

Aus der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin
(Komm. Direktor: Prof. Dr. med. Markus Steinfath)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel
(Akademischer Vertreter: Prof. Dr. med. Norbert Weiler)

NEUROPSYCHOLOGISCHE UNTERSUCHUNG UND MIKROEMBOLIDETEKTION
BEI NECK DISSECTION-OPERATION
IM VERGLEICH ZUR MIKROLARYNGOSKOPIE

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von
ANN-KRISTIN BÖRNER
aus Hamburg

Kiel 2012

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Bein

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ambrosch

Tag der mündlichen
Prüfung: 29. April 2013

Zum Druck
genehmigt, Kiel,
den 29. April 2013

Widmung

Für meine lieben Eltern

Sie haben mir alle Möglichkeiten eröffnet
und mich in jeder Hinsicht
unterstützt

Inhaltsverzeichnis

Widmung

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

Tabellenverzeichnis

Abbildungsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
1.1 Perioperative Hirnschämie und postoperatives kognitives Defizit.....	1
1.2 Anatomischer Überblick und Blutversorgung.....	6
1.3 Neck dissection (ND).....	6
1.4 Mikrolaryngoskopie (MLS).....	8
1.5 Fragestellung dieser Arbeit.....	8
1.6 Hypothese	9
2 Material und Methoden	10
2.1 Patientenkollektiv.....	10
2.2 Präoperative Maßnahmen	11
2.3 Zusammenstellung der Tests	11
2.4 Anästhesieregime.....	18
2.5 Dopplersonographie und HITS-Detektion.....	19
2.6 Untersuchung des Proteins S100 β	21
2.7 Statistische Auswertung	22
3 Ergebnisse.....	24
3.1 Allgemeine Ergebnisse.....	24
3.2 Neurokognitive Veränderungen 48 Stunden postoperativ	28
3.3 Neurokognitive Veränderungen 12 Monate postoperativ, im Vergleich zu präoperativ und 48 Stunden postoperativ	32
3.4 Intraoperative HITS-Detektion	36
3.5 Protein S-100 β	37
4 Diskussion	38
4.1 Definition eines POCD.....	38
4.2 Ursachen und Risikofaktoren eines POCD.....	39
4.3 Bedeutung von Art und Größe des Eingriffs	41

4.4 Bedeutung der HITS-Detektion	41
4.5 Bedeutung von Kopfposition und Operationstechnik	42
4.6 Bedeutung von Protein S-100 β	44
4.7 Bedeutung des verwendeten Anästhesieregimes	44
4.8 Stärken und Einschränkungen dieser Studie.....	46
4.9 Fazit.....	47
5 Zusammenfassung.....	48
6 Literaturverzeichnis	50
7 Anhang.....	55
7.1 Patientenaufklärungsbogen.....	55
7.2 NIH Stroke Scale.....	57
7.3 Mini Mental Status Test (MMST)	58
7.4 RAVLT-Test:.....	60
7.5 Stroop Test.....	61
7.5.1 Stroop Test 1. Lauf	61
7.5.2 Stroop Test 2. Lauf	62
7.5.3 Stroop Test 3. Lauf	63
7.6 Trail Making Test.....	64
7.6.1 Trail Making Test A.....	64
7.6.2 Trail Making Test B.....	65
7.7 Digit Symbol Substitution Test.....	66
7.8 Wortlisten	67
7.8.1 Wortliste A	67
7.8.2 Wortliste C	68
7.8.3 Wortliste D	69
7.9 Votum der Ethik-Kommission	70
Danksagung	70
Lebenslauf.....	72

Abkürzungsverzeichnis

ASA	American Society of Anesthesiologists
CUP	Cancer of unknown Primary
DSST	Digit Symbol Substitution Test
HITS	High Intensity Transient Signals
KHK	Koronare Herzerkrankung
LK	Lymphknoten
MLS	Mikrolaryngoskopische Laser Operation
MMST	Mini Mental Status Test
MRND	Modifizierte Radikale Neck dissection
NIHSS	National Institute of Health Stroke Scale
ND	Neck dissection
NLL	Nodi lymphoidei lymphatici
PPT	Perdue Pegboard Test
POCD	Postoperatives kognitives Defizit
RAVLT	Rey`s Auditory Verbal Learning Test
RND	Radikale Neck dissection
SND	Selektive Neck dissection
STROOP	Farb-Wort-Interferenz-Test
TCD	Transcranieller Doppler
TMT	Trail Making Test
VF	Verbal Fluency
VFS	Verbal fluency semantisch
VFS	Verbal fluency phonematisch

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Neuropsychologische Tests und ihre Domänen.....	12
Tabelle 2:	Reihenfolge der neuropsychologischen Tests.....	18
Tabelle 3:	Klinische und demographische Daten.....	24
Tabelle 4:	Dauer von Narkose und Operationen.....	25
Tabelle 5:	Standardisierte „Defizit-Werte“ präoperativ (Baseline).....	26
Tabelle 6:	Anzahl der Abbrüche der Studie.....	27
Tabelle 7:	Gründe für Abbrüche (12-Monate postoperativ).....	27
Tabelle 8:	Anzahl der Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung (48-Stunden postoperativ).....	30
Tabelle 9:	Standardisierte „Defizit-Werte“ (48-Stundenpostoperativ).....	31
Tabelle 10:	Anzahl der Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung (48-Stunden postoperativ).....	34
Tabelle 11:	Standardisierte „Defizit-Werte“ (12-Monate postoperativ).....	35
Tabelle 12:	HITS der Fallgruppe, Aufteilung nach Operationsphasen.....	36
Tabelle 13:	Risikofaktoren eines POCD.....	39

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Boxplot, Vergleich beider Studiengruppen (POCD 48-Stunden postoperativ).....	28
Abbildung 2:	Boxplot, Vergleich beider Studiengruppen (12-Monate postoperativ).....	32
Abbildung 3:	Boxplot, S-100 β -Serumkonzentration (im Vergleich prä- zu postoperativ).....	37

1 Einleitung

1.1 Perioperative Hirnischämie und postoperatives kognitives Defizit

Eine der häufigsten und bedeutendsten vaskulären Erkrankungen ist die zerebrale Artherosklerose, die wiederum zum Schlaganfall führt. In den westlichen Industrienationen ist dieser, nach Herz-Kreislaufkrankungen und malignen Erkrankungen, die dritthäufigste Todesursache (Statistisches Bundesamt, 2005). Die jährliche Inzidenz in der deutschen Gesamtbevölkerung beträgt ca. 182 pro 100.000 Einwohner (Interdisziplinäres Zentrum für Public Health, 2003). Momentan erleiden von den 82 Millionen Bundesbürgern rund 200.000 bis 250.000 Menschen pro Jahr eine erstmalige oder wiederholte Hirnischämie¹. Eine Hirnischämie tritt vornehmlich im höheren Lebensalter auf. In der Altersgruppe der über 60-jährigen ereignen sich ca. 80% aller Hirnischämien (Interdisziplinäres Zentrum für Public Health, 2003). Männer sind dabei deutlich häufiger betroffen als Frauen. Das Durchschnittsalter der Männer beim erstmaligen Auftreten einer Hirnischämie beträgt 70 Jahre, das der Frauen 75 Jahre¹. In 70-80% der Fälle wird eine Hirnischämie durch Gefäßstenosen und thrombembolische Ereignisse hervorgerufen. Die wichtigsten Risikofaktoren sind u.a. arterieller Hypertonus, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörung, Vorhofflimmern und, wie bereits oben beschrieben, ein hohes Patientenalter. Aufgrund der demographischen Entwicklung müssen sich auch immer mehr ältere Patienten Operationen und Eingriffe in Vollnarkose unterziehen. Die damit verbundenen Risiken und Komplikationen bedingen auch eine Zunahme von perioperativ auftretenden Hirnischämien.

Im allgemeinchirurgischen Patientengut ist eine perioperative Hirnischämie eine seltene Komplikation. Die Inzidenz liegt bei nicht-kardiochirurgischen und nicht-neurochirurgischen Eingriffen und Operationen bei 0,2-1%². Die Häufigkeit des Auftretens wurde bei Patienten ohne zerebrovaskuläre Anamnese in prospektiven Studien untersucht. Hierbei wurden unterschiedliche Patientenkollektive (Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Operationen) und unterschiedlich lange postoperative Beobachtungszeiten in die Untersuchungen miteinbezogen und ergeben deshalb eine relativ breite Streuung der Werte³. 1998 fand eine Arbeitsgruppe um Limburg heraus, dass eine Hirnischämie meistens nach einem unauffälligen, postoperativen Intervall klinisch apparent wird. Hierbei zeigten über 50% dieser Ischämien keine Symptome direkt nach der Operation, jedoch im späteren postoperativen Verlauf⁴. Daher ergaben Studien mit kurzer postoperativer Nachbeobachtung auch eine geringere Inzidenz von Hirnischämien.

Eine weitere Arbeitsgruppe fand bei 199 Patienten, die bereits präoperativ eine Ischämie erlitten hatten (63% Männer, mittleres Alter 72 Jahre), eine Hirnischämierate von 2,9%.

Dabei traten alle Ischämien erst zwischen dem 3. und 21. postoperativen Tag (im Mittel am 12. postoperativen Tag) auf⁵.

Bei bestimmten Operationen muss mit einer deutlich höheren perioperativen Hirnischämieinzidenz gerechnet werden. In der Carotischirurgie wird das perioperative Auftreten einer Hirnischämie mit bis zu 5% angegeben^{2,6,7}. Die häufigsten Ursachen sind hierbei die Ischämie während der Präparation und dem Abklemmen der A. carotis, intraoperative Embolisation und postoperativ lokal aufgetretene Thrombosen und Embolien. Weiterhin ist der wichtigste Risikofaktor, eine cerebrale Ischämie zu erleiden, eine Karotisstenose^{8,9}. Bei einer moderaten Karotisstenose, mit einer maximalen Einengung des Gefäßdurchmessers auf 50-70%, liegt das Auftreten von Hirnischämien im Jahr bei 2,1%^{10,11}. Bei mehr als 15% dieser Patienten kommt es zum Fortschreiten der Erkrankung und weiterer Einengung des Gefäßdurchmessers auf 80-99%. Hierbei steigt das jährliche Hirnischämierisiko auf 6,9%^{10,11}. Die Karotisstenose ist mit einer Vielzahl von Risikofaktoren, wie Bluthochdruck, periphere arterielle Verschlusskrankheit, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, KHK, männliches Geschlecht und Zustand nach Bestrahlung von Kopf-Hals-Tumoren, vergesellschaftet.

Viele Patienten, die sich einer Neck dissection-Operation unterziehen, weisen die oben genannten Risikofaktoren auf und sind demnach häufiger von einer perioperativen Hirnischämie betroffen als andere Patienten^{12,13,14}. Während einer Neck dissection wird die A. carotis in ihrem gesamten Verlauf bis zur Gefäßscheide freipräpariert und dargestellt. Hierbei werden zum Teil unkontrollierte Kompressionen und Dehnungen auf die Gefäße ausgeübt. Weiterhin ist diese Operation häufig mit hämodynamischen Schwankungen, Blutverlusten und Manipulation an Gefäßen und Nervensträngen des Halses verbunden¹⁵.

Ob und inwieweit die Neck dissection-Operation ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer perioperativen Hirnischämie darstellt, wurde bislang nur wenig untersucht.

Eine Arbeit von 1993 untersuchte retrospektiv 105 Patienten, die im Zeitraum von 1989 bis 1991 eine Neck dissection erhalten hatten. Bei 5 dieser Patienten zeigten sich nach der Neck dissection neurologische Symptome, vier der beschriebenen Insulte hatten eine embolische Ursache. Die Hirnischämieinzidenz wurde hier mit 4,8% angegeben¹⁶. 1998 beschrieb eine weitere Arbeitsgruppe in Kanada das Auftreten von Hirnischämien bei 3 Patienten, die gleichzeitig eine Neck dissection und eine Carotis-Endarteriektomie erhalten hatten. Im Diskussionsteil desselben Artikels wurden unveröffentlichte Daten der Arbeitsgruppe Yoo et al. miteinbezogen.

Diese Arbeit untersuchte das Patientengut einer Klinik in Kanada und berichtete, dass 3,2% der 441 Patienten eine perioperative Hirnischämie bei Neck dissection erlitten hatten¹⁷.

Diese beiden Studien zeigen eine perioperative Hirnischämieinzidenz bei einer Hals- und Halsschlagader-Operation von 3,2% und 4,8%. Im Vergleich zum bereits oben genannten allgemeinen Risiko von 0,08% und 0,2% ist dies signifikant höher.

Eine weitere Arbeitsgruppe um Thompson et al. befasste sich retrospektiv mit den Entlassungsbriefen von insgesamt 449 Patienten in der Region Alberta/ Kanada, die eine Neck dissection erhalten hatten. Dabei zeigte sich, dass nur ein Patient eine zerebrale Ischämie unter der Operation erlitten hatte, die perioperative Schlaganfallinzidenz ließ sich mit 0,2% ermitteln¹⁸.

Bei allen drei Studien wurden die Daten retrospektiv erhoben und analysiert. Dabei waren die Qualität und die Vollständigkeit der Dokumentation des postoperativen Verlaufes entscheidend für die Aussagekraft dieser Studien. Keiner dieser Patienten wurde im postoperativen Verlauf neurologisch oder neuropsychologisch untersucht.

Unter einer Hirnischämie versteht man eine akute Störung der zerebralen Durchblutung. Hauptsymptome sind dabei Sprach- und Sprechstörungen, sensomotorische Defizite meist einer Körperhälfte und Sehstörungen mit Hemianopsie. Wenn während einer Operation eine Ischämie am Gehirn auftritt, muss der Patient nicht immer die klassischen, oben genannten, Hirnischämiezeichen aufweisen. Der verursachte Schaden kann lediglich kleine Gehirnareale betreffen und kann dementsprechend so minimal ausfallen, dass der Patient selbst sie nicht einmal bemerkt. In der neuropsychologischen Testung, mit geeigneten Screeninginstrumenten, werden sie aber als eine diskrete Verschlechterung bemerkt.

Diese Form der minimalen Hirnischämie lässt sich mit dem Begriff postoperatives kognitives Defizit (engl.: postoperative cognitive decline, im Weiteren POCD genannt) gut beschreiben. Ein POCD ist eine Störung der kognitiven Leistungsfähigkeit des menschlichen Gehirns nach einer Operation.

Diese Dysfunktion kann sowohl mit Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen als auch mit Defiziten im Bereich der Lern- und Gedächtnisleistung einhergehen. Patienten bemerken hierbei oft Gedächtnislücken, sowie eine Verlangsamung von exekutiven Funktionen und haben das Gefühl „nicht mehr Sie selbst zu sein“. Relativ häufig betrifft diese perioperative Komplikation Patienten im höheren Lebensalter¹⁹. Dabei sind diese Störungen meistens reversibel und können sich innerhalb weniger Wochen zurückbilden oder auch Monate bis zu Jahren persistieren²⁰. Für eine einheitliche Terminologie und Abgrenzung der Krankheitsgruppen untereinander, wurde eine Klassifikation der kognitiven Störungen eingeführt. Nach dieser aktuellen ICD-10-Klassifikation werden die verschiedenen Krankheitsbilder nach Gesamtheit und Art der Gedächtnisstörung eingeteilt.

Dabei muss ein POCD aufgrund seiner Ausprägung und der Schwere der Symptome deutlich von der Demenz und dem Delir abgegrenzt werden.

Eine Demenz ist als ein Syndrom als Folge einer meist chronisch fortschreitenden Erkrankung des Gehirns mit multiplen kognitiven Defiziten definiert. Die Symptome müssen mindestens sechs Monate bestehen und dürfen nicht im Rahmen eines Delirs oder einer anderen akuten Bewusstseinsstörung auftreten²¹.

Ein Delir ist ein ätiologisch unspezifisches Syndrom, welches mit Störungen der Kognition und zusätzlich mit psychomotorischen Defiziten, Wahrnehmungsstörungen und Störungen im Schlaf-Wach-Rhythmus einhergeht²².

Die 1998 durchgeführte „International Study of Cognitive Dysfunction (ISPOCD-1)“, untersuchte bei insgesamt 1218 Patienten, die keinen herzchirurgischen Eingriff erhielten, das Auftreten von POCD. Hierbei zeigten 26% der Patienten eine Woche und 8% der Patienten drei Monate postoperativ ein POCD. Eine ähnliche Prävalenz fand man auch 12 Monate postoperativ^{19,21}. Im herzchirurgischen Patientengut beschrieb eine Studie aus dem Jahr 2000 die Häufigkeit einer POCD mit 20-30%²¹. Auch bei Operationen im Halsbereich, wie zum Beispiel der Endarteriektomie bei hochgradigen Carotisstenosen, wurde das postoperative, neuropsychologische Outcome untersucht, 2002 im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und 2006 mit anschließender MRT-Untersuchung. Bei beiden Untersuchungen zeigten fast 25% der Patienten leichte kognitive Defizite, die auch einige Wochen nach der Operation persistierten^{23,24}.

Ebenfalls die arteriellen Versorgungsgebiete dieser ischämischen Insulte wurden innerhalb mehrerer Studien untersucht und thematisiert. 1998 zeigten Limburg et al. bei insgesamt 61 Schlaganfallpatienten, die sich einer allgemeinchirurgischen Operation unterzogen hatten, dass in 37 Fällen die A. cerebri media und in 11 Fällen die A. cerebri posterior betroffen war. In 7 Fällen fand sich ein Grenzzoneninfarkt und 6 mal konnten multiple Infarkte beschrieben werden⁴. Die A. cerebri media ist innerhalb dieser Studie die am häufigsten betroffene Arterie.

Mittels transkranieller Dopplersonographie ist das Erkennen korpuskulärer Bestandteile und Emboli in der A. cerebri media möglich. Diese Untersuchungsmethode wurde in der Karotischirurgie bereits vielfach verwendet und konnte in mehreren Studien einen Zusammenhang zwischen der gehäuften Detektion hochamplitudiger, akustischer Signale und dem Auftreten einer zerebralen Ischämie zeigen²⁵.

Diese hochamplitudigen, akustischen Signale, im Weiteren HITS (High Intensity Transient Signals) genannt, können hinweisend für Mikroemboli sein.

Im Jahr 1994 ließen sich, innerhalb einer Studie bei der Mehrzahl der 100 Patienten, die eine Carotidendarteriektomie erhielten, durchschnittlich 5 HITS pro Eingriff finden²⁶. Eine Arbeitsgruppe beschreibt 1998 zum ersten Mal den Einsatz der transkraniellen Dopplersonographie während einer Halsoperation mit Präparation der A. carotis.

Bei keinem der 11 untersuchten Patienten wurden intraoperativ HITS detektiert oder postoperativ ein Schlaganfall festgestellt²⁷. Atik et al. beschrieben im Januar 2007 die Möglichkeit der präoperativen Duplexsonographie bei geplanter Neck dissection vor dem Hintergrund, eine perioperative Hirnischämie zu vermeiden. Bei entsprechendem kardio-vaskulären Risikoprofil des Patienten wird hier ein präoperatives Screening der Karotiden mittels Ultraschall empfohlen²⁸.

Nach unserem Kenntnisstand sind das bisher die einzigen Daten über die Detektion von POCD und Mikroemboli während einer Neck dissection-Operation.

Die Anzahl der untersuchten Neck dissection-Patienten war dabei relativ klein (n=3-5) oder erfolgte retrospektiv (n=449). Innerhalb unserer Studie wurde von Anfang an ein im direkten Vergleich, größeres Patientenkollektiv (n=26) ausgewählt und die Daten wurden prospektiv erhoben. Auch erfolgte bei keiner der vorherigen Studien der prä- und postoperative Vergleich mit einer Kontrollgruppe. Bei der vorliegenden Untersuchung wurde eine Kontrollgruppe eingeschlossen und so ausgesucht, dass das Profil der Risikofaktoren dem der Fallgruppe weitestgehend entspricht. Die neurologische Statuserhebung und die Erfassung möglicher postoperativer, neuropsychologischer Defizite bei Neck dissection-Patienten und bei der Kontrollgruppe erlaubt den Vergleich miteinander und somit eine vielleicht noch präzisere Aussage über das neurologische Outcome der Patienten und die mögliche Inzidenz eines POCD.

Bei allen vorherigen Untersuchungen repräsentierten die ausgesuchten Tests nur in einfacher Form die zu untersuchenden Domänen. POCD könnten mit ausführlicheren und ergänzenden Tests, die den Status der entsprechenden Domänen besser darstellen, noch genauer erfasst werden. Ebenfalls erfolgte bei keiner dieser vorherigen Studien eine Quantifizierung der möglicherweise aufgetretenen Hirnischämiesymptome anhand der NIH-(National Institute of Health)-Stroke-Scale. Ein Einbeziehen dieser diagnostischen Hilfsmittel, mit dem jeweiligen Vergleich der beiden zu untersuchenden Gruppen, könnte ebenfalls die bisherige Studienlage positiv ergänzen.

Über eine intraoperativ durchgeführte transkranielle Mikroembolidetektion bei Neck dissection-Patienten und bei Kontrollpatienten wurde bisher noch nicht berichtet.

Dieses intraoperative Monitoringverfahren findet hier Verwendung und erlaubt sowohl den Vergleich innerhalb beider Studiengruppen, als auch beider Gruppen miteinander.

Auch die prä- und postoperative Erhebung der Serumspiegel von S100 β -Protein wurde in unserer Arbeit bei beiden Patientenkollektiven durchgeführt. Diese Serumspiegel können Auskunft über einen möglichen frühen Hirnschaden geben und so auch innerhalb unserer Studie den Zusammenhang zwischen Auftreten von Mikroembolien und neurokognitiven Defiziten noch verdeutlichen.

