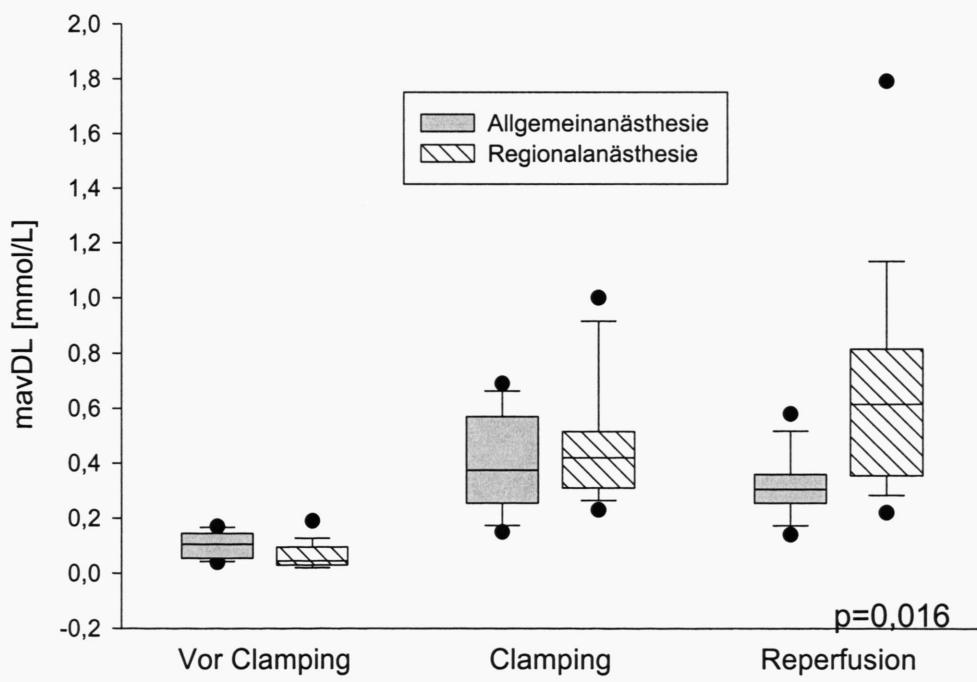
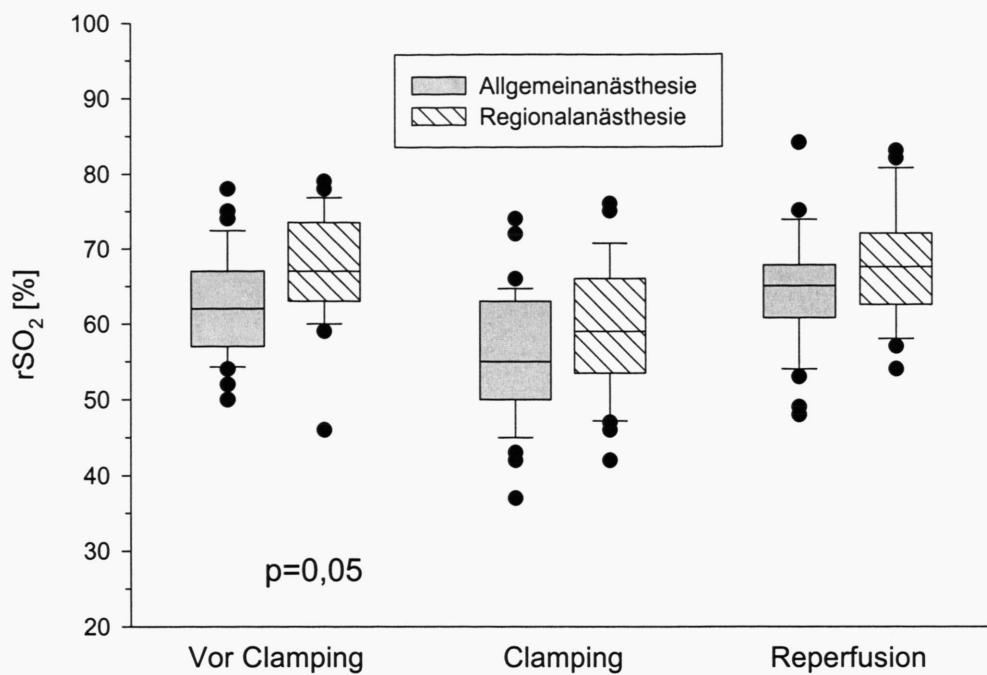


Abb. 3-15a,b: Vergleich der modifizierten arteriovenösen Laktatdifferenz (mavDL) bei Allgemein- und Regionalanästhesie. a) ohne zerebrale Ischämie, b) mit zerebraler Ischämie. Im Gegensatz zu Patienten ohne Ischämie ist die mavDL in der Reperfusionsphase in Regionalanästhesie signifikant höher.

a) rSO_2 - ohne Ischämie



b) rSO_2 - mit Ischämie

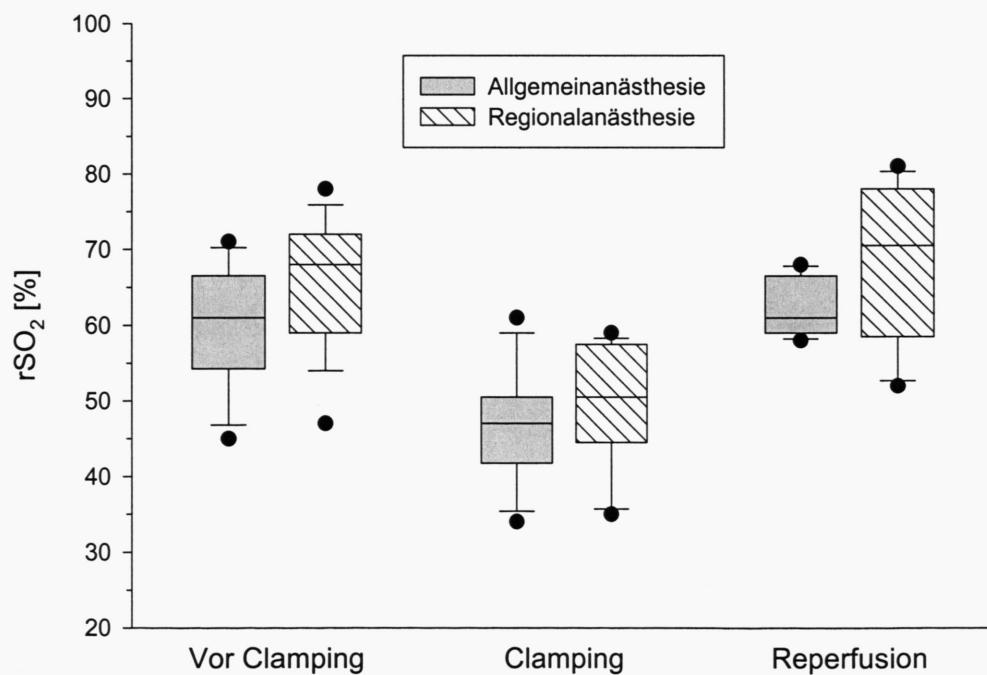
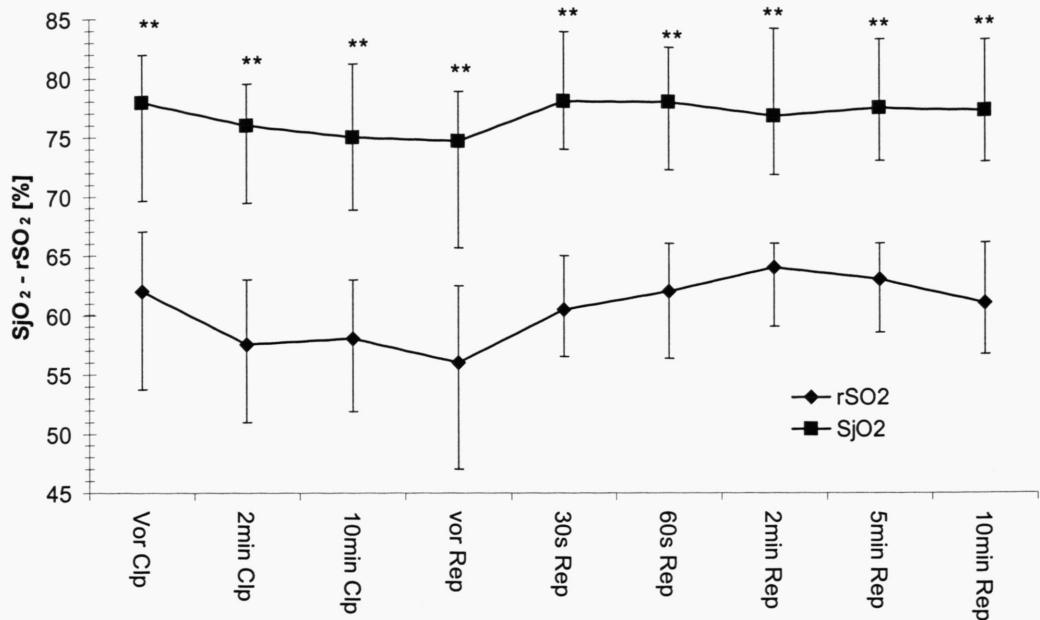


Abb. 3-16a,b: Vergleich der regionalen Sauerstoffsättigung (rSO_2) mittels Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS) bei Allgemein- und Regionalanästhesie
a) ohne zerebrale Ischämie. b) mit zerebraler Ischämie. Vor Clamping ist die rSO_2 in Regionalanästhesie bei Patienten ohne Ischämie signifikant, bei Patienten mit Ischämie lediglich tendenziell höher als in Allgemeinanästhesie.

Allgemeinanästhesie



Regionalanästhesie

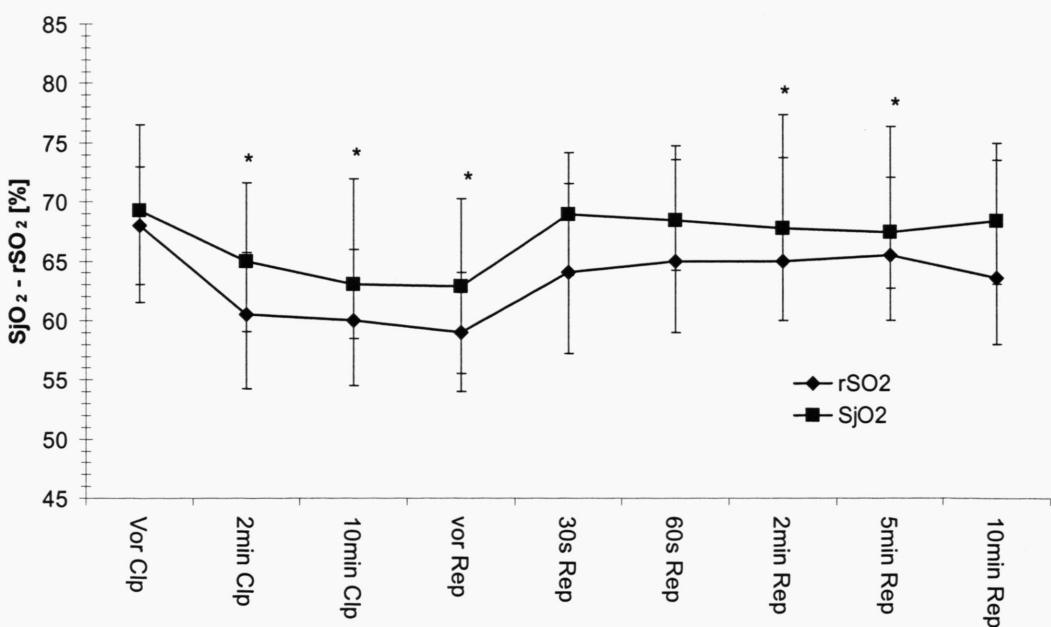


Abb.3-17a,b: Intraoperativer Vergleich von zerebrovenöser (SjO_2) und regionaler (rSO_2) Sauerstoffsättigung in Allgemeinanästhesie und Regionalanästhesie. * $p > 0,05$; ** $p > 0,01$; Die jeweilige Differenz zwischen SjO_2 und rSO_2 ist in Allgemeinanästhesie zu allen Zeitpunkten deutlich größer.

	Allgemein-anästhesie	Regional-anästhesie	p-Wert
Waren Sie mit dem Anästhesieverfahren zufrieden?			
Ja	37	40	
Nein	1	3	0,139
Würden Sie das sich bei einer erneuten Operation wieder mit diesem Anästhesieverfahren operieren lassen?			
Ja	37	36	
Nein	1	7	0,025
Hatten Sie nach der Operation Schmerzen?			
Ja	11	16	
Nein	27	27	0,153
Waren Sie nach der Operation von Übelkeit geplagt?			
Ja	7	6	
Nein	31	37	0,180
Mußten Sie sich nach der Operation erbrechen?			
Ja	4	5	
Nein	34	38	0,476
Empfanden Sie die Situation während der Operation als unangenehm?			
Ja	-	11	
Nein	-	32	-

Tabelle 3-10: Retrospektive Befragung der Patienten

Diskussion

Allgemeinanästhesie versus Regionalanästhesie

Im Wesentlichen verfolgt die Anästhesie zur Carotis-Chirurgie zwei Hauptziele, nämlich die Kardio- und die Zerebroprotektion. Da für beide Ziele Parameter des kardiovaskulären Systems von entscheidender Bedeutung sind, stehen sie häufig in Konflikt miteinander. So kann beispielsweise ein Anheben des mittleren arteriellen Blutdrucks – genauer gesagt des zerebralen Perfusionsdrucks, der jedoch unter den gegebenen Umständen dem MAP gleichgesetzt werden kann - während Clamping eine Verbesserung der Hirndurchblutung bewirken. Diese Veränderung des MAP kann aber nur durch eine Steigerung der Kontraktilität und/oder des systemvaskulären Widerstands, entsprechend einer höheren Nachlast des Herzens, erreicht werden. Beide sind neben der Herzfrequenz die Hauptdeterminanten des myokardialen Sauerstoffverbrauchs. Die Gefahr einer Myokardischämie besteht immer dann, wenn der Sauerstoffbedarf durch das Sauerstoffangebot nicht mehr gedeckt werden kann. Insbesondere bei einer verminderten Koronarreserve ist die Gefahr einer Myokardischämie hoch. Diese Tatsache ist um so bedeutender in der Carotisanästhesie, da das Patientengut eine hohe Koinzidenz von arteriosklerotischen Veränderungen der hirnzuführenden Gefäße und einer Myokarderkrankung, v.a. im Sinne einer Koronarsklerose aufweist. Ob in diesem Zusammenhang die Operation in Allgemeinanästhesie oder am wachen Patienten in Regionalanästhesie das geeignetere Narkoseverfahren ist, wird seit über drei Jahrzehnten kontrovers diskutiert.

Kardioprotektion:

Die Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit bei Patienten vor gefäßchirurgischen Eingriffen wurde in zahlreichen Publikationen bereits ausführlich dargelegt. Hertzer et al. führten bei 1000 Patienten, die zu einer peripheren Revaskularisierungsoperation anstanden, eine Koronarangiographie durch und fanden bei 91% der Patienten pathologische Veränderungen unterschiedlichster Schweregrade.⁴⁵ Landesberg et al. untersuchten präoperativ bei 255 Patienten vor Carotis-TEA die Myokardperfusion mittels Thallium SPECT. Bei 45,1% der Patienten konnten klinisch relevante Perfusionssdefekte nachgewiesen werden, wobei in 34% der Fälle daraus eine Indikation zur Koronarangiographie abgeleitet wurde.⁴⁶

In unserem Patientenkollektiv wurde bei 54% der Patienten präoperativ die Diagnose einer koronaren Herzerkrankung gestellt. Für die klinische Praxis ist somit davon auszugehen, dass bei einem hohen Prozentsatz der Patienten zur Carotis-TEA die Koronarreserve eingeschränkt ist. Bei einem Verzicht auf systematische koronarangiographische Diagnostik ist aufgrund der hohen Inzidenz in diesem Patientenkollektiv jeder Patient als potentieller kardialer Risikopatient einzustufen.

Die Literaturangaben bezüglich dem perioperativem Auftreten myokardialer Ischämien zeigen unabhängig vom gewählten Anästhesieverfahren eine erhebliche Schwankungsbreite. In Regionalanästhesie fanden Landesberg et al. bei 18 von 36 Patienten eine signifikante intraoperative ST-Veränderung, die nahezu ausschließlich bei Patienten mit bekannter KHK oder einer nachgewiesenen Perfusionssstörung auftraten.⁴⁷

Sbarigia et al. fanden in einem prospektiven Vergleich beider Anästhesieverfahren an 107 Patienten trotz signifikant höherer MAP Werte in Regionalanästhesie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Inzidenz myokardialer Ischämien (23% in Allgemein- und 18% in Regionalanästhesie). Auffallend war jedoch, dass sich in der Regionalanästhesiegruppe keine Unterschiede zwischen Patienten mit und ohne kardialer Vorerkrankung fanden. Demgegenüber traten in Allgemeinanästhesie 85% der Ischämien bei Patienten mit kardialen Vorerkrankungen auf.⁴⁸ Zudem unterschieden sich die beiden Anästhesieverfahren dadurch, dass in Regionalanästhesie deutlich mehr hyperdynamic (Hypertension, Tachykardie) und in Allgemeinanästhesie mehr hypodynamic (Hypotension, Bradykardie) Ereignisse auftraten. Entscheidend für eine suffiziente Myokardperfusion ist ein adäquates Verhältnis von Sauerstoffangebot zu Sauerstoffbedarf. Während Hypertension und Tachykardie durch Erhö-

hung der Herzarbeit - also des Sauerstoffbedarfs - zu einer Ischämie führen können, kann eine Hypotension durch Reduktion des myokardialen Perfusionsdrucks zu einer kritischen Reduktion der Myokardperfusion und damit des Sauerstoffangebots führen. Letzteres ist bei Patienten mit Koronarstenose um so bedeutender, da es durch die Lumeneinengung zu einem zusätzlichen Abfall des Perfusionsdrucks distal der Stenose kommt. Die Wichtigkeit dieser Erkenntnis für die Carotis-Chirurgie wird um so deutlicher, wenn man sie in Zusammenhang mit den Ergebnissen von Hertzer und Landesberg betrachtet. Insbesondere seitens der Anästhesie muß dieser Tatsache Rechnung getragen werden. Kommt es also intraoperativ zum Auftreten einer Myokardischämie, so muß sorgfältig abgewogen werden, ob diese aufgrund eines unzureichenden Sauerstoffangebots oder eines übersteigerten Sauerstoffbedarfs entstanden ist. Jede Fehlinterpretation führt logischerweise zu einer Aggravierung der Ischämie und endet letztlich bei Fortbestehen der Situation im Gewebsuntergang.