1.2 Anatomischer Überblick und Blutversorgung

Der Hals ist ein wichtiges Bindeglied zwischen Kopf und Rumpf. Auf engstem Raum verlaufen zwischen Muskel- und Bindegewebe lebenswichtige Leitungsbahnen, wie Arterien, Venen, Lymphgefäße und Nerven. Sowohl Leitungsbahnen als auch Muskel und Eingeweide sind von verschiedenen bindegewebigen Halsfaszien umgeben. Ein weiteres wichtiges Merkmal der Halsregion sind die zahlreichen Lymphknoten und die hohe Dichte an Lymphgefäßen. Sie sind von großer Bedeutung bei der Diagnostik und Therapie von Erkrankungen und Malignomen des Kopf-Hals-Bereiches.

Am Hals befinden sich beiderseits zwei große Arterien, die den Kopf und das Gehirn mit Blut versorgen. Die A. carotis communis, mit den aus ihr hervorgehenden beiden Hauptästen, A. carotis interna und A. carotis externa und die A. vertebralis. Die A. carotis communis der linken Seite entspringt direkt dem Aortenbogen, die der rechten Seite stammt aus dem Truncus brachiocephalicus. Auf der Höhe des vierten Halswirbelkörpers, am Sinus caroticum, teilt sich die A. carotis communis in die A. carotis interna und externa. Die A. carotis interna zieht direkt ins Schädelinnere zum Gehirn und gibt während ihres Verlaufs keine Äste ab. Die A. carotis externa teilt sich schon im Halsbereich in zahlreiche Äste auf, die den ventralen Halsbereich, Schilddrüse, Pharynx und das Gesicht versorgen. Die A. vertebralis entspringt aus der A. subclavia, zieht durch die Foramina transversaria der Halswirbel nach oben ins Gehirn und gibt dabei keine Halsäste ab.

1.3 Neck dissection (ND)

Als Neck dissection (ND) wird die chirurgische Resektion von Halslymphknoten und Halsgefäßen des umgebenden Fett- und Bindegewebes der gesamten Halsseite oder bestimmter regionärer Lymphknotengruppen bezeichnet. Die Hauptindikation der Neck dissection sind bestehende oder vermutete Lymphknotenmetastasen der Halsregion bei diagnostiziertem oder unbekanntem Primärtumor im Rahmen eines CUP-Syndroms (cancer of unknown primary). Seltene Indikationen für eine Neck dissection sind maligne Lymphome im Stadium I und die Halslymphknotentuberkulose.

Lymphknotenmetastasen sind regionäre Metastasierungen hauptsächlich von Plattenepithelkarzinomen des Kopf- und Halsbereichs, seltener von thorakalen und abdo-minellen Tumoren. Bei klinisch positivem Lymphknotenstatus erfolgt eine therapeutische Neck dissection mit kurativem Therapieansatz. Die elektive Form der Neck dissection erfolgt bei noch nicht gesicherten Lymphknotenmetastasen, da okkulte Mikrometastasen bei bestimmten Lokalisationen von Primärtumoren als sehr wahrscheinlich gelten. Man unterscheidet vier verschiedene Formen der Neck dissection, wobei eine Unterteilung nach der

Radikalität des Eingriffes und nach der Ausräumung der verschiedenen Lymphknotenlevel erfolgt. Diese Einteilung erfolgt anhand des Neck Dissection Classification Update¹⁵.

1.3.1 Radikale Neck dissection (RND)

Die radikale Neck dissection ist das älteste Verfahren der Halsweichteilausräumung. Jede andere Form der Neck dissection stellt eine Modifikation dieses Standardeingriffes mit mindestens einer oder auch mehreren Abweichungen dar. Man entfernt alle fünf Lymphknotengruppen (Level I-V) sowie die wichtigen nicht-lymphatischen Strukturen, N. accessorius, V. jugularis interna, M. sternocleidomastoideus, evt. A. carotis externa der ipsilateralen Halsseite. Möglichst geschont und erhalten bleiben A. carotis, N. vagus und Mm. Scaleni und die oberflächlichen suboccipitalen, periparotischen, buccalen und retropharyngealen Lymphknotengruppen. Bei einer linksseitigen radikalen Neck dissection muss besonders auf die Schonung des Ductus thoracicus im Bereich des linken Venenwinkels geachtet werden. Eine Verletzung kann mit einer Chylusfistel und einem dementsprechenden längeren Heilungsverlauf bzw. einer erneuten chirurgischen Revision einhergehen. Der Verlust von Lymphknoten, Fett- und Bindegewebe, Blutgefäßen, Muskeln und wichtigen anatomischen Strukturen geht mit Funktionseinschränkungen einher. Das Risiko von Komplikationen ist entsprechend erhöht und deshalb wird die radikale Neck dissection vor allem bei ausgedehntem Lymphknotenbefall eingesetzt.

1.3.2 Modifizierte radikale Neck dissection (MRND)

Die modifizierte radikale Neck dissection erfolgt wie die RND mit der Ausräumung aller fünf Lymphknotengruppen unter Erhalt mindestens einer oder mehrerer nicht-lymphatischer Strukturen. Je nach Tumorausdehnung und Lokalisation können die Strukturen N. accessorius, M. sternocleidomastoideus oder auch A. jugularis interna erhalten bleiben und werden speziell namentlich erwähnt. Mit dem jeweiligen Erhalt dieser wichtigen verschiedenen Gewebetypen gewährleistet diese Operation eine geringere Funktionseinschränkung für den Patienten.

1.3.3 Selektive Neck dissection (SND)

Bei dieser Form der Neck dissection beschränkt sich die chirurgische Resektion auf genau definierte Bereiche der Lymphknotengruppen (Level I-VI). Es werden mindestens zwei, aber nicht mehr als fünf Lymphknotengruppen reseziert.

Ebenfalls erfolgt der Erhalt von allen, aber mindestens einer nicht-lymphatischen Struktur, in Abhängigkeit der Größe, Art und Lokalisation des Primärtumors. Man nutzt den Umstand, dass bei bestimmten Primärtumoren einige Lymphknotenbereiche bevorzugt betroffen sind.

1.4 Mikrolaryngoskopie (MLS)

Die von Oskar Kleinsasser entwickelte Technik der Mikrolaryngoskopie ist eine Untersuchung des Kehlkopfes (Larynx) und wird in Vollnarkose (Intubationsnarkose) durchgeführt. Man unterscheidet dabei den rein inspizierenden Eingriff von der chirurgischen Intervention. Der Kopf des Patienten wird rekliniert und anschließend wird ein beleuchtetes starres Rohr (Laryngoskop) durch den Mund bis zum Larynx vorgeschoben. Eine mechanische Fixierung des Laryngoskopes ist für die bimanuelle Manipulation und Handhabung der Instrumente notwendig. Dabei kann durch einen Hebelarm das Laryngoskop auf einem über der Patientenbrust platzierten Tisch selbsttragend befestigt werden (Stützlaryngoskopie). Es erfolgt die mikroskopische Betrachtung des Larynx und gegebenenfalls die Durchführung verschiedener kleinerer therapeutischer Maßnahmen. Oftmals kann erst während der Kehlkopfspiegelung festgestellt werden, um was für einen Befund es sich handelt und welche Maßnahmen im Laufe des Eingriffs erforderlich werden. Die direkte Entfernung von Polypen, Knötchen oder Schleimhautveränderungen ist möglich und kann auch mittels endolaryngealem CO₂-Laser erfolgen. Hauptsächlich aber dient die Untersuchung der Tumorsuche, der Beurteilung der Tumoroberfläche, der Entnahme von Probeexzisionen zur definitiven Diagnosesicherung und der Palpation zur Abschätzung der Eindringtiefe. Mit Hilfe der Mikrolaryngoskopie können so auch Frühstadien des Larynxkarzinoms sicher diagnostiziert und gegen gutartige Erkrankungen abgegrenzt werden.

1.5 Fragestellung dieser Arbeit

Folgende Fragestellungen ergaben sich:

- Ermittlung der Häufigkeit des Auftretens von Mikroembolien während einer Neck dissection-Operation im regionalen Patientengut
- Vergleich des neurologischen Outcomes bei Patienten nach Neck dissection mit einer Kontrollgruppe (MLS-Operation)
- Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Auftreten von Mikroembolien und der Verschlechterung im neurologischen Outcome
- Untersuchung des Zusammenhangs zwischen postoperativem Anstieg von S100β-Protein und Verschlechterung im neurologischen Outcome

1.6 Hypothese

- Neck dissection-Operationen gehen mit einer erhöhten Inzidenz von POCD einher

1.6.1 Nebenhypothesen

- Zerebrale Mikroembolien spielen dabei evt. eine bedeutende Rolle
- Die Serumkonzentration von S-100 β kann diesen Zusammenhang verdeutlichen

2 Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

2.1.1 Fall-Patientenkollektiv

Nach Zustimmung der Ethikkommission der Universität Kiel wurde 26 Patienten beiderlei Geschlechts (7 Frauen, 19 Männer) in die Studie aufgenommen. Die Altersspanne der Patienten betrug 42 bis 71 Jahre (mittleres Alter 58 Jahre). Alle Patienten erhielten aufgrund maligner Tumoren im Kopf-Hals-Bereich eine primär chirurgische Therapie mit einer Tumorexzision und einer ein- bzw. beidseitigen Neck dissection. Alle Patienten wurden im Zeitraum von April 2007 bis April 2008 in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, operiert. Voraussetzung war weiterhin eine Klassifikation entsprechend der American Society of Anesthesiologists (ASA) <4 , ein ausreichendes Knochenfenster für die Durchführung der transkraniellen Dopplersonographie und eine geplante unmittelbare postoperative Extubation. Ausgeschlossen von der Studie waren Patienten, die eine positive Anamnese für zerebrale Ischämien oder Blutungen, sonstige neurologische und psychiatrische Vorerkrankungen, Voroperationen an der A. carotis, Vorhofflimmern, geplante intraoperative Ligatur der A. carotis und Zustand nach Herzklappenoperation hatten. Von allen Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und an den neuropsychologischen Untersuchungen gegeben.

2.1.2 Kontroll-Patientenkollektiv

Das untersuchte Kontroll-Patientenkollektiv bestand aus insgesamt 25 Patienten, ebenfalls beiderlei Geschlechts (5 Frauen, 20 Männer). Ihr Alter lag zwischen 48 und 69 Jahren (mittleres Alter 61, 8 Jahre). Die bei diesen Patienten durchgeführte laserchirurgische Mikrolaryngoskopie diente hauptsächlich der Materialgewinnung für die anschließende Therapieplanung oder der Entfernung von Dysplasien und mikroinvasiven Karzinomen im Rahmen einer definitiven Therapie. Auch diese Patienten wurden alle im Zeitraum von April 2007 bis April 2008 in der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Kiel, operiert. Eingeschlossen wurden Patienten mit einer Klassifikation entsprechend der American Society of Anesthesiologists (ASA) <4 , einem ausreichendem Knochenfenster für die Durchführung der transkraniellen Dopplersonographie und einer geplanten unmittelbar postoperativen Extubation. Für diese Patientengruppe galten die gleichen Ausschlusskriterien wie für die Patienten der Fallgruppe.

Von allen Patienten wurde auch hier eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie und an den neuropsychologischen Untersuchungen gegeben.

2.2 Präoperative Maßnahmen

Beide Patientengruppen wurden am Tag vor der geplanten Operation durch den Studienarzt über das geplante Anästhesieverfahren und mündlich und schriftlich über die Studie aufgeklärt. Diese beinhaltete Art, Ziele, Risiken und praktische Durchführung der Studie, das Verweigerungsrecht sowie die Möglichkeit, jederzeit ohne persönliche Nachteile aus der Studie auszuscheiden. Jedem Patienten wurde ein Aufklärungsbogen (siehe Anhang) ausgehändigt. Die präoperative Diagnostik umfasste ein kleines Blutbild, Elektrolyte, Entzündungs- und Gerinnungsparameter sowie ein EKG und eine Blutdruckmessung. Im Rahmen der Studien-Anamnese wurden die Patienten nach ihren Vorerkrankungen, im Speziellen nach arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus und koronarer Herzerkrankung befragt. Vorhandene Allergien und die Einnahme von Medikamenten wurden erfragt und dokumentiert. Des Weiteren sollten die Patienten Gewicht und Größe angeben, der jeweilige BMI wurde berechnet und notiert. Beim Erfragen der Art und Menge von Genussmitteln wurde bei Rauchern die Anzahl der pack years berechnet. Zum Abschluss der Befragung nannte der Patient seinen Schulabschluss und gab an, ob er Links- oder Rechtshänder ist. Im Anschluss an die gründliche Anamnese erfolgte die neurologische Untersuchung gemäß NIHSS (National Institute of Health Stroke Scale) sowie eine ca. 30 Minuten dauernde neuropsychologische Untersuchung mit den unten aufgeführten Tests.

2.3 Zusammenstellung der Tests

Die im Rahmen unserer Studie verwendete neurologische Untersuchung und die acht durchgeführten neuropsychologischen Tests werden in diesem Teil einzeln vorgestellt und erläutert. Bei jedem Patienten wurden diese Tests mehrmals durchgeführt. Die erste Untersuchung erfolgte am Tag vor der Operation, die Zweite am zweiten postoperativen Tag und eine dritte, abschließende Testung fand 12 Monate später statt. Jeder Untersuchungsdurchgang bestand aus der gleichen Art, Anzahl (1 bis 8) und Reihenfolge der Tests. Um einen Übungseffekt zu verhindern, wurde im Rahmen des Rey`s Auditory Verbal Learning Test (RAVLT-Test) und des Verbal fluency Tests verschiedene Versionen der Wortlisten beziehungsweise der Wörter und Anfangsbuchstaben vorgegeben.

Es wurde hierbei eine Auswahl von neuropsychologischen Tests getroffen, die die gesamte Breite der kognitiven Leistung des Patienten widerspiegeln kann.

Die National Institute of Health Stroke Scale (NIH-SS) untersucht neurologische Defizite und der Mini mental Test gibt Aufschluss über das Vorhandensein einer Demenz. Gedächtnisleistungen werden anhand des RAVLT geprüft und Aufmerksamkeit mit dem Farb-Wort-Interferenz-Test (STROOP-Test) und dem Digit Symbol Substitution Test (DSST) getestet. Die Untersuchung der motorischen Fähigkeiten erfolgte mit dem Perdue Pegboard und mit

dem Trail Making Test (TMT A und B). Die sprachlichen Fähigkeiten wurden mit Hilfe des Verbal-fluency-Tests untersucht. Insgesamt dauerte ein Untersuchungsdurchgang pro Patient, unter Einbezug der Erklärungszeit für die verschiedenen Aufgaben, ca. 30 Minuten. Die einzelnen untersuchten Domänen mit den jeweiligen Tests sind in **Tabelle 2.1** aufgeführt.

2.1 Tabelle: Neuropsychologische Tests und ihre jeweilige Domäne

Domäne	Test
Neurologische Defizite	NIH-Stroke Scale
Demenz	Mini Mental Test
Gedächtnis	RAVLT
Aufmerksamkeit	STROOP
	DSST
Motorik	Pegboard (Re)
	Pegboard (Li)
	TMT (A)
	TMT (B)
Sprache	Verbal fluency (Sem)
	Verbal fluency (Pho)

Re=rechte Hand, Li=linke Hand, Sem=Semantisch, Pho=Phonematisch, weitere Abkürzungen finden sich im Abkürzungsverzeichnis.

2.3.1 National Institute of Health Stroke Scale (NIH-SS)

Die NIH-Stroke Scale ist ein systematisches Bewertungsinstrument und stellt die am weitesten verbreitete klinische Schlaganfall-Skala dar. Sie misst standardisiert und quantitativ die durch einen Schlaganfall verursachten neurologischen Defizite und schätzt so den Schweregrad eines ischämischen Insults ein. Die Verwendung der NIH-Stroke Scale erlaubt so eine gute Einschätzung des aktuellen Patienten-Status und auch eine Abschätzung des individuellen Outcomes. Die Skala ist auch bei bettlägerigen Patienten durchführbar, einfach und zuverlässig in der Handhabung und dauert beim geübten Untersucher nur 10 bis 12 Minuten. Daher ist die NIH-Stroke Scale ein fester und wichtiger Bestandteil einer qualitativ hochwertigen Schlaganfalldiagnostik. Die Skala erfasst insgesamt 13 verschiedene Bereiche und es werden folgende Elemente, auch in der auf-

geführten Reihenfolge, untersucht: Bewusstseinslage (Vigilanz), Orientierung, Befolgung von Aufforderungen, Okulomotorik, Gesichtsfeld, Fazialisparese, Motorik (Arme und Beine), Ataxie, Sensibilität, Sprache und Dysarthrie. Ein neurologisch geschulter Untersucher bewertet die Antworten der Patienten und die Ausführung der Tätigkeiten. Jede Beobachtung wird mit 0 für normal oder von 1 bis 4, entsprechend der jeweiligen Gütestufe mit 1=leicht und 4=stark, bewertet. Besonderheiten, wie Amputationen und Versteifungen von Extremitäten oder mechanische Behinderungen müssen notiert und mit 0 Punkten bewertet werden. Die vergebenen Punkte werden addiert, es sind maximal 42 Punkte zu erreichen. Dabei gilt je höher die Punktzahl, desto ausgeprägter ist der Infarkt. Eine Darstellung der verwendeten NIH-Stroke Scale findet sich im Anhang.

2.3.2 Mini Mental Status Test (MMST)

Der Mini Mental Status Test wurde erstmals 1975 von Folstein entwickelt und eingesetzt. Dieser Test dient dazu, kognitive Einschränkungen und Defizite beim Patienten festzustellen und eine eventuelle dementielle Erkrankung zu detektieren²⁹. Die Durchführung erfolgt als zwanzigminütiges Interview mit dem Patienten und beinhaltet insgesamt dreißig Aufgaben. Diese dreißig Aufgaben umfassen sowohl die Beantwortung von zehn Fragen zur genauen zeitlichen und räumlichen Orientierung sowie einfache Handlungen. Die Patienten müssen dabei einfache Gegenstände benennen, Sätze nachsprechen und schreiben, Figuren zeichnen, sich Wörter merken, vorwärts und rückwärts buchstabieren und genaue Aufforderungen des Untersuchers befolgen. Über das Gelingen einer Aufgabe entscheidet der geschulte Untersucher und gibt für jede nicht bestandene Aufgabe null Punkte oder für jede erfolgreich bestandene Aufgabe einen Punkt. Diese Punkte werden addiert und können so direkt nach der Durchführung einen Aufschluss über die kognitiven Funktionen des Patienten geben. Die Punkteskala reicht dementsprechend von 0 bis 30 Punkte. Bei erreichten dreißig Punkten liegt eine uneingeschränkte kognitive Funktion vor; bei Punktzahlen von 27 bis 25 liegt der Verdacht auf eine kognitive Beeinträchtigung nahe. Punktwerte von <20 deuten auf eine leichtes bis mittelschweres Defizit hin und bei Zahlenwerten <10 ist das Defizit schwer bis sehr schwer ausgeprägt. Der MMST ist ein sehr schnell und einfach durchzuführendes ScreeningInstrument, welches jedoch für äußere Störeinflüsse sehr anfällig ist und bei Störungen durch Personen und Lärm, sowie bei Seh- und Hörstörungen zu falsch-niedrigeren Ergebnissen führen kann. Die verwendete Version des Mini mental Test findet sich im Anhang.

2.3.3 Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT-Test)

Der Rey's Auditory Verbal Learning Test hat seinen Ursprung im französischen Sprachraum und wurde von einem Schweizer Psychologen namens André Rey entwickelt³⁰. Dieser Test kann ab dem sechsten Lebensjahr eingesetzt werden und untersucht mit Hilfe von mehreren Wortlisten die verbale Lernfähigkeit des Patienten. Bei diesem Test werden durch einen geschulten Testleiter in der angegebenen Reihenfolge fünfzehn Begriffe einer Wortliste laut und deutlich vorgelesen (Liste A). Direkt nach dem Vorlesen wird der Patient aufgefordert, möglichst viele Begriffe dieser Liste, dieses Mal in beliebiger Reihenfolge, wiederzugeben. Es erfolgt ein weiterer Durchgang, bei dem wieder der Untersucher vorliest und der Proband versucht zu wiederholen. Insgesamt werden so fünf Durchgänge (Lauf 1-5) mit der gleichen Wortliste durchlaufen. Im Anschluss daran wird jetzt eine zweite Wortliste (Liste B) mit komplett anderen, fünfzehn Begriffen dem Patienten präsentiert und von diesem auch direkt wiedergegeben (Lauf 6). Direkt danach wird der Proband aufgefordert, die erste, fünfmalig-wiederholte Wortliste (Liste A) ohne nochmaliges Vorlesen zu repetieren (Lauf 7). Die nächsten zwanzig Minuten sollen genutzt werden, um weitere Tests durchzuführen. Nach Ablauf dieser Zeit wird der Proband noch einmal aufgefordert, sich an die fünfzehn Begriffe der ersten Wortliste (Liste A) zu erinnern und diese ohne vorheriges Vorlesen durch den Testleiter wiederzugeben (Lauf 8). Danach werden dem Patienten jetzt fünfzig Begriffe einer Wortliste vorgelesen, wobei diese die fünfzehn Begriffe der ersten (Liste A), die fünfzehn Begriffe der zweiten Wortliste (Liste B) und zwanzig völlig unbekannte Begriffe beinhaltet. Die Begriffe werden der Reihe nach vorgelesen und der Proband muss jetzt nur die fünfzehn Begriffe der ersten Wortliste (Liste A) erkennen und dem Untersucher benennen (Lauf 9). Um ein Wiedererkennen der Wortlisten zu vermeiden, werden an jedem Untersuchungstag (präoperativ, zweiter postoperativer Tag und 12 Monate postoperativ) eine Wortliste mit komplett anderen Begriffen verwendet. Die Wortliste A für die präoperativ, die Wortliste C für die 48-Stunden postoperativ und die Wortliste D für die 12 Monate postoperativ erfolgte Untersuchung finden sich im Anhang.