Die von uns ermittelte Gesamtinzidenz perioperativer Myokardischämien deckt sich mit den Ergebnissen anderer Autoren, wobei, im Gegensatz zu Sbarigia et al., bei unseren Patienten in Regionalanästhesie tendenziell häufiger Myokardischämien auftraten. Wir führen diese Unterschiede auf das unterschiedliche intraoperative Blutdruckmanagement zurück. Während Sbarigia et al. einen festen Schwellenwert zur antihypertensiven Therapie definiert hatten (Systolischer Blutdruck $>200\text{mmHg}$), akzeptierten wir während der Abklemmphase, unter dem Aspekt einer maximalen Zerebroprotektion, auch höhere Blutdruckwerte. Eine Intervention wurde nur beim Auftreten von pectanginösen Beschwerden oder signifikanten ST-Veränderungen durchgeführt. Dennoch war die Inzidenz postoperativer Komplikationen im Vergleich zu anderen Studien nicht erhöht.^{48; 49}

Ein Vergleich des intraoperativen Blutdruck- und Herzfrequenzverhaltens zwischen beiden Anästhesieverfahren zeigt im Hinblick auf die myokardiale Sauerstoffbilanz deutliche Vorteile für die Allgemeinanästhesie. Über den gesamten Beobachtungszeitraum lagen sowohl der mittlere arterielle Blutdruck, als auch die Herzfrequenz in Allgemeinanästhesie deutlich niedriger. Ausdruck der Kardioprotektion ist, wie oben bereits erwähnt, das Verhältnis von Sauerstoffangebot und Sauerstoffbedarf. Sowohl der mittlere arterielle Blutdruck als Maß für die Nachlast des Herzens, als auch die Herzfrequenz lagen über den gesamten Beobachtungszeitraum signifikant niedriger. Beide Parameter sind wichtige Determinanten des myokardialen Sauerstoff-

verbrauchs und wirken sich somit additiv auf letzteren aus. Darüber hinaus wirkt sich jedoch die Herzfrequenz nicht nur auf die Arbeitsleistung und damit den Sauerstoffbedarf des Herzens, sondern auch auf das Sauerstoffangebot aus. Durch eine Erhöhung der Herzfrequenz verschiebt sich das Verhältnis von Systole und Diastole zu ungünstigen Diastole. Da die Koronarperfusion jedoch nur in der Diastole stattfindet, verringert sich somit die Durchblutung des Myokards und damit das Sauerstoffangebot, als Produkt aus CaO_2 und Perfusion. Hinsichtlich der Kardioprotektion bei der Anästhesieverfahren bedeutet dies, dass sich das Verhältnis von Sauerstoffangebot und –bedarf wesentlich deutlicher in den beiden Gruppen unterscheidet, als dies auf den ersten Blick erscheint.

Auffallend ist jedoch, dass ~~sich~~ trotz höherer Prävalenz von Myokardischämien unter Regionalanästhesie und trotz einer wesentlich häufigeren antihypertensiven Intervention in Regionalanästhesie weniger postoperative Myokardinfarkte auftraten (1 versus 3). Landesberg et al. untersuchten an 151 Patienten, die sich einer großen gefäßchirurgischen Operation unterzogen, den Einfluss einer perioperativen Myokardischämie auf das kardiale Outcome der Patienten und fanden, dass insbesondere postoperative Ischämien die Prävalenz kardialer Komplikationen bedingen.⁵⁰ In der Tat zeigte sich auch in unserer Studie, dass nach Allgemeinanästhesie die Häufigkeit postoperativer hypertensiver Phasen und konsekutiver antihypertensiver Interventionen doppelt so hoch war. Zudem traten häufiger AP-Beschwerden auf. Unsere Ergebnisse zeigen, dass hauptsächlich der frühe postoperative Verlauf unter Regionalanästhesie wesentlich stabiler ist und dadurch weniger schwere kardiale Komplikationen auftraten.

Einschränkend ist jedoch ~~zu~~ unseren Ergebnissen anzumerken, dass wir aus organisatorischen Gründen kein Holter-EKG durchgeführt haben, sondern lediglich die Veränderungen in den Ableitungen II und V_5 untersucht haben. Möglicherweise sind dadurch einige Ischämien nicht erkannt worden.

Vermutlich ist die Tatsache, dass vor allem postoperative Myokardischämien schwere kardiale Komplikationen nach sich ziehen Folge des „schlechteren Monitorings“ der Patienten. Während intraoperativ ständig ein Anästhesist den Patienten überwacht und eine auftretende Myokardischämie sofort pharmakologisch therapiert kann, wird die Ischämie postoperativ möglicherweise erst mit einiger Latenz diagnostiziert.

Ursächlich für die vermehrt auftretenden kardialen Instabilitäten in der Allgemeinanästhesiegruppe könnte ein höheres postoperatives Schmerzniveau sein. So lagen sowohl die durchschnittlich pro Patient applizierte Gesamtdosis Piritramid als auch die Häufigkeit der Analgetikaapplikation in der Allgemeinanästhesiegruppe wesentlich höher als in der Regionalanästhesiegruppe.

Allerdings gaben bei der retrospektiven Patientenbefragung Patienten nach Regionalanästhesie postoperativ häufiger Schmerzen an (16 versus 11), was der obigen Aussage zu widersprechen scheint. Hierbei stellt sich jedoch die Frage, inwieweit sich die Patienten in Allgemeinanästhesie an die frühe postoperative Phase erinnerten, oder ob die tendenziellen Unterschiede eher Ausdruck einer anterograden Amnesie durch die Narkose sind.

In den letzten Jahren sind zahlreiche retrospektive Studien, die das klinische Outcome der Patienten nach Carotis-TEA unter Regional- und Allgemeinanästhesie verglichen, veröffentlicht worden. Papavasiliou et al. fanden bei 809 Eingriffen signifikant weniger kardiopulmonale Komplikationen in Regionalanästhesie (6,4% versus 1,1%).⁵¹ In einer Untersuchung von Fiorani an 1020 Patienten traten in Regionalanästhesie 50% weniger kardiopulmonale Komplikationen auf⁵² Gabelman fand an 46 Patienten in Allgemein- und 54 Patienten in Regionalanästhesie keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich neurologischer und kardiovaskulärer Komplikationen.⁵³ Die selben Ergebnisse hatte Palmer an 221 Patienten wovon allerdings nur 37 in Allgemeinanästhesie operiert wurden.⁵⁴ Auch wenn die Aussagekraft derartiger retrospektiver, nicht randomisierter Untersuchungen limitiert ist, entsprechen die Ergebnisse doch weitgehend denjenigen randomisierter Studien an kleineren Kollektiven. So fand Muskett an 75 Patienten (45 in Allgemein- und 30 in Regionalanästhesie) keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des perioperativen kardiovaskulären und neurologischen Outcome. Einziger signifikanter Unterschied bei der Analyse von 41 Variablen war eine kürzere Krankenhausverweildauer bei Patienten die in Regionalanästhesie operiert wurden.⁵⁵

Definitive Aussagen zur unterschiedlichen Inzidenz kardialer Komplikationen wird möglicherweise die bereits in der Einleitung erwähnte prospektive Multicenter-Studie von Gough und Warlowe erlauben.

Ein Vergleich der postoperativen pulsoximetrischen Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut zeigte zunächst signifikant, später tendenziell niedrigere SpO₂-Werte nach

Regionalanästhesie (Abb. 3-7, Seite 49, Abb. 3-10, Seite 51). Wir interpretieren dies als Ausdruck klinisch latenter unilateraler Phrenikusparesen, deren Inzidenz bei interskalenärer Blockade nach Winnie zur Carotis-TEA nach Emery et al. mit bis zu 55% angegeben wird.⁵⁶

Weiterhin auffallend ist, dass diese Unterschiede in den Stunden 6,7 und 10 nach OP-Ende nicht signifikant waren. Dies ist jedoch nicht Ausdruck einer Veränderung der SpO₂ in der Regionalanästhesiegruppe, sondern einer vermehrten Streubreite in der Allgemeinanästhesiegruppe, insbesondere nach unten. Die Zeitpunkte entsprechen in etwa den Stunden 4,5 und 8 nach Verlegung auf Normalstation. Die Analgetikatherapie besteht auf unserer Gefäßchirurgischen Station in der Regel aus 7,5mg Piritramid. Die größere Streubreite in Allgemeinanästhesie ist also möglicherweise Folge einer milden opiatbedingten Atemdepression.

Demnach sollte die Regionalanästhesie zur Carotis-TEA bei vorbestehender respiratorischer Partial- oder Globalinsuffizienz sowie bei kontralateraler Phrenikusparesen möglichst nicht zur Anwendung kommen.

Neuroprotektion

Neben kardiovaskulären Problemen, die während und nach einer Carotis-TEA auftreten, spielen neurologische Komplikationen eine wichtige Rolle für die perioperative Morbidität und Mortalität. Die NASCET-Studie fand in einer prospektiven Untersuchung an 1415 Patienten eine Inzidenz perioperativer Hirninfarkte von 6,0%. Die perioperative Mortalität betrug 1,1%, davon waren 0,6% auf neurologische Komplikationen zurückzuführen. 35% der Hirninfarkte ereigneten sich intraoperativ. Von den verbleibenden 65% traten mehr als die Hälfte während der ersten 24h nach Operationsende auf, die Mehrzahl davon wiederum innerhalb der ersten 6h.⁸ Demnach ist das Risiko neurologischer Komplikationen intraoperativ sowie in der frühen postoperativen Phase am höchsten. In unserer Untersuchung verstarb kein Patient an einer neurologischen Komplikation. Ein Patient (RA) zeigte postoperativ eine irreversible ipsilaterale Glossopharyngeus- und Hypoglossusparese. Ob es sich dabei um eine periphere oder eine zentrale Schädigung handelt, konnte nicht mit letzter Sicherheit geklärt werden.

Als Ursachen für zerebrale Infarzierungen kommen grundsätzlich embolische, thrombotische, hämorrhagische oder ischämische Ereignisse in Frage.

Durch die Wahl des Anästhesieverfahrens kann hauptsächlich auf ischämische Läsionen Einfluß genommen werden. Diese treten überwiegend während Clamping der Arteria carotis interna auf. Tierexperimentell untersuchten Jones et al. an wachen Primaten die Abhängigkeit der Entwicklung einer irreversiblen ischämischen Hirnschädigung von der Dauer und dem Ausmaß einer zerebralen Minderperfusion. Die Untersuchung zeigte, dass bei einer Reduktion der Hirndurchblutung auf Werte unter 23ml/100g/min neurologische Symptome auftreten, irreversible ischämische Schädigungen jedoch ausbleiben, wenn die Hirndurchblutung 18 ml/100g/min nicht unterschreitet. Unterschreitet die Hirndurchblutung den Schwellenwert von 18 ml/100g/min tritt eine Infarzierung in Abhängigkeit von der Dauer und dem Ausmaß der Durchblutungsabnahme auf. Während es bei vollständigem oder annähernd vollständigem Perfusionsstillstand bereits nach wenigen Minuten zu einer strukturellen Läsion kommt, toleriert das Hirnparenchym eine Reduktion auf etwa 15ml/100g/min über 2-3h.⁵⁷ Dieser Zusammenhang ist in Abb. 4-1 dargestellt.

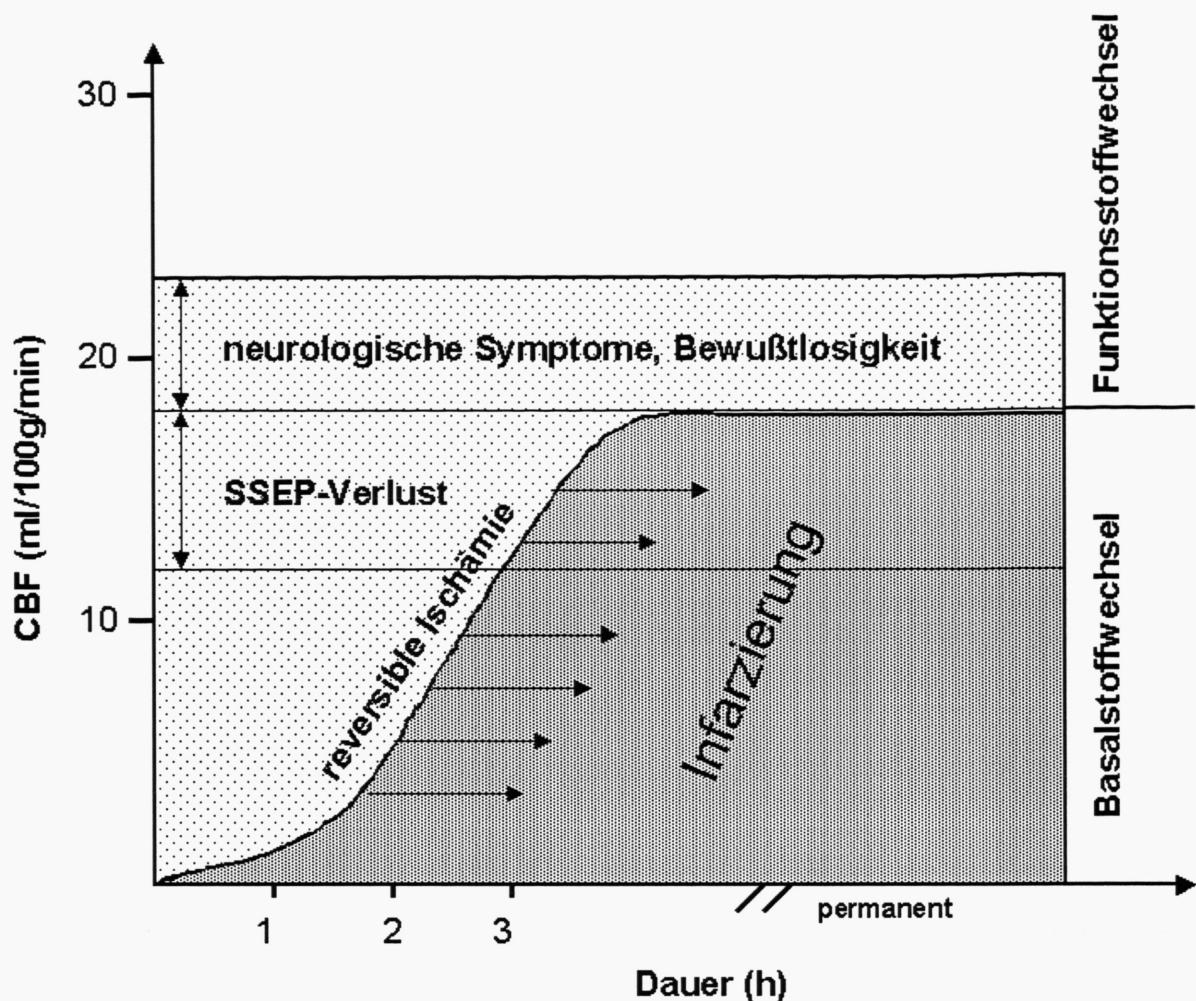


Abbildung 4-1: Verhältnis zwischen Sauerstoffangebot (DaO_2) und reversibler bzw. irreversibler neuronaler Schädigung (Infarkt) in Abhängigkeit von Schweregrad und Dauer der DaO_2 -Reduktion

Kommt es intraoperativ zu einer zerebralen Ischämie bedeutet dies, dass jede Massnahme, die zu einer Zunahme der Hirndurchblutung führt, selbst wenn dadurch der kritische Schwellenwert von 17-18 ml/100g/min nicht überschritten wird, eine Verbesserung der Ischämietoleranz des Gehirns bewirkt. Zwei Maßnahmen bieten sich dafür in der Carotis-Chirurgie an, zum einen das Einbringen eines intraluminalen Shunts als künstliche Kollaterale und zum anderen eine Erhöhung des zerebralen Perfusionsdrucks. Beim Gesunden bleibt die Hirndurchblutung durch die zerebrale Autoregulation für CPP-Werte von 50-150mmHg nahezu konstant. Eine Veränderung des MAP innerhalb dieses Bereichs wird durch Gegenregulation des zerebralen Gefäßwiderstands (CVR= Cerebral Vascular Resistance) kompensiert. Ein Anstieg führt dementsprechend zu einer zerebralen Vasokonstriktion, ein Abfall zu einer Vasodilatation. Wird die Autoregulationsschwelle von 50mmHg unterschritten, nimmt die Hirndurchblutung in linearer Abhängigkeit vom CPP ab. Im Falle einer Ischämie ist

die Autoregulationsschwelle logischerweise unterschritten. Das bedeutet, dass jede Steigerung des CPP zu einer entsprechenden Zunahme der CBF und damit zu einer verbesserten Ischämietoleranz im betroffenen Hirnareal führt. Praktisch lässt sich das durch eine Erhöhung des MAP umsetzen. Dabei ist jedoch aufgrund der Kollateralversorgung der entsprechenden Hemisphäre eine MAP-Veränderung nicht in vollem Umfang auf den CPP übertragbar. Die negativen, insbesondere kardialen Aspekte dieser Maßnahme wurden bereits oben ausführlich erläutert.