Die Bewertung ergibt sich aus der Anzahl der korrekt genannten Begriffe, der frei erfundenen Begriffe und aus den Begriffen, die aus einer anderen Wortliste (Liste B), erinnert und genannt werden. Diese Begriffe werden addiert und mit den korrekten Nennungen in Abzug gebracht. Der Punktwert ergibt sich aus der Anzahl der richtigen Nennungen.

Ein Auswertungsbogen, am Beispiel der präoperativen Testung mit den dort genannten Wortlisten, findet sich im Anhang.

In den Durchgängen 1-5 wird das bewusste Kurzzeitgedächtnis und der Lernerfolg anhand einer Lernkurve bestimmt. Der entscheidende Teil dieses Tests ist der Lauf 6.

Mit dem Einbringen und Lernen von neuen Begriffen, einer so genannten Störliste, wird die Reproduzierbarkeit der ersten Wortliste (Liste A) erheblich erschwert.

Im achten Lauf wird die freie Erinnerung und Reproduzierbarkeit von Gelerntem, also das Langzeitgedächtnis der Patienten getestet. In dem sich anschließenden Lauf 9 wird die Rekognitionsfähigkeit des Langzeitgedächtnisses, also die Reproduzierbarkeit von gelernten Begriffen, allerdings mit auditorischer Abrufhilfe, untersucht.

2.3.4 Perdue Pegboard Test (PPT)

Das Pegboard ist ein massives Steckbrett mit einer Ablagefläche, in der sich fünfundzwanzig metallene Stifte befinden. Die ungefähr 3 cm langen Stifte haben alle die gleiche, für die Löcher passende Form, mit einer runden und einer eckigen Seite. Auf dem Steckbrett befinden sich insgesamt fünfundzwanzig Löcher, die in fünf mal fünf Reihen angeordnet sind. Pro Patient werden jeweils zwei Durchgänge durchgeführt, bei jedem sollen möglichst schnell fünfundzwanzig Stifte in die vorgesehenen Löcher versenkt werden. Die benötigte Zeit wird in Sekunden gemessen. Der erste Durchgang erfolgt mit der rechten Hand und der Zweite wird mit der linken Hand absolviert. Beim Durchgang mit der rechten Hand sollen die Löcher immer von links nach rechts bis zum Ende der Reihe mit den Stiften versehen werden, mit der linken Hand umgekehrt von rechts nach links. Die Probanden werden angeleitet, möglichst keinen der Stifte fallen zu lassen und die andere Hand nicht zum Aufnehmen oder zum Drehen zur Hilfe zu nehmen. Fallengelassene Stifte oder nichtkorrekt aufgenommene Stifte werden als so genannte „Drops“ notiert und in die Bewertung mit einbezogen. Mit dem Perdue Pegboard Test wird die visomotorische Koordination der dominanten und der nicht-dominanten Hand separat gemessen.

2.3.5 Farb-Wort-Interferenz-Test (STROOP-Test)

Dieser Test beruht auf dem 1935 von J. Ridley Stroop erforschten und dokumentierten Stroop-Effekt, welcher in der experimentellen Psychologie seinen Ursprung hat³¹. Er dient der Beurteilung der selektiven Aufmerksamkeit des Patienten und besteht aus drei verschiedenen Anteilen.

Der erste Durchgang ist ein „Worte-Lese-Teil“, bei dem der Proband aufgefordert wird, eine Liste mit 30 einheitlich schwarz gedruckten Farbwörtern (rot, grün, gelb, blau) laut und richtig vorzulesen.

Im zweiten Durchlauf, dem „Benennungs-Teil“ soll der Patient die Farben (rot, grün, gelb, blau) der 30 abgedruckten Balken-Reihen laut wiedergeben. Der dritte und letzte Testlauf ist der „Interferenz-Teil“, welcher die beiden ersten Testanteile miteinander kombiniert. Die Patienten bekommen eine Liste mit 30 Wörtern in unterschiedlichen Farben präsentiert.

Die Druckfarbe (rot, grün, gelb, blau) der Wörter stimmt mit dem niedergeschriebenen Farbwort dabei nicht überein (zum Beispiel: Farbwort "grün" in gelber Druckfarbe). Die Aufgabe des Probanden ist es, die Farbe, in der das Wort geschrieben ist, zu benennen, aber nicht das Wort selbst. Bei allen drei Durchgängen haben die Patienten maximal fünfundvierzig Sekunden Zeit, die Farben möglichst korrekt aufzuzählen. Die benötigte Zeit wird gemessen und notiert. Die richtig und falsch genannten Farbwörter aller drei Abschnitte wurden durch den Testleiter gezählt und ebenfalls notiert. Dieser Test zeigt, dass ungewohnte Handlungen und Begebenheiten deutlich mehr Aufmerksamkeit benötigen und die Reaktionszeit und Fehlerzahl deutlich erhöht sein kann. Die unterschiedlichen Wort- und Balkenlisten finden sich im Anhang.

2.3.6 Trail Making Test A+ B (TMT A+ B)

Der Trail Making Test untersucht die Aufmerksamkeit und die feinmotorischen Fähigkeiten des Patienten und besteht aus einem Testblatt A und B. Auf dem Testblatt A sind fünfundzwanzig durchnummerierte Kreise zufällig auf einem DIN A4-Blatt Papier verteilt. Die Aufgabe des Patienten ist es, diese verstreuten Zahlen in aufsteigender Reihenfolge (1 bis 25) zu verbinden. Dabei soll der Bleistift möglichst die gesamte Zeit auf dem Papier belassen werden. Anhand der Bearbeitung eines Übungsbogens (A*), welcher die Zahlenkreise 1 bis 4 enthält, werden Fehler (zum Beispiel: Auslassen eines Kreises) korrigiert und ggf. nochmals durch den Testleiter erläutert. Die Aufgabe soll möglichst schnell bearbeitet werden, die Zeit wird in Sekunden gemessen. Beim Auftreten von Fehlern während der Testphase, wird der Patient auf diese hingewiesen und angeleitet, ab dem Fehler weiterzumachen. Die Zeit läuft dabei weiter und wird als längere Durchführungszeit bewertet. Das Testblatt B besteht ebenfalls aus fünfundzwanzig unregelmäßig verteilten Kreisen, welche jetzt die Zahlen 1 bis 13 und die Buchstaben A bis L enthalten. Die Aufgabe des Probanden ist es, abwechselnd Zahlen und Buchstaben, beide in aufsteigender Reihenfolge, miteinander zu verbinden (zum Beispiel: 1-A-2-B). Wie bei der Durchführung des Tests A, bekommt der Patient auch wieder einen Übungsbogen (B*) und die benötigte Zeit wird wieder in Sekunden gemessen. Der Test A untersucht die visomotorische Geschwindigkeit bei der Verarbeitung von visuellen Vorlagen.

Testdurchlauf B misst die Fähigkeit zum Konzeptwechsel, somit die kognitive Flexibilität der Patienten.

2.3.7 Digit Symbol Substitution Test (DSST)

Der Zahlen-Symbol-Test ist ein Instrument zur Ermittlung der Intelligenz und ist in Deutschland als Teil des Hamburg-Wechsler-Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE) bekannt. Dieser Test besteht aus einem Testbogen, auf dem zehn unterschiedliche Symbole mit Hilfe einer Verschlüsselungsliste den Zahlen 1 bis 10 zugeordnet sind. Zu jeder Zahl gehört nur ein bestimmtes Symbol. Die Aufgabe des Patienten ist es, diese verschiedenen Symbole in die dafür vorhergesehenen leeren Kästchen unterhalb eines Zifferncodes passend einzusetzen. Vor Beginn werden den Probanden vier Beispiele vorgeführt und drei weitere selbstständig bearbeitet. Im Anschluss daran wird der Proband aufgefordert, die weiteren Reihen ohne Auslassen eines Feldes so schnell wie möglich auszufüllen. Die Patienten haben 90 Sekunden zur Bearbeitung und dürfen sich selbst korrigieren. Für die Bewertung werden anschließend die richtig zugeordneten Symbole ausgezählt. Maximal können 100 Punkte erreicht werden. Dieser Test erlaubt die Angabe der Informationsverarbeitung als Zahlenwert und misst so die selektive Aufmerksamkeit und die psychomotorische Leistungsfähigkeit der Patienten.

2.3.8 Verbal fluency Test (VFT)

Der Verbal fluency Test ist ein Messinstrument, welches die exekutiven Funktionen untersucht und seit Jahren in der neuropsychologischen Demenzdiagnostik eingesetzt wird. Man unterscheidet einen semantischen und einen phonematischen Testanteil. Bei dem semantischen-VFT wird dem Probanden eine bestimmte Wortkategorie genannt. Im Anschluss daran wird der Patient aufgefordert, in einer Minute so viele Begriffe wie möglich aus dieser Kategorie zu nennen (zum Beispiel Kategorie Tiere: Hund, Katze, Maus). Nicht korrekte Wörter wie Eigennamen und Repetitionen werden notiert. Jedem Patienten wurde am präoperativen Untersuchungstag die Kategorie „Tiere“, am zweiten, 48 Stunden postoperativ, die Kategorie „Pflanzen“ und am dritten, dann 12 Monate postoperativ, die Kategorie „Berufe“ präsentiert.

Bei dem phonematischen-VFT wird dem Probanden ein bestimmter Buchstabe genannt. Der Patient wird jetzt wieder aufgefordert, in einer Minute so viele Wörter wie möglich zu nennen, die mit diesem Anfangsbuchstaben beginnen (zum Beispiel: S: Seide, sieben, schön). Als nicht korrekt bewertet werden Repetitionen und Wortneuschöpfungen. Den Patienten wurde bei der präoperativen Untersuchung der Buchstabe „L“, bei der zweiten, 48 Stunden postoperativ, der Buchstabe „M“ und bei der dritten, 12 Monate postoperativ erfolgten Testung, der Buchstabe „N“, genannt.

Im Testprotokoll wurden die Antworten beider Tests in 15 Sekunden-Intervallen notiert. Der anzugebende Punktwert ist die Differenz aus den korrekt genannten Wörtern und den nicht

korrekten Nennungen. Beide Testanteile messen einerseits Störungen in der verbalen Produktion, andererseits dienen sie beide der Untersuchung des semantischen Gedächtnisses.

Die oben erläuterten Tests wurden in der aufgeführten Reihenfolge auch so den Patienten präsentiert. Daraus ergibt sich folgende Reihenfolge, welche in der **Tabelle 2.2** wiedergegeben wird.

Tabelle 2.2: Reihenfolge der neuropsychologischen Tests

1. NIH-Stroke Scale
2. Mini mental Test
3. RAVLT-Test
4. Perdue Pegboard
5. STROOP
6. TMT A+B
7. Digit Symbol Substitution Test
8. Verbal fluency

2.4 Anästhesieregime

Die Allgemeinanästhesie erfolgte bei beiden Patientengruppen sowohl mit dem gleichen Narkosegerät (ADU S/5), als auch mit den gleichen Pharmaka. Am Tag der Operation erhielten alle Patienten 60 Minuten vor Anästhesie-Beginn Midazolam 0,07-0,1 mg/kg KG zur oralen Prämedikation. Das Routinemonitoring umfasste EKG, Relaxometrie, nichtinvasive Blutdruckmessung im 3 Minuten-Intervall und die Messung der rektalen Temperatur. Zur Einleitung der Narkose wurde Propofol bis zur Zielplasmakonzentration von $2 \mu\text{g}\cdot\text{ml}^{-1}$ Plasma injiziert. Initial wurde $0,5 \mu\text{g}/\text{kg KG}$ Remifentanyl appliziert und dann mit einer Dosis von $0,2-0,5 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ fortgeführt. Außerdem wurde $0,6 \text{ mg}/\text{kg KG}$ Rocuronium zur Muskelrelaxierung verabreicht. Patienten, bei denen eine MLS durchgeführt wurde und die während des Eingriffs weitere Relaxierung benötigten, erhielten intraoperativ nach Bedarf einen Rocuronium-Repetitionsbolus von 10 mg.

Nach der trachealen Intubation wurden alle Patienten mit einem Inspirations-/ Expirationsverhältnis von 1:1,5 und einem positiven endexpiratorischen Druck (PEEP) von 5 cm H₂O normoventiliert. Die Überwachung der Atmung erfolgte mittels Pulsoxymetrie und endexpiratorischer Kohlendioxid-Messung (Zielwert zwischen 35 und 40 mmHg). Die inspiratorische Sauerstofffraktion wurde auf 0,3 eingestellt. Patienten, bei denen im Rahmen einer MLS-Operation mit Laser gearbeitet wurde, erhielten eine inspiratorische

Sauerstofffraktion von 0,25. Nach der Hautnaht wurde die Gabe von Anästhetika gestoppt und das Abklingen der Hypnose und das Wiederkehren der Schutzreflexe abgewartet. Nach Überprüfen von ausreichender Spontanatmung, Rückkehr der Reflexe und Kontaktfähigkeit wurde der Patient extubiert und in den Aufwachraum gebracht.

2.5 Dopplersonographie und HITS-Detektion

2.5.1 Transcranielle Dopplersonographie (TCD)

Die transcranielle Dopplersonographie (TCD) ist eine nicht invasive Untersuchungsmethode, die den hämodynamischen Status der hirnersorgenden Gefäße erfasst. Sie basiert auf dem Effekt, der 1842 von dem österreichischen Physiker Christian Johann Doppler erforscht und beschrieben wurde. Als Doppler-Effekt bezeichnet man die Veränderung der wahrgenommenen oder gemessenen Frequenz von Wellen, während sich Quelle und Beobachter einander nähern oder voneinander entfernen. Bei Annäherung erhöht sich die wahrgenommene Frequenz für den Betrachter, bei Entfernung verringert sich die Frequenz. Dieses bekannte Phänomen macht sich das Doppler-Verfahren zunutze. Eine bekannte Ultraschallfrequenz (zwischen 1 bis 20 MHz) wird ausgesandt und von korpuskulären Elementen des Blutstroms (Erythrozyten) reflektiert. Da sich Erythrozyten im Blutstrom bewegen, wird je nach Flussrichtung die Frequenz zu- oder abnehmen. Es kommt also zu einer Frequenzverschiebung, einem so genannten Dopplershift. Diese Frequenzverschiebung liegt im hörbaren Bereich (zwischen 80 und 5000 Hz), lässt sich sowohl akustisch als auch optisch darstellen und wird mit Hilfe der Dopplerformel definiert:

$$\Delta f = 2 \cdot v/c \cdot \cos \alpha$$

Δf	Frequenzverschiebung
c	Schallgeschwindigkeit im Gewebe (1540 m/s)
v	zu bestimmende Blutflussgeschwindigkeit
α	Beschallungswinkel relativ zur Achse des untersuchten Gefäßes

Um eine Tiefenlokalisierung und damit eine Identifikation eines bestimmten Gefäßes zu erreichen, wird eine gepulste, sog. pulsed-waved (PW)-Doppler-sonographie eingesetzt. Hierbei wird Ultraschall in kurzen Pulsen mit einer bestimmten Pulsrepetitionsfrequenz (PRF) gesendet. Durch Veränderung der Torzeiten (Gate) können über die Schalllaufzeiten Flussgeschwindigkeiten in definierten Messvolumina und damit unterschiedlichen Gewebetiefen überlagerungsfrei bestimmt werden. Das abgeleitete Signal bei der PW-Doppler-Methode wird rechnergestützt verarbeitet und spektralanalytisch aufbereitet.

Die Geschwindigkeitsspektren des Dopplershiftsignals werden damit visualisiert und Flussrichtung und Geschwindigkeitsverteilung können dargestellt werden. Fließen blutfremde Partikel und Stoffe (Embolus) innerhalb des Blutvolumens (sample volume), können hochintensive Frequenzen, entsprechend der Geschwindigkeit des Embolus, auftreten und überwacht werden. Dies führt zu einem transienten embolotypischen und hochamplitudigen akustischen Signal und zu einer charakteristischen Veränderung im Spektrum. Diese sogenannten High Intensity Transient Signals (HITS) werden bei der Mikroemboliedetektion gemessen und aufgezeichnet.

2.5.2 HITS-Detektion (High Intensity Transient Signals)

Auf der zu operierenden Seite wurde mit der TCD-Sonde ein transtemporales Knochenfenster im Bereich des proximalen Segments der A. cerebri media gesucht. Nach erfolgreicher Insonation wurde mit Hilfe eines Kopfringes der Sondenkopf so befestigt, dass der Winkel und die Tiefeneinstellung permanent konstant blieben. Bei den Patienten, die eine MLS-Operation erhielten, erfolgte die Befestigung des Sondenkopfs zufällig an einer der beiden Hirnhemisphären. Ab dem Beginn der Sondenfixierung konnten somit permanent eventuelle Mikroemboliesignale aufgezeichnet werden. Das verwendete Gerät war in der Lage bidirectional in mehreren Tiefen (multigated) mit 2 Mhz Wellen zu messen (Multidop T1, DWL Corp., Sipplingen, Deutschland; Software Multiflow MF version 8.27j für eine automatische Emboliedetektion). Das sog. multigate gepulste (PW)-Doppler-System kann bewegte Emboli in unterschiedlichen Tiefenbereichen, mit Differenzbeträgen von 5 mm, detektieren. Die Insonationstiefe des ersten Gates wurde zwischen 45 und 55 mm eingestellt und der Bereich, der die besten Signale lieferte, wurde fixiert. Des Weiteren wurde ein Grenzwert von 9 dB, ein sample volume von 5 mm, eine 128 Hz Fast-Fourier-Transformation (FFT) für eine möglichst überlagerungsfreie Bestimmung auch in den unterschiedlichen Gewebstiefen, festgelegt. Es wurden typische Doppler-Signale und transiente Signale mit hoher Intensität (HITS), welche auf einen Mikroembolus hinweisen könnten, aufgezeichnet. Die Doppler-Spektren wurden während des gesamten Eingriffs von einem erfahrenen Untersucher aufgezeichnet.

Bei der Neck dissection-Operation wurden alle aufgezeichneten mikroembolischen Signale in drei verschiedene Phasen unterteilt. Die erste Phase ist die „Baseline“; hierbei wurden alle Mikroembolien, die von Beginn der Einleitung der Anästhesie bis zum Hautschnitt aufgetreten sind, aufgezeichnet. Die zweite Phase umfasst die gesamte Neck dissection-Operation, allerdings ohne die Präparation der A.carotis oder ihrer Umhüllung. Die dritte Phase beinhaltet nur den Teil der Neck dissection, bei dem die Präparation der Umhüllung oder die der A. carotis selbst erfolgte. Bei der MLS-Patientengruppe konnten nur

zwei Phasen unterschieden werden. Eine erste Phase, die „Baseline“, von Narkoseeinleitung bis Hautschnitt und eine zweite Phase, welche die Operation umfasste. Nach den Eingriffen wurden alle detektierten Mikroembolien von einem zweiten Untersucher analysiert. Diesem Untersucher war nicht bekannt, welche Operation bei den Patienten durchgeführt worden war.

2.6 Untersuchung des Proteins S100 β

2.6.1 S100 β

S100 ist ein spezifisches, zytosolisches Protein, welches calciumbindende Eigenschaften und eine Molekülmasse von 21.000 Dalton besitzt. Das Protein besteht aus einer α - und einer β -Untereinheit. Es existieren verschiedene Untertypen, die aus bestimmten α - und β -Konfigurationen entstehen und nur in bestimmten Zelltypen vorkommen. Die S100($\beta\beta$)-Form ist überwiegend im Zytosol von Astrozyten und Schwann-Zellen vorhanden. S100($\alpha\beta$)-Form findet sich nur in Astrozyten, jedoch nicht in Schwann-Zellen und S100($\alpha\alpha$)-Form kommt in geringer Konzentration in der quergestreiften Muskulatur und in Herz und Niere vor. Findet sich mindestens eine β -Kette innerhalb der Proteinstruktur, so gilt diese als gehirnspezifisch. Bei Gesunden ist S100 fast nicht im Blut nachweisbar. Der Serumspiegel liegt unterhalb der Nachweisgrenze von 0,2 $\mu\text{g/l}$ und im Liquor unter 5 $\mu\text{g/l}$. Das Protein S100 wird durch die Niere metabolisiert und eliminiert und hat eine physiologische Halbwertszeit von etwa 90 Minuten. Die Bestimmung des S100 Proteins findet seinen Einsatz in der histopathologischen Untersuchung und als Verlaufsparemeter von Tumoren, wie zum Beispiel dem malignen Melanom. Zum Anderen findet es auch Verwendung in der neurologischen Diagnostik als wichtiger Marker für Hirnschäden. Bei einer Hirnschädigung und bei Aktivierung von Astrozyten wird S100 β ins Blut und in den Liquor freigesetzt, so dass ein Auftreten im Serum zerebrale Zellschäden und eine Störung der Blut-Hirnschranke anzeigt.

2.6.2 Laborchemische Analyse

Allen Patienten, unabhängig ihrer Gruppenzuordnung, wurde zu zwei verschiedenen Zeitpunkten venöses Blut abgenommen. Einmal direkt vor Einleitung der Narkose und ein weiteres Mal postoperativ im Aufwachraum. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit des Proteins S100 β (2 Stunden) und um auch transiente Erhöhungen untersuchen zu können, wurde die Proben nach der Entnahme sofort bei +4°C gekühlt und anschließend zügig in ein Labor gebracht. Im Labor wurden die Blutproben für 10 Minuten bei 4000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Im Anschluss wurden 10-20 μl des Serums in verschließbare Küvetten abpipettiert und bis zur weiteren Analyse bei -70°C tiefgefroren. Nachdem alle Blutproben der untersuchten Patienten abgenommen und, wie oben beschrieben, verarbeitet worden waren,

erfolgte die laborchemische Untersuchung im Zentrallabor der Universitäts-Klinik. Dazu wurden alle Serum-Proben bei Zimmertemperatur wieder aufgetaut. Zur Bestimmung der S100 β -Konzentration wurde ein monoklonaler, zweiseitiger Sandwich-Immuno-Assay (Elecsys S100, Roche, Mannheim, Deutschland) verwendet. Der Messbereich lag zwischen 0,005-39 μ g/L, die Sensitivität dieses Tests wird mit 98,8%, die Spezifität mit 67% angegeben und der negative prädiktive Wert liegt bei 99,7%.