Durch einen intraluminalen Shunt kann zum einen das Ausmaß und zum anderen die Dauer der Ischämie verringert und somit eine Infarzierung verhindert werden. Demnach wäre es wünschenswert, alle Patienten obligat mit einem Shunt zu versorgen. Sundt et al. konnten jedoch zeigen, dass das Einbringen eines Shunts ebenfalls mit einem erhöhten Risiko intrakranieller Läsionen im Sinne thromboembolischer Geschehnisse verbunden ist.¹⁶ Um diejenigen Patienten, die keinen intraluminalen Shunt benötigen, durch diesen nicht unnötig zu gefährden, sollte eine Shuntinsertion möglichst selektiv erfolgen und nur dann zur Anwendung kommen, wenn die Hirndurchblutung nach Clamping auf kritische Werte abfällt. Problematisch bei diesem Konzept ist die Identifizierung dieser Patienten. Fiorani et al. untersuchten retrospektiv 1020 Patienten, von denen 33% in Allgemein- und 67% in Regionalanästhesie operiert wurden. Sie fanden signifikant weniger neurologische Defizite bei Patienten in Regionalanästhesie. Die Autoren führen dies auf die sicherere Diagnose „Clamping-bedingter Ischämien“ unter Regionalanästhesie zurück.⁵² Die Anzahl der von uns untersuchten Patienten erlaubt keine definitive Aussage über das Outcome der Patienten, es fällt jedoch auf, dass kein Patient mit Regionalanästhesie ein postoperatives neurologisches Defizit aufwies, das auf eine Clamping-bedingte Ischämie im Versorgungsbereich der ACI zurückzuführen ist. Im Gegensatz dazu zeigten alle 3 Patienten mit postoperativem neurologischen Defizit in Allgemeinanästhesie typische Zeichen der kortikalen Hypoperfusion in Form einer kontralateralen Hemiparese. Die Störungen bildeten sich jedoch innerhalb 30min vollständig zurück. Überträgt man die Ergebnisse von Jones et al. auf diese Befunde, so ergibt sich der Schluß, dass weder die Dauer noch das Ausmaß der Hypoperfusion ausreichten, um eine dauerhafte strukturelle Läsion zu verursachen. Somit hatte in unserer Untersuchung kein Patient ein Clamping-assoziiertes persistierendes neurologisches Defizit. Vermutlich ist dies zumindest zum Teil auf unser zerebroprotektives Regime mit hohen MAP-Werten während der Abklemmphase zurückzuführen.

Wie oben bereits ausgeführt, sind Schweregrad und Dauer einer zerebralen Ischämie die entscheidenden Faktoren für das Auftreten einer strukturellen Hirnschädigung.

Da die klinische Überwachung das sensitivste und spezifischste Verfahren zur Diagnose einer zerebralen Minderperfusion darstellt und zudem die Symptomatik ohne zeitliche Latenz auftritt, ermöglicht die Regionalanästhesie somit eine Reduktion der Ischämiezeit auf ein Minimum. Genau darin besteht die Intention, die hinter der Anwendung der Regionalanästhesie in der Carotischirurgie steht. Unsere Untersuchung zeigt, dass eine rechtzeitige Insertion eines intraluminalen Shunts ein persistierendes postoperatives neurologisches Defizit verhindert.

Im Gegensatz dazu wurde durch unser Neuromonitoring die zerebrale Ischämie bei drei Patienten in Allgemeinanästhesie nicht oder zumindest nicht rechtzeitig erkannt. Ein Patient ohne und zwei Patienten mit Shunt zeigten postoperativ eine reversible Hemiparese. Drei Faktoren kommen ursächlich dafür in Frage:

- eine zu lange Ischämiezeit,
- ein insuffizienter Shunt
- oder eine Shuntkomplikation im Sinne einer Thromboembolie.

Eine zerebrale Ischämie tritt dann auf, wenn das Sauerstoffangebot auf neuronaler Ebene den tatsächlichen Sauerstoffbedarf nicht deckt. Durch die Anästhesie mit 1,5 MAC Sevofluran wird der Sauerstoffbedarf des Gehirns auf ca. 50% gesenkt.^{58; 59} Daraus wird vielfach der Schluß gezogen, dass Anästhetika eine zerebroprotektive Wirkung haben, da sich das Verhältnis von Sauerstoffangebot und -bedarf zugunsten des Angebotes verschiebt. Bei kritischer Betrachtung ergeben sich jedoch einige Widersprüche, die die Richtigkeit einer solchen Schlußfolgerung in Frage stellen.

Um den Nachweis eines zerebroprotektiven Effektes zu erbringen, bedienen sich die meisten Studien eines MCAO- (Middle Cerebral Artery Occlusion) Modells und der anschließenden Messung des Infarktvolumens. Bei dieser Art der Ischämie sind grundsätzlich zwei Ischämiegebiete zu unterscheiden: der Kern der Ischämie und die ischämische Penumbra. Dabei entspricht der Kern derjenigen Zone, in der die Perfusion praktisch völlig aufgehoben ist und in der es dadurch innerhalb weniger Minuten zum Zelluntergang kommt. Als Penumbra wird eine perifokale Zone bezeichnet, in der die Hypoperfusion nicht unmittelbar zum Zelltod führt, deren Perfusion aber doch soweit eingeschränkt ist, dass es nach einer gewissen Zeit auch hier zu einer Infarzierung kommt.¹⁵ Ginsberg et al. fanden an einem MCAO Modell an Ratten, dass

nahezu die Hälfte des späteren Infarktgebietes sich primär als Penumbrazone darstellt.⁶⁰ Während der Kern durch pharmakologische Neuroprotektion kaum beeinflußbar ist, liegt das Hauptaugenmerk neuroprotektiver Maßnahmen auf der Erhaltung der Penumbra. Da nach Abklemmen der ACI in der Carotis-Chirurgie die Perfusion nur sehr selten völlig aufgehoben ist, sind die Bedingungen in der entsprechenden Hemisphäre mit denen der Penumbra im MCAO-Modell vergleichbar. Zahlreiche Studien konnten zeigen, dass am MCAO Modell das Ausmaß der Infarzierung durch die Verwendung von Anästhetika, und zwar sowohl volatiler als auch intravenöser, signifikant reduziert werden kann.⁶⁰⁻⁶² Die Effekte treten dabei hauptsächlich im Bereich der Penumbra auf. Neuere Studien zeigen jedoch, dass der zerebroprotektive Effekt der Anästhetika nicht als Folge des reduzierten zerebralen Metabolismus zu sehen ist.^{60; 63-66} Im Allgemeinen wird angenommen, dass die Neuronen zuerst ihren Funktionsstoffwechsel vollständig einstellen, bevor es zu einer Beeinträchtigung des Basalstoffwechsels kommt. Der Anteil des Funktionsstoffwechsels beträgt etwa 60% des Gesamtmetabolismus. Ausgehend von einer normalen Hirndurchblutung von 50ml/100g/min und einer Koppelung von Hirndurchblutung und Metabolismus sind also 40% der Hirndurchblutung, entsprechend ca. 20ml/100g/min, für die Erhaltung des Basalstoffwechsels notwendig. Dieser Wert entspricht in etwa dem von Jones et al. gefundenen Schwellenwert, bei dessen Unterschreitung eine Infarzierung auftritt. Der Basalstoffwechsel entspricht dem Energiebedarf der Zelle zur Aufrechterhaltung der Ionenhomöostase und damit der zellulären Integrität. Anästhetika nehmen jedoch ausschließlich Einfluß auf den Funktionsstoffwechsel und führen zu keiner Verminderung des Basalstoffwechsels. Das heißt, eine Reduktion der Hirndurchblutung, die zu einer Einschränkung des Basalstoffwechsels führt, sollte das gleiche Ausmaß einer Infarzierung zeigen, unabhängig davon, ob ein Patient Anästhetika erhalten hat oder nicht. Nakashima et al. verglichen die neuroprotektiven Effekte von Hypothermie und Anästhetika miteinander, wenn der Metabolismus durch beide Verfahren im gleichen Ausmaß gesenkt wird. Sie fanden eine wesentlich höhere Ischämietoleranz unter Hypothermie.⁶⁷ Erklärt werden diese Unterschiede durch die unterschiedliche Wirkung der beiden Verfahren auf den Stoffwechsel. Während Anästhetika, wie oben bereits ausgeführt, lediglich den Funktionsstoffwechsel beeinflussen, führt die Hypothermie auch zu einer Reduktion des Basalstoffwechsels. Dies bedeutet, dass eine Reduktion des Stoffwechsels nur dann zu einer Neuroprotektion führt, wenn auch der Basalstoffwechsel davon betroffen ist. Engelhard et al. fanden die gleiche Ausprä-

gung neuroprotektiver Effekte volatiler Anästhetika sowohl unter „burst-suppression“ als auch bei erhaltener EEG Aktivität. Es bestand jedoch ein Zusammenhang zwischen Neuroprotektion und Plasma-Katecholaminkonzentration (Adrenalin und Noradrenalin). Die Autoren folgern daraus, dass die protektiven Effekte nicht Folge des veränderten Metabolismus sind, sondern dass volatile Anästhetika Einfluß auf biochemische Kaskaden nehmen wie etwa den Katecholamin-induzierten Anstieg der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration in den ischämischen Arealen.⁶⁸

Dennoch kann die Reduktion des Stoffwechsels durch Anästhetika unter gewissen Umständen zu einer gewissen Neuroprotektion führen. Der Vergleich der mavDL zwischen ischämischen Patienten in Regional- und Allgemeinanästhesie in Abbildung 3-15a,b auf Seite 61 zeigt, dass die Laktatakkumulation beim wachen Patienten wesentlich höher ist als in Narkose. Besonders ausgeprägt sind diese Unterschiede in der Reperfusionsphase. Hier kommt es zu einem Auswascheffekt des Laktats. Die Höhe der mavDL wird zum einen durch die Laktatproduktion und zum anderen durch die Laktatclearance der Leber bestimmt. Da Unterschiede bezüglich der Clearance nicht zu erwarten sind, entspricht die größere mavDL einer vermehrten Laktatproduktion. Wir führen dies darauf zurück, dass es beim wachen Patienten bereits zu einer Steigerung des anaeroben Metabolismus kommt, wenn das Sauerstoffangebot nicht mehr zur Deckung des Funktionsstoffwechsels ausreicht. Im Gegensatz dazu tritt in Allgemeinanästhesie eine pathologische Laktatproduktion erst bei einer Beeinträchtigung des Basalstoffwechsels auf. Die Gesamtmenge an Laktat, die im Zustand der Ischämie in Allgemeinanästhesie bei wesentlich niedrigerem oder gar fehlendem Funktionsstoffwechsel produziert wird, ist somit deutlich geringer. Die Untersuchung von Weigand et al. bestätigt dies.⁶⁹ Die Autoren fanden bei 41 Patienten mit Carotis-TEA in Allgemeinanästhesie, in Analogie zu unseren Ergebnissen an wachen Patienten, bei zerebraler Ischämie während Clamping und in der Reperfusionsphase ebenfalls eine signifikant höhere avDL. Allerdings konnten Weigand et. al. keine Akkumulation von Laktat im arteriellen Blut nachweisen. Unter der Annahme einer vergleichbaren Laktatclearance in beiden Patientenkollektiven lässt diese Tatsache auf eine verminderte zerebrale Laktatproduktion in Allgemeinanästhesie schließen. Folge der Laktatakkumulation im Hirnparenchym ist eine Azidose der Zellen, die ihrerseits zu einem Anstieg der intrazellulären Ca^{++} Konzentration führt. Letztere nimmt in der Pathophysiologie zerebraler Ischämien eine Schlüsselstellung ein, da

eine hohe intrazelluläre Ca^{++} -Konzentration die oxidative Phosphorylierung in den Mitochondrien beeinträchtigt und letztendlich den Zelltod zur Folge hat. 14

Theoretisch wäre eine Neuroprotektion durch Reduktion des Funktionsstoffwechsels auch noch im Rahmen eines sog. „Inverse-Steal Phänomens“ denkbar. Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten, dass Barbiturate bei einer globalen Ischämie, die zu einem Erliegen des Funktionsstoffwechsels führt, keine protektive Wirkung haben. Im Gegensatz dazu konnte bei fokaler Ischämie durchaus ein zerebroprotektiver Effekt nachgewiesen werden.⁶⁵ Vermutlich persistiert in der ischämischen Penumbra die EEG-Aktivität, was mit einem höheren Sauerstoffbedarf der Zellen und damit einen niedrigeren zerebrovaskulären Widerstand verbunden ist.⁷⁰ Das zerebrale Gefäßsystem entspricht einem System parallel geschalteter Widerstände, d.h. die Verteilung der Hirndurchblutung erfolgt entsprechend dem Verhältnis der Widerstände zueinander. Da Anästhetika den Sauerstoffbedarf im gesamten Kortexbereich reduzieren, kommt es in den nichtischämischen Arealen zu einer Zunahme des vaskulären Widerstands. Anders dagegen in den ischämischen Arealen. Hier kann der Basalstoffwechsel auch bei maximaler Vasodilatation nicht gedeckt werden. Eine Reduktion des Funktionsstoffwechsel führt in diesen Arealen also zu keiner Vaskonstriktion. Für das gesamte Gehirn bedeutet dies, dass sich durch Anästhetika das Verhältnis der Gefäßwiderstände zueinander zugunsten des ischämischen Bereichs verschiebt, wodurch eine höhere Perfusion in diesen Arealen erreicht wird. Ein derartiges „Inverse-Steal Phänomen“ ist jedoch bisher reine Spekulation, ein definitiver Nachweis konnte bis dato nicht erbracht werden.

Im Gegenteil, der Vergleich der NIRS-Daten in unserer Studie zeigt, dass in Allgemeinanästhesie bei gleichen arteriellen Blutdruckwerten die rSO_2 signifikant niedriger liegt als in Regionalanästhesie. Würde durch Anästhetika ein Inverse-Steal Phänomen auftreten, wäre ein gegenteiliges Ergebnis zu erwarten.

Dennoch finden wir in unserer Untersuchung tendenziell weniger Ischämien in Allgemeinanästhesie. Ob dies jedoch Ausdruck einer Neuroprotektion durch Anästhetika ist, bleibt fraglich. Die Ergebnisse von Jones belegen unterschiedliche Ischämiegrenzen für Regional- und Allgemeinanästhesie. Während eine neurologische Symptomatik beim wachen Patienten, wie in Abbildung 4-1 auf Seite 72 illustriert bereits bei ca. 25ml/100g/min auftritt, entsteht eine vermehrte Laktatproduktion als Zeichen einer Ischämie in Allgemeinanästhesie erst unterhalb dieses

Schwellenwertes. Somit ist der Vergleich der Ischämieinzidenz zwischen den beiden Verfahren nur unter diesem Sachverhalt zu werten.

Die Reduktion der Hirndurchblutung als Folge des reduzierten Metabolismus unter Allgemeinanästhesie zeigt sich auch in unserer Studie in der tendenziell niedrigeren Blutflussgeschwindigkeit in Allgemeinanästhesie. Zwar kann von der Flußgeschwindigkeit nicht direkt auf die Hirndurchblutung geschlossen werden, doch gehen wir davon aus, dass sich die Varianzen der Gefäßdurchmesser in beiden Gruppen etwa ausgleichen. Ebenso ein Hinweis auf eine niedrigere Hirndurchblutung in Allgemeinanästhesie sind die Unterschiede in der avDL bei nichtischämischen Patienten. Wir gehen davon aus, dass sich vor Clamping die Laktatproduktion (CMRL) in beiden Gruppen nicht unterscheidet. Da sich CMRL aus dem Produkt von avDL und CBF ergibt, steigt die avDL analog zu einer Reduktion der CBF. Der signifikante Unterschied der avDL vor Clamping dürfte also Ausdruck einer reduzierten CBF durch die Allgemeinanästhesie sein.

Der Effekt volatiler Anästhetika auf die Hirndurchblutung wird durch die Balance zwischen indirekter vasokonstriktorischer Wirkung, als Folge der Koppelung von Metabolismus und Hirndurchblutung, und einer direkten intrinsischen vasodilatatorischen Aktivität des Inhalationsanästhetikums bestimmt. Eine direkte Vasodilatation entspricht einer Störung der zerebralen Autoregulation im Sinne einer Rechtsverschiebung der unteren Autoregulationsschwelle und kann zu Steal-Phänomenen führen. Matta et al. zeigten, dass dieser Effekt bei Sevofluran in der von uns verwendeten Dosierung (1,5 MAC) immerhin einen vasodilatationsbedingten Anstieg der CBF um 17% bewirkt. Die Vasodilatation scheint nach Ergebnissen von Lida et al in Analogie zum Wirkmechanismus des Isofluran auf einer Aktivierung ATP-sensitiver Kaliumkanäle zu beruhen.⁷¹ McCleary et al. verglichen an 65 Patienten die unterschiedlichen Effekte von Regional- und Allgemeinanästhesie während Carotis-TEA auf den zerebralen Metabolismus und fanden eine verminderte Kompensationsfähigkeit im Sinne einer gestörten Autoregulation unter Allgemeinanästhesie.⁷²

Eine Entkoppelung von Metabolismus und Hirndurchblutung zeigt sich auch bei der zerebrovenösen Sauerstoffsättigung. Der Sauerstoffverbrauch (CMRO₂) ergibt sich aus dem Produkt aus Sauerstoffextraktion und Hirndurchblutung. Nimmt also der Sauerstoffbedarf in Narkose ab, dürfte sich bei erhaltener Koppelung keine Veränderung der zerebralen Sauerstoffextraktion ergeben. Ist die Koppelung jedoch gestört und kommt es zu einer Luxusperfusion des Gehirns, sinkt die Extraktion. Dies zeigt

sich auch in unseren Ergebnissen, wo die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung bei den nichtischämischen Patienten in Allgemeinanästhesie zu allen Zeitpunkten signifikant höher liegt.