2.7 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Programm SPSS, (Version 11.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Die Baseline-Charakteristika der zwei verschiedenen Studiengruppen wurden mittels ungepaartem t-Test analysiert. Bei nicht normalverteilten Daten wurde der Mann-Whitney-U-Test zur Untersuchung von Unterschieden zwischen den 'Baseline Charakteristika' der beiden Studiengruppen herangezogen. Der Chi Square Test wurde zur Prüfung von Häufigkeitsunterschieden zwischen den beiden untersuchten Patientengruppen verwendet. Der Kolmogorov-Smirnov-goodness-of-fit-Test untersuchte die normale Verteilung für jedes präoperative neuropsychologische Testergebnis. Die Ergebnisse des Stroop Tests und des Perdue Pegboard Test für beide Hände waren nicht normal verteilt. Durch Hinzufügen einer Konstanten und einer logarithmischen Transformation konnte eine normale Verteilung erreicht werden. Alle parametrischen Daten sind als Mittelwerte (\pm Standardabweichung) angegeben. Das Signifikanzniveau wurde mit $p < 0,05$ festgelegt.

Eine Veränderung in den neuropsychologischen Tests der Fallpatienten wurde mit der der Kontrollpatienten verglichen und so der Mittelwert und die Standardabweichung ermittelt.

Diese wurden für die prä- und postoperativen Testabläufe, für jeden einzelnen neuropsychologischen Test und für die beiden Patientengruppen berechnet. Mit Hilfe dieser Werte wurden z-transformierte Werte (z-scores) gebildet.

Der z-score berechnete sich wie folgt:

$$\text{z-score} = \frac{\Delta \text{ Score} - \text{MW } \Delta \text{ Score (KP)}}{\text{SD } \Delta \text{ Score (KP)}}$$

MW=Mittelwert, SD=Standardabweichung, KP=Kontrollpatienten

Die berechneten z-scores wurden mit Hilfe einer 'Punkte-Defizit-Werte-Skala' in einen 'Defizitwert' umgewandelt. Dabei wurden Punkte von '0' bis '5' einem z-score in -0,5 Schritten zugeordnet. Dieser Defizitwert zeigte wie weit jedes einzelne neuropsychologische Testergebnis in der Neck dissection-Gruppe sich von dem Mittelwert der Testergebnisse der MLS-Gruppe unterschied. Bei jedem Patienten wurden die einzelnen 'Defizit-Werte' zu einem 'totalen Defizit-Wert' zusammenaddiert. Diese totalen Defizit-Werte spiegeln jetzt die genauen Level einer kognitiven Verschlechterung für jeden einzelnen Patienten und dessen jeweiligen Testpunkt wider. Mittels einer einseitigen Varianzanalyse wurden die 'totalen Defizit-Werte' beider Studiengruppen miteinander verglichen.

Eine signifikante kognitive Verschlechterung (POCD) wurde als eine Abweichung von mehr als zwei Standardabweichungen vom mittleren Defizit-Wert der Kontrollgruppe definiert.

3 Ergebnisse

3.1 Allgemeine Ergebnisse

In unsere prospektive Studie wurden insgesamt 51 Patienten, davon 26 Neck dissection (ND)-Patienten und 25 Mikrolaryngoskopie (MLS)-Patienten, eingeschlossen. Eine Zusammenstellung der demographischen und klinisch erhobenen Daten für die jeweilige Gruppe zeigt **Tabelle 3.1**.

Tabelle 3.1: Klinische und demographische Daten

	Fallgruppe n=26	Kontrollgruppe n=25	p-Wert
Alter, Jahre	58 (\pm 11)	61, 8 (\pm 8,8)	0,185
Geschlecht F:M	7: 19	5: 20	0,485
Body-Mass-Index (kg/m ²)	24,6 [22,1- 28,7]	24,6 [21,6- 28,4]	0,685
Hypertonus	8	7	0,830
Diabetes mellitus	3	4	0,647
KHK	2	3	0,609
Raucher	11	15	0,211
Ex-Raucher	8	7	0,830
Alkohol-Abusus	5	3	0,482

Die Daten sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung), Median [Spanne] oder als absolute Zahlen angegeben, n=Anzahl, F=Frauen, M=Männer

Bei der Analyse der Narkose- und Operationsdauer war diese bei der Neck dissection-Operation deutlich und signifikant länger als bei der MLS-Operation. Dementsprechend waren auch die Narkosezeiten in der Neck dissection-Gruppe deutlich verlängert. Von 26 Patienten, die eine Neck dissection erhielten, wurde bei 7 Patienten eine beidseitige Neck dissection durchgeführt, wodurch sich die Operationsdauer nochmals verlängerte. Eine detaillierte Darstellung von Narkose- und Operationsdauer für die jeweilige Patientengruppe findet sich in **Tabelle 3.2**. Auch die erhaltene Schmerzmedikation am OP-Tag wird hier dargestellt.

Tabelle 3.2: Dauer von Narkose und Operation und Schmerzmedikation

	Fallgruppe n=26	Kontrollgruppe n=25	p-Wert
Dauer der Operation, in Minuten	257 (175- 430)	32 (20- 84)	<0,001
Dauer der Narkose, in Minuten	303 (215-460)	65 (39-102)	<0.001
Schmerzmedikation am OP-Tag (Piritramid, mg)	8,22 (4,11)	4,05 (3,9)	<0,01
Schmerzmedikation am OP-Tag (NSAP, g)	0,62 (0,5)	0,24 (0,44)	<0,01

Die Daten sind als Mittelwert (\pm Standardabweichung), Median [Spanne] oder als absolute Zahlen angegeben, n=Anzahl, NSAP= Nichtsteroidale Antiphlogistika

Die Operationsindikation für den Neck dissection-Engriff war bei 19 Patienten ein Epithelzell-Karzinom, bei 2 Patienten ein unbekannter Primarius (CUP=Cancer-of-unknown-Primary-Syndrom), bei 2 Patienten ein Spinaliom und bei weiteren 2 Patienten Metastasen eines malignen Melanoms. Die Indikation für die Mikrolaryngoskopie war eine Sicherung der Verdachtsdiagnose einer malignen Erkrankung.

Bei der ersten, präoperativen Testung zeigten sowohl die Patienten der Fallgruppe als auch die der Kontrollgruppe keinen Hinweis für ein neuropsychologisches Defizit. Ein Testergebnis im Mini Mental-Test von kleiner als 24 fand sich bei keinem unserer Studienpatienten. Beim Vergleich der beiden zu untersuchenden Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede vor der Operation festgestellt werden.

Tabelle 3.3 gibt Aufschluss über die präoperativ berechneten „Baseline“-Werte für die jeweilige Domäne und Patientengruppe.

Tabelle 3.3: Standardisierte Defizit-Werte präoperativ (Baseline)

(Domäne) Neurokognitive Tests	Fallgruppe n=26	Kontrollgruppe n=25
Mini-Mental-Test (Punkte)	28,2 (1,4)	27,9 (1,4)
(Gedächtnis)		
RAVLT 1-7 (Punkte)	44,6 (12,9)	44 (14,1)
RAVLT LT (Punkte)	5,2 (3,6)	4,9 (3,6)
(Motorische Fähigkeiten)		
PPT, rechte Hand (s)	86 [61-291]	90 [62-214]
PPT, linke Hand (s)	91 [66-234]	92 [74-165]
(Aufmerksamkeit)		
STROOP Nr.1 (s)	25,1 [4,2]	25,5 [4,5]
STROOP Nr.2 (s)	36,2 [7]	35,7 [6]
STROOP Nr.3 (s)	70 [37-146]	70 [53-147]
TMT A (s)	37,6 (12,6)	37,9 (13,4)
TMT B (s)	96,6 (36,3)	99,6 (37,2)
DSST (s)	38,3 (11,2)	38,6 (10,9)
(Sprachliche Fähigkeiten)		
VFS (Punkte)	19,6 (5)	19 (5,1)
VFP (Punkte)	13,3 (4,3)	13,1 (3,4)

Nichtparametrische Daten: Median [Spanne]=Mann-Whitney-U-Test

Parametrische Daten: Mittelwert (\pm Standardabweichung)=t-Test

n=Anzahl, s= Sekunde

Abkürzungen der einzelnen Test finden sich im Abkürzungsverzeichnis

Bei 6 Patienten der Fallgruppe zeigte sich postoperativ eine leichte Fazialisparese (geringgradig hängende Lippe) auf der operierten Seite. Vier dieser Patienten nahmen an der postoperativen Testung nach einem Jahr teil und zeigten dort eine fast vollständige Rückbildung der Symptomatik. Im Gegensatz dazu hatte keiner der Patienten der Kontrollgruppe postoperativ neurologische Symptome.

Einige Studienpatienten weigerten sich, an den weiteren postoperativen Untersuchungen teilzunehmen. Auch weitere Operationen im Kopf-Hals-Bereich und ein Versterben von Patienten sind Gründe für ein Nichttesten. Insgesamt wurden 42% der Neck dissection-Gruppe und 56% der MLS-Gruppe nicht getestet. **Tabellen 3.4 und 3.5** zeigen Zeitpunkt, Patientenanzahl und Gründe für einen Studienabbruch, jeweils getrennt für die jeweilige Gruppe aufgelistet.

Tabelle 3.4: Anzahl der Studienabbrüche

	Fallgruppe n=26	Kontrollgruppe n=25
48-Stunden Postoperativ	0	2
12- Monate Postoperativ	11	14

n=Anzahl

Tabelle 3.5: Gründe für Studienabbrüche 1 Jahr postoperativ

	Fallgruppe n= 26	Kontrollgruppe n= 25
Weitere Operation	2	8
Verweigerung	7	4
Tod	2	2

n=Anzahl

3.2 Neurokognitive Veränderungen 48 Stunden postoperativ

Zwei Tage nach der jeweiligen Operation wurden beide Patientengruppen mit den gleichen neuropsychologischen Tests und vom selben Testleiter untersucht. Der einzige Unterschied bestand in einer anderen Wortliste für den RAVLT-Test und anderer Anfangsbuchstaben, beziehungsweise anderer Wörter im Rahmen der Verbal fluency Tests. Die Gruppe der Neck dissection Patienten zeigte eine signifikante Verschlechterung im Vergleich zu den Ergebnissen der Kontrollgruppe.

Die dafür errechneten individuellen Defizit-Werte ergaben bei der Fallgruppe 9,23 und bei der Kontrollgruppe 5,13, die daraus errechnete mittlere Abweichung lag bei 4,1 ($p=0,03$, 95%-Konfidenzintervall 0,422-7,778). Diese Ergebnisse sind in der **Abbildung 3.1** dargestellt.

Abbildung 3.1: Vergleich beider Gruppen 48 Stunden postoperativ

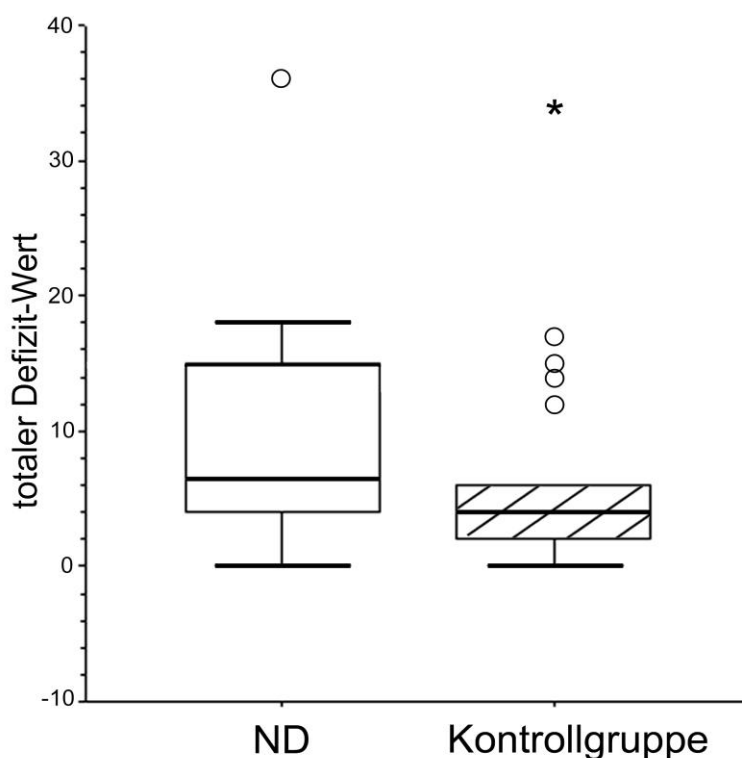


Abbildung 3.1: Darstellung als Boxplot mit Median 25/75 Perzentile und Spannweite
o=Ausreißer. Der Median der totalen Defizit-Werte der Neck dissection
(ND)-Gruppe liegt signifikant höher als der der MLS-Gruppe, $p=0,03$

Die individuellen Testergebnisse mit den verschiedenen Domänen sind für die jeweilige Patientengruppe in den **Tabelle 3.6** und **3.7** dargestellt. **Tabelle 3.6** gibt Aufschluss über die gesamte Anzahl der Patienten, die eine neurokognitive Leistungsminderung in den jeweiligen Tests zeigten. In der **Tabelle 3.7** wurde mit Hilfe der standardisierten Defizit-Werte der Verlust kognitiver Leistung für den einzelnen Test dargestellt.

Hervorzuheben sind dabei 3 Tests in denen Patienten der Fallgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe deutliche und signifikante Defizite zeigten.

Eine motorische Schwäche wurde mit Hilfe des Perdue Pegboard-Tests für die linke Hand untersucht. Der Defizit-Wert betrug 1,73 für die Neck dissection-Gruppe und 0,22 für die Kontrollgruppe, ($p < 0,001$, 95%-Konfidenzintervall 0,685-2,342). Ein Aufmerksamkeits-Defizit wurde mittels STROOP-Test untersucht. Im zweiten Durchlauf (STROOP Nr.2) betrugen die Defizit-Werte 1,27 bei der Neck dissection-Gruppe im Vergleich zu 0,35 bei der MLS-Gruppe, ($p = 0,033$, 95%-Konfidenzintervall 0,076-1,767). Auch der dritte Testanteil (STROOP Nr.3) ergab 0,69 in der Neck dissection-Gruppe und 0,09 in der MLS-Gruppe als Defizit-Werte, ($p = 0,041$, 95%-Konfidenzintervall 0,026-1,185).

Ein totaler Defizit-Wert, der den mittleren Defizit-Wert der Kontrollgruppe um mindestens 2 Standardabweichungen überschritt, wurde hier als signifikantes postoperatives kognitives Defizit (POCD) definiert.

Die Patienten, bei denen sich ein POCD feststellen ließ, wurden innerhalb ihrer Gruppe mit Patienten verglichen, die kein POCD aufwiesen. Dabei wurden sowohl die patientenbezogenen Faktoren wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, als auch perioperative Faktoren wie Dauer von Narkose und Operation, Menge von Anästhetika und Schmerzmedikation, in die Ergebnisberechnung mit einbezogen. Es ließen sich jedoch keine signifikanten Unterschiede feststellen.

Tabelle 3.6: Anzahl der Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung für jeden einzelnen Test, 48 Stunden postoperativ

(Domäne) Neurokognitive Tests	Fallgruppe n=26	Kontrollgruppe n=25
(Gedächtnis)		
RAVLT 1-7	6	2
RAVLT LT	8	7
(Motorische Fähigkeiten)		
PPT, rechte Hand	4	0
PPT, linke Hand	6	0
(Aufmerksamkeit)		
STROOP Nr. 1	5	1
STROOP Nr. 2	4	1
STROOP Nr. 3	3	0
TMT A	1	2
TMT B	2	3
DSST	0	0
(Sprachliche Fähigkeiten)		
VFS	3	4
VFP	8	6

Absolute Anzahl von Patienten, RAVLT=Rey's Auditory Verbal Learning Test, 1-7=Kurzzeitgedächtnis, LT=Langzeitgedächtnis, PPT=Perdue Pegboard Test, STROOP=Farb-Wort-Interferenz-Test, TMT=Trail Making Test, DSST=Digit Symbol Substitution Test, VFS=Verbal fluency semantisch, VFP=Verbal fluency phonematisch

**Tabelle 3.7: Standardisierte Defizit-Werte der neuropsychologischen Untersuchung
48 Stunden postoperativ**

(Domäne) Neurokognitive Tests	Fallgruppe n=25	Kontrollgruppe n=26	p-Wert
(Gedächtnis)			
RAVLT 1-7	0,69 (1,09)	0,43 (0,99)	0,393
RAVLT LT	0,42 (0,86)	0,48 (0,9)	0,827
(Motorische Fähigkeiten)			
PPT, rechte Hand	1,23 (1,73)	0,48 (0,95)	0,062
PPT, linke Hand	1,73 (2,01)	0,22 (0,42)	< 0,001*
(Aufmerksamkeit)			
STROOP Nr.1	0,81 (1,65)	0,35 (1,19)	0,275
STROOP Nr.2	1,27 (1,78)	0,35 (1,11)	< 0,05*
STROOP Nr.3	0,69 (1,41)	0,09 (0,29)	< 0,05*
TMT A	0,31 (0,74)	0,39 (0,94)	0,729
TMT B	0,42 (0,99)	0,70 (1,61)	0,472
DSST	0,04 (0,2)	0,57 (1,04)	< 0,05*
(Sprachliche Fähigkeiten)			
VFS	0,69 (1,76)	0,57 (1,12)	0,768
VFP	0,92 (1,6)	0,52 (1,04)	0,298

Positiver Zahlenwert=kognitive Verschlechterung, negativer Zahlenwert= kognitive Verbesserung, RAVLT=Rey's Auditory Verbal Learning Test, 1-7=Kurzzeitgedächtnis, LT=Langzeitgedächtnis, PPT=Perdue Pegboard Test, STROOP=Farb-Wort-Interferenz-Test, TMT=Trail Making Test, DSST=Digit Symbol Substitution Test, VFS=Verbal fluency semantisch, VFP=Verbal fluency phonematisch

3.3 Neurokognitive Veränderungen 12 Monate postoperativ, im Vergleich zu präoperativ und 48 Stunden postoperativ

12 Monate nach den erfolgten Eingriffen wurden beide Patientengruppen erneut mit der gleichen neuropsychologischen Testbatterie und demselben Untersucher wie präoperativ und 48 Stunden postoperativ konfrontiert. Die neuropsychologischen Tests unterschieden sich auch hier wieder in einer anderen Wortliste für den RAVLT-Test, anderen Anfangsbuchstaben und Wörter für die jeweiligen Verbal fluency Tests.

Die 12 Monate postoperative neurokognitive Analyse der Neck dissection-Patienten zeigte keinen signifikanten Unterschied zur Kontrollgruppe.

Beim Vergleich von Narkose- und Operationsdauer ließ sich keine Korrelation mit dem Auftreten eines POCD 12 Monate postoperativ finden. Die **Abbildung 3.2** macht den nicht signifikanten Vergleich zwischen den beiden Studiengruppen 12 Monate postoperativ deutlich.

Abbildung 3.2: Vergleich beider Gruppen 12 Monate postoperativ

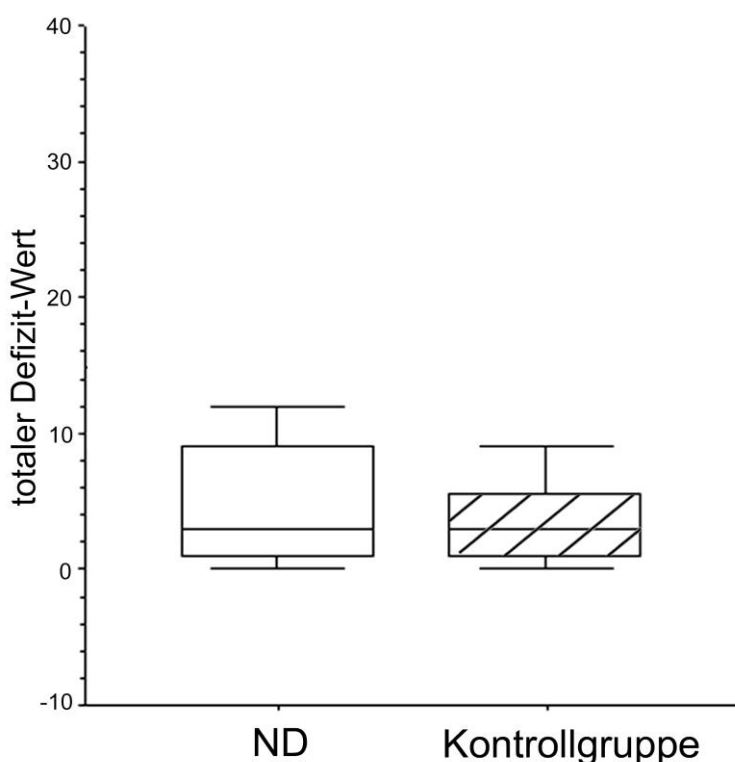


Abbildung 3.2: Darstellung als Boxplot mit Median 25/75er Perzentile

Der Median der totalen Defizit-Werte liegt nicht signifikant höher

Die individuellen Testergebnisse beider Studiengruppen sind in den **Tabellen 3.8** und **3.9** dargestellt. **Tabelle 3.8** gibt Aufschluss über die Anzahl der Patienten, die eine neurokognitive Leistungsminderung in den jeweiligen Tests zeigten. Aufgrund von Studienabbrüchen ist die Patientenzahl deutlich erniedrigt. Anzahl und Gründe wurden bereits in **Tabelle 3.4** und **3.5** erläutert. **Tabelle 3.9** demonstriert durch standardisierte Defizit-Werte den Verlust kognitiver Leistung für jeden einzelnen Test.