Im Gegensatz zur SjO_2 zeigt die regionale rSO_2 in Allgemeinanästhesie, wie in Abbildung 3-17 a,b auf Seite 63 dargestellt, signifikant niedrigere Werte. Ursächlich hierfür ist vermutlich ein Steal-Phänomen zugunsten subkortikaler Hirnareale. Dies würde bedeuten, dass es unter Sevofluran zu einer Luxusperfusion vornehmlich subkortikaler Strukturen kommt, die zu einer relativen Minderperfusion der kortikalen Areale führt.

Zusammenfassung

Zusammenfassend müssen nach unseren Ergebnissen im Hinblick auf die Wahl des geeigneten Anästhesieverfahrens folgende Aspekte berücksichtigt werden. Unter Regionalanästhesie treten vermutlich aufgrund der ungünstigeren myokardialen O_2 -Bilanz zumindest tendenziell häufiger therapiebedürftige Myokardischämien auf. Postoperativ kehren sich die Verhältnisse um. Nach Allgemeinanästhesie waren häufiger behandlungspflichtige arterielle Hypertonien und pectanginöse Beschwerden zu beobachten. Die Tatsache, dass Myokardinfarkte lediglich nach Allgemeinanästhesie auftraten, führt zu dem Schluss, dass insbesondere die frühe postoperative Phase das höchste Risiko für kardiale Komplikationen in sich birgt. Demnach wäre nach unseren Ergebnissen für Patienten mit besonders hohem kardialem Risiko eine Operation in Regionalanästhesie vorzuziehen. Diese Empfehlung erfährt jedoch dahingehend eine Einschränkung, dass die arterielle Oxygenierung nach Regionalanästhesie bis zum Morgen des ersten postoperativen Tages signifikant schlechter ist und dabei durchaus SaO_2 -Werte unter 90% auftreten können.

Die potenzielle zerebroprotektive Wirkung der Allgemeinanästhesie insbesondere unter Verwendung von Inhalationsanästhetika muss aus folgenden Gründen kritisch beurteilt werden. Anästhetika reduzieren lediglich den Funktionsstoffwechsel, der Basalstoffwechsel zur Sicherstellung der zellulären Integrität wird durch Anästhetika nicht gesenkt. Einziger Hinweis auf einen neuroprotektiven Effekt ist die geringere Laktatakkumulation. Die Verwendung von Sevofluran führt zu einer Umverteilung der regionalen Hirndurchblutung zugunsten subkortikaler Areale (Steal-Phänomen). Das Verhalten der kortikalen rSO_2 -Messung zeigt, dass die Sauerstoffbilanz im Kortex durch Sevofluran zumindest nicht positiv beeinflusst wird.

Sollte man sich auf der Basis des bisher Gesagten für die Regionalanästhesie entscheiden, muss berücksichtigt werden, dass immerhin ein Viertel der befragten Patienten die Situation während der Operation als unangenehm empfanden und zwei Drittel dieser Patienten im Wiederholungsfall das Anästhesieverfahren ablehnen würden. Allerdings dürfte die Akzeptanz der Regionalanästhesie in der klinischen Routine wesentlich höher sein, da hier das zeitaufwändige und häufig als störend empfundene „Studienmonitoring“ entfällt.

Klinische Evaluation der verschiedenen Monitoringverfahren

Die selektive Shuntinsertion ist derzeit das Verfahren der Wahl, um intraoperative neurologische Komplikationen durch eine zerebrale Minderperfusion zu verhindern. Voraussetzung hierfür sind geeignete Neuromonitoringverfahren, welche einerseits Patienten mit einer zerebralen Hypoperfusion mit hoher Sensitivität als shuntpflichtig erkennen und andererseits Patienten mit ausreichender Hirndurchblutung mit hoher Spezifität vor einer Shuntinsertion bewahren, da die Shuntinsertion selbst mit einem erheblichen Risiko thromboembolischer Zwischenfälle assoziiert ist¹⁸. Idealerweise sollten neben Ischämien, die auf einer unzureichenden Kollateralisierung beruhen, auch thromboembolische Ereignisse sensitiv erkannt werden. Da eine Ischämie nicht zwingend eine ganze Hemisphäre umfasst, sondern auch kleine Areale isoliert betreffen kann, sollte das Monitoringverfahren möglichst auch über eine gute räumliche Auflösung verfügen.

Ob eine zerebrale Ischämie zur irreversiblen Hirnschädigung führt, ist wie bereits erwähnt, neben deren Schweregrad abhängig von deren Dauer. Das ideale Monitoringverfahren muss demnach eine Ischämie mit möglichst kurzer Latenzzeit erkennen.

Die derzeit in der Carotischirurgie zur Verfügung stehenden Neuromonitoringverfahren beruhen auf dem Monitoring der zerebralen Funktion (SSEP), der zerebralen Hämodynamik (SP, TCD) und des zerebralen Metabolismus (SjO₂, avDL, NIRS). In der Literatur finden sich zahlreiche Studien, in denen diese Monitoringverfahren während Allgemeinanästhesie auf ihre Sensitivität und Spezifität zur Erkennung zerebraler Ischämien untersucht wurden. Die Interpretation dieser Studien ist allerdings dadurch erschwert, dass die Zielgröße „zerebrale Ischämie“ sehr unterschiedlich definiert wurde. Als Referenz bzw. „Gold-Standard“ wurde entweder die Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale (SSEP) oder das postoperative neurologische Outcome der Patienten verwendet. Bisher gelang es jedoch in keiner Studie an allgemeinanästhesierten Patienten, alle intraoperativen zerebralen Ischämien durch die SSEP-Ableitung richtig zu erkennen (Sensitivität = 100%) wenn dabei gleichzeitig kein Patient irrtümlich als ischämisch eingestuft werden durfte. Auch das postoperative neurologische Outcome ist nur eingeschränkt zur Validierung intraoperativer Neuromonitoringverfahren geeignet, wenn lediglich grobe neurologische Defizite wie

Bewusstseinsstörungen oder Paresen erfasst werden aber die Inzidenz diskreter kognitiver bzw. integrativer Defizite nicht untersucht wurde. Insbesondere bei elektiven, prophylaktischen Eingriffen sollten auch diese diskreten Defizite vermeidbar sein.

Die klinisch-neurologische Überwachung des wachen Patienten in Regionalanästhesie ist derzeit das sensitivste und spezifischste Verfahren zur Detektion perioperativer zerebraler Ischämien mit sehr kurzer Latenzzeit. Aus diesen Gründen wurde in der vorliegenden Studie die Validierung der verschiedenen Neuromonitoringverfahren anhand des intraoperativen klinisch-neurologischen Befundes am wachen Patienten in Regionalanästhesie durchgeführt.

Die Inzidenz zerebraler Ischämien zeigt in der Literatur mit minimal 4,6% und maximal 24% eine erhebliche Schwankungsbreite.^{22; 26; 49; 72-75} In unserer Untersuchung kam es bei 20,8% der Eingriffe in Regionalanästhesie zu einer zerebralen Ischämie.

Monitoring der zerebralen Hämodynamik

Stumpfdruck:

Die intraoperative Carotis-Stumpfdruckmessung ist ein Verfahren mit geringem apparativem, personellem und methodischem Aufwand. Obwohl in der Literatur keine Einigkeit hinsichtlich der Validität dieses Verfahrens besteht und es nicht ohne jegliches Risiko ist, wird die intraoperative Stumpfdruckmessung von vielen Operateuren angewandt.⁷⁶ Durch das Einbringen einer Kanüle in die Art. carotis communis kann ein frischer Thrombus oder ein Plaque mobilisiert und auf diese Weise eine zerebrale Embolie ausgelöst werden. In den letzten Jahrzehnten wurden zahlreiche klinische Studien zur Eignung dieses Verfahrens hinsichtlich der Indikationsstellung einer Shuntinsertion durchgeführt. Ebenso zahlreich und uneinheitlich sind die Ergebnisse und Schlussfolgerungen dieser Studien. Die Aussagekraft dieser Methode ist zudem dadurch limitiert, dass es sich lediglich um eine einmalige punktuelle Messung handelt. Da die hämodynamische Situation während der Abklemmphase nicht statisch ist, sondern sich in Abhängigkeit von der sich entwickelnden Kollateralisierung in einem dynamischen Prozess befindet, ist der gewählte Zeitpunkt für die Validität der Stumpfdruckmessung von entscheidender Bedeutung. So kann eine zu frühe Messung, beispielsweise im Rahmen des vielfach propagierten Probe-Clampings zu falsch niedrigen Werten führen. Uneinigkeit herrscht auch über den zu verwendenden Schwellenwert. Diskutiert werden derzeit Werte in einem Bereich zwischen 25 und 50mmHg.⁷⁷⁻⁸⁰ Spencer et al. wiesen bereits vor einigen Jahren darauf hin, dass in vielen Studien das Nullpunkt-Referenzniveau nicht exakt definiert ist und damit ein Vergleich der Ergebnisse erschwert, wenn nicht unmöglich ist.⁸¹ So wird beispielsweise bei einer Messung des Stumpfdruckes in Herzhöhe dieser durchschnittlich um 6,4mmHg, bei einem Drittel der Patienten sogar um mehr als 10mmHg überschätzt. In unserer Untersuchung haben wir, wie von Spencer et al. gefordert, das Referenzniveau in Höhe der Bifurkation der Art. carotis communis definiert.

Nach unseren Ergebnissen liefert die Stumpfdruckmessung von allen untersuchten Verfahren die zweitbeste Trennschärfe zwischen ischämischen und nicht ischämischen Patienten. Bei einem Schwellenwert von 40mmHg wird bei einer Sensitivität von 100% eine Spezifität von 75% erreicht. Die Bedeutung dieser Ergebnisse der Stumpfdruckmessung im klinischen Alltag soll durch folgende Modellrechnung er-

läutert werden. Ausgehend von einer mittleren Shuntkomplikationsrate von 3%, einer Ischämieinzidenz von 15% und einem Schwellenwert für den Carotisstumpfdruck von 40 mmHg erleiden von 1000 Patienten ohne zerebrale Ischämie aufgrund einer falschen Shuntindikation 6,4 Patienten eine zusätzliche neurologische Schädigung. Stumpfdruckwerte zwischen 30 und 40mmHg erlauben keine sichere Aussage ob eine Ischämie vorliegt oder nicht. Wahrscheinlichste Ursache für diese Überschneidung sind interindividuell unterschiedliche anatomische Verhältnisse sowie zusätzliche intrakranielle Stenosen.

Auch eine inkomplette Okklusion der Arteria carotis während der Messung kann zu falsch hohen Stumpfdruckwerten führen.⁸²

Transkranielle Dopplersonographie:

Die Transkranielle Dopplersonographie ist ein weiteres Monitoringverfahren zur Überwachung der zerebralen Hämodynamik während dem Abklemmen der Art. carotis. Die Reliabilität dieses Verfahrens zur Indikationsstellung einer intraoperativen Shuntinsertion wurde bereits in mehreren klinischen Studien überprüft.^{14,22,24,25,27,28} Obwohl in allen Untersuchungen durch das Abklemmen der Art. carotis, in Abhängigkeit von der Kollateralisierung, die Blutflussgeschwindigkeit in der ipsilateralen Art. cerebri media abfällt, unterscheiden sich die Schwellenwerte zur zerebralen Ischämie und damit zur Shuntindikation erheblich. Dabei muß man grundsätzlich zwischen absoluten und relativen Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit differenzieren. Giannoni et al. fanden in ihrer Untersuchung an 51 Patienten in Regionalanästhesie, dass ein Abfall der Blutflussgeschwindigkeit auf Werte unter 10 cm/s die höchste Trennschärfe zwischen ischämischen und nicht ischämischen Patienten aufweist, wogegen die Auswertung relativer Veränderungen (Schwellenwert = 66% Abfall vom Ausgangswert) deutlich schlechtere Ergebnisse lieferte. Diese Ergebnisse stehen im Widerspruch zu unseren Daten. Um eine 100%ige Sensitivität zu erreichen, müßte ein Schwellenwert von 25 cm/s gewählt werden. Dabei ergibt sich eine Spezifität von 69%. Betrachtet man die relativen Veränderungen, ergibt sich eine 100%ige Sensitivität bei einem Abfall um 50% mit einer korrespondierenden Spezifität von 86%.

Demnach würde sich bei 1000 Eingriffen bei Verwendung des absoluten Schwellenwertes von 25 cm/s aufgrund einer falschen Shuntindikation bei 7,9 Patienten und

bei der Verwendung des relativen Schwellenwertes (Abfall der meanCBFV > 50%) bei 3,6 Patienten ein neurologisches Defizit ergeben.

Die Ischämiediagnostik anhand der transkraniellen Dopplersonographie unterliegt allerdings einigen methodischen Einschränkungen.

Zwischen der Hirndurchblutung (CBF) und der Blutflussgeschwindigkeit (CBFV) gilt folgender Zusammenhang:

$$CBF = A \times CBFV$$

wobei A für die Querschnittsfläche des entsprechenden Gefäßes steht. Genau diese aber zeigt erhebliche interindividuelle Unterschiede zwischen den einzelnen Patienten. Dies bedeutet, dass gleiche Absolutwerte bei verschiedenen Patienten völlig unterschiedlichen CBF-Werten entspricht. Anders verhält es sich hingegen bei der Verwendung von relativen Veränderungen. Da in der Regel das M1-Segment untersucht wird und dieses seine Querschnittsfläche nicht durch aktive Kontraktion oder Dilatation, z.B. im Rahmen der zerebralen Autoregulation, verändert, können relative Veränderungen der Blutflussgeschwindigkeit ($CBFV_{red}$) linear auf die CBF übertragen werden. Das heißt ein 50%iger Abfall der CBFV entspricht einer 50%igen Reduktion des Sauerstoffangebotes. Dennoch fanden wir auch für die relative Veränderung der mittleren Blutflussgeschwindigkeit nach Clamping keinen diskreten Grenzwert, der Patienten mit Ischämie eindeutig von Patienten ohne Ischämie trennt. Liegt der relative Abfall der Blutflussgeschwindigkeit nach Clamping zwischen 50% und 70% des Ausgangswertes (siehe Tabelle 2) kann eine zerebrale Ischämie nicht ausgeschlossen werden. Diese Grauzone der $CBFV_{red}$ zwischen 50% und 70% liegt am ehesten an der Tatsache, dass bei manchen Patienten bereits vor Abklemmen der Art. carotis das Sauerstoffangebot durch die Stenose limitiert ist. Unsere Ergebnisse decken sich mit denen von Cao et al. und Finocchi et al., die zwischen 50% und 70% ebenfalls eine derartige Grauzone fanden. Finocchi et al. konnten zudem nachweisen, dass in diesem Bereich die Entwicklung eines postoperativen neurologischen Defizits abhängig ist von der Dauer der Minderperfusion.^{41; 83}

Selbst unter der Voraussetzung dass die gemessene Veränderung der Blutflussgeschwindigkeit die Veränderung der Hirndurchblutung korrekt repräsentiert, muss, um darüber Rückschlüsse auf das Ischämierisiko ziehen zu können, der O₂-Gehalt im arteriellen Blut konstant gehalten werden. Das O₂-Angebot an das Gehirn rekrutiert

sich aus dem Produkt der Hirndurchblutung und des Sauerstoffgehaltes im Blut. Nur wenn letzterer konstant bleibt, kann über eine relative Veränderung der Hirndurchblutung auf eine relative Veränderung des O₂-Angebotes geschlossen werden.

Der Vorteil der kontinuierlichen transkralen Dopplersonographie (TCD) liegt vor allem darin, dass Veränderungen der Blutflußgeschwindigkeit ohne zeitliche Verzögerung erkannt werden. Zudem können mittels TCD neben Veränderungen der CBFV auch Mikroembolien erkannt werden. Mehrere Untersuchungen geben Hinweise darauf, dass perioperative Mikroembolien in Abhängigkeit von deren Häufigkeit und Schweregrad auf das neurologische Outcome der Patienten einen beträchtlichen Einfluss haben.^{81; 84} Des weiteren besteht die Möglichkeit ein postoperatives Hyperperfusionssyndrom⁸⁵ als potentielle Ursache des Reperfusionsschadens zu identifizieren und gezielt zu behandeln.⁴⁰ Das Hyperperfusionssyndrom entsteht auf dem Boden einer, zumindest temporär, gestörten myogenen Autoregulation der Hirndurchblutung nach Entfernen des stenosierenden Plaques in der Art. carotis, wodurch es insbesondere im Rahmen einer arteriellen Hypertonie zu einer unbremsten zerebralen Hyperämie mit konsekutiver Hypervolämie kommen kann.

Auch die transkrale Dopplersonographie unterliegt einigen methodischen Einschränkungen. So kann dieses Verfahren je nach Autor bei 8-12% der Patienten nicht angewendet werden, weil kein transkraielles Schallfenster auffindbar ist.^{34; 40-42}

Zudem bedarf es einiger Erfahrung des Untersuchers, um das entsprechende Segment mit ausreichender Sicherheit aufzufinden und die gemessenen Werte richtig zu interpretieren. Dies kann selbst bei geübten Anwendern in Einzelfällen bis zu einigen Stunden dauern. Ebenso ist eine suffiziente Fixierung der Sonde teilweise sehr schwierig und zeitaufwendig. Problematisch ist hierbei die räumliche Nähe zum Operationsfeld was zu häufigen Dislokationen durch den Operateur führt. Die Validität der Daten ist jedoch nur gewährleistet, wenn die Sonde während der gesamten Untersuchung nicht disloziert und somit ein konstanter Einschallwinkel garantiert ist.

Zusammenfassend liefert die kontinuierliche TCD nach unseren Ergebnissen von allen Neuromonitoringverfahren die höchste Trennschärfe zwischen Patienten mit und ohne Ischämie. Allerdings ist dieses Verfahren in der Praxis aufgrund der teilweise schlechten Schallbedingungen und der hohen Dislokationsgefahr zeitaufwendig und störanfällig.

Monitoring der zerebralen Funktion

Somatosensorisch evozierte Potentiale

Die Ableitung somatosensorisch evozierter Potentiale ist das am häufigsten angewandte Neuromonitoring bei Operationen an der Arteria carotis und gilt vielfach als Referenzmethode zur Validierung alternativer Monitoringverfahren.^{30; 86-88} Dennoch gibt es hierzu einige durchaus diskussionswürdige Aspekte. Zum einen werden die Kriterien zur Diagnose „zerebrale Ischämie“ in der Literatur uneinheitlich definiert und zum anderen ist noch nicht eindeutig geklärt, ob und bei welchem Schwellenwert die Sensitivität dieses Verfahrens ausreicht, um als sogenannter Gold-Standard zu fungieren. Grundsätzlich stehen Veränderungen zweier Parameter zur Diagnose einer clamping-assoziierten zerebralen Ischämie zur Verfügung. Der erste betrifft eine Verlängerung der zentralen Überleitungszeit, die als ein Maß für die intrazerebrale Überleitung von Signalen zwischen dem Foramen magnum und dem somatosensorischen Kortex gilt. Als zweites Kriterium dient eine Reduktion der Amplitude der primären kortikalen Antwort (N20-Amplitude). Lam et al. verglichen die Sensitivität und Spezifität der zentralen Überleitungszeit und der N20-Amplitude mit derjenigen von EEG Daten bei Patienten in Allgemeinanästhesie und fanden für die Überleitungszeit eine Sensitivität von 0 % bei einer Spezifität von 87%. Im Gegensatz dazu ergaben sich bei einem Abfall der N20-Amplitude auf 50% des Ausgangswertes eine Sensitivität von 100% bei einer korrespondierenden Spezifität von 94%. Die Autoren kamen zu der Schlussfolgerung, dass die zentrale Überleitungszeit ungeeignet ist, eine intraoperative zerebrale Ischämie zu diagnostizieren.⁸⁹ Dinkel et al. fanden in einer Untersuchung an 482 Patienten ebenfalls in Allgemeinanästhesie eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 99,6% für eine komplette Abflachung der N20-Amplitude.⁹⁰ Diese hervorragenden Ergebnisse von Lam und Dinkel im Hinblick auf eine Reduktion der N20-Amplitude scheinen in gravierendem Widerspruch zu unseren Daten zu stehen.

Dinkel et al. haben zusätzlich zu der kortikalen Ableitung eine zweite Ableitung der zervikalen Potentiale durchgeführt, um Artefakte identifizieren zu können. Als kritische kortikale Ischämie werteten sie nur solche Konstellationen, bei denen die kortikalen Potentiale erloschen waren und die zervikalen Potentiale unverändert blieben. Dadurch können periphere Störungen der Potentialtransmission identifiziert und somit falsch positive Ergebnisse minimiert werden. Wir haben in unserer Untersuchung

aus methodisch-apparativen Gründen keine zusätzliche Ableitung zervikaler Potentiale durchgeführt. Falsch positive Werte, also ein völliges Abflachen der N20-Amplitude bei unauffälligem neurologischem Befund, traten jedoch in unserer Untersuchung an wachen Patienten nicht auf. Ein Abflachen der Amplitude unter 30% des Ausgangswertes hatte ausnahmslos eine entsprechende neurologische Symptomatik zur Folge.

Der entscheidende Unterschied zu unserer Untersuchung ist das unterschiedliche Referenzverfahren zur Diagnose der zerebralen Ischämie. So verwendeten Dinkel et al. das neurologische Outcome als Maß für die Reliabilität des Verfahrens. Das morphologische Korrelat hierzu entspricht einer irreversiblen ischämischen Schädigung (Infarzierung) des entsprechenden Hirnareals. Im Gegensatz dazu diente in der vorliegenden Untersuchung die klinisch neurologische Situation des Patienten als Referenz. Betrachtet man die Ergebnisse im Zusammenhang mit den Ergebnissen von Jones an wachen Primaten (siehe Abbildung 4-1 auf Seite 72) so wird klar, dass neurologische Symptomatik und Infarzierung bei unterschiedlich hohen Hirndurchblutungswerten auftreten und demnach unterschiedliche Schweregrade einer zerebralen Ischämie beschreiben. So kommt die neuronale Funktion bereits bei CBF-Werten um ca. 23 ml/100g/min zum Erliegen, ohne dass es unabhängig von der Dauer der CBF zu einer Infarzierung des entsprechenden Gewebes kommt, solange die Hirndurchblutung nicht unter ca. 18ml/100g/min abfällt. Ob eine Unterschreitung dieses Schwellenwertes in einer Infarzierung mündet, hängt ab vom Schweregrad und der Dauer der Minderperfusion. Astrup und Branston fanden in einer Untersuchung, dass ein Verlust der N20-Amplitude erst bei einer Reduktion der Hirndurchblutung auf Werte von 12ml/100g/min auftritt.^{91; 92} Im Einzelfall ist das Ausmaß der Minderperfusion jedoch nicht zu bestimmen. Die wahrscheinlichste Erklärung für unsere schlechten Resultate für das SSEP Monitoring liegt demnach vermutlich in der Verwendung sehr unterschiedlicher Schwellenwerte für die Diagnose einer zerebralen Ischämie. Abschließend stellt sich die Frage, welches Ziel man mit der Diagnose interventionspflichtige zerebrale Ischämie verfolgt. Dinkel et al. gehen davon aus, dass lediglich ein anhaltendes neurologisches Defizit durch das entsprechende Neuromonitoring verhindert werden muss, da die Anlage eines intraluminalen Shunts per se ein erhebliches Risiko in sich birgt. Allerdings beinhaltet ein Abfall der Hirndurchblutung auf Werte von ca. 12ml/100g/min bereits ein erhebliches Risiko einer irreversiblen Hirnschädigung. In dieser Situation kann ein

zusätzlicher Abfall des zerebralen O₂-Angebotes durch eine plötzliche arterielle Hypotension, eine Hyperventilation oder eine arterielle Hypoxämie aufgrund der aufgebrauchten „Reserve“ sehr kurzfristig zu einer Infarzierung von Hirngewebe führen. Da die Ischämietoleranz bei einer derartigen Minderperfusion bereits erheblich eingeschränkt ist, muß ein völliges Verschwinden der N20-Amplitude als Alarmsignal einer unmittelbar bevorstehenden Infarzierung gesehen werden. Sollte es, durch welche Umstände auch immer, zu einer Verzögerung der Shuntanlage kommen, ist der Gewebeuntergang kaum mehr abzuwenden. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob ein derart niedriger Schwellenwert, der kaum Spielraum für eventuell auftretende Komplikationen lässt, Verwendung finden sollte. Diese theoretischen Überlegungen stehen im Einklang mit unseren Ergebnissen. Ein kompletter Verlust der kortikalen Reizantwort als Ausdruck einer Reduktion der CBF auf ca. 12 ml/100g/min ging in jedem Fall mit einem entsprechenden pathologischen neurologischen Befund einher. Andererseits kam es jedoch bei zwei Patienten mit vollkommen unveränderter N20-Amplitude zu einem Verlust des Bewusstseins. Für diese Fälle nehmen wir an, dass die Hirndurchblutung lediglich auf Werte unterhalb 25ml/100g/min abfiel, ohne den Schwellenwert für eine Beeinträchtigung der SSEP zu unterschreiten.

Darüber hinaus ist zu bedenken, dass während einer Ischämie die Hirndurchblutung nicht homogen in der gesamten Hemisphäre reduziert ist, sondern vielmehr eine erhebliche Heterogenität aufweist. Die Ableitung der somatosensorisch evozierten Potentiale stellt jedoch nur eine punktuelle Messung über dem entsprechenden Areal des postzentralen Kortex dar. Zwar liegt dieses Gebiet im Endstrombereich der Art. cerebri media, und damit in dem Bereich, der vor allem von einer Clamping-bedingten Ischämie betroffen ist, jedoch kann aufgrund der oben erwähnten Heterogenität eine Ischämie der benachbarten Areale nicht sicher ausgeschlossen werden. Aus diesem Grund ist es unserer Meinung nach sinnvoll ein Monitoringverfahren zu wählen, dessen Schwellenwert höher liegt, idealerweise oberhalb der Schwelle zur zeit-abhängigen Irreversibilität von ca. 18ml/100g/min Hirndurchblutung.

Obwohl in der Studie von Dinkel et al. auf der Basis der beschriebenen SSEP-Überwachung keine irreversiblen grobneurologischen Defizite auftraten, bleibt die Frage unbeantwortet, ob mit diesem Verfahren diskrettere neurologische Symptome höherer integrativer Leistungen die sich primär einer neurologischen Diagnostik entziehen, mit dieser Methode verhindert werden können.

Das Einbringen eines intraluminalen Shunts ist zwar mit dem Risiko eines thromboembolischen Zwischenfalls assoziiert, doch müssen beide Risiken individuell gegeneinander abgewogen werden, um ein Maximum an Sicherheit für den Patienten zu erreichen.

Aufgrund obiger Ausführungen kommen wir zu dem Schluß, dass die intraoperative Überwachung der Patienten mittels SSEP grobneurologische Störungen mit hoher Sensitivität verhindert. Aufgrund der sehr geringen Sensibilität relativer Veränderungen der N20-Amplitude ist allerdings beim Auftreten zusätzlicher Störungen des O₂-Angebots ein rasches Handeln geboten, um irreversible neurologische Schäden zu verhindern. In Anbetracht theoretischer Überlegungen bietet die Ischämiediagnostik mittels SSEP keine Sicherheit vor dem Auftreten diskreter neurologischer Defizite auf dem Gebiet höherer integrativer Leistungen. In diesem Zusammenhang sind prospektive randomisierte Studien unerlässlich.

Monitoring des zerebralen Metabolismus:

Nahinfrarot Spektroskopie (NIRS)

Die transkranielle Nahinfrarot-Spektroskopie ist ein Verfahren zur kontinuierlichen Überwachung der Sauerstoffsättigung des Blutes in der Hirnrinde. Vorteilhaft sind die fehlende Invasivität, die einfache Anwendung sowie die gute zeitliche Auflösung mit einer Aktualisierung der angezeigten Sauerstoffsättigung in 10 Sekunden-Intervallen. Bei der Interpretation der Literatur zur transkraniellen Nahinfrarot-Spektroskopie ist grundsätzlich darauf zu achten, welcher Gerätetyp zur Anwendung kam. Der in unserer Untersuchung eingesetzte Gerätetyp (INVOS 3100, Fa. Somanetics) subtrahiert, wie im Abschnitt Material und Methoden beschrieben, den extrakraniellen Anteil der Lichtabsorption. Der angezeigte Messwert repräsentiert zumindest theoretisch ausschließlich die intravasale Sauerstoffsättigung des zerebralen Cortex. Im Gegensatz dazu resultiert der angezeigte Messwert des alternativen Gerätes (Niro-300, Fa. Hamamatsu Photonics K.K, Japan) aus der Lichtabsorption sowohl extra- als auch intrakranieller Gewebe. Allerdings ist umstritten, inwieweit extrakranielle Anteile auch bei dem Gerät von Somanetics Einfluß auf den Meßwert haben. Diese Tatsache extrakranieller Kontamination hat insbesondere für die Interpretation des Messwertes in der Carotischirurgie wesentliche Bedeutung. Im Rahmen der Thrombendarteriektomie wird die Art carotis communis abgeklemmt und damit neben der Art. carotis interna auch die Art carotis externa, welche die Blutversorgung der extrakraniellen Gewebe gewährleistet, nicht mehr durchblutet. Im Falle einer extrakraniellen Kontamination würde die Sauerstoffsättigung nach Abklemmen durch Veränderung der Durchblutung extrakranieller Gewebe wie z.B. der Kopfschwarte sozusagen verfälscht. Dieser Zusammenhang wurde von Samra et al. während Carotis-TEA systematisch untersucht. Hierzu wurde zuerst die Art. carotis externa und nach Stabilisierung des angezeigten rSO_2 - Wertes anschließend die Art. carotis interna abklemmt. Samra fand im Vergleich zum Ausgangswert nach dem Abklemmen der Art. carotis externa keinen signifikanten Abfall. Im Gegensatz dazu war der Abfall nach Abklemmen der Art. carotis interna signifikant.⁹³ Demzufolge repräsentiert der angezeigte Messwert der NIRS nach dem Algorithmus des INVOS 3100 mit hinreichender Genauigkeit die Sauerstoffsättigung des intrakraniellen Blutes.

Eine weitere Fehlerquelle ist das Auftreten von Streulicht durch unzureichende Abschirmung des Infrarotsensors vom Umgebungslicht mit konsekutiv falsch hohen

Messwerten. Besonders problematisch ist dieser Effekt auf unrasierter Kopfhaut. In der vorliegenden Untersuchung wurde das Auftreten von Streulicht dadurch verhindert, dass der Klebesensor auf der rasierten Kopfhaut platziert und zusätzlich mit einem lichtdichten Klebeband fixiert wurde.

Ein weiterer Gegenstand der Diskussion ist die Positionierung der Messsonde, um möglichst repräsentative Messwerte zu erhalten. Von den meisten Autoren wird die Klebesonde in Analogie zu den Empfehlungen des Herstellers über der Stirn und damit über dem Frontallappen des Gehirns angebracht. Dies hat den Vorteil, dass in der Regel eine Haarrasur vermeidbar ist. Allerdings liegt der Frontallappen vornehmlich im Versorgungsgebiet der Art. cerebri anterior. Da sich die Art. cerebri anterior in unmittelbarer Nähe zur Art. communicans anterior, die in der Regel bei dem überwiegenden Teil der Patienten ausgebildet ist, befindet, besteht die Gefahr, dass bei frontaler Messung das Hirnareal mit dem höchsten Ischämierisiko nicht erfasst wird. Das höchste Ischämierisiko bei Carotis-TEA liegt nämlich im Strömungsgebiet der Art cerebri media bzw. im Bereich der Grenzonen beider Gefäße. Um dieses Areal zu erfassen muss die Sonde temporoparietal platziert werden. De Letter et al. untersuchten diesen Zusammenhang an 43 Patienten mit je einem Sensor über dem Frontallappen und dem Parietallappen. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass die temporoparietale Positionierung im Vergleich zur alleinigen frontalen Messung keine zusätzlichen Informationen liefert und dabei keine Ischämien übersehen werden.⁹⁴ Möglicherweise könnte auf der Basis dieser Ergebnisse durch eine frontale Messung das Verfahren weiter vereinfacht werden da dadurch ein Abrasieren der Kopfbehaarung in der Regel entfällt.

Ein weiterer Gegenstand der Diskussion bezieht darauf, ob zur Diagnose einer kritischen Hypoperfusion Absolutwerte oder relative Veränderungen der rSO₂ zum Ausgangswert besser geeignet sind. Gegen die Verwendung von Absolutwerten spricht die große Streubreite der Normalwerte. Misra et al untersuchten 94 gesunde Probanden und fanden für die rSO₂ einen Mittelwert von 67,14% mit einer Standardabweichung von $\pm 8,84\%$.⁹⁵ Nach diesen Daten haben mehr als 1/6 aller gesunden Patienten einen Normalwert unter 59%. Auf der Basis unserer Daten würde sich unter der Vorgabe einer Sensitivität von 100% bei jedem Patienten, dessen rSO₂-Wert nach Abklemmen der Art carotis communis 59% unterschreitet die Indikation für einen Shunt ergeben. Bei Verwendung dieses Schwellenwertes beträgt die korrespondierende Spezifität 47%. Dies bedeutet, dass auf 1000 behandelte Patienten 13,5

Patienten aufgrund einer falschen Shuntindikation neurologische Schäden erlitten hätten. Demnach scheint die Verwendung von Absolutwerten der rSO₂ zur Diagnose einer kritischen Hypoperfusion in der Carotischirurgie ungeeignet zu sein.

Bessere Ergebnisse liefert die Verwendung relativer Veränderungen. Eine 100%ige Sensitivität wird erreicht, wenn ein Abfall der Sauerstoffsättigung im Cortex um mehr als 13% vom Ausgangswert als Schwellenwert definiert wird. Die resultierende Spezifität verbessert sich dadurch auf 64%. Demnach würden bei 1000 Operationen 9,2 Patienten aufgrund einer falschen Shuntindikation zusätzliche neurologische Komplikationen erleiden.