Hierbei zeigte lediglich ein Test ein signifikantes Defizit bei Patienten der Fallgruppe. Der berechnete Defizit-Wert, für ein motorisches Defizit der rechten Hand, jeweils untersucht mit dem Perdue Pegboard Test, betrug 0,5 bei der Neck dissection-Gruppe und 0 bei der MLS-Gruppe ($p=0,029$, 95%-Konfidenzintervall 0,055-0,878).

Insgesamt zeigte sich bei drei (20%) der 15 getesteten Neck dissection-Patienten ein signifikantes postoperatives kognitives Defizit (POCD). Bei zwei dieser Patienten ließ sich auch bei der 48 Stunden postoperativen Untersuchung ein POCD nachweisen. Ein totaler Defizit-Wert, der den mittleren Defizit-Wert der Kontrollgruppe um mindestens 2 Standardabweichungen überschritt, wurde auch hier als signifikantes POCD definiert.

Tabelle 3.9: Anzahl der Patienten mit kognitiver Beeinträchtigung für jeden einzelnen Test, 12 Monate postoperativ

(Domäne) Neurokognitiver Test	Fallgruppe n=25	Kontrollgruppe n=26
(Gedächtnis)		
RAVLT 1-7	1	0
RAVLT LT	1	0
(Motorische Fähigkeiten)		
PPT, rechte Hand	0	0
PPT, linke Hand	0	0
(Aufmerksamkeit)		
STROOP Nr.1	2	1
STROOP Nr.2	2	1
STROOP Nr.3	1	0
TMT A	1	2
TMT B	1	3
DSST	0	0
(Sprachliche Fähigkeiten)		
VFS	3	0
VFP	2	2

Absolute Anzahl von Patienten, RAVLT=Rey's Auditory Verbal Learning Test, 1-7=Kurzzeitgedächtnis, LT=Langzeitgedächtnis, PPT=Perdue Pegboard Test, STROOP=Farb-Wort-Interferenz-Test, TMT=Trail Making Test, DSST=Digit Symbol Substitution Test, VFS=Verbal fluency semantisch, VFP=Verbal fluency phonematisch

**Tabelle 3.9: Standardisierte Defizit-Werte der neuropsychologischen Untersuchung
12 Monaten postoperativ**

(Domäne) Neurokognitive Tests	Fallgruppe n=25	Kontrollgruppe n=26	p-Wert
(Gedächtnis)			
RAVLT 1-7	0,21 (0,58)	0,09 (0,3)	0,529
RAVLT LT	0,21 (0,8)	0	0,387
(Motorische Fähigkeiten)			
PPT, rechte Hand	0,5 (0,76)	0	<0,05*
PPT, linke Hand	0,71 (1,2)	0,31 (0,67)	0,367
(Aufmerksamkeit)			
STROOP Nr.1	0,43 (0,756)	0,27 (0,91)	0,643
STROOP Nr.2	0,64 (1,01)	0,18 (0,41)	0,137
STROOP Nr.3	0,57 (1,6)	0	0,205
TMT A	0,5 (1,09)	0,64 (1,03)	0,753
TMT B	0,21 (0,58)	1,09 (1,58)	0,105
DSST	0,21 (0,58)	0,45 (0,93)	0,437
(Sprachliche Fähigkeiten)			
VFS	0,93 (1,73)	0,18 (0,6)	0,151
VFP	0,29 (0,83)	0,36 (0,67)	0,802

RAVLT=Rey's Auditory Verbal Learning Test, 1-7=Kurzzeitgedächtnis, LT=Langzeitgedächtnis, PPT=Perdue Pegboard Test, STROOP=Farb-Wort-Interferenz-Test, TMT=Trail Making Test, DSST=Digit Symbol Substitution Test, VFS=Verbal fluency semantisch, VFP=Verbal fluency phonematisch

3.4 Intraoperative HITS-Detektion

Die intraoperative Untersuchung mit einer kontinuierlichen Aufzeichnung der Emboliräte konnte bei 76% der Patienten der Kontrollgruppe und 58% der Patienten der Neck dissection-Gruppe erfolgreich durchgeführt werden. Ursache für Fehlschläge war ein intraoperativer Signalverlust. HITS (High Intensity Transient Signals) wurden bei keinem der 19 Kontrollpatienten intraoperativ gefunden, weder in der ersten operativen Phase der Mikrolaryngoskopie inklusive Narkoseeinleitung und Hautschnitt, noch während der zweiten operativen Phase.

In der Fallgruppe konnten bei 6, von 18 erfolgreich untersuchten Patienten HITS während der Neck dissection detektiert werden ($p < 0,008$).

Es wurden 9 HITS bei 3 Patienten während der ersten Operationsphase (Narkoseeinleitung bis zum Hautschnitt) gefunden. Während der dritten operativen Phase, welche ausschließlich die gesamte Präparation der A. carotis umfasste, konnten 18 HITS bei 5 verschiedenen Patienten gefunden werden. Nur einer von diesen 6 Patienten zeigte HITS ausschließlich während der ersten Operations-Phase. **Tabelle 3.10** veranschaulicht die detektierten HITS der Fallgruppe für ihre jeweilige Operationsphase.

Tabelle 3.10: HITS der Fallgruppe, aufgeteilt nach Operationsphasen

Operationsphasen	Patientenanzahl	Anzahl der HITS
Phase 1	3	9
Phase 2	0	0
Phase 3	5	18

Absolute Anzahl von Fallgruppe-Patienten und HITS (High Intensity Transient Signals), Phase 1=Einleitung Narkose bis Hautschnitt, Phase 2=gesamte Operation (außer Präparation der A. carotis) Phase 3=nur Präparation der A. carotis

3.5 Protein S-100 β

Die postoperativen Serumkonzentrationen von S-100 β waren bei der Neck-dissection-Gruppe im Vergleich zu den präoperativen Ausgangswerten signifikant erhöht. Präoperativ lag die mittlere Konzentration bei 0,05 (Inter-Quartilsabstand [IQR] 0,03-0,07). Der postoperative Serumwert lag im Mittel bei 0,085 (IQR 0,0675-0,1125, $p < 0,001$). Ein Anstieg des S-100 β -Proteins zeigte sich bei 7 der 26 Neck dissection-Patienten und bei keinem der Kontrollpatienten.

Abbildung 3.3 verdeutlicht anhand eines Boxplots die Gegenüberstellung der prä- und postoperativ ermittelten Serumwerte innerhalb der Fallgruppe.

Abbildung 3.3: S100 β -Serumkonzentrationen im Vergleich prä- zu postoperativ der Neck dissection-Gruppe

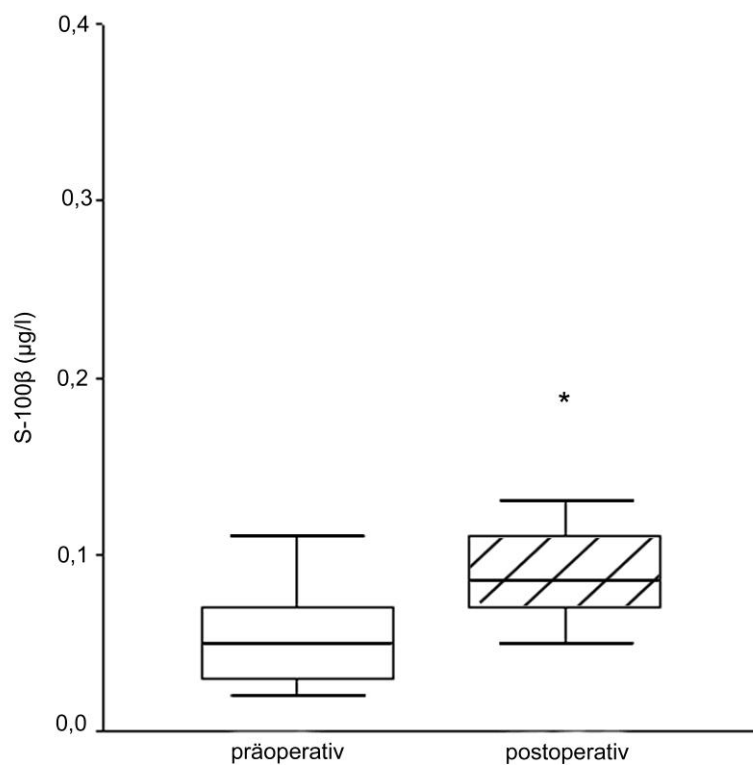


Abbildung 3.3: Darstellung der S-100 β -Serumkonzentration für prä- und postoperativ.

Boxplot mit Median, 25/75er Perzentile und Spannweite

4 Diskussion

Diese prospektive Fall-Kontroll-Studie zeigt, dass am zweiten postoperativen Tag die Neck dissection-Patienten ein signifikant schlechteres neuropsychologisches Outcome im Vergleich zu den MLS-Patienten hatten. Bei der Fallgruppe zeigte sich ein POCD bei 14 Patienten (54%). Im Gegensatz dazu fiel ein POCD bei der Kontrollgruppe bei nur 5 Patienten (22%) auf. Vergleicht man diese Ergebnisse mit der Inzidenz eines POCD bei nichtkardiologischen Eingriffen (allgemein 26% innerhalb der ersten Woche postoperativ) so verdeutlicht dies noch einmal den Stellenwert unserer Ergebnisse.

Mikroembolien konnten nur bei Patienten der Fallgruppe, nicht bei Patienten der Kontrollgruppe detektiert werden. Ebenfalls signifikant erhöht war das S100 β -Protein im Serum der Patienten, die eine Neck dissection erhielten.

Bei der Testung ein Jahr postoperativ konnte kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen festgestellt werden. Hierbei zeigten 3 der 15 getesteten Fallpatienten (20%) und 2 der 11 getesteten Kontrollpatienten (18%) ein POCD.

4.1 Definition eines POCD

Die kognitive Leistung eines Menschen ist aus verschiedenen Komponenten zusammengesetzt und umfasst sowohl Aufmerksamkeit, Konzentration, Gedächtnis, Orientierung, Intelligenz, als auch sensorische und motorische Fähigkeiten. Zur Erfassung und zur qualitativen Bewertung bedient man sich, wie bereits beschrieben, einer Vielzahl von neuropsychologischen Tests, welche ebenfalls die verschiedenen kognitiven Bereiche untersuchen³². In den meisten vorherigen Studien verwendete die jeweilige Arbeitsgruppe eine eigene Testbatterie mit unterschiedlichen Tests. Weiterhin wurden die Zeitintervalle zwischen den einzelnen Testphasen, die Studienendpunkte und die statistischen Analysemethoden frei gewählt. Dabei wurde auch das Ausmaß eines kognitiven Leistungsrückganges, also die Definition eines POCD, vom jeweiligen Autor bestimmt. Die Aussagekraft einer solchen Studie ist reduziert, da sie im Bezug auf die Reproduzierbarkeit wenig transparent und der direkte Vergleich zu anderen Studienergebnissen nur schwer möglich ist. Rasmussen et al. befassten sich in einer 2001 erschienenen Übersichtsarbeit mit dieser Problematik und diskutierten sowohl die einheitliche Definition des POCD, als auch die Standardisierung der Untersuchungsmethoden³³. Der Autor fordert eine Anpassung der Schwierigkeitsgrade der Tests an die chirurgische Situation der Patienten, eine einheitliche Testausrüstung und die Testung durch dieselbe Testperson. Für die statistische Auswertung der Ergebnisse sollten prä- und postoperativ neuropsychologische Testungen erfolgen und die anschließende Analyse anhand normalisierter Daten durchgeführt werden.

In der hier vorliegenden Studie wurden alle diese Empfehlungen berücksichtigt. Weiterhin wurde die, ebenfalls in dieser Arbeit empfohlene, eher restriktive und einschränkende Definition des POCD angewendet. Hierbei wurde ein relevantes POCD als eine Verschlechterung um mehr als zwei Standardabweichungen in Bezug auf den mittleren Defizitwert der Kontrollgruppe definiert.

Ebenfalls wurde eine Kontrollgruppe ausgewählt mit deren Hilfe ermittelt wurde, welche Komponente sich im Vergleich prä- zu postoperativ und welche sich aufgrund von Lerneffekten veränderte. Ein so genannter „Lerneffekt“ entsteht durch die Mehrfachtestung mit psychomotorischen Tests und führt zur scheinbaren Abnahme der Anzahl der Patienten mit einem POCD. Die innerhalb unserer Studie verwendeten verschiedenen Wortlisten und die Untersuchung einer Kontrollgruppe ermöglichte eine Minimierung dieser Effekte.

4.2 Ursachen und Risikofaktoren eines POCD

Die genaue Ätiologie des POCD ist bis heute nicht ausreichend geklärt. In den letzten Jahren konnte eine Vielzahl von Risikofaktoren für das Auftreten eines POCD identifiziert werden. Diese lassen sich in patientenbezogene, operative und medikamentöse Risikofaktoren einteilen und sind in **Tabelle 4.1** noch einmal zusammengefasst.

Tabelle 4.1 Verschiedene Risikofaktoren eines POCD³⁴:

Patientenbezogen	<ul style="list-style-type: none"> hohes Lebensalter Vorerkrankungen (KHK, arterieller Hypertonus, DM, Arteriosklerose) bestehende kognitive/ psychische Defizite Depressionen, Demenzerkrankungen Sepsis, SIRS
Operativ	<ul style="list-style-type: none"> Dauer des Eingriffs Herz- und gefäßchirurgische Eingriffe Intraoperative Mikro- und Makroembolien Hypoxämie, Hypoperfusion
Medikamentös	<ul style="list-style-type: none"> Anästhesie (Inhalationsanästhetika, Barbiturate), Psychopharmaka (Antidepressiva)

SIRS=Systemic Inflammatory Response Syndrome, DM=Diabetes mellitus

Der wichtigste patientenbezogene Risikofaktor ist ein hohes Lebensalter. Diese Altersabhängigkeit zeigt sich unabhängig vom operativen Fachgebiet. Das Risiko als alter Mensch ein POCD zu erleiden ist um den Faktor 1,6 größer als bei jungen Menschen^{19,35}. Dabei stellt ein hohes Patientenalter einen unabhängigen Risikofaktor für das späte postoperative Auftreten eines POCD dar²⁰. Im Hinblick auf die immer älter werdende Gesellschaft mit einer dementsprechend zunehmenden Alterung des Patientenlientels wird die Inzidenz und die Bedeutung eines POCD in Zukunft noch zunehmen. Bei der Analyse unserer Daten 48 Stunden und 12 Monate postoperativ konnte allerdings kein Zusammenhang zwischen dem Patientenalter und dem Auftreten eines späten POCD gefunden werden. So zeigten sowohl Fall- als auch Kontrollpatienten ein POCD unabhängig von ihrem jeweiligen Alter. Diese Diskrepanz im Vergleich zu den Daten früherer Studien lässt sich mit der geringeren Fallzahl in unserer Studie erklären. Zwölf Monate postoperativ konnten nur noch 15 Patienten der Fallgruppe und 11 Patienten der Kontrollgruppe neuropsychologisch untersucht werden. Im Vergleich dazu schloss die Arbeitsgruppen der „International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction“ (ISPOCD1) 1218 Patienten in ihre Studie ein.

Auch diverse Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus, Schilddrüsen-Funktionsstörungen und Herz- und Gefäßerkrankungen, wie Arteriosklerose, KHK und arterieller Hypertonus können zum Auftreten eines POCD beitragen^{36,37,38}. Viele ältere Patienten weisen eine Kombination mehrerer dieser Erkrankungen auf. Diese Potenzierung von Risikofaktoren kann vermutlich auch zu einer Steigerung des Risikos für ein POCD führen. Dabei zeigen komorbide Patienten bei herzchirurgischen Eingriffen ein erhöhtes Auftreten von POCD, Embolien und perioperativen Schlaganfällen³⁷. Auch bei arteriosklerotisch vorbelasteten Patienten konnte eine deutliche Erhöhung des postoperativen Schlaganfallrisikos ermittelt werden^{39,40}. Innerhalb unserer Studie wurde das Vorhandensein von Vorerkrankungen, wie arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus und KHK erfragt. Eine weiterführende Untersuchung der oben genannten Risikofaktoren, bzw. Vorerkrankungen wurde nicht durchgeführt.

Ein ebenfalls sehr bedeutender Risikofaktor sind bereits präoperativ vorhandene kognitive Einschränkungen oder Defizite. Eine Arbeitsgruppe um Silverstein et al. untersuchte 1218 Patienten, von denen 74 ein bereits existierendes, präoperatives kognitives Defizit zeigten. Neurokognitive Testverfahren wurde 1 Woche und 3 Monate postoperativ durchgeführt und demonstrierten bei allen 74 Patienten eine Verschlechterung der kognitiven Defizite, welche besonders die Domäne der Aufmerksamkeit betraf⁴¹. In unserer Studie wurden Patienten mit neurologischen und/ oder psychiatrischen Erkrankungen ausgeschlossen.

Mögliche Hinweise auf eine präoperative kognitive Beeinträchtigung wurden mit Hilfe des Mini Mental Status Tests nicht entdeckt, da die Punktzahl in beiden Studiengruppen

mindestens 24 betrug. Punktwerte ≥ 24 wurden auch von Folstein et al. als unbedenklich in Bezug auf kognitive Einschränkungen angesehen²⁹.

Weiterhin nicht zu unterschätzen ist die soziale Komponente, die durch den jeweiligen Bildungsgrad eines Patienten auch Einfluss auf die prä- und postoperativen Ergebnisse nimmt⁴². Eine Studie von 2004 zeigte, dass im herzchirurgischen Patientengut eine Korrelation zwischen der Anzahl an Ausbildungsjahren und dem Ausmaß eines neuro-kognitiven Defizits bestand⁴³. Einer weiteren Arbeit zufolge wird „Ausbildung“ ein protektiver Effekt, sowohl für die Alzheimer Erkrankung als auch für das POCD zugeschrieben⁴¹. Der sozio-ökonomische Status der einzelnen Patienten wurde bei der Ermittlung unserer Daten nicht berücksichtigt.

4.3 Bedeutung von Art und Größe des Eingriffs

Deutliche Unterschiede zeigen sich auch in Bezug auf Art, Größe und Dauer des operativen Eingriffs. Bei herzchirurgischen Operationen, besonders bei Eingriffen mit extrakorporaler Zirkulation, finden sich die höchsten Inzidenzen eines POCD^{37,44}. Auch in der orthopädischen Chirurgie, welche mit dem Einbringen von Fremdmaterial einhergeht, lassen sich hohe Inzidenzen verzeichnen^{38,45}. Weiterhin haben Operationen, die mehr Invasivität erfordern und den allgemein- und gefäßchirurgischen Fachbereich betreffen, ein größeres Risiko, als kleinere und einfachere chirurgische Prozeduren⁴⁶. Auch die Dauer des Eingriffs und der Narkose spielen eine wichtige Rolle und konnten als Risikofaktoren für das Auftreten eines frühen POCD identifiziert werden¹⁹. In unserer Studie zeigte sich aber bei den Neck dissection-Patienten ein POCD unabhängig von der Dauer der OP und Narkose. Sowohl Patienten mit einer langen OP- und Narkosedauer, als auch Patienten mit einer kurzen OP- und Narkosedauer wiesen ein POCD auf. Daraus lässt sich schließen, dass die Dauer einer OP- und Narkose nicht alleiniger Verursacher eines POCD ist. Es ist zu vermuten, dass andere wichtige Faktoren für postoperative kognitive Defizite mitverantwortlich sind.

4.4 Bedeutung der HITS-Detektion

Es wird auch vermutet, dass das neuropsychologische Outcome der Patienten durch ein Auftreten von Thromben, Embolien und auch Gasembolien bei größeren Operationen mit verursacht wird. Bei koronarchirurgischen Operationen, die den Einsatz einer Herz-Lungen-Maschine notwendig machen, gelangt atherogenes Material als Mikroembolus in die Gehirngefäße und kann dort multiple, kleine Hirnischämien auslösen und so zu einem POCD führen. Auch im halschirurgischen Patientengut können während der Präparation der A. carotis Mikroembolien entstehen, die ebenfalls über den gleichen Mechanismus eine zerebrale Ischämie verursachen. Zahlreiche Studien haben sich bereits mit der Detektion

von Mikro- und Makroembolien beschäftigt und dabei sogenannte „Emboliraten“ ermittelt^{37,47,48}. Studien von 2000 und 2005 zeigten, dass intraoperativ detektierte Mikroembolien auch ohne klinische Symptome auftreten können^{49,50}. Eine andere Studie konnte dieses widerlegen und fand einen direkten Zusammenhang zwischen detektierten Mikroembolisignalen und dem Auftreten einer klinischen Hirnischämie⁵¹. Eine Arbeitsgruppe um Skejlland et al. untersuchte letztes Jahr bei insgesamt 85 Patienten, welche entweder eine Thrombendarterektomie (n=61) oder ein Stenting (n=34) der A. carotis interna erhielten, das Auftreten von Hirnischämien. Bei allen Patienten wurde intraoperativ eine transkranielle dopplersonographische Untersuchung der ipsilateralen A. cerebri media und prä- und postoperativ ein diffusionsgewichtetes MRT durchgeführt. Bei fast allen Patienten, bis auf einen, konnten intraoperativ Mikroemboli detektiert werden, wobei hier zwischen soliden und gashaltigen Emboli unterschieden wurde. Sowohl das Auftreten der verschiedenen Emboli, als auch die postoperativ neu aufgetretenen ischämischen Gewebeläsionen waren vom jeweiligen Operationsverfahren und von der Seitenlokalisation abhängig⁵².

In unserer Studie konnten sogenannte HITS (High Intensity Transient Signals) nur in der Fallgruppe während einer Neck dissection detektiert werden. Dieses Ergebnis lässt sich beim Vergleich mit der oben aufgelisteten Literatur gut nachvollziehen und bestätigt einen möglichen Zusammenhang zwischen der Detektion von HITS und dem Auftreten von kognitiven Defiziten bei Halsoperationen.