Auch Mascia und Samra versuchten für die transkranielle intrazerebrale Sauerstoffsättigung an wachen Patienten während operativer Eingriffe an der Art. carotis einen Schwellenwert zur Shuntinsertion zu definieren.^{96; 97} In beiden Untersuchungen lag die Inzidenz pathologischer klinisch-neurologischer Veränderungen während des Abklemmens der Art. carotis communis zu niedrig um einen derartigen Schwellenwert zu finden. Im Hinblick auf die Validität der transkraniellen Nahinfrarot-Spektroskopie besteht derzeit auch noch Uneinigkeit darüber, was die gemessenen Werte denn nun wirklich repräsentieren. Gemäß den implementierten Algorithmen beschreibt der gemessene Wert die O₂-Sättigung des intravasalen Hämoglobins. Das heißt, der gemessene Wert repräsentiert einen Mischwert der Sauerstoffsättigungswerte im arteriellen, kapillären und zerebrovenösen Blut. Unter der Annahme einer nahezu vollständigen O₂-Sättigung des arteriellen und kapillären Blutes sind für die Interpretation der regionalen Hirndurchblutung der zerebrovenöse Wert sowie das relative Verhältnis von arteriellem, kapillärem und venösem Blut im gemessenen Hirnareal von Bedeutung. Kommt es z.B. durch Abklemmen der Art. carotis zu einem Abfall der regionalen Hirndurchblutung, müsste bei konstantem Sauerstoffverbrauch die arterio-venöse Sauerstoffgehaltsdifferenz kompensatorisch zunehmen. Zwischen beiden Parametern müßte unter dieser Voraussetzung eine lineare Beziehung bestehen. Diese Linearität wird allerdings von einem variablen Verhältnis zwischen arteriellem, kapillärem und venösem Blutvolumen im Messfeld überlagert. Da es sich bei dem mittels NIRS ermittelten Wert aber um einen Mischwert handelt, ist die intrazerebrale Volumenverteilung von entscheidender Bedeutung. Im Allgemeinen wird davon ausgegangen, dass 15-20% des gemessenen Volumens arteriellen, 5% kapillären und 75%-80% venösen Ursprungs sind. Da der Meßwert überwiegend den venösen Anteil repräsentiert, sollten Veränderungen der rSO₂ mit Veränderungen im zerebro-

venösen Blut korrelieren. Um diese These zu überprüfen, untersuchten Williams et al. die Korrelation zwischen rSO_2 , zerebrovenöser Sauerstoffsättigung im bulbus venae jugularis und CBFV in der Art. cerebri media. Die Autoren fanden eine gute Korrelation der relativen Veränderungen sämtlicher Verfahren und kamen zu dem Schluss, dass Veränderungen der Hirndurchblutung durch die transkraniale Nah-infrarot-Spektroskopie mit hinreichender Genauigkeit erfasst werden können.⁹⁸ Allerdings beschränkt sich die Gültigkeit dieser Aussage sowohl nach den Daten von Williams als auch nach unseren Ergebnissen lediglich auf relative Veränderungen der Sauerstoffsättigung. Von Absolutwerten auf die Höhe der Hirndurchblutung oder auf die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung zu schließen, ist unzulässig. Ursächlich hierfür sind vermutlich die Änderung relativer Volumenanteile arteriellen, kapillären und venösen Blutes bei (kritischer) Abnahme der Hirndurchblutung sowie die Tatsache, dass die NIRS ein regionales Verfahren ist, während die transkraniale Doppersonographie und die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung Veränderungen der globalen Hirndurchblutung repräsentieren.

Monitoring der zerebrovenösen Sauerstoffsättigung (SjO_2)

Nahezu der komplette Energiebedarf des Gehirns entstammt der aeroben Glykolyse. Da es im Gehirn nur minimale Sauerstoffvorräte gibt, kommt es zu einem raschen Ausgleich der Sauerstoffkonzentration zwischen Blut und Gewebe. Der Sauerstoffbedarf des Gehirns ($CMRO_2$) berechnet sich nach dem Fick'schen Prinzip aus dem Produkt der Hirndurchblutung (CBF) und der arterio-zerebrovenösen Sauerstoffgehaltsdifferenz ($avDO_2$):

$$CMRO_2 = CBF \times avDO_2$$

Beim Gesunden ist die Hirndurchblutung an den zerebralen Sauerstoffverbrauch gekoppelt. Dabei reguliert der zerebrale Sauerstoffverbrauch die Durchblutung des Gehirns. Aufgrund dieser Beziehung ändert sich der Quotient CBF / $CMRO_2$ unter Normalbedingungen nicht, das heißt, die arteriovenöse-Sauerstoffgehaltsdifferenz bleibt konstant. Sind SaO_2 , die Position der Sauerstoffbindungskurve des Hämoglobins und die Hämoglobinkonzentration [Hb] konstant, ist die SjO_2 indirekt proportional zur Hirndurchblutung.⁹⁹⁻¹⁰¹

Bei einem Abfall der Hirndurchblutung wird das Gehirn mehr Sauerstoff aus dem Blut extrahieren. Eine $SjO_2 < 54\%$ bzw. eine $avDO_2 > 7,5 \text{ mlO}_2 / 100\text{ml Blut}$ signalisieren

(bei normalem CaO_2 und unveränderter O_2 -Bindungskurve) eine im Verhältnis zum Bedarf relative zerebrale Hypoperfusion.¹⁰¹⁻¹⁰⁴

In unserer Untersuchung ergab sich weder für die SjO_2 noch für die avDO_2 eine gute Trennschärfe zwischen Patienten mit Ischämie und Patienten ohne Ischämie. Demnach erscheint die Sauerstoffextraktion des zerebralen Blutes für die Ischämiediagnostik im Rahmen der Carotischirurgie ungeeignet. Um alle Patienten mit einer zerebralen Ischämie durch die SjO_2 zu erfassen, darf diese nicht unter 72% abfallen. Dieser hypothetische Schwellenwert liegt im oberen Normbereich der SjO_2 , der wie bereits erwähnt bis 75% reicht. Zudem registrierten wir die niedrigste SjO_2 bei einem Patienten ohne pathologischen neurologischen Befund.

Diese unbefriedigende Trennschärfe der zerebrovenösen Oxymetrie hat vermutlich mehrere Ursachen.

Neben den bereits beschriebenen anatomischen Varianten des zerebrovenösen Abflusses könnte eine Durchmischung des zerebrovenösen Blutes beider Hemisphären die Ischämie-assoziierte kompensatorische ipsilaterale Zunahme der O_2 -Extraktion verfälschen. Das venöse Blut im bulbus venae jugularis besteht aus zwei Komponenten. Ein Teil der intrakraniellen Venen drainiert direkt in den ipsilateralen Sinus transversus und repräsentiert also nur diese Hemisphäre. Ein zweiter großer Teil des venösen Blutes gelangt dagegen via sinus sagittalis inferior und superior zu den sinus transversus. Die sinus sagittales sind jedoch unpaar angelegt und in sie münden die Venen beider Hemisphären. Dadurch kommt es zu einer Beimischung von venösem Blut aus der kontralateralen Seite.¹⁰³ Samra et al. untersuchten mittels NIRS den Einfluss des Clamping der ipsilateralen Art. carotis auf die Perfusion der kontralateralen Hemisphäre und fanden während der Abklemmphase keine signifikanten Veränderungen der Sauerstoffsättigung im Vergleich zum Ausgangswert.⁹⁷ Dies bedeutet, dass die Reduktion der Hirndurchblutung durch Clamping nahezu ausschließlich die ipsilaterale Hemisphäre betrifft. In der Regel ist davon auszugehen, dass sich in den sinus sagittales die Anteile beider Hemisphären weitestgehend durchmischen. Ist nun die CBF lediglich einseitig reduziert, kommt es zu einem Überwiegen der anderen Seite, da deren relativer Anteil zunimmt. Konsequenterweise steigt unter diesen Verhältnissen die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung im ipsilateralen bulbus venae jugularis auf irreführend hohe Werte an, da die Durchmischung sozusagen stromaufwärts erfolgt. Ob und inwieweit solche Durchmischungs-

phänomene eine entscheidende Rolle spielen, ist derzeit noch nicht endgültig geklärt.

In einer früheren Untersuchung unserer Arbeitsgruppe wurde die Reliabilität des einseitigen zerebrovenösen Monitorings an Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma untersucht.¹⁰⁴

Zu diesem Zweck wurden die zerebrovenöse Sauerstoffsättigung und die zerebrovenöse Laktatkonzentration simultan in beiden bulbi venae jugulares bestimmt und sozusagen die Trefferquote pathologischer Werte einer kalkulierten einseitigen Messung mit derjenigen bei simultaner beidseitiger Messung verglichen. Die meisten ischämischen Ereignisse wurden mit dem sog. „CT-approach“ identifiziert. Dabei wird bei Patienten mit diffusen Verletzungen beider Hemisphären der Katheter auf der Seite des größeren foramen jugulare und bei solchen mit einseitigen Verletzungen, ipsilateral der Läsion eingelegt. Das Abklemmen der Art. carotis stellt analog dazu eine einseitige Minderperfusion dar (siehe unten). Unter Bezugnahme auf die Ergebnisse unserer bilateralen Messungen bei Patienten mit SHT sollten durch die ipsilaterale Messung zumindest 85% aller ischämischen Ereignisse erfasst worden sein. Auf eine bilaterale Katheterisierung wurde aufgrund der zusätzlichen Belastung für die Patienten in Regionalanästhesie in der vorliegenden Untersuchung verzichtet.

Als weitere Ursache für die geringe Trennschärfe der zerebrovenösen Oxymetrie ist die Kontamination der Probe mit extrakraniellem Blut zu diskutieren. Der Bulbus venae jugularis stellt eine Aufweitung der rostralen vena jugularis interna unmittelbar unterhalb des Foramen jugulare dar. Mittels Kontrastuntersuchungen konnte gezeigt werden, dass der Bulbus in der Regel nur sehr geringe Mengen extrakraniellen Blutes enthält. Allerdings wäre es denkbar, dass bei sehr rascher Blutabnahme über den Katheter bei sehr niedrigem Flow im Bulbus eine relevante Kontamination mit extrazerebralem Blut auftritt. Diesem Phänomen wurde in der vorliegenden Untersuchung durch langsame Blutentnahme mit geringem Sog Rechnung getragen, so dass ein diesbezüglicher systematischer Fehler auszuschließen ist.

Neben anatomischen Ursachen sind auch physiologische bzw. pathophysiologische Ursachen zu diskutieren.

Ist die Sauerstoffextraktion des zerebralen Blutes maximal, ist die Höhe des zerebralen Sauerstoffverbrauchs unmittelbar abhängig vom zerebralem Sauerstoffangebot. Kommt es zu einer Infarzierung von Hirngewebe, verringert sich die CMRO₂ auf Werte < 1,3 ml O₂/100g/min. Die SjO₂ kann dabei normal, erhöht oder erniedrigt

sein. Die CBF-Abhängigkeit des zerebralen Metabolismus kann also durch Registrierung der SjO_2 nicht sicher identifiziert werden.¹⁰⁰

In Abb. 3-2 auf Seite 38 ist der Einzelverlauf eines Patienten mit auffälligem neurologischem Befund dargestellt. Betrachtet man den Verlauf der SjO_2 so fällt auf, dass sie 2 min nach Clamping abfällt, um dann exakt zu dem Zeitpunkt des Auftretens neurologischer Symptome auf supranormale Werte anzusteigen. Dieser Anstieg geht einher mit einem simultanen Anstieg der avDL und einem Abfall der rSO_2 . Bei anderen Patienten konnten wir ähnlich „paradoxe“ Verläufe beobachten. Ein ähnliches Phänomen wurde bereits von Cormio aus der Arbeitsgruppe von Robertson bei Patienten mit Schädel-Hirn Trauma beobachtet.¹⁰⁵ Potentiell gibt es drei verschiedene Ursachen für diesen paradoxen SjO_2 -Verlauf während einer Ischämie. Die erste Erklärung könnte das bereits beschriebene Durchmischungsphänomen liefern. Voraussetzung hierfür ist, dass die Durchblutung der ipsilateralen Hemisphäre während Ischämie so stark abfällt oder gar sistiert, dass sich im bulbus venae jugularis nahezu ausschließlich Blut der kontralateralen Hemisphäre befindet. In diesem Fall hätte es allerdings bereits 2min nach Clamping zu einem tendenziellen Anstieg der SjO_2 kommen müssen. Ein weiteres Gegenargument ist die gleichzeitig stark erhöhte ipsilaterale avDL, die gegen einen Perfusionsstillstand in der betroffenen Hemisphäre spricht. Ferner stellt sich die Frage, wieso in der kontralateralen Hemisphäre entsprechend dem supranormalen SjO_2 Wert eine Luxusperfusion vorliegen sollte.

Als zweite Ursache für die hohen SjO_2 -Werte während Ischämie wäre die Ausbildung präkapillärer Shunts mit konsekutiver Beimischung arterialisierten Blutes. Allerdings lassen sich dadurch weder die hohen avDL-Werte noch die niedrigen rSO_2 -Werte erklären. Schließlich ist es weiterhin denkbar, dass es mit Fortschreiten der Ischämie zu einem vorübergehenden Stillstand der Atmungskette in den Mitochondrien kommt und damit der angebotene Sauerstoff nicht mehr verstoffwechselt werden kann.^{106; 107} Diese Tatsache ließe sich zumindest mit den erhöhten avDL Werten in Einklang bringen, da die anaerobe Glykolyse mit konsekutiver Laktatakkumulation weiterhin stattfindet. Allerdings kann auch mit dieser These der Ischämie-assozierte Abfall der kortikalen rSO_2 nicht erklärt werden. Diesbezüglich sind weiterführende tierexperimentelle Studien notwendig. Möglicherweise ergeben sich dadurch neue Erkenntnisse über die Pathophysiologie der zerebralen Ischämie.

Unterschreitet das Sauerstoffangebot den Sauerstoffbedarf des Gehirns, kommt es zu einer gesteigerten anaeroben Glykolyse. Zur Rückgewinnung dabei verbrauchter Reduktionsäquivalente an NAD⁺ wird Pyruvat, als eigentliches Endprodukt der Glykolyse, zu Laktat reduziert, welches im Zytoplasma akkumuliert und zur Laktatazidose führt. Die Akkumulation von Laktat kann in 3 verschiedenen Kompartimenten gemessen werden, im Extrazellulärtraum, im Liquor sowie im zerebrovenösen Blut.¹⁰⁸⁻¹¹¹ Während die Laktatakkumulation im Rahmen einer zerebralen Ischämie als unbestritten gilt, stellt sich die Frage, ob und mit welcher Latenz das intrazelluläre Laktat im zerebrovenösen Blut nachweisbar ist. Voraussetzung hierfür ist die Passage des Laktatmoleküls durch die Blut-Hirn-Schranke. Diese wird in der Literatur kontrovers diskutiert.^{112; 113} Aufgrund der negativen Ladung und der tight-junctions der Blut-Hirn-Schranke sollte die Permeabilität für Laktat relativ niedrig sein. Andererseits gibt es experimentelle Hinweise auf einen bidirektionalen sogenannten erleichterten Transport bei bestehender Laktatkonzentrationsdifferenz zwischen Blut und Interstitium. Sogar die intakte Blut-Hirn-Schranke war im Tierexperiment rasch permeabel für Laktat. An einem inkompletten Ischämiemodell an Ratten fand Frerics unmittelbar postischämisch beginnend über einen Zeitraum von 120 Minuten verglichen mit den Basalwerten signifikant erhöhte arterio-zerebrovenöse Laktatkonzentrationsdifferenzen (avDL).¹¹⁴ Robertson et al. zeigten an 44 Patienten mit schwerem Schädel-Hirn-Trauma, dass ein Anstieg der zerebralen Laktatproduktion ein prompter und zuverlässiger Marker einer zerebralen Ischämie ist. Die globale Hirndurchblutung lag bei 41 Patienten stets oberhalb der postulierten Ischämieschwelle von 20ml/100g/min. Dennoch fanden sich bei 6 Patienten computertomographisch regionale zerebrale Infarzierungen. Für dieses Kollektiv war folgende Konstellation der zerebralen Stoffwechselparameter charakteristisch: deutlich pathologische erhöhte CMRL Werte über 6 µmol/100g/min am ersten und / oder 2. Tag nach dem Trauma sowie zumindest einmalig eine zerebrale Sauerstoffverbrauch (CMRO₂) unterhalb von 0,6µmol/g/min. Demgegenüber hatten Patienten ohne regionale Infarzierungen stets eine normale zerebrale Laktatproduktion von weniger als 0,3 µmol/100g/min und CMRO₂ Werte > 0,6mmol/100g/min. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass durch die simultane Messung der CMRO₂ und der CMRL am Krankenbett eine drohende zerebrale Infarzierung identifiziert werden kann.¹¹⁵

Allerdings ist die Messung der Hirndurchblutung methodisch sehr aufwendig und daher nur an wenigen Zentren verfügbar. Nach den Ergebnissen einer Studie von Cruz

et al. kann unter bestimmten Voraussetzungen durch die alleinige Messung der avDL eine zerebrale Ischämie erkannt werden.¹¹⁶

Der Übertritt von Laktat aus dem Gehirn in das Blut ist abhängig von den relativen Konzentrationen in beiden Kompartimenten. Je größer die Konzentrationsdifferenz zwischen Hirnparenchym und Blut, desto größer ist die Laktatclearance aus dem Gewebe in das zerebrovenöse Blut. Bleibt die arterielle Laktatkonzentration konstant, führt eine erhöhte zerebrale Laktatproduktion zu einem konsekutiven Anstieg der arteriovenösen Laktatdifferenz. Kommt es jedoch zu einem Anstieg der systemischen Laktatkonzentration, kann die Laktatfreisetzung aus dem Gehirn in das zerebrovenöse Blut dadurch abgeschwächt werden.¹⁰⁴ In diesem Fall wäre die arteriovenöse Laktatkonzentrationsdifferenz falsch niedrig. Ein Anstieg der arteriellen Laktatkonzentration weist auf eine Störung des Gleichgewichtes zwischen Laktatakkumulation im Gewebe und Laktatabbau, der überwiegend in der Leber stattfindet, hin. Häufige Ursachen der Hyperlaktatämie sind Mikrozirkulationsstörungen z.B. im Hepatosplanchnicusgebiet oder in der peripheren Zirkulation. Auch eine persistierende Myokardischämie führt zu einer Akkumulation von Laktat im arteriellen Blut.¹¹⁷ Unsere eigenen Ergebnisse zeigen, dass auch eine zerebrale Ischämie in Abhängigkeit von deren Dauer und Schweregrad einen Anstieg der Laktatkonzentration im arteriellen Blut verursacht.