Während einer Neck dissection wird auf das Eröffnen der A. carotis interna verzichtet. Eine Detektion von gas- bzw. lufthaltiger Emboli innerhalb unserer Untersuchung wurde nicht erwartet und deshalb wurde auch auf eine spezielle „Differenzierungs-Software“ für die einzelnen „Emboli-Typen“ verzichtet. Auch eine postoperative MRT-Untersuchung mit diffusionsgewichteter Darstellung wurde hier nicht durchgeführt. Eine sich anschließende zerebrale MRT-Untersuchung in unserer Studie hätte eine weitere sichere Methode darstellen können, um den Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Mikroemboli, einem POCD und eventuellen ischämischen Gewebearealen zu verdeutlichen und zu verifizieren.

4.5 Bedeutung von Kopfposition und Operationstechnik

Im Jahre 1998 führten Nosan et al. bei einer kleinen Patientengruppe (n=11), welche ebenfalls eine Neck dissection erhielten, eine intraoperative transkranielle dopplersonographische Untersuchung durch.

Bei keinem dieser Patienten ließen sich intraoperativ Mikroemboli detektieren. Sowohl über die intraoperative Aufzeichnung der mikroembolischen Signale, die Verwendung einer dafür geeigneten Software, als auch die prä- und postoperative neurologische und neuropsychologische Testung der Patienten machten die Autoren allerdings keine Angaben²⁷.

Fünf Jahre zuvor untersuchte derselbe Autor bei 5 Patienten mit einer größeren Operation im Kopf-Halsbereich das Auftreten von postoperativen Hirnischämien. Alle 5 Patienten zeigten zwischen dem 1. und 9. postoperativen Tag subtile Symptome einer Hirnischämie, aber nur bei 4 dieser 5 Patienten konnten intraoperativ Mikroemboli detektiert werden, sodass der Autor auch auf andere ursächliche Faktoren für die Hirnischämie verwies¹⁶. Dabei wurden exogene Faktoren, wie die Kopfposition während der Operation und die intraoperative Manipulation durch den Chirurgen besonders hervorgehoben.

Ob eine Assoziation zwischen der Kopfposition eines Patienten während einer Operation und dem Auftreten eines POCD existiert, wurde bereits in einigen Studien thematisiert. Hierbei konnte das Auftreten von Infarkten im vertebrobasilären Stromgebiet nach chiropraktischen Halsmanipulationen oder auch nach spontanen Kopfdrehungen bestätigt werden⁵³. Bei der Neck dissection wird zur Lagerung des Patientenkopfes dieser zunächst hyperextendiert und dann zur kontralateralen Seite rotiert. Dieses Manöver kann mit minimalen Verletzungen der innersten Gefäßschichten, sowohl von A. carotis als auch von A. vertebralis, einhergehen. Diese möglichen Intimaschäden, verbunden mit einem geringen Blutfluss während der Operation und einem postoperativen hyperkoaglen Status, können zu einer Ablagerung von thrombotischem Material im Bereich der Halsgefäße führen. Wird jetzt während der Operation der Patientenkopf umgelagert oder postoperativ zurückrotiert, können sich thrombotische Plaques lösen, mit dem Blutfluss ungehindert ins Gehirn gelangen und dort perioperative zerebrale Hirnischämien mit verursachen.

Eine Studie von 2007 zeigte, dass sich bei Patienten, die eine Neck dissection erhielten und ein gefäßchirurgisches Risikoprofil aufwiesen, eine präoperative dopplersonographische Untersuchung der A. carotis als vorteilhaft erwies²⁸. Eine solche Untersuchung könnte Patienten mit einem erhöhten Entstehungsrisiko für Emboli identifizieren um die operative Technik entsprechend anzupassen.

Eine schonende Kopflagerung mit einer geringer ausgeprägten Hyperextension und Rotation könnte den Intimaschäden vorbeugen und so die Ablösung von thrombotischem Material und die konsekutiven mikrovaskulären Schäden verhindern. Ebenfalls wichtig sind die chirurgischen Fähigkeiten und die klinische Erfahrung des Operateurs. Eine schonende Operationstechnik vermindert einerseits das mögliche Risiko einer iatrogen hervorgerufenen thrombotischen Plaqueruptur, andererseits reduziert sich dadurch die Operationsdauer.

Die vorliegende Arbeit untersuchte nicht den präoperativen Gefäßstatus der Studienpatienten mittels Dopplersonographie. Auch eine Betrachtung der operativen Erfahrung des Chirurgen in Bezug auf das neurokognitive Outcome unserer Patienten wurde nicht durchgeführt.

4.6 Bedeutung von Protein S-100 β

Das Protein S-100 β ist ein Calcium-bindendes Protein, welches überwiegend in den Astrozyten und Schwannschen Zellen synthetisiert wird⁵⁴. Kommt es zu einer funktionellen Störung von Gliazellen oder strukturellen ZNS-Schädigungen, kann dieses Protein aus den geschädigten Zellen freigesetzt und in den Liquor abgegeben werden. Dort überwindet es die Blut-Hirn-Schranke und kann anschließend im Blut nachgewiesen werden^{55,56}.

Diverse Studien beschäftigten sich mit der Korrelation zwischen dem Auftreten eines POCD und postoperativ erhöhten S-100 β -Serumwerten. Dabei wurden die meisten Untersuchungen im herzchirurgischen Patientengut durchgeführt, wobei hier eine Korrelation sowohl zwischen dem Patientenalter als auch zwischen der Dauer einer extrakorporalen Zirkulation und dem Protein S-100 festgestellt wurde^{57,58}. Auch bei endoprothetischen Eingriffen fanden sich Patienten mit erhöhten S-100 β -Protein-Werten, dies war aber unabhängig vom Auftreten eines POCD⁵⁹.

In dieser Studie zeigten Neck dissection-Patienten postoperativ signifikant höhere S100 β -Serumkonzentrationen als die Kontrollgruppe. Vergleicht man die Höhe unserer gemessenen Serumwerte mit denen aus Studien, die nach einer Hirnischämie oder einem Schädel-Hirn-Trauma gemessen wurden, so sind unsere Werte als „niedrig erhöht“ zu bezeichnen^{60,61}. Betrachtet man das Auftreten der Mikroembolien innerhalb der Fallgruppe, so können diese nur sehr kleine zerebrale Mikroläsionen verursacht haben, da sonst auffällig erhöhte Konzentrationen zu erwarten gewesen wären. Weiterhin konnten postoperativ erhöhte S-100 β -Serumkonzentrationen auch bei Fallpatienten mit einem kognitiven Defizit (POCD) 48 Stunden postoperativ gefunden werden. Dagegen zeigten Patienten der Kontrollgruppe mit einem POCD keine erhöhten Werte von Protein-S-100 β .

Einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Protein-S-100 β -Serumkonzentration und einer neuropsychologischen Funktionsstörung kann in unserer Arbeit aber trotzdem nur vermutet werden, da weiterführende Untersuchungen nicht durchgeführt wurden.

4.7 Bedeutung des verwendeten Anästhesieregimes

Wenn Patienten postoperativ an oben beschriebenen Symptomen eines kognitiven Defizits leiden, dann führen sie das meistens auf die „Narkose“ oder die „Narkosemittel“ zurück. Sowohl das Anästhesieverfahren, als auch die verschiedenen intravenösen und volatilen Anästhetika waren Gegenstand mehrerer Studien. Bereits eine Arbeit von 1995 konnte keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf das Auftreten von POCD bei Regionalanästhesien im Vergleich zu Allgemeinanästhesien feststellen^{19,62}. Auch zwei jüngere Studien aus den Jahren 2003 und 2004 konnten keine Unterschiede zwischen diesen beiden Anästhesieverfahren aufzeigen^{63,64}. Allerdings können verschiedene Anästhetika und Medikamente zur

Entstehung eines POCD beitragen. Dabei werden unter anderem Benzodiazepine und Mepiridin für ein delirantes postoperatives Aufwachverhalten bei Patienten verantwortlich gemacht und stehen dementsprechend unter Verdacht, ein ursächlicher Faktor bei der Entstehung eines POCD zu sein⁶⁵⁻⁶⁷. Eine Arbeit von 2003 demonstrierte anhand eines Tierexperiments, dass diejenigen Tiere, welche kurzzeitig eine Isofluran-Anästhesie erhielten, auch deutliche Einbußen ihrer funktionellen Langzeitkognition zeigten⁶⁸. Widersprüchlich hierzu erscheint die experimentell belegte neuroprotektive Wirkung von volatilen Anästhetika^{69,70}.

Die allgemeinen Empfehlungen für die Versorgung von Patienten mit entsprechendem Risikoprofil fokussieren dabei die Vermeidung von lang wirksamen Medikamenten, wie zum Beispiel Barbituraten^{65,71}. Die Gabe von kurzwirksamen Benzodiazepinen im Rahmen einer präoperativen Prämedikation stellte sich im Rahmen einer Studie als protektiv heraus⁶⁵. Die in unserer Studie verwendeten Anästhetika, Propofol und Remifentanyl, sind aufgrund ihrer kurzen Halbwertszeit und der damit verbundenen relativ kurzen Wirksamkeit gut steuerbar. Auch der Einsatz von Midazolam zur präoperativen Anxiolyse entsprach den oben beschriebenen Empfehlungen. Eine Beteiligung an einer Entwicklung eines POCD durch die verwendeten Medikamente und Anästhetika konnte somit weitestgehend ausgeschlossen werden.

Ebenfalls wichtig ist eine effektive postoperative Schmerztherapie. Dabei konnte eine Arbeitsgruppe um Morrison einen direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines POCD und einer nicht-suffizienten Schmerztherapie herausfinden^{72,73}.

Beide Patientengruppen dieser Studie erhielten im Aufwachraum eine intravenöse Bolus-Injektion mit Piritramid, im weiteren Verlauf auf der Station wurden die postoperativen Schmerzen dann mit einer Novalminsulfon-Infusion therapiert. Die postoperative Gabe der Schmerzmedikation richtete sich dabei nach Dauer und Größe des Eingriffs und dem individuellen Bedarf des Patienten, sodass eine suffiziente, postoperative Schmerztherapie erfolgte. Der Bedarf an postoperativer Schmerzmedikation war bei den Neck dissection-Patienten eindeutig höher als der der MLS-Patienten. Im postoperativen Verlauf waren diese Werte deutlich rückläufig und stabilisierten sich noch am OP-Tag auf einen der Kontrollgruppe entsprechenden Wert. Auch innerhalb unserer Arbeit wurde der postoperative Testablauf beider Patientengruppen so gestaltet, dass zeitnah bereits am zweiten, postoperativen Tag eine neuropsychologische Untersuchung stattfand. Dabei sollte der neuropsychologische Status des Patientenkollektivs möglichst genau in der frühen postoperativen Phase wiedergegeben werden. Wie bereits in mehreren Studien diskutiert wurde, liegt die Häufigkeitswahrscheinlichkeit eines POCD hierbei deutlich höher^{38,74}.

4.8 Stärken und Einschränkungen dieser Studie

Im Vergleich zu anderen Studien ermöglicht die zweimalige postoperative Testung desselben Patienten eine Aussage sowohl über Kurzzeitdefizite (48 Stunden postoperativ), als auch über Langzeitdefizite (12 Monate postoperativ). Dadurch wurde der individuelle Verlauf kognitiver Defizite mit eventueller Progression oder Regression ermittelt.

Auch die Etablierung der Kontrollgruppe, bestehend aus Patienten, die eine MLS als erstes diagnostisches Procedere erhielten, hatte wichtige Vorteile. Beide Patientengruppen waren hinsichtlich ihrer demographischen Daten, ihres Ausbildungsstandes, als auch hinsichtlich ihrer Risikofaktoren, klinischen Symptome und Karzinom-Therapien vergleichbar. Allerdings ist, aufgrund der unterschiedlichen Dauer beider Operationen, ein direkter Vergleich beider Patientengruppen miteinander trotzdem nur schwer möglich. Daraus resultierende Auswirkungen in Bezug auf das Auftreten eines POCD bei längerer Narkosedauer können nicht vollständig ausgeschlossen werden. Die genau definierten Ein- und Ausschlusskriterien ermöglichten die Auswahl zweier annähernd homogener und damit vergleichbarer Patientengruppen. Andererseits ist dadurch, wie bei fast jeder klinischen Studie, die Aussagekraft eingeschränkt, da das Patientengut selektiert ist und die gesamte Patienten-population nicht vollständig widerspiegeln kann.

Wie bereits oben erwähnt, wurden z.B. die Patienten, die ein höheres Risiko für die Entstehung eines POCD haben (vorbestehende Defizite, Demenz o.ä.) von unserer Studie ausgeschlossen, sodass möglicherweise eine höhere Inzidenz eines POCD vorliegen könnte.

Leider konnte die transkranielle Doppler-Sonographie intraoperativ nur bei 76% der Patienten der Kontrollgruppe und 58% der Neck dissection-Gruppe erfolgreich durchgeführt werden. Wir haben ein bewährtes und gut zur Handhabung geeignetes Befestigungssystem zur Ausrichtung der Sonographiesonde und Beibehalten des notwendigen Winkels benutzt. Um ein konstantes Signal zu erhalten, welches möglichst ohne Unterbrechungen gemessen wird, muss dieser Winkel während der gesamten Operation beibehalten werden. Während einer Neck dissection-Operation befinden sich meistens zwei bis drei Operateure, bzw. Assistenten am Operations-Tisch. Diese können die Lage des Kopfes und Halses verändern und so eine konstante und durchgehende Messung eines Dopplersignals erschweren. Bei einigen Patienten fanden wir zu Beginn der Operation ein deutliches und korrektes Signal. Im intraoperativen Verlauf zeigte sich dann aufgrund der oben genannten Gründe ein Abbruch des Signals. HITS konnten während dieser Zeitspanne nicht detektiert und aufgezeichnet werden. Es lässt sich nur vermuten, ob und wenn ja wie viele mikroembolische Signale verpasst wurden. Somit ist ein Verlust von Daten nicht auszuschließen. Damit ist die Aussage bezüglich der Korrelation von HITS und dem Auftreten eines POCD eingeschränkt.

Bei der 1 Jahr postoperativ erfolgten Testung wurden insgesamt 42% der Neck dissection-Patienten und sogar 56% der MLS-Patienten nicht getestet. 4 Patienten sind an ihrer malignen Erkrankung verstorben und 10 Patienten erhielten im Verlauf weitere operative Eingriffe, was eine erneute Testung ausschloss. Ebenfalls nicht unerheblich war auch die Verweigerung einer erneuten Teilnahme am Testverfahren von insgesamt 11 Patienten. Gründe dafür wurden nicht erfragt und können vielfältiger Natur sein. Eine Arbeitsgruppe um Blumenthal et al. zeigte, dass oft die Patienten, die präoperativ und kurz nach der Operation ein relativ schlechtes, unter dem Durchschnitt liegendes Testergebnis vorwiesen, auch öfters die Studie abbrachen. Hingegen hatten diejenigen Patienten, die auch bis zum Schluss an den Testverfahren teilnahmen, durchschnittlich einen besseren Ausbildungsstand und waren auch verheiratet.

Unsere Arbeit hat sich nicht mit der Ursache der Studienabbrüche beschäftigt. Allerdings ist festzustellen, dass unser untersuchtes Patientenkollektiv hinsichtlich seiner Erkrankung und der Belastung an Risikofaktoren (Nikotin-, Alkoholabusus, etc.) Besonderheiten aufwies. Niedrige Compliance, fehlende Krankheitseinsicht und eventuelles Desinteresse am eigenen Krankheitsverlauf, mit verursacht durch den oben genannten niedrigeren Bildungsstand, könnte so eine Verweigerung der zweiten postoperativen Testung erklären.

4.9 Fazit

Diese Studie zeigt, dass in der frühen postoperativen Phase nach einer Neck dissection ein POCD nachweisbar ist und mit einer erhöhten intraoperativen Inzidenz von High Intensity Transient Signals (HITS) und einem erhöhten Protein-S-100 β einhergeht. Allerdings zeigte sich 12 Monate postoperativ kein Unterschied zwischen der Kontrollgruppe und der Fallgruppe hinsichtlich der Inzidenz eines POCD mehr.

Weitere Studien, die zum einen eine größere Anzahl von Patienten einschließen, zum anderen die nicht operierte Halsseite mit in ihre Untersuchung integrieren, könnten einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten eines POCD und der Manipulation an der A. carotis während einer Operation noch genauer aufzeigen. Auch eine postoperativ durchgeführte Magnetresonanztomographie könnte sich dabei als hilfreich erweisen.

5 Zusammenfassung

Bei allen operativen Eingriffen ist eine perioperative Hirnischämie eine seltene Komplikation. Die Inzidenz beträgt im allgemeinchirurgischen Patientengut 0,2%². Bei herzchirurgischen Operationen und Operationen an der A. carotis steigt das Risiko auf bis zu 5%^{2,6,7}. Bei Patienten mit Kopf- und Halstumoren, die im Verlauf eine Neck dissection erhielten, liegt die Inzidenz bei 4,8%^{16,17}. Ein postoperatives kognitives Defizit (POCD) ist eine kognitive Funktionsstörung, die durch eine Hirnischämie verursacht werden kann und besonders bei älteren Patienten und nach längerer Operationsdauer auftritt¹⁹. Die genaue Ätiologie dieser Funktionsverluste ist sehr vielschichtig und geht unter anderem mit verschiedenen patientenbezogenen Risikofaktoren, wie KHK, Diabetes mellitus und Arteriosklerose einher. Patienten, die sich einer Neck dissection unterziehen, haben viele dieser Risikofaktoren und sind damit ein prädisponiertes Klientel für postoperative defizitäre neurokognitive Leistungen. Ziel dieser Untersuchung war es, das neurologische Outcome von Neck dissection-Patienten mit dem einer Kontrollgruppe zu vergleichen.

Im Zeitraum April 2007 bis April 2008 wurden sechsundzwanzig Patienten, die sich einer Neck dissection-Operation (ND) unterziehen mussten und fünfundzwanzig Patienten nach einer Mikrolaryngoskopie (MLS) in unsere Studie eingeschlossen. Das Vorhandensein der drei Begleiterkrankungen KHK, Arterieller Hypertonus und Diabetes mellitus wurde bei allen Patienten erfragt. Unabhängig von der jeweiligen Patientengruppe waren insgesamt 31 Patienten von einer dieser 3 Begleiterkrankungen betroffen.

Alle 51 Patienten absolvierten die gleiche Auswahl neuropsychologischer Testverfahren, welche zu drei festgelegten Zeitpunkten, präoperativ, 48 Stunden postoperativ und 12 Monate postoperativ durchgeführt wurden. Es wurden sowohl einzelne Teilbereiche, als auch die gesamte Leistung neurokognitiver Funktionen mit Hilfe folgender Tests ermittelt: National Institute of Health Stroke Scale (NIH-SS), Mini Mental Test, Rey's Auditory Verbal Learning Test (RAVLT), Farb-Wort-Interferenz-Test (STROOP), Digit Symbol Substitution Test (DSST), Perdue Pegboard Test, Trail Making Test (TMT) und Verbal Fluency Test.

Weiterhin erfolgte eine intraoperative, dopplersonographische Mikroembolidetektion und eine prä- und postoperative Messung des Proteins S-100 β . Die Definition eines POCD wurde mit einem kognitiven Leistungsabfall von mehr als 2 Standardabweichungen in Bezug auf den mittleren Defizit-Wert der Kontrollgruppe festgelegt.

In Bezug auf Alter, Geschlecht, kardiovaskuläre Vorerkrankungen und Risikofaktoren wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Studiengruppen gefunden.

Die Narkose- und Operationsdauer der Neck dissection-Gruppe war signifikant länger als die der Kontrollgruppe. 48 Stunden postoperativ zeigten insgesamt 26,9% der Neck dissection-Patienten ein POCD.

High Intensity Transient Signals (HITS) ließen sich nur innerhalb der Fallgruppe, bei insgesamt 6 Neck dissection-Patienten intraoperativ detektieren. Dabei konnte aufgrund eines fehlenden, freien Knochenfensters bei 8 Neck dissection- und 4 MLS-Patienten keine dopplersonographische Untersuchung erfolgen. Gleichermaßen fanden sich signifikant erhöhte S-100 β -Konzentrationen nur bei 7 der insgesamt 26 Neck dissection-Patienten.

Bei der dritten, 12-Monate postoperativ erfolgten Testung, zeigte sich kein signifikanter Unterschied bezüglich des Auftretens eines POCD zwischen beiden Studiengruppen. Die Inzidenz eines POCD betrug in der Neck dissection Gruppe 20% und 18% in der MLS-Gruppe.

Ein signifikantes POCD bei der Neck dissection-Gruppe ließ sich nur im früh- postoperativ getesteten Zeitraum (48 Stunden) finden. Dabei ging diese POCD-Inzidenz mit der Detektion von Mikroemboli und dem Anstieg der Konzentration von S-100 β , welche sich ebenfalls nur innerhalb der Neck dissection-Gruppe zeigte, einher. Zwölf Monate postoperativ zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen mehr.

6 Literaturverzeichnis

1. Kolominsky-Rabas, P.L. & Heuschmann, P.U. [Incidence, etiology and long-term prognosis of stroke]. *Fortschr Neurol Psychiatr* 70, 657-62 (2002).
2. Selim, M. Perioperative stroke. *N Engl J Med* 356, 706-13 (2007).
3. Larsen, S.F., Zaric, D. & Boysen, G. Postoperative cerebrovascular accidents in general surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 32, 698-701 (1988).
4. Limburg, M., Wijndicks, E.F. & Li, H. Ischemic stroke after surgical procedures: clinical features, neuroimaging, and risk factors. *Neurology* 50, 895-901 (1998).
5. Landercasper, J. et al. Perioperative stroke risk in 173 consecutive patients with a past history of stroke. *Arch Surg* 125, 986-9 (1990).
6. Bateman, B.T., Schumacher, H.C., Wang, S., Shaefi, S. & Berman, M.F. Perioperative acute ischemic stroke in noncardiac and nonvascular surgery: incidence, risk factors, and outcomes. *Anesthesiology* 110, 231-8 (2009).
7. Scavee, V. et al. Six hundred consecutive carotid endarterectomies with temporary shunt and vein patch angioplasty: early and long-term results. *Cardiovasc Surg* 9, 463-8 (2001).
8. Ferguson, G.G. et al. The North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial : surgical results in 1415 patients. *Stroke* 30, 1751-8 (1999).
9. Calliada, F., Verga, L., Pozza, S., Bottinelli, O. & Campani, R. Selection of patients for carotid endarterectomy: the role of ultrasound. *J Comput Assist Tomogr* 23 Suppl 1, S75-81 (1999).
10. Mansour, M.A. et al. Outcome of moderate carotid artery stenosis in patients who are asymptomatic. *J Vasc Surg* 29, 217-25; discussion 225-7 (1999).
11. Olin, J.W. et al. The natural history of asymptomatic moderate internal carotid artery stenosis by duplex ultrasound. *Vasc Med* 3, 101-8 (1998).
12. Cheng, S.W. et al. Irradiation-induced extracranial carotid stenosis in patients with head and neck malignancies. *Am J Surg* 178, 323-8 (1999).
13. Carmody, B.J. et al. Accelerated carotid artery disease after high-dose head and neck radiotherapy: is there a role for routine carotid duplex surveillance? *J Vasc Surg* 30, 1045-51 (1999).
14. Lam, W.W. et al. Clinically underdetected asymptomatic and symptomatic carotid stenosis as a late complication of radiotherapy in Chinese nasopharyngeal carcinoma patients. *Head Neck* 23, 780-4 (2001).
15. Robbins, K.T. et al. Neck dissection classification update: revisions proposed by the American Head and Neck Society and the American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128, 751-8 (2002).

16. Nosan, D.K., Gomez, C.R. & Maves, M.D. Perioperative stroke in patients undergoing head and neck surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 102, 717-23 (1993).
17. Rechtweg, J., Wax, M.K., Shah, R., Granke, K. & Jarmuz, T. Neck dissection with simultaneous carotid endarterectomy. *Laryngoscope* 108, 1150-3 (1998).
18. Thompson, S.K., Southern, D.A., McKinnon, J.G., Dort, J.C. & Ghali, W.A. Incidence of perioperative stroke after neck dissection for head and neck cancer: a regional outcome analysis. *Ann Surg* 239, 428-31 (2004).
19. Moller, J.T. et al. Long-term postoperative cognitive dysfunction in the elderly ISPOCD1 study. ISPOCD investigators. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Lancet* 351, 857-61 (1998).
20. Abildstrom, H. et al. Cognitive dysfunction 1-2 years after non-cardiac surgery in the elderly. ISPOCD group. International Study of Post-Operative Cognitive Dysfunction. *Acta Anaesthesiol Scand* 44, 1246-51 (2000).
21. Biedler, A. et al. [Postoperative cognition disorders in elderly patients. The results of the "International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction" ISPOCD 1)]. *Anaesthesist* 48, 884-95 (1999).
22. Selnes, O.A., Pham, L., Zeger, S. & McKhann, G.M. Defining cognitive change after CABG: decline versus normal variability. *Ann Thorac Surg* 82, 388-90 (2006).
23. Heyer, E.J. et al. A controlled prospective study of neuropsychological dysfunction following carotid endarterectomy. *Arch Neurol* 59, 217-22 (2002).
24. Heyer, E.J. et al. A study of cognitive dysfunction in patients having carotid endarterectomy performed with regional anesthesia. *Anesth Analg* 107, 636-42 (2008).
25. Verhoeven, B.A. et al. Carotid atherosclerotic plaque characteristics are associated with microembolization during carotid endarterectomy and procedural outcome. *Stroke* 36, 1735-40 (2005).
26. Gaunt, M.E. et al. Clinical relevance of intraoperative embolization detected by transcranial Doppler ultrasonography during carotid endarterectomy: a prospective study of 100 patients. *Br J Surg* 81, 1435-9 (1994).
27. Nosan, D.K., Gomez, C.R., Boyd, J.H., Boone, K.E. & Maves, M.D. Intraoperative transcranial Doppler ultrasound in head and neck surgery: a preliminary report. *Am J Otolaryngol* 19, 223-7 (1998).
28. Atik, M.A., Ates, M., Akkus, N.I., Altundag, O. & Altundag, K. Preoperative Doppler sonography for prevention of perioperative stroke in head and neck cancer patients undergoing neck dissection: is it beneficial? *J Clin Ultrasound* 35, 38-9 (2007).
29. Folstein, M.F., Folstein, S.E. & McHugh, P.R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12, 189-98 (1975).

30. Bernstein, J.H., Prather, P.A. & Rey-Casserly, C. Neuropsychological assessment in preoperative and postoperative evaluation. *Neurosurg Clin N Am* 6, 443-54 (1995).
31. MacLeod, C.M. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull* 109, 163-203 (1991).
32. Lezak, M.D. Neuropsychological assessment in behavioral toxicology--developing techniques and interpretative issues. *Scand J Work Environ Health* 10 Suppl 1, 25-9 (1984).
33. Rasmussen, L.S. et al. The assessment of postoperative cognitive function. *Acta Anaesthesiol Scand* 45, 275-89 (2001).
34. Engelhard, K. & Werner, C. [Postoperative cognitive dysfunction]. *Anaesthesist* 54, 588-94 (2005).
35. O'Keeffe, S.T. & Ni Chonchubhair, A. Postoperative delirium in the elderly. *Br J Anaesth* 73, 673-87 (1994).
36. Newman, M.F. et al. Longitudinal assessment of neurocognitive function after coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 344, 395-402 (2001).
37. Newman, M.F. et al. Central nervous system injury associated with cardiac surgery. *Lancet* 368, 694-703 (2006).
38. Newman, S., Stygall, J., Hirani, S., Shaefi, S. & Maze, M. Postoperative cognitive dysfunction after noncardiac surgery: a systematic review. *Anesthesiology* 106, 572-90 (2007).
39. Roach, G.W. et al. Adverse cerebral outcomes after coronary bypass surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group and the Ischemia Research and Education Foundation Investigators. *N Engl J Med* 335, 1857-63 (1996).
40. Wareing, T.H. et al. Strategy for the reduction of stroke incidence in cardiac surgical patients. *Ann Thorac Surg* 55, 1400-7; discussion 1407-8 (1993).
41. Silverstein, J.H., Steinmetz, J., Reichenberg, A., Harvey, P.D. & Rasmussen, L.S. Postoperative cognitive dysfunction in patients with preoperative cognitive impairment: which domains are most vulnerable? *Anesthesiology* 106, 431-5 (2007).
42. Dupuis, G. et al. Coronary artery bypass graft surgery and cognitive performance. *Am J Crit Care* 15, 471-8; quiz 479 (2006).
43. Ho, P.M. et al. Predictors of cognitive decline following coronary artery bypass graft surgery. *Ann Thorac Surg* 77, 597-603; discussion 603 (2004).
44. Van Dijk, D. et al. Cognitive outcome after off-pump and on-pump coronary artery bypass graft surgery: a randomized trial. *Jama* 287, 1405-12 (2002).
45. Hughes, D., Bowes, J.B. & Brown, M.W. Changes in memory following general or spinal anaesthesia for hip arthroplasty. *Anaesthesia* 43, 114-7 (1988).

46. Canet, J. et al. Cognitive dysfunction after minor surgery in the elderly. *Acta Anaesthesiol Scand* 47, 1204-10 (2003).
47. Liebold, A. et al. Effect of closed minimized cardiopulmonary bypass on cerebral tissue oxygenation and microembolization. *J Thorac Cardiovasc Surg* 131, 268-76 (2006).
48. Brown, W.R., Moody, D.M., Challa, V.R., Stump, D.A. & Hammon, J.W. Longer duration of cardiopulmonary bypass is associated with greater numbers of cerebral microemboli. *Stroke* 31, 707-13 (2000).
49. Crawley, F. et al. Comparison of microembolism detected by transcranial Doppler and neuropsychological sequelae of carotid surgery and percutaneous transluminal angioplasty. *Stroke* 31, 1329-34 (2000).
50. Bossema, E.R., Brand, N., Moll, F.L., Ackerstaff, R.G. & van Doornen, L.J. Perioperative microembolism is not associated with cognitive outcome three months after carotid endarterectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 29, 262-8 (2005).
51. Ackerstaff, R.G. et al. Association of intraoperative transcranial doppler monitoring variables with stroke from carotid endarterectomy. *Stroke* 31, 1817-23 (2000).
52. Skjelland, M. et al. Cerebral microemboli and brain injury during carotid artery endarterectomy and stenting. *Stroke* 40, 230-4 (2009).
53. Sherman, D.G., Hart, R.G. & Easton, J.D. Abrupt change in head position and cerebral infarction. *Stroke* 12, 2-6 (1981).
54. Schafer, B.W. & Heizmann, C.W. The S100 family of EF-hand calcium-binding proteins: functions and pathology. *Trends Biochem Sci* 21, 134-40 (1996).
55. Westaby, S. et al. Serum S100 protein: a potential marker for cerebral events during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 61, 88-92 (1996).
56. Snyder-Ramos, S.A. et al. Cerebral and extracerebral release of protein S100B in cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 59, 344-9 (2004).
57. Johnsson, P. et al. Cerebral complications after cardiac surgery assessed by S-100 and NSE levels in blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 9, 694-9 (1995).
58. Wong, C. & Bonser, R.S. Serum S-100 protein in stroke and cardiac surgery. *Stroke* 29, 2446-7 (1998).
59. Linstedt, U., Kropp, P., Moller, C. & Zenz, M. [Diagnostic value of s-100 protein and neuron-specific enolase as serum markers for cerebral deficiency after general anesthesia. Study in patient with hip or knee replacement]. *Anaesthesist* 49, 887-92 (2000).
60. Ishibashi, H. & Funakoshi, Y. Serum S-100B protein levels in left- and right-hemisphere strokes. *J Clin Neurosci* 15, 520-5 (2008).

61. Korfias, S. et al. Serum S-100B protein monitoring in patients with severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med* 33, 255-60 (2007).
62. Williams-Russo, P., Sharrock, N.E., Mattis, S., Szatrowski, T.P. & Charlson, M.E. Cognitive effects after epidural vs general anesthesia in older adults. A randomized trial. *Jama* 274, 44-50 (1995).
63. Wu, C.L., Hsu, W., Richman, J.M. & Raja, S.N. Postoperative cognitive function as an outcome of regional anesthesia and analgesia. *Reg Anesth Pain Med* 29, 257-68 (2004).
64. Rasmussen, L.S. et al. Does anaesthesia cause postoperative cognitive dysfunction? A randomised study of regional versus general anaesthesia in 438 elderly patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 47, 260-6 (2003).
65. Rasmussen, L.S., Steentoft, A., Rasmussen, H., Kristensen, P.A. & Moller, J.T. Benzodiazepines and postoperative cognitive dysfunction in the elderly. ISPOCD Group. International Study of Postoperative Cognitive Dysfunction. *Br J Anaesth* 83, 585-9 (1999).
66. Marcantonio, E.R. et al. The relationship of postoperative delirium with psychoactive medications. *Jama* 272, 1518-22 (1994).
67. Ancelin, M.L. et al. Exposure to anaesthetic agents, cognitive functioning and depressive symptomatology in the elderly. *Br J Psychiatry* 178, 360-6 (2001).
68. Jevtovic-Todorovic, V., Beals, J., Benshoff, N. & Olney, J.W. Prolonged exposure to inhalational anesthetic nitrous oxide kills neurons in adult rat brain. *Neuroscience* 122, 609-16 (2003).
69. Baughman, V.L., Hoffman, W.E., Miletich, D.J., Albrecht, R.F. & Thomas, C. Neurologic outcome in rats following incomplete cerebral ischemia during halothane, isoflurane, or N₂O. *Anesthesiology* 69, 192-8 (1988).
70. Payne, R.S., Akca, O., Roewer, N., Schurr, A. & Kehl, F. Sevoflurane-induced preconditioning protects against cerebral ischemic neuronal damage in rats. *Brain Res* 1034, 147-52 (2005).
71. Nussmeier, N.A., Arlund, C. & Slogoff, S. Neuropsychiatric complications after cardiopulmonary bypass: cerebral protection by a barbiturate. *Anesthesiology* 64, 165-70 (1986).
72. Morrison, R.S. et al. Relationship between pain and opioid analgesics on the development of delirium following hip fracture. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 58, 76-81 (2003).
73. Wang, Y., Sands, L.P., Vaurio, L., Mullen, E.A. & Leung, J.M. The effects of postoperative pain and its management on postoperative cognitive dysfunction. *Am J Geriatr Psychiatry* 15, 50-9 (2007).

74. Wilkinson, H.A. Neuropsychological dysfunction in the absence of structural evidence for cerebral ischemia after uncomplicated carotid endarterectomy. *Neurosurgery* 59, E1152; author reply E1152 (2006).

7 Anhang

7.1 Patientenaufklärungsbogen

Untersuchung der Kopfgefäße mittels Ultraschall bei HNO-Patienten während einer Neck dissection Operation.

Sehr geehrter Patient/ sehr geehrte Patientin,

sie müssen sich in den nächsten Tagen einer Operation am Hals unterziehen. Bei dieser Operation wird verzichtbares Gewebe, welches evtl. mit Tumor befallen sein könnte, entfernt. Dazu gehören auch die Entfernung von Venen und die Entfernung des Gewebes um Arterien. Der Operateur hat Sie über die Risiken dieses Eingriffes aufgeklärt. Der Anästhesist hat mit Ihnen das geplante Narkoseverfahren besprochen.

Es hat sich gezeigt, dass Operationen am Herzen sowie der Halsschlagader ein erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall darstellen. Bei der bei Ihnen geplanten Operation wird evtl. Tumorgewebe im Bereich der Halsschlagader entfernt. Bisherige Studien konnten dabei keine erhöhtes Risiko für einen Schlaganfall zeigen. Man konnte aber mit einer Ultraschallsonde verkalkte Gefäßwände und kleine Blutklumpen in der Blutbahn nachweisen. Durch die Ultraschalluntersuchung der Gefäße des Kopfes kann man diese Blutklumpen zählen und Erkenntnisse erlangen ob sie eine Gefahr für einen späteren Schlaganfall darstellen. Dazu ist eine Ultraschalluntersuchung und eine etwa 30minütige neurologische Befunderhebung am Vortag der Operation notwendig. Nach dem Aufwachen aus der Narkose kommen sie zur weiteren Überwachung in den Aufwachraum. Am ersten pooperativen Tag erfolgt die Zweite neurologische Untersuchung. Ungefähr 12 Monate nach der Operation erfolgt eine dritte, abschließende neurologische Untersuchung.

Wir bitten Sie, an dieser klinischen Studie teilzunehmen und uns die erhobenen Daten zur Verfügung zu stellen. Hierdurch können wir in Zukunft das Risiko für Komplikationen bei dieser Operation besser einschätzen und somit die Betreuung weiter verbessern. Wir verpflichten uns zusammenfassend zu folgenden Punkten:

1. Die Narkose wird sich bei Ihnen in keiner Weise von dem in unsere Klinik üblichen Vorgehen unterscheiden. Das normale Vorgehen der Operateure und des Anästhesisten wird in keiner Weise behindert.
2. Ihre Zustimmung oder Ablehnung wird weder die Narkose noch die Operation in irgendeiner Weise beeinflussen.
3. Es entstehen durch die Untersuchung keine zusätzliche Gefahren für Sie
4. Alle erhobenen Daten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre Daten werden streng anonym ausgewertet. Dazu ist Ihre Zustimmung notwendig.
5. Sie können jederzeit, auch nach Beginn der Untersuchung ohne Nennung von Gründen Ihre Zustimmung zurückziehen ohne dass sich daraus irgendeine Nachteil für Sie ergibt.

Ich bin von _____ über die geplante Untersuchung ausreichend informiert worden und bin zur Teilnahme bereit. Die erhobenen Daten dürfen anonym ausgewertet werden und in wissenschaftlichen Arbeiten präsentiert werden. Alle Fragen wurden mir ausführlich beantwortet.

Kiel, den _____

Patient/ in

Arzt/ Ärztin

7.2 NIH Stroke Scale

		Wert
1a	Bewusstseinslage (Vigilanz) [0-3]	
1b	Orientierung [0-2]	
1c	Befolgung von Aufforderungen [0-2]	
2	Blickbewegungen (Okulomotorik) [0-2]	
3	Gesichtsfeld [0-3]	
4	Fazialisparese [0-3]	
5	Motorik Arme [0-4]	linker Arm
		rechter Arm
6	Motorik Beine [0-4]	linkes Bein
		rechtes Bein
7	Extremitätenataxie [0-2]	
8	Sensibilität [0-2]	
9	Sprache [0-3]	
10	Dysarthrie [0-2]	
11	Auslöschung, Nichtbeachten (Neglect) [0-2]	
Gesamtpunktwert SUMME (0-42)		

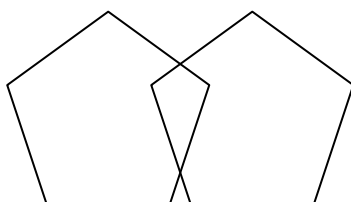
7.3 Mini Mental Status Test (MMST)

			Punkte
I. Orientierung: Zeit (z.B. Welchen Tag haben wir heute?) Ort (z.B. Wo sind wir jetzt?)	(1) Datum	1	0
	(2) Jahreszeit	1	0
	(3) Jahr	1	0
	(4) Wochentag	1	0
	(5) Monat	1	0
	(6) Bundesland	1	0
	(7) Land	1	0
	(8) Stadt	1	0
	(9) Klink	1	0
	(10) Stockwerk	1	0
Summe (max. 10):			
II. Merkfähigkeit: (Der Untersucher nennt die Gegenstände und fordert auf, diese zu wiederholen)	(11) Zitrone	1	0
	(12) Schlüssel	1	0
	(13) Ball	1	0
	Summe (max. 3):		
III. Aufmerksamkeit und Rechnen: (Preis rückwärts buchstabieren)	(14) „S“	1	0
	(15) „I“	1	0
	(16) „E“	1	0
	(17) „R“	1	0
	(18) „P“	1	0
	Summe (max. 5):		
IV. Gedächtnis: (Was waren die Dinge, die Sie sich vorher gemerkt haben?)	(19) Zitrone	1	0
	(20) Schlüssel	1	0
	(21) Ball	1	0
	Summe (max. 3):		
V. Sprache:	(22) Armbanduhr benennen	1	0
	(23) Bleistift benennen	1	0

	(24) Nachsprechen des Satzes: „Kein wenn oder aber.“	1	0
	(25) Blatt Papier in die rechte Hand nehmen	1	0
	(26) in der Mitte falten	1	0
	(27) auf den Boden legen	1	0
	(28) Anweisung vorlesen und befolgen: „Bitte schließen Sie die Augen.“	1	0
	(29) Schreiben eines vollständigen Satzes	1 1	0 0
	(30) Fünfecke nachzeichnen: (siehe Zeichnung unten)	1	0
	Summe (max. 9):		

Gesamtsumme (0-max. 30):

Fünfeck:



7.4 RAVLT-Test:

Liste A	Dg1	Dg2	Dg3	Dg4	Dg5	Liste B	I	Dg6	Dg7	W	
1 Trommel						Tisch					
2 Vorhang						Förster					
3 Glocke						Vogel					
4 Kaffee						Schuh					
5 Schule						Ofen					
6 Eltern						Berg					
7 Mond						Handtuch					
8 Garten						Brille					
9 Hut						Wolke					
10 Bauer						Boot					
11 Nase						Lamm					
12 Truthahn						Gewehr					
13 Farbe						Bleistift					
14 Haus						Kirsche					
15 Fluß						Arm					
16											
17											
18											
Richtige						Richtige					
FP						FP					
P						P					
Leistungs- scores	Summe Dg 1-5:								Dg5-Dg6	Dg5-Dg7	W-F
Fehlerscores	Summe FP										Summe In
	Summe P										