Um den Einfluss der arteriellen Laktatkonzentration auf die aktuelle arteriovenöse Laktatkonzentrationsdifferenz zu eliminieren, haben wir ergänzend eine modifizierte avDL (mavDL) berechnet. Dabei wird für die arterielle Laktatkonzentration stets der Wert vor Clamping der Art. carotis verwendet. Nachteilig an dieser Methode ist jedoch, dass im Einzelfall nicht auszumachen ist, ob der arterielle Laktatanstieg nun auf einer Akkumulation von zerebrovenösem oder systemischem Laktat basiert. In diesem Zusammenhang ist vor allem an eine myokardiale Ischämie zu denken. Ein kausaler Zusammenhang zwischen einer erhöhten arteriellen Laktatkonzentration und dem Auftreten einer Myokardischämie konnte in der vorliegenden Untersuchung nicht nachgewiesen werden.

Nach dem Fick'schen Prinzip bedeutet jedoch nicht jeder Anstieg der arteriovenösen Laktatkonzentrationsdifferenz zwingend eine vermehrte Laktatproduktion. Nach der Formel $CMRL = CBF \times avDL$ führt jeder Abfall der Hirndurchblutung bei konstanter Laktatproduktion zu einem konsekutiven Anstieg der avDL. Unterschreitet die CBF und damit das O₂-Angebot den tatsächlichen O₂-Verbrauch, steigt die Laktatpro-

duktion zusätzlich an. Dadurch entsteht ein additiver Effekt auf die Zunahme der avDL. Betrachtet man diesbezüglich den Verlauf der beiden Parameter avDL und mavDL in Abbildung 3-4 sind jeweils signifikante Unterschiede allerdings unterschiedlichen Ausmaßes zwischen Patienten mit und ohne zerebrale Ischämie erkennbar. Der Anstieg beginnt jeweils mit dem Abklemmen der Art. carotis und verläuft progredient mit einem Maximum unmittelbar vor Reperfusion. Da die Hirndurchblutung in der Regel unmittelbar nach Clamping am niedrigsten ist und im weiteren Verlauf, wie aus den TCD Werten ersichtlich, vermutlich durch Rekrutierung von Kollateralen tendenziell eher zunimmt, beweist der progrediente avDL- und mavDL-Anstieg bei Patienten mit zerebraler Ischämie die Zunahme der zerebralen Laktatproduktion.

In der Reperfusionsphase kommt es, vermutlich bedingt durch die während der Ischämie anfallenden endogenen Vasodilatatoren, zu einer reaktiven Hyperämie. Ist diese ausgeprägt, kann nach obiger Formel auch bei pathologischer Laktatproduktion eine normale avDL resultieren. Demgegenüber bleibt die mavDL nahezu konstant.

Ein Vergleich der Trennschärfen von avDL und mavDL zwischen Patienten mit und ohne zerebrale Ischämie während der Abklemmphase ergibt bei 100% Sensitivität für die avDL eine Spezifität von 50% und für die mavDL eine Spezifität von 58%. Wird die Reperfusionsphase mit in die Bewertung einbezogen, steigt die Spezifität der mavDL bei unverändert 100% Sensitivität auf den sehr guten Wert von 81% an. Offensichtlich kommt es nur bei einem Teil der Patienten mit Ischämie bereits in der Abklemmphase zu einer signifikanten Ausschwemmung von Laktat aus dem Gehirn. Die weitaus größte Menge an Laktat gelangt nach unseren Ergebnissen erst in der frühen Reperfusionsphase aus dem Hirnparenchym in das zerebrovenöse Blut. Die sehr gute Trennschärfe der mavDL unter Berücksichtigung der Reperfusionsphase erlaubt sozusagen retrospektiv die Diagnose einer zerebralen Ischämie während Clamping.

Aufgrund der geringen Trennschärfen während der Abklemmphase erscheinen allerdings weder die avDL noch die mavDL in der klinischen Routine als geeignet, bei Patienten in Allgemeinanästhesie nach Abklemmen der Art. carotis communis die Indikation für einen intraluminalen Shunt zu stellen.

Kombinationen zweier Monitoringverfahren

Wie oben ausführlich erläutert, liefert keine Methode alleine eine ausreichende Spezifität alle Patienten richtig klassifizieren zu können. Deshalb untersuchten wir, ob durch die Kombination von zwei verschiedenen Monitoringverfahren im Hinblick auf die Diagnose einer zerebralen Ischämie bei der geforderten Sensitivität von 100% die Spezifität zu verbessern ist. Im Hinblick auf die klinische Praxis wurden bei der Auswahl der Verfahren folgende Aspekte berücksichtigt.

Zum einen sollte mindestens ein Verfahren eine „Online-Messung“ zulassen, um eine Einschätzung der zeitlichen Dynamik der Veränderungen zu erhalten. Unterschreitet dieses „Online-Verfahren“ einen kritischen Grenzwert, kommt das zweite Verfahren, bei dem auch eine intermittierende Messung ausreicht zur Anwendung. Ist auch bei diesem Verfahren der Grenzwert je nach Methode über- oder unterschritten, wird die Diagnose „kritische Minderperfusion“ gestellt und die Indikation zur Shuntanlage ist gegeben.

Die zweite Überlegung war, Verfahren auszuwählen, die verschiedene Aspekte des zerebralen Perfusion überwachen, d.h. beispielsweise ein Verfahren zur Überwachung der zerebralen Hämodynamik und ein zweites Verfahren zur Überwachung des zerebralen Metabolismus oder der zerebralen Funktion.

Als dritte Überlegung schien es uns noch sinnvoll, ein globales Monitoringverfahren mit einem regionalen Monitoringverfahren zu kombinieren.

Diese Forderungen wurden von vier Kombinationen erfüllt:

- TCD und NIRS
- NIRS und Stumpfdruck
- SSEP und Stumpfdruck
- SSEP und TCD

Da jedoch die SSEP bei 100% Sensitivität eine Spezifität von 0% aufweisen, ist eine Kombination mit einem anderen Verfahren sinnlos, da dadurch keine weitere Verbesserung im Vergleich zur alleinigen Anwendung von Stumpfdruck oder TCD zu erwarten ist.

Die besten Ergebnisse lieferte die Kombination von TCD und NIRS mit einer Spezifität von 90%. Dabei handelt es sich bei beiden Verfahren idealerweise um „Online-Verfahren“. Diese Kombination ist allerdings aufgrund potentieller methodisch-apparativer Probleme der TCD nicht bei jedem Patienten anzuwenden. Daraus ergibt sich für 1000 behandelte Patienten, dass durchschnittlich bei 2,6 Patienten

eine zusätzliche neurologische Schädigung aufgrund einer falsch gestellten Shunt-Indikation auftritt.

Die zweite Kombination besteht aus einer kontinuierlichen Überwachung mittels NIRS und bei Unterschreiten des kritischen Schwellenwertes, einer intermittierenden Stumpfdruckmessung. Die Spezifität beträgt bei diesem Vorgehen 86%. Auf 1000 Patienten ergibt sich demnach eine zusätzliche Shunt-assoziierte neurologische Schädigung bei 3,6 Patienten. Möglicherweise könnte in einer diesbezüglichen prospektiven Untersuchung dieses Algorithmus die Spezifität weiter verbessert werden, da durch die online Messung der NIRS die Stumpfdruckmessung nicht zu einem frei definierten Zeitpunkt stattfindet, sondern gezielt zu dem Zeitpunkt, zu dem eine Ischämie droht.

Zusammenfassung:

Zusammenfassend war kein Verfahren für sich allein und auch keine Kombination verschiedener Monitoringverfahren in der Lage, exakt zwischen Patienten mit und ohne auffälligem klinisch-neurologischem Befund zu diskriminieren. Wir folgern daraus, dass die klinisch-neurologische Beurteilung des wachen Patienten das derzeit sensitivste und spezifischste „Neuromonitoringverfahren“ zur intraoperativen Überwachung von Patienten während Eingriffen an der Art. carotis darstellt.

Sollte der Eingriff in Allgemeinanästhesie vorgenommen werden, so empfehlen wir die Anwendung von einer Kombination zweier Monitoringverfahren. Unseren Ergebnissen zufolge ist die Kombination aus TCD und NIRS derzeit die geeignetste. Sollte ein TCD-Monitoring nicht verfügbar oder möglich sein, so empfiehlt sich die Kombination aus NIRS und Stumpfdruckmessung. Die Verwendung von SSEP als Neuromonitoring halten wir nicht für sinnvoll, da mit dieser Methode lediglich eine erhebliche Reduktion des Sauerstoffangebots erkannt werden kann.

Die intraoperative Überwachung der Patienten mittels SSEP kann grobneurologische Störungen mit hoher Sensitivität verhindern. Aufgrund des geringen Sicherheitsabstandes zu einer irreversiblen sichämischen Schädigung ist allerdings beim Auftreten zusätzlichen Störungen des O₂-Angebots ein rasches Handeln geboten, um irreversible neurologische Schäden zu verhindern. Aufgrund dieser Überlegungen erachten wir eine Shuntindikation auf der Basis somatosensorisch evozierter Potentiale für risikoreich und nach unseren Daten zur möglichst frühzeitigen Diagnose einer zerebralen Ischämie für nicht empfehlenswert.

Literaturverzeichnis

1. Eckstein HH, Maeder N, Allenberg JR: [Carotid surgery for prophylaxis of ischemic stroke]. Chirurg. 70:353-363, 1999
2. Moncayo J, Devuyst G, Van-Melle G, Bogousslavsky J: Coexisting causes of ischemic stroke. Arch Neurol 57:1139-1144, 2000
3. Mohr JP, Caplan LR, Melski JW, Goldstein RJ, Duncan GW, Kistler JP, Pessin MS, Bleich HL: The Harvard Cooperative Stroke Registry: a prospective registry. Neurology 28:754-762, 1978
4. Peto R, Richards, S., Warlow CP: MRC European Carotid Surgery Trial: interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. [see comments]. Lancet 337:1235-1243, 1991
5. North, American, Symptomatic, Carotid, Trial, Collaborators: Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. [see comments]. N Engl J Med. 325:445-453, 1991
6. Executive, Committee, for, the, Asymptomatic, Carotid, Atherosclerosis, Study: Endarterectomy for asymptomatic carotid artery stenosis. Executive Committee for the Asymptomatic Carotid Atherosclerosis Study [see comments]. JAMA 273:1421-1428, 1995
7. European, Carotid, Surgery, Trialists, Collaborative, Group: Risk of stroke in the distribution of an asymptomatic carotid artery. Lancet 345:209-212, 1995
8. Ferguson GG, Eliasziw M, Barr HW, Clagett GP, Barnes RW, Wallace MC, Taylor DW, Haynes RB, Finan JW, Hachinski VC, Barnett HJ: The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients [see comments]. Stroke 30:1751-1758, 1999

9. Hertzler NR, Young JR, Beven EG, Graor RA, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF, deWolfe VG, Maljovec LC: Coronary angiography in 506 patients with extracranial cerebrovascular disease. *Arch.Intern.Med.* 145:849-852, 1985
10. Nawaz I, Lord RS, Kelly RP: Myocardial ischaemia, infarction and cardiac-related death following carotid endarterectomy: risk assessment by thallium myocardial perfusion scan compared with clinical examination. *Cardiovasc.Surg.* 4:596-601, 1996
11. Ricco JB, Gauthier JB, Richer JP, Benard P, Bouin PM, Demiot B, Auguy H, Barbier J: The evolution of carotid and coronary artery disease after operation for carotid stenosis. *Ann.Vasc.Surg.* 6:408-412, 1992
12. Sconocchini C, Racco F, Pratillo G, Alesi C, Zappelli L: [Patients with carotid stenosis and clinical history negative for coronary disease. Usefulness of the ergometric test for the identification of ischemic myocardial disease]. *Minerva.Med.* 88:173-181, 1997
13. Piepras DG, Morgan MK, Sundt-TM J, Yanagihara T, Mussman LM: Intracerebral hemorrhage after carotid endarterectomy. *J.Neurosurg.* 68:532-536, 1988
14. Siesjo BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part II: Mechanisms of damage and treatment. *J.Neurosurg.* 77:337-354, 1992
15. Siesjo BK: Pathophysiology and treatment of focal cerebral ischemia. Part I: Pathophysiology. *J.Neurosurg.* 77:169-184, 1992
16. Sundt-TM J: The ischemic tolerance of neural tissue and the need for monitoring and selective shunting during carotid endarterectomy. *Stroke* 14:93-98, 1983
17. Gumerlock MK, Neuwell EA: Carotid endarterectomy: to shunt or not to shunt. *Stroke* 19:1485-1490, 1988

18. Halsey-JH J: Risks and benefits of shunting in carotid endarterectomy. The International Transcranial Doppler Collaborators [see comments]. *Stroke* 23:1583-1587, 1992
19. European, Carotid, Surgery, Trailists, Collaborative, Group: Endarterectomy for moderate symptomatic carotid stenosis: interim results from the MRC European Carotid Surgery Trial [see comments]. *Lancet* 347:1591-1593, 1996
20. Bruckmann H, del-Zoppo GJ, Ferbert A, Bardos P, Zeumer H: Carotid endarterectomy: factors influencing perioperative complications. *J.Neurol* 235:39-41, 1987
21. Garrioch MA, Fitch W: Anaesthesia for carotid artery surgery [see comments]. *Br.J.Anaesth.* 71:569-579, 1993
22. Benjamin ME, Silva-MB J, Watt C, McCaffrey MT, Burford FA, Flinn WR: Awake patient monitoring to determine the need for shunting during carotid endarterectomy. *Surgery* 114:673-679, 1993
23. Lee KS, Davis-CH J, McWhorter JM: Low morbidity and mortality of carotid endarterectomy performed with regional anesthesia. *J.Neurosurg.* 69:483-487, 1988
24. Stoneham MD, Knighton JD: Regional anaesthesia for carotid endarterectomy. *Br.J.Anaesth.* 82:910-919, 1999
25. Tangkanakul C, Counsell CE, Warlow CP: Local versus general anaesthesia in carotid endarterectomy: a systematic review of the evidence [see comments]. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 13:491-499, 1997
26. Allen BT, Anderson CB, Rubin BG, Thompson RW, Flye MW, Young BP, Frisella P, Sicard GA: The influence of anesthetic technique on perioperative complications after carotid endarterectomy. *J.Vasc.Surg.* 19:834-842, 1994

27. Arnold M, Sturzenegger M, Schaffler L, Seiler RW: Continuous intraoperative monitoring of middle cerebral artery blood flow velocities and electroencephalography during carotid endarterectomy. A comparison of the two methods to detect cerebral ischemia. *Stroke* 28:1345-1350, 1997
28. Borresen TE, Overstreet JE, Truax WD, Culicchia F: EEG monitoring during carotid surgery: who should do the monitoring? *Clin.Electroencephalogr.* 24:70-77, 1993
29. Wellman BJ, Loftus CM, Kresowik TF, Todd M, Granner MA: The differences in electroencephalographic changes in patients undergoing carotid endarterectomies while under local versus general anesthesia. *Neurosurgery* 43:769-773, 1998
30. Beese U, Langer H, Lang W, Dinkel M: Comparison of near-infrared spectroscopy and somatosensory evoked potentials for the detection of cerebral ischemia during carotid endarterectomy [see comments]. *Stroke* 29:2032-2037, 1998
31. Gigli GL, Caramia M, Marciani MG, Zarola F, Lavaroni F, Rossini PM: Monitoring of subcortical and cortical somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy: comparison with stump pressure levels. *Electroencephalogr.Clin.Neurophysiol.* 68:424-432, 1987
32. Pedrini L, Tarantini S, Cirelli MR, Ballester A, Cifiello BI, D'Addato M: Intraoperative assessment of cerebral ischaemia during carotid surgery. *Int.Angiol.* 17:10-14, 1998
33. Tiberio G, Floriani M, Giulini SM, Bonardelli S, Portolani N, Pulcini G, Guarneri B, De-Maria G, Antonini L, Tomasoni G, et a: Monitoring of somatosensory evoked potentials during carotid endarterectomy: relationship with different haemodynamic parameters and clinical outcome. *Eur.J.Vasc.Surg.* 5:647-653, 1991

34. Giannoni MF, Sbarigia E, Panico MA, Speziale F, Antonini M, Maraglino C, Fiorani P: Intraoperative transcranial Doppler sonography monitoring during carotid surgery under locoregional anaesthesia [see comments]. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 12:407-411, 1996
35. Goldman L, Hashimoto B, Cook EF, Loscalzo A: Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a new specific activity scale. *Circulation* 64:1227-1234, 1981
36. Davies MJ, Silbert BS, Scott DA, Cook RJ, Mooney PH, Blyth C: Superficial and deep cervical plexus block for carotid artery surgery: a prospective study of 1000 blocks. *Reg.Anesth.* 22:442-446, 1997
37. Winnie AP, Ramamurthy S, Durrani Z, Radonjic R: Interscalene cervical plexus block: a single-injection technic. *Anesth.Analg.* 54:370-375, 1975
38. Bishop CC, Powell S, Rutt D, Browse NL: Transcranial Doppler measurement of middle cerebral artery blood flow velocity: a validation study. *Stroke* 17:913-915, 1986
39. Kirkham FJ, Padayachee TS, Parsons S, Seargent LS, House FR, Gosling RG: Transcranial measurement of blood velocities in the basal cerebral arteries using pulsed Doppler ultrasound: velocity as an index of flow. *Ultrasound. Med. Biol.* 12:15-21, 1986
40. Ackerstaff RG, van d, V: Monitoring of brain function during carotid endarterectomy: an analysis of contemporary methods. *J.Cardiotorac.Vasc.Anesth.* 12:341-347, 1998
41. Finocchi C, Gandolfo C, Carissimi T, Del-Sette M, Bertoglio C: Role of transcranial Doppler and stump pressure during carotid endarterectomy [see comments]. *Stroke* 28:2448-2452, 1997
42. McDowell-HA J, Gross GM, Halsey JH: Carotid endarterectomy monitored with transcranial Doppler. *Ann.Surg.* 215:514-518, 1992