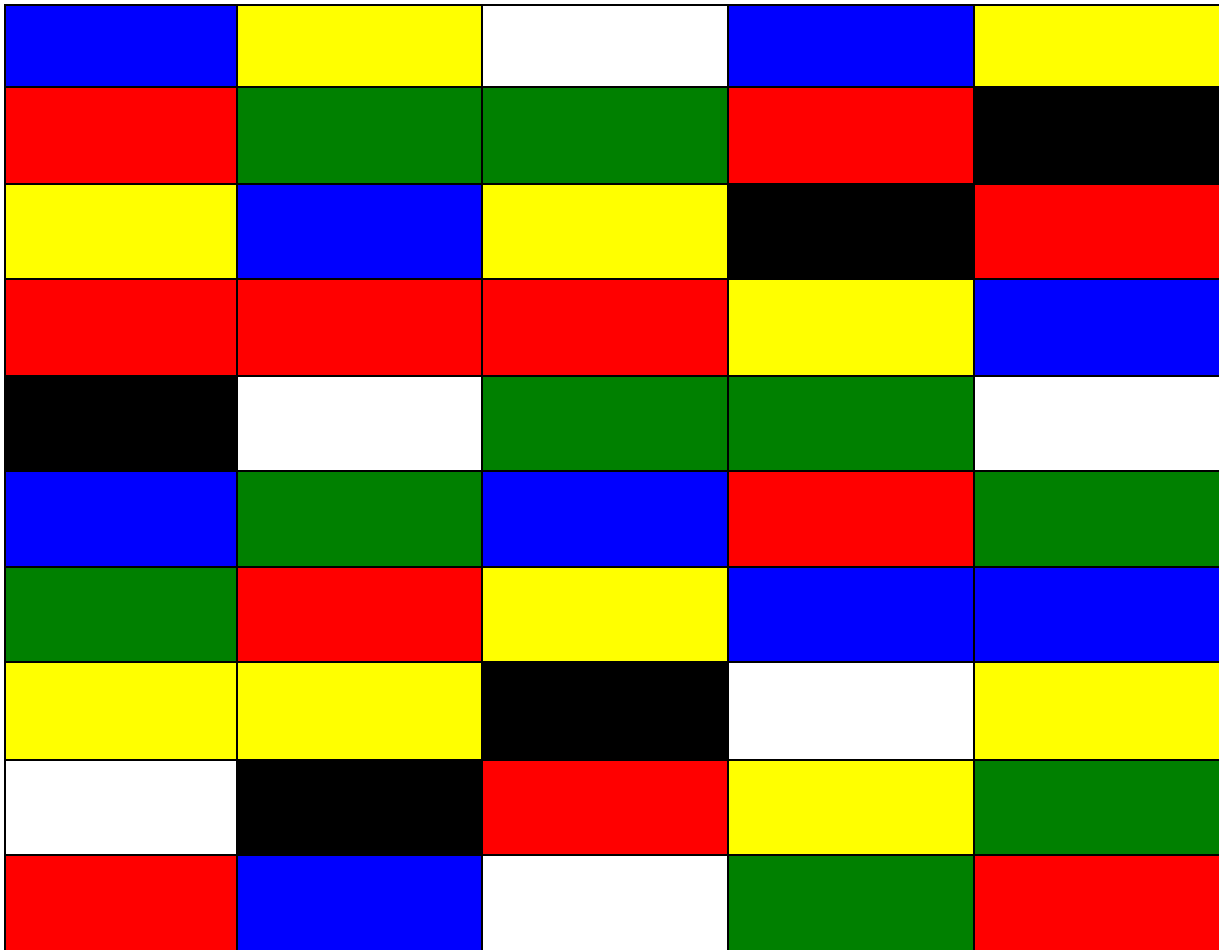
7.5 Stroop Test7.5.1 Stroop Test 1.Lauf:Vorlesen der Wörter

gelb	gelb	blau	blau	gelb
grün	grün	grün	rot	gelb
grün	weiss	gelb	blau	rot
schwarz	rot	rot	gelb	blau
rot	blau	rot	grün	rot
grün	grün	blau	rot	grün
weiss	gelb	gelb	blau	blau
rot	gelb	grün	grün	gelb
blau	rot	rot	gelb	grün
rot	blau	blau	grün	rot

Fehler: _____

Selbstkorrigierte Fehler: _____

Zeit: _____

7.5 Stroop Test7.5.2 Stroop Test 2. Lauf:Vorlesen der Farben

Fehler: _____

Selbstkorrigierte Fehler: _____

Zeit: _____

7.5 Stroop Test7.5.3 Stroop Test 3.Lauf:Farbe des Wortes

schwarz	rot	gelb	grün	gelb
rot	weiss	blau	weiss	schwarz
schwarz	rot	grün	rot	schwarz
gelb	schwarz	grün	weiss	rot
blau	blau	schwarz	gelb	blau
gelb	gelb	weiss	schwarz	weiss
gelb	rot	rot	rot	rot
grün	blau	gelb	weiss	grün
weiss	grün	blau	gelb	blau
gelb	schwarz	schwarz	grün	gelb

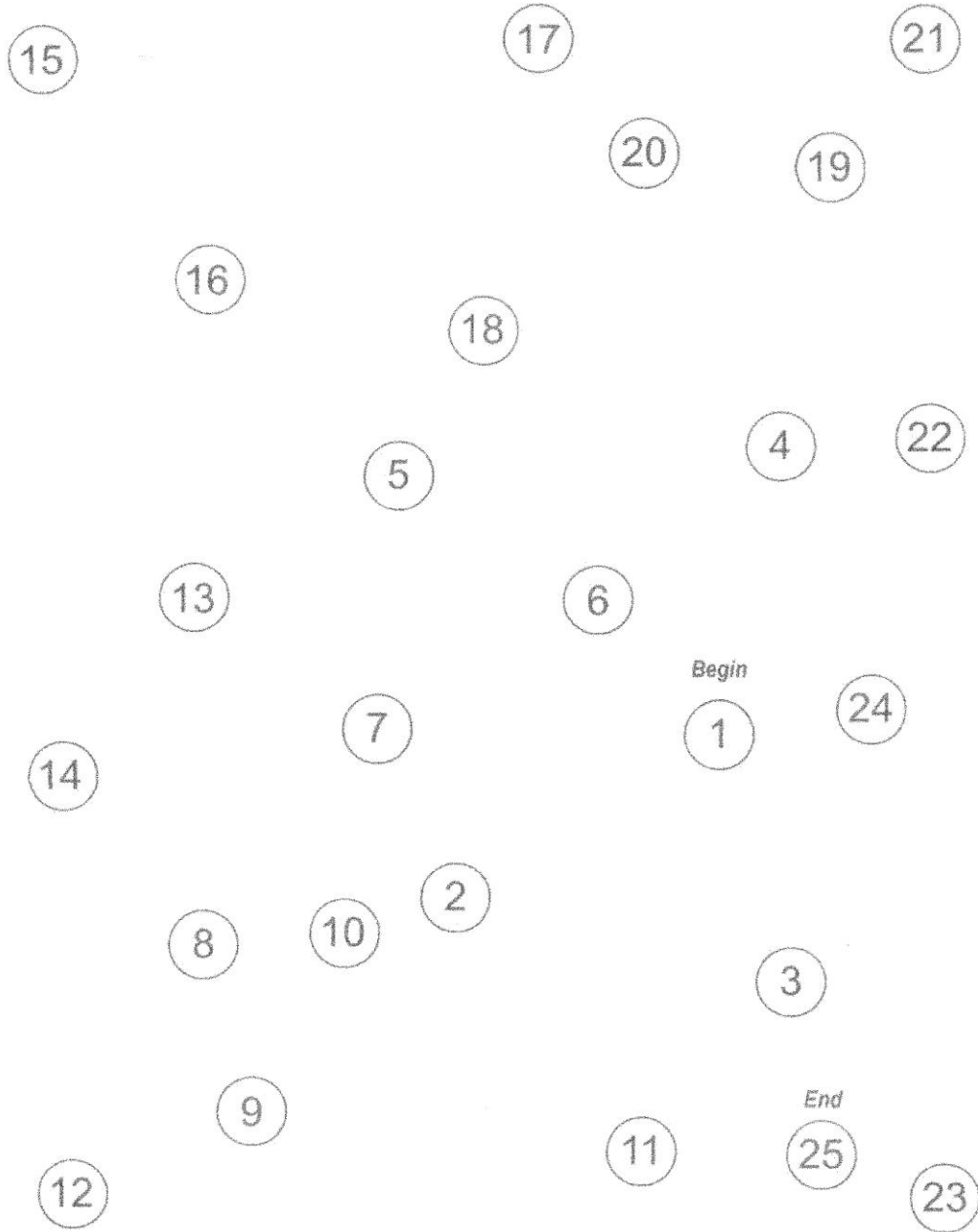
Fehler: _____

Selbstkorrigierte Fehler: _____

Zeit in Sekunden: _____

7.6 Trail Making Test

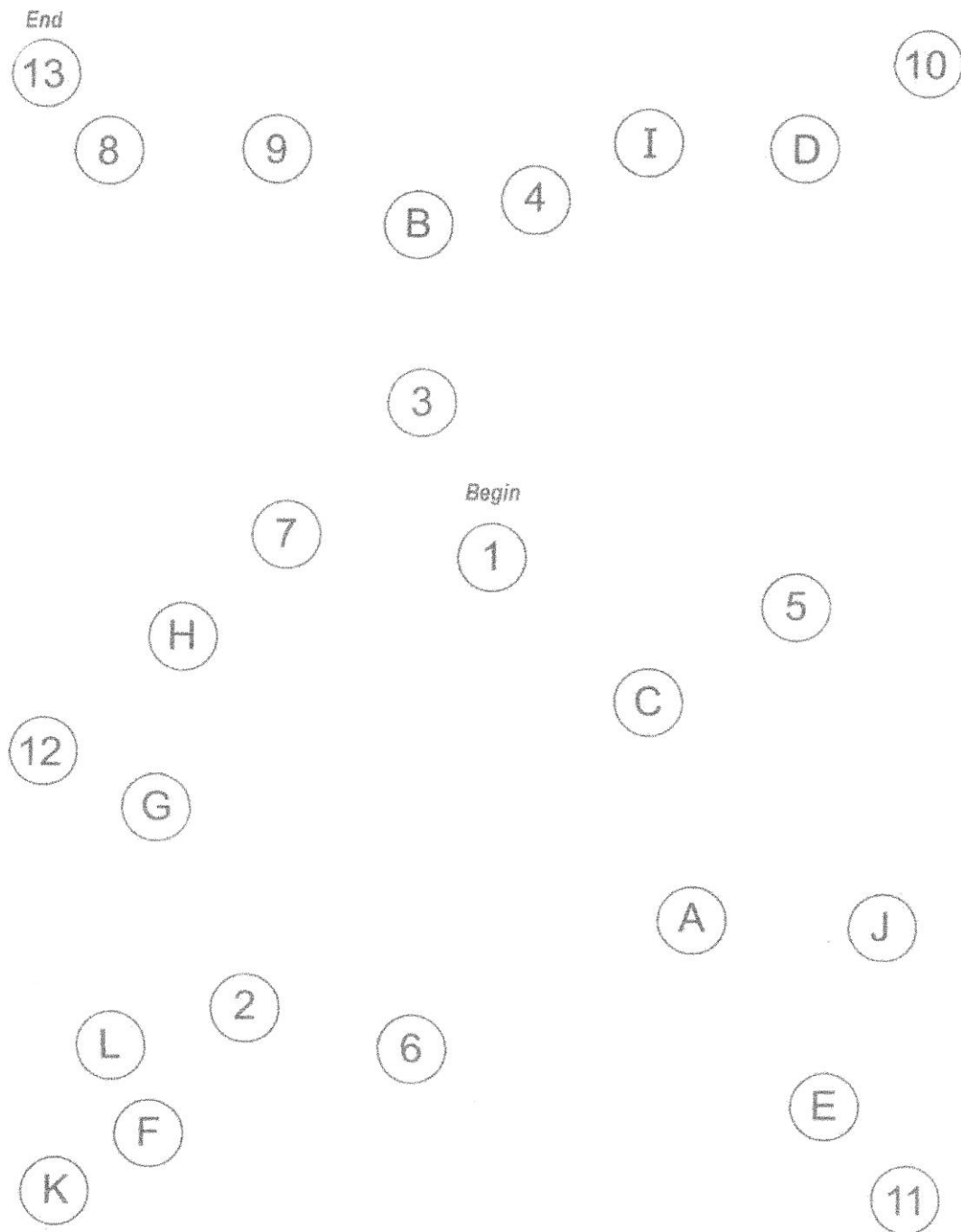
7.6.1 Trail Making Test A



Zeit in Sekunden: _____

7.6 Trail Making Test

7.6.2 Trail Making Test B



Zeit in Sekunden: _____

7.7 Digit Symbol Substitution Test

10. Zahlen-Symbol-Test

Punkte 90"

1	2	3	4	5	6	7	8	9
—	⊥	⊐	⊎	⊔	○	∧	×	≡

Beispiel

2	1	3	7	2	4	8	2	1	3	2	1	4	2	3	5	2	3	1	4	5	6	3	1	4
⊥	⊎	⊐																						
1	5	4	2	7	6	3	5	7	2	8	5	4	6	3	7	2	8	1	9	5	8	4	7	3
6	2	5	1	9	2	8	3	7	4	6	5	9	4	8	3	7	2	6	1	5	4	6	3	7
9	2	8	1	7	9	4	6	8	5	9	7	1	8	5	2	9	4	8	6	3	7	9	8	6

Testergebnis binnen 90 Sekunden (max. 93 Punkte):

Korrekte Antworten: _____

7.8 Wortlisten7.8.1 Wortliste A

	<u>Wortliste</u> A	<u>Interferenzliste</u> B	<u>Wiedererkennungsliste A</u>
	Vorhang	Locke	
1	Trommel	Tisch	Sonne
2	Vorhang	Förster	Boot
3	Glocke	Vogel	Vase
4	Kaffee	Schuh	Farbe
5	Schule	Ofen	Glocke
6	Eltern	Berg	Ofen
7	Mond	Handtuch	Lehrer
8	Garten	Brille	Kuh
9	Hut	Wolke	Hut
10	Bauer	Boot	Schuh
11	Nase	Lamm	Schule
12	Truthahn	Gewehr	Fenster
13	Farbe	Bleistift	Förster
14	Haus	Kirsche	Mond
15	Fluß	Arm	Tisch
			Fisch
			Kuchen
			Lamm
			Nase
			Garbe
			Bleistift
			Maus
			Wolke
			Kaffee
			Jäger
			Fluß
			Gewehr
			Stille
			See
			Haus
			Handtuch
			Mut
			Mauer
			Truthahn
			Vogel
			Bein
			Brille
			Schaf
			Garten
			Warten
			Eltern
			Pauke
			Berg
			Trommel
			Kinder
			Bauer
			Arm
			Kirsche

7.8 Wortlisten7.8.2 Wortliste C

	<u>Wortliste</u> C	<u>Interferenzliste</u> B	<u>Wiedererkennungsliste</u> C
	Stadt		Wonne
1	Geige	Tisch	Flöte
2	Fenster	Förster	Boot
3	Lampe	Vogel	Riese
4	Museum	Schuh	Zunge
5	Tee	Ofen	Ofen
6	Reise	Berg	Fenster
7	Sonne	Handtuch	Licht
8	Wiese	Brille	Kuh
9	Treppe	Wolke	Reise
10	Maurer	Boot	Schuh
11	Zunge	Lamm	Treppe
12	Tiger	Gewehr	Urlaub
13	Musik	Bleistift	Förster
14	Stadt	Kirsche	Lampe
15	See	Arm	Tisch
			Fisch
			Gras
			Lamm
			Maurer
			Neige
			Bleistift
			Klee
			Wolke
			Wiese
			Jäger
			Sonne
			Gewehr
			Stille
			Glas
			Museum
			Handtuch
			Mauer
			Sieger
			Musik
			Vogel
			Bein
			Brille
			Schaf
			Tiger
			Ramp
			See
			Stufe
			Berg
			Geige
			Löwe
			Tee
			Arm
			Kirsche

7.8 Wortlisten7.8.3 Wortliste D

	<u>Wortliste</u> D	<u>Interferenzliste</u> B	<u>Wiedererkennungsliste D</u>
	Seil		Norm
1	Horn	Tisch	Geweih
2	Tür	Förster	Boot
3	Seil	Vogel	Hund
4	Gericht	Schuh	Gans
5	Kakao	Ofen	Ofen
6	Wagen	Berg	Horn
7	Sterne	Handtuch	Huhn
8	Baum	Brille	Kuh
9	Mantel	Wolke	Tür
10	Pfarrer	Boot	Schuh
11	Mund	Lamm	Sterne
12	Gans	Gewehr	Fenster
13	Form	Bleistift	Förster
14	Land	Kirsche	Wagen
15	Regen	Arm	Tisch
			Fisch
			Wald
			Lamm
			Kakao
			Beil
			Bleistift
			Mandel
			Wolke
			Baum
			Jäger
			Pfarrer
			Gewehr
			Stille
			Auto
			Form
			Handtuch
			Gesicht
			Handtuch
			Regen
			Vogel
			Bein
			Brille
			Schaf
			Gericht
			Degen
			Mund
			Milch
			Berg
			Land
			Jacke
			Mantel
			Arm
			Kirsche

7.9 Votum der Ethik-Kommission

MEDIZINISCHE FAKULTÄT
DER CHRISTIAN-ALBRECHTS-UNIVERSITÄT ZU KIEL



ETHIK-KOMMISSION

Klinik für Anästhesiologie und
Operative Intensivmedizin

Universitäts-Kinderklinik · Schwanenweg 20 · 24105 Kiel

26. APR 2007

Schwanenweg 20
D-24105 Kiel

Herrn
Prof. Dr. J. Scholz,
Dr. J. Leiendecker
Klinik für Anästhesiologie und
operative Intensivmedizin
Schwanenweg 21
24105 Kiel

Telefon 04 31 / 597-18 09
Telefax 04 31 / 597-18 31

Datum: 24.04.2007

*P.D. Bein
Dr. Leiendecker*

AZ.: A 119/07

Studienplan:

Neuropsychologische Testung und Untersuchungen mittels transkranieller Dopplersonographie bei HNO-Patienten während Neck dissection im Vergleich zu einer Kontrollgruppe

Studienplan, Aufklärungsbogen und Einverständniserklärung für Patienten und Kontrollen

Antragsteller:

Prof. Dr. med. J. Scholz, Dr. med. J. Leiendecker, Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin, UKSH, Campus Kiel

Datum des

Antrages: 06.03.2007

Datum des über-

arb. Antrages: 21.04.2007

V o t u m

Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel hat die zu dem oben bezeichneten Versuchsplan eingereichten Unterlagen auf mögliche berufsethische und berufsrechtliche Bedenken hin überprüft. Die Kommission stimmt darin überein, daß gegen die Durchführung der Studie nunmehr keine Bedenken bestehen.

Es wird darauf hingewiesen, daß künftig eventuell für zweckmäßig und notwendig erachtete Änderungen und Erweiterungen des Versuchsplanes der Ethik-Kommission anzuzeigen sind und gegebenenfalls eine erneute Beratung erforderlich machen.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, muß die Kommission umgehend benachrichtigt werden.

Nach Abschluß der Studie erbittet die Kommission einen kurzen Bericht mit einem Hinweis, ob im Laufe der Studie ethische oder juristische Probleme aufgetreten sind.

J. Schaub

Prof. Dr. med. Jürgen Schaub
Vorsitzender der Ethik-Kommission
der Medizinischen Fakultät der CAU zu Kiel

Danksagung

Als erstes möchte ich mich bedanken bei Herrn Professor Dr. M. Steinfath, dem kommissarischen Direktor der Anästhesiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holsteins, Campus Kiel, der mir die Möglichkeit gab, meine Dissertation in seiner Abteilung zu erstellen.

Ich danke meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. B. Bein, der mir mit seinem Fachwissen, seinen wertvollen Ratschlägen und seiner unermüdlichen Geduld zur Seite stand.

Bedanken möchte ich mich auch bei Frau Professor Dr. P. Ambrosch, die es mir ermöglichte, Patienten in Ihrer Klinik zu untersuchen.

Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Jörn Leiendecker, der mit seiner Betreuung und seinem Engagement einen sehr großen Anteil am Zustandekommen dieser Dissertation hat. Ohne seine Anleitung, auch nach der Beendigung des Arbeitsverhältnisses, wäre eine Fertigstellung nicht möglich gewesen.

Des Weiteren bedanke ich mich auch bei Frau Betz, einer ehemaligen Mitarbeiterin des anästhesiologischen Labors, die mich bei praktischen Fragen und Problemen im Labor unterstützte.

Weiterhin gilt mein Dank meiner lieben Freundin Frau Dr. Veronika Günther, mit der mich ein langes gemeinsames Studiums verbindet und die mich stets motivierte diese Arbeit fertigzustellen.

Auch bedanken möchte ich mich bei Herrn Volker Nissen, einem guten Freund der Familie, der meine vielen „Word- und Grafik-Fragen“ klären konnte und in Zeiten der größten Not, als mein Laptop den Dienst verweigerte, meine doch leicht angespannten Nerven beruhigte und eine Lösung fand.

Lebenslauf

Ann-Kristin Börner
Zürichbergstrasse 30
8032 Zürich
Tel.: +41 76-326 6440
Email: ak-boerner@web.de

**Persönliche
Angaben**

- geboren am 27.01.1985 in Hamburg
- Staatsangehörigkeit: deutsch
- Eltern: Petra Börner geb. Thomsen
(Rechtsanwaltsgehilfin)
Hans-Peter Börner (Dipl. Kaufmann)

**Schulbildung
1991 - 1995**

- Grund- und Hauptschule Hamburg, Eppendorf

1995 - 2004

- Bernstorff Gymnasium Satrup
Abschluss: Abitur; Note: 1,7

**Studium
2004 - 2010**

- Medizinstudium an der medizinischen Fakultät der
Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

23.08.2006

- Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung

Dezember 2010

- Zweites Staatsexamen; Note: 1,5

Januar - Juni 2012

- Fortführen der Dissertation

Pflegepraktika

02.03. - 31.03.2005
18.07. - 11.09.2005

- Pflegedienstpraktikum, Diakonissenanstalt zu Flensburg
- Pflegedienstpraktikum, Lubinus Clinicum GmbH & Co. KG, Kiel

Famulaturen

12.02. - 25.02.2007

- Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

27.02. - 12.03.2007

- Klinik für Gynäkologie und Geburtshilfe, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

13.08. - 23.09.2007

- Allgemeinchirurgie, Pretoria Academic Hospital, Pretoria, Südafrika

04.08. - 31.08.2008

- Praxis für Kardiologie, Dr. Bittrich, Lima, Peru

16.02. - 15.03.2009

- Neurochirurgie, Hôpital Henri Mondor, Paris

Praktisches Jahr

31.08. - 20.12.2009

- 1. Terial Chirurgie, Imland Klinik Rendsburg

21.12. - 11.04.2010

- 2. Terial Wahlfach, HNO, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

12.04. - 01.08.2010

- 3. Terial Innere Medizin, Diakonissenanstalt zu Flensburg

Berufliche Erfahrung

15.06.2011 -
30.06.2012

- Anstellung als Assistenzärztin in der Klinik für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel

01.07.2012 bis heute

- Anstellung als Assistenzärztin in dem Institut für Anästhesiologie am UniversitätsSpital Zürich, Schweiz

Zürich, den 10.05.2013