43. Williams IM, Mead G, Picton AJ, Farrell A, Mortimer AJ, McCollum CN: The influence of contralateral carotid stenosis and occlusion on cerebral oxygen saturation during carotid artery surgery. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 10:198-206, 1995
44. Shenkin HA, Harmel MH, Ketty S.S.: Dynamic anatomy of the cerebral circulation. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 60:240-252, 1948
45. Hertzler NR, Beven EG, Young JR, O'Hara PJ, Ruschhaupt WF, Graor RA, deWolfe VG, Maljovec LC: Coronary artery disease in peripheral vascular patients. A classification of 1000 coronary angiograms and results of surgical management. *Ann.Surg.* 199:223-233, 1984
46. Landesberg G, Wolf Y, Schechter D, Mosseri M, Weissman C, Anner H, Chisin R, Luria MH, Kovalski N, Bocher M, Erel J, Berlatzky Y: Preoperative thallium scanning, selective coronary revascularization, and long-term survival after carotid endarterectomy. *Stroke* 29:2541-2548, 1998
47. Landesberg G, Erel J, Anner H, Eidelman LA, Weinmann E, Luria MH, Admon D, Assaf J, Sapoznikov D, Berlatzky Y, et al: Perioperative myocardial ischemia in carotid endarterectomy under cervical plexus block and prophylactic nitroglycerin infusion [see comments]. *J.Cardiothorac.Vasc.Anesth.* 7:259-265, 1993
48. Sbarigia E, DarioVizza C, Antonini M, Speziale F, Maritti M, Fiorani B, Fedele F, Fiorani P: 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.* 30:131-138, 1999
49. Lawrence PF, Alves JC, Jicha D, Bhirangi K, Dobrin PB: Incidence, timing, and causes of cerebral ischemia during carotid endarterectomy with regional anesthesia. *J.Vasc.Surg.* 27:329-334, 1998

50. Landesberg G, Luria MH, Cotev S, Eidelman LA, Anner H, Mosseri M, Schechter D, Assaf J, Erel J, Berlitzky Y: Importance of long-duration postoperative ST-segment depression in cardiac morbidity after vascular surgery [see comments]. *Lancet* 341:715-719, 1993
51. Papavasiliou AK, Magnadottir HB, Gonda T, Franz D, Harbaugh RE: Clinical outcomes after carotid endarterectomy: comparison of the use of regional and general anesthetics. *J.Neurosurg.* 92:291-296, 2000
52. Fiorani P, Sbarigia E, Speziale F, Antonini M, Fiorani B, Rizzo L, Massucci M: General anaesthesia versus cervical block and perioperative complications in carotid artery surgery. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 13:37-42, 1997
53. Gabelman CG, Gann DS, Ashworth-CJ J, Carney-WI J: One hundred consecutive carotid reconstructions: local versus general anesthesia. *Am.J.Surg.* 145:477-482, 1983
54. Palmer MA: Comparison of regional and general anesthesia for carotid endarterectomy. *Am.J.Surg.* 157:329-330, 1989
55. Muskett A, McGreevy J, Miller M: Detailed comparison of regional and general anesthesia for carotid endarterectomy. *Am.J.Surg.* 152:691-694, 1986
56. Emery G, Handley G, Davies MJ, Mooney PH: Incidence of phrenic nerve block and hypercapnia in patients undergoing carotid endarterectomy under cervical plexus block. *Anaesth Intensive.Care* 26:377-381, 1998
57. Jones TH, Morawetz RB, Crowell RM, Marcoux FW, FitzGibbon SJ, DeGirolami U, Ojemann RG: Thresholds of focal cerebral ischemia in awake monkeys. *J.Neurosurg.* 54:773-782, 1981
58. Manohar M: Regional brain blood flow and cerebral cortical O₂ consumption during sevoflurane anesthesia in healthy isocapnic swine. *J.Cardiovasc.Pharmacol.* 8:1268-1275, 1986

59. Scheller MS, Nakakimura K, Fleischer JE, Zornow MH: Cerebral effects of sevoflurane in the dog: comparison with isoflurane and enflurane. *Br.J.Anaesth.* 65:388-392, 1990
60. Ginsberg MD, Belayev L, Zhao W, Huh PW, Busto R: The acute ischemic penumbra: topography, life span, and therapeutic response. *Acta Neurochir.Suppl.Wien.* 73:45-50, 1999
61. Nellgard B, Mackensen GB, Pineda J, Wellons JC, Pearlstein RD, Warner DS: Anesthetic effects on cerebral metabolic rate predict histologic outcome from near-complete forebrain ischemia in the rat. *Anesthesiology* 93:431-436, 2000
62. Popovic R, Liniger R, Bickler PE: Anesthetics and mild hypothermia similarly prevent hippocampal neuron death in an in vitro model of cerebral ischemia. *Anesthesiology* 92:1343-1349, 2000
63. Schmid ER, Schroder M, Zausinger S, Hungerhuber E, Baethmann A, Reulen HJ: EEG burst suppression is not necessary for maximum barbiturate protection in transient focal cerebral ischemia in the rat. *J.Neurol.Sci.* 162:14-19, 1999
64. Todd MM, Warner DS: A comfortable hypothesis reevaluated. Cerebral metabolic depression and brain protection during ischemia [editorial; comment]. *Anesthesiology* 76:161-164, 1992
65. Warner DS, Takaoka S, Wu B, Ludwig PS, Pearlstein RD, Brinkhous AD, Dexter F: Electroencephalographic burst suppression is not required to elicit maximal neuroprotection from pentobarbital in a rat model of focal cerebral ischemia [see comments]. *Anesthesiology* 84:1475-1484, 1996
66. Werner C, Mollenberg O, Kochs E, Schulte JJ-E: Sevoflurane improves neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br.J.Anaesth.* 75:756-760, 1995

67. Nakashima K, Todd MM, Warner DS: The relation between cerebral metabolic rate and ischemic depolarization. A comparison of the effects of hypothermia, pentobarbital, and isoflurane. *Anesthesiology* 82:1199-1208, 1995
68. Engelhard K, Werner C, Reeker W, Lu H, Mollenberg O, Mielke L, Kochs E: Desflurane and isoflurane improve neurological outcome after incomplete cerebral ischaemia in rats. *Br.J.Anaesth.* 83:415-421, 1999
69. Weigand MA, Michel A, Eckstein HH, Martin E, Bardenheuer HJ: Adenosine: a sensitive indicator of cerebral ischemia during carotid endarterectomy. *Anesthesiology* 91:414-421, 1999
70. Sharp FR, Lu A, Tang Y, Millhorn DE: Multiple molecular penumbra after focal cerebral ischemia. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 20:1011-1032, 2000
71. Iida H, Ohata H, Iida M, Watanabe Y, Dohi S: Isoflurane and sevoflurane induce vasodilation of cerebral vessels via ATP-sensitive K⁺ channel activation. *Anesthesiology* 89:954-960, 1998
72. McCleary AJ, Dearden NM, Dickson DH, Watson A, Gough MJ: The differing effects of regional and general anaesthesia on cerebral metabolism during carotid endarterectomy. *Eur.J.Vasc.Endovasc.Surg.* 12:173-181, 1996
73. Davies MJ, Murrell GC, Cronin KD, Meads AC, Dawson A: Carotid endarterectomy under cervical plexus block--a prospective clinical audit. *Anaesth.Intensive.Care* 18:219-223, 1990
74. Davies MJ, Mooney PH, Scott DA, Silbert BS, Cook RJ: Neurologic changes during carotid endarterectomy under cervical block predict a high risk of postoperative stroke [see comments]. *Anesthesiology* 78:829-833, 1993
75. Magnadottir HB, Lightdale N, Harbaugh RE: Clinical outcomes for patients at high risk who underwent carotid endarterectomy with regional anesthesia. *Neurosurgery* 45:786-791, 1999

76. McCarthy WJ, Park AE, Koushanpour E, Pearce WH, Yao JS: Carotid endarterectomy. Lessons from intraoperative monitoring--a decade of experience. *Ann.Surg.* 224:297-305, 1996
77. Cherry-KJ J, Roland CF, Hallett-JW J, Gловички P, Bower TC, Toomey BJ, Pairolero PC: Stump pressure, the contralateral carotid artery, and electroencephalographic changes. *Am.J.Surg.* 162:185-188, 1991
78. Harada RN, Comerota AJ, Good GM, Hashemi HA, Hulihan JF: Stump pressure, electroencephalographic changes, and the contralateral carotid artery: another look at selective shunting. *Am.J.Surg.* 170:148-153, 1995
79. Lacroix H, Van-Gertruyden G, Van-Hemelrijck J, Nevelsteen A, Suy R: The value of carotid stump pressure and EEG monitoring in predicting carotid cross-clamping intolerance. *Acta Chir.Belg.* 96:269-272, 1996
80. Whitley D, Cherry-KJ J: Predictive value of carotid artery stump pressures during carotid endarterectomy. *Neurosurg.Clin.N.Am.* 7:723-732, 1996
81. Spencer MP, Thomas GI, Moehring MA: Relation between middle cerebral artery blood flow velocity and stump pressure during carotid endarterectomy. *Stroke* 23:1439-1445, 1992
82. Archie-JP J: Technique and clinical results of carotid stump back-pressure to determine selective shunting during carotid endarterectomy. *J.Vasc.Surg.* 13:319-326, 1991
83. Cao P, Giordano G, Zannetti S, De-Rango P, Maghini M, Parente B, Simoncini F, Moggi L: Transcranial Doppler monitoring during carotid endarterectomy: is it appropriate for selecting patients in need of a shunt? *J.Vasc.Surg.* 26:973-979, 1997
84. Cantelmo NL, Babikian VL, Samaraweera RN, Gordon JK, Pochay VE, Winter MR: Cerebral microembolism and ischemic changes associated with carotid endarterectomy. *J.Vasc.Surg.* 27:1024-1030, 1998

85. Reigel MM, Hollier LH, Sundt-TM J, Piepgras DG, Sharbrough FW, Cherry KJ: Cerebral hyperperfusion syndrome: a cause of neurologic dysfunction after carotid endarterectomy. *J.Vasc.Surg.* 5:628-634, 1987
86. Amantini A, De-Scisciolo G, Bartelli M, Lori S, Ronchi O, Pratesi C, Bertini D, Pinto F: Selective shunting based on somatosensory evoked potential monitoring during carotid endarterectomy. *Int.Angiol.* 6:387-390, 1987
87. Duffy CM, Manninen PH, Chan A, Kearns CF: Comparison of cerebral oximeter and evoked potential monitoring in carotid endarterectomy. *Can.J.Anaesth.* 44:1077-1081, 1997
88. Michel A, Weigand MA, Eckstein HH, Martin E, Bardenheuer HJ: [Measurement of local oxygen parameters for detection of cerebral ischemia. The significance of cerebral near-infrared spectroscopy and transconjunctival oxygen partial pressure in carotid surgery]. *Anaesthesist.* 49:392-401, 2000
89. Lam AM, Manninen PH, Ferguson GG, Nantau W: Monitoring electrophysiologic function during carotid endarterectomy: a comparison of somatosensory evoked potentials and conventional electroencephalogram. *Anesthesiology* 75:15-21, 1991
90. Dinkel M, Kamp HD, Schweiger H: [Somatosensory evoked potentials in carotid surgery]. *Anaesthesist.* 40:72-78, 1991
91. Astrup J, Symon L, Branston NM, Lassen NA: Cortical evoked potential and extracellular K⁺ and H⁺ at critical levels of brain ischemia. *Stroke* 8:51-57, 1977
92. Branston NM, Symon L, Crockard HA, Pasztor E: Relationship between the cortical evoked potential and local cortical blood flow following acute middle cerebral artery occlusion in the baboon. *Exp.Neurol.* 45:195-208, 1974
93. Samra SK, Stanley JC, Zelenock GB, Dorje P: An assessment of contributions made by extracranial tissues during cerebral oximetry. *J.Neurosurg.Anesthesiol.* 11:1-5, 1999

94. de-Letter JA, Sie TH, Moll FL, Algra A, Eikelboom BC, Ackerstaff GA: Transcranial cerebral oximetry during carotid endarterectomy: agreement between frontal and lateral probe measurements as compared with an electroencephalogram. *Cardiovasc.Surg.* 6:373-377, 1998
95. Misra M, Stark J, Dujovny M, Widman R, Ausman JI: Transcranial cerebral oximetry in random normal subjects. *Neurol.Res.* 20:137-141, 1998
96. Carlin RE, McGraw DJ, Calimlim JR, Mascia MF: The use of near-infrared cerebral oximetry in awake carotid endarterectomy. *J.Clin.Anesth.* 10:109-113, 1998
97. Samra SK, Dorje P, Zelenock GB, Stanley JC: Cerebral oximetry in patients undergoing carotid endarterectomy under regional anesthesia [see comments]. *Stroke* 27:49-55, 1996
98. Williams IM, Picton A, Farrell A, Mead GE, Mortimer AJ, McCollum CN: Light-reflective cerebral oximetry and jugular bulb venous oxygen saturation during carotid endarterectomy. *Br.J.Surg.* 81:1291-1295, 1994
99. Metz C, Taeger K: [Head-brain injury and cerebral hypoxia. Diagnosis--monitoring--therapy]. *Anaesthetist*. 49:332-339, 2000
100. Robertson CS, Narayan RK, Gokaslan ZL, Pahwa R, Grossman RG, Caram P, Allen E: Cerebral arteriovenous oxygen difference as an estimate of cerebral blood flow in comatose patients [see comments]. *J.Neurosurg.* 70:222-230, 1989
101. Robertson CS, Gopinath SP, Goodman JC, Contant CF, Valadka AB, Narayan RK: SjvO₂ monitoring in head-injured patients. *J.Neurotrauma*. 12:891-896, 1995
102. Dearden NM: Jugular bulb venous oxygen saturation in the management of severe head injury. *Cur Opin Anaesth* 279-286, 1991
103. Metz C, Bein T, Reng M, Taeger K: Jugularvenous oxygen saturation in severely head injured patients. *Anaesthesie & Intensivmedizin* 24:345-355, 1993

104. Metz C, Holzschuh M, Bein T, Woertgen C, Rothoerl R, Kallenbach B, Taeger K, Brawanski A: Monitoring of cerebral oxygen metabolism in the jugular bulb: reliability of unilateral measurements in severe head injury. *J.Cereb.Blood Flow Metab.* 18:332-343, 1998
105. Cormio M, Valadka AB, Robertson CS: Elevated jugular venous oxygen saturation after severe head injury [see comments]. *J.Neurosurg.* 90:9-15, 1999
106. Xiong Y, Peterson PL, Verweij BH, Vinas FC, Muizelaar JP, Lee CP: Mitochondrial dysfunction after experimental traumatic brain injury: combined efficacy of SNX-111 and U-101033E. *J.Neurotrauma.* 15:531-544, 1998
107. Verweij BH, Muizelaar JP, Vinas FC, Peterson PL, Xiong Y, Lee CP: Mitochondrial dysfunction after experimental and human brain injury and its possible reversal with a selective N-type calcium channel antagonist (SNX-111). *Neurol.Res.* 19:334-339, 1997
108. DeSalles AA, Kontos HA, Becker DP, Yang MS, Ward JD, Moulton R, Gruemer HD, Lutz H, Maset AL, Jenkins L, et al: Prognostic significance of ventricular CSF lactic acidosis in severe head injury. *J.Neurosurg.* 65:615-624, 1986
109. Inao S, Marmarou A, Clarke GD, Andersen BJ, Fatouros PP, Young HF: Production and clearance of lactate from brain tissue, cerebrospinal fluid, and serum following experimental brain injury. *J.Neurosurg.* 69:736-744, 1988
110. Kawamata T, Katayama Y, Hovda DA, Yoshino A, Becker DP: Lactate accumulation following concussive brain injury: the role of ionic fluxes induced by excitatory amino acids. *Brain Res.* 674:196-204, 1995
111. Yang MS, DeWitt DS, Becker DP, Hayes RL: Regional brain metabolite levels following mild experimental head injury in the cat. *J.Neurosurg.* 63:617-621, 1985

112. Cremer JE, Cunningham VJ, Pardridge WM, Braun LD, Oldendorf WH: Kinetics of blood-brain barrier transport of pyruvate, lactate and glucose in suckling, weanling and adult rats. *J.Neurochem.* 33:439-445, 1979
113. Oldendorf WH: Blood brain barrier permeability to lactate. *Eur.Neurol* 6:49-55, 1971
114. Frerichs KU, Lindsberg PJ, Hallenbeck JM, Feuerstein GZ: Increased cerebral lactate output to cerebral venous blood after forebrain ischemia in rats. *Stroke* 21:614-617, 1990
115. Robertson CS, Grossman RG, Goodman JC, Narayan RK: The predictive value of cerebral anaerobic metabolism with cerebral infarction after head injury. *J.Neurosurg.* 67:361-368, 1987
116. Cruz J, Hoffstad OJ, Jaggi JL: Cerebral lactate-oxygen index in acute brain injury with acute anemia: assessment of false versus true ischemia. *Crit.Care Med.* 22:1465-1470, 1994
117. Bardenheuer HJ, Fabry A, Hofling B, Peter K: Adenosine: a sensitive marker of myocardial ischaemia in man. *Cardiovasc.Res.* 28:656-662, 1